(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0116478
(43) 공개일자 2021년09월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/705 (2006.01) *A61K 35/17* (2014.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07K 14/725* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01) *C12N 15/62* (2006.01)
C12N 5/0783 (2010.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/705 (2013.01)
A61K 35/17 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7022271
(22) 출원일자(국제) 2020년01월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년07월15일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2020/071947
(87) 국제공개번호 WO 2020/147708
국제공개일자 2020년07월23일
(30) 우선권주장
PCT/CN2019/071609 2019년01월14일 중국(CN)

(71) 출원인
난징 레전드 바이오테크 씨오., 엘티디.
중국 211100 지앙수 난징 지앙닝 디스트릭트 롱미안 애비뉴 넘버 568 빌딩 오브 난징 라이프 사이언스 타운 넘버 6
(72) 발명자
젱, 밍
미국 75063 텍사스주 어빙 로킹엄 드라이브 812
장, 후이후이
중국 211100 지앙수 난징 지앙닝 디스트릭트 리유안 로드 넘버 88 골프 인터네셔널 가든 9티에이치 빌딩 룸 203
(74) 대리인
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 46 항

(54) 발명의 명칭 **키메라 수용체 폴리펩티드 및 이의 용도**

(57) 요 약

a) 세포외 표적 결합 도메인; b) 세포외 TCR 결합 도메인; c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및/또는 d) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 또한 이러한 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 및 이러한 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현하는 면역 세포 및 이의 용도가 제공된다.

(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 14/7051 (2013.01)
C07K 16/2809 (2013.01)
C07K 16/2878 (2013.01)
C12N 15/62 (2013.01)
C12N 5/0636 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/569 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

a) 세포외 표적 결합 도메인;

b) 세포외 TCR 결합 도메인;

c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및

d) 선택적으로 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인

을 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

청구항 2

제1항에 있어서,

세포외 TCR 결합 도메인은 TCRα, TCRβ, TCRγ, TCRδ, CD3ε, CD3δ, CD3γ, 및 CD3ζ로 구성되는 군으로부터 선택되는 TCR 서브유닛을 특이적으로 인식하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

청구항 3

제2항에 있어서,

TCR 항원 결합 도메인은 CD3 복합체, 또는 TCRγ/δ의 세포외 도메인을 특이적으로 인식하는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서,

TCR 항원 결합 도메인은 단일쇄 Fv(scFv) 또는 단일 도메인 항체(sdAb)인, 키메라 수용체 폴리펩티드.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

세포외 TCR 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

키메라 수용체 폴리펩티드는 제1 TCR 서브유닛 또는 제2 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

청구항 7

제6항에 있어서,

키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

키메라 수용체 폴리펩티드는 세포내 공동-자극 도메인을 포함하지 않는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 상이한, 키메라 수용체 폴리펩티드.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

제1 TCR 서브유닛은 CD3ε인, 키메라 수용체 폴리펩티드.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

제2 TCR 서브유닛은 CD3ε인, 키메라 수용체 폴리펩티드.

청구항 12

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 동일한, 키메라 수용체 폴리펩티드.

청구항 13

제12항에 있어서,

키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인은 CD3ε의 막통과 도메인을 포함하며, 키메라 수용체 폴리펩티드의 세포내 도메인은 CD3ε의 세포내 도메인을 포함하는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

청구항 14

제12항에 있어서,

키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인은 CD3γ의 막통과 도메인을 포함하며, 키메라 수용체 폴리펩티드의 세포내 도메인은 CD3γ의 세포내 도메인을 포함하는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

청구항 15

제12항에 있어서,

키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인은 CD3δ의 막통과 도메인을 포함하며, 키메라 수용체 폴리펩티드의 세포내 도메인은 CD3δ의 세포내 도메인을 포함하는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

청구항 16

제12항에 있어서,

키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인은 TCRα의 막통과 도메인을 포함하며, 키메라 수용체 폴리펩티드의 세포내 도메인은 TCRα의 세포내 도메인을 포함하는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

청구항 17

제12항에 있어서,

키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인은 TCRβ의 막통과 도메인을 포함하며, 키메라 수용체 폴리펩티드의 세포내 도메인은 TCRβ의 세포내 도메인을 포함하는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

청구항 18

제12항에 있어서,

키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인은 TCRγ의 막통과 도메인을 포함하며, 키메라 수용체 폴리펩티드의

세포내 도메인은 TCRγ의 세포내 도메인을 포함하는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

청구항 19

제12항에 있어서,

키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인은 TCRδ의 막통과 도메인을 포함하며, 키메라 수용체 폴리펩티드의 세포내 도메인은 TCRδ의 세포내 도메인을 포함하는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 N-말단인, 키메라 수용체 폴리펩티드.

청구항 21

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 C-말단인, 키메라 수용체 폴리펩티드.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

세포외 표적 결합 도메인은 표적 항원을 특이적으로 인식하는 표적 항원 결합 도메인을 포함하는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

청구항 23

제22항에 있어서,

표적 항원 결합 도메인은 scFv, sdAb, 또는 설계된 안키린 반복 단백질(DARPin)인, 키메라 수용체 폴리펩티드.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서,

세포외 표적 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인을 포함하는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

청구항 25

제24항에 있어서,

2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 각각 동일한 표적 항원을 특이적으로 인식하는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

청구항 26

제24항에 있어서,

2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 각각 상이한 표적 항원을 특이적으로 인식하는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

표적 항원은 BCMA, NY-ESO-1, VEGFR2, MAGE-A3, AFP, CD4, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CD38, CD70, CD123, CEA, EGFR(예컨대 EGFRvIII), GD2, GPC-2, GPC3, HER2, LILRB4, IL-13Rα2, IGF1R, 메소텔린(mesothelin), PSMA, ROR1, WT1, NKG2D, CLL1, TGFaRII, TGFbRII, CCR5, CXCR4, CCR4, HPV 관련 항원, 및 EBV 관련 항원(예컨대 LMP1 및 LMP2)으로 구성되는 군으로부터 선택되는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

청구항 28

제27항에 있어서,

표적 항원은 BCMA인, 키메라 수용체 폴리펩티드.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

세포외 표적 결합 도메인을 세포외 TCR 결합 도메인과 연결하는 제1 링커를 추가로 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

세포외 표적 결합 도메인 및/또는 세포외 TCR 결합 도메인을 막통과 도메인과 연결하는 제2 링커를 추가로 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드.

청구항 31

제29항 또는 제30항에 있어서,

제1 링커 및/또는 제2 링커는 GS 링커, α-나선형 링커, 글리신-알라닌 중합체 링커, 알라닌-세린 중합체 링커, 또는 IgG4-Fc 링커인, 키메라 수용체 폴리펩티드.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서,

N-말단에서 C-말단으로:

a) 선택적 신호 펩티드 - 세포외 표적 결합 도메인 - 선택적 제1 링커 - 세포외 TCR 결합 도메인 - 선택적 제2 링커 - 선택적 힌지 영역 - 막통과 도메인 - 세포내 도메인; 또는

b) 선택적 신호 펩티드 - 세포외 TCR 결합 도메인 - 선택적 제1 링커 - 세포외 표적 결합 도메인 - 선택적 제2 링커 - 선택적 힌지 영역 - 막통과 도메인 - 세포내 도메인

을 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항의 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 단리된 핵산.

청구항 34

제33항의 하나 이상의 핵산을 포함하는 핵산 벡터.

청구항 35

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항의 하나 이상의 키메라 수용체 폴리펩티드를 포함하는 단리된 면역 세포.

청구항 36

제35항에 있어서,

면역 세포는 2개 이상의 키메라 수용체 폴리펩티드를 포함하는, 단리된 면역 세포.

청구항 37

제33항의 핵산 또는 제34항의 핵산 벡터를 포함하는 단리된 면역 세포.

청구항 38

제35항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

단리된 면역 세포는 Tαβ 세포, Tγδ 세포, 효과기 T 세포, 메모리 T 세포, 세포독성 T 세포, T 헬퍼 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 조절 T 세포(Treg), 종양 침윤 림프구(TIL)로 구성되는 군으로부터 선택되는, 단리된 면역 세포.

청구항 39

제38항에 있어서,

T 세포인 단리된 면역 세포.

청구항 40

제35항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서,

키메라 항원 수용체(CAR)를 추가로 포함하는 단리된 면역 세포.

청구항 41

제35항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서,

조작된 TCR을 추가로 포함하는 단리된 면역 세포.

청구항 42

제35항 내지 제41항 중 어느 한 항의 단리된 면역 세포, 및 선택적으로 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 43

개체에서 질환을 치료하는 방법으로서, 제35항 내지 제41항 중 어느 한 항의 면역 세포, 또는 제42항의 약학 조성물의 유효량을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 44

제43항에 있어서,

약학 조성물은 정맥내, 종양내, 또는 피하 투여되는, 방법.

청구항 45

제43항 또는 제44항에 있어서,

질환은 암인, 방법.

청구항 46

제45항에 있어서,

암은 급성 백혈병(비제한적으로 급성 골수 백혈병(AML), B-세포 급성 림프 백혈병(BALL), T-세포 급성 림프 백혈병(TALL), 및 급성 림프 백혈병(ALL)을 포함함), 만성 백혈병(비제한적으로 만성 골수성 백혈병(CML) 및 만성 림프구 백혈병(CLL)을 포함함), 다발 골수종(MM), 골수형성이상 증후군(MDS), 골수증식성 신생물(MPN), 만성 골수 백혈병(CML), 및 모구 형질세포양 수지상 세포 신생물(BPDCN)로 구성되는 군으로부터 선택되는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 교차 참조**

[0002] 본 출원은 2019년 1월 14일에 출원된 국제 특허 출원 제PCT/CN2019/071609호의 우선권 이익을 청구하며, 그 내

용의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **ASCII 텍스트 파일 상의 서열 목록 제출**

[0004] ASCII 텍스트 파일 상의 하기 제출 내용: 서열 목록의 컴퓨터로 읽을 수 있는 형태(CRF)(파일명: 761422001541SEQLIST.TXT, 기록일: 2020년 1월 10일, 크기: 152 KB)는 이의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0005] **발명의 분야**

[0006] 본 발명은 세포외 표적 결합 도메인, 세포외 T 세포 수용체(TCR) 결합 도메인, 막통과 도메인, 및/또는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드에 대한 것이다.

배 경 기 술

[0007] 모든 T 세포의 발달 및 기능은 그 항원 수용체에 좌우된다. T 세포 수용체(TCR)는 2개의 기능적으로 상이한 모듈: 리간드 결합 모듈 및 신호 전달 모듈로 이루어진 다중-단백질 복합체이다. 리간드-결합 모듈은 2개의 가변 폴리펩티드 사슬, TCRα 및 TCR*?*로 이루어지며, 이는 공유 연결된 이종이량체를 형성하고 TCR의 리간드 특이성에 관여한다. TCR 복합체의 신호-전달 모듈은 CD3ε, CD3γ, CD3δ, 및 ζ를 포함하는 불변 폴리펩티드 사슬로 이루어진다. 이들 중, CD3ε, CD3γ, 및 CD3δ는 비-공유 결합된 CD3εγ 및 CD3εδ 이종이량체를 형성하는 반면, ζ는 공유 결합된 ζζ 동종이량체를 형성한다. TCR 복합체의 표면 발현은 복합체 서브유닛의 완전 어셈블리된 세트를 필요로 한다. 어셈블리는 CD3εδ 및 CD3εγ 이종이량체의 소포체 내 형성과 함께 시작된다. 이어서 이들은 각각 TCRα 및 TCRâ와 연합하여 중간체 복합체를 형성한다. ζζ 동종이량체는 결합할 최종 서브유닛이며, 그 포함 시, 전체 TCR 복합체는 원형질막(Klausner et al., (1990); Exley et al., (1991); Dave et al., (1997); Marie-Cardine and Schraven, (1999); Kane et al., (2000); Matthew et al., (2004)으로 수송된다모든 T 세포의 발달 및 기능은 그 항원 수용체에 좌우된다. T 세포 수용체(TCR)는 2개의 기능적으로 상이한 모듈: 리간드 결합 모듈 및 신호 전달 모듈로 이루어진 다중-단백질 복합체이다. 리간드-결합 모듈은 2개의 가변 폴리펩티드 사슬, TCRα 및 TCRβ로 이루어지며, 이는 공유 연결된 이종이량체를 형성하고 TCR의 리간드 특이성에 관여한다. TCR 복합체의 신호-전달 모듈은 CD3ε, CD3γ, CD3δ, 및 ζ를 포함하는 불변 폴리펩티드 사슬로 이루어진다. 이들 중, CD3ε, CD3γ, 및 CD3δ는 비-공유 결합된 CD3εγ 및 CD3εδ 이종이량체를 형성하는 반면, ζ는 공유 결합된 ζζ 동종이량체를 형성한다. TCR 복합체의 표면 발현은 복합체 서브유닛의 완전 어셈블리된 세트를 필요로 한다. 어셈블리는 CD3εδ 및 CD3εγ 이종이량체의 소포체 내 형성과 함께 시작된다. 이어서 이들은 각각 TCRα 및 TCRβ와 연합하여 중간체 복합체를 형성한다. ζζ 동종이량체는 결합할 최종 서브유닛이며, 그 포함 시, 전체 TCR 복합체는 원형질막(Klausner et al., (1990); Exley et al., (1991); Dave et al., (1997); Marie-Cardine and Schraven, (1999); Kane et al., (2000); Matthew et al., (2004)으로 수송된다.

[0008] TCRαβ로의 pMHC 결합은 TCR-CD3 클러스터링 및 입체형태 변화가 관여되는, CD3-신호전달 단위를 통해 세포 내로 전달된다. 여러 실험은 T 세포 활성화에 CD3 사슬의 세포질 꼬리 내에 위치하는 3개의 별도 세포내 신호전달 모티프(CD3 ζζ, CD3εγ, 및 CD3εδ)에 의해 조절되는 TCR-매개 신호의 캐스케이드가 관여됨을 나타냈다(Sun et al, J Immunol (185), (2010). 키메라 분자를 사용하는 연구는 TCR 복합체의 모든 신호전달 사슬의 세포질 꼬리가 독립적으로 세포성 세포독성 및/또는 사이토카인 생산을 야기하는 신호를 전달하여, TCR의 αβ 인식 방식을 우회할 수 있음을 실증하였다. 그러나, CD3ζ 사슬을 통한 신호만으로는 휴지 T 림프구를 프라이밍하기에 불충분하다는 것이 이전에 보고되었으며(Thomas et al., J. Exp. Med., 1995), 마우스에서 돌연변이된 CD3ε 신호전달 도메인은 불완전한 T 세포 기능을 나타냈다(Matthew et al., J Immunol (193), 2014). 따라서 CD3εγ, CD3εδ, 및 ζζ 사슬은 T 세포 기능, 예컨대 상승적 효과에 기여하는 데 있어서 서로를 보완한다(Borroto et al., J Immunol (163), (1999).

[0009] 키메라 항원 수용체(CAR)는 결합 도메인, 스페이서 도메인, 막통과 도메인, 및 1개 또는 2개의 공동자극 분자와 연결된 CD3ζ를 함유하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 모듈형 융합 단백질이다. CAR 구조는 "1세대 CAR"로 불리는 CD3ζ 신호전달 도메인만이 관여되는 최초 조성으로부터 상당히 진화하였다. 그 이후, T-세포 지속 및 증식을 강화하기 위한 시도에서, 공동자극 말단 도메인이 부가되어, 2세대(예로, CD3ζ + 41BB- 또는 CD28-신호전달 도메인) 및 3세대(예로, CD3ζ + 41BB- 및 CD28-신호전달 도메인) CAR을 얻었다.

[0010] CAR T 세포의 차용 전달은 혈액-유래 종양의 치료에서 놀라운 성공을 실증하였고; 현저하게는, 백혈병(Gill, S, et al, Blood Rev, (2015), 그리고 림프종 및 골수종을 갖는 환자에서의 적응증에서 CD19 CAR의 사용이 탐색되

고 있다. 더 많은 수의 임상 시험은 고형 종양에 초점을 맞추었다. 불행하게도, 임상 결과는 훨씬 덜 고무적이었다. 현재까지, 보고된 2개의 가장 긍정적인 시험에서는 신경모세포종을 표적화하기 위해 GD2 CAR(11명의 환자 중 3명이 완전 관해를 가짐)(Louis et al, Blood (118), (2011), 및 육종을 표적화하기 위해 HER2 CAR(17명의 환자 중 4명이 안정한 질환을 나타냄)(Ahmed et al, J Clin Oncol (33), (2015)을 사용하였다.

[0011] 환자의 혈청 중 불량한 수송, 제한된 지속 및 T-세포 억제 활성은 관찰된 유효성 부재에 기여하는 것이 시사되었다(Kershaw, et al. Clin. Cancer Res (12), (2006). 일부 보호된 CAR-T 디자인(면역-체크포인트 억제제, IL-12 등의 구성적 분비)은 더 우수한 T 세포 활성 또는 더 우수한 종양으로의 세포 수송에 의해 항종양 유효성을 증강시킬 것으로 예상되었다(Oladapo et al, Nature scientific reports, (2017). 한편, 더 우수한 세포-사멸 효과, 생체내 지속 및 더 우수한 종양 미세환경에 대한 관용성을 갖는 CAR T 세포의 통합적 기능을 개선하기 위한 새로운 디자인은 여전히 핵심 요구사항이다.

[0012] T-세포 매개된 면역성은 악성 세포를 제거하기 위해 항원(Ag)-특이적 T 림프구를 개발하는 적응 공정이다. 최근 수년 동안, 면역학 및 종양 생물학에서의 근본적 진전은 세포-기반 면역치료법 분야에서 상당한 진보를 야기하였다. 예를 들어, T 세포를 표적화된 암 면역치료법을 위해 연루시키는 하나의 유망한 접근이 최근 수년 동안 개발되었다. 상기 새로운 접근은 키메라 항원 수용체 T 세포 치료법(CAR-T)으로 불린다. CAR이 구비된 T 세포는, T 세포 상의 T 세포 수용체(TCR)의 주조직 적합성 복합체(MHC) 유형과 매칭되지 않지만 표적 세포-표면 항원을 발현하는 것들을 포함하여, 광범위한 세포를 공격하도록 재유도될 수 있다. 항체 특이성을 갖는 TCR 분자를 조작하기 위한 몇몇 시도가 또한 수행되었다. 예를 들어, WO2015/117229 및 WO2016/187349를 참고한다.

[0013] 현재의 CAR-T 및 TCR-T 접근의 가장 주목할 만한 하나의 유해 효과는 사이토카인 방출 증후군(CRS) 또는 사이토카인 폭풍이다. 현재 CAR-T 및 TCR-T의 종양 항원(강장성 신호전달)의 부재 하의 기본 신호전달이 상당할 수 있고, 이는 T 세포의 분화 및 고갈을 증가시키고 이의 효능을 제한할 수 있다. 강장성 신호전달로 인해, CAR-T 및 TCR-T 세포는 자극의 부재 하에서도 사이토카인 생산을 나타낸다.

[0014] 본원에서 나타내는 모든 공보, 특허, 특허 출원 및 공개된 특허 출원의 개시는 이의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0015] 하나의 양태에서 본 발명은 a) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); b) 세포외 TCR 결합 도메인(예로, 항-CD3 scFv 또는 sdAb, 또는 항-TCR scFv); c) 막통과 도메인; 및 d) 선택적으로 세포내 도메인을 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드(본원에서 "STS 폴리펩티드"로도 나타냄)를 제공하며, 막통과 도메인 및/또는 세포내 도메인은 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는 TCR 서브유닛의 막통과 및/또는 세포내 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, a) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); b) 세포외 TCR 결합 도메인(예로, 항-CD3 scFv 또는 sdAb, 또는 항-TCR scFv); c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) 선택적으로 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다.

[0016] 상술된 임의의 구현예에 따른 일부 구현예에서, 세포외 TCR 결합 도메인은 TCRα, TCRβ, TCRγ, TCRδ, CD3ε, CD3δ, CD3γ, 및 CD3ζ, 예컨대 CD3ε 또는 TCRγ/δ로 구성되는 군으로부터 선택되는 TCR 서브유닛(예로, TCR 서브유닛의 세포외 도메인)을 특이적으로 인식하는 TCR 항원 결합 도메인(예로, sdAb, scFv)을 포함한다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 단일쇄 Fv(scFv; 예로, 항-CD3 scFv 또는 항-TCR scFv) 또는 단일 도메인 항체(sdAb; 예로, 항-CD3 sdAb)이다. 일부 구현예에서, 세포외 TCR 결합 도메인은 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb), 예컨대 일렬로 배열된 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 sdAb이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 scFv이다. 일부 구

현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 항-TCR scFv이다.

[0017] 상술된 임의의 구현예에 따른 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되며, 키메라 수용체 폴리펩티드는 제1 TCR 서브유닛 또는 제2 TCR 서브유닛의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다.

[0018] 상술된 임의의 구현예에 따른 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 제1 TCR 서브유닛 또는 제2 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다.

[0019] 상술된 임의의 구현예에 따른 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포내 공동-자극 도메인을 포함하지 않는다.

[0020] 상술된 임의의 구현예에 따른 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 상이하다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3ε이다. 일부 구현예에서, 제2 TCR 서브유닛은 CD3ε이다.

[0021] 상술된 임의의 구현예에 따른 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 동일하다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인은 CD3ε의 막통과 도메인을 포함하며 키메라 수용체 폴리펩티드의 세포내 도메인은 CD3ε의 세포내 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인은 CD3ɣ의 막통과 도메인을 포함하며 키메라 수용체 폴리펩티드의 세포내 도메인은 CD3ɣ의 세포내 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인은 CD3δ의 막통과 도메인을 포함하며 키메라 수용체 폴리펩티드의 세포내 도메인은 CD3δ의 세포내 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인은 TCRα의 막통과 도메인을 포함하며 키메라 수용체 폴리펩티드의 세포내 도메인은 TCRα의 세포내 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인은 TCRβ의 막통과 도메인을 포함하며 키메라 수용체 폴리펩티드의 세포내 도메인은 TCRβ의 세포내 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인은 TCRɣ의 막통과 도메인을 포함하며 키메라 수용체 폴리펩티드의 세포내 도메인은 TCRɣ의 세포내 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인은 TCRδ의 막통과 도메인을 포함하며 키메라 수용체 폴리펩티드의 세포내 도메인은 TCRδ의 세포내 도메인을 포함한다.

[0022] 상술된 임의의 구현예에 따른 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 N-말단이다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 C-말단이다.

[0023] 상술된 임의의 구현예에 따른 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 표적 항원(예로, BCMA)을 특이적으로 인식하는 표적 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 표적 항원 결합 도메인은 scFv, sdAb(예로, 항-BCMA sdAb), 또는 설계된 안키린 반복 단백질(DARPin)이다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb), 예컨대 일렬로 배열된 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 각각 동일한 표적 항원(예로, 동일한 항-BCMA sdAb) 상의 동일한 에피토프를 특이적으로 인식한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 각각 동일한 표적 항원 상의 상이한 에피토프를 특이적으로 인식한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 각각 상이한 표적 항원을 특이적으로 인식한다.

[0024] 상술된 임의의 구현예에 따른 일부 구현예에서, 표적 항원은 BCMA, NY-ESO-1, VEGFR2, MAGE-A3, AFP, CD4, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CD38, CD70, CD123, CEA, EGFR(예컨대 EGFRvIII), GD2, GPC-2, GPC-3, HER2, LILRB4, IL-13Rα2, IGF1R, 메소텔린(mesothelin), PSMA, ROR1, WT1, NKG2D, CLL1, 메소텔린, TGFaRII, TGFbRII, CCR5, CXCR4, CCR4, HPV 관련 항원, EBV 관련 항원(예컨대 LMP1 및 LMP2)으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 표적 항원은 BCMA이다. 일부 구현예에서, 표적 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함하는 항-BCMA sdAb이다.

[0025] 상술된 임의의 구현예에 따른 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인에 의해 인식되는 TCR 서브유닛, 제1 TCR 서브유닛, 및 제2 TCR 서브유닛은 모두 동일하다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인에 의해 인식되는 TCR 서브유닛은 제1 TCR 서브유닛 또는 제2 TCR 서브유닛과 상이하다.

[0026] 상술된 임의의 구현예에 따른 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 표적 결합 도메인을 세포외 TCR 결합 도메인과 연결하는 제1 링커를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 표적 결합 도메인 및/또는 세포외 TCR 결합 도메인을 막통과 도메인과 연결하는 제2 링커를 추가로

포함한다. 일부 구현예에서, 제1 링커 및/또는 제2 링커는 GS 링커, α-나선형 링커, 글리신-알라닌 중합체 링커, 알라닌-세린 중합체 링커, 또는 IgG4-Fc 링커이다.

[0027] 상술된 임의의 구현예에 따른 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 표적 결합 도메인 또는 세포외 TCR 결합 도메인의 N-말단에 신호 펩티드를 추가로 포함한다.

[0028] 상술된 임의의 구현예에 따른 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인에 대해 N-말단인 힌지 영역(예로, CD8 힌지 영역)을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 힌지 영역은 SEQ ID NO: 31의 아미노산 서열을 포함한다.

[0029] 상술된 임의의 구현예에 따른 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: a) 선택적 신호 펩티드 - 세포외 표적 결합 도메인 - 선택적 제1 링커 - 세포외 TCR 결합 도메인 - 선택적 제2 링커 - 선택적 힌지 영역 - 막통과 도메인 - 세포내 도메인; 또는 b) 선택적 신호 펩티드 - 세포외 TCR 결합 도메인 - 선택적 제1 링커 - 세포외 표적 결합 도메인 - 선택적 제2 링커 - 선택적 힌지 영역 - 막통과 도메인 - 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다).

[0030] 상술된 임의의 구현예에 따른 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - CD3ε 신호 펩티드가 없는 전장 CD3ε을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - CD3γ 신호 펩티드가 없는 전장 CD3γ를 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - CD3δ 신호 펩티드가 없는 전장 CD3δ를 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - CD8 힌지 영역 - CD3ε 막통과 도메인 - CD3ε 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - CD8 힌지 영역 - - CD3γ 막통과 도메인 - CD3γ 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - CD8 힌지 영역 - CD3δ 막통과 도메인 - CD3δ 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - TCRα 불변 영역 - TCRα 막통과 도메인 - TCRα 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - TCRβ 불변 영역 - TCRβ 막통과 도메인 - TCRβ 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - TCRγ 불변 영역 - TCRγ 막통과 도메인 - TCRγ 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - TCRδ 불변 영역 - TCRδ 막통과 도메인 - TCRδ 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - TCRα 막통과 도메인 - TCRα 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - TCRβ 막통과 도메인 - TCRβ 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - TCRγ 막통과 도메인 - TCRγ 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - TCRδ 막통과 도메인 - TCRδ 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-TCR scFv - 제2 링커 - TCRα 불변 영역 - TCRα 막통과 도메인 - TCRα 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩

티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-TCR scFv - 제2 링커 - TCRβ 불변 영역 - TCRβ 막통과 도메인 - TCRβ 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-TCR scFv - 제2 링커 - TCRɣ 불변 영역 - TCRɣ 막통과 도메인 - TCRɣ 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-TCR scFv - 제2 링커 - TCRδ 불변 영역 - TCRδ 막통과 도메인 - TCRδ 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 제1 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 제2 항-BCMA sdAb - 제2 링커 - 항-CD3ε scFv - 제3 링커 - CD3ε 신호 펩티드가 없는 전장 CD3ε을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다).

[0031] 상술된 임의의 구현예에 따른 일부 구현예에서, 제1, 제2, 및/또는 제3 링커는 임의의 SEQ ID NO: 1 내지 21, 67, 및 68의 서열을 포함한다.

[0032] 또 다른 양태에서, 상술된 임의의 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 단리된 핵산이 제공된다. 또한 본원에서 기재되는 임의의 키메라 수용체 폴리펩티드-인코딩 핵산을 포함하는 핵산 벡터가 제공된다. 일부 구현예에서, 핵산 벡터는 하나 이상의 연결 서열을 통해 연결된 본원에서 기재되는 2개 이상의 임의의 키메라 수용체 폴리펩티드-인코딩 핵산을 포함한다. 일부 구현예에서, 연결 서열은 P2A, T2A, E2A, F2A, BmCPV 2A, 및 BmIFV 2A, 및 내부 리보솜 진입 부위(IRES) 서열을 인코딩하는 핵산으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 핵산 벡터는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 제1 신호 펩티드 - 제1 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 제1 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - TCRα 불변 영역 - TCRα 막통과 도메인 - TCRα 세포내 도메인 - P2A - 선택적 제2 신호 펩티드 - 제2 항-BCMA sdAb - 제3 링커 - 제2 항-CD3ε scFv - 제4 링커 - TCRβ 불변 영역 - TCRβ 막통과 도메인 - TCRβ 세포내 도메인을 인코딩하는 핵산을 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산 벡터는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 제1 신호 펩티드 - 제1 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 제1 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - TCRɣ 불변 영역 - TCRɣ 막통과 도메인 - TCRɣ 세포내 도메인 - P2A - 선택적 제2 신호 펩티드 - 제2 항-BCMA sdAb - 제3 링커 - 제2 항-CD3ε scFv - 제4 링커 - TCRδ 불변 영역 - TCRδ 막통과 도메인 - TCRδ 세포내 도메인을 인코딩하는 핵산을 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산 벡터는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 제1 신호 펩티드 - 제1 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 제1 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - TCRα 막통과 도메인 - TCRα 세포내 도메인 - P2A - 선택적 제2 신호 펩티드 - 제2 항-BCMA sdAb - 제3 링커 - 제2 항-CD3ε scFv - 제4 링커 - TCRβ 막통과 도메인 - TCRβ 세포내 도메인을 인코딩하는 핵산을 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산 벡터는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 제1 신호 펩티드 - 제1 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 제1 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - TCRɣ 막통과 도메인 - TCRɣ 세포내 도메인 - P2A - 선택적 제2 신호 펩티드 - 제2 항-BCMA sdAb - 제3 링커 - 제2 항-CD3ε scFv - 제4 링커 - TCRδ 막통과 도메인 - TCRδ 세포내 도메인을 인코딩하는 핵산을 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산 벡터는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 제1 신호 펩티드 - 제1 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 제1 항-TCR scFv - 제2 링커 - TCRɣ 불변 영역 - TCRɣ 막통과 도메인 - TCRɣ 세포내 도메인 - P2A - 선택적 제2 신호 펩티드 - 제2 항-BCMA sdAb - 제3 링커 - 제2 항-TCR scFv - 제4 링커 - TCRδ 불변 영역 - TCRδ 막통과 도메인 - TCRδ 세포내 도메인을 인코딩하는 핵산을 포함한다.

[0033] 또 다른 양태에서, 상술된 하나 이상의 키메라 수용체 폴리펩티드, 상술된 하나 이상의 핵산, 또는 상술된 하나 이상의 핵산 벡터를 포함하는 단리된 면역 세포가 제공된다. 일부 구현예에서, 단리된 면역 세포는 상술된 2개 이상의 키메라 수용체 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 상술된 임의의 핵산 또는 핵산 벡터를 포함하는 단리된 면역 세포가 제공된다. 일부 구현예에서, 단리된 면역 세포는 Tαβ 세포, Tɣδ 세포, 효과기 T 세포, 메모리 T 세포, 세포독성 T 세포, T 헬퍼 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 조절 T 세포(Treg), 종양 침윤 림프구(TIL)로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 단리된 면역 세포는 T 세포(예로, 효과기 T 세포)이다. 일부 구현예에서, 단리된 면역 세포는 키메라 항원 수용체(CAR) 및/또는 조작된 TCR을 추가로 포함한다.

[0034] 또 다른 양태에서, 상술된 임의의 면역 세포, 및 선택적인 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 개체에 유효량의 상술된 임의의 면역 세포, 또는 상술된 임의의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 개체(예로, 인간)에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 약학 조성물은 정맥내, 종양내, 또는 피하 투여된다. 일부 구현예에서, 질환은 암이다. 일부 구현예에서, 암은 급성 백혈병(비제한적으로 급성 골수 백혈병(AML), B-세포 급성 림프 백혈병(BALL), T-세포 급성 림프 백혈병(TALL), 및 급성 림프 백혈병(ALL)을 포함함), 만성 백혈병(비제한적으로 만성 골수성 백혈병(CML) 및 만성 림

프구 백혈병(CLL)을 포함함), 다발 골수종(MM), 골수형성이상 증후군(MDS), 골수증식성 신생물(MPN), 만성 골수 백혈병(CML), 및 모구 형질세포양 수지상 세포 신생물(BPDCN)로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0035] 또한 본원에서 기재되는 임의의 작제물을 제조하는 방법, 제조 물품, 및 본원에서 기재되는 방법을 위해 적합한 키트가 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0036] 도 1은 표적 항원 결합 도메인, TCR 항원 결합 도메인, 및 CD3ε을 포함하는, T 세포의 표면 상에서 발현되는 키메라 수용체 폴리펩티드의 예시적 구성을 나타낸다. 도 1에 예시된 바와 같이, 이론에 구애받지 않고, 키메라 수용체 폴리펩티드는 또 다른 TCR 복합체를 통해 TCR 신호를 전달할 수 있다.

도 2는 표적 항원 결합 도메인, TCR 항원 결합 도메인, 및 CD3γ를 포함하는, T 세포의 표면 상에서 발현되는 키메라 수용체 폴리펩티드의 예시적 구성을 나타낸다. 도 2에 예시된 바와 같이, 이론에 구애받지 않고, 키메라 수용체 폴리펩티드는 또 다른 TCR 복합체를 통해 TCR 신호를 전달할 수 있다.

도 3은 표적 항원 결합 도메인, TCR 항원 결합 도메인, 및 CD3δ를 포함하는, T 세포의 표면 상에서 발현되는 키메라 수용체 폴리펩티드의 예시적 구성을 나타낸다. 도 3에 예시된 바와 같이, 이론에 구애받지 않고, 키메라 수용체 폴리펩티드는 또 다른 TCR 복합체를 통해 TCR 신호를 전달할 수 있다.

도 4는 표적 항원 결합 도메인, TCR 항원 결합 도메인, 및 TCRα를 포함하는, T 세포의 표면 상에서 발현되는 키메라 수용체 폴리펩티드의 예시적 구성을 나타낸다. 도 4에 예시된 바와 같이, 이론에 구애받지 않고, 키메라 수용체 폴리펩티드는 또 다른 TCR 복합체를 통해 TCR 신호를 전달할 수 있다.

도 5는 표적 항원 결합 도메인, TCR 항원 결합 도메인, 및 TCRβ를 포함하는, T 세포의 표면 상에서 발현되는 키메라 수용체 폴리펩티드의 예시적 구성을 나타낸다. 도 5에 예시된 바와 같이, 이론에 구애받지 않고, 키메라 수용체 폴리펩티드는 또 다른 TCR 복합체를 통해 TCR 신호를 전달할 수 있다.

도 6은 표적 항원 결합 도메인, TCR 항원 결합 도메인, 및 CD3ε을 포함하는, T 세포의 표면 상에서 발현되는 키메라 수용체 폴리펩티드의 예시적 구성을 나타낸다. 도 6에 예시된 바와 같이, 이론에 구애받지 않고, 키메라 수용체 폴리펩티드는 키메라 수용체 폴리펩티드가 포함되는 동일한 TCR 복합체에서 TCR 신호를 전달할 수 있다.

도 7은 표적 항원 결합 도메인, TCR 항원 결합 도메인, 및 TCR 서브유닛의 세포외 도메인이 없는, TCR 서브유닛의 막통과 및 세포내 도메인(CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ를 포함함)을 포함하는, T 세포의 표면 상에서 발현되는 키메라 수용체 폴리펩티드의 예시적 구성을 나타낸다. 도 7에 예시된 바와 같이, 이론에 구애받지 않고, 2개의 키메라 수용체 폴리펩티드는 서로 이량체화되고 함께 기능하여 TCR 신호를 전달할 수 있고, 2개의 키메라 수용체 폴리펩티드 상의 항원 결합 도메인은 동일하거나 상이할 수 있다.

도 8은 표적 항원 결합 도메인, 일렬로 배열된 2개의 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인, 및 TCR 서브유닛의 세포외 도메인이 없는, TCR 서브유닛의 막통과 및 세포내 도메인(CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ를 포함함)을 포함하는, T 세포의 표면 상에서 발현되는 키메라 수용체 폴리펩티드의 예시적 구성을 나타낸다. 도 8에 예시된 바와 같이, 이론에 구애받지 않고, 2개의 키메라 수용체 폴리펩티드는 서로 이량체화되고 함께 기능하여 TCR 신호를 전달할 수 있고, 2개의 키메라 수용체 폴리펩티드 상의 항원 결합 도메인은 동일하거나 상이할 수 있고, 2개의 키메라 수용체 폴리펩티드 상의 TCR 항원 결합 도메인은 동일하거나 상이할 수 있다.

도 9는 일렬로 배열된 2개의 표적 항원 결합 도메인(동일하거나 상이할 수 있음)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인, TCR 항원 결합 도메인, 및 TCR 서브유닛의 세포외 도메인이 없는, TCR 서브유닛의 막통과 및 세포내 도메인(CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ를 포함함)을 포함하는, T 세포의 표면 상에서 발현되는 키메라 수용체 폴리펩티드의 예시적 구성을 나타낸다. 도 9에 예시된 바와 같이, 이론에 구애받지 않고, 2개의 키메라 수용체 폴리펩티드는 서로 이량체화되고 함께 기능하여 TCR 신호를 전달할 수 있고, 2개의 키메라 수용체 폴리펩티드 상의 표적 항원 결합 도메인은 동일하거나 상이할 수 있고, 2개의 키메라 수용체 폴리펩티드 상의 TCR 항원 결합 도메인은 동일하거나 상이할 수 있다.

도 10a 및 도 10b는 sdAbBCMA-항-CD3 scFv-e, sdAbBCMA-항-CD3 scFv-g, 및 sdAb BCMA-항 CD3 scFv-d를 발현하는 STS-T 세포를 포함하는, RPMI8226 세포 상의 다양한 STS-T 세포(STS 폴리펩티드를 발현하는 T 세포)의 세포 사멸 검정 결과(도 10a) 및 IFNγ 분비 결과(도 10b)를 제공한다. 전달감염되지 않은 T 세포(UnT)가 대조군으로

서의 역할을 하였다.

도 11a 및 도 11b는 sdAbBCMA-항-CD3 scFv-se, sdAbBCMA-항-CD3 scFv-sg, 및 sdAbBCMA-항-CD3 scFv-sd를 발현하는 STS-T 세포를 포함하는, RPMI8226 세포 상의 다양한 STS-T 세포의 세포 사멸 검정 결과(도 11a) 및 IFNɣ 분비 결과(도 11b)를 제공한다. 전달감염되지 않은 T 세포(UnT)가 대조군으로서의 역할을 하였다.

도 12는 전달감염되지 않은 T 세포(UnT), sdAbBCMA-항-CD3 scFv-sd 작제물로 전달감염된 T 세포 상의 외인성 수용체, 내인성 TCR, 및 내인성 CD3의 발현을 나타낸다.

도 13은 H929/Luc 세포 상에서 sdAbBCMA-항-TCR Ab-tgC/tdC를 발현하는 STS-T 세포의 세포 사멸 검정 결과를 나타낸다. 전달감염되지 않은 T 세포(UnT)가 대조군으로서의 역할을 하였다

도 14는 CHO/BCMA 세포 상에서 sdAbBCMA-항-CD3 scFv-sta/stb를 발현하는 STS-T 세포의 세포 사멸 검정 결과를 나타낸다. 전달감염되지 않은 T 세포(UnT)가 대조군으로서의 역할을 하였다

도 15는 CHO/BCMA 세포 상에서 일렬 sdAbBCMA-항-CD3 scFv-e를 발현하는 STS-T 세포의 세포 사멸 검정 결과를 나타낸다. 전달감염되지 않은 T 세포(UnT)가 대조군으로서의 역할을 하였다

도 16a는 항-BCMA-항-CD3 scFv-CD3ε을 인코딩하는 벡터 작제물을 나타낸다. 도 16b는 항-BCMA-항-CD3 scFv-se를 인코딩하는 벡터 작제물을 나타낸다. 도 16c는 BCMA-항-TCR-tgC/tdC를 인코딩하는 벡터 작제물을 나타낸다. 도 16d는 항-BCMA-항-CD3 scFv-sta/stb를 인코딩하는 벡터 작제물을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 본 발명은 a) 세포외 표적 결합 도메인; b) 세포외 TCR 결합 도메인; c) 막통과 도메인; 및 d) 세포내 도메인을 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드(본원에서 "STS 폴리펩티드"로도 나타냄)를 제공하며, 막통과 도메인 및/또는 세포내 도메인은 CD3ε, CD3ɣ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는 TCR 서브유닛의 막통과 및/또는 세포내 도메인을 포함한다. 또한 STS 폴리펩티드를 인코딩하는 단리된 핵산 및 벡터, STS 폴리펩티드를 발현하는 조작된 면역 세포(예로, T 세포), 이의 약학 조성물, 및 질환(예컨대 암)을 치료하기 위한 이러한 STS 폴리펩티드 또는 이의 약학 조성물의 용도가 제공된다.

[0038] STS 폴리펩티드는, 면역 세포, 예로, T 세포, 예컨대 효과기 T 세포에서 발현되는 경우, 상당한 T 세포 사멸 효과를 나타냈다. 놀랍게도, STS 폴리펩티드를 발현하는 조작된 T 세포("STS-T 세포"로 나타냄)의 세포 사멸 효과는 CD3ε, CD3ɣ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ의 세포내 도메인이 전통적으로 신호전달 도메인이 없거나 공동-자극 없이 T 세포를 자극하기 불충분한 것으로 여겨지는 경우에도, STS 폴리펩티드에서 세포내 공동-자극 도메인의 존재를 필요로 하지 않았다. 또한, 세포 사멸 효과는 STS 폴리펩티드가 TCR 서브유닛의 임의의 세포외 도메인을 함유하지 않는 경우에도 관찰되었으며, 이는 세포내 도메인(들)으로 세포외 신호를 전달하기 위해 요구되는 것으로 여겨진다. 선행 기술의 작제물, 예컨대 키메라 항원 수용체(CAR)를 갖춘 T 세포(CAR-T)에 비해, STS-T 세포는 항원 자극 시 낮은 사이토카인 방출을 가졌고, 개선된 생체외 증식 특성을 가졌으며, 투여 시 생체내에서 더 길게 지속되었다. 또한, 조작된 T 세포 수용체(조작된 TCR) 및 T 세포 항원 커플러(TAC) 플랫폼(예로, 조작된 TCR-T 세포, TAC-T 세포)과는 달리, TCR 서브유닛에 대한 결합 도메인(예로, 항-CD3ε scFv 또는 sdAb, 또는 항-TCR scFv)을 발현하는 세포에서 예상되었을 바와 같이 STS-T 세포 상의 내인성 TCR 및 CD3 분자는 세포 표면 상에서 하향조절되지 않았다.

[0039] 이론에 구애받지 않고, STS 폴리펩티드의 세포외 표적 결합 도메인은 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하고 STS 폴리펩티드를 발현하는 면역 세포(예로, T 세포)를 표적 세포(예로, 종양 세포) 가까이로 가져갈 수 있다. 세포외 TCR 결합 도메인은 면역 세포(예로, T 세포)의 표면 상에서 TCR 복합체 내 TCR 서브유닛(예로, TCR 서브유닛의 세포외 도메인)에 결합할 수 있고 내인성 TCR 복합체를 통해 신호를 전달한다. 추가적으로 또는 대안적으로, STS 폴리펩티드는 하나 이상의 내인성 TCR 서브유닛과 함께 TCR 복합체 내로 포함될 수 있고 동일한 TCR 복합체에서 신호를 전달한다. STS 폴리펩티드의 다양한 구성 및 가능한 작용 기전을 도 1 내지 도 9에 나타낸다.

[0040] 따라서, 본 출원은 하나의 양태에서 세포외 표적 결합 도메인, 세포외 TCR 결합 도메인, 막통과, 및 세포내 도메인을 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드를 제공하며, 막통과 도메인 및/또는 세포내 도메인은 CD3ε, CD3ɣ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는 TCR 서브유닛의 막통과 도메인 및/또는 세포내 도메인을 포함한다. 또한 이러한 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산, 및 이러한 핵산을 포함하는 핵산 벡터가 제공된다.

[0041] 또 다른 양태에서, 세포외 표적 결합 도메인, 세포외 TCR 결합 도메인, 막통과, 및 세포내 도메인을 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드를 그 표면 상에 발현하는 면역 세포가 제공되며, 막통과 도메인 및/또는 세포내 도메인은 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는 TCR 서브유닛의 막통과 도메인 및/또는 세포내 도메인을 포함한다.

[0042] 또한 치료 목적을 위해 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현하는 면역 세포를 제조하고 사용하는 방법뿐만 아니라 이러한 방법을 위해 유용한 키트 및 제조 물품이 제공된다.

[0043] **정의**

[0044] 본원에서 사용되는 용어 "치료"는 임상 병리 과정 동안 치료받는 개체 또는 세포의 자연적 경과를 변경하도록 설계된 임상적 개입을 나타낸다. 치료의 요망되는 효과에는 질환 진행 속도의 감소, 질환 상태의 완화 또는 경감, 및 관해 또는 개선된 예후가 포함된다. 예를 들어, 개체는 비제한적으로 암성 세포의 증식 감소(또는 파괴), 질환으로 생성되는 증상 감소, 질환을 겪는 이들의 삶의 질 증가, 질환을 치료하기 위해 요구되는 다른 투약의 용량 감소, 및/또는 개체의 생존 연장을 포함하는 암과 연관된 하나 이상의 증상이 줄어들거나 제거되는 경우 암에 대해 성공적으로 "치료된다".

[0045] 본원에서 사용되는 바와 같은 "질환의 진행 지연"은 질환(예컨대 암)의 발생 방해, 저해, 둔화, 늦춤, 안정화, 및/또는 연기를 의미한다. 상기 지연은 치료받는 질환 및/또는 개체의 이력에 따라, 가변 시간 길이를 가질 수 있다. 당업자에게 자명한 바와 같이, 충분하거나 상당한 지연은, 요컨대, 개체에서 질환이 발생하지 않는다는 점에서, 방지를 포괄할 수 있다. 예를 들어, 후기 단계 암, 예컨대 전이의 발생이 지연될 수 있다.

[0046] "유효량"은 적어도 특정 장애의 측정 가능한 개선을 가져오기 위해 요구되는 최소량이다. 본원에서 유효량은 요인, 예컨대 환자의 질환 상태, 연령, 성별, 및 체중, 그리고 항체가 개체에서 요망되는 반응을 유발하는 능력에 따라 변할 수 있다. 유효량은 또한 치료적으로 유익한 효과가 치료의 임의의 독성 또는 유해한 효과를 능가하는 것이다. 치료 용도를 위해, 유익하거나 요망되는 결과에는 임상 결과, 예컨대 질환으로 생성되는 하나 이상의 증상 감소, 질환을 겪는 자들의 삶의 질 증가, 질환을 치료하기 위해 요구되는 다른 투약 용량의 감소, 예컨대 표적화를 통한, 또 다른 투약의 효과 증강, 질환의 진행 지연, 및/또는 생존 연장이 포함된다. 암 또는 종양의 경우, 약물의 유효량은 암 세포의 수를 감소시키고/시키거나; 종양 크기를 감소시키고/시키거나; 말초 기관 내로의 암 세포 침윤을 억제하고/하거나(즉, 어느 정도까지 둔화시키거나 바람직하게 중지시키고/시키거나); 종양 전이를 억제하고/하거나(즉, 어느 정도까지 둔화시키고 바람직하게 중지시키고/시키거나); 종양 성장을 어느 정도까지 억제하고/하거나; 장애와 연관된 하나 이상의 증상을 어느 정도 해소하는 데 효과를 가질 수 있다.

[0047] 본원에서 사용되는 바와 같은, "와 함께"는 또 다른 치료 방식에 부가하여 하나의 치료 방식의 시행을 나타낸다. 이와 같이, "와 함께"는 개체에 대한 다른 치료 방식의 시행 전에, 동안, 또는 후에 하나의 치료 방식의 시행을 나타낸다.

[0048] 치료 목적을 위한 "대상체" 또는 "개체"는 인간, 가정 및 농장 동물, 및 동물원, 스포츠, 또는 애완 동물, 예컨대 개, 말, 고양이, 소 등을 포함하는, 포유류로 분류된 임의의 동물을 나타낸다.

[0049] 본원에서 용어 "항체"는 가장 넓은 개념으로 사용되며 이들이 요망되는 생물학적 활성을 나타내는 한 모노클로날 항체(전장 모노클로날 항체를 포함함), 다중특이적 항체(예로, 이중특이적 항체), 및 항체 단편을 구체적으로 커버한다.

[0050] 용어 "원상태 항체", "전장 항체", "온전한 항체" 및 "전체 항체"는 본원에서 상호 교환적으로 사용되어 아래에서 정의되는 바와 같은 항체 단편이 아니라, 그 실질적으로 온전한 형태의 항체를 나타낸다. 용어는 특히 Fc 영역을 함유하는 중쇄를 갖는 항체를 나타낸다. 원상태 항체는 보통, 2개의 동일한 경쇄(L) 및 2개의 동일한 중쇄(H)로 이루어진, 약 150,000달톤의 이종사량체성 당단백질이다. 각각의 경쇄는 하나의 공유 디설피드 결합에 의해 중쇄에 연결되는 반면, 디설피드 결합의 수는 상이한 면역글로불린 이소형의 중쇄에 따라 상이하다. 각각의 중쇄 및 경쇄는 또한 정규 배치된 사슬내 디설피드 가교를 갖는다. 각각의 중쇄는 하나의 말단에 가변 도메인(VH)에 이어 여러 불변 도메인을 갖는다. 각각의 경쇄는 하나의 말단에 가변 도메인(VL) 및 그 다른 말단에 불변 도메인을 갖고; 경쇄의 불변 도메인은 중쇄의 제1 불변 도메인과 정렬되며, 경쇄 가변 도메인은 중쇄의 가변 도메인과 정렬된다. 특정 아미노산 잔기가 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 간 계면을 형성하는 것으로 여겨진다.

[0051] 용어 "불변 도메인"은 항원 결합 부위를 함유하는, 면역글로불린의 다른 부분인 가변 도메인에 비해 보다 보존된 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 분자의 부분을 나타낸다. 불변 도메인은 중쇄의 CH1, CH2 및 CH3 도메인

(CH로 총칭함) 및 경쇄의 CL 도메인을 함유한다.

[0052] 항체의 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 항체의 중쇄 또는 경쇄의 아미노-말단 도메인을 나타낸다. 중쇄의 가변 도메인은 "VH"로 나타낼 수 있다. 경쇄의 가변 도메인은 "VL"로 나타낼 수 있다. 이들 도메인은 일반적으로 항체의 대부분의 가변 부분이며 항원-결합 부위를 함유한다.

[0053] 용어 "가변"은 가변 도메인의 소정 부분이 항체 간에 서열에 있어서 광범위하게 상이하며 그 특정 항원에 대한 각각의 특정 항체의 결합 및 특이성에서 사용된다는 사실을 나타낸다. 그러나, 가변성은 항체의 가변 도메인 전체에 걸쳐 균일하게 분포되지 않는다. 이는 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 둘 모두에서 초가변 영역(HVR)으로 불리는 3개 절편에 집중된다. 가변 도메인의 가장 고도로 보존된 부분은 프레임워크 영역(FR)으로 불린다. 원상태 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 각각, 베타-시트 구조를 연결하고, 일부 경우 그 일부를 형성하는 루프를 형성하는, 3개의 HVR에 의해 연결된, 대체로 베타-시트 구성을 채택하는 4개의 FR 영역을 포함한다. 각각의 사슬에서의 HVR은 FR 영역에 의해 가까운 인근에 함께 유지되며, 다른 사슬로부터의 HVR과 함께, 항체의 항원-결합 부위의 형성에 기여한다(문헌[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, Md. (1991)] 참고). 불변 도메인은 항체의 항원에 대한 결합에 직접 관여되지는 않지만, 다양한 면역 효과기 기능, 예컨대 항체-의존적 세포성 세포독성(ADCC)에서 항체의 참여를 나타낸다.

[0054] 임의의 포유류 종으로부터의 항체(면역글로불린)의 "경쇄"는 이의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기반하여, 카파("κ") 및 람다("λ")로 불리는, 2개의 명확히 구별되는 유형 중 하나에 할당될 수 있다.

[0055] 본원에서 사용되는 용어 IgG "이소형" 또는 "서브클래스"는 이의 불변 영역의 화학적 및 항원 특징에 의해 정의되는 면역글로불린의 임의의 서브클래스를 의미한다.

[0056] 이의 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라, 항체(면역글로불린)는 상이한 클래스로 할당될 수 있다. 면역글로불린의 5개의 주요 클래스: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM이 존재하며, 이들 중 몇몇은 서브클래스(이소형), 예로, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, 및 IgA2로 추가 구분될 수 있다. 상이한 클래스의 면역글로불린에 대응하는 중쇄 불변 도메인은 각각 α, γ, ε, γ, 및 μ로 불린다. 상이한 클래스의 면역글로불린의 서브유닛 구조 및 3차원 구성은 잘 알려져 있고 일반적으로, 예를 들어 문헌[Abbas et al. Cellular and Mol. Immunology, 4th ed. (W.B. Saunders, Co., 2000)]에 기재되어 있다. 항체는 항체와 하나 이상의 다른 단백질 또는 펩티드의 공유 또는 비-공유 연합에 의해 형성되는, 더 큰 융합 분자의 일부일 수 있다.

[0057] 용어 "전장 항체", "온전한 항체" 및 "전체 항체"는 본원에서 상호 교환적으로 사용되어, 아래에서 정의되는 바와 같은 항체 단편이 아닌, 그 실질적으로 온전한 형태의 항체를 나타낸다. 용어는 특히 Fc 영역을 함유하는 중쇄를 갖는 항체를 나타낸다.

[0058] "항체 단편"은 바람직하게는 이의 항원 결합 영역을 포함하는, 온전한 항체의 부분을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 항체 단편은 항원-결합 단편이다. 항체 단편의 예에는 Fab, Fab', F(ab')2, 및 Fv 단편; 디아바디; 선형 항체; 단일쇄 항체 분자, 예컨대 단일쇄 가변 단편(scFv); 단일 도메인 항체(sdAb), 예컨대 VHH 단편 또는 VNAR 단편; 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체가 포함된다.

[0059] 항체의 파파인 소화는 각각 단일 항원-결합 부위, 및 그 명칭이 쉽게 결정화하는 능력을 반영하는, 잔여 "Fc" 단편을 갖는, "Fab" 단편으로 불리는 2개의 동일한 항원-결합 단편을 생성한다. 펩신 처리는 2개의 항원-조합 부위를 가지며 여전히 항원을 가교할 수 있는 F(ab')2 단편을 산출한다.

[0060] "Fv"는 완전한 항원-결합 부위를 함유하는 최소 항체 단편이다. 하나의 구현예에서, 2-사슬 Fv 종은 탄탄한, 비-공유 연합된 하나의 중쇄 및 하나의 경쇄 가변 도메인의 이량체로 구성된다. 단일쇄 Fv(scFv) 종에서, 하나의 중쇄 및 하나의 경쇄 가변 도메인은 경쇄 및 중쇄가 2-사슬 Fv 종에서와 유사한 "이량체" 구조로 연합할 수 있도록 가요성 펩티드 링커에 의해 공유 결합될 수 있다. 상기 구성에서 각각의 가변 도메인의 3개 HVR은 VH-VL 이량체의 표면 상에서 항원-결합 부위를 정의하도록 상호작용한다. 종합하면, 6개 HVR은 항체에 항원-결합 특이성을 부여한다. 그러나, 단일 가변 도메인(또는 항원에 대해 특이적인 3개의 HVR만을 포함하는 Fv의 절반)이라도, 전체 결합 부위보다 낮은 친화도이기는 하지만, 항원을 인식하고 결합하는 능력을 갖는다.

[0061] Fab 단편은 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 함유하며 또한 경쇄의 불변 도메인 및 중쇄의 제1 불변 도메인(CH1)을 함유한다. Fab' 단편은 항체 힌지 영역으로부터의 하나 이상의 시스테인을 포함하는 중쇄 CH1 도메인의 카복시 말단에서 소수의 잔기 부가에 의해 Fab 단편과 상이하다. Fab'-SH는 불변 도메인의 시스테인 잔기(들)가 자유 티올기를 보유하는 Fab'에 대한 본원에서의 명명이다. F(ab')2 항체 단편은 원래 이들 사이에 힌지 시스테인을

갖는 Fab' 단편의 페어로서 생성되었다. 항체 단편의 다른 화학적 커플링이 또한 알려져 있다.

[0062] "단일쇄 Fv" 또는 "scFv" 항체 단편은 항체의 VH 및 VL 도메인을 포함하며, 이들 도메인은 단일 폴리펩티드 사슬에 존재한다. 일반적으로, scFv 폴리펩티드는 추가로 scFv가 항원 결합을 위해 요망되는 구조를 형성할 수 있도록 하는 VH 및 VL 도메인 간 폴리펩티드 링커를 포함한다. scFv의 검토를 위해서는, 예로, 문헌[Pluckthn, The Pharmacology of Monoclonal Antibodies. Springer Berlin Heidelberg, 1994. 269-315]을 참고한다.

[0063] 용어 "디아바디"는 2개의 항원-결합 부위를 갖는 항체 단편을 나타내며, 이 단편은 동일한 폴리펩티드 사슬(VH-VL)에서 경쇄 가변 도메인(VL)에 연결된 중쇄 가변 도메인(VH)을 포함한다. 동일한 사슬 상의 2개 도메인 간 페어링을 허용하기에 너무 짧은 링커를 사용함으로써, 도메인은 또 다른 사슬의 상보적 도메인과 페어링하여 2개의 항원-결합 부위를 생성하도록 유도된다. 디아바디는 2가 또는 이중특이적일 수 있다. 디아바디는, 예를 들어, 문헌[EP 404,097; WO 1993/01161; Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003); 및 Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993)]에 보다 자세히 기재되어 있다. 트리아바디 및 테트라바디도 문헌[Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003)]에 기재되어 있다.

[0064] 용어 "중쇄-단독 항체" 또는 "HCAb"는 기능적 항체를 나타내며, 이는 중쇄를 포함하지만, 항체에서 보통 확인되는 경쇄가 없다. 카멜리드 동물(예컨대 낙타, 라마, 또는 알파카)은 HCAb를 생산하는 것으로 알려져 있다.

[0065] 용어 "단일-도메인 항체" 또는 "sdAb"는 단일 단량체 가변 항체 도메인으로 구성되는 항체 단편을 나타낸다. 일부 경우에서, 단일 도메인 항체는 카멜리드 HCAb로부터 조작되며, 이러한 sdAb는 본원에서 "나노바디" 또는 "VHH"로 나타낸다. 카멜리드 sdAb는 알려진 가장 작은 항원-결합 항체 단편 중 하나이다(예로, 문헌[Hamers-Casterman et al., Nature 363:446-8 (1993); Greenberg et al., Nature 374:168-73 (1995); Hassanzadeh-Ghassabeh et al., Nanomedicine (Lond), 8:1013-26 (2013)] 참고).

[0066] 본원에서 사용되는 용어 "모노클로날 항체"는 실질적으로 동종성인 항체 집단으로부터 수득되는 항체를 나타내며, 예로, 집단을 이루는 개체 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 돌연변이, 예로, 자연 발생 돌연변이를 제외하고 동일하다. 따라서, 수식어 "모노클로날"은 별도의 항체의 혼합물이 아닌 항체의 특징을 나타낸다. 소정 구현예에서, 이러한 모노클로날 항체에는 전형적으로 표적에 결합하는 폴리펩티드 서열을 포함하는 항체가 포함되며, 표적-결합 폴리펩티드 서열은 복수의 폴리펩티드 서열로부터의 단일 표적 결합 폴리펩티드 서열의 선택이 포함되는 공정에 의해 수득되었다. 예를 들어, 선택 공정은 복수의 클론, 예컨대 하이브리도마 클론, 파지 클론, 또는 재조합 DNA 클론의 풀로부터의 독특한 클론의 선택일 수 있다. 선택된 표적 결합 서열은, 예를 들어, 표적에 대한 친화도를 개선하기 위해, 표적 결합 서열을 인간화하기 위해, 세포 배양에서 그 생산을 개선하기 위해, 생체내 그 면역원성을 감소시키기 위해, 다중특이적 항체를 생성하기 위해, 기타 등등을 위해 추가 변경될 수 있고, 변경된 표적 결합 서열을 포함하는 항체도 본 발명의 모노클로날 항체임이 이해되어야 한다. 전형적으로 상이한 결정기(에피토프)에 대해 유도된 상이한 항체가 포함되는 폴리클로날 항체 제조물과는 대조적으로, 모노클로날 항체 제조물의 각각의 모노클로날 항체는 항원 상의 단일 결정기에 대해 유도된다. 이의 특이성에 부가하여, 모노클로날 항체 제조물은 이들이 전형적으로 다른 면역글로불린에 의해 오염되지 않는다는 점에서 유리하다.

[0067] 수식어 "모노클로날"은 항체의 실질적으로 동종성인 집단으로부터 수득되는 항체의 특징을 나타내며, 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생산을 필요로 하는 것으로 간주되어서는 안 된다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용될 모노클로날 항체는, 예를 들어, 하이브리도마 방법(예로, Kohler and Milstein, Nature 256:495-97 (1975); Hongo et al., Hybridoma 14 (3): 253-260 (1995), Harlow et al., Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988); Hammerling et al., Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981)), 재조합 DNA 방법(예로, 미국 특허 제4,816,567호 참고), 파지-디스플레이 기술(예로, Clackson et al., Nature 352: 624-628 (1991); Marks et al., J. Mol. Biol. 222: 581-597 (1992); Sidhu et al., J. Mol. Biol. 338 (2): 299-310 (2004); Lee et al., J. Mol. Biol. 340 (5): 1073-1093 (2004); Fellouse, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101 (34): 12467-12472 (2004); 및 Lee et al., J. Immunol. Methods 284 (1-2): 119-132 (2004) 참고), 및 인간 면역글로불린 서열을 인코딩하는 인간 면역글로불린 유전자위 또는 유전자의 일부 또는 전부를 갖는 동물에서 인간 또는 인간-유사 항체를 생산하기 위한 기술(예로, WO 1998/24893; WO 1996/34096; WO 1996/33735; WO 1991/10741; Jakobovits et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 2551 (1993); Jakobovits et al., Nature 362: 255-258 (1993); Bruggemann et al., Year in Immunol. 7:33 (1993); 미국 특허 제5,545,807호; 제5,545,806호; 제5,569,825호; 제5,625,126호; 제5,633,425호; 및 제5,661,016호; Marks et al., Bio/Technology 10: 779-783 (1992);

Lonberg et al., Nature 368: 856-859 (1994); Morrison, Nature 368: 812-813 (1994); Fishwild et al., Nature Biotechnol. 14: 845-851 (1996); Neuberger, Nature Biotechnol. 14: 826 (1996); 및 Lonberg and Huszar, Intern. Rev. Immunol. 13: 65-93 (1995) 참고)을 포함하는 다양한 기법에 의해 제조될 수 있다.

[0068] 본원에서 모노클로날 항체에는 구체적으로 중쇄 및/또는 경쇄의 부분이 특정 종으로부터 유래되는 항체에서 대응하는 서열과 동일하거나 상동성이거나 특정 항체 클래스 또는 서브클래스에 속하면서 사슬(들)의 나머지는 또 다른 종으로부터 유래되거나 또 다른 항체 클래스 또는 서브클래스에 속하는 항체에서 대응하는 서열과 동일하거나 상동성인 "키메라" 항체뿐만 아니라 이러한 항체의 단편이, 이들이 요망되는 생물학적 활성을 나타내는 한 포함된다(예로, 미국 특허 제4,816,567호; 및 Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855 (1984) 참고). 키메라 항체에는 PRIMATTZED® 항체가 포함되며 항체의 항원-결합 영역은, 예로, 관심 항원으로 마카크(macaque) 원숭이를 면역화함으로써 생산되는 항체로부터 유래된다.

[0069] 비-인간(예로, 쥣과) 항체의 "인간화된" 형태는 비-인간 면역글로불린으로부터 유래되는 최소 서열을 함유하는 키메라 항체이다. 하나의 구현예에서, 인간화된 항체는 수신체의 HVR로부터의 잔기가 비-인간 종(공여체 항체), 예컨대 요망되는 특이성, 친화도, 및/또는 능력을 가진 마우스, 래트, 토끼, 또는 비인간 영장류의 HVR로부터의 잔기에 의해 대체되는 인간 면역글로불린(수신체 항체)이다. 일부 경우에서, 인간 면역글로불린의 FR 잔기는 대응하는 비-인간 잔기에 의해 대체된다. 또한, 인간화된 항체는 수신체 항체 또는 공여체 항체에서 확인되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이들 변형은 항체 성능을 추가 정련하기 위해 제조될 수 있다. 일반적으로, 인간화된 항체는 실질적으로 모든, 적어도 하나, 그리고 전형적으로 2개의 가변 도메인을 포함할 것이며, 모든 또는 실질적으로 모든 초가변 루프는 비-인간 면역글로불린의 루프에 대응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 FR은 인간 면역글로불린 서열의 FR이다. 인간화된 항체는 또한 선택적으로, 면역글로불린 불변 영역(Fc)의, 전형적으로 인간 면역글로불린의 적어도 일부를 포함할 것이다. 추가 상세사항에 대해서는, 예로, 문헌[Jones et al., Nature 321:522-525 (1986); Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988); 및 Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596 (1992)]를 참고한다. 또한, 예로, 문헌[Vaswani and Hamilton, Ann. Allergy, Asthma & Immunol. 1:105-115 (1998); Harris, Biochem. Soc. Transactions 23:1035-1038 (1995); Hurle and Gross, Curr. Op. Biotech. 5:428-433 (1994)]; 및 미국 특허 제6,982,321호 및 7,087,409호를 참고한다.

[0070] "인간 항체"는 인간에 의해 생산되고/되거나 본원에서 개시되는 바와 같은 인간 항체를 제조하기 위한 임의의 기법을 사용하여 제조된 항체의 서열에 대응하는 아미노산 서열을 보유하는 항체이다. 상기 인간 항체의 정의는 구체적으로 비-인간 항원-결합 잔기를 포함하는 인간화된 항체를 배제한다. 인간 항체는 파지-디스플레이 라이브러리를 포함하는, 당분야에 알려진 다양한 기법을 사용하여 생산될 수 있다(Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol. 227:381 (1991); Marks et al., J. Mol. Biol. 222:581 (1991)). 또한 인간 모노클로날 항체의 제조를 위해 문헌[Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, 77 (1985); Boerner et al., J. Immunol. 147 (1):86-95 (1991)]에 기재된 방법이 이용 가능하다. 또한 문헌[van Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5: 368-74 (2001)]을 참고한다. 인간 항체는 항원성 챌린지에 반응하여 이러한 항체를 생산하도록 변형되었지만, 그 내인성 유전자위가 불능화된 트랜스제닉 동물, 예로, 면역화된 제노마우스에 항원을 투여함으로써 제조될 수 있다(예로, XENOMOUSETM 기술에 관한 미국 특허 제6,075,181호 및 제6,150,584호를 참고한다). 또한, 예를 들어, 인간 B-세포 하이브리도마 기술을 통해 생성된 인간 항체에 관한 문헌[Li et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103:3557-3562 (2006)]을 참고한다.

[0071] 본원에서 사용되는 용어 "결합한다", "~에 특이적으로 결합한다" 또는 "~에 특이적인"은 측정 가능하고 재현 가능한 상호작용, 예컨대 표적 및 항체 간 결합을 나타내며, 이는 생물학적 분자를 포함하는 이종성 분자 집단의 존재 하의 표적의 존재의 결정이다. 예를 들어, 표적(에피토프일 수 있음)에 결합하거나 이에 특이적으로 결합하는 항체는 이것이 다른 표적에 결합하는 것보다 큰 친화도로, 결합력으로, 보다 쉽게, 및/또는 더 긴 기간 상기 표적에 결합하는 항체이다. 하나의 구현예에서, 관련되지 않은 표적에 대한 항체의 결합 정도는, 예로, 방사선면역검정(RIA)에 의해, 측정되는 바와 같은 표적에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만이다. 소정 구현예에서, 표적에 특이적으로 결합하는 항체는 ≤1 μM, ≤ 100 nM, ≤ 10 nM, ≤ 1 nM, 또는 ≤ 0.1 nM의 해리 상수(Kd)를 갖는다. 소정 구현예에서, 항체는 상이한 종으로부터의 단백질 간에 보존되는 단백질 상의 에피토프에 특이적으로 결합한다. 또 다른 구현예에서, 특이적 결합에는 배타적 결합이 포함될 수 있지만, 이를 필요로 하는 것은 아니다.

[0072] 본원에서 사용되는 바와 같은 "키메라 항원 수용체" 또는 "CAR"은 유전적으로 조작된 수용체를 나타내며, 이는 하나 이상의 항원 특이성을 세포, 예컨대 T 세포 상에 그래프팅한다. CAR은 또한 "인공적 T-세포 수용체", "키메라 T 세포 수용체", 또는 "키메라 면역 수용체"로 알려져 있다. 일부 구현예에서, CAR은 종양 항원에 대해 특

이적인 항체의 세포외 가변 도메인, 및 T 세포 또는 다른 수용체의 세포내 신호전달 도메인, 예컨대 하나 이상의 공동-자극 신호전달 도메인을 포함한다. "CAR-T"는 CAR을 발현하는 T 세포를 나타낸다.

[0073] 본원에서 사용되는 바와 같은 "T 세포 수용체" 또는 "TCR"은 MHC 분자에 결합된 특정 항원성 펩티드에 결합하는 세포외 항원 결합 도메인을 포함하는 내인성 또는 재조합/조작된 T 세포 수용체를 나타낸다. 일부 구현예에서, TCR은 TCRα 폴리펩티드 사슬 및 TCR β 폴리펩티드 사슬을 포함한다. 일부 구현예에서, TCR은 TCRɣ 폴리펩티드 사슬 및 TCRδ 폴리펩티드 사슬을 포함한다. 일부 구현예에서, TCR은 종양 항원에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, TCR은 종양 항원/MHC에 특이적으로 결합한다. "TCR-T"는 재조합/조작된 TCR을 발현하는 T 세포를 나타낸다.

[0074] 본원에서 사용되는 바와 같은 "TCR 복합체"는 TCR 및 CD3의 복합체를 나타낸다. 본원에서 사용되는 "TCR 서브유닛"은 TCR 복합체의 서브유닛을 나타내며, 여기에는, 예를 들어, TCRα, TCRβ, TCRɣ, TCRδ, CD3ε, CD3ɣ, CD3δ, 및 CD3ζ가 포함된다.

[0075] 용어 "재조합"은 (1) 그 자연 발생 환경으로부터 제거되었거나, (2) 유전자가 자연에서 확인되는 폴리뉴클레오티드의 전부 또는 일부와 연관되지 않거나, (3) 자연에서 연결되지 않는 폴리뉴클레오티드에 작동 가능하게 연결되거나, (4) 자연에서 발생하지 않는, 생체분자, 예로, 유전자 또는 단백질을 나타낸다. 용어 "재조합"은 클로닝된 DNA 단리물, 화학적으로 합성된 폴리뉴클레오티드 유사체, 또는 이종성 시스템에 의해 생물학적으로 합성되는 폴리뉴클레오티드 유사체뿐만 아니라 이러한 핵산에 의해 인코딩되는 단백질 및/또는 mRNA의 언급에서 사용될 수 있다.

[0076] 용어 "발현한다"는 핵산의 단백질로의 번역을 나타낸다. 단백질은 세포내 발현되고 유지될 수 있거나, 세포 표면 막의 성분이 될 수 있거나, 세포외 기질 또는 배지 내로 분비될 수 있다.

[0077] 용어 "숙주 세포"는 발현 벡터의 복제 또는 발현을 뒷받침할 수 있는 세포를 나타낸다. 숙주 세포는 원핵 세포, 예컨대 이. 콜라이(E. coli), 또는 진핵 세포, 예컨대 효모, 곤충 세포, 양서류 세포, 또는 포유류 세포(예로, CHO 세포, 면역 세포, 예컨대 효과기 T 세포)일 수 있다.

[0078] 본원에서 사용되는 용어 "전달감염된" 또는 "형질전환된" 또는 "형질도입된"은 외인성 핵산이 숙주 세포 내로 전달되거나 도입되는 공정을 나타낸다. "전달감염된" 또는 "형질전환된" 또는 "형질도입된" 세포는 외인성 핵산으로 전달감염되거나, 형질전환되거나, 형질도입된 것이다.

[0079] 용어 "생체내"는 세포가 수득되는 유기체의 신체 내부를 나타낸다. "생체외" 또는 "시험관내"는 세포가 수득되는 유기체의 신체 외부를 의미한다.

[0080] 용어 "세포"에는 일차 대상체 세포 및 그 자손이 포함된다.

[0081] 본원에서 사용되는 용어 "면역조절제"는 면역계에 대한 효과(예컨대 억제 또는 자극 효과)를 갖는 임의의 단백질 또는 펩티드-기반 제제를 나타낸다.

[0082] 본원에서 사용되는 용어 "면역 체크포인트 억제제"는 하나 이상의 체크포인트 단백질을 전체적으로 또는 부분적으로 감소시키거나, 억제하거나, 방해하는 분자를 나타내며, 이는 T-세포 활성화 및 기능을 조절할 수 있다.

[0083] 본원에서 사용되는 용어 "면역활성화제"는 면역 반응의 세기를 자극하거나, 활성화하거나, 증가시키는 분자를 나타낸다.

[0084] 본원에서 사용되는 용어 "치료 단백질"은 치료 효과를 갖는 임의의 단백질 또는 펩티드-기반 제제를 나타낸다.

[0085] 본원에서 기재되는 본 발명의 구현예에는 "~로 구성되는" 및/또는 "~로 본질적으로 구성되는" 구현예가 포함됨이 이해된다.

[0086] 본원에서 "약" 값 또는 파라미터에 대한 언급에는 그 값 또는 파라미터 자체에 대한 변이가 포함된다(또한 기재된다). 예를 들어, "약 X"에 관한 기재에는 "X"의 기재가 포함된다.

[0087] 본원에서 사용되는 바와 같은 값 또는 파라미터가 "아닌"이라는 언급은 일반적으로 값 또는 파라미터 "이외의" 것을 의미하며 기재한다. 예를 들어, 방법이 유형 X의 암을 치료하기 위해 사용되지 않는이란 방법이 X 이외의 유형의 암을 치료하기 위해 사용됨을 의미한다.

[0088] 본원에서 사용되는 용어 "약 X-Y"는 "약 X 내지 약 Y"와 동일한 의미를 갖는다.

[0089] 본원에서 그리고 첨부되는 청구범위에서 사용되는 바와 같은 단수 형태("a", "또는" 및 "the")에는 문맥 상 명

확히 달리 나타내지 않는 한 복수의 참조물이 포함된다.

[0090] **키메라 수용체 폴리펩티드(STS 폴리펩티드)**

[0091] 하나의 양태에서, 본 발명은 키메라 수용체 폴리펩티드(또는 STS 폴리펩티드)를 제공한다. 일부 구현예에서, a) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); b) 세포외 TCR 결합 도메인(예로, 항-CD3 scFv 또는 sdAb, 또는 항-TCR scFv); c) 막통과 도메인, 및 d) TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, TCR 서브유닛은 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); b) 세포외 TCR 결합 도메인(예로, 항-CD3 scFv 또는 sdAb, 또는 항-TCR scFv); 및 c) TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인으로서, TCR 서브유닛은 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); b) 세포외 TCR 결합 도메인(예로, 항-CD3 scFv 또는 sdAb, 또는 항-TCR scFv); c) TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인으로서, TCR 서브유닛은 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인, 및 d) 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCR 서브유닛의 세포외 도메인(또는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인)을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, TCR 서브유닛은 TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되며, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCR 서브유닛의 세포외 도메인의 가변 영역(또는 임의의 TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ의 세포외 도메인의 가변 영역)을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포내 공동-자극 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 N-말단이다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 C-말단이다.

[0092] 일부 구현예에서, a) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); b) 세포외 TCR 결합 도메인(예로, 항-CD3 scFv 또는 sdAb, 또는 항-TCR scFv); c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공한다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3ε이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3ε이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3γ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3γ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3δ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3δ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRα이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRα이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRβ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRβ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRγ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRγ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRδ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRδ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 동일하다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 상이하다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되며, 키메라 수용체 폴리펩티드는 제1 TCR 서브유닛 또는 제2 TCR 서브유닛의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 제1 TCR 서브유닛 및/또는 제2 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포내 공동-자극 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 N-말단이다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 C-말단이다.

[0093] 일부 구현예에서, N-말단에서 C-말단으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커), d) 세포외 TCR 결합 도메인(예로, 항-CD3 scFv 또는 sdAb, 또는 항-TCR scFv); e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) 선택적 힌지 영역(예로, CD8 힌지 영역); g) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N-말단에서 C-말단으로: a) 선택적 신호 펩

티드; b) 세포외 TCR 결합 도메인(예로, 항-CD3 scFv 또는 sdAb, 또는 항-TCR scFv); c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커), d) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) 선택적 힌지 영역(예로, CD8 힌지 영역); g) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3ɣ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3ε이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3ε이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3ɣ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3ɣ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3δ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3δ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRα이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRα이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRβ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRβ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRɣ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRɣ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRδ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRδ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 동일하다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 상이하다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되며, 키메라 수용체 폴리펩티드는 제1 TCR 서브유닛 또는 제2 TCR 서브유닛의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 제1 TCR 서브유닛 및/또는 제2 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포내 공동-자극 도메인을 포함하지 않는다.

[0094] 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCR 서브유닛(예로, TCR 서브유닛의 세포외 도메인, 예컨대 CD3ε 또는 TCR의 세포외 도메인)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) 막통과 도메인, 및 d) TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, TCR 서브유닛은 CD3ε, CD3ɣ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCR 서브유닛(예로, TCR 서브유닛의 세포외 도메인, 예컨대 CD3ε 또는 TCR의 세포외 도메인)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; 및 c) TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인으로서, TCR 서브유닛은 CD3ε, CD3ɣ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCR 서브유닛(예로, TCR 서브유닛의 세포외 도메인, 예컨대 CD3ε 또는 TCR의 세포외 도메인)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인으로서, TCR 서브유닛은 CD3ε, CD3ɣ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인, 및 d) 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, TCR 서브유닛은 TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되며, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCR 서브유닛의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCR 서브유닛의 세포외 도메인(또는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인)을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포내 공동-자극 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 N-말단이다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 C-말단이다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 키메라 수용체 폴리펩티드의 N-말단에 신호 펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 표적 항원 결합 도메인은 BCMA에 특이적으로 결합하는 sdAb, 예컨대 PCT/CN2016/094408 및 PCT/CN2017/096938에 개시된 임의의 항-BCMA sdAb이며, 그 내용은 이의 전문이 본원에 참조로 포함된다. 일부 구현예에서, 항-BCMA sdAb는 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb)은 CD3ε(예로, CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합

도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 sdAb이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 scFv이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 항-TCR scFv이다. 일부 구현예에서, 세포외 TCR 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv 또는 sdAb)을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인에 대해 N-말단인 힌지 영역(예로, CD8 힌지 영역)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 세포외 표적 결합 도메인을 세포외 TCR 결합 도메인과 연결하는 제1 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 세포외 표적 결합 도메인 및/또는 세포외 TCR 결합 도메인을 막통과 도메인과 연결하는 제2 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 링커 및/또는 제2 링커는 GS 링커, α-나선형 링커, 글리신-알라닌 중합체 링커, 알라닌-세린 중합체 링커, 또는 IgG4-Fc 링커이다. 일부 구현예에서, 제1 링커 및/또는 제2 링커는 임의의 SEQ ID NO: 1 내지 21, 67, 및 68의 아미노산 서열을 포함한다.

[0095] 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCR 서브유닛(예로, TCR 서브유닛의 세포외 도메인, 예컨대 CD3ε 또는 TCR의 세포외 도메인)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3ε이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3ε이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3γ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3γ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3δ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3δ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRα이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRα이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRβ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRβ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRγ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRγ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRδ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRδ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 동일하다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 상이하다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되며, 키메라 수용체 폴리펩티드는 제1 TCR 서브유닛 또는 제2 TCR 서브유닛의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 제1 및/또는 제2 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포내 공동-자극 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 N-말단이다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 C-말단이다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 키메라 수용체 폴리펩티드의 N-말단에 신호 펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 표적 항원 결합 도메인은 BCMA에 특이적으로 결합하는 sdAb, 예컨대 PCT/CN2016/094408 및 PCT/CN2017/096938에 개시되는 임의의 항-BCMA sdAb이다. 일부 구현예에서, 항-BCMA sdAb는 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb)은 CD3ε(예로, CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 sdAb이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 scFv이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 항-TCR scFv이다. 일부 구현예에서, 세포외 TCR 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv 또는 sdAb)을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인에 대해 N-말단인 힌지 영역(예로, CD8 힌지 영역)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 세포외 표적 결합 도메인을 세포외 TCR 결합 도메인과 연결하는 제1 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 세포외 표적 결합 도메인 및/또는 세포외 TCR 결합 도메인을 막통과 도메인과 연결하는 제2 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 링커 및/또는 제2 링커는 GS 링커, α-나선형 링커, 글리신-알라닌 중합체 링커, 알라닌-세린 중합체 링커, 또는 IgG4-Fc 링커이다. 일부 구현예에서, 제1 링커 및/또는 제2 링커

는 임의의 SEQ ID NO: 1 내지 21, 67, 및 68의 아미노산 서열을 포함한다.

[0096] 일부 구현예에서, N-말단에서 C-말단으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커), d) TCR 서브유닛(예로, TCR 서브유닛의 세포외 도메인, 예컨대 CD3ε 또는 TCR의 세포외 도메인)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) 선택적 힌지 영역(예로, CD8 힌지); g) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N-말단에서 C-말단으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) TCR 서브유닛(예로, TCR 서브유닛의 세포외 도메인, 예컨대 CD3ε 또는 TCR의 세포외 도메인)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커), d) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) 선택적 힌지 영역(예로, CD8 힌지); g) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3ε이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3ε이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3γ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3γ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3δ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3δ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRα이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRα이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRβ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRβ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRγ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRγ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRδ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRδ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 동일하다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 상이하다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되며, 키메라 수용체 폴리펩티드는 제1 TCR 서브유닛 또는 제2 TCR 서브유닛의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 제1 및/또는 제2 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포내 공동-자극 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 표적 항원 결합 도메인은 BCMA에 특이적으로 결합하는 sdAb, 예컨대 PCT/CN2016/094408 및 PCT/CN2017/096938에 개시되는 임의의 항-BCMA sdAb이다. 일부 구현예에서, 항-BCMA sdAb는 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb)은 CD3ε(예로, CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 sdAb이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 scFv이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 항-TCR scFv이다. 일부 구현예에서, 세포외 TCR 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv 또는 sdAb)을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 링커 및/또는 제2 링커는 GS 링커, α-나선형 링커, 글리신-알라닌 중합체 링커, 알라닌-세린 중합체 링커, 또는 IgG4-Fc 링커이다. 일부 구현예에서, 제1 링커 및/또는 제2 링커는 임의의 SEQ ID NO: 1 내지 21, 67, 및 68의 아미노산 서열을 포함한다.

[0097] 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, DARPin), 예컨대 일렬로 배열된 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, DARPin)을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, a) 각각 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCR 서브유닛(예로, TCR 서브유닛의 세포외 도메인, 예컨대 CD3ε 또는 TCR의 세포외 도메인)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인

으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 일렬로 배열된다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 하나 이상의 선택적 링커에 의해 연결된다. 일부 구현예에서, 표적 항원 결합 도메인은 scFv, sdAb, 또는 DARPin이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3ε이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3ε이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3γ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3γ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3δ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3δ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRα이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRα이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRβ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRβ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRγ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRγ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRδ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRδ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 동일하다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 상이하다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 동일한 항원 또는 항원 상의 동일한 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 동일한 항원 상의 상이한 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 상이한 항원(즉, 상이한 표적 항원의 상이한 에피토프)에 결합한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 동일하다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 상이하다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되며, 키메라 수용체 폴리펩티드는 제1 TCR 서브유닛 또는 제2 TCR 서브유닛의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 제1 및/또는 제2 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포내 공동-자극 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 N-말단이다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 C-말단이다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 키메라 수용체 폴리펩티드의 N-말단에 신호 펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인에 대해 N-말단인 힌지 영역(예로, CD8 힌지 영역)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 표적 결합 도메인 및 세포외 TCR 결합 도메인 간 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 표적 결합 도메인(또는 세포외 TCR 결합 도메인) 및 막통과 도메인 간 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 BCMA에 특이적으로 결합하는 sdAb, 예컨대 PCT/CN2016/094408 및 PCT/CN2017/096938에서 개시되는 임의의 항-BCMA sdAb이다. 일부 구현예에서, BCMA에 특이적으로 결합하는 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인(sdAb)은 동일하다. 일부 구현예에서, BCMA에 특이적으로 결합하는 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인(sdAb)은 상이하다. 일부 구현예에서, 항-BCMA sdAb는 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb)은 CD3ε(예로, CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 sdAb이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 scFv이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 항-TCR scFv이다. 일부 구현예에서, 링커는 GS 링커, α-나선형 링커, 글리신-알라닌 중합체 링커, 알라닌-세린 중합체 링커, 또는 IgG4-Fc 링커이다. 일부 구현예에서, 링커는 SEQ ID NO: 1 내지 21, 67, 및 68로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 세포외 TCR 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv 또는 sdAb)을 포함한다.

[0098] 일부 구현예에서, 세포외 TCR 결합 도메인은 2개 이상의(예컨대 2개의) TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb), 예컨대 일렬로 배열된 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) 각각 TCR 서브유닛(예로, TCR 서브유닛의 세포외 도메인, 예컨대 CD3ε 또는 TCR의 세포외 도메인)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제

공된다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인은 일렬로 배열된다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인은 하나 이상의 선택적 링커에 의해 연결된다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 scFv 또는 sdAb이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3ε이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3ε이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3γ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3γ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3δ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3δ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRα이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRα이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRβ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRβ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRγ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRγ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRδ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRδ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 동일하다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 상이하다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인은 TCR 서브유닛 상의 동일한 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인은 동일한 TCR 서브유닛 상의 상이한 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인은 상이한 TCR 서브유닛(즉, 상이한 TCR 서브유닛의 상이한 에피토프)에 결합한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인은 동일하다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인은 상이하다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인에 의해 인식되는 TCR 서브유닛(들)은 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛과 동일하다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인에 의해 인식되는 TCR 서브유닛(들)은 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛과 상이하다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되며, 키메라 수용체 폴리펩티드는 제1 TCR 서브유닛 또는 제2 TCR 서브유닛의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 제1 및/또는 제2 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포내 공동-자극 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 N-말단이다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 C-말단이다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 키메라 수용체 폴리펩티드의 N-말단에 신호 펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인에 대해 N-말단인 힌지 영역(예로, CD8 힌지 영역)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 표적 결합 도메인 및 세포외 TCR 결합 도메인 간 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 표적 결합 도메인(또는 세포외 TCR 결합 도메인) 및 막통과 도메인 간 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 표적 항원 결합 도메인은 BCMA에 특이적으로 결합하는 sdAb, 예컨대 PCT/CN2016/094408 및 PCT/CN2017/096938에 개시된 임의의 항-BCMA sdAb이다. 일부 구현예에서, 항-BCMA sdAb는 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의(예컨대 2개의) TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb)은 CD3ε(예로, CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의(예컨대 2개의) TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 sdAb이다. 일부 구현예에서, 2개 이상의(예컨대 2개의) TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 scFv이다. 일부 구현예에서, 2개 이상의(예컨대 2개의) TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 항-TCR scFv이다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인 중 하나는 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 sdAb이며, 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인 중 다른 하나는 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 scFv이다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인 중 하나는 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 sdAb이며, 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인 중 다른 하나는 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 항-TCR scFv이다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인 중 하나는 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 scFv이며, 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인 중 다른 하나는 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 항-TCR scFv이다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb)은 동일하다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb)은 상이하다(예로, 상이한 구조이거나, 상이한 에피토프에 결합함). 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 GS 링커, α-나선형 링커, 글리신-알라닌 링커, 알라닌-세린 중합체 링커, 또는 IgG4-Fc 링커이다. 일부 구현예에서, 링커는 SEQ ID NO: 1 내지 21, 67, 및 68로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0099] 일부 구현예에서, 세포외 TCR 결합 도메인은 CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, a) 세포외 표적

결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) 막통과 도메인, 및 d) TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, TCR 서브유닛은 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; 및 c) TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인으로서, TCR 서브유닛은 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인으로서, TCR 서브유닛은 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인, 및 d) 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCR 서브유닛의 세포외 도메인(또는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인)을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, TCR 서브유닛은 TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되며, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCR 서브유닛의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포내 공동-자극 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 N-말단이다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 C-말단이다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 키메라 수용체 폴리펩티드의 N-말단에 신호 펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 sdAb이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열의 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하는 항-CD3 sdAb이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 scFv이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열의 HC-CDR 1 내지 3 및 LC-CDR 1 내지 3을 포함하는 항-CD3 scFv이다. 따라서 일부 구현예에서, a) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); b) CD3ε에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 sdAb이거나, SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) 막통과 도메인, 및 d) TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, TCR 서브유닛은 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); b) CD3ε에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 sdAb이거나, SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; 및 c) TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인으로서, TCR 서브유닛은 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); b) CD3ε에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 sdAb이거나, SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인으로서, TCR 서브유닛은 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인, 및 d) 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다.

[0100] 일부 구현예에서, a) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3ε이

고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3ε이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3γ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3γ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3δ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3δ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRα이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRα이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRβ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRβ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRγ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRγ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRδ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRδ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 동일하다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 상이하다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되며, 키메라 수용체 폴리펩티드는 제1 TCR 서브유닛 또는 제2 TCR 서브유닛의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 제1 및/또는 제2 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포내 공동-자극 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 N-말단이다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 C-말단이다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 키메라 수용체 폴리펩티드의 N-말단에 신호 펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 sdAb이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 scFv이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열의 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하는 항-CD3 sdAb이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열의 HC-CDR 1 내지 3 및 LC-CDR 1 내지 3을 포함하는 항-CD3 scFv이다. 따라서 일부 구현예에서, a) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); b) CD3ε에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 sdAb이거나, SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다.

[0101] 일부 구현예에서, N-말단에서 C-말단으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커), d) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) 선택적 힌지 영역(예로, CD8 힌지); g) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N-말단에서 C-말단으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커), d) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) 선택적 힌지 영역(예로, CD8 힌지); g) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 sdAb이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 scFv이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열의 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하는 항-CD3 sdAb이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열의 HC-CDR 1 내지 3 및 LC-CDR 1 내지 3을 포함하는 항-CD3 scFv이다. 따라서 일부 구현예에서, N-말단에서 C-말단으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커), d) CD3ε에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 sdAb이거나, SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) 선택적 힌지 영역

(예로, CD8 힌지); g) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N-말단에서 C-말단으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) CD3ε에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 sdAb이거나, SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커), d) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) 선택적 힌지 영역(예로, CD8 힌지); g) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3ε이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3ε이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3γ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3γ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3δ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3δ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRα이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRα이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRβ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRβ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRγ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRγ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRδ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRδ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 동일하다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 상이하다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되며, 키메라 수용체 폴리펩티드는 제1 TCR 서브유닛 또는 제2 TCR 서브유닛의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 제1 및/또는 제2 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포내 공동-자극 도메인을 포함하지 않는다.

[0102] 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) 막통과 도메인, 및 d) TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, TCR 서브유닛은 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; 및 c) TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인으로서, TCR 서브유닛은 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인으로서, TCR 서브유닛은 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인, 및 d) 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 sdAb이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 scFv이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열의 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하는 항-CD3 sdAb이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열의 HC-CDR 1 내지 3 및 LC-CDR 1 내지 3을 포함하는 항-CD3 scFv이다. 따라서 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3ε에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 sdAb이거나, SEQ ID NO: 24의 아미노산

서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) 막통과 도메인, 및 d) TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, TCR 서브유닛은 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3ε에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 sdAb이거나, SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; 및 c) TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인으로서, TCR 서브유닛은 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3ε에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 sdAb이거나, SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인으로서, TCR 서브유닛은 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인, 및 d) 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, TCR 서브유닛은 TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되며, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCR 서브유닛의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCR 서브유닛의 세포외 도메인(또는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인)을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포내 공동-자극 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 N-말단이다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 C-말단이다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 키메라 수용체 폴리펩티드의 N-말단에 신호 펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 표적 항원 결합 도메인은 BCMA에 특이적으로 결합하는 sdAb, 예컨대 PCT/CN2016/094408 및 PCT/CN2017/096938에 개시된 임의의 항-BCMA sdAb이다. 일부 구현예에서, 항-BCMA sdAb는 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 TCR 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv 또는 sdAb)을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인에 대해 N-말단인 힌지 영역(예로, CD8 힌지 영역)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 세포외 표적 결합 도메인을 세포외 TCR 결합 도메인과 연결하는 제1 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 세포외 표적 결합 도메인 및/또는 세포외 TCR 결합 도메인을 막통과 도메인과 연결하는 제2 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 링커 및/또는 제2 링커는 GS 링커, α-나선형 링커, 글리신-알라닌 중합체 링커, 알라닌-세린 중합체 링커, 또는 IgG4-Fc 링커이다. 일부 구현예에서, 제1 링커 및/또는 제2 링커는 임의의 SEQ ID NO: 1 내지 21, 67, 및 68의 아미노산 서열을 포함한다.

[0103] 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 sdAb이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 scFv이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열의 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하는 항-CD3 sdAb이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열의 HC-CDR 1 내지 3 및 LC-CDR 1 내지 3을 포함하는 항-CD3 scFv이다. 따라서 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3ε에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열

을 포함하는 sdAb이거나, SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3ɣ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3ε이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3ε이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3ɣ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3ɣ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3δ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3δ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRα이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRα이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRβ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRβ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRɣ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRɣ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRδ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRδ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 동일하다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 상이하다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되며, 키메라 수용체 폴리펩티드는 제1 TCR 서브유닛 또는 제2 TCR 서브유닛의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 제1 및/또는 제2 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포내 공동-자극 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 N-말단이다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 C-말단이다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 키메라 수용체 폴리펩티드의 N-말단에 신호 펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 표적 항원 결합 도메인은 BCMA에 특이적으로 결합하는 sdAb, 예컨대 PCT/CN2016/094408 및 PCT/CN2017/096938에 개시된 임의의 항-BCMA sdAb이다. 일부 구현예에서, 항-BCMA sdAb는 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 TCR 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv 또는 sdAb)을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인에 대해 N-말단인 힌지 영역(예로, CD8 힌지 영역)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 세포외 표적 결합 도메인을 세포외 TCR 결합 도메인과 연결하는 제1 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 세포외 표적 결합 도메인 및/또는 세포외 TCR 결합 도메인을 막통과 도메인과 연결하는 제2 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 링커 및/또는 제2 링커는 GS 링커, α-나선형 링커, 글리신-알라닌 중합체 링커, 알라닌-세린 중합체 링커, 또는 IgG4-Fc 링커이다. 일부 구현예에서, 제1 링커 및/또는 제2 링커는 임의의 SEQ ID NO: 1 내지 21, 67, 및 68의 아미노산 서열을 포함한다.

[0104] 일부 구현예에서, a) 각각 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3ɣ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 sdAb이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 scFv이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열의 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하는 항-CD3 sdAb이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열의 HC-CDR 1 내지 3 및 LC-CDR 1 내지 3을 포함하는 항-CD3 scFv이다. 따라서 일부 구현예에서, a) 각각 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3ε에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 sdAb이거나, SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3ɣ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을

포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3ε이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3ε이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3γ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3γ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3δ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3δ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRα이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRα이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRβ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRβ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRγ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRγ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRδ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRδ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 동일하다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 상이하다. 일부 구현예에서, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인은 일렬로 배열된다. 일부 구현예에서, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인은 동일한 항원 또는 항원 상의 동일한 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인은 동일한 항원 상의 상이한 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인은 상이한 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인은 동일하다. 일부 구현예에서, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인은 상이하다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되며, 키메라 수용체 폴리펩티드는 제1 TCR 서브유닛 또는 제2 TCR 서브유닛의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 제1 및/또는 제2 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포내 공동-자극 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 N-말단이다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 C-말단이다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 키메라 수용체 폴리펩티드의 N-말단에 신호 펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 표적 결합 도메인 및 세포외 TCR 결합 도메인 간 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 표적 결합 도메인(또는 세포외 TCR 결합 도메인) 및 막통과 도메인 간 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인에 대해 N-말단인 힌지 영역(예로, CD8 힌지 영역)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 표적 결합 도메인 내의 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인 간 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 GS 링커, α-나선형 링커, 글리신-알라닌 중합체 링커, 알라닌-세린 중합체 링커, 또는 IgG4-Fc 링커이다. 일부 구현예에서, 링커는 임의의 SEQ ID NO: 1 내지 21, 67, 및 68의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의(예로, 2개의) 표적 항원 결합 도메인은 BCMA에 특이적으로 결합하는 sdAb, 예컨대 PCT/CN2016/094408 및 PCT/CN2017/096938에 개시된 임의의 항-BCMA sdAb이다. 일부 구현예에서, 항-BCMA sdAb는 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함한다.

[0105] 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 CD3ε, CD3γ, 및 CD3δ로 구성되는 군으로부터 선택된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) CD3ε의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) CD3ε의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) CD3γ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) CD3γ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) CD3δ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) CD3δ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, TCR 항원

결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 sdAb이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 scFv이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열의 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하는 항-CD3 sdAb이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열의 HC-CDR 1 내지 3 및 LC-CDR 1 내지 3을 포함하는 항-CD3 scFv이다. 따라서 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3ε에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 sdAb이거나, SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) CD3ε의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) CD3ε의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3ε에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 sdAb이거나, SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) CD3γ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) CD3γ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3ε에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 sdAb이거나, SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) CD3δ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) CD3δ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 CD3ε의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 CD3γ의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 CD3δ의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) TCRα의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRα의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) TCRβ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRβ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) TCRγ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRγ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) TCRδ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRδ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 sdAb이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 scFv이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열의 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하는 항-CD3 sdAb이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열의 HC-CDR 1 내지 3 및 LC-CDR 1 내지 3을 포함하는 항-CD3 scFv이다. 따라서 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도

메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3ε에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 sdAb이거나, SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) TCRα의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRα의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3ε에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 sdAb이거나, SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) TCRβ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRβ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3ε에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 sdAb이거나, SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) TCRɣ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRɣ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3ε에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 sdAb이거나, SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) TCRδ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRδ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRα의 가변 영역을 포함하지 않지만 TCRα의 불변 영역을 포함한다(예로, TCRα 막통과 도메인 및 세포내 도메인의 N-말단인 TCRα 불변 영역을 포함함). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRβ의 가변 영역을 포함하지 않지만 TCRβ의 불변 영역을 포함한다(예로, TCRβ 막통과 도메인 및 세포내 도메인의 N-말단인 TCRβ 불변 영역을 포함함). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRɣ의 가변 영역을 포함하지 않지만 TCRɣ의 불변 영역을 포함한다(예로, TCRɣ 막통과 도메인 및 세포내 도메인의 N-말단인 TCRɣ 불변 영역을 포함함). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRδ의 가변 영역을 포함하지 않지만 TCRδ의 불변 영역을 포함한다(예로, TCRδ 막통과 도메인 및 세포내 도메인의 N-말단인 TCRδ 불변 영역을 포함함). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRα의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRβ의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRɣ의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRδ의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포내 공동-자극 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 N-말단이다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 C-말단이다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 키메라 수용체 폴리펩티드의 N-말단에 신호 펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 TCR 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv 또는 sdAb)을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인에 대해 N-말단인 힌지 영역(예로, CD8 힌지 영역)을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 BCMA에 특이적으로 결합하는 sdAb, 예컨대 PCT/CN2016/094408 및 PCT/CN2017/096938에 개시된 임의의 항-BCMA sdAb를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA sdAb는 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 세포외 표적 결합 도메인을 세포외 TCR 결합 도메인과 연결하는 제1 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 세포외 표적 결합 도메인 및/또는 세포외 TCR 결합 도메인을 막통과 도메인과 연결하는 제2 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 링커 및/또는 제2 링커는 GS 링커, α-나선형 링커, 글리신-알라닌 중합체 링커, 알라닌-세린 중합체 링커, 또는 IgG4-Fc 링커이다. 일부 구현예에서, 제1 링커 및/또는 제2 링커는 임의의 SEQ ID NO: 1 내지 21, 67, 및 68의 아미노산 서열을 포함한다.

[0106] 일부 구현예에서, a) 각각 표적 항원(예컨대 BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) CD3ε의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) CD3ε의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 각각 표적 항원(예컨대 BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) CD3γ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) CD3γ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 각각 표적 항원(예컨대 BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) CD3δ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) CD3δ의 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 sdAb이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 scFv이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열의 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하는 항-CD3 sdAb이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열의 HC-CDR 1 내지 3 및 LC-CDR 1 내지 3을 포함하는 항-CD3 scFv이다. 따라서 일부 구현예에서, a) 각각 표적 항원(예컨대 BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3ε에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 sdAb이거나, SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) CD3ε의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) CD3ε의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 각각 표적 항원(예컨대 BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3ε에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 sdAb이거나, SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) CD3γ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) CD3γ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 각각 표적 항원(예컨대 BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3ε에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 sdAb이거나, SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) CD3δ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) CD3δ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 CD3ε의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 CD3γ의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 CD3δ의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, a) 각각 표적 항원(예컨대 BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) TCRα의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRα의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 각각 표적 항원(예컨대 BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) TCRβ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRβ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는

이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 각각 표적 항원(예컨대 BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) TCRɣ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRɣ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 각각 표적 항원(예컨대 BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) TCRδ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRδ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 sdAb이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 scFv이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열의 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하는 항-CD3 sdAb이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열의 HC-CDR 1 내지 3 및 LC-CDR 1 내지 3을 포함하는 항-CD3 scFv이다. 따라서 일부 구현예에서, a) 각각 표적 항원(예컨대 BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3ε에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 sdAb이거나, SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) TCRα의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRα의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 각각 표적 항원(예컨대 BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3ε에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 sdAb이거나, SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) TCRβ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRβ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 각각 표적 항원(예컨대 BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3ε에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 sdAb이거나, SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) TCRɣ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRɣ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 각각 표적 항원(예컨대 BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3ε에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 sdAb이거나, SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) TCRδ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRδ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRα의 가변 영역을 포함하지 않지만 TCRα의 불변 영역을 포함한다(예로, TCRα 막통과 도메인 및 세포내 도메인의 N-말단인 TCRα 불변 영역을 포함함). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRβ의 가변 영역을 포함하지 않지만 TCRβ의 불변 영역을 포함한다(예로, TCRβ 막통과 도메인 및 세포내 도메인의 N-말단인 TCRβ 불변 영역을 포함함). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRɣ의 가변 영역을 포함하지 않지만 TCRɣ의 불변 영역을 포함한다(예로, TCRɣ 막통과 도메인 및 세포내 도메인의 N-말단인 TCRɣ 불변 영역을 포함함). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRδ의 가변 영역을 포함하지 않지만 TCRδ의 불변 영역을 포함한다(예로, TCRδ 막통과 도메인 및 세포내 도메인의 N-말단인 TCRδ 불변 영역을 포함함). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRα의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRβ의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRɣ의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRδ의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ의

세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 동일한 항원 또는 항원 상의 동일한 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 동일한 항원 상의 상이한 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 상이한 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 동일하다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 상이하다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포내 공동-자극 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 일렬로 배열된다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 하나 이상의 선택적 링커에 의해 연결된다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 N-말단이다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 C-말단이다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 키메라 수용체 폴리펩티드의 N-말단에 신호 펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 TCR 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv 또는 sdAb)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인에 대해 N-말단인 힌지 영역(예로, CD8 힌지 영역)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 표적 결합 도메인 및 세포외 TCR 결합 도메인 간 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 표적 결합 도메인(또는 세포외 TCR 결합 도메인) 및 막통과 도메인 간 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 표적 결합 도메인 내의 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인 간 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 BCMA에 특이적으로 결합하는 sdAb, 예컨대 PCT/CN2016/094408 및 PCT/CN2017/096938에 개시된 임의의 항-BCMA sdAb이다. 일부 구현예에서, 항-BCMA sdAb는 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 라이너는 GS 링커, α-나선형 링커, 글리신-알라닌 중합체 링커, 알라닌-세린 중합체 링커, 또는 IgG4-Fc 링커이다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 1 내지 21, 67, 및 68로 구성되는 군으로부터 선택되는 링커에 의해 연결된다.

[0107] 일부 구현예에서, 세포외 TCR 결합 도메인은 TCR(예컨대 TCRγ/δ, 예를 들어 TCRγ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, a) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); b) TCR(예컨대 TCRγ/δ, 예를 들어 TCRγ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) 막통과 도메인, 및 d) TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, TCR 서브유닛은 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); b) TCR(예컨대 TCRγ/δ, 예를 들어 TCRγ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; 및 c) TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인으로서, TCR 서브유닛은 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); b) TCR(예컨대 TCRγ/δ, 예를 들어 TCRγ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인으로서, TCR 서브유닛은 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인, 및 d) 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCR 서브유닛의 세포외 도메인(또는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인)을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, TCR 서브유닛은 TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되며, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCR 서브유닛의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포내 공동-자극 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 N-말단이다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 C-말단이다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 키메라 수용체 폴리펩티드의 N-말단에 신호 펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 항-TCR scFv이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열의 HC-CDR 1 내지 3 및 LC-CDR 1 내지 3을 포함하는 항-TCR scFv이다. 따라서 일부 구현예에서, a) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); b) TCRγ/δ에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로

서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) 막통과 도메인, 및 d) TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, TCR 서브유닛은 CD3ε, CD3ɣ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); b) TCRɣ/δ에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; 및 c) TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인으로서, TCR 서브유닛은 CD3ε, CD3ɣ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); b) TCRɣ/δ에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인으로서, TCR 서브유닛은 CD3ε, CD3ɣ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인, 및 d) 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다.

[0108] 일부 구현예에서, a) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); b) TCR(예컨대 TCRɣ/δ, 예를 들어 TCRɣ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3ɣ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 항-TCR scFv이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열의 HC-CDR 1 내지 3 및 LC-CDR 1 내지 3을 포함하는 항-TCR scFv이다. 따라서 일부 구현예에서, a) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); b) TCRɣ/δ에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3ɣ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCR(예컨대 TCRɣ/δ, 예를 들어 TCRɣ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3ɣ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열의 HC-CDR 1 내지 3 및 LC-CDR 1 내지 3을 포함하는 항-TCR scFv이다. 따라서 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCRɣ/δ에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3ɣ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 각각 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCR(예컨대 TCRɣ/δ, 예를 들어 TCRɣ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3ɣ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는)

키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 항-TCR scFv이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열의 HC-CDR 1 내지 3 및 LC-CDR 1 내지 3을 포함하는 항-TCR scFv이다. 따라서 일부 구현예에서, a) 각각 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCRγ/δ에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인은 일렬로 배열된다. 일부 구현예에서, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인은 동일한 항원 또는 항원 상의 동일한 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인은 동일한 항원 상의 상이한 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인은 상이한 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인은 동일하다. 일부 구현예에서, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인은 상이하다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3ε이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3ε이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3γ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3γ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3δ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3δ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRα이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRα이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRβ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRβ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRγ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRγ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRδ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRδ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 동일하다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 상이하다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되며, 키메라 수용체 폴리펩티드는 제1 TCR 서브유닛 또는 제2 TCR 서브유닛의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 제1 및/또는 제2 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포내 공동-자극 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 N-말단이다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 C-말단이다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 키메라 수용체 폴리펩티드의 N-말단에 신호 펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 표적 항원 결합 도메인은 BCMA에 특이적으로 결합하는 sdAb, 예컨대 PCT/CN2016/094408 및 PCT/CN2017/096938에 개시된 임의의 항-BCMA sdAb이다. 일부 구현예에서, 항-BCMA sdAb는 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 TCR 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv 또는 sdAb)을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인에 대해 N-말단인 힌지 영역(예로, CD8 힌지 영역)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 세포외 표적 결합 도메인을 세포외 TCR 결합 도메인과 연결하는 제1 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 세포외 표적 결합 도메인 및/또는 세포외 TCR 결합 도메인을 막통과 도메인과 연결하는 제2 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 링커 및/또는 제2 링커는 GS 링커, α-나선형 링커, 글리신-알라닌 중합체 링커, 알라닌-세린 중합체 링커, 또는 IgG4-Fc 링커이다. 일부 구현예에서, 제1 링커 및/또는 제2 링커는 임의의 SEQ ID NO: 1 내지 21, 67, 및 68의 아미노산 서열을 포함한다.

[0109] 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 CD3ε, CD3γ, 및 CD3δ로 구성되는 군으로부터 선택된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCR(예컨대 TCRγ/δ, 예를 들어 TCRγ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) CD3ε의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) CD3ε의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨

대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCR(예컨대 TCRɣ/δ, 예를 들어 TCRɣ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) CD3ɣ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) CD3ɣ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCR(예컨대 TCRɣ/δ, 예를 들어 TCRɣ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) CD3δ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) CD3δ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 항-TCR scFv이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열의 HC-CDR 1 내지 3 및 LC-CDR 1 내지 3을 포함하는 항-TCR scFv이다. 따라서 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCRɣ/δ에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) CD3ε의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) CD3ε의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCRɣ/δ에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) CD3ɣ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) CD3ɣ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCRɣ/δ에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) CD3δ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) CD3δ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 CD3ε의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 CD3ɣ의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 CD3δ의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCR(예컨대 TCRɣ/δ, 예를 들어 TCRɣ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) TCRα의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRα의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCR(예컨대 TCRɣ/δ, 예를 들어 TCRɣ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) TCRβ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRβ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCR(예컨대 TCRɣ/δ, 예를 들어 TCRɣ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) TCRɣ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRɣ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCR(예컨대 TCRɣ/δ, 예를 들어 TCRɣ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) TCRδ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRδ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부

구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 항-TCR scFv이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열의 HC-CDR 1 내지 3 및 LC-CDR 1 내지 3을 포함하는 항-TCR scFv이다. 따라서 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCRγ/δ에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) TCRα의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRα의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCRγ/δ에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) TCRβ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRβ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCRγ/δ에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) TCRγ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRγ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCRγ/δ에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) TCRδ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRδ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRα의 가변 영역을 포함하지 않지만 TCRα의 불변 영역을 포함한다(예로, TCRα 막통과 도메인 및 세포내 도메인의 N-말단인 TCRα 불변 영역을 포함함). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRβ의 가변 영역을 포함하지 않지만 TCRβ의 불변 영역을 포함한다(예로, TCRβ 막통과 도메인 및 세포내 도메인의 N-말단인 TCRβ 불변 영역을 포함함). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRγ의 가변 영역을 포함하지 않지만 TCRγ의 불변 영역을 포함한다(예로, TCRγ 막통과 도메인 및 세포내 도메인의 N-말단인 TCRγ 불변 영역을 포함함). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRδ의 가변 영역을 포함하지 않지만 TCRδ의 불변 영역을 포함한다(예로, TCRδ 막통과 도메인 및 세포내 도메인의 N-말단인 TCRδ 불변 영역을 포함함). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRα의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRβ의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRγ의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRδ의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포내 공동-자극 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 N-말단이다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 C-말단이다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 키메라 수용체 폴리펩티드의 N-말단에 신호 펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 TCR 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv 또는 sdAb)을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인에 대해 N-말단인 힌지 영역(예로, CD8 힌지 영역)을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 BCMA에 특이적으로 결합하는 sdAb, 예컨대 PCT/CN2016/094408 및 PCT/CN2017/096938에 개시된 임의의 항-BCMA sdAb를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA sdAb는 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 세포외 표적 결합 도메인을 세포외 TCR 결합 도메인과 연결하는 제1 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 세포외 표적 결합 도메인 및/또는 세포외 TCR 결합 도메인을 막통과 도메인과 연결하는 제2 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 링커 및/또는 제2 링커는 GS 링커, α-나선형 링커, 글리신-알라닌 중합체 링커, 알라닌-세린 중합체 링커, 또는 IgG4-Fc 링커이다. 일부 구현예에서, 제1 링커 및/또는 제2 링커는 임의의 SEQ ID NO: 1 내지 21, 67, 및 68의 아미노산 서열을 포함한다.

[0110] 일부 구현예에서, a) 각각 표적 항원(예컨대 BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCR(예컨대 TCRɣ/δ, 예를 들어 TCRɣ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) CD3ε의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) CD3ε의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 각각 표적 항원(예컨대 BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCR(예컨대 TCRɣ/δ, 예를 들어 TCRɣ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) CD3ɣ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) CD3ɣ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 각각 표적 항원(예컨대 BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCR(예컨대 TCRɣ/δ, 예를 들어 TCRɣ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) CD3δ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) CD3δ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 항-TCR scFv이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열의 HC-CDR 1 내지 3 및 LC-CDR 1 내지 3을 포함하는 항-TCR scFv이다. 따라서 일부 구현예에서, a) 각각 표적 항원(예컨대 BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCRɣ/δ에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) CD3ε의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) CD3ε의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 각각 표적 항원(예컨대 BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCRɣ/δ에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) CD3ɣ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) CD3ɣ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 각각 표적 항원(예컨대 BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCRɣ/δ에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) CD3δ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) CD3δ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 CD3ε의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 CD3ɣ의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 CD3δ의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, a) 각각 표적 항원(예컨대 BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCR(예컨대 TCRɣ/δ, 예를 들어 TCRɣ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) TCRα의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRα의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 각각 표적 항원(예컨대 BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCR(예컨대 TCRɣ/δ, 예를 들어 TCRɣ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) TCRβ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRβ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 각각 표적 항원(예컨대 BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCR(예컨대 TCRɣ/δ, 예를 들어 TCRɣ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨

대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) TCRɣ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRɣ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 각각 표적 항원(예컨대 BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCR(예컨대 TCRɣ/δ, 예를 들어 TCRɣ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) TCRδ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRδ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 항-TCR scFv이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열의 HC-CDR 1 내지 3 및 LC-CDR 1 내지 3을 포함하는 항-TCR scFv이다. 따라서 일부 구현예에서, a) 각각 표적 항원(예컨대 BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCRɣ/δ에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) TCRα의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRα의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 각각 표적 항원(예컨대 BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCRɣ/δ에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) TCRβ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRβ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 각각 표적 항원(예컨대 BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCRɣ/δ에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) TCRɣ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRɣ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 각각 표적 항원(예컨대 BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCRɣ/δ에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) TCRδ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRδ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRα의 가변 영역을 포함하지 않지만 TCRα의 불변 영역을 포함한다(예로, TCRα 막통과 도메인 및 세포내 도메인의 N-말단인 TCRα 불변 영역을 포함함). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRβ의 가변 영역을 포함하지 않지만 TCRβ의 불변 영역을 포함한다(예로, TCRβ 막통과 도메인 및 세포내 도메인의 N-말단인 TCRβ 불변 영역을 포함함). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRɣ의 가변 영역을 포함하지 않지만 TCRɣ의 불변 영역을 포함한다(예로, TCRɣ 막통과 도메인 및 세포내 도메인의 N-말단인 TCRɣ 불변 영역을 포함함). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRδ의 가변 영역을 포함하지 않지만 TCRδ의 불변 영역을 포함한다(예로, TCRδ 막통과 도메인 및 세포내 도메인의 N-말단인 TCRδ 불변 영역을 포함함). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRα의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRβ의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRɣ의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRδ의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 동일한 항원 또는 항원 상의 동일한 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 동일한 항원 상의 상이한 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 상이한 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 동일하다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 상이하다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포내 공동-자극 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 일렬로 배열된다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 하나 이상의 선택적 링커에 의해 연결된다. 일부 구현예에서,

세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 N-말단이다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 C-말단이다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 키메라 수용체 폴리펩티드의 N-말단에 신호 펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 TCR 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv 또는 sdAb)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인에 대해 N-말단인 힌지 영역(예로, CD8 힌지 영역)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 표적 결합 도메인 및 세포외 TCR 결합 도메인 간 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 표적 결합 도메인(또는 세포외 TCR 결합 도메인) 및 막통과 도메인 간 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 표적 결합 도메인 내의 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인 간 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의(예로, 2개의) 표적 항원 결합 도메인은 BCMA에 특이적으로 결합하는 sdAb, 예컨대 PCT/CN2016/094408 및 PCT/CN2017/096938에 개시된 임의의 항-BCMA sdAb이다. 일부 구현예에서, 항-BCMA sdAb는 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 라이너는 GS 링커, α-나선형 링커, 글리신-알라닌 중합체 링커, 알라닌-세린 중합체 링커, 또는 IgG4-Fc 링커이다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 1 내지 21, 67, 및 68로 구성되는 군으로부터 선택되는 링커에 의해 연결된다.

[0111] 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 BCMA에 특이적으로 결합하는 sdAb, 예컨대 PCT/CN2016/094408 및 PCT/CN2017/096938에 개시된 임의의 항-BCMA sdAb를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA sdAb는 PCT/CN2016/094408 및 PCT/CN2017/096938에 개시된 임의의 항-BCMA sdAb의 아미노산 서열의 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA sdAb는 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA sdAb는 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열의 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함한다. 따라서 일부 구현예에서, a) 항-BCMA sdAb를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3ɣ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 항-BCMA sdAb를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3ε에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 sdAb이거나, SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3ɣ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 2개 이상의(예컨대 2개의) 항-BCMA sdAb를 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3ɣ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 2개 이상의(예컨대 2개의) 항-BCMA sdAb를 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3ε에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 sdAb이거나, SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3ɣ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 항-BCMA sdAb를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커); d) 항-CD3 scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 24를 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) CD3ε 신호 펩티드가 없는 CD3ε 세포외 도메인; g) CD3ε의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) CD3ε의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 항-BCMA sdAb를 포함하는

(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커); d) 항-CD3 scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 24를 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) CD3γ 신호 펩티드가 없는 CD3γ 세포외 도메인; g) CD3γ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) CD3γ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 항-BCMA sdAb를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커); d) 항-CD3 scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 24를 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) CD3δ 신호 펩티드가 없는 CD3δ 세포외 도메인; g) CD3δ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) CD3δ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 항-BCMA sdAb를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커); d) 항-CD3 scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 24를 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) 선택적 힌지 영역(예로, CD8 힌지); g) CD3ε의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) CD3ε의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 항-BCMA sdAb를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커); d) 항-CD3 scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 24를 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) 선택적 힌지 영역(예로, CD8 힌지); g) CD3γ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) CD3γ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 항-BCMA sdAb를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커); d) 항-CD3 scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 24를 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) 선택적 힌지 영역(예로, CD8 힌지); g) CD3δ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) CD3δ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 선택적으로 선택적 제1 링커(예로, GS 링커)에 의해 연결된, 일렬로 배열된 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 및 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함)를 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); d) 항-CD3 scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 24를 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제3 링커(예로, GS 링커); f) CD3ε 신호 펩티드가 없는 CD3ε 세포외 도메인; g) CD3ε의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) CD3ε의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 선택적으로 선택적 제1 링커(예로, GS 링커)에 의해 연결된, 일렬로 배열된 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 및 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함)를 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); d) 항-CD3 scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 24를 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제3 링커(예로, GS 링커); f) CD3γ 신호 펩티드가 없는 CD3γ 세포외 도메인; g) CD3γ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) CD3γ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 선택적으로 선택적 제1 링커(예로, GS 링커)에 의해 연결된, 일렬로 배열된 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 및 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함)를 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); d) 항-CD3 scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 24를 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제3 링커(예로, GS 링커); f) CD3δ 신호 펩티드가 없는 CD3δ 세포외 도메인; g) CD3δ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) CD3δ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 선택적으로 선택적 제1 링커(예로, GS 링커)에 의해 연결된, 일렬로 배열된 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 및 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함)를 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); d) 항-CD3 scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 24를 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제3 링커(예로, GS 링커); f) 선택적 힌지 영역(예로, CD8 힌지); g) CD3ε의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) CD3ε의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 선택적으로 선택적 제1 링

커(예로, GS 링커)에 의해 연결된, 일렬로 배열된 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 및 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함)를 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); d) 항-CD3 scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 24를 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제3 링커(예로, GS 링커); f) 선택적 힌지 영역(예로, CD8 힌지); g) CD3γ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) CD3γ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 선택적으로 선택적 제1 링커(예로, GS 링커)에 의해 연결된, 일렬로 배열된 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 및 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함)를 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); d) 항-CD3 scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 24를 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제3 링커(예로, GS 링커); f) 선택적 힌지 영역(예로, CD8 힌지); g) CD3δ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) CD3δ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 항-BCMA sdAb를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커); d) 항-CD3 scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 24를 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) TCRα의 불변 영역; g) TCRα의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) TCRα의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 항-BCMA sdAb를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커); d) 항-CD3 scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 24를 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) TCRβ의 불변 영역; g) TCRβ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) TCRβ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 항-BCMA sdAb를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커); d) 항-CD3 scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 24를 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) TCRγ의 불변 영역; g) TCRγ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) TCRγ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 항-BCMA sdAb를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커); d) 항-CD3 scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 24를 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) TCRδ의 불변 영역; g) TCRδ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) TCRδ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 항-BCMA sdAb를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커); d) 항-CD3 scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 24를 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) TCRα의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 g) TCRα의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 항-BCMA sdAb를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커); d) 항-CD3 scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 24를 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) TCRβ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 g) TCRβ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 항-BCMA sdAb를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커); d) 항-CD3 scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 24를 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) TCRγ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 g) TCRγ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 항-BCMA sdAb를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커); d) 항-CD3 scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 24를 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) TCRδ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 g) TCRδ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 선택적으로 선택적 제1 링커(예

로, GS 링커)에 의해 연결된, 일렬로 배열된 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 및 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함)를 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); d) 항-CD3 scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 24를 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제3 링커(예로, GS 링커); f) TCRα의 불변 영역; g) TCRα의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) TCRα의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 선택적으로 선택적 제1 링커(예로, GS 링커)에 의해 연결된, 일렬로 배열된 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 및 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함)를 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); d) 항-CD3 scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 24를 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제3 링커(예로, GS 링커); f) TCRβ의 불변 영역; g) TCRβ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) TCRβ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 선택적으로 선택적 제1 링커(예로, GS 링커)에 의해 연결된, 일렬로 배열된 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 및 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함)를 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); d) 항-CD3 scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 24를 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제3 링커(예로, GS 링커); f) TCRɣ의 불변 영역; g) TCRɣ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) TCRɣ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 선택적으로 선택적 제1 링커(예로, GS 링커)에 의해 연결된, 일렬로 배열된 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 및 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함)를 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); d) 항-CD3 scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 24를 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제3 링커(예로, GS 링커); f) TCRδ의 불변 영역; g) TCRδ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) TCRδ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 선택적으로 선택적 제1 링커(예로, GS 링커)에 의해 연결된, 일렬로 배열된 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 및 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함)를 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); d) 항-CD3 scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 24를 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제3 링커(예로, GS 링커); f) TCRα의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 g) TCRα의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 선택적으로 선택적 제1 링커(예로, GS 링커)에 의해 연결된, 일렬로 배열된 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 및 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함)를 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); d) 항-CD3 scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 24를 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제3 링커(예로, GS 링커); f) TCRβ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 g) TCRβ의 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 선택적으로 선택적 제1 링커(예로, GS 링커)에 의해 연결된, 일렬로 배열된 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 및 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함)를 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); d) 항-CD3 scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 24를 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제3 링커(예로, GS 링커); f) TCRɣ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 g) TCRɣ의 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 선택적으로 선택적 제1 링커(예로, GS 링커)에 의해 연결된, 일렬로 배열된 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 및 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함)를 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); d) 항-CD3 scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 24를 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제3 링커(예로, GS 링커); f) TCRδ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 g) TCRδ의 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, 항-CD3 scFv는 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-CD3 scFv는 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열의 HC-CDR 1 내지 3 및 LC-CDR 1 내지 3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA sdAb는 PCT/CN2016/094408 및 PCT/CN2017/096938에 개시된 임의의 항-BCMA sdAb이다. 일부 구현예에서, 항-BCMA sdAb는 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함한다. 일부

구현예에서, 세포외 TCR 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의 항-CD3 scFv를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 링커, 제2 링커, 및/또는 제3 링커는 GS 링커, α-나선형 링커, 글리신-알라닌 중합체 링커, 알라닌-세린 중합체 링커, 또는 IgG4-Fc 링커이다. 일부 구현예에서, 제1 링커, 제2 링커, 및/또는 제3 링커는 임의의 SEQ ID NO: 1 내지 21, 67, 및 68의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 임의의 SEQ ID NO: 43 내지 48의 아미노산 서열을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, 임의의 SEQ ID NO: 51 내지 58의 아미노산 서열을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, SEQ ID NO: 61의 아미노산 서열을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다.

[0112] 일부 구현예에서, a) 항-BCMA sdAb를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 세포외 표적 결합 도메인; b) TCR(예컨대 TCRɣ/δ, 예를 들어 TCRɣ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3ɣ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 항-BCMA sdAb를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 세포외 표적 결합 도메인; b) TCRɣ/δ에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3ɣ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 2개 이상의(예컨대 2개의) 항-BCMA sdAb를 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCR(예컨대 TCRɣ/δ, 예를 들어 TCRɣ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3ɣ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, a) 2개 이상의(예컨대 2개의) 항-BCMA sdAb를 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCRɣ/δ에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인으로서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 scFv인, 도메인; c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3ɣ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 항-BCMA sdAb를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커); d) 항-TCR scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 27을 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) CD3ε 신호 펩티드가 없는 CD3ε 세포외 도메인; g) CD3ε의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) CD3ε의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 항-BCMA sdAb를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커); d) 항-TCR scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 27을 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) CD3ɣ 신호 펩티드가 없는 CD3ɣ 세포외 도메인; g) CD3ɣ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) CD3ɣ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 항-BCMA sdAb를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커); d) 항-TCR scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 27을 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) CD3δ 신호 펩티드가 없는 CD3δ 세포외 도메인; g) CD3δ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) CD3δ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 항-BCMA sdAb를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커); d) 항-TCR scFv를 포함하는(예로, SEQ ID

NO: 27을 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) 선택적 힌지 영역(예로, CD8 힌지); g) CD3ε의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) CD3ε의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 항-BCMA sdAb를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커); d) 항-TCR scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 27을 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) 선택적 힌지 영역(예로, CD8 힌지); g) CD3γ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) CD3γ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 항-BCMA sdAb를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커); d) 항-TCR scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 27을 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) 선택적 힌지 영역(예로, CD8 힌지); g) CD3δ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) CD3δ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 선택적으로 선택적 제1 링커(예로, GS 링커)에 의해 연결된, 일렬로 배열된 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 및 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함)를 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); d) 항-TCR scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 27을 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제3 링커(예로, GS 링커); f) CD3ε 신호 펩티드가 없는 CD3ε 세포외 도메인; g) CD3ε의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) CD3ε의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 선택적으로 선택적 제1 링커(예로, GS 링커)에 의해 연결된, 일렬로 배열된 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 및 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함)를 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); d) 항-TCR scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 27을 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제3 링커(예로, GS 링커); f) CD3γ 신호 펩티드가 없는 CD3γ 세포외 도메인; g) CD3γ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) CD3γ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 선택적으로 선택적 제1 링커(예로, GS 링커)에 의해 연결된, 일렬로 배열된 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 및 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함)를 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); d) 항-TCR scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 27을 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제3 링커(예로, GS 링커); f) CD3δ 신호 펩티드가 없는 CD3δ 세포외 도메인; g) CD3δ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) CD3δ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 선택적으로 선택적 제1 링커(예로, GS 링커)에 의해 연결된, 일렬로 배열된 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 및 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함)를 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); d) 항-TCR scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 27을 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제3 링커(예로, GS 링커); f) 선택적 힌지 영역(예로, CD8 힌지); g) CD3ε의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) CD3ε의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 선택적으로 선택적 제1 링커(예로, GS 링커)에 의해 연결된, 일렬로 배열된 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 및 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함)를 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); d) 항-TCR scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 27을 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제3 링커(예로, GS 링커); f) 선택적 힌지 영역(예로, CD8 힌지); g) CD3γ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) CD3γ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 선택적으로 선택적 제1 링커(예로, GS 링커)에 의해 연결된, 일렬로 배열된 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 및 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함)를 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); d) 항-TCR scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 27을 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제3 링커(예로, GS 링커); f) 선택적 힌지 영역(예로, CD8 힌지); g) CD3δ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) CD3δ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티

드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 항-BCMA sdAb를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커); d) 항-TCR scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 27을 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) TCRα의 불변 영역; g) TCRα의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) TCRα의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 항-BCMA sdAb를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커); d) 항-TCR scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 27을 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) TCRβ의 불변 영역; g) TCRβ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) TCRβ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 항-BCMA sdAb를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커); d) 항-TCR scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 27을 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) TCRγ의 불변 영역; g) TCRγ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) TCRγ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 항-BCMA sdAb를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커); d) 항-TCR scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 27을 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) TCRδ의 불변 영역; g) TCRδ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) TCRδ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 항-BCMA sdAb를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커); d) 항-TCR scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 27을 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) TCRα의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 g) TCRα의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 항-BCMA sdAb를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커); d) 항-TCR scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 27을 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) TCRβ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 g) TCRβ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 항-BCMA sdAb를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커); d) 항-TCR scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 27을 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) TCRγ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 g) TCRγ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 항-BCMA sdAb를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커); d) 항-TCR scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 27을 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) TCRδ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 g) TCRδ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 선택적으로 선택적 제1 링커(예로, GS 링커)에 의해 연결된, 일렬로 배열된 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 및 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함)를 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); d) 항-TCR scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 27을 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제3 링커(예로, GS 링커); f) TCRα의 불변 영역; g) TCRα의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) TCRα의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 선택적으로 선택적 제1 링커(예로, GS 링커)에 의해 연결된, 일렬로 배열된 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 및 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함)를 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); d) 항-TCR scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 27을 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제3 링커(예로, GS 링커); f) TCRβ의 불변 영역; g) TCRβ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) TCRβ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일

부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 선택적으로 선택적 제1 링커(예로, GS 링커)에 의해 연결된, 일렬로 배열된 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 및 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함)를 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); d) 항-TCR scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 27을 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제3 링커(예로, GS 링커); f) TCRɣ의 불변 영역; g) TCRɣ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) TCRɣ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 선택적으로 선택적 제1 링커(예로, GS 링커)에 의해 연결된, 일렬로 배열된 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 및 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함)를 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); d) 항-TCR scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 27을 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제3 링커(예로, GS 링커); f) TCRδ의 불변 영역; g) TCRδ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 h) TCRδ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 선택적으로 선택적 제1 링커(예로, GS 링커)에 의해 연결된, 일렬로 배열된 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 및 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함)를 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); d) 항-TCR scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 27을 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제3 링커(예로, GS 링커); f) TCRα의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 g) TCRα의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 선택적으로 선택적 제1 링커(예로, GS 링커)에 의해 연결된, 일렬로 배열된 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 및 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함)를 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); d) 항-TCR scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 27을 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제3 링커(예로, GS 링커); f) TCRβ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 g) TCRβ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 선택적으로 선택적 제1 링커(예로, GS 링커)에 의해 연결된, 일렬로 배열된 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 및 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함)를 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); d) 항-TCR scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 27을 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제3 링커(예로, GS 링커); f) TCRɣ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 g) TCRɣ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 선택적으로 선택적 제1 링커(예로, GS 링커)에 의해 연결된, 일렬로 배열된 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함) 및 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26을 포함함)를 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); d) 항-TCR scFv를 포함하는(예로, SEQ ID NO: 27을 포함함) 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제3 링커(예로, GS 링커); f) TCRδ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 g) TCRδ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다. 일부 구현예에서, 항-TCR scFv는 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TCR scFv는 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열의 HC-CDR 1 내지 3 및 LC-CDR 1 내지 3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA sdAb는 PCT/CN2016/094408 및 PCT/CN2017/096938에 개시된 임의의 항-BCMA sdAb이다. 일부 구현예에서, 항-BCMA sdAb는 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 TCR 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의 항-TCR scFv이다. 일부 구현예에서, 제1 링커, 제2 링커, 및/또는 제3 링커는 GS 링커, α-나선형 링커, 글리신-알라닌 중합체 링커, 알라닌-세린 중합체 링커, 또는 IgG4-Fc 링커이다. 일부 구현예에서, 제1 링커, 제2 링커, 및/또는 제3 링커는 임의의 SEQ ID NO: 1 내지 21, 67, 및 68의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, SEQ ID NO: 62 또는 63의 아미노산 서열을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드가 제공된다.

[0113] 상이한 양태는 아래의 다양한 섹션에서 추가로 상세하게 논의된다.

[0114] *세포외 표적 결합 도메인*

[0115] 세포외 표적 결합 도메인은 표적 분자에 특이적으로 결합한다.

[0116] 일부 구현예에서 세포외 표적 결합 도메인은 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예로, scFv,

sdAb, DARPin)을 포함한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, DARPin)은 동일한 표적 분자에 특이적으로 결합한다. 예를 들어, 일부 구현예에서 세포외 표적 결합 도메인은 각각 동일한 표적 항원(예로, BCMA) 상의 동일하거나 상이한 에피토프를 인식하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, DARPin)을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 각각 상이한 표적 항원을 인식하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, DARPin)을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 각각 동일한 표적 항원(예로, BCMA) 상의 동일하거나 상이한 에피토프를 인식하는 2개 이상의(예컨대 2개의) VHH 도메인 또는 sdAb를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 각각 상이한 표적 항원을 인식하는 2개 이상의(예컨대 2개의) VHH 도메인 또는 sdAb를 포함한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, DARPin)은 일렬로 배열된다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, DARPin)은 하나 이상의 링커(예컨대 본원에서 기재되는 임의의 링커)에 의해 연결된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 링커는 임의의 SEQ ID NO: 1 내지 21, 67, 및 68로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, DARPin)은 동일하다. 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, DARPin)은 상이하다.

[0117] 일부 구현예에서, 표적 항원 결합 도메인은 인지체 수용체에 특이적으로 결합하는 리간드를 포함한다. 적합한 리간드/수용체 페어에는 비제한적으로 NGK2D 리간드/수용체 페어, IL2 리간드/수용체 페어, BCMA 리간드/수용체 페어, TACI 리간드/수용체 페어, IL-13 리간드/수용체 페어, IL-3 리간드/수용체 페어, IL-4 리간드/수용체 페어, VEGF 리간드/수용체 페어, HER1 리간드/수용체 페어, HER2 리간드/수용체 페어 등이 포함된다.

[0118] 일부 구현예에서, 표적 항원 결합 도메인은 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인이다. 적합한 표적 항원 결합 도메인에는 비제한적으로 항체 또는 이의 단편, 예컨대 단일쇄 Fv(scFv), 단일 도메인 항체(sdAb), VH, VL, scFv-scFv, Fv, Fab, Fab', (Fab')2, 미니바디, 디아바디, 도메인 항체 변이체(dAb), VHH, 파이브로넥틴 3 도메인 변이체, 안키린 반복 변이체, 예컨대 설계된 안키린 반복 단백질("DARPin"), 및 다른 단백질 골격으로부터 유래되는 다른 항원-특이적 결합 도메인이 포함된다. 일부 구현예에서, 표적 항원 결합 도메인은 sdAb이다. 일부 구현예에서, 표적 항원 결합 도메인은 scFv이다. 일부 구현예에서, 표적 항원 결합 도메인은 DARPin이다. 일부 구현예에서, 표적 항원에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인에 대한 언급은 표적 항원 결합 도메인이 표적 항원에 a) 다른 분자에 대한 그 결합 친화도의 적어도 약 10배(예를 들어 적어도 약 10배, 20배, 30배, 40배, 50배, 75배, 100배, 200배, 300배, 400배, 500배, 750배, 1000배 이상 중 임의 값을 포함함)인 친화도; 또는 b) 다른 분자로의 결합에 대한 Kd의 최대 약 1/10(예컨대 최대 약 1/10, 1/20, 1/30, 1/40, 1/50, 1/75, 1/100, 1/200, 1/300, 1/400, 1/500, 1/750, 1/1000 이하 중 임의 값)의 Kd로 결합함을 의미한다. 결합 친화도는 당분야에 알려진 방법, 예컨대 ELISA, 형광 활성화 세포 정렬(FACS) 분석, 또는 방사선면역침전 검정(RIA)에 의해 결정될 수 있다. Kd는, 예를 들어, Biacore 기기를 이용하는 표면 플라즈몬 공명(SPR) 검정, 또는 예를 들어, Sapidyne 기기를 이용하는 역학적 배제 검정(KinExA)과 같은 당분야에 알려진 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0119] 일부 구현예에서, 표적 분자(예컨대 표적 항원)는 세포 표면 분자(예컨대 세포 표면 항원)이다. 일부 구현예에서, 세포 표면 분자 또는 항원은 단백질, 탄수화물, 및 지질로 구성되는 군으로부터 선택된다. 예를 들어, 종양 항원은 종양-연관 탄수화물 항원(TACA)일 수 있고, 이는 정상 세포와 구별될 수 있는 암 세포 상에서 표시되는 비정상 탄수화물 구조이다. 일부 구현예에서, 세포 표면 분자 또는 항원은 질환을 가진 세포에서 발현되는 질환-연관 분자 또는 항원이다. 일부 구현예에서, 질환은 암이며 질환-연관 분자 또는 항원은 암 세포에서 발현되는 종양-연관 분자 또는 항원이다. 일부 구현예에서, 종양-연관 분자 또는 항원은 종양단백질이다. 일부 구현예에서, 종양단백질은 원종양유전자에서의 돌연변이의 결과이며, 종양단백질은 돌연변이를 포함하는 네오에피토프를 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 표적 분자 또는 항원은 세포 표면 종양-연관 항원(예로, 네오에피토프를 포함하는 종양단백질)이다. 일부 구현예에서, 질환은 바이러스 감염이며 질환-연관 분자 또는 항원은 감염된 세포에서 발현되는 바이러스-연관 분자 또는 항원이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 표적 분자 또는 항원은 세포 표면 바이러스-연관 분자 또는 항원이다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 약 0.1 pM 내지 약 500 nM(예컨대 이들 값 사이의 임의의 범위를 포함하여, 약 0.1 pM, 1.0 pM, 10 pM, 50 pM, 100 pM, 500 pM, 1 nM, 10 nM, 50 nM, 100 nM, 또는 500 nM 중 임의의 값)의 Kd로 표적 분자 또는 항원에 결합한다.

[0120] 일부 구현예에서, 표적 분자 또는 항원은 종양 연관 분자, 면역계 연관 분자, 바이러스 감염 연관 분자, 및 미생물 단백질로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0121] 일부 구현예에서, 표적 분자(예컨대 표적 항원)는 종양 연관 항원(TAA), 예컨대 707-AP, 바이오틴화된 분자, a-액티닌(Actinin)-4, abl-bcr alb-b3(b2a2), abl-bcr alb-b4(b3a2), 아디포필린, AFP, AIM-2, 안넥신(Annexin)

II, ART-4, BAGE, BCMA, b-카테닌(Catenin), bcr-abl, bcr-abl p190(e1a2), bcr-abl p210(b2a2), bcr-abl p210(b3a2), BING-4, CA-125, CAG-3, CAIX, CAMEL, 카스파제-8, CD171, CD19, CD20, CD22, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44v7/8, CD70, CD123, CD133, CDC27, CDK-4, CEA, CLCA2, CLL-1, CTAG1B, Cyp-B, DAM-10, DAM-6, DEK-CAN, DLL3, EGFR, EGFRvIII, EGP-2, EGP-40, ELF2, Ep-CAM, EphA2, EphA3, erb-B2, erb-B3, erb-B4, ES-ESO-1a, ETV6/AML, FAP, FBP, 태아 아세틸콜린 수용체, FGF-5, FN, FR-α, G250, GAGE-1, GAGE-2, GAGE-3, GAGE-4, GAGE-5, GAGE-6, GAGE-7B, GAGE-8, GD2, GD3, GnT-V, Gp100, gp75, 글리피칸(Glypican)-3(GPC3), GPC-2, Her-2, HLA-A*0201-R170I, HMW-MAA, HSP70-2 M, HST-2(FGF6), HST-2/neu, hTERT, iCE, IL-11Rα, IL-13Rα2, KDR, KIAA0205, K-RAS, L1-세포 접착 분자, LAGE-1, LDLR/FUT, 루이스(Lewis) Y, L1-CAM, LILRB4, IGF1R, CCR5, CCR4, CXCR4, MAGE-1, MAGE-10, MAGE-12, MAGE-2, MAGE-3, MAGE-4, MAGE-6, MAGE-A1, MAGE-A2, MAGE-A3, MAGE-A6, MAGE-B1, MAGE-B2, 말산 효소, 맘마글로빈(Mammaglobin)-A, MART-1/멜란(Melan)-A, MART-2, MC1R, M-CSF, 메소텔린, MUC1, MUC16, MUC2, MUM-1, MUM-2, MUM-3, 미오신(Myosin), NA88-A, Neo-PAP, NKG2D, NPM/ALK, N-RAS, NY-ESO-1, OA1, OGT, 종양태아 항원(h5T4), OS-9, P 폴리펩티드, P15, P53, PRAME, PSA, PSCA, PSMA, PTPRK, RAGE, ROR1, RU1, RU2, SART-1, SART-2, SART-3, SOX10, SSX-2, 서비빈(Survivin), 서비빈-2B, SYT/SSX, TAG-72, TEL/AML1, TGFaRII, TGFbRII, TP1, TRAG-3, TRG, TRP-1, TRP-2, TRP-2/INT2, TRP-2-6b, 티로시나제(Tyrosinase), VEGF-R2, WT1, α-폴레이트 수용체, 및 κ-경쇄로 구성되는 군으로부터 선택되는 종양 연관 항원이다. 일부 구현예에서, 제1 에피토프 및/또는 제2 에피토프는 AFP, EGFR, EGFRvIII, GPC3, GPC-2, DLL3, BCMA, CD19, CD20, CD22, CD123, CLL-1, CD30, CD33, HER2, MSLN, PSMA, CEA, GD2, IL13Rα2, CAIX, L1-CAM, CA125, CD133, FAP, CTAG1B, MUC1, FR-α, CD70, CD171, ROR1, 및 이의 임의의 조합일 수 있다. 일부 구현예에서, TAA는 BCMA, NY-ESO-1, VEGFR2, MAGE-A3, AFP, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CD38, CD70, CD123, CEA, EGFR(예컨대 EGFRvIII), GD2, GPC-2, GPC3, HER2, LILRB4, IL-13Rα2, IGF1R, 메소텔린, PSMA, ROR1, WT1, NKG2D, CLL1, TGFaRII, TGFbRII, CCR5, CXCR4, 및 CCR4로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, TAA는 BCMA이다.

[0122] 일부 구현예에서, 표적 항원 결합 도메인은 BCMA에 특이적으로 결합하는 sdAb, 예컨대 PCT/CN2016/094408 및 PCT/CN2017/096938에 개시된 임의의 항-BCMA sdAb이며, 그 내용은 이의 전문이 본원에 참조로 포함된다. 일부 구현예에서, 표적 항원 결합 도메인은 PCT/CN2016/094408 및 PCT/CN2017/096938에 개시되는 항-BCMA sdAb의 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하는, BCMA에 특이적으로 결합하는 sdAb이다. 일부 구현예에서, 표적 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함하는 항-BCMA sdAb이다. 일부 구현예에서, 표적 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열의 CD1, CD2, 및 CD3을 포함하는 항-BCMA sdAb이다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 2개 이상의(예컨대 2개의) 항-BCMA sdAb(예로, 일렬로 배열됨), 예컨대 PCT/CN2016/094408 및 PCT/CN2017/096938에 개시된 임의의 항-BCMA sdAb를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 각각 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 항-BCMA sdAb(예로, 일렬로 배열됨)를 포함한다.

[0123] 일부 구현예에서, 표적 항원은 네오항원 또는 네오에피토프, 예컨대 돌연변이된 유전자에 의해 인코딩되는 네오항원 또는 네오에피토프이다. 유전자는 ABL1, ACO1 1997, ACVR2A, AFP, AKT1, ALK, ALPPL2, ANAPC1, APC, ARID1A, AR, AR-v7, ASCL2, β2M, BRAF, BTK, C15ORF40, CDH1, CLDN6, CNOT1, CT45A5, CTAG1B, DCT, DKK4,EEF1B2, EEF1DP3, EGFR, EIF2B3, env, EPHB2, ERBB3, ESR1, ESRP1, FAM11 IB, FGFR3, FRG1B, GAGE1, GAGE 10, GATA3, GBP3, HER2, IDH1, JAK1, KIT, KRAS, LMAN1, MABEB 16, MAGEA1, MAGEA10, MAGEA4, MAGEA8, MAGEB 17, MAGEB4, MAGEC1, MEK, MLANA, MLL2, MMP13, MSH3, MSH6, MYC, NDUFC2, NRAS, NY-ESO, PAGE2, PAGE5, PDGFRa, PIK3CA, PMEL, pol 단백질, POLE,PTEN, RAC1, RBM27, RNF43, RPL22, RUNX1, SEC31A, SEC63, SF3B 1, SLC35F5, SLC45A2, SMAP1, SMAP1, SPOP, TFAM, TGFBR2, THAP5, TP53, TTK, TYR, UBR5, VHL, 및 XPOT로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0124] 일부 구현예에서, 표적 항원은 병원체 항원, 예컨대 진균, 바이러스, 또는 박테리아 항원이다.

[0125] 일부 구현예에서, 표적 항원은 아스페르길러스(Aspergillus) 또는 칸디다(Candida), 크립로코커스(Cryplococcus), 히스토플라즈마(Histoplasma), 뉴모시스티스(Pneumocystis), 또는 스타키보트리스(Stachybotrys)로부터의 진균 항원이다.

[0126] 일부 구현예에서, 표적 항원은 감염된 세포에서 발현되는 바이러스-연관 분자 또는 항원(예로, 바이러스 항원)이다. 일부 인간 암은 바이러스, 예컨대 B형 간염 바이러스(간암), 유두종바이러스(자궁경부암 및 다른 항문생식기 암; 예로, HPV), 엡스타인-바 바이러스(EBV; 버키트 림프종 및 코인두 암종), 카포시 육종-연관 헤르페스바이러스(카포시 육종), 및 인간 T-세포 림프친화 바이러스(성인 T-세포 백혈병)에 의해 유도된다. AIDS 환자에

서 발생하는 암은 면역결핍의 결과로서, HIV에 의해 간접적으로 유도된다. 일부 구현예에서, 표적 항원은 HIV 관련 항원, 예컨대 CCR5, CD4이다. C형 간염 바이러스(RNA 바이러스)는 만성 조직 손상으로 생성되는 간암의 간접적 원인이다. 일부 구현예에서, 표적 항원은 종양형성 바이러스로부터의 바이러스 항원이다. 예시적인 종양형성 바이러스에는 비제한적으로 EBV: EBNA-1, LMP-1, LMP-2A; HPV: E6, E7, E5; HBV: HBx; HCV: 코어(Core), NS3, NsSA; HTLV: Tax, HBZ; KSHV: vFLIP, LANA, vGPCR, vIRF-1이 포함된다. 일부 구현예에서, 표적 항원은 비제한적으로 Tax, E7, E6/E7, E6, HBx, EBNA 단백질(예로, EBNA3 A, EBNA3 C, 및 EBNA 2), v-사이클린, LANA1, LANA2, LMP-1, k-bZIP, RTA, KSHV K8, 및 이의 단편을 포함하는 바이러스 종양단백질이다. 예시적인 바이러스 병원체에는 아데노비리대(Adenoviridae) 과, 엡스타인-바 바이러스(EBV), 사이토메갈로바이러스(CMV), 호흡기 융합 바이러스(RSV), JC 바이러스, BK 바이러스, HSV, HHV 과 바이러스, 피코나비리대(Picornaviridae), 헤르페스비리대(Herpesviridae), 헤파드나비리대(Hepadnaviridae), 플라비비리대(Flaviviridae), 레트로비리대(레트로viridae), 오르소믹소비리대(Orthomyxoviridae), 파라이닉소비리대(Parainyxoviridae), 파포바비리대(Papovaviridae), 폴리오마바이러스(Polyomavirus), 랩도비리대(Rhabdoviridae), 및 토가프키대(Togavkidae)의 병원체가 포함된다. 예시적인 병원성 바이러스는 천연두, 인플루엔자, 볼거리, 홍역, 수두, 에볼라, 및 풍진을 유도한다. 표적 항원은 임의의 상기 언급된 바이러스로부터 유래될 수 있다. 일부 구현예에서, 표적 항원은 CMV, 아데노바이러스, BK 바이러스, 인간 헤르페스 바이러스-6(HHV6) 또는 다른 헤르페스 바이러스, 인플루엔자, 호흡기 융합 바이러스(RSV), 파라인플루엔자 바이러스, 및 바리셀라 조스터(Varicella Zoster) 바이러스, HSV(단순 헤르페스 바이러스), EBV, JC 바이러스, 또는 에볼라로 구성되는 군으로부터 선택되는 기회 바이러스 병원체의 바이러스 항원이다.

[0127] 일부 구현예에서, 표적 항원은 박테리아 항원, 예컨대 보렐리아 아프젤리이(Borrelia afzelii) 항원, 보렐리아 가리니이(Borrelia garinii) 항원, 브루셀라 아보르투스(Brucella abortus) 항원, 캄필로박터 제주니(Campylobacter jejuni) 항원, 헬리코박터 필로리(Helicobacter pylori) 항원, 레지오넬라 뉴모필라(Legionella pneumophila) 항원, 렙토스피라 비플렉사(Leptospira biflexa) 항원, 미코플라즈마 뉴모니애(Mycoplasma pneumoniae) 항원이다. 예시적인 병원성 박테리아에는 스트렙토코커스(Streptococcus), 슈도모나스(Pseudomonas), 시겔라(Shigella), 캄필로박터(Campylobacter), 스타필로코커스(Staphylococcus), 헬리코박터(Helicobacter), 이. 콜라이, 리케차(Rickettsia), 바실러스(Bacillus), 보르데텔라(Bordetella), 클라미디아(Chlamydia), 스피로체테스(Spirochetes), 및 살모넬라(Salmonella)가 포함된다.

[0128] 일부 구현예에서, 표적 항원은 종양 진행 및/또는 면역계 감독으로부터의 탈출에서 관여되는 면역계 연관 분자, 예컨대 T 세포, B 세포, NK 세포, 대식구, 단핵구 등 상의 면역계 연관 분자이다. 일부 구현예에서, 표적 항원은 비제한적으로 PD-L1(B7-H1, CD274), PD-L2(B7DC, CD273), B7-1(CD80), B7-2(CD86), 갈렉틴(Galectin)9, HVEM, B7-H3(CD276), FGL1, CD155, CD112, CD113, 갈렉틴-9, CEACAM-1, 및 B7-H4를 포함하는 CD4, CD8, CD45R, HLA-DR, 면역 체크포인트 분자이다.

[0129] 일부 구현예에서, 표적 항원은 자가면역 항원이다. "자가면역 항원"은 표적으로 또는 자가면역 질환의 원인으로 작용하는 임의의 자가-단백질 또는 자가-성분을 나타낸다. 자가면역 항원의 예에는 비제한적으로 미엘린 염기성 단백질, 단백지질 단백질, 또는 미엘린 희소돌기아교세포 단백질(다발 경화증); 말초 미엘린 단백질 P0 및 P2(길랭-바레 증후군); 아세틸콜린 수용체(중증 근무력증); 심장 미오신(류마티스 열/심근염); 랑게르한스 섬 내 베타 세포의 단백질-GAD(글루탐산 탈카복실라제), 인슐린(I형 자가면역 당뇨병), 갑상샘-자극 호르몬 수용체(그레이브스병), 혈소판(혈소판감소성 자반증), 신경근 이음부(중증 근무력증), 적혈구(자가면역 용혈성 빈혈 및 세포내 항원(전신 홍반성 루푸스에서의 스플라이소좀, 리보솜, 핵산 등)이 포함된다.

[0130] *세포외 TCR 결합 도메인*

[0131] 본원에서 기재되는 세포외 TCR 결합 도메인은 TCR 복합체에서 하나 이상의 서브유닛(예로, 서브유닛의 세포외 도메인)에 특이적으로 결합한다. TCR 복합체는 TCR 이종이량체(TCRα/TCRβ 또는 TCRɣ/TCRδ)로 이루어진 T 세포의 표면 상에 존재하는 TCR 서브유닛 및 여러 CD3 서브유닛, 즉, CD3ε, CD3δ, CD3ɣ, 및 CD3ζ의 복합체이다. 이는 항원의 결합에 반응하여 T 세포의 활성화에 참여한다.

[0132] 일부 구현예에서, 세포외 TCR 결합 도메인은, 예를 들어 임의의 TCRα, TCRβ, TCRɣ, TCRδ, CD3ε, CD3δ, CD3ɣ, 및 CD3ζ를 포함하는, TCR 서브유닛(예컨대 TCR 서브유닛의 세포외 도메인)을 특이적으로 인식하는 TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb)을 포함한다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb)에 의해 특이적으로 인식되는 TCR 서브유닛은 본원에서 기재되는 제1 TCR 서브유닛(키메라 수용체 펩티드의 막통과 도메인이 유래됨) 및/또는 제2 TCR 서브유닛(키메라 수용체 펩티드의 세포내 도메인이 유래됨)과 동일하다. 일

부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb)에 의해 특이적으로 인식되는 TCR 서브유닛은 본원에서 기재되는 제1 TCR 서브유닛 및/또는 제2 TCR 서브유닛과 상이하다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb)에 의해 특이적으로 인식되는 TCR 서브유닛, 제1 TCR 서브유닛, 및 제2 TCR 서브유닛은 모두 동일하다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 동일하지만, TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb)에 의해 특이적으로 인식되는 TCR 서브유닛과 상이하다.

[0133] 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 CD3의 서브유닛(예로, CD3의 세포외 도메인), 예컨대 CD3ε, 예로, CD3ε의 N-말단, CD3ε/γ, CD3ε/δ에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. CD3 항체의 예는 당분야에 알려져 있다(예를 들어 무로모납, 오텔릭시주맙, 및 비실리주맙). 일부 구현예에서, CD3의 서브유닛(예컨대 CD3ε, 예로, CD3ε의 N-말단, CD3ε/γ, CD3ε/δ)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 단일쇄 항체, 예컨대 sdAb 또는 scFv이다. 일부 구현예에서, CD3의 서브유닛에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 비제한적으로 그 내용의 전문이 본원에 참조로 포함되는, CN106084046A 및 CN106084047A에 개시되는 OKT3, UCHT1, TRX4, HuM291, SK7, 및 sdAb를 포함하는 항-CD3 항체로부터 유래된다. 일부 구현예에서, CD3(예로, CD3ε의 세포외 도메인)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv)은 UCHT1 항-CD3 항체(SEQ ID NO: 24)의 HC-CDR1, HC-CDR2, HC-CDR3, LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, CD3(예로, CD3ε, CD3ε/γ, CD3ε/δ의 세포외 도메인)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv)은 UCHT1 항-CD3 항체(SEQ ID NO: 24)의 VH 및 VL을 포함한다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 CD3ε(예로, CD3ε의 세포외 도메인)에 특이적으로 결합하는 scFv이며, 여기서 항-CD3ε scFv는 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 CD3ε(예로, CD3ε의 세포외 도메인)에 특이적으로 결합하는 sdAb이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 sdAb의 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하는 sdAb이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3ε sdAb이다.

[0134] 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 TCR(예로, TCR의 세포외 도메인), 예컨대 임의의 TCRα, TCRβ, TCRγ, 또는 TCRδ, 예로, TCRγ/δ의 불변 영역에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. TCR 항체의 예는 당분야에 알려져 있다(예를 들어 B1.1, IP26, H57-597, 1B2, WT31, 7F18, 3C10, KJ1298). 일부 구현예에서, TCR(예컨대 TCRγ/δ, 예로, TCRγ/δ의 불변 영역)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 단일쇄 항체, 예컨대 sdAb 또는 scFv이다. 일부 구현예에서, TCR에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 비제한적으로 B1.1, IP26, H57-597, 1B2, WT31, 7F18, 3C10, KJ1298을 포함하는 항-TCR 항체로부터 유래된다. 일부 구현예에서, TCR(예로, TCRγ/δ)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv)은 B1.1 항-TCRγ/δ 항체(SEQ ID NO: 27)의 HC-CDR1, HC-CDR2, HC-CDR3, LC-CDR1, LC-CDR2, 및 LC-CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, TCR(예로, TCRγ/δ)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv)은 B1.1 항-TCRγ/δ 항체(SEQ ID NO: 27)의 VH 및 VL을 포함한다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 TCRγ/δ(예로, TCRγ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 scFv이며, 여기서 항-TCRγ/δ scFv는 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함한다.

[0135] 일부 구현예에서, 세포외 TCR 결합 도메인은 a) 다른 분자에 대한 그 결합 친화도의 적어도 약 10배(예를 들어 적어도 약 10배, 20배, 30배, 40배, 50배, 75배, 100배, 200배, 300배, 400배, 500배, 750배, 1000배 이상 중 임의의 값을 포함함)인 친화도로; 또는 b) 다른 분자로의 결합에 대한 Kd의 최대 약 1/10(예컨대 최대 약 1/10, 1/20, 1/30, 1/40, 1/50, 1/75, 1/100, 1/200, 1/300, 1/400, 1/500, 1/750, 1/1000 이하 중 임의의 값)의 Kd로 TCR 서브유닛(예컨대 TCR 서브유닛의 세포외 도메인)에 결합한다. 결합 친화도는 당분야에 알려진 방법, 예컨대 ELISA, 형광 활성화된 세포 정렬(FACS) 분석, 또는 방사선면역침전 검정(RIA)에 의해 결정될 수 있다. Kd는, 예를 들어, Biacore 기기를 이용하는 표면 플라즈몬 공명(SPR) 검정, 또는 예를 들어, Sapidyne 기기를 이용하는 역학적 배제 검정(KinExA)과 같은 당분야에 알려진 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0136] 세포외 TCR 결합 도메인은 일부 구현예에서 2개 이상의(예컨대 2개의) TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb)을 포함한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인은 일렬로 연결된다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인은 하나 이상의 링커(예컨대 본원에서 기재되는 임의의 링커)에 의해 연결된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 링커는 임의의 SEQ ID NO: 1 내지 21, 67, 및 68로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 2개 이상의(예컨대 2개의) TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb)은 동일한 TCR 서브유닛(예로, 동일한 TCR 서브유닛의 세포외 도메인)에 특이적으로 결합한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 세포외 TCR 결합 도메인은 각각 동일한 TCR 서브유닛 상의 동일하거나 상이한 에피토프(예로, 동일한 TCR 서브유닛의 세포외 도메인 상의 에피토프)를 인식하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb)을 포함한

다. 일부 구현예에서, 세포외 TCR 결합 도메인은 각각 상이한 TCR 서브유닛(예로, 상이한 TCR 서브유닛의 세포외 도메인)을 인식하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb)을 포함한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인은 동일하다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인은 상이하다.

[0137] 일부 구현예에서, 세포외 TCR 결합 도메인은 약 0.1 pM 내지 약 5 μM(예컨대 이들 값 사이의 임의의 범위를 포함하여, 약 0.1 pM, 1.0 pM, 10 pM, 50 pM, 100 pM, 500 pM, 1 nM, 10 nM, 50 nM, 100 nM, 500 nM, 1 μM, 2 μM, 3 μM, 4 μM, 5 μM 중 임의의 값)의 Kd로 TCR 서브유닛(예로, TCR 서브유닛의 세포외 도메인)에 결합한다.

[0138] *막통과 도메인*

[0139] 키메라 수용체 폴리펩티드는 일부 구현예에서 막통과 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 막통과 도메인은 TCR 서브유닛, 예컨대 임의의 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ의 막통과 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 막통과 도메인은 세포외 및/또는 세포내 영역에서 TCR 서브유닛 막통과 도메인에 인접한 하나 이상의(예를 들어 최대 약 5개의) 추가적인 아미노산을 추가로 포함한다.

[0140] 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인은 천연 또는 합성 원천으로부터 유래될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같은 "막통과 도메인"은 세포막, 바람직하게는 진핵 세포막에서 열역학적으로 안정한 임의의 단백질 구조를 나타낸다. 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드에서 사용하기 위해 상용성인 막통과 도메인은 자연 발생 단백질, 예로, 자연 발생 TCR 서브유닛으로부터 수득될 수 있다. 대안적으로, 이는 합성, 비-자연 발생 단백질 절편, 예로, 세포막에서 열역학적으로 안정한 소수성 단백질 절편일 수 있다.

[0141] 막통과 도메인은 막통과 도메인의 3차원 구조에 기반하여 분류된다. 예를 들어, 막통과 도메인은 알파 나선, 하나를 초과하는 알파 나선의 복합체, 베타-배럴, 또는 세포의 인지질 이중층에 걸칠 수 있는 임의의 다른 안정한 구조를 형성할 수 있다. 또한, 막통과 도메인은 추가적으로 또는 대안적으로 막통과 도메인이 막에 걸쳐 만들 수 있는 통과의 수 및 단백질의 배향을 포함하는, 막통과 도메인 위상에 기반하여 분류될 수 있다. 예를 들어, 단일-통과 막 단백질은 세포막을 한 번 통과하며, 다중-통과 막 단백질은 세포막을 적어도 2회(예로, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회 이상) 통과한다. 막 단백질은 이의 말단 위상 및 세포 내부 및 외부 대비 막-통과 절편(들)에 따라 I형, II형 또는 III형으로 정의될 수 있다. I형 막 단백질은 하나의 막에-걸친 영역을 가지며 단백질의 N-말단이 세포의 지질 이중층의 세포외측 상에 존재하고 단백질의 C-말단이 세포질측 상에 존재하도록 배향된다. II형 막 단백질도 하나의 막에-걸친 영역을 갖지만 단백질의 C-말단이 세포의 지질 이중층의 세포외측 상에 존재하고 단백질의 N-말단이 세포질측 상에 존재하도록 배향된다. III형 막 단백질은 여러 막에-걸친 절편을 가지며 막통과 절편의 수 및 N- 및 C-말단의 위치에 기반하여 추가로 하위-분류될 수 있다.

[0142] 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인은 I형 단일-통과 막 단백질로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 다중-통과 막 단백질로부터의 막통과 도메인도 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드에서 사용하기 위해 상용성일 수 있다. 다중-통과 막 단백질은 복합(적어도 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 이상의) 알파 나선 또는 베타 시트 구조를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 다중-통과 막 단백질의 N-말단 및 C-말단은 지질 이중층의 반대측 상에 존재하며, 예로, 단백질의 N-말단은 지질 이중층의 세포질측 상에 존재하고 단백질의 C-말단은 세포외측 상에 존재한다.

[0143] 일부 구현예에서 키메라 수용체 폴리펩티드가 TCR 서브유닛의 막통과 도메인 및 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 둘 모두 포함하는 경우, 키메라 수용체 폴리펩티드에서의 막통과 도메인 및 세포내 도메인은 동일한 TCR 서브유닛으로부터 또는 상이한 TCR 서브유닛으로부터 유래될 수 있다.

[0144] 일부 구현예에서 키메라 수용체 폴리펩티드가 막통과 도메인 및 세포내 도메인을 둘 모두 포함하고, 세포내 도메인이 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 경우, 막통과 도메인은 예를 들어 CD28, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD27, CD33, CD37, CD40, CD40L, CD45, CD64, CD70, CD80, CD86, CD95, CD134, CD137(4-1BB), CD154, CD278(ICOS), KIRDS2, OX40, CD2, LFA-1(CD11a, CD18), GITR, BAFFR, HVEM(LIGHTR), SLAMF7, NKp80(KLRF1), CD160, CD19, IL-2R 베타, IL-2R 감마, IL-7R a, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, ITGB7, TNFR2, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(탁틸(Tactile)), CEACAM1, CRT AM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CDIOO(SEMA4D), SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, NKG2D, 및/또는 NKG2C를 포함하는,

TCR 서브유닛이 아닌 단백질의 막통과로부터 유래될 수 있다.

[0145] 일부 구현예에서, 막통과 도메인은 CD3ε, CD3ɣ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 세포외 영역에서 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인에 인접한, CD3ε, CD3ɣ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 이러한 세포외 도메인은 신호 펩티드를 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 세포외 도메인이 유래되는 TCR 서브유닛은 막통과 도메인이 유래되는 TCR 서브유닛과 동일하다. 일부 구현예에서, 세포외 도메인이 유래되는 TCR 서브유닛은 막통과 도메인이 유래되는 TCR 서브유닛과 상이하다. 일부 구현예에서, 세포외 도메인이 유래되는 TCR 서브유닛은 세포내 도메인이 유래되는 TCR 서브유닛과 동일하다. 일부 구현예에서, 세포외 도메인이 유래되는 TCR 서브유닛은 세포내 도메인이 유래되는 TCR 서브유닛과 상이하다. 일부 구현예에서, 세포외 도메인이 유래되는 TCR 서브유닛, 막통과 도메인이 유래되는 TCR 서브유닛, 및 세포내 도메인이 유래되는 TCR 서브유닛은 모두 동일하다. 일부 구현예에서, 세포외 도메인이 유래되는 TCR 서브유닛, 막통과 도메인이 유래되는 TCR 서브유닛, 및 세포내 도메인이 유래되는 TCR 서브유닛은 모두 상이하다. 일부 구현예에서, 세포외 도메인이 유래되는 TCR 서브유닛은 막통과 도메인이 유래되는 TCR 서브유닛과 동일하지만, 세포내 도메인이 유래되는 TCR 서브유닛과 상이하다. 일부 구현예에서, 세포외 도메인이 유래되는 TCR 서브유닛은 세포내 도메인이 유래되는 TCR 서브유닛과 동일하지만, 막통과 도메인이 유래되는 TCR 서브유닛과 상이하다. 일부 구현예에서, 세포내 도메인이 유래되는 TCR 서브유닛은 막통과 도메인이 유래되는 TCR 서브유닛과 동일하지만, 세포외 도메인이 유래되는 TCR 서브유닛과 상이하다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 영역에서 CD3ε 막통과 도메인과 인접한 CD3ε 세포외 도메인(신호 펩티드를 포함하지 않음)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 영역에서 CD3ɣ 막통과 도메인과 인접한 CD3ɣ 세포외 도메인(신호 펩티드를 포함하지 않음)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 영역에서 CD3δ 막통과 도메인과 인접한 CD3δ 세포외 도메인(신호 펩티드를 포함하지 않음)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 영역에서 TCRα 막통과 도메인과 인접한 TCRα 세포외 도메인(신호 펩티드를 포함하지 않음)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 영역에서 TCRβ 막통과 도메인과 인접한 TCRβ 세포외 도메인(신호 펩티드를 포함하지 않음)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 영역에서 TCRɣ 막통과 도메인과 인접한 TCRɣ 세포외 도메인(신호 펩티드를 포함하지 않음)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 영역에서 TCRδ 막통과 도메인과 인접한 TCRδ 세포외 도메인(신호 펩티드를 포함하지 않음)을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 도메인이 유래되는 TCR 서브유닛은 TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ의 군으로부터 선택되며, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 영역에서 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인과 인접한 상기 TCR 서브유닛의 불변 영역만을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 영역에서 TCRα 막통과 도메인과 인접한 TCRα 불변 영역(TCRα 가변 영역 및 신호 펩티드를 포함하지 않음)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 영역에서 TCRβ 막통과 도메인과 인접한 TCRβ 불변 영역(TCRβ 가변 영역 및 신호 펩티드를 포함하지 않음)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 영역에서 TCRɣ 막통과 도메인과 인접한 TCRɣ 불변 영역(TCRɣ 가변 영역 및 신호 펩티드를 포함하지 않음)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 영역에서 TCRδ 막통과 도메인과 인접한 TCRδ 불변 영역(TCRδ 가변 영역 및 신호 펩티드를 포함하지 않음)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 CD3ε 세포외 도메인(신호 펩티드를 포함하지 않음), CD3ε 막통과 도메인, 및 CD3ε 세포내 도메인, 예컨대 CD3ε 신호 펩티드가 없는 전장 CD3ε을 포함한다(이후 본원에서 작제물 "e"로도 나타냄). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 CD3ɣ 세포외 도메인(신호 펩티드를 포함하지 않음), CD3ɣ 막통과 도메인, 및 CD3ɣ 세포내 도메인, 예컨대 a CD3ɣ 신호 펩티드가 없는 전장 CD3ɣ를 포함한다(이후 본원에서 작제물 "g"로도 나타냄). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 CD3δ 세포외 도메인(신호 펩티드를 포함하지 않음), CD3δ 막통과 도메인, 및 CD3δ 세포내 도메인, 예컨대 CD3δ 신호 펩티드가 없는 전장 CD3δ를 포함한다(이후 본원에서 작제물 "d"로도 나타냄). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 CD3ε 세포외 도메인을 포함하지 않고 CD3ε 막통과 도메인 및 CD3ε 세포내 도메인을 포함한다(이후 본원에서 작제물 "se"로도 나타냄, SEQ ID NO: 40). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 CD3ɣ 세포외 도메인을 포함하지 않고 CD3ɣ 막통과 도메인 및 CD3ɣ 세포내 도메인을 포함한다(이후 본원에서 작제물 "sg"로도 나타냄, SEQ ID NO: 41). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 CD3δ 세포외 도메인을 포함하지 않고 CD3δ 막통과 도메인 및 CD3δ 세포내 도메인을 포함한다(이후 본원에서 작제물 "sd"로도 나타냄, SEQ ID NO: 42). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리

펩티드는 TCRα 불변 영역(TCRα 가변 영역 및 신호 펩티드를 포함하지 않음), TCRα 막통과 도메인, 및 TCRα 세포내 도메인을 포함한다(이후 본원에서 작제물 "taC"로도 나타냄, SEQ ID NO: 32). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRβ 불변 영역(TCRβ 가변 영역 및 신호 펩티드를 포함하지 않음), TCRβ 막통과 도메인, 및 TCRβ 세포내 도메인을 포함한다(이후 본원에서 작제물 "tbC"로도 나타냄, SEQ ID NO: 33). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRɣ 불변 영역(TCRɣ 가변 영역 및 신호 펩티드를 포함하지 않음), TCRɣ 막통과 도메인, 및 TCRɣ 세포내 도메인을 포함한다(이후 본원에서 작제물 "tgC"로도 나타냄, SEQ ID NO: 36). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRδ 불변 영역(TCRδ 가변 영역 및 신호 펩티드를 포함하지 않음), TCRδ 막통과 도메인, 및 TCRδ 세포내 도메인을 포함한다(이후 본원에서 작제물 "tdC"로도 나타냄, SEQ ID NO: 37). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCRα 세포외 도메인을 포함하지 않고 TCRα 막통과 도메인 및 TCRα 세포내 도메인을 포함한다(이후 본원에서 작제물 "sta"로도 나타냄, SEQ ID NO: 34). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCRβ 세포외 도메인을 포함하지 않고 TCRβ 막통과 도메인 및 TCRβ 세포내 도메인을 포함한다(이후 본원에서 작제물 "stb"로도 나타냄, SEQ ID NO: 35). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCRɣ 세포외 도메인을 포함하지 않고 TCRɣ 막통과 도메인 및 TCRɣ 세포내 도메인을 포함한다(이후 본원에서 작제물 "stg"로도 나타냄, SEQ ID NO: 38). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCRδ 세포외 도메인을 포함하지 않고 TCRδ 막통과 도메인 및 TCRδ 세포내 도메인을 포함한다(이후 본원에서 작제물 "std"로도 나타냄, SEQ ID NO: 39).

[0146] *힌지 영역*

[0147] 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인은 세포외 힌지 영역(이후 본원에서 "STS 힌지 영역"으로도 나타냄)을 포함한다. 일부 구현예에서, STS 힌지 영역은 TCR 서브유닛의 힌지 영역 또는 이의 단편, 예를 들어, 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인이 유래되는 동일한 TCR 서브유닛(예로, CD3ε)의 힌지 영역을 포함한다(예로, "막통과 도메인" 하위섹션 참고). 일부 구현예에서, 힌지 영역은 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인이 유래되는 곳(예로, CD3ε)과 상이한 TCR 서브유닛(예로, CD3ɣ)으로부터 유래된다.

[0148] 일부 구현예에서 키메라 수용체 폴리펩티드가 TCR 서브유닛(예로, CD3ε, CD3ɣ, CD3δ)의 세포외 도메인을 포함하지 않는 경우, 힌지 영역(예로, CD8 힌지), 및 선택적으로 추가적인 링커(예컨대 GS 링커)가 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인 및 세포외 TCR 결합 도메인(세포외 표적 결합 도메인이 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 N-말단인 경우) 또는 세포외 표적 결합 도메인(세포외 표적 결합 도메인이 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 C-말단인 경우)을 연결하기 위해 사용된다. 일부 구현예에서, 힌지 영역은 세포 표면 상의 2개의 키메라 수용체 폴리펩티드의 이량체화를 촉진한다(예로, 도 7 내지 도 9 참고).

[0149] 일부 구현예에서, 힌지 영역은 자연 발생 단백질의 힌지 영역이다. 힌지 영역을 포함하는 것으로 당분야에 알려진 임의의 단백질의 힌지 영역은 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드에서 사용하기 위해 상용성이다. 일부 구현예에서, 힌지 영역은 자연 발생 단백질의 힌지 영역의 적어도 일부이며 키메라 수용체 폴리펩티드에 가요성을 부여한다. 일부 구현예에서, 힌지 영역은 CD8의 힌지 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 힌지는 SEQ ID NO: 31의 아미노산 서열을 포함한다.

[0150] 항체, 예컨대 IgG, IgA, IgM, IgE, 또는 IgD 항체의 힌지 영역도 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드에서 사용하기 위해 상용성이다. 일부 구현예에서, 힌지 영역은 항체의 불변 도메인 CH1 및 CH2를 연결하는 힌지 영역이다. 일부 구현예에서, 힌지 영역은 항체의 힌지 영역이며 항체의 힌지 영역 및 항체의 하나 이상의 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 힌지 영역은 항체의 힌지 영역 및 항체의 CH3 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 힌지 영역은 항체의 힌지 영역 및 항체의 CH2 및 CH3 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 IgG, IgA, IgM, IgE, 또는 IgD 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 IgG 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 항체이다. 일부 구현예에서, 힌지 영역은 힌지 영역 및 IgG1 항체의 CH2 및 CH3 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 힌지 영역은 IgG1 항체의 힌지 영역 및 CH3 불변 영역을 포함한다.

[0151] 비-자연 발생 펩티드도 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드를 위한 힌지 영역으로 사용될 수 있다.

[0152] 힌지 영역은 약 5 내지 100개 아미노산, 예로, 약 5 내지 15개 아미노산, 15 내지 75개 아미노산, 20 내지 50개 아미노산, 또는 30 내지 60개 아미노산 중 임의의 하나를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 힌지 영역은 적어도 약 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 또는 75개 아미노산 중 임의의 하나의 길이일 수 있다.

[0153] 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드의 힌지 영역 및 막통과 도메인은 동일한 분자(예로, 동일한 면역 세포 공동-자극인자, 면역 세포 공동-억제제, TCR 서브유닛, 또는 T 세포 공동-수용체)로부터 유래된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드의 힌지 영역은 TCRα 힌지 영역 또는 이의 단편을 포함하며, 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인은 TCRα 막통과 도메인 또는 이의 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드의 힌지 영역 및 막통과 도메인은 상이한 분자(예로, 상이한 면역 세포 공동-자극인자, 면역 세포 공동-억제제, TCR 서브유닛, 또는 T 세포 공동-수용체)로부터 유래된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드의 힌지 영역은 4-1BB 힌지 영역 또는 이의 단편을 포함하며, 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인은 CD3ε 막통과 도메인 또는 이의 단편을 포함한다.

[0154] *세포내 도메인*

[0155] 키메라 수용체 폴리펩티드는 일부 구현예에서 세포내 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 도메인은 TCR 서브유닛, 예컨대 임의의 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ의 세포내 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 도메인은 신호전달 도메인(예로, CD3ε, CD3γ, 및 CD3δ의 세포내 도메인)을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 도메인에는 신호전달 도메인(예로, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ의 세포내 도메인)이 없다. 일부 구현예에서, 세포내 도메인에는 공동-자극 도메인이 없다.

[0156] 일부 구현예에서, 세포내 도메인은 CD3ε의 일부 또는 전체 세포내 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 도메인은 CD3γ의 일부 또는 전체 세포내 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 도메인은 CD3δ의 일부 또는 전체 세포내 도메인을 포함한다.

[0157] 일부 구현예에서, 세포내 도메인은 TCRα의 일부 또는 전체 세포내 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 도메인은 TCRβ의 일부 또는 전체 세포내 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 도메인은 TCRγ의 일부 또는 전체 세포내 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 도메인은 TCRδ의 일부 또는 전체 세포내 도메인을 포함한다.

[0158] 일부 구현예에서, 세포내 도메인은 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프(ITAM)를 포함하지 않는다. 본원에서 사용되는 바와 같은 "ITAM"은 일반적으로 여러 면역 세포에서 발현되는 신호전달 분자의 꼬리 부분에 존재하는 보존된 단백질 모티프이다. ITAM은 6 내지 8개 아미노산에 의해 분리된 아미노산 서열 YxxL/I의 2개의 반복체를 포함할 수 있고, 여기서 각각의 x는 독립적으로 임의의 아미노산으로, 보존된 모티프 YxxL/Ix(6~8)YxxL/I를 생성한다. 신호전달 분자(예로, CD3ζ, CD3ε, CD3γ, CD3δ) 내의 ITAM은 세포 내의 신호 전달을 위해 중요하며, 이는 신호전달 분자의 활성화에 뒤따르는 ITAM에서의 티로신 잔기의 인산화에 의해(예로, Src 패밀리 키나제, 예컨대 Lck에 의해) 적어도 부분적으로 매개된다. ITAM은 또한 신호전달 경로에 관여되는 다른 단백질에 대한 도킹 부위로서 기능할 수 있다. 예시적인 ITAM-함유 일차 세포질 신호전달 서열에는 CD3ζ, FcR 감마(FCER1G), FcR 베타(Fc 엡실론 Rib), CD3γ, CD3δ, CD3ε, CD5, CD22, CD79a, CD79b, 및 CD66d로부터 유래된 것들이 포함된다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 세포내 도메인은 ITAM-함유 분자로부터 유래되지 않는다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 세포내 도메인은 CD3ζ, CD3γ, CD3δ, CD3ε의 세포내 도메인, 또는 이의 단편을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 세포내 도메인은 임의의 ITAM 서열 없이 ITAM-함유 분자로부터 유래된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 세포내 도메인은 ITAM 서열이 결실된, CD3γ, CD3δ, 또는 CD3ε의 세포내 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 도메인은 티로신 키나제 Lck를 모집하고 이와 상호작용할 수 있는 아미노산 서열을 포함한다.

[0159] 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드의 세포내 도메인이 유래되는 TCR 서브유닛은 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인이 유래되는 TCR 서브유닛과 동일하다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드의 세포내 도메인이 유래되는 TCR 서브유닛은 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인이 유래되는 TCR 서브유닛과 상이하다.

[0160] *링커*

[0161] 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드는 일부 구현예에서 본원에서 기재되는 하나 이상의 도메인 간 링커(예로, 펩티드 링커)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 표적 결합 도메인을 세포외 TCR 결합 도메인과 연결하는 제1 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 제2 링커를 포함한다. 세포외 표적 결합 도메인이 세포외 TCR 결합 도메인의 N-말단에 있는 경우, 세포외 TCR 결합 도메인의 C-말단 및 막통과 도메인의 N-말단(또는 막통과 도메인의 N-말단에 존재하는 경우 세포외 힌지 영역의 N-말단)은 제2 링커에 의해 연결된다. 세포외 표적 결합 도메인이 세포외 TCR 결합

도메인의 C-말단에 있는 경우, 세포외 표적 결합 도메인의 C-말단 및 막통과 도메인의 N-말단(또는 막통과 도메인의 N-말단에 존재하는 경우 세포외 힌지 영역의 N-말단)은 제2 링커에 의해 연결된다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인 내에 포함되는 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예로, scFv, VHH, DARPin)은 제3 링커에 의해 연결된다. 일부 구현예에서, 세포외 TCR 결합 도메인 내에 포함되는 2개 이상의(예컨대 2개의) TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, VHH)은 제4 링커에 의해 연결된다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드가 세포외 힌지 영역을 포함하는 경우, 세포외 힌지 영역은 또한 링커를 통해 막통과 도메인의 N-말단으로 연결될 수 있다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인의 C-말단 및 세포내 도메인의 N-말단 간에 위치하는 링커가 존재한다. 본원에서 기재되는 하나 이상의 도메인을 연결하는 링커는 동일하거나 상이할 수 있다, 예컨대 서열 및/또는 길이가 상이할 수 있다.

[0162] 링커는 임의의 적합한 길이의 펩티드 링커일 수 있다. 일부 구현예에서, 펩티드 링커는 적어도 약 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 25개, 30개, 35개, 40개, 50개, 75개, 100개 이상의 아미노산 중 임의의 길이이다. 일부 구현예에서, 펩티드 링커는 최대 약 100개, 75개, 50개, 40개, 35개, 30개, 25개, 20개, 19개, 18개, 17개, 16개, 15개, 14개, 13개, 12개, 11개, 10개, 9개, 8개, 7개, 6개, 5개 이하의 아미노산 중 임의의 길이이다. 일부 구현예에서, 펩티드 링커는 약 1개 아미노산 내지 약 10개 아미노산 길이, 약 2개 아미노산 내지 약 15개 아미노산 길이, 약 3개 아미노산 내지 약 12개 아미노산 길이, 약 4개 아미노산 내지 약 10개 아미노산 길이, 약 5개 아미노산 내지 약 9개 아미노산 길이, 약 6개 아미노산 내지 약 8개 아미노산 길이, 약 1개 아미노산 내지 약 20개 아미노산 길이, 약 10개 아미노산 내지 약 20개 아미노산 길이, 약 21개 아미노산 내지 약 30개 아미노산 길이, 약 10개 아미노산 내지 약 25개 아미노산 길이, 약 5개 아미노산 내지 약 15개 아미노산 길이, 약 15개 아미노산 내지 약 20개 아미노산 길이, 약 1개 아미노산 내지 약 30개 아미노산 길이, 약 5개 아미노산 내지 약 30개 아미노산 길이, 약 2개 아미노산 내지 약 20개 아미노산 길이, 약 5개 아미노산 내지 약 25개 아미노산 길이, 약 5개 아미노산 내지 약 24개 아미노산 길이, 약 6개 아미노산 내지 약 23개 아미노산 길이, 약 5개 아미노산 내지 약 22개 아미노산 길이, 약 6개 아미노산 내지 약 21개 아미노산 길이, 약 7개 아미노산 내지 약 20개 아미노산 길이, 약 10개 아미노산 내지 약 30개 아미노산 길이, 약 30개 아미노산 내지 약 40개 아미노산 길이, 약 40개 아미노산 내지 약 50개 아미노산 길이, 약 30개 아미노산 내지 약 50개 아미노산 길이, 약 50개 아미노산 내지 약 100개 아미노산 길이, 약 1개 아미노산 내지 약 100개 아미노산 길이, 약 2개 아미노산 내지 약 19개 아미노산 길이, 약 3개 아미노산 내지 약 18개 아미노산 길이, 약 4개 아미노산 내지 약 17개 아미노산 길이, 약 4개 아미노산 내지 약 16개 아미노산 길이, 약 4개 아미노산 내지 약 15개 아미노산 길이, 약 4개 아미노산 내지 약 14개 아미노산 길이, 약 4개 아미노산 내지 약 13개 아미노산 길이, 약 4개 아미노산 내지 약 12개 아미노산 길이, 약 4개 아미노산 내지 약 11개 아미노산 길이, 약 4개 아미노산 내지 약 9개 아미노산 길이, 약 4개 아미노산 내지 약 8개 아미노산 길이, 약 4개 아미노산 내지 약 7개 아미노산 길이, 또는 약 4개 아미노산 내지 약 6개 아미노산 길이이다. 일부 구현예에서, 펩티드 링커는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개 또는 20개 아미노산 길이 중 임의의 것일 수 있다. 일부 구현예에서, 펩티드 링커는 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 또는 30개 아미노산 길이 중 임의의 것이다.

[0163] 펩티드 링커는 자연 발생 서열 또는 비-자연 발생 서열을 가질 수 있다. 예를 들어, 중쇄 단독 항체의 힌지 영역으로부터 유래되는 서열은 링커로서 사용될 수 있다. 예를 들어, WO1996/34103을 참고한다. 일부 구현예에서, 펩티드 링커는 인간 IgG1 또는 IgG4 힌지이다. 일부 구현예에서, 펩티드 링커는 돌연변이된 인간 IgG1 또는 IgG4 힌지이다. 일부 구현예에서, 펩티드 링커는 IgG4-Fc-링커, 예컨대 SEQ ID NO: 21(ESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK)의 아미노산 서열을 포함하는 IgG4-Fc-링커이다. 일부 구현예에서, 펩티드 링커는 α-나선형 링커이다. 일부 구현예에서, 링커는 가요성 링커이다. 예시적인 가요성 링커에는 글리신 중합체(G)n(SEQ ID NO: 9), 글리신-세린 중합체(예를 들어, (GS)n(SEQ ID NO: 10), (GSGGS)n(SEQ ID NO: 11), (GGGS)n(SEQ ID NO: 12), 또는 (GGGGS)n(SEQ ID NO: 13을 포함함)이 포함되며, 식 중 n은 적어도 하나의 정수, 예컨대 1, 2, 3, 4, 5임), 글리신-알라닌 중합체, 알라닌-세린 중합체, 및 당분야에 알려진 다른 가요성 링커가 포함된다. 글리신 및 글리신-세린 중합체는 상대적으로 비구조화되며, 이에 따라 성분 간 중성 테터로서의 역할을 할 수 있다. 글리신은 알라닌보다도 유의미하게 더 큰 파이-프사이 공간에 접근하며, 더 긴 측쇄를 가진 잔기보다 훨씬 덜 제약된다(문헌[Scheraga, Rev. Computational Chem. 11 173-142 (1992)] 참고). 예시적인 가요성 링커에는 비제한적으로 Gly-Gly(SEQ ID NO: 14), Gly-Gly-Ser-Gly(SEQ ID NO: 15), Gly-Gly-Ser-Gly-

Gly(SEQ ID NO: 16), Gly-Ser-Gly-Ser-Gly(SEQ ID NO: 17), Gly-Ser-Gly-Gly-Gly(SEQ ID NO: 18), Gly-Gly-Gly-Ser-Gly(SEQ ID NO: 19), Gly-Ser-Ser-Ser-Gly(SEQ ID NO: 20), Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Ser(SEQ ID NO: 5), Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser(SEQ ID NO: 6), Gly-Arg-Ala-Gly-Gly-Gly-Gly- Ala-Gly-Gly-Gly-Gly(SEQ ID NO: 7), Gly-Arg-Ala-Gly-Gly-Gly(SEQ ID NO: 8), GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 4), GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 3), GGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 2), GGGGS(SEQ ID NO: 1), GGGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 67), GGGGSS(SEQ ID NO: 68) 등이 포함된다. 당업자는 링커에 가요성 링커 부분뿐만 아니라 요망되는 키메라 수용체 폴리펩티드를 제공하기 위해 가요성이 더 적은 구조를 부여하는 하나 이상의 부분이 포함될 수 있도록, 키메라 수용체 폴리펩티드의 설계에 전체적으로 또는 부분적으로 가요성인 링커가 포함될 수 있음을 인식할 것이다.

[0164] 일부 구현예에서, 링커(예로, 펩티드 링커)는 안정한 도메인을 막통과 도메인과 연결하는프로테아제, 특히 기질 메탈로프로티나제(MMP)에 의해 절단 불가능함)이다.

[0165] 일부 구현예에서, 링커(예로, 펩티드 링커)는 절단 가능한 링커이다. 일부 구현예에서, 링커는 프로테아제 기질 절단 서열, 예를 들어, MMP 기질 절단 서열을 포함한다. MMP에 의해 절단될 수 있는 기질 서열은 널리 연구되었다. 예를 들어, 서열 PLGLAG(SEQ ID NO: 25)는 대부분의 MMP에 의해 절단될 수 있다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 부위는 MMP-2, MMP-9, 또는 이의 조합에 의해 인식된다.

[0166] *신호 펩티드*

[0167] 본 출원의 키메라 수용체 폴리펩티드는 키메라 수용체 폴리펩티드의 N-말단에서 신호 펩티드(신호 서열로도 알려져 있음)를 포함할 수 있다. 일반적으로, 신호 펩티드는 세포에서 요망되는 부위로 폴리펩티드를 표적화하는 펩티드 서열이다. 일부 구현예에서, 신호 펩티드는 세포의 분비 경로로 키메라 수용체 폴리펩티드를 표적화하며 지질 이중층 내로 키메라 수용체 폴리펩티드의 통합 및 부착을 허용할 것이다. 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드(및/또는 후술되는 사이토카인)에서 사용하기 위해 상용성인, 자연 발생 단백질의 신호 서열 또는 합성, 비-자연 발생 신호 서열을 포함하는 신호 펩티드는 당업자에게 자명할 것이다. 일부 구현예에서, 신호 펩티드는 CD8α, GM-CSF 수용체 α, IL-3, 및 IgG1 중쇄로 구성되는 군으로부터 선택되는 분자로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 신호 펩티드는 CD8α로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 신호 펩티드는 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인 및/또는 세포내 도메인이 유래되는 동일한(또는 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인에 인접하여, 그 세포외 도메인, 예로, CD3ε 세포외 도메인이 존재하는 TCR 서브유닛과 동일한) 분자로부터 유래된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드가 CD3ε, CD3ε으로부터 유래되는 세포내 도메인, 및/또는 CD3ε 세포외 도메인으로부터 유래되는 막통과 도메인을 포함하는 경우, 신호 펩티드는 또한 CD3ε으로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드가 CD3γ로부터 유래되는 막통과 도메인, CD3γ로부터 유래되는 세포내 도메인, 및/또는 CD3γ 세포외 도메인을 포함하는 경우, 신호 펩티드는 또한 CD3γ로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드가 CD3δ로부터 유래되는 막통과 도메인, CD3δ로부터 유래되는 세포내 도메인, 및/또는 CD3δ 세포외 도메인을 포함하는 경우, 신호 펩티드는 또한 CD3δ로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드가 TCRα로부터 유래되는 막통과 도메인, TCRα로부터 유래되는 세포내 도메인, 및/또는 TCRα 세포외 도메인(예로, TCRα 불변 영역)을 포함하는 경우, 신호 펩티드는 또한 TCRα로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드가 TCRβ로부터 유래되는 막통과 도메인, TCRβ로부터 유래되는 세포내 도메인, 및/또는 TCRβ 세포외 도메인(예로, TCRβ 불변 영역)을 포함하는 경우, 신호 펩티드는 또한 TCRβ로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드가 TCRγ로부터 유래되는 막통과 도메인, TCRγ로부터 유래되는 세포내 도메인, 및/또는 TCRγ 세포외 도메인(예로, TCRγ 불변 영역)을 포함하는 경우, 신호 펩티드는 또한 TCRγ로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드가 TCRδ로부터 유래되는 막통과 도메인, TCRδ로부터 유래되는 세포내 도메인, 및/또는 TCRδ 세포외 도메인(예로, TCRδ 불변 영역)을 포함하는 경우, 신호 펩티드는 또한 TCRδ로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 신호 펩티드는 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인 및/또는 세포내 도메인이 유래되는 TCR 서브유닛과 상이한(또는 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인에 인접하여), 그 세포외 도메인, 예로, CD3ε 세포외 도메인이 존재하는 TCR 서브유닛과 상이한) 분자로부터 유래된다.

[0168] 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 세포외 표적 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, VHH, DARPin, 예컨대 항-BCMA sdAb) - 제1 링커(예로, GS 링커) - 세포외 TCR 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, 또는 VHH, 예컨대 항-CD3 scFv 또는 sdAb, 또는 항-TCR scFv) - 제2 링커(예로, GS 링커) - 선택적 세포외 힌지 도메인(예로, CD8 힌지) - 막통과 도메인(예로, 제1 TCR 서브유닛의 도메인) - 세포내 도메인(예로, 제2 TCR 서브유닛의 도메인)을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 세포외 TCR

결합 도메인(예로, scFv, sdAb, 또는 VHH, 예컨대 항-CD3 scFv 또는 sdAb, 또는 항-TCR scFv) - 제1 링커(예로, GS 링커) - 세포외 표적 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, VHH, DARPin, 예컨대 항-BCMA sdAb) - 제2 링커(예로, GS 링커) - 선택적 세포외 힌지 도메인(예로, CD8 힌지) - 막통과 도메인(예로, 제1 TCR 서브유닛의 도메인) - 세포내 도메인(예로, 제2 TCR 서브유닛의 도메인)을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - (세포외 표적 결합 도메인의 VHH1(예컨대 제1 항-BCMA sdAb) - 제3 링커(예로, GS 링커) - 세포외 표적 결합 도메인의 VHH2(예컨대 제2 항-BCMA sdAb)) - 제1 링커(예로, GS 링커) - 세포외 TCR 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, 또는 VHH, 예컨대 항-CD3 scFv 또는 sdAb, 또는 항-TCR scFv) - 제2 링커(예로, GS 링커) - 선택적 세포외 힌지 도메인(예로, CD8 힌지) - 막통과 도메인(예로, 제1 TCR 서브유닛의 도메인) - 세포내 도메인(예로, 제2 TCR 서브유닛의 도메인)을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 세포외 TCR 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, 또는 VHH, 예컨대 항-CD3 scFv 또는 sdAb, 또는 항-TCR scFv) - 제1 링커(예로, GS 링커) - (세포외 표적 결합 도메인의 VHH1(예컨대 제1 항-BCMA sdAb) - 제3 링커(예로, GS 링커) - 세포외 표적 결합 도메인의 VHH2(예컨대 제2 항-BCMA sdAb)) - 제2 링커(예로, GS 링커) - 선택적 세포외 힌지 도메인(예로, CD8 힌지) - 막통과 도메인(예로, 제1 TCR 서브유닛의 도메인) - 세포내 도메인(예로, 제2 TCR 서브유닛의 도메인)을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 세포외 표적 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, VHH, DARPin, 예컨대 항-BCMA sdAb) - 제1 링커(예로, GS 링커) - (세포외 TCR 결합 도메인의 VHH1(예컨대 제1 항-CD3 sdAb) - 제4 링커(예로, GS 링커) - 세포외 TCR 결합 도메인의 VHH2(예컨대 제2 항-CD3 sdAb)) - 제2 링커(예로, GS 링커) - 선택적 세포외 힌지 도메인(예로, CD8 힌지) - 막통과 도메인(예로, 제1 TCR 서브유닛의 도메인) - 세포내 도메인(예로, 제2 TCR 서브유닛의 도메인)을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - (세포외 TCR 결합 도메인의 VHH1(예컨대 제1 항-CD3 sdAb) - 제4 링커(예로, GS 링커) - 세포외 TCR 결합 도메인의 VHH2(예컨대 제2 항-CD3 sdAb)) - 제1 링커(예로, GS 링커) - 세포외 표적 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, VHH, DARPin, 예컨대 항-BCMA sdAb) - 제2 링커(예로, GS 링커) - 선택적 세포외 힌지 도메인(예로, CD8 힌지) - 막통과 도메인(예로, 제1 TCR 서브유닛의 도메인) - 세포내 도메인(예로, 제2 TCR 서브유닛의 도메인)을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 세포외 표적 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, DARPin, 예컨대 항-BCMA sdAb) - 제1 링커(예로, GS 링커) - 세포외 TCR 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, 또는 VHH, 예컨대 항-CD3 scFv 또는 sdAb, 또는 항-TCR scFv) - 제2 링커(예로, GS 링커) - 세포외 도메인(예로, 제3 TCR 서브유닛의 도메인, 예컨대 제3 TCR 서브유닛의 비-신호 펩티드 및/또는 비-가변 영역) - 선택적 세포외 힌지 도메인(예로, CD8 힌지) - 막통과 도메인(예로, 제1 TCR 서브유닛의 도메인) - 세포내 도메인(예로, 제2 TCR 서브유닛의 도메인)을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 세포외 TCR 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, 또는 VHH, 예컨대 항-CD3 scFv 또는 sdAb, 또는 항-TCR scFv) - 제1 링커(예로, GS 링커) - 세포외 표적 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, VHH, DARPin, 예컨대 항-BCMA sdAb) - 제2 링커(예로, GS 링커) - 세포외 도메인(예로, 제3 TCR 서브유닛의 도메인, 예컨대 제3 TCR 서브유닛의 비-신호 펩티드 및/또는 비-가변 영역) - 선택적 세포외 힌지 도메인(예로, CD8 힌지) - 막통과 도메인(예로, 제1 TCR 서브유닛의 도메인) - 세포내 도메인(예로, 제2 TCR 서브유닛의 도메인)을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - (세포외 표적 결합 도메인의 VHH1(예컨대 제1 항-BCMA sdAb) - 제3 링커(예로, GS 링커) - 세포외 표적 결합 도메인의 VHH2(예컨대 제2 항-BCMA sdAb)) - 제1 링커(예로, GS 링커) - 세포외 TCR 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, 또는 VHH, 예컨대 항-CD3 scFv 또는 sdAb, 또는 항-TCR scFv) - 제2 링커(예로, GS 링커) - 세포외 도메인(예로, 제3 TCR 서브유닛의 도메인, 예컨대 제3 TCR 서브유닛의 비-신호 펩티드 및/또는 비-가변 영역) - 선택적 세포외 힌지 도메인(예로, CD8 힌지) - 막통과 도메인(예로, 제1 TCR 서브유닛의 도메인) - 세포내 도메인(예로, 제2 TCR 서브유닛의 도메인)을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 세포외 TCR 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, 또는 VHH, 예컨대 항-CD3 scFv 또는 sdAb, 또는 항-TCR scFv) - 제1 링커(예로, GS 링커) - (세포외 표적 결합 도메인의 VHH1(예컨대 제1 항-BCMA sdAb) - 제3 링커(예로, GS 링커) - 세포외 표적 결합 도메인의 VHH2(예컨대 제2 항-BCMA sdAb)) - 제2 링커(예로, GS 링커) - 세포외 도메인(예로, 제3 TCR 서브유닛의 도메인, 예컨대 제3 TCR 서브유닛의 비-신호 펩티드 및/또는 비-가변 영역) - 선택적 세포외 힌지 도메인(예로, CD8 힌지) - 막통과 도메인(예로, 제1 TCR 서브

유닛의 도메인) - 세포내 도메인(예로, 제2 TCR 서브유닛의 도메인)을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 세포외 표적 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, VHH, DARPin, 예컨대 항-BCMA sdAb) - 제1 링커(예로, GS 링커) - (세포외 TCR 결합 도메인의 VHH1(예컨대 제1 항-CD3 sdAb) - 제4 링커(예로, GS 링커) - 세포외 TCR 결합 도메인의 VHH2(예컨대 제2 항-CD3 sdAb)) - 제2 링커(예로, GS 링커) - 세포외 도메인(예로, 제3 TCR 서브유닛의 도메인, 예컨대 제3 TCR 서브유닛의 비-신호 펩티드 및/또는 비-가변 영역) - 선택적 세포외 힌지 도메인(예로, CD8 힌지) - 막통과 도메인(예로, 제1 TCR 서브유닛의 도메인) - 세포내 도메인(예로, 제2 TCR 서브유닛의 도메인)을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - (세포외 TCR 결합 도메인의 VHH1(예컨대 제1 항-CD3 sdAb) - 제4 링커(예로, GS 링커) - 세포외 TCR 결합 도메인의 VHH2(예컨대 제2 항-CD3 sdAb)) - 제1 링커(예로, GS 링커) - 세포외 표적 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, VHH, DARPin, 예컨대 항-BCMA sdAb) - 제2 링커(예로, GS 링커) - 세포외 도메인(예로, 제3 TCR 서브유닛의 도메인, 예컨대 제3 TCR 서브유닛의 비-신호 펩티드 및/또는 비-가변 영역) - 선택적 세포외 힌지 도메인(예로, CD8 힌지) - 막통과 도메인(예로, 제1 TCR 서브유닛의 도메인) - 세포내 도메인(예로, 제2 TCR 서브유닛의 도메인)을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - (세포외 표적 결합 도메인의 VHH1(예컨대 제1 항-BCMA sdAb) - 제3 링커(예로, GS 링커) - 세포외 표적 결합 도메인의 VHH2(예컨대 제2 항-BCMA sdAb)) - 제1 링커(예로, GS 링커) - (세포외 TCR 결합 도메인의 VHH1(예컨대 제1 항-CD3 sdAb) - 제4 링커(예로, GS 링커) - 세포외 TCR 결합 도메인의 VHH2(예컨대 제2 항-CD3 sdAb)) - 제2 링커(예로, GS 링커) - 선택적 세포외 힌지 도메인(예로, CD8 힌지) - 막통과 도메인(예로, 제1 TCR 서브유닛의 도메인) - 세포내 도메인(예로, 제2 TCR 서브유닛의 도메인)을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - (세포외 TCR 결합 도메인의 VHH1(예컨대 제1 항-CD3 sdAb) - 제4 링커(예로, GS 링커) - 세포외 TCR 결합 도메인의 VHH2(예컨대 제2 항-CD3 sdAb)) - 제1 링커(예로, GS 링커) - (세포외 표적 결합 도메인의 VHH1(예컨대 제1 항-BCMA sdAb) - 제3 링커(예로, GS 링커) - 세포외 표적 결합 도메인의 VHH2(예컨대 제2 항-BCMA sdAb)) - 제2 링커(예로, GS 링커) - 선택적 세포외 힌지 도메인(예로, CD8 힌지) - 막통과 도메인(예로, 제1 TCR 서브유닛의 도메인) - 세포내 도메인(예로, 제2 TCR 서브유닛의 도메인)을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - (세포외 표적 결합 도메인의 VHH1(예컨대 제1 항-BCMA sdAb) - 제3 링커(예로, GS 링커) - 세포외 표적 결합 도메인의 VHH2(예컨대 제2 항-BCMA sdAb)) - 제1 링커(예로, GS 링커) - (세포외 TCR 결합 도메인의 VHH1(예컨대 제1 항-CD3 sdAb) - 제4 링커(예로, GS 링커) - 세포외 TCR 결합 도메인의 VHH2(예컨대 제2 항-CD3 sdAb)) - 제2 링커(예로, GS 링커) - 세포외 도메인(예로, 제3 TCR 서브유닛의 도메인, 예컨대 제3 TCR 서브유닛의 비-신호 펩티드 및/또는 비-가변 영역) - 선택적 세포외 힌지 도메인(예로, CD8 힌지) - 막통과 도메인(예로, 제1 TCR 서브유닛의 도메인) - 세포내 도메인(예로, 제2 TCR 서브유닛의 도메인)을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - (세포외 TCR 결합 도메인의 VHH1(예컨대 제1 항-CD3 sdAb) - 제4 링커(예로, GS 링커) - 세포외 TCR 결합 도메인의 VHH2(예컨대 제2 항-CD3 sdAb)) - 제1 링커(예로, GS 링커) - (세포외 표적 결합 도메인의 VHH1(예컨대 제1 항-BCMA sdAb) - 제3 링커(예로, GS 링커) - 세포외 표적 결합 도메인의 VHH2(예컨대 제2 항-BCMA sdAb)) - 제2 링커(예로, GS 링커) - 세포외 도메인(예로, 제3 TCR 서브유닛의 도메인, 예컨대 제3 TCR 서브유닛의 비-신호 펩티드 및/또는 비-가변 영역) - 선택적 세포외 힌지 도메인(예로, CD8 힌지) - 막통과 도메인(예로, 제1 TCR 서브유닛의 도메인) - 세포내 도메인(예로, 제2 TCR 서브유닛의 도메인)을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 제1, 제2, 및 제3 TCR 서브유닛은 동일하다. 일부 구현예에서, 제1, 제2, 및/또는 제3 TCR 서브유닛은 상이하다. 제1, 제2, 제3, 및 제4 링커는 본원에서 기재되는 임의의 링커일 수 있다. 일부 구현예에서, 제1, 제2, 제3, 및/또는 제4 링커는 GS 링커, α-나선형 링커, 글리신-알라닌 중합체 링커, 알라닌-세린 중합체 링커, 또는 IgG4-Fc 링커이다. 일부 구현예에서, 제1, 제2, 제3, 및/또는 제4 링커는 임의의 SEQ ID NO: 1 내지 21, 67, 및 68의 아미노산 서열을 포함한다.

[0169] **키메라 수용체 폴리뉴클레오티드를 인코딩하는 핵산**

[0170] 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 분자(예컨대 단리된 핵산)가 또한 고려되며, 이후 본원에서 "STS 폴리펩티드-인코딩 핵산" 또는 "STS-인코딩 핵산"으로도 나타낸다. 본 발명은 또한 본 발명의 핵산이 삽입되는 벡터를 제공한다.

[0171] 예를 들어, 일부 구현예에서, a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCR 서브유닛(예로, TCR 서브유닛의 세포외 도메인, 예컨대 CD3ε 또는 TCR의 세포외 도메인)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산(예로, 단리된 핵산)이 제공된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커); d) TCR 서브유닛(예로, TCR 서브유닛의 세포외 도메인, 예컨대 CD3ε 또는 TCR의 세포외 도메인)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) 제3 TCR 서브유닛(예로, 제3 TCR 서브유닛의 비-신호 펩티드 및/또는 비-가변 영역)의 선택적 세포외 도메인; g) 선택적 힌지 영역(예로, CD8 힌지); h) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 i) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산(예로, 단리된 핵산)이 제공되며, 여기서 제1, 제2, 및 제3 TCR 서브유닛은 모두 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, N'에서 C'으로: a) 선택적 신호 펩티드; b) TCR 서브유닛(예로, TCR 서브유닛의 세포외 도메인, 예컨대 CD3ε 또는 TCR의 세포외 도메인)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커); d) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) 제3 TCR 서브유닛(예로, 제3 TCR 서브유닛의 비-신호 펩티드 및/또는 비-가변 영역)의 선택적 세포외 도메인; g) 선택적 힌지 영역(예로, CD8 힌지); h) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 i) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산(예로, 단리된 핵산)이 제공되며, 여기서 제1, 제2, 및 제3 TCR 서브유닛은 모두 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 세포외 TCR 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv 또는 sdAb)을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1, 제2, 및 제3 TCR 서브유닛은 모두 동일하다. 일부 구현예에서, 제1, 제2, 및/또는 제3 TCR 서브유닛은 상이하다. 일부 구현예에서, 임의의 SEQ ID NO: 43 내지 48, 51 내지 58, 및 61 내지 63의 아미노산 서열을 포함하는(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되는) 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산(예로, 단리된 핵산)이 제공된다.

[0172] 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 임의의 핵산을 포함하는 벡터(예컨대 바이러스 벡터, 예로, 렌티바이러스 벡터)가 제공된다. 일부 구현예에서, 벡터는 본원에서 기재되는 2개 이상의(예컨대 2개의) 임의의 핵산을 포함한다. 일부 구현예에서, 2개의 핵산은 각각 별도의 프로모터(동일하거나 상이할 수 있음)를 갖는다. 일부 구현예에서, 2개의 핵산은 동일한 프로모터(예로, hEF1α) 하에 조절된다. 일부 구현예에서, 2개 이상의(예컨대 2개의) STS-인코딩 핵산은 하나 이상의 연결 서열, 예컨대 P2A, T2A, E2A, F2A, BmCPV 2A, 및 BmIFV 2A, 및 내부 리보솜 진입 부위(IRES) 서열을 인코딩하는 임의의 핵산을 통해 연결된다. 따라서 일부 구현예에서, a) 프로모터; b) 제1 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 제1 핵산; c) 연결 서열(예로, IRES, 또는 임의의 P2A, T2A, E2A, F2A, BmCPV 2A, 및 BmIFV 2A를 인코딩하는 핵산); 및 d) 제2 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 제2 핵산을 포함하는 벡터(예컨대 바이러스 벡터, 예로, 렌티바이러스 벡터)가 제공되며; 여기서 제1 키메라 수용체 폴리펩티드는 a) 제1 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 제1 세포외 표적 결합 도메인; b) 제5 TCR 서브유닛(예로, 제5 TCR 서브유닛의 세포외 도메인, 예컨대 CD3ε 또는 TCR의 세포외 도메인)에 특이적으로 결합하는 제1 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 제1 세포외 TCR 결합 도메인; c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 제1 막통과 도메인; 및 d) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 제1 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하고(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되고); 제2 키메라 수용체 폴리펩티드는 a) 제2 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 제2 표적 항원 결합 도메인(예컨대

scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 제2 세포외 표적 결합 도메인; b) 제6 TCR 서브유닛(예로, 제6 TCR 서브유닛의 세포외 도메인, 예컨대 CD3ε 또는 TCR의 세포외 도메인)에 특이적으로 결합하는 제2 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 제2 세포외 TCR 결합 도메인; c) 제3 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 제2 막통과 도메인; 및 d) 제4 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 제2 세포내 도메인을 포함하고(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되고), 제3 TCR 서브유닛 및 제4 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 제1 키메라 수용체 폴리펩티드 및 제2 키메라 수용체 폴리펩티드는 동일한 도메인 배열을 갖는다(예로, 세포외 표적 결합 도메인은 둘 모두 세포외 TCR 결합 도메인의 N-말단에 있고/있거나, 세포외 표적 결합 도메인은 둘 모두 세포외 TCR 결합 도메인의 C-말단에 있고/있거나, TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 둘 모두 포함하거나 둘 모두 포함하지 않고/않거나, 힌지 영역을 둘 모두 포함하거나 둘 모두 포함하지 않음). 일부 구현예에서, 제1 키메라 수용체 폴리펩티드 및 제2 키메라 수용체 폴리펩티드는 상이한 도메인 배열을 갖는다(예로, 하나는 세포외 TCR 결합 도메인의 N-말단에 세포외 표적 결합 도메인을 포함하고 다른 하나는 세포외 TCR 결합 도메인의 C-말단에 세포외 표적 결합 도메인을 포함하고, 2개의 키메라 수용체 폴리펩티드는 상이한 수의 표적 항원 결합 도메인 및/또는 TCR 항원 결합 도메인을 갖고, 하나는 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하는 반면 다른 하나는 포함하지 않고/않거나, 하나는 힌지 영역을 포함하는 반면 다른 하나는 힌지 영역을 포함하지 않음). 따라서 일부 구현예에서, a) 프로모터; b) 제1 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 제1 핵산; c) 연결 서열(예로, IRES, 또는 임의의 P2A, T2A, E2A, F2A, BmCPV 2A, 및 BmIFV 2A를 인코딩하는 핵산); 및 d) 제2 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 제2 핵산을 포함하는 벡터(예컨대 바이러스 벡터, 예로, 렌티바이러스 벡터)가 제공되며; 여기서 제1 키메라 수용체 폴리펩티드는 N'에서 C'으로: a) 선택적 제1 신호 펩티드; b) 제1 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 제1 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커); d) 제5 TCR 서브유닛(예로, 제5 TCR 서브유닛의 세포외 도메인, 예컨대 CD3ε 또는 TCR의 세포외 도메인)에 특이적으로 결합하는 제1 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 제1 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) 제7 TCR 서브유닛의 선택적 세포외 도메인(예로, 제7 TCR 서브유닛의 비-신호 펩티드 및/또는 비-가변 영역); g) 선택적 제1 힌지 영역(예로, CD8 힌지); h) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 제1 막통과 도메인; 및 i) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 제1 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하고(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되고); 제2 키메라 수용체 폴리펩티드는 N'에서 C'으로: a) 선택적 제2 신호 펩티드; b) 제2 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 제2 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 제2 세포외 표적 결합 도메인; c) 선택적 제3 링커(예로, GS 링커); d) 제6 TCR 서브유닛(예로, 제6 TCR 서브유닛의 세포외 도메인, 예컨대 CD3ε 또는 TCR의 세포외 도메인)에 특이적으로 결합하는 제2 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 제2 세포외 TCR 결합 도메인; e) 선택적 제4 링커(예로, GS 링커); f) 제8 TCR 서브유닛의 선택적 세포외 도메인(예로, 제8 TCR 서브유닛의 비-신호 펩티드 및/또는 비-가변 영역); g) 선택적 제2 힌지 영역(예로, CD8 힌지); h) 제3 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 제2 막통과 도메인; 및 i) 제4 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 제2 세포내 도메인으로서, 제3 TCR 서브유닛 및 제4 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, a) 프로모터; b) 제1 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 제1 핵산; c) 연결 서열(예로, IRES, 또는 임의의 P2A, T2A, E2A, F2A, BmCPV 2A, 및 BmIFV 2A를 인코딩하는 핵산); 및 d) 제2 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 제2 핵산을 포함하는 벡터(예컨대 바이러스 벡터, 예로, 렌티바이러스 벡터)가 제공되며; 여기서 제1 키메라 수용체 폴리펩티드는 N'에서 C'으로: a) 선택적 제1 신호 펩티드; b) 제5 TCR 서브유닛(예로, 제5 TCR 서브유닛의 세포외 도메인, 예컨대 CD3ε 또는 TCR의 세포외 도메인)에 특이적으로 결합하는 제1 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 제1 세포외 TCR 결합 도메인; c) 선택적 제1 링커(예로, GS 링커); d) 제1 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 제1 세포외 표적 결합 도메인; e) 선택적 제2 링커(예로, GS 링커); f) 제7 TCR 서브유닛의 선택적 세포외 도메인(예로, 제7 TCR 서브유닛의 비-신호 펩티드 및/또는 비-가변 영역); g) 선택적 제1 힌지 영역(예로, CD8 힌지); h) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 제1 막통과 도메인; 및 i) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 제1 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함하고(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성되고); 제2 키메라 수용체 폴리펩티드는 N'에서 C'으로: a) 선택적 제2 신호 펩티드; b) 제6 TCR 서브유닛(예로, 제6 TCR 서브유닛의 세포외 도메인,

예컨대 CD3ε 또는 TCR의 세포외 도메인)에 특이적으로 결합하는 제2 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 제2 세포외 TCR 결합 도메인; c) 선택적 제3 링커(예로, GS 링커); d) 제2 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 제2 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함하는 제2 세포외 표적 결합 도메인; e) 선택적 제4 링커(예로, GS 링커); f) 제8 TCR 서브유닛의 선택적 세포외 도메인(예로, 제8 TCR 서브유닛의 비-신호 펩티드 및/또는 비-가변 영역); g) 선택적 제2 힌지 영역(예로, CD8 힌지); h) 제3 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 제2 막통과 도메인; 및 i) 제4 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 제2 세포내 도메인으로서, 제3 TCR 서브유닛 및 제4 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 및 제8 TCR 서브유닛은 동일하다. 일부 구현예에서, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 및/또는 제8 TCR 서브유닛은 상이하다. 일부 구현예에서, 제3, 제4, 및 제8 TCR 서브유닛은 동일하다. 일부 구현예에서, 제1, 제2, 및 제7 TCR 서브유닛은 동일하다. 일부 구현예에서, 제3, 제4, 및 제8 TCR 서브유닛은 동일하며(예로, TCRα), 및 제3, 제4, 및 제8 TCR 서브유닛은 동일하지만(예로, TCRβ), 제3, 제4, 및 제8 TCR 서브유닛은 제3, 제4, 및 제8 TCR 서브유닛과 상이하다. 일부 구현예에서, 제3, 제4, 및 제8 TCR 서브유닛은 TCRα이고, 제3, 제4, 및 제8 TCR 서브유닛은 TCRβ이다. 일부 구현예에서, 제3, 제4, 및 제8 TCR 서브유닛은 TCRγ이고, 제3, 제4, 및 제8 TCR 서브유닛은 TCRδ이다. 일부 구현예에서, 제1, 제2, 제3, 및 제4 링커는 동일하다. 일부 구현예에서, 제1, 제2, 제3, 및/또는 제4 링커는 상이하다. 일부 구현예에서, 제1, 제2, 제3, 및 제4 링커는 GS 링커, α-나선형 링커, 글리신-알라닌 중합체 링커, 알라닌-세린 중합체 링커, 및 IgG4-Fc 링커로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 제1, 제2, 제3, 및 제4 링커는 SEQ ID NO: 1 내지 21, 67, 및 68로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 제1 및 제2 TCR 항원 결합 도메인은 동일하다. 일부 구현예에서, 제1 및 제2 TCR 항원 결합 도메인은 상이하다. 일부 구현예에서, 제1 및/또는 제2 TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 sdAb이다. 일부 구현예에서, 제1 및/또는 제2 TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 scFv이다. 일부 구현예에서, 제1 및/또는 제2 TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 항-TCR scFv이다. 일부 구현예에서, 제1 및 제2 표적 항원 결합 도메인은 동일하다. 일부 구현예에서, 제1 및 제2 표적 항원 결합 도메인은 상이하다. 일부 구현예에서, 제1 및/또는 제2 표적 항원 결합 도메인은 BCMA에 특이적으로 결합하는 sdAb, 예컨대 PCT/CN2016/094408 및 PCT/CN2017/096938에 개시된 임의의 항-BCMA sdAb이다. 일부 구현예에서, 제1 및/또는 제2 표적 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함하는 항-BCMA sdAb이다.

[0173] 일부 구현예에서, 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 포함하는 벡터(예컨대 바이러스 벡터, 예로, 렌티바이러스 벡터)가 제공되며, 여기서 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 제1 신호 펩티드 - 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26) - 제1 링커(예로, GS 링커) - 제1 항-CD3 scFv(예로, SEQ ID NO: 24) - 제2 링커(예로, GS 링커) - TCRα 불변 영역 - TCRα 막통과 도메인 - TCRα 세포내 도메인 - P2A - 선택적 제2 신호 펩티드 - 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26) - 제3 링커(예로, GS 링커) - 제2 항-CD3 scFv(예로, SEQ ID NO: 24) - 제4 링커(예로, GS 링커) - TCRβ 불변 영역 - TCRβ 막통과 도메인 - TCRβ 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 포함하는 벡터(예컨대 바이러스 벡터, 예로, 렌티바이러스 벡터)가 제공되며, 여기서 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 제1 신호 펩티드 - 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26) - 제1 링커(예로, GS 링커) - 제1 항-CD3 scFv(예로, SEQ ID NO: 24) - 제2 링커(예로, GS 링커) - TCRα 막통과 도메인 - TCRα 세포내 도메인 - P2A - 선택적 제2 신호 펩티드 - 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26) - 제3 링커(예로, GS 링커) - 제2 항-CD3 scFv(예로, SEQ ID NO: 24) - 제4 링커(예로, GS 링커) - TCRβ 막통과 도메인 - TCRβ 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 포함하는 벡터(예컨대 바이러스 벡터, 예로, 렌티바이러스 벡터)가 제공되며, 여기서 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 제1 신호 펩티드 - 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26) - 제1 링커(예로, GS 링커) - 제1 항-CD3 scFv(예로, SEQ ID NO: 24) - 제2 링커(예로, GS 링커) - TCRγ 불변 영역 - TCRγ 막통과 도메인 - TCRγ 세포내 도메인 - P2A - 선택적 제2 신호 펩티드 - 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26) - 제3 링커(예로, GS 링커) - 제2 항-CD3 scFv(예로, SEQ ID NO: 24) - 제4 링커(예로, GS 링커) - TCRδ 불변 영역 - TCRδ 막통과 도메인 - TCRδ 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 포함하는 벡터(예컨대 바이러스 벡터, 예로, 렌티바이러스 벡터)가 제공되며, 여기서 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 제1 신호 펩티드 - 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26) - 제1 링커(예로, GS 링커) - 제1 항-CD3 scFv(예로, SEQ ID NO: 24) - 제2 링커(예로, GS

링커) - TCRɣ 막통과 도메인 - TCRɣ 세포내 도메인 - P2A - 선택적 제2 신호 펩티드 - 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26) - 제3 링커(예로, GS 링커) - 제2 항-CD3 scFv(예로, SEQ ID NO: 24) - 제4 링커(예로, GS 링커) - TCRδ 막통과 도메인 - TCRδ 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 포함하는 벡터(예컨대 바이러스 벡터, 예로, 렌티바이러스 벡터)가 제공되며, 여기서 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 제1 신호 펩티드 - 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26) - 제1 링커(예로, GS 링커) - 제1 항-TCR scFv(예로, SEQ ID NO: 27) - 제2 링커(예로, GS 링커) - TCRα 불변 영역 - TCRα 막통과 도메인 - TCRα 세포내 도메인 - P2A - 선택적 제2 신호 펩티드 - 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26) - 제3 링커(예로, GS 링커) - 제2 항-TCR scFv(예로, SEQ ID NO: 27) - 제4 링커(예로, GS 링커) - TCRβ 불변 영역 - TCRβ 막통과 도메인 - TCRβ 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 포함하는 벡터(예컨대 바이러스 벡터, 예로, 렌티바이러스 벡터)가 제공되며, 여기서 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 제1 신호 펩티드 - 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26) - 제1 링커(예로, GS 링커) - 제1 항-TCR scFv(예로, SEQ ID NO: 27) - 제2 링커(예로, GS 링커) - TCRα 막통과 도메인 - TCRα 세포내 도메인 - P2A - 선택적 제2 신호 펩티드 - 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26) - 제3 링커(예로, GS 링커) - 제2 항-TCR scFv(예로, SEQ ID NO: 27) - 제4 링커(예로, GS 링커) - TCRβ 막통과 도메인 - TCRβ 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 포함하는 벡터(예컨대 바이러스 벡터, 예로, 렌티바이러스 벡터)가 제공되며, 여기서 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 제1 신호 펩티드 - 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26) - 제1 링커(예로, GS 링커) - 제1 항-TCR scFv(예로, SEQ ID NO: 27) - 제2 링커(예로, GS 링커) - TCRɣ 불변 영역 - TCRɣ 막통과 도메인 - TCRɣ 세포내 도메인 - P2A - 선택적 제2 신호 펩티드 - 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26) - 제3 링커(예로, GS 링커) - 제2 항-TCR scFv(예로, SEQ ID NO: 27) - 제4 링커(예로, GS 링커) - TCRδ 불변 영역 - TCRδ 막통과 도메인 - TCRδ 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 포함하는 벡터(예컨대 바이러스 벡터, 예로, 렌티바이러스 벡터)가 제공되며, 여기서 폴리펩티드는, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 제1 신호 펩티드 - 제1 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26) - 제1 링커(예로, GS 링커) - 제1 항-TCR scFv(예로, SEQ ID NO: 27) - 제2 링커(예로, GS 링커) - TCRɣ 막통과 도메인 - TCRɣ 세포내 도메인 - P2A - 선택적 제2 신호 펩티드 - 제2 항-BCMA sdAb(예로, SEQ ID NO: 26) - 제3 링커(예로, GS 링커) - 제2 항-TCR scFv(예로, SEQ ID NO: 27) - 제4 링커(예로, GS 링커) - TCRδ 막통과 도메인 - TCRδ 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 제1, 제2, 제3, 및/또는 제4 링커는 상이하다. 일부 구현예에서, 제1, 제2, 제3, 및 제4 링커는 GS 링커, α-나선형 링커, 글리신-알라닌 중합체 링커, 알라닌-세린 중합체 링커, 및 IgG4-Fc 링커로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 제1, 제2, 제3, 및 제4 링커는 SEQ ID NO: 1 내지 21, 67, 및 68로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 제1 및 제2 항-CD3 scFv는 동일하다. 일부 구현예에서, 제1 및 제2 항-CD3 scFv는 상이하다. 일부 구현예에서, 제1 및 제2 항-TCR scFv는 동일하다. 일부 구현예에서, 제1 및 제2 항-TCR scFv는 상이하다. 일부 구현예에서, 제1 및/또는 제2 항-CD3 scFv는 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 및/또는 제2 항-TCR scFv는 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 및 제2 항-BCMA sdAb는 동일하다. 일부 구현예에서, 제1 및 제2 항-BCMA sdAb는 상이하다. 일부 구현예에서, 제1 및/또는 제2 항-BCMA sdAb는 PCT/CN2016/094408 및 PCT/CN2017/096938에 개시된 임의의 항-BCMA sdAb이다. 일부 구현예에서, 제1 및/또는 제2 표적 항-BCMA sdAb는 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함한다.

[0174] 간략한 요약에서, 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산에 의한 키메라 수용체 폴리펩티드의 발현은 핵산이 예를 들어 프로모터(예로, 림프구-특이적 프로모터) 및 3' 미번역 영역(UTR)을 포함하는 5' 및 3' 조절 요소에 작동 가능하게 연결되도록, 적절한 발현 벡터 내로 핵산을 삽입함으로써 달성될 수 있다. 벡터는 진핵 숙주 세포에서의 복제 및 통합을 위해 적합할 수 있다. 전형적인 클로닝 및 발현 벡터는 요망되는 핵산 서열의 발현 조절을 위해 유용한 전사 및 번역 종결인자, 개시 서열, 및 프로모터를 함유한다.

[0175] 핵산은 여러 유형의 벡터 내로 클로닝될 수 있다. 예를 들어, 핵산은 비제한적으로 플라스미드, 파지미드, 파지 유도체, 동물 바이러스, 및 코스미드를 포함하는 벡터 내로 클로닝될 수 있다. 특정 관심 벡터에는 발현 벡터, 복제 벡터, 탐침 생성 벡터, 및 서열분석 벡터가 포함된다.

[0176] 또한, 발현 벡터는 바이러스 벡터 형태로 세포에 제공될 수 있다. 바이러스 벡터 기술은 당분야에 잘 알려져 있고, 예를 들어, 문헌[Sambrook et al. (2001, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, New York)], 및 다른 바이러스학 및 분자 생물학 매뉴얼에 기재되어 있다. 벡터로서 유용한 바이러

스에는 비제한적으로 레트로바이러스, 아데노바이러스, 아데노-연관 바이러스, 헤르페스 바이러스, 및 렌티바이러스가 포함된다. 일반적으로, 적합한 벡터는 적어도 하나의 유기체에서 기능적인 복제 기원, 프로모터 서열, 편리한 제한 엔도뉴클레아제 부위, 및 하나 이상의 선별 마커(예로, WO 01/96584; WO 01/29058; 및 미국 특허 제6,326,193호 참고)를 함유한다.

[0177] 여러 바이러스 기반 시스템이 포유류 세포 내로의 유전자 전달을 위해 개발되었다. 예를 들어, 레트로바이러스는 유전자 전달 시스템을 위해 편리한 플랫폼을 제공한다. 선택된 유전자는 당분야에 알려진 기법을 사용하여 벡터 내로 삽입되고 레트로바이러스 입자에 패키징될 수 있다. 이어서 재조합 바이러스가 단리되고 생체내 또는 생체외 대상체의 세포로 전달될 수 있다. 여러 레트로바이러스 시스템이 당분야에 알려져 있다. 일부 구현예에서, 아데노바이러스 벡터가 사용된다. 여러 아데노바이러스 벡터가 당분야에 알려져 있다. 일부 구현예에서, 렌티바이러스 벡터가 사용된다. 레트로바이러스, 예컨대 렌티바이러스로부터 유래되는 벡터는 이들이 트랜스유전자의 장기, 안정한 통합 및 딸 세포에서의 그 증식을 허용하므로 장기 유전자 전달을 달성하기 위해 적합한 도구이다. 렌티바이러스 벡터는 이들이 비-증식 세포, 예컨대 간세포를 형질도입할 수 있다는 점에서 종양-레트로바이러스, 예컨대 쥣과 백혈병 바이러스로부터 유래되는 벡터에 비해 추가 장점을 갖는다. 이들은 또한 낮은 면역원성의 추가 장점을 갖는다. 일부 구현예에서, 렌티바이러스 벡터는 HIV-1-기반 렌티바이러스 벡터, 예컨대 pLVX-Puro 또는 이의 변형된 렌티바이러스 벡터이다.

[0178] 추가적인 프로모터-유형 요소가 전사 개시의 빈도를 조절한다. 전형적으로, 이들은 시작 부위의 30 bp 내지 110 bp 상류 영역에 위치하지만, 최근 여러 프로모터가 시작 부위 하류의 기능적 요소를 또한 함유하는 것으로 나타났다. 프로모터 요소 간 간격은 빈번하게 유동적이며, 이에 따라 요소가 또 다른 요소에 비해 전도되거나 이동되는 경우 프로모터 기능이 보존된다. 티미딘 키나제(tk) 프로모터에서, 프로모터 요소 간 간격은 활성이 쇠퇴하기 전에 50 bp까지 증가되어 떨어질 수 있다. 프로모터에 따라, 개별 요소가 전사를 활성화하기 위해 협력해서 또는 독립적으로 기능할 수 있는 것으로 나타난다.

[0179] 적합한 프로모터의 하나의 예는 최조기(immediate early) 사이토메갈로바이러스(CMV) 프로모터 서열이다. 상기 프로모터 서열은 이에 작동 가능하게 연결된 임의의 폴리뉴클레오티드 서열의 고수준 발현을 유도할 수 있는 강력한 구성적 프로모터 서열이다. 적합한 프로모터의 또 다른 예는 연장 성장 인자-1α(EF-1α)이다. 그러나, 비제한적으로 유인원 바이러스 40(SV40) 조기 프로모터, 마우스 유방 종양 바이러스(MMTV), 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 장형 말단 반복(LTR) 프로모터, MoMuLV 프로모터, 조류 백혈병 바이러스 프로모터, 엡스타인-바 바이러스 최조기 프로모터, 라우스 육종 바이러스 프로모터뿐만 아니라 인간 유전자 프로모터, 예컨대, 비제한적으로 액틴 프로모터, 미오신 프로모터, 헤모글로빈 프로모터, 및 크레아틴 키나제 프로모터를 포함하는 다른 구성적 프로모터 서열이 또한 사용될 수 있다. 트랜스유전자 발현의 유도에 대한 이러한 구성적 프로모터의 효율은 매우 다수의 연구에서 널리 비교되었다. 예를 들어, Michael C. Milone 등은 일차 인간 T 세포에서 키메라 수용체 발현을 유도하는 CMV, hEF1α, UbiC 및 PGK의 효율을 비교하였고, hEF1α 프로모터가 최고 수준의 트랜스유전자 발현을 유도할 뿐만 아니라 CD4 및 CD8 인간 T 세포에서 최적으로 유지된다고 결론지었다(Molecular Therapy, 17(8): 1453-1464 (2009)).

[0180] 유도성 프로모터가 또한 본 발명의 일부로서 고려된다. 유도성 프로모터의 사용은 이러한 발현이 요망되는 경우 작동 가능하게 연결되는 폴리뉴클레오티드 서열의 발현을 켤 수 있거나, 발현이 요망되지 않는 경우 발현을 끌 수 있는 분자 스위치를 제공한다. 진핵 세포에서 사용하기 위한 예시적인 유도성 프로모터 시스템에는 비제한적으로 호르몬-조절 요소, 합성 리간드-조절 요소 및 이온화 방사선-조절 요소가 포함된다. 시험관내 또는 생체내 포유류 시스템에서 사용하기 위한 추가적인 예시적 유도성 프로모터 시스템은 문헌[Gingrich et al. (1998) Annual Rev. Neurosci 21:377-405]에서 리뷰된다.

[0181] 본 발명에서 사용하기 위한 예시적인 유도성 프로모터 시스템은 Tet 시스템이다. 하나의 예시적인 구현예에서, 관심 폴리뉴클레오티드는 하나 이상의 Tet 오퍼레이터(TetO) 부위를 포함하는 프로모터의 제어 하에 있다. 불활성 상태에서, Tet 리프레서(TetR)는 TetO 부위에 결합하여 프로모터로부터의 전사를 억제할 것이다. 활성 상태에서, 예로, 유도제, 예컨대 테트라사이클린(Tc), 안하이드로테트라사이클린, 독시사이클린(Dox), 또는 이의 활성 유사체의 존재 하에, 유도제는 TetO로부터 TetR의 방출을 유도함으로써, 전사가 일어나도록 허용한다. 독시사이클린은 화학명 1-디메틸아미노-2,4a,5,7,12-펜타하이드록시-11-메틸-4,6-디옥소-1,4a,11,11a,12,12a-헥사하이드로테트라센-3-카복사미드를 갖는 항생제의 테트라사이클린 패밀리의 구성원이다.

[0182] 하나의 구현예에서, TetR은 포유류 세포, 예로, 쥣과 또는 인간 세포에서의 발현을 위해 코돈-최적화된다. 대부분의 아미노산은 유전 코드의 축퇴로 인해 하나를 초과하는 코돈에 의해 인코딩되어, 핵산에 의해 인코딩되는

아미노산 서열에서 임의의 변경 없이 주어진 핵산의 뉴클레오티드 서열에서 실질적 변이를 허용한다. 그러나, 여러 유기체는 "코돈 편향"(즉, 주어진 아미노산에 대한 특정 코돈(들)의 사용에 대한 편향)으로도 알려진, 코돈 사용에서의 차이를 나타낸다. 코돈 편향은 종종 특정 코돈에 대한 tRNA의 우세 종의 존재와 관련하며, 이는 다시 mRNA 번역의 효율을 증가시킨다. 따라서, 특정 유기체(예로, 원핵생물)로부터 유래되는 코딩 서열은 코돈 최적화를 통해 상이한 유기체(예로, 진핵생물)에서의 개선된 발현을 위해 맞춤화될 수 있다.

[0183] Tet 시스템의 다른 구체적 변이에는 하기 "Tet-Off" 및 "Tet-On" 시스템이 포함된다. Tet-Off 시스템에서, 전사는 Tc 또는 Dox의 존재 하의 불활성이다. 그 시스템에서, 단순 헤르페스 바이러스로부터의 VP16의 강력한 트랜스활성화 도메인에 융합된 TetR로 이루어진, 테트라사이클린-제어 트랜스활성화제 단백질(tTA)이 테트라사이클린-반응성 프로모터 요소(TRE)의 전사 제어 하에 있는 표적 핵산의 발현을 조절한다. TRE는 프로모터(보통, 인간 사이토메갈로바이러스(hCMV) 최조기 프로모터로부터 유래되는 최소 프로모터 서열)에 융합된 TetO 서열 콘카타머로 제조된다. Tc 또는 Dox의 부재 하에, tTA는 TRE에 결합하고 표적 유전자의 전사를 활성화한다. Tc 또는 Dox의 존재 하에, tTA는 TRE에 결합할 수 없고, 표적 유전자로부터의 발현은 불활성으로 유지된다.

[0184] 반대로, Tet-On 시스템에서, 전사는 Tc 또는 Dox의 존재 하에 활성이다. Tet-On 시스템은 역 테트라사이클린-제어 트랜스활성화제, rtTA에 기반한다. tTA와 마찬가지로, rtTA는 TetR 리프레서 및 VP16 트랜스활성화 도메인으로 이루어진 융합 단백질이다. 그러나, TetR DNA 결합 모이어티에서의 4개 아미노산 변화는 이것이 Dox의 존재 하에 표적 트랜스유전자의 TRE 내 tetO 서열만을 인식할 수 있도록 rtTA의 결합 특징을 변경한다. 따라서, Tet-On 시스템에서, TRE-조절 표적 유전자의 전사는 Dox의 존재 하에서만 rtTA에 의해 자극된다.

[0185] 또 다른 유도성 프로모터 시스템은 이. 콜라이로부터의 lac 리프레서 시스템이다(Brown et al., Cell 49:603-612 (1987) 참고. lac 리프레서 시스템은 lac 오퍼레이터(lacO)를 포함하는 프로모터에 작동 가능하게 연결된 관심 폴리뉴클레오티드의 전사를 조절함으로써 기능한다. lac 리프레서(lacR)는 LacO에 결합하며, 이에 따라 관심 폴리뉴클레오티드의 전사를 방지한다. 관심 폴리뉴클레오티드의 발현은 적합한 유도제, 예로, 이소프로필-β-D-티오갈락토피라노시드(IPTG)에 의해 유도된다.

[0186] 인핸서는 원래 DNA의 동일한 분자 상의 원위 위치에 배치된 프로모터로부터 전사를 증가시키는 유전 요소로서 검출되었다. 긴 거리에 걸쳐 작용하는 상기 능력은 원핵 전사 조절의 전통적 연구에서 거의 선례를 갖지 않았다. 후속 작업은 인핸서 활성을 갖는 DNA 영역이 프로모터와 매우 유사하게 구성됨을 나타냈다. 즉, 이들은 각각 하나 이상의 전사 단백질에 결합하는, 여러 개별 요소로 이루어진다.

[0187] 폴리펩티드 또는 이의 일부의 발현을 평가하기 위해, 세포 내로 도입될 발현 벡터는 또한 바이러스 벡터를 통해 전달감염되거나 감염되고자 하는 세포 집단으로부터 발현 세포의 확인 및 선택을 촉진하기 위해 선별 마커 유전자 또는 리포터 유전자 또는 둘 모두를 함유할 수 있다. 다른 양태에서, 선별 마커는 별도 조각의 DNA 상에서 수행되고 공동-전달감염 절차에서 사용될 수 있다. 두 선별 마커 및 리포터 유전자는 모두 숙주 세포에서의 발현을 구현하기 위해 적절한 조절 서열이 측면에 있을 수 있다. 유용한 선별 마커에는, 예를 들어, 항생제-내성 유전자, 예컨대 neo 등이 포함된다.

[0188] 리포터 유전자는 잠재적으로 전달감염된 세포를 확인하기 위해 그리고 조절 서열의 기능성을 평가하기 위해 사용된다. 일반적으로, 리포터 유전자는 수신체 유기체 또는 조직에 존재하지 않거나 이에 의해 발현되지 않고 그 발현이 일부 쉽게 검출 가능한 특성, 예로, 효소 활성에 의해 발현되는 폴리펩티드를 인코딩하는 유전자이다. 리포터 유전자의 발현은 DNA가 수신체 세포 내로 도입된 후 적합한 시간에 검정된다. 적합한 리포터 유전자에는 루시퍼라제, β-갈락토시다제, 클로람페니콜 아세틸 트랜스퍼라제, 분비된 알칼리성 포스파타제를 인코딩하는 유전자, 또는 녹색 형광 단백질 유전자가 포함될 수 있다. 적합한 발현 시스템은 잘 알려져 있고 알려진 기법을 사용하여 제조되거나 상업적으로 수득될 수 있다. 일반적으로, 최고 수준의 리포터 유전자 발현을 나타내는 최소 5' 측면 영역을 갖는 작제물은 프로모터로서 확인된다. 이러한 프로모터 영역은 리포터 유전자에 연결되고 제제가 프로모터-유도 전사를 조절하는 능력에 대해 평가하기 위해 사용될 수 있다.

[0189] 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 임의의 키메라 수용체 폴리펩티드에 따른 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산(예로, 단리된 핵산)이 제공된다. 발현은 mRNA 또는 단백질 수준에서 결정될 수 있다. mRNA 발현 수준은 노던 블로팅, 정량적 RT-PCR, 마이크로어레이 분석 등을 포함하는 다양한 잘-알려진 방법을 사용하여 핵산으로부터 전사되는 mRNA의 양을 측정함으로써 결정될 수 있다. 단백질 발현 수준은 면역세포화학적 염색, 효소-연관 면역흡착 검정(ELISA), 웨스턴 블롯 분석, 발광 검정, 질량 분광측정, 고성능 액체 크로마토그래피, 고압 액체 크로마토그래피-일렬 질량 분광측정 등을 포함하는 알려진 방법에 의해 측정될 수 있다.

[0190] 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 프로모터를 포함하는, 임의의 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드에 따른 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 포함하는 벡터(예컨대 렌티바이러스 벡터)가 제공된다. 일부 구현예에서, 프로모터는 유도성이다. 일부 구현예에서, 프로모터는 구성적이다. 일부 구현예에서, 프로모터는 hEF1α 또는 사이토메갈로바이러스 최조기 프로모터(PCMV IE)이다.

[0191] 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 임의의 키메라 수용체 폴리펩티드에 따른 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 제1 핵산, 및 키메라 항원 수용체(CAR) 또는 조작된 TCR을 인코딩하는 제2 핵산을 포함하는 벡터(예컨대 렌티바이러스 벡터)가 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 임의의 키메라 수용체 폴리펩티드에 따른 제1 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 제1 핵산, 및 본원에서 기재되는 임의의 키메라 수용체 폴리펩티드에 따른 제2 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 제2 핵산을 포함하는 벡터(예컨대 렌티바이러스 벡터)가 제공된다. 일부 구현예에서, 2개의 핵산은 각각 별도의 프로모터를 갖는다. 일부 구현예에서, 2개의 핵산은 동일한 프로모터(예컨대 유도성 프로모터)의 제어 하에 있으며, 2개의 핵산은 연결 서열을 통해 연결된다. 일부 구현예에서, 연결 서열은 자가-절단 2A 펩티드, 예컨대 P2A, T2A, E2A, F2A, BmCPV 2A, BmIFV 2A를 인코딩한다. 일부 구현예에서, 연결 서열은 P2A 펩티드(예로, SEQ ID NO: 66을 포함함) 또는 T2A 펩티드를 인코딩한다. 일부 구현예에서, 연결 서열은 내부 리보솜 진입 부위(IRES)이다. IRES는 cap-독립적 방식으로 번역 개시를 허용하는 RNA 요소이다. 일부 구현예에서, 프로모터는 유도성이다. 일부 구현예에서, 프로모터는 구성적이다(예로, hEF1α). 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 임의의 키메라 수용체 폴리펩티드에 따른 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 제1 핵산, 및 키메라 항원 수용체(CAR) 또는 조작된 TCR을 인코딩하는 제2 핵산은 별도의 벡터 상에 있다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 임의의 키메라 수용체 폴리펩티드에 따른 제1 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 제1 핵산, 및 본원에서 기재되는 임의의 키메라 수용체 폴리펩티드에 따른 제2 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 제2 핵산은 별도의 벡터 상에 있다.

[0192] 세포 내로 유전자를 도입하고 발현시키는 방법은 당분야에 알려져 있다. 발현 벡터의 맥락에서, 벡터는 당분야에서의 임의의 방법에 의해 숙주 세포, 예로, 포유류, 박테리아, 효모, 또는 곤충 세포 내로 쉽게 도입될 수 있다. 예를 들어, 발현 벡터는 물리적, 화학적, 또는 생물학적 수단에 의해 숙주 세포 내로 전달될 수 있다.

[0193] 숙주 세포 내로 폴리뉴클레오티드를 도입하기 위한 물리적 방법에는 칼슘 포스페이트 침전, 리포펙션, 입자 충돌, 마이크로주사, 전기천공 등이 포함된다. 벡터 및/또는 외인성 핵산을 포함하는 세포를 제조하는 방법은 당분야에 잘 알려져 있다. 일부 구현예에서, 숙주 세포 내로의 폴리뉴클레오티드의 도입은 칼슘 포스페이트 전달 감염에 의해 수행된다.

[0194] 숙주 세포 내로 관심 폴리뉴클레오티드를 도입하기 위한 생물학적 방법에는 DNA 및 RNA 벡터의 사용이 포함된다. 바이러스 벡터, 특히 레트로바이러스 벡터는 포유류, 예로, 인간 세포 내로 유전자를 삽입하기 위해 가장 널리 사용되는 방법이 되었다. 다른 바이러스 벡터는 렌티바이러스, 폭스바이러스, 단순 헤르페스 바이러스 1, 아데노바이러스 및 아데노-연관 바이러스 등으로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,350,674호 및 제5,585,362호를 참고한다.

[0195] 숙주 세포 내로 폴리뉴클레오티드를 도입하기 위한 화학적 수단에는 콜로이드성 분산 시스템, 예컨대 거대분자 복합체, 나노캡슐, 마이크로스피어, 비드, 및 수중유 에멀젼, 마이셀, 혼합 마이셀, 및 리포좀을 포함하는 지질-기반 시스템이 포함된다. 시험관내 및 생체내 전달 비히클로서 사용하기 위한 예시적인 콜로이드성 시스템은 리포좀(예로, 인공막 소포)이다.

[0196] 일부 구현예에서, 벡터는 비-바이러스 벡터이다. 일부 구현예에서, 벡터는 트랜스포존, 예컨대 슬리핑 뷰티(SB) 트랜스포존 시스템, 또는 PiggyBac 트랜스포존 시스템이다. 일부 구현예에서, 벡터는, 예를 들어, 폴리(락트산-코-글리콜산)(PLGA) 및 폴리 락트산(PLA), 폴리(에틸렌 이민)(PEI), 및 덴드리머를 포함하는 중합체-기반 비-바이러스 벡터이다. 일부 구현예에서, 벡터는 양이온성-지질 기반 비-바이러스 벡터, 예컨대 양이온성 리포좀, 지질 나노에멀젼, 및 고체 지질 나노입자(SLN)이다. 일부 구현예에서, 벡터는 펩티드-기반 유전자 비-바이러스 벡터, 예컨대 폴리-L-라이신이다. 게놈 편집을 위해 적합한 임의의 알려진 비-바이러스 벡터가 면역 세포(예로, T 세포)로 본원에서 기재되는 핵산을 도입하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에서 참조로 포함되는, 문헌 [Yin H. et al. Nature Rev. Genetics (2014) 15:521-555; Aronovich EL et al. "The Sleeping Beauty transposon system: a non-viral vector for gene therapy." Hum. Mol. Genet. (2011) R1: R14-20; 및 Zhao S. et al. "PiggyBac transpooson vectors: the tools of the human gene editing." Transl. Lung Cancer Res. (2016) 5(1): 120-125]을 참고한다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 임의의 키메라 수용체 폴리펩티

드를 인코딩하는 핵산은 비제한적으로 전기천공, 초음파천공, 광천공, 자기감염, 수화천공을 포함하는 물리적 방법에 의해 면역 세포(예로, T 세포)로 도입된다.

[0197] 비-바이러스 전달 시스템이 이용되는 경우, 예시적인 전달 비히클은 리포좀이다. 지질 제형물의 사용이 숙주 세포 내로의 핵산 도입(시험관내, 생체외 또는 생체내)을 위해 고려된다. 또 다른 양태에서, 핵산은 지질과 연합될 수 있다. 지질과 연합된 핵산은 리포좀의 수성 내부에 캡슐화되거나, 리포좀의 지질 이중층 내로 분산되거나, 리포좀 및 올리고뉴클레오티드 둘 모두와 연합되는 연결 분자를 통해 리포좀에 부착되거나, 리포좀에 포획되거나, 리포좀과 복합체화되거나, 지질을 함유하는 용액 중에 분산되거나, 지질과 혼합되거나, 지질과 조합되거나, 지질 중 현탁액으로서 함유되거나, 마이셀과 함께 함유되거나 복합체화되거나, 지질과 달리 연합될 수 있다. 지질, 지질/DNA 또는 지질/발현 벡터 연합 조성물은 용액 중 임의의 특정 구조로 제한되지 않는다. 예를 들어, 이들은 이중층 구조에, 마이셀로서, 또는 "충돌된" 구조와 함께 존재할 수 있다. 이들은 또한 용액 중에 단순 분산되어, 가능하게는 크기 또는 형상이 균일하지 않은 응집물을 형성할 수 있다. 지질은 자연 발생 또는 합성 지질일 수 있는 지방 성분이다. 예를 들어, 지질에는 세포질에서 자연 발생하는 지방 액적뿐만 아니라 장쇄 지방족 탄화수소 및 이의 유도체, 예컨대 지방산, 알코올, 아민, 아미노 알코올, 및 알데하이드를 함유하는 화합물의 클래스가 포함된다.

[0198] 일부 구현예에서, 슬리핑 뷰티 트랜스포존 시스템이 비-바이러스 벡터로서 사용된다. 슬리핑 뷰티 트랜스포존 시스템은 DNA 트랜스포존이 숙주 게놈 내로 거의 무작위로 정의된 DNA 서열을 정확히 삽입함으로써 유전자 발현 수명을 증가시키도록(심지어 여러 세대를 통해) 조작되었다. 또한, 전위는 종종 트랜스유전자 발현의 스위치 꺼짐을 일으키는 다회, 일렬 통합의 형성을 배제한다(Aronovich et al. (April 2011). "The Sleeping Beauty transposon system: a non-viral vector for gene therapy". Hum Mol Genet. 20(R1): R14-R20).

[0199] 일부 구현예에서, PiggyBac(PB) 트랜스포존 시스템이 비-바이러스 벡터로 사용된다. PB 트랜스포존 시스템은 "자르고 붙이기" 기전을 통해 벡터 및 염색체 간에 전위시킨다. 전위 동안, PB 전위효소는 트랜스포존 벡터의 양 단부 상에 위치하는 트랜스포존-특이적 전위 말단 반복(ITR) 서열을 인식하고 내용물을 그 원래 위치로부터 TTAA 염색체 부위 내로의 통합을 위해 이동시킨다.

[0200] 다양한 검정이 숙주 세포에서 재조합 DNA 서열의 존재를 확인하기 위해 수행될 수 있다. 이러한 검정에는, 예를 들어, 당업자에게 잘 알려진 "분자 생물학" 검정, 예컨대 서던 및 노던 블로팅, RT-PCR 및 PCR; "생화학" 검정, 예로, 면역학적 수단(ELISA 및 웨스턴 블롯)에 의한 또는 본 발명의 범위 내에 속하는 제제를 확인하기 위한 본원에서 기재되는 검정에 의한, 특정 펩티드의 존재 또는 부재의 검출이 포함된다.

[0201] **키메라 수용체 폴리펩티드(STS 폴리펩티드)를 발현하는 면역 세포**

[0202] 일부 구현예에서, 이후 본원에서 작제물 "STS-면역 세포" 또는 "STS-T 세포"로도 나타내는, 본원에서 기재되는 임의의 키메라 수용체 폴리펩티드에 따른 키메라 수용체 폴리펩티드를 그 표면 상에 발현하는 면역 세포, 또는 조작된 포유류 면역 세포(예컨대 T 세포)가 제공된다. 일부 구현예에서, 면역 세포(예컨대 T 세포)는 2개 이상의 키메라 수용체 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 면역 세포(예로, T 세포)는 본원에서 기재되는 임의의 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산(또는 이의 벡터)을 포함하며, 여기서 키메라 수용체 폴리펩티드는 핵산으로부터 발현되고 면역 세포 표면으로 편재된다. 일부 구현예에서, 면역 세포(예컨대 T 세포)는 그 세포 표면 상에 CAR 또는 조작된 TCR을 추가로 발현한다. 일부 구현예에서, 면역 세포(예컨대 T 세포)는 CAR 또는 조작된 TCR을 인코딩하는 제2 핵산을(키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산과 동일한 벡터 상에, 또는 상이한 벡터 상에) 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드는 조작된 면역 세포(예로, T 세포)의 내인성 TCR 복합체의 발현(예로, 내인성 TCRα/β 및/또는 CD3 발현)에 영향을 미치지 않는다.

[0203] 본 발명을 위해 유용한 예시적인 면역 세포에는 비제한적으로 수지상 세포(미성숙 수지상 세포 및 성숙 수지상 세포를 포함함), T 림프구(예컨대 나이브 T 세포, 효과기 T 세포, 메모리 T 세포, 세포독성 T 림프구, T 헬퍼 세포, 자연 살해 T 세포, Treg 세포, 종양 침윤 림프구(TIL)), 단핵구, 과립구, 및 이의 조합이 포함된다. 면역 세포의 하위조합은 당분야에 알려진 하나 이상의 세포 표면 마커(예로, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD11c, CD123, CD56, CD34, CD14, CD33 등)의 존재 또는 부재에 의해 정의될 수 있다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 Tαβ 세포, Tγδ 세포, 효과기 T 세포, 메모리 T 세포, 세포독성 T 세포, T 헬퍼 세포, 자연 살해 T 세포, Treg 세포, 종양 침윤 림프구(TIL)로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 효과기 T 세포이다.

[0204] "면역 효과기 세포"는 면역 효과기 기능을 수행할 수 있는 면역 세포이다. 일부 구현예에서, 면역 효과기 세포는 적어도 FcγRIII을 발현하며 ADCC 효과기 기능을 수행한다. ADCC를 매개하는 면역 효과기 세포의 예에는 말초혈 단핵 세포(PBMC), 자연 살해(NK) 세포, 단핵구, 세포독성 T 세포, 호중구, 및 호산구가 포함된다.

[0205] 일부 구현예에서, 면역 세포는 T 세포이다. 일부 구현예에서, T 세포는 CD4+/CD8-, CD4-/CD8+, CD4+/CD8+, CD4-/CD8-, 또는 이의 조합이다. 일부 구현예에서, T 세포는 키메라 수용체 폴리펩티드의 발현 및 표적 세포, 예컨대 CD20+ 또는 CD19+ 종양 세포에 대한 결합 시 IL-2, TFN, 및/또는 TNF를 생산한다. 일부 구현예에서, CD8+ T 세포는 키메라 수용체 폴리펩티드의 발현 및 표적 세포로의 결합 시 항원-특이적 표적 세포를 용해시킨다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 세포독성 T 세포, 헬퍼 T 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 및 억제인자 T 세포로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0206] 일부 구현예에서, 면역 세포(예로, 면역 효과기 세포)는 줄기 세포, 예컨대 조혈 줄기 세포, 다능성 줄기 세포, iPS, 또는 배아 줄기 세포로부터 분화된다.

[0207] 조작된 면역 세포(예로, 면역 효과기 세포)는 면역 세포, 예컨대 T 세포 내로 본원에서 기재되는 임의의 키메라 수용체 폴리펩티드(및/또는 추가적인 CAR/조작된 TCR)를 도입함으로써 제조된다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드(및/또는 추가적인 CAR/조작된 TCR)는 본원에서 기재되는 임의의 하나의 단리된 핵산 또는 임의의 하나의 벡터를 전달감염시킴으로써 면역 세포(예로, 면역 효과기 세포, 예컨대 T 세포)에 도입된다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 임의의 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산, 및 CAR/조작된 TCR을 인코딩하는 핵산은 별도의 벡터 상에 있다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 임의의 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산, 및 CAR/조작된 TCR을 인코딩하는 핵산은 동일한 벡터 상에 있다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 임의의 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산, 및 CAR/조작된 TCR을 인코딩하는 핵산은 상이한 프로모터 하에 조절된다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 임의의 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산, 및 CAR/조작된 TCR을 인코딩하는 핵산은 동일한 프로모터 하에 조절된다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드(및/또는 추가적인 CAR/조작된 TCR)는 세포를 마이크로유체 시스템, 예컨대 CELL SQUEEZE®(예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제20140287509호 참고)를 통해 통과시키면서 세포막 내로 단백질을 삽입함으로써 면역 세포(예로, 면역 효과기 세포, 예컨대 T 세포)에 도입된다.

[0208] 세포 내로 유전자를 도입하고 발현시키는 방법은 당분야에 알려져 있다. 발현 벡터의 맥락에서, 벡터는 당분야에서 임의의 방법에 의해 숙주 세포, 예로, 포유류, 박테리아, 효모, 또는 곤충 세포 내로 쉽게 도입될 수 있다. 예를 들어, 발현 벡터는 물리적, 화학적, 또는 생물학적 수단에 의해 숙주 세포 내로 전달될 수 있다.

[0209] 약학 조성물이 복수의 조작된 포유류 면역 세포(예로, T 세포)를 포함하는 경우, 조작된 포유류 면역 세포는 면역 세포 유형의 특정 하위집단, 면역 세포 유형의 하위집단의 조합, 또는 2개 이상의 면역 세포 유형의 조합일 수 있다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 동종성 세포 집단에 존재한다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 면역 세포에 농축되는 이종성 세포 집단에 존재한다. 일부 구현예에서, 조작된 포유류 세포는 림프구이다. 일부 구현예에서, 조작된 포유류 세포는 림프구가 아니다. 일부 구현예에서, 조작된 포유류 세포는 차용 면역치료법을 위해 적합하다. 일부 구현예에서, 조작된 포유류 세포는 PBMC이다. 일부 구현예에서, 조작된 포유류 세포는 PBMC로부터 유래된 면역 세포이다. 일부 구현예에서, 조작된 포유류 세포는 T 세포이다. 일부 구현예에서, 조작된 포유류 세포는 CD4+ T 세포이다. 일부 구현예에서, 조작된 포유류 세포는 CD8+ T 세포이다.

[0210] 일부 구현예에서, 면역 세포는 T 세포이다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 세포독성 T 세포, 헬퍼 T 세포, 자연 살해 T 세포, 및 억제인자 T 세포로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 키메라 수용체 폴리펩티드가 유래되는 내인성 TCR 서브유닛, 예컨대 TCRα, TCRβ, TCRγ, TCRδ, CD3ε, CD3γ, 및 CD3δ 중 하나 또는 둘 모두의 발현을 차단하거나 감소시키기 위해 변형된다. 유전자 발현을 손상시키기 위한 세포의 변형에는, 예를 들어 RNA 간섭(예로, siRNA, shRNA, miRNA), 유전자 편집(예로, CRISPR- 또는 TALEN-기반 유전자 녹아웃) 등을 포함하는, 당분야에 알려진 임의의 이러한 기법이 포함된다.

[0211] 본원에서 기재되는 면역 세포(예로, T 세포)는 임의의 수(예컨대 임의의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 10개, 50개, 100개, 1000개 이상의)의 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 핵산의 단일 카피를 포함한다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 핵산의 복수 카피를 포함한다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 각각 상이한 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는, 2개 이상의 핵산을 포함한다. 상이한 키메라 수용체 폴리펩티드는 동일한 TCR 복합체에 존재할 수 있다. 대안적으로, 상이한 키메라 수용체 폴리펩티드는 각각 상이한 TCR 복합체 내로 포함된다.

[0212] 본원에서 기재되는 핵산은 이종성 유전자 발현 카세트에 존재할 수 있고, 이는 하나 이상의 단백질-코딩 서열 및 선택적으로 하나 이상의 프로모터를 포함한다. 일부 구현예에서, 이종성 유전자 발현 카세트는 단일 단백질-코딩 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 이종성 유전자 발현 카세트는 단일 프로모터에 의해 유도되는 2개 이상의 단백질-코딩 서열을 포함한다(즉, 폴리시스트론성임). 일부 구현예에서, 이종성 유전자 발현 카세트는 하나 이상의 조절 서열(예컨대 5'UTR, 3'UTR, 인핸서 서열, IRES, 전사 종결 서열), 재조합 부위, 하나 이상의 선택 마커(예컨대 항생제 내성 유전자, 리포터 유전자 등), 신호 서열, 또는 이의 조합을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산은 분비를 위한 신호 서열(예로, 신호 펩티드)에 대한 코딩 서열을 추가로 포함한다.

[0213] 핵산은 면역 세포(예로, T 세포)에 일시적으로 또는 안정적으로 포함될 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산은 면역 세포에서 일시적으로 발현된다. 예를 들어, 핵산은 이종성 유전자 발현 카세트를 포함하는 염색체외 어레이에서 면역 세포의 핵에 존재할 수 있다. 이종성 핵산은 바이러스 또는 비-바이러스 방법을 포함하는, 당분야에 알려진 임의의 전달감염 또는 형질도입 방법을 사용하여 면역 세포 내로 도입될 수 있다. 예시적인 비-바이러스 전달감염 방법에는 비제한적으로, 예컨대 칼슘 포스페이트, 덴드리머, 리포좀, 양이온성 중합체(예로, DEAE-덱스트란 또는 폴리에틸렌이민)를 사용하는, 화학물질-기반 전달감염; 비-화학물질 방법, 예컨대 전기천공, 세포 스퀴징, 초음파천공, 광학적 전달감염, 임페일펙션(impalefection), 원형질체 융합, 수력학적 전달, 또는 트랜스포존; 입자-기반 방법, 예컨대 유전자 총, 자기감염(magnectofection) 또는 자석 보조 전달감염, 입자 충돌의 사용; 및 하이브리드 방법, 예컨대 핵감염이 포함된다. 일부 구현예에서, 핵산은 DNA이다. 일부 구현예에서, 핵산은 RNA이다. 일부 구현예에서, 핵산은 선형이다. 일부 구현예에서, 핵산은 원형이다.

[0214] 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 핵산은 면역 세포(예로, T 세포)의 게놈에 존재한다. 예를 들어, 핵산은 비제한적으로 바이러스-매개 통합, 무작위 통합, 상동성 재조합 방법, 및 부위-유도 통합 방법, 예컨대 부위-특이적 재조합효소 또는 통합효소, 전위효소, 전사 활성화제-유사 효과기 뉴클레아제(TALEN®), CRISPR/Cas9, 및 아연-핑거 뉴클레아제의 사용을 포함하는, 당분야에 알려진 임의의 방법에 의해 면역 세포의 게놈 내로 통합될 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산은 면역 세포 게놈의 특별히 설계된 유전자위에 통합된다. 일부 구현예에서, 핵산은 면역 세포 게놈의 통합 핫스팟에 통합된다. 일부 구현예에서, 핵산은 면역 세포 게놈의 무작위 유전자위에 통합된다. 핵산의 여러 카피가 단일 면역 세포에 존재하는 경우, 핵산은 면역 세포 게놈의 복수의 유전자위에 통합될 수 있다.

[0215] 일부 구현예에서, 면역 세포(예로, T 세포)는 2개 이상의(예컨대 2개, 3개, 4개, 5개 이상의) 키메라 수용체 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 키메라 수용체 폴리펩티드는 동일하다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 키메라 수용체 폴리펩티드는 서로 상이하다. 상이한 키메라 수용체 폴리펩티드는 하나 이상의 하기 도메인: a) 세포외 표적 결합 도메인; b) 세포외 TCR 결합 도메인; c) 막통과 도메인; 및 d) 세포내 도메인에서 서로 상이할 수 있다. 상이한 키메라 수용체 폴리펩티드는 또한 세포외 표적 결합 도메인을 세포외 TCR 결합 도메인과 연결하는 선택적 링커, 세포외 표적 결합 도메인(또는 세포외 표적 결합 도메인의 C-말단에 있는 경우, 세포외 TCR 결합 도메인)을 막통과 도메인, 선택적으로 존재하는 TCR 서브유닛의 세포외 도메인, 또는 선택적으로 존재하는 힌지 영역과 연결하는 선택적 링커에서 서로 상이할 수 있다. 2개 이상의 키메라 수용체 폴리펩티드가 단일 TCR 복합체 내로 포함될 수 있거나, 각각 독립적으로 상이한 TCR 복합체 내로 포함될 수 있다.

[0216] 예를 들어, 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 임의의 키메라 수용체 폴리펩티드를 그 표면 상에 발현하는 면역 세포(예컨대 T 세포)가 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 임의의 키메라 수용체 폴리펩티드에 따른 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 포함하는 면역 세포(예컨대 T 세포)가 제공되며, 여기서 키메라 수용체 폴리펩티드는 핵산으로부터 발현되고 면역 세포 표면으로 편재된다.

[0217] 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드를 그 표면 상에 발현하는 면역 세포(예로, T 세포)가 제공되며, 여기서 키메라 수용체 폴리펩티드는 a) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); b) 세포외 TCR 결합 도메인(예로, 항-CD3 scFv 또는 sdAb, 또는 항-TCR scFv); c) 막통과 도메인, 및 d) TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, TCR 서브유닛은 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 포함하는 면역 세포(예로, T 세포)가 제공되며, 여기서 키메라 수용체 폴리펩티드는 a) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); b) 세포외 TCR 결합 도메인(예로, 항-CD3 scFv 또는 sdAb, 또는 항-TCR scFv); c) 막통과 도메인, 및 d) TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, TCR 서브유닛은 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서,

면역 세포는 2개 이상의(예컨대 2개, 3개, 4개, 5개 이상의) 키메라 수용체 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 키메라 수용체 폴리펩티드는 서로 상이하다.

[0218] 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드를 그 표면 상에 발현하는 면역 세포(예로, T 세포)가 제공되며, 여기서 키메라 수용체 폴리펩티드는 a) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); b) 세포외 TCR 결합 도메인(예로, 항-CD3 scFv 또는 sdAb, 또는 항-TCR scFv); 및 c) TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인으로서, TCR 서브유닛은 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 포함하는 면역 세포(예로, T 세포)가 제공되며, 여기서 키메라 수용체 폴리펩티드는 a) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); b) 세포외 TCR 결합 도메인(예로, 항-CD3 scFv 또는 sdAb, 또는 항-TCR scFv); 및 c) TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인으로서, TCR 서브유닛은 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 면역 세포는 2개 이상의(예컨대 2개, 3개, 4개, 5개 이상의) 키메라 수용체 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 키메라 수용체 폴리펩티드는 서로 상이하다.

[0219] 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드를 그 표면 상에 발현하는 면역 세포(예로, T 세포)가 제공되며, 여기서 키메라 수용체 폴리펩티드는 a) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); b) 세포외 TCR 결합 도메인(예로, 항-CD3 scFv 또는 sdAb, 또는 항-TCR scFv); 및 c) TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인으로서, TCR 서브유닛은 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인, 및 d) 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 포함하는 면역 세포(예로, T 세포)가 제공되며, 여기서 키메라 수용체 폴리펩티드는 a) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); b) 세포외 TCR 결합 도메인(예로, 항-CD3 scFv 또는 sdAb, 또는 항-TCR scFv); 및 c) TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인으로서, TCR 서브유닛은 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인, 및 d) 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 면역 세포는 2개 이상의(예컨대 2개, 3개, 4개, 5개 이상의) 키메라 수용체 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 키메라 수용체 폴리펩티드는 서로 상이하다.

[0220] 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드를 그 표면 상에 발현하는 면역 세포(예로, T 세포)가 제공되며, 여기서 키메라 수용체 폴리펩티드는 a) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); b) 세포외 TCR 결합 도메인(예로, 항-CD3 scFv 또는 sdAb, 또는 항-TCR scFv); c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 포함하는 면역 세포(예로, T 세포)가 제공되며, 여기서 키메라 수용체 폴리펩티드는 a) 세포외 표적 결합 도메인(예로, 항-BCMA sdAb); b) 세포외 TCR 결합 도메인(예로, 항-CD3 scFv 또는 sdAb, 또는 항-TCR scFv); c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 면역 세포는 2개 이상의(예컨대 2개, 3개, 4개, 5개 이상의) 키메라 수용체 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 키메라 수용체 폴리펩티드는 서로 상이하다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3ε이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3ε이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3γ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3γ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3δ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 CD3δ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRα이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRα이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRβ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRβ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRγ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRγ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛은 TCRδ이고/이거나 제2 TCR 서브유닛은 TCRδ이다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 동일하다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되며, 키메라 수용체 폴리펩티드는 제1 TCR 서브유닛 또는 제2 TCR 서브유닛의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 상이하다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는

제1 및/또는 제2 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포내 공동-자극 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 키메라 수용체 폴리펩티드의 N-말단에 신호 펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 N-말단이다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 C-말단이다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 세포외 영역 상의 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인에 인접한 힌지 영역(예로, CD8 힌지 영역)을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 TCR 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv 또는 sdAb)을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함한다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 2개 이상의(예컨대 2개, 3개, 4개, 5개 이상의) 키메라 수용체 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 키메라 수용체 폴리펩티드는 서로 상이하다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 표적 결합 도메인 및 세포외 TCR 결합 도메인 간 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 표적 결합 도메인(또는 세포외 TCR 결합 도메인) 및 막통과 도메인 간 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 GS 링커, α-나선형 링커, 글리신-알라닌 중합체 링커, 알라닌-세린 중합체 링커, 또는 IgG4-Fc 링커이다. 일부 구현예에서, 링커는 SEQ ID NO: 1 내지 21, 67, 및 68로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0221] 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드를 그 표면 상에 발현하는 면역 세포(예로, T 세포)가 제공되며, 여기서 키메라 수용체 폴리펩티드는 a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCR 서브유닛(예로, TCR 서브유닛의 세포외 도메인, 예컨대 CD3ε 또는 TCR의 세포외 도메인)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 포함하는 면역 세포(예로, T 세포)가 제공되며, 여기서 키메라 수용체 폴리펩티드는 a) 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) TCR 서브유닛(예로, TCR 서브유닛의 세포외 도메인, 예컨대 CD3ε 또는 TCR의 세포외 도메인)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인으로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 면역 세포는 2개 이상의(예컨대 2개, 3개, 4개, 5개 이상의) 키메라 수용체 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 키메라 수용체 폴리펩티드는 서로 상이하다. 일부 구현예에서, 표적 항원 결합 도메인은 BCMA에 특이적으로 결합하는 sdAb, 예컨대 PCT/CN2016/094408 및 PCT/CN2017/096938에 개시된 임의의 항-BCMA sdAb이다. 일부 구현예에서, 항-BCMA sdAb는 PCT/CN2016/094408 및 PCT/CN2017/096938에 개시된 임의의 항-BCMA sdAb의 아미노산 서열의 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA sdAb는 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA sdAb는 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열의 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 표적 결합 도메인 및 세포외 TCR 결합 도메인 간 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 표적 결합 도메인(또는 세포외 TCR 결합 도메인) 및 막통과 도메인 간 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 GS 링커, α-나선형 링커, 글리신-알라닌 중합체 링커, 알라닌-세린 중합체 링커, 또는 IgG4-Fc 링커이다. 일부 구현예에서, 링커는 SEQ ID NO: 1 내지 21, 67, 및 68로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0222] 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드를 그 표면 상에 발현하는 면역 세포(예로, T 세포)가 제공되며, 여기서 키메라 수용체 폴리펩티드는 a) 세포외 표적 결합 도메인(예를 들어 표적 항원, 예컨대 BCMA를 인식하는 scFv, sdAb, DARPin); b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단) 또는 TCR(예컨대 TCRγ/δ, 예를 들어 TCRγ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) CD3ε의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) CD3ε의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 포함하는 면역 세포(예로, T 세포)가 제공되며, 여기서 키메라 수용체

폴리펩티드는 a) 세포외 표적 결합 도메인(예를 들어 표적 항원, 예컨대 BCMA를 인식하는 scFv, sdAb, DARPin); b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단) 또는 TCR(예컨대 TCRɣ/δ, 예를 들어 TCRɣ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) CD3ε의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) CD3ε의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 CD3ε의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드를 그 표면 상에 발현하는 면역 세포(예로, T 세포)가 제공되며, 여기서 키메라 수용체 폴리펩티드는 a) 세포외 표적 결합 도메인(예를 들어 표적 항원, 예컨대 BCMA를 인식하는 scFv, sdAb, DARPin); b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단) 또는 TCR(예컨대 TCRɣ/δ, 예를 들어 TCRɣ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) CD3ɣ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) CD3ɣ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 포함하는 면역 세포(예로, T 세포)가 제공되며, 여기서 키메라 수용체 폴리펩티드는 a) 세포외 표적 결합 도메인(예를 들어 표적 항원, 예컨대 BCMA를 인식하는 scFv, sdAb, DARPin); b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단) 또는 TCR(예컨대 TCRɣ/δ, 예를 들어 TCRɣ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) CD3ɣ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) CD3ɣ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 CD3ɣ의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드를 그 표면 상에 발현하는 면역 세포(예로, T 세포)가 제공되며, 여기서 키메라 수용체 폴리펩티드는 a) 세포외 표적 결합 도메인(예를 들어 표적 항원, 예컨대 BCMA를 인식하는 scFv, sdAb, DARPin); b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단) 또는 TCR(예컨대 TCRɣ/δ, 예를 들어 TCRɣ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) CD3δ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) CD3δ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 포함하는 면역 세포(예로, T 세포)가 제공되며, 여기서 키메라 수용체 폴리펩티드는 a) 세포외 표적 결합 도메인(예를 들어 표적 항원, 예컨대 BCMA를 인식하는 scFv, sdAb, DARPin); b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단) 또는 TCR(예컨대 TCRɣ/δ, 예를 들어 TCRɣ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) CD3δ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) CD3δ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 CD3δ의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드를 그 표면 상에 발현하는 면역 세포(예로, T 세포)가 제공되며, 여기서 키메라 수용체 폴리펩티드는 a) 세포외 표적 결합 도메인(예를 들어 표적 항원, 예컨대 BCMA를 인식하는 scFv, sdAb, DARPin); b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단) 또는 TCR(예컨대 TCRɣ/δ, 예를 들어 TCRɣ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) TCRα의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRα의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 포함하는 면역 세포(예로, T 세포)가 제공되며, 여기서 키메라 수용체 폴리펩티드는 a) 세포외 표적 결합 도메인(예를 들어 표적 항원, 예컨대 BCMA를 인식하는 scFv, sdAb, DARPin); b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단) 또는 TCR(예컨대 TCRɣ/δ, 예를 들어 TCRɣ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) TCRα의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRα의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRα의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRα의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드를 그 표면 상에 발현하는 면역 세포(예로, T 세포)가 제공되며, 여기서 키메라 수용체 폴리펩티드는 a) 세포외 표적 결합 도메인(예를 들어 표적 항원, 예컨대 BCMA를 인식하는 scFv, sdAb, DARPin); b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단) 또는 TCR(예컨대 TCRɣ/δ, 예를 들어 TCRɣ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합

도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) TCRβ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRβ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 포함하는 면역 세포(예로, T 세포)가 제공되며, 여기서 키메라 수용체 폴리펩티드는 a) 세포외 표적 결합 도메인(예를 들어 표적 항원, 예컨대 BCMA를 인식하는 scFv, sdAb, DARPin); b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단) 또는 TCR(예컨대 TCRγ/δ, 예를 들어 TCRγ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) TCRβ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRβ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRβ의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRβ의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드를 그 표면 상에 발현하는 면역 세포(예로, T 세포)가 제공되며, 여기서 키메라 수용체 폴리펩티드는 a) 세포외 표적 결합 도메인(예를 들어 표적 항원, 예컨대 BCMA를 인식하는 scFv, sdAb, DARPin); b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단) 또는 TCR(예컨대 TCRγ/δ, 예를 들어 TCRγ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) TCRγ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRγ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRγ의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRγ의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드를 그 표면 상에 발현하는 면역 세포(예로, T 세포)가 제공되며, 여기서 키메라 수용체 폴리펩티드는 a) 세포외 표적 결합 도메인(예를 들어 표적 항원, 예컨대 BCMA를 인식하는 scFv, sdAb, DARPin); b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단) 또는 TCR(예컨대 TCRγ/δ, 예를 들어 TCRγ/δ의 불변 영역) 또는 TCR(예컨대 TCRγ/δ, 예를 들어 TCRγ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) TCRδ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRδ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 포함하는 면역 세포(예로, T 세포)가 제공되며, 여기서 키메라 수용체 폴리펩티드는 a) 세포외 표적 결합 도메인(예를 들어 표적 항원, 예컨대 BCMA를 인식하는 scFv, sdAb, DARPin); b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) TCRδ의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRδ의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRδ의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRδ의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포내 공동-자극 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 N-말단이다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 C-말단이다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 키메라 수용체 폴리펩티드의 N-말단에 신호 펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 2개 이상의(예컨대 2개, 3개, 4개, 5개 이상의) 키메라 수용체 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 키메라 수용체 폴리펩티드는 서로 상이하다. 일부 구현예에서, 표적 항원 결합 도메인은 BCMA에 특이적으로 결합하는 sdAb, 예컨대 PCT/CN2016/094408 및 PCT/CN2017/096938에 개시된 임의의 항-BCMA sdAb이다. 일부 구현예에서, 항-BCMA sdAb는 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA sdAb는 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열의 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb)은 CD3ε(예로, CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 sdAb이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 scFv이다. 일부

구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열의 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하는 항-CD3 sdAb이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열의 HC-CDR 1 내지 3 및 LC-CDR 1 내지 3을 포함하는 항-CD3 scFv이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb)은 TCRγ/δ(예로, TCRγ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 항-TCR scFv이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열의 HC-CDR 1 내지 3 및 LC-CDR 1 내지 3을 포함하는 항-TCR scFv이다. 일부 구현예에서, 세포외 TCR 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv 또는 sdAb)을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, 또는 DARPin)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 영역에서 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인에 인접한 힌지 영역(예로, CD8 힌지 영역)을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 표적 결합 도메인 및 세포외 TCR 결합 도메인 간 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 표적 결합 도메인(또는 세포외 TCR 결합 도메인) 및 막통과 도메인 간 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 GS 링커, α-나선형 링커, 글리신-알라닌 중합체 링커, 알라닌-세린 중합체 링커, 또는 IgG4-Fc 링커이다. 일부 구현예에서, 링커는 SEQ ID NO: 1 내지 21, 67, 및 68로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0223] 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드를 그 표면 상에 발현하는 면역 세포가 제공되며, 여기서 키메라 수용체 폴리펩티드는 a) 각각 표적 항원(예컨대 BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단) 또는 TCR(예컨대 TCRγ/δ, 예를 들어 TCRγ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) CD3ε(또는 CD3γ 또는 CD3δ)의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) CD3ε(또는 CD3γ 또는 CD3δ)의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 포함하는 면역 세포가 제공되며, 여기서 키메라 수용체 폴리펩티드는 a) 각각 표적 항원(예컨대 BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단) 또는 TCR(예컨대 TCRγ/δ, 예를 들어 TCRγ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) CD3ε(또는 CD3γ 또는 CD3δ)의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) CD3ε(또는 CD3γ 또는 CD3δ)의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 CD3ε, CD3γ, 또는 CD3δ의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드를 그 표면 상에 발현하는 면역 세포가 제공되며, 여기서 키메라 수용체 폴리펩티드는 a) 각각 표적 항원(예컨대 BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단) 또는 TCR(예컨대 TCRγ/δ, 예를 들어 TCRγ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) TCRα(또는 TCRβ 또는 TCRγ 또는 TCRδ)의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRα(또는 TCRβ 또는 TCRγ 또는 TCRδ)의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 포함하는 면역 세포가 제공되며, 여기서 키메라 수용체 폴리펩티드는 a) 각각 표적 항원(예컨대 BCMA)에 특이적으로 결합하는, 2개 이상의(예컨대 2개의) 표적 항원 결합 도메인(예컨대 scFv, sdAb, DARPin)을 포함하는 세포외 표적 결합 도메인; b) CD3(예컨대 CD3ε, 예를 들어 CD3ε의 N-말단) 또는 TCR(예컨대 TCRγ/δ, 예를 들어 TCRγ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합하는 TCR 항원 결합 도메인(예컨대 scFv 또는 sdAb)을 포함하는 세포외 TCR 결합 도메인; c) TCRα(또는 TCRβ 또는 TCRγ 또는 TCRδ)의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및 d) TCRα(또는 TCRβ 또는 TCRγ 또는 TCRδ)의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함한다(또는 이로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된다). 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRα, TCRβ, TCRγ, 또는 TCRδ의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 TCRα, TCRβ, TCRγ, 또는 TCRδ의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 동일한 항원 또는 항원 상의 동일한 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 동일한 항원(예컨대 BCMA) 상의 상이한 에피토프에 결합한다. 일부

구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 상이한 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 동일하다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 상이하다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포내 공동-자극 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 N-말단이다. 일부 구현예에서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 C-말단이다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 추가로 키메라 수용체 폴리펩티드의 N-말단에 신호 펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 표적 결합 도메인 및 세포외 TCR 결합 도메인 간 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 표적 결합 도메인(또는 세포외 TCR 결합 도메인) 및 막통과 도메인 간 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, 또는 DARPin)은 일렬로 배열된다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외 표적 결합 도메인 내의 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb, DARPin) 간 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 GS 링커, α-나선형 링커, 글리신-알라닌 중합체 링커, 알라닌-세린 중합체 링커, 또는 IgG4-Fc 링커이다. 일부 구현예에서, 링커는 SEQ ID NO: 1 내지 21, 67, 및 68로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 세포외 TCR 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv 또는 sdAb)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포외측 상의 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인에 인접한 힌지 영역(예로, CD8 힌지 영역)을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 2개 이상의(예컨대 2개, 3개, 4개, 5개 이상의) 키메라 수용체 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 키메라 수용체 폴리펩티드는 서로 상이하다. 일부 구현예에서, 표적 항원 결합 도메인은 BCMA에 특이적으로 결합하는 sdAb, 예컨대 PCT/CN2016/094408 및 PCT/CN2017/096938에 개시된 임의의 항-BCMA sdAb이다. 일부 구현예에서, 항-BCMA sdAb는 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA sdAb는 SEQ ID NO: 26의 아미노산 서열의 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb)은 CD3ε(예로, CD3ε의 N-말단)에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 sdAb이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 scFv이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 22 또는 23의 아미노산 서열의 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하는 항-CD3 sdAb이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열의 HC-CDR 1 내지 3 및 LC-CDR 1 내지 3을 포함하는 항-CD3 scFv이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인(예로, scFv, sdAb)은 TCRγ/δ(예로, TCRγ/δ의 불변 영역)에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열을 포함하는 항-TCR scFv이다. 일부 구현예에서, TCR 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 27의 아미노산 서열의 HC-CDR 1 내지 3 및 LC-CDR 1 내지 3을 포함하는 항-TCR scFv이다.

[0224] **키메라 수용체 폴리펩티드를 발현하는 면역 세포의 제조**

[0225] 본 발명은 하나의 양태에서 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현하는 면역 세포(예컨대 림프구, 예를 들어 T 세포)를 제공한다. 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현하는 면역 세포(예컨대 T 세포)를 제조하는 예시적인 방법이 본원에서 제공된다.

[0226] 일부 구현예에서, 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현하는 면역 세포는 면역 세포 내로 표적 항원(예컨대 질환-연관 항원)에 특이적으로 결합하는 키메라 수용체 폴리펩티드(예컨대 본원에서 기재되는 임의의 키메라 수용체 폴리펩티드)를 인코딩하는 하나 이상의 핵산(예를 들어 렌티바이러스 벡터)을 도입함으로써 생성될 수 있다. 면역 세포 내로의 하나 이상의 핵산의 도입은 당분야에 알려진 기법을 사용하여 달성될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 면역 세포(예컨대 T 세포)는 생체내 복제할 수 있어서, 표적 항원의 발현과 연관된 질환(예컨대 암, 자가면역 질환, 또는 바이러스 감염)의 지속되는 제어를 야기할 수 있는 장기 지속성을 일으킨다.

[0227] 일부 구현예에서, 본 발명은 림프구 주입을 사용하여, 예를 들어, 암 또는 바이러스 감염을 포함하는, 표적 항원의 발현과 연관된 질환 및/또는 장애(본원에서 "표적 항원-양성" 또는 "TA-양성" 질환 또는 장애로도 나타냄)를 갖거나 그 발생 위험이 있는 환자의 치료를 위해 본원에서 기재되는 임의의 키메라 수용체 폴리펩티드에 따른 표적 항원에 특이적으로 결합하는 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현하는 유전적으로 변형된 면역 세포(예컨대 T 세포)의 투여에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 자가 림프구 주입이 치료에서 사용된다. 자가 PBMC는 치료를 필요로 하는 환자로부터 수집되며 T 세포는 본원에서 기재되고 당분야에 알려진 방법을 사용하여 활성화되고 증식된 후 환자 내로 다시 주입된다.

[0228] 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 임의의 키메라 수용체 폴리펩티드에 따른 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현하는 T 세포(본원에서 조작된 T 세포"로도 나타냄)가 제공된다. 본 발명의 조작된 T 세포는 강력한 생체내 T 세포 증식을 거칠 수 있고, 혈액 및 골수에서 연장된 양의 시간 동

안 고수준으로 지속되는 표적 항원-특이적 메모리 세포를 확립할 수 있다. 일부 구현예에서, 환자 내로 주입되는 본 발명의 조작된 T 세포는 표적 항원-연관 질환을 갖는 환자에서 생체내, 표적 항원-제시 세포, 예컨대 표적 항원-제시 암 또는 바이러스-감염 세포를 제거할 수 있다. 일부 구현예에서, 환자 내로 주입된 본 발명의 조작된 T 세포는 적어도 하나의 통상적 치료에 불응성인 표적 항원-연관 질환을 갖는 환자에서 생체내, 표적 항원-제시 세포, 예컨대 표적 항원-제시 암 또는 바이러스-감염 세포를 제거할 수 있다.

[0229] T 세포의 증식 및 유전적 변형 전에, T 세포의 원천이 대상체로부터 수득된다. T 세포는 말초혈 단핵 세포, 골수, 림프절 조직, 제대혈, 가슴샘 조직, 감염 부위로부터의 조직, 복수, 흉막 삼출액, 비장 조직, 및 종양을 포함하는 여러 원천으로부터 수득될 수 있다. 본 발명의 일부 구현예에서, 당분야에서 이용 가능한 임의의 수의 T 세포주가 사용될 수 있다. 본 발명의 일부 구현예에서, T 세포는 당업자에게 알려진 임의의 수의 기법, 예컨대 Ficoll™ 분리를 사용하여 대상체로부터 수집된 혈액 단위로부터 수득될 수 있다. 일부 구현예에서, 개체의 순환 혈액으로부터의 세포는 성분채집술에 의해 수득된다. 성분채집술 산물은 전형적으로 T 세포, 단핵구, 과립구, B 세포, 다른 핵화 백혈구, 적혈구, 및 혈소판을 포함하는 림프구를 함유한다. 일부 구현예에서, 성분채집술에 의해 수집된 세포는 세척되어 혈장 분획을 제거하고 세포를 후속 가공 단계를 위해 적절한 완충액 또는 배지 중에 배치할 수 있다. 일부 구현예에서, 세포는 인산염 완충 식염수(PBS)로 세척된다. 일부 구현예에서, 세척 용액에는 칼슘이 없으며 마그네슘이 없을 수 있거나 모든 2가 양이온이 아니라면 다수의 2가 양이온이 없을 수 있다. 당업자가 쉽게 이해할 바와 같이, 세척 단계는, 제조업체의 지침에 따라 반-자동화 "플로우-쓰루" 원심분리(예를 들어, Cobe 2991 세포 가공장치, Baxter CytoMate, 또는 Haemonetics Cell Saver 5)를 사용하는 것과 같은, 당업자에게 알려진 방법에 의해 달성될 수 있다. 세척 후, 세포는 다양한 생체적합성 완충액, 예컨대 Ca2+-비함유, Mg2+-비함유 PBS, PlasmaLyte A, 또는 완충액을 포함하거나 포함하지 않는 다른 식염수 용액 중에 재현탁될 수 있다. 대안적으로, 성분채집술 샘플의 요망되지 않는 성분은 제거될 수 있고 세포는 배양 배지 중에 직접 재현탁될 수 있다.

[0230] 일부 구현예에서, T 세포는, 예를 들어, PERCOLL™ 구배를 통한 원심분리에 의해 또는 역류 원심 용출법에 의해, 적혈구를 용해시키고 단핵구를 고갈시킴으로써 말초혈 림프구로부터 단리된다. T 세포의 특정 하위집단, 예컨대 CD3+, CD28+, CD4+, CD8+, CD45RA+, 및 CD45RO+ T 세포는 양성 또는 음성 선택 기법에 의해 추가 단리될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, T 세포는 요망되는 T 세포의 양성 선택을 위해 충분한 시기 동안, 항-CD3/항-CD28(즉, 3X28)-콘주게이션 비드, 예컨대 DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 T와의 인큐베이션에 의해 단리된다. 일부 구현예에서, 시기는 약 30분이다. 일부 구현예에서, 시기는 30분 내지 36시간 이상의 범위(이들 값 사이의 모든 범위를 포함함)이다. 일부 구현예에서, 시기는 적어도 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 또는 6시간이다. 일부 구현예에서, 시기는 10시간 내지 24시간이다. 일부 구현예에서, 인큐베이션 시기는 24시간이다. 백혈병을 갖는 환자로부터의 T 세포의 단리를 위해, 더 긴 인큐베이션 시간, 예컨대 24시간의 사용이 세포 수율을 증가시킬 수 있다. 더 긴 인큐베이션 시간은, 종양 조직으로부터 또는 면역-손상 개체로부터 종양 침윤 림프구(TIL)의 단리에서와 같이, 다른 세포 유형 대비 T 세포가 거의 존재하지 않는 임의의 상황에서 T 세포를 단리하기 위해 사용될 수 있다. 또한, 더 긴 인큐베이션 시간의 사용은 CD8+ T 세포의 포획 효율을 증가시킬 수 있다. 따라서, 시간을 단순히 단축하거나 연장함으로써, T 세포가 CD3/CD28 비드에 결합하도록 허용되고/되거나 비드 대 T 세포의 비를 증가시키거나 감소시킴으로써, T 세포의 하위집단이 배양 개시 또는 공정 동안의 다른 시점에 이에 대해 또는 이에 반해 우선적으로 선택될 수 있다. 추가적으로, 비드 또는 다른 표면 상의 항-CD3 및/또는 항-CD28 항체의 비를 증가시키거나 감소시킴으로써, T 세포의 하위집단은 배양 개시 시 또는 다른 요망되는 시점에 이에 대해 또는 이에 반해 우선적으로 선택될 수 있다. 당업자는 다회의 선택이 또한 본 발명의 맥락에서 사용될 수 있음을 인식할 것이다. 일부 구현예에서, 선택 절차를 수행하고 활성화 및 증식 공정에서 "선택되지 않은" 세포를 사용하는 것이 요망될 수 있다. "선택되지 않은" 세포도 추가 회의 선택을 거칠 수 있다.

[0231] 음성 선택에 의한 T 세포 집단의 농축은 음성적으로 선택된 세포에 고유한 표면 마커에 대한 항체의 조합으로 달성될 수 있다. 하나의 방법은 음성적으로 선택된 세포 상에 존재하는 세포 표면 마커에 대한 모노클로날 항체 칵테일을 사용하는 음성 자기 면역부착 또는 유세포 측정을 통한 세포 정렬 및/또는 선택이다. 예를 들어, 음성 선택에 의해 CD4+ 세포를 농축하기 위해, 모노클로날 항체 칵테일에는 전형적으로 CD 14, CD20, CD11b, CD 16, HLA-DR, 및 CD8에 대한 항체가 포함된다. 일부 구현예에서, 전형적으로 CD4+, CD25+, CD62Lhi, GITR+, 및 FoxP3+를 발현하는 조절 T 세포를 농축하거나 양성적으로 선택하는 것이 요망될 수 있다. 대안적으로, 일부 구현예에서, T 조절 세포는 항-CD25 콘주게이션된 비드 또는 다른 유사한 선택 방법에 의해 고갈된다.

[0232] 양성 또는 음성 선택에 의한 요망되는 세포 집단의 단리를 위해, 세포 및 표면(예로, 입자, 예컨대 비드)의 농도는 변화될 수 있다. 일부 구현예에서, 세포 및 비드의 최대 접촉을 보장하기 위해, 비드 및 세포가 함께 혼합

되는 부피를 유의미하게 감소시키는(즉, 세포의 농도를 증가시키는) 것이 요망될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 약 20억 세포/㎖의 농도가 사용된다. 일부 구현예에서, 약 10억 세포/㎖의 농도가 사용된다. 일부 구현예에서, 약 1억 세포/㎖ 초과가 사용된다. 일부 구현예에서, 약 1000만 세포/㎖, 1500만 세포/㎖, 2000만 세포/㎖, 2500만 세포/㎖, 3000만 세포/㎖, 3500만 세포/㎖, 4000만 세포/㎖, 4500만 세포/㎖, 또는 5000만 세포/㎖ 중 어느 하나의 농도가 사용된다. 일부 구현예에서, 약 7500만 세포/㎖, 8000만 세포/㎖, 8500만 세포/㎖, 9000만 세포/㎖, 9500만 세포/㎖, 또는 1억 세포/㎖ 중 어느 하나의 세포 농도가 사용된다. 일부 구현예에서, 약 125백만 세포/㎖ 또는 약 150백만 세포/㎖의 농도가 사용된다. 고농도의 사용은 증가된 세포 수율, 세포 활성화, 및 세포 증식을 일으킬 수 있다. 또한, 높은 세포 농도의 사용은 관심 표적 항원, 예컨대 CD28-음성 T 세포를 약하게 발현할 수 있는 세포의, 또는 다수의 종양 세포가 존재하는 샘플(즉, 백혈병 혈액, 종양 조직 등)로부터의 보다 효율적인 포획을 허용한다. 이러한 세포 집단은 치료적 가치를 가질 수 있고 수득하는 것이 요망될 것이다. 예를 들어, 고농도 세포의 사용은 보통 더 약한 CD28 발현을 갖는 CD8+ T 세포의 보다 효율적 선택을 허용한다.

[0233] 본 발명의 일부 구현예에서, T 세포는 치료 바로 후 환자로부터 수득된다. 이에 관해, 환자가 치료로부터 보통 회복될 기간 동안 치료 직후, 소정 암 치료, 특히 면역계를 손상시키는 약물로의 치료 후, 수득되는 T 세포의 품질이 최적이거나 생체외 증식하는 이의 능력이 개선될 수 있다. 마찬가지로, 본원에서 기재되는 방법을 사용하는 생체외 조작 후, 이들 세포는 증강된 이식 및 생체내 증식을 위해 바람직한 상태에 있을 수 있다. 따라서, 본 발명의 맥락 내에서 상기 회복기 동안 T 세포, 수지상 세포, 또는 조혈 계통의 다른 세포를 포함하는 혈액 세포를 수집하는 것이 고려된다. 또한, 일부 구현예에서, 가동화(예를 들어, GM-CSF로의 가동화) 및 컨디셔닝 요법이 대상체에서 조건을 생성하기 위해 사용될 수 있고 여기서 특정 세포 유형의 재집락, 재순환, 재생, 및/또는 증식이, 특히 치료법 후 정의된 시간 윈도우 동안, 선호된다. 예시적인 세포 유형에는 T 세포, B 세포, 수지상 세포, 및 면역계의 다른 세포가 포함된다.

[0234] T 세포의 유전적 변형 전에 또는 후에 요망되는 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현하는지와 상관없이, T 세포는 일반적으로, 예를 들어, 미국 특허 제6,352,694호에 기재되는 바와 같은 방법을 사용하여 활성화되고 증식될 수 있다.

[0235] 일부 구현예에서, 본 발명의 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현하는 면역 세포(예컨대 T 세포)는 본원에서 기재되는 바와 같은 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 바이러스 벡터로 면역 세포(예컨대 본원에서 기재되는 방법에 의해 제조되는 T 세포)를 형질도입함으로써 생성된다. 바이러스 벡터 전달 시스템에는 DNA 및 RNA 바이러스가 포함되며, 이는 면역 세포로의 전달 후 에피좀 또는 통합된 게놈을 갖는다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 렌티바이러스 벡터이며, 면역 세포는 면역 세포 게놈 내로 통합되는 렌티바이러스 벡터를 포함한다.

[0236] **농축**

[0237] 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 임의의 변형된/조작된 면역 세포에 따른 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현하는 면역 세포(예로, T 세포)에 대한 이종성 세포 집단을 제공하는 방법이 제공된다.

[0238] 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현하는 면역 세포(예컨대 T 세포)의 특정 하위집단은 양성 선택 기법에 의해 농축될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 조작된 면역 세포(예컨대 T 세포)는 요망되는 조작된 면역 세포의 양성 선택을 위해 충분한 시기 동안 표적 항원-콘주게이션 비드와의 인큐베이션에 의해 농축된다. 이종성 세포 집단에서 저수준으로 존재하는 변형된 면역 세포의 단리를 위해, 더 긴 인큐베이션 시간, 예컨대 24시간의 사용은 세포 수율을 증가시킬 수 있다. 당업자는 다회의 선택이 본 발명의 맥락에서 또한 사용될 수 있음을 인식할 것이다.

[0239] 양성 선택에 의한 요망되는 변형된 면역 세포 집단의 단리를 위해, 세포 및 표면(예로, 입자, 예컨대 비드)의 농도는 변화될 수 있다. 일부 구현예에서, 비드 및 세포의 최대 접촉을 보장하기 위해, 비드 및 세포가 함께 혼합되는 부피를 유의미하게 감소시키는(즉, 세포의 농도를 증가시키는) 것이 요망될 수 있다.

[0240] 본원에서 기재되는 일부의 임의의 이러한 구현예에서, 농축은 변형된 면역 세포의 고갈을 최소로 일으키거나 실질적으로 일으키지 않는다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 농축은 약 50% 미만(예컨대 약 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 또는 5% 중 어느 하나 미만)의 변형된 면역 세포가 고갈되도록 유도한다. 면역 세포 고갈은 본원에서 기재되는 임의의 수단을 포함하는, 당분야에 알려진 임의의 수단에 의해 결정될 수 있다.

[0241] 본원에서 기재되는 일부의 임의의 이러한 구현예에서, 농축은 변형된 면역 세포의 말단 분화를 최소로 일으키거나 실질적으로 일으키지 않는다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 농축은 약 50% 미만(예컨대 약 45%, 40%, 35%,

30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 또는 5% 중 어느 하나 미만)의 변형된 면역 세포가 말단 분화되도록 유도한다. 면역 세포 분화는 본원에서 기재되는 임의의 수단을 포함하는, 당분야에 알려진 임의의 수단에 의해 결정될 수 있다.

[0242] 본원에서 기재되는 일부의 임의의 이러한 구현예에서, 농축은 변형된 면역 세포 상에서 키메라 수용체 폴리펩티드의 내재화를 최소로 일으키거나 실질적으로 일으키지 않는다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 농축은 약 50% 미만(예컨대 약 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 또는 5% 중 어느 하나 미만)의 변형된 면역 세포 상의 키메라 수용체 폴리펩티드가 내재화되도록 유도한다. 변형된 면역 세포 상의 키메라 수용체 폴리펩티드의 내재화는 본원에서 기재되는 임의의 수단을 포함하는, 당분야에 알려진 임의의 수단에 의해 결정될 수 있다.

[0243] 따라서, 일부 구현예에서, a) 이종성 세포 집단을 표적 항원 또는 여기에 함유되는 하나 이상의 에피토프를 포함하는 리간드와 접촉시켜 리간드에 결합된 면역 세포를 포함하는 복합체를 형성하는 단계; 및 b) 이종성 세포 집단으로부터 복합체를 분리함으로써, 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현하는 면역 세포가 농축된 세포 집단을 생성하는 단계를 포함하는, 표적 항원(예로, BCMA)에 특이적으로 결합하는 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현하는 면역 세포(예로, T 세포)에 대한 이종성 세포 집단을 농축하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 리간드는 고체 지지체에 고정화된다. 일부 구현예에서, 고체 지지체는 입상물(예컨대 비드)이다. 일부 구현예에서, 고체 지지체는 표면(예컨대 웰의 저부)이다. 일부 구현예에서, 리간드는 태그로 표지된다. 일부 구현예에서, 태그는 형광 분자, 친화도 태그, 또는 자기 태그이다. 일부 구현예에서, 방법은 리간드로부터 면역 세포를 용출하는 단계 및 용출액을 회수하는 단계를 추가로 포함한다.

[0244] **라이브러리 스크리닝**

[0245] 표적 항원에 대해 특이적인 후보 키메라 수용체 폴리펩티드를 확인하기 위해, 키메라 수용체 폴리펩티드 라이브러리, 예를 들어 복수의 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산의 라이브러리를 발현하는 세포는 표적 항원 또는 여기에 함유되는 하나 이상의 에피토프를 포함하는 리간드에 노출된 후, 리간드에 특이적으로 결합하는 라이브러리의 친화도 구성원이 단리될 수 있다. 일부 구현예에서, 리간드는 고체 지지체 상에 고정화된다. 일부 구현예에서, 지지체는 비드, 마이크로타이터 플레이트, 면역튜브, 또는 이러한 목적을 위해 유용한 당분야에 알려진 임의의 물질일 수 있다. 일부 구현예에서, 상호작용은 태그화된 리간드 표적(예로 바이오틴화된 리간드) 상에서 용액 중에 일어난다. 일부 구현예에서, 절차에는 비특이적 및 비-반응성 라이브러리 구성원을 제거하기 위한 하나 이상의 세척 단계(패닝)가 관여된다. 일부 구현예에서, 용액 중 복합체를 정제하기 위해, 이들은 고정화에 의해 또는 원심분리에 의해 포획된다. 일부 구현예에서, 친화도 구성원은 가용성 바이오틴화된 리간드 상에 포획되고, 스트렙타비딘 비드 상의 친화도 복합체(친화도 구성원 및 리간드)의 고정화가 뒤따른다. 일부 구현예에서, 고체 지지체는 비드이다. 일부 구현예에서, 비드에는, 예를 들어, 자기 비드, 비-자기 비드, 단일분산성 비드, 및 다중분산성 비드가 포함된다. 일부 구현예에서, 친화도 구성원은 양성 선택에 의해 정제된다. 일부 구현예에서, 친화도 구성원은 원치않는 라이브러리 구성원을 제거하기 위해 음성 선택에 의해 정제된다. 일부 구현예에서, 친화도 구성원은 양성 및 음성 선택 단계 둘 모두에 의해 정제된다.

[0246] 일반적으로, 라이브러리 작제물을 제조하기 위해 사용되는 기법은 알려진 유전 조작 기법에 기반할 것이다. 이에 관해, 라이브러리에서 발현될 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열은 사용될 발현 시스템의 유형에 적절한 발현 벡터 내로 포함된다. 세포, 예컨대 CD3+ 세포에서 디스플레이에 사용하기 위해 적절한 발현 벡터는 잘 알려져 있고 당분야에 기재되어 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 발현 벡터는 바이러스 벡터, 예컨대 렌티바이러스 벡터이다.

[0247] 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 임의의 하나의 구현예에 따른 복수의 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 서열을 포함하는 핵산 라이브러리가 제공된다. 일부 구현예에서, 핵산 라이브러리는 복수의 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 바이러스 벡터를 포함한다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 렌티바이러스 벡터이다.

[0248] 일부 구현예에서, a) 키메라 수용체 폴리펩티드가 복수의 세포 표면 상에 발현되도록, 핵산 라이브러리를 복수의 세포 내로 도입하는 단계; b) 복수의 세포를 표적 항원 또는 여기에 함유되는 하나 이상의 에피토프를 포함하는 리간드와 인큐베이션하는 단계; c) 리간드에 결합된 세포를 수집하는 단계; 및 d) 단계 c)에서 수집된 세포로부터 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 서열을 단리함으로써, 표적 항원에 대해 특이적인 키메라 수용체 폴리펩티드를 확인하는 단계를 포함하는, 표적 항원에 대해 특이적인 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 서열에 대해 본원에서 기재되는 임의의 구현예에 따른 핵산 라이브러리를 스크리닝하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 방법은 하나 이상의 세척 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 세척 단계는 단계 b) 및 c) 간에 수행된다. 일부 구현예에서, 복수의 세포는 복수의 CD3+ 세포이다. 일부 구현예에서, 복

수의 세포는 복수의 TCR+ 세포이다. 일부 구현예에서, 리간드는 고체 지지체 상에 고정화된다. 일부 구현예에서, 고체 지지체는 비드이다. 일부 구현예에서, 리간드에 결합된 세포의 수집은 고체 지지체에 결합된 리간드로부터의 세포 용출 및 용출액의 수집을 포함한다. 일부 구현예에서, 리간드는 태그로 표지된다. 일부 구현예에서, 태그는 형광 분자, 친화도 태그, 또는 자기 태그이다. 일부 구현예에서, 리간드에 결합된 세포의 수집은 세포 및 표지된 리간드를 포함하는 복합체의 단리를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포는 복합체로부터 해리된다.

[0249] **약학 조성물**

[0250] 본원에서 기재되는 임의의 구현예에 따른 키메라 수용체 폴리펩티드, 본원에서 기재되는 임의의 구현예에 따른 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산(또는 이의 벡터), 또는 본원에서 기재되는 임의의 구현예에 따른 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현하는 면역 세포(예로, T 세포) 및 선택적으로 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물(예컨대 본원에서 제형물로도 언급되는, 약학 조성물)이 또한 본원에서 제공된다. 일부 구현예에서, 조성물은 본원에서 기재되는 임의의 키메라 수용체 폴리펩티드에 따른 키메라 수용체 폴리펩티드를 그 표면 상에 제시하는 면역 세포(예컨대 T 세포)를 포함하는 면역 세포 조성물(예컨대 약학 조성물)이다.

[0251] 조성물은 동일한 세포 유형의 면역 세포를 포함하며 동일한 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현하는 동종성 세포 집단, 또는 상이한 세포 유형의 면역 세포를 포함하고/하거나 상이한 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현하는 복수의 면역 세포 집단을 포함하는 이종성 세포 집단을 포함할 수 있다. 조성물은 면역 세포가 아닌 세포를 추가로 포함할 수 있다.

[0252] 따라서, 일부 구현예에서, 동일한 세포 유형의 면역 세포(예컨대 T 세포)의 동종성 세포 집단을 포함하며 동일한 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현하는 면역 세포 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 T 세포이다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 세포독성 T 세포, 헬퍼 T 세포, 자연 살해 T 세포, 및 억제인자 T 세포로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 면역 세포 조성물은 약학 조성물이다.

[0253] 일부 구현예에서, 상이한 세포 유형의 면역 세포를 포함하고/하거나 상이한 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현하는 복수의 면역 세포 집단을 포함하는 이종성 세포 집단을 포함하는 면역 세포 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 T 세포이다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 각각의 집단은 세포독성 T 세포, 헬퍼 T 세포, 자연 살해 T 세포, 및 억제인자 T 세포로 구성되는 군으로부터 선택되는 세포 유형이다. 일부 구현예에서, 조성물 내 모든 면역 세포는 동일한 세포 유형이다(예로, 모든 면역 세포가 세포독성 T 세포임). 일부 구현예에서, 면역 세포의 적어도 하나의 집단은 다른 것과 상이한 세포 유형이다(예로, 면역 세포의 하나의 집단은 세포독성 T 세포로 구성되며 면역 세포의 다른 집단은 자연 살해 T 세포로 구성됨). 일부 구현예에서, 면역 세포의 각각의 집단은 동일한 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현한다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 적어도 하나의 집단은 다른 것과 상이한 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현한다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 각각의 집단은 다른 것과 상이한 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현한다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 각각의 집단은 동일한 표적 항원에 특이적으로 결합하는 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현한다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 적어도 하나의 집단은 다른 것과 상이한 표적 항원(또는 에피토프)에 특이적으로 결합하는 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현한다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 적어도 하나의 집단이 상이한 표적 항원(또는 에피토프)에 특이적으로 결합하는 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현하는 경우, 면역 세포의 각각의 집단은 동일한 질환 또는 장애와 연관된 표적 항원에 특이적으로 결합하는 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현한다(예로, 각각의 표적 항원은 암, 예컨대 유방암과 연관됨). 일부 구현예에서, 면역 세포 조성물은 약학 조성물이다.

[0254] 따라서, 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 임의의 구현예에 따른 복수의 면역 세포 집단을 포함하는 면역 세포 조성물이 제공되며, 여기서 조성물 내 모든 면역 세포는 동일한 세포 유형이고(예로, 모든 면역 세포가 세포독성 T 세포임), 면역 세포의 각각의 집단은 다른 것과 상이한 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현한다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 T 세포이다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 세포독성 T 세포, 헬퍼 T 세포, 자연 살해 T 세포, 및 억제인자 T 세포로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 각각의 집단은 동일한 표적 항원에 특이적으로 결합하는 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현한다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 적어도 하나의 집단은 다른 것과 상이한 표적 항원(또는 에피토프)에 특이적으로 결합하는 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현한다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 적어도 하나의 집단이 상이한 표적 항원에 특이적으로 결합하는 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현하는 경우, 면역 세포의 각각의 집단은 동일한 질환 또는 장애와 연관된 표적 항원에 특이적으로 결합하는 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현한다(예로, 각각의 표적 항원은 암, 예컨대 유방암과 연관됨). 일부 구현예에서, 면역 세포 조성물은 면역 세포 약학 조성물이다.

[0255] 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 임의의 구현예에 따른 복수의 면역 세포 집단을 포함하는 조성물이 제공되며, 여기서 면역 세포의 적어도 하나의 집단은 다른 것과 상이한 세포 유형이다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 모든 집단은 상이한 세포 유형이다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 각각의 집단은 세포독성 T 세포, 헬퍼 T 세포, 자연 살해 T 세포, 및 억제인자 T 세포로 구성되는 군으로부터 선택되는 세포 유형이다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 각각의 집단은 동일한 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현한다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 적어도 하나의 집단은 다른 것과 상이한 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현한다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 각각의 집단은 다른 것과 상이한 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현한다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 각각의 집단은 동일한 표적 항원에 특이적으로 결합하는 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현한다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 적어도 하나의 집단은 다른 것과 상이한 표적 항원(또는 에피토프)에 특이적으로 결합하는 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현한다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 적어도 하나의 집단이 상이한 표적 항원(또는 에피토프)에 특이적으로 결합하는 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현하는 경우, 면역 세포의 각각의 집단은 동일한 질환 또는 장애와 연관된 표적 항원에 특이적으로 결합하는 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현한다(예로, 각각의 표적 항원은 암, 예컨대 유방암과 연관됨). 일부 구현예에서, 면역 세포 조성물은 약학 조성물이다.

[0256] 조성물의 제조 동안의 다양한 지점에서, 세포를 냉동보존하는 것이 필요하거나 유익할 수 있다. 용어 "냉동된/냉동" 및 "냉동보존된/냉동보존"은 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 냉동에는 냉동 건조가 포함된다.

[0257] 냉동보존을 거치는 세포에 대한 손상은 (a) 동결보호제의 사용, (b) 냉동 속도의 제어, 및/또는 (c) 분해 반응을 최소화하기 위해 충분히 낮은 온도에서의 보관에 의해 회피될 수 있다. 예시적인 동결보호제에는 디메틸 설폭시드(DMSO), 글리세롤, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 알부민, 덱스트란, 수크로스, 에틸렌 글리콜, i-에리트리톨, D-리비톨, D-만니톨, D-소르비톨, i-이노시톨, D-락토스, 콜린 클로라이드, 아미노산, 메탄올, 아세트아미드, 글리세롤 모노아세테이트, 및 무기 염이 포함된다. 특정 구현예에서, DMSO가 사용될 수 있다. 혈장의 (예로, 20% 내지 25%의 농도로의) 첨가는 DMSO의 보호 효과를 강화할 수 있다. DMSO의 첨가 후, 1%의 DMSO 농도가 4℃를 초과하는 온도에서 독성일 수 있으므로, 세포는 냉동 전까지 0℃에서 유지될 수 있다.

[0258] 세포의 냉동보존에서, 느리게 제어되는 냉각 속도가 결정적이고 상이한 동결보호제일 수 있다. 물이 얼음으로 변하는 융합상의 열은 최소여야 한다. 냉각 절차는, 예로, 프로그래밍 가능한 냉동 장치 또는 메탄올조 절차의 사용에 의해 수행될 수 있다. 프로그래밍 가능한 냉동 장치는 최적 냉각 속도의 결정을 허용하며, 재현 가능한 표준 냉각을 촉진한다.

[0259] 특정 구현예에서, DMSO-처리 세포는 얼음 상에서 사전-냉각되고 냉각된 메탄올을 함유하는 트레이로 전달될 수 있고, 이는 다시 -80℃에서 기계적 냉장고(예로, Harris 또는 Revco)에 배치된다. 메탄올조 및 샘플의 써모커플(Thermocouple) 측정은 1℃/분 내지 3℃/분의 냉각 속도가 바람직할 수 있음을 시사한다. 적어도 2시간 후, 표본은 -80℃의 온도에 도달할 수 있었고 액체 질소(-196℃) 내로 직접 배치될 수 있다.

[0260] 철저한 냉동 후, 세포는 장기 동결 보관 용기로 신속히 전달될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 샘플은 액체 질소(-196℃) 또는 증기(-1℃)에 동결 보관될 수 있다. 이러한 보관은 고도로 효율적인 액체 질소 냉장고의 이용 가능성에 의해 촉진된다.

[0261] 냉동보존 후, 냉동된 세포는 당업자에게 알려진 방법에 따라 사용하기 위해 해동될 수 있다. 냉동된 세포는 바람직하게는 신속히 해동되고 해동 즉시 냉각된다. 특정 구현예에서, 냉동된 세포를 함유하는 바이알은 온수조에서 그 목부분까지 침지될 수 있고; 온화한 회전은 이것이 해동되고 온수로부터 내부 얼음 물질로의 열 전달을 증가시킴에 따라 세포 현탁액의 혼합을 보장할 것이다. 얼음이 완전 용융되자마자, 바이알은 즉시 얼음 상에 배치될 수 있다.

[0262] 특정 구현예에서, 방법은 해동 동안 세포 응집을 방지하기 위해 사용될 수 있다. 예시적인 방법에는 DNase, 저분자량 덱스트란 및 시트레이트, 하이드록시 전분의 냉동 이전 및/또는 이후 첨가가 포함된다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 인간에게 독성인 동결보호제가 사용되는 경우, 이는 치료적 사용 전에 제거되어야 한다. DMSO는 심각한 독성을 갖지 않는다.

[0263] 예시적인 담체 및 세포의 투여 방식은 미국 특허 제2010/0183564호의 페이지 14 내지 15에 기재되어 있다. 추가적인 약학 담체는 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21 st Edition, David B. Troy, ed., Lippicott Williams & Wilkins (2005)]에 기재되어 있다.

[0264] 특정 구현예에서, 세포는 배양 배지로부터 수확되고, 세척되고, 치료-유효량으로 담체 내로 농축될 수 있다. 예시적인 담체에는 식염수, 완충 식염수, 생리 식염수, 물, 행크(Hanks') 용액, 링거(Ringer's) 용액, Nonnosol-

R(Abbott Labs), Plasma-Lyte A(R)(Baxter Laboratories, Inc., Morton Grove, IL), 글리세롤, 에탄올, 및 이의 조합이 포함된다.

[0265] 특정 구현예에서, 담체에는 인간 혈청 알부민(HSA) 또는 다른 인간 혈청 성분 또는 우태 혈청이 보충될 수 있다. 특정 구현예에서, 주입용 담체에는 5% HAS 또는 덱스트로스를 함유하는 완충 식염수가 포함된다. 추가적인 등장성 제제에는 3가 또는 고급 당 알코올을 포함하는 다가 당 알코올, 예컨대 글리세린, 에리트리톨, 아라비톨, 자일리톨, 소르비톨, 또는 만니톨이 포함된다.

[0266] 담체에는 완충제, 예컨대 시트레이트 완충액, 숙시네이트 완충액, 타르트레이트 완충액, 푸마레이트 완충액, 글루코네이트 완충액, 옥살레이트 완충액, 락테이트 완충액, 아세테이트 완충액, 포스페이트 완충액, 히스티딘 완충액, 및/또는 트리메틸아민 염이 포함될 수 있다.

[0267] 안정화제는 증량제로부터 용기 벽으로의 세포 부착을 방지하는 것을 돕는 첨가제까지의 기능 범위일 수 있는 넓은 범주의 부형제를 나타낸다. 전형적인 안정화제에는 다가 당 알코올; 아미노산, 예컨대 아르기닌, 라이신, 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 알라닌, 오르니틴, L-류신, 2-페닐알라닌, 글루탐산, 및 트레오닌; 유기 당 또는 당 알코올, 예컨대 락토스, 트레할로스, 스타키오스, 만니톨, 소르비톨, 자일리톨, 리비톨, 미오이니시톨, 갈락티톨, 글리세롤, 및 사이클리톨, 예컨대 이노시톨; PEG; 아미노산 중합체; 황-함유 환원제, 예컨대 요소, 글루타치온, 티옥틴산, 나트륨 티오글리콜레이트, 티오글리세롤, 알파-모노티오글리세롤, 및 나트륨 티오설페이트; 저분자량 폴리펩티드(즉, 10개 미만의 잔기); 단백질, 예컨대 HSA, 소 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 단당류, 예컨대 자일로스, 만노스, 프룩토스 및 글루코스; 이당류, 예컨대 락토스, 말토스 및 수크로스; 삼당류, 예컨대 라피노스, 및 다당류, 예컨데 덱스트란이 포함될 수 있다.

[0268] 필요하거나 유익한 경우, 조성물에는 주사 부위에서 통증을 완화하기 위해 국소 마취제, 예컨대 리도카인이 포함될 수 있다.

[0269] 예시적인 보존제에는 페놀, 벤질 알코올, 메타-크레졸, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드, 벤잘코늄 할라이드, 헥사메토늄 클로라이드, 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤, 카테콜, 레소르시놀, 사이클로헥산올, 및 3-펜탄올이 포함된다.

[0270] 조성물 내 세포의 치료 유효량은 102 초과 세포, 103 초과 세포, 104 초과 세포, 105 초과 세포, 106 초과 세포, 107 초과 세포, 108 초과 세포, 109 초과 세포, 1010 초과 세포, 또는 1011 초과 세포일 수 있다.

[0271] 본원에서 개시되는 조성물 및 제형물에서, 세포는 일반적으로 1리터 이하, 500 ㎖ 이하, 250 ㎖ 이하 또는 100 ㎖ 이하의 부피이다. 따라서 투여되는 세포의 밀도는 전형적으로 104 세포/㎖, 107 세포/㎖ 또는 108 세포/㎖ 초과이다.

[0272] 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 임의의 핵산을 포함하는 핵산 조성물(예컨대 본원에서 제형물로도 나타내는, 약학 조성물)이 또한 본원에서 제공된다. 일부 구현예에서, 핵산 조성물은 약학 조성물이다. 일부 구현예에서, 핵산 조성물은 임의의 등장화제, 부형제, 희석제, 증점제, 안정화제, 완충액, 및/또는 보존제; 및/또는 수성 비히클, 예컨대 정제수, 수성 당 용액, 완충 용액, 생리 식염수, 수성 중합체 용액, 또는 RNase 비함유수를 추가로 포함한다.

[0273] 본원에서 개시되는 조성물 및 제형물은, 예를 들어, 주사, 주입, 관류, 또는 세척에 의해 투여를 위해 제조될 수 있다. 조성물 및 제형물은 골수, 정맥내, 피내, 동맥내, 결절내, 림프내, 복강내, 병소내, 전립샘내, 질내, 직장내, 국소, 척수내, 종양내, 근육내, 소포내, 및또는 피하 주사를 위해 추가로 제형화될 수 있다.

[0274] 생체내 투여를 위해 사용될 제형물은 멸균성이어야 한다. 이는, 예로, 멸균 여과막을 통한 여과에 의해 용이하게 달성된다.

[0275] **키메라 수용체 폴리펩티드를 발현하는 세포를 사용하는 치료 방법**

[0276] 본 발명의 키메라 수용체 폴리펩티드 및/또는 조성물(예컨대 약학 조성물)은, 예를 들어, 암, 감염성 질환(예컨대 바이러스 감염), 및 자가면역 질환을 포함하는, 표적 항원(TA) 발현과 연관된 질환 및/또는 장애(본원에서 "표적-항원 양성" 또는 "TA-양성" 질환 또는 장애로도 나타냄)를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 따라서 본 출원은 일부 구현예에서 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현하는 면역 세포 조성물(예컨대 약학 조성물)의 유효량을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 개체(예로, 인간)에서 표적 항원-양성 질환(예컨대 암, 바이러스 감염, 자가면역 질환)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 암은, 예를 들어, 부신피질 암

종, 방광암, 유방암, 자궁경부암, 담관암종, 결장직장암, 식도암, 교모세포종, 교종, 간세포 암종, 두부경부암, 신장암, 폐암, 흑색종, 중피종, 다발 골수종, 췌장암, 크롬친화세포종, 형질세포종, 신경모세포종, 난소암, 전립샘암, 육종, 위암, 자궁암 및 갑상샘암으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 암은 급성 백혈병(비제한적으로 급성 골수 백혈병(AML), B-세포 급성 림프 백혈병(BALL), T-세포 급성 림프 백혈병(TALL), 및 급성 림프 백혈병(ALL)을 포함함), 만성 백혈병(비제한적으로 만성 골수성 백혈병(CML) 및 만성 림프구 백혈병(CLL)을 포함함), 다발 골수종(MM), 골수형성이상 증후군(MDS), 골수증식성 신생물(MPN), 만성 골수 백혈병(CML), 및 모구 형질세포양 수지상 세포 신생물(BPDCN)로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 바이러스 감염은, 예를 들어, 사이토메갈로바이러스(CMV), 엡스타인-바 바이러스(EBV), B형 간염 바이러스(HBV), 카포시 육종 연관 헤르페스바이러스(KSHV), 인간 유두종바이러스(HPV), 물사마귀 바이러스(MCV), 인간 T 세포 백혈병 바이러스 1(HTLV-1), HIV (인간 면역결핍 바이러스), 및 C형 간염 바이러스(HCV)로 구성되는 군으로부터 선택되는 바이러스에 의해 유도된다. 일부 구현예에서, 자가면역 질환은 셀리악병, 1형 당뇨병(IDDM), 전신 홍반성 루푸스(SLE), 쇼그렌 증후군, 다발 경화증(MS), 하시모토 갑상샘염, 그레이브스병, 특발성 혈소판감소성 자반증, 및 류마티스 관절염(RA)으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현하는 면역 세포 조성물(예컨대 약학 조성물)은 정맥내, 종양내, 또는 피하 투여된다.

[0277] 예를 들어, 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 임의의 하나의 키메라 수용체 폴리펩티드에 따른 키메라 수용체 폴리펩티드를 이의 표면 상에 제시하는 면역 세포(예컨대 T 세포)를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 표적 항원-연관 질환(예컨대 암, 자가면역 질환, 또는 바이러스 감염)의 치료를 필요로 하는 개체(예로, 인간)에서 표적 항원-연관 질환(예컨대 암, 자가면역 질환, 또는 바이러스 감염)을 치료하는 방법이 제공된다.

[0278] 또한 본원에서 기재되는 상이한 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현하는 복수의 면역 세포(예로, T 세포)를 포함하는 조성물을 개체(예로, 인간)에 투여하는 단계를 포함하는, 표적 항원-연관 질환(예컨대 암, 자가면역 질환, 또는 바이러스 감염)의 치료를 필요로 하는 개체에서 표적 항원-연관 질환(예컨대 암, 자가면역 질환, 또는 바이러스 감염)을 치료하는 방법이 고려된다. 따라서, 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 개체에서 임의의 표적 항원-연관 질환을 치료하는 방법에 따르면, 조성물은 본원에서 기재되는 바와 같은 이종성 면역 세포 조성물이다.

[0279] 예를 들어, 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 임의의 구현예에 따른 복수의 면역 세포 집단을 포함하는 이종성 면역 세포 조성물의 유효량을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 표적 항원-연관 질환(예컨대 암, 바이러스 감염, 또는 자가면역 질환)의 치료를 필요로 하는 개체(예로, 인간)에서 표적 항원-연관 질환(예컨대 암, 바이러스 감염, 또는 자가면역 질환)을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 조성물에서의 모든 면역 세포는 동일한 세포 유형이고, 면역 세포의 각각의 집단은 다른 것과 상이한 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현하고, 면역 세포의 적어도 하나의 집단은 표적 항원에 특이적으로 결합하는 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현한다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 T 세포이다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 세포독성 T 세포, 헬퍼 T 세포, 자연 살해 T 세포, 및 억제인자 T 세포로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 각각의 집단은 동일한 표적 항원에 특이적으로 결합하는 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현한다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 적어도 하나의 집단은 상이한 표적 항원(또는 에피토프)에 특이적으로 결합하는 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현한다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 적어도 하나의 집단은 상이한 표적 항원에 특이적으로 결합하는 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현하며, 각각의 상이한 표적 항원(또는 에피토프)은 표적 항원-연관 질환과 연관된다.

[0280] 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 임의의 구현예에 따른 복수의 면역 세포 집단을 포함하는 이종성 면역 세포 조성물의 유효량을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 표적 항원-연관 질환(예컨대 암, 자가면역 질환, 또는 바이러스 감염)의 치료를 필요로 하는 개체(예로, 인간)에서 표적 항원-연관 질환(예컨대 암, 자가면역 질환, 또는 바이러스 감염)을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 면역 세포의 적어도 하나의 집단은 다른 것과 상이한 세포 유형이고, 면역 세포의 적어도 하나의 집단은 표적 항원에 특이적으로 결합하는 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현한다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 모든 집단은 상이한 세포 유형이다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 T 세포이다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 각각의 집단은 세포독성 T 세포, 헬퍼 T 세포, 자연 살해 T 세포, 및 억제인자 T 세포로 구성되는 군으로부터 선택되는 세포 유형이다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 각각의 집단은 동일한 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현한다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 적어도 하나의 집단은 다른 것과 상이한 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현한다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 각각의 집단은 다른 것과 상이한 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현한다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 각각의 집단은 표적 항원에 특이적으로 결합하는 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현한다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 적어도 하나의 집단은 상

이한 표적 항원에 특이적으로 결합하는 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현한다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 적어도 하나의 집단이 상이한 표적 항원에 특이적으로 결합하는 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현하는 경우, 각각의 상이한 표적 항원은 표적 항원-연관 질환과 연관된다.

[0281] 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 임의의 구현예에 따른 복수의 면역 세포 집단을 포함하는 이종성 면역 세포 조성물의 유효량을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 복수의 표적 항원(예로, 암, 자가면역 질환, 바이러스 감염)과 연관된 질환의 치료를 필요로 하는 개체(예로, 인간)에서, 복수의 표적 항원(예로, 암, 자가면역 질환, 바이러스 감염)과 연관된 질환을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 조성물에서의 모든 면역 세포는 동일한 세포 유형이고(예로, 모든 면역 세포는 세포독성 T 세포임), 면역 세포의 각각의 집단은 다른 것과 상이한 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현하고, 복수의 표적 항원의 각각의 표적 항원에 있어서, 면역 세포의 적어도 하나의 집단은 표적 항원에 특이적으로 결합하는 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현한다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 T 세포이다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 세포독성 T 세포, 헬퍼 T 세포, 자연 살해 T 세포, 및 억제인자 T 세포로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0282] 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 임의의 구현예에 따른 복수의 면역 세포를 포함하는 면역 세포 조성물의 유효량을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 복수의 표적 항원(예로, 암, 자가면역 질환, 바이러스 감염)과 연관된 질환의 치료를 필요로 하는 개체(예로, 인간)에서 복수의 표적 항원(예로, 암, 자가면역 질환, 바이러스 감염)과 연관된 질환을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 면역 세포의 적어도 하나의 집단은 다른 것과 상이한 세포 유형이고, 복수의 표적 항원의 각각의 표적 항원에 있어서, 면역 세포의 적어도 하나의 집단은 표적 항원에 특이적으로 결합하는 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현한다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 모든 집단은 상이한 세포 유형이다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 T 세포이다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 각각의 집단은 세포독성 T 세포, 헬퍼 T 세포, 자연 살해 T 세포, 및 억제인자 T 세포로 구성되는 군으로부터 선택되는 세포 유형이다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 각각의 집단은 다른 것과 상이한 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현한다.

[0283] 일부 구현예에서, 개체는 포유류(예로, 인간, 비-인간 영장류, 래트, 마우스, 소, 말, 돼지, 양, 염소, 개, 고양이 등)이다. 일부 구현예에서, 개체는 인간이다. 일부 구현예에서, 개체는 임상 환자, 임상 시험 자원자, 실험 동물 등이다. 일부 구현예에서, 개체는 약 60세보다 젊다(예를 들어 약 50세, 40세, 30세, 25세, 20세, 15세, 또는 10세 중 어느 하나보다 젊은 사람을 포함함). 일부 구현예에서, 개체는 약 60세보다 많다(예를 들어, 약 70세, 80세, 90세, 또는 100세 중 어느 하나보다 늙은 사람을 포함함). 일부 구현예에서, 개체는 본원에서 기재되는 하나 이상의 질환 또는 장애(예컨대 암, 자가면역 질환, 또는 바이러스 감염)로 진단되거나 환경적으로 또는 유전적으로 이에 취약하다. 일부 구현예에서, 개체는 본원에서 기재되는 하나 이상의 질환 또는 장애와 연관된 하나 이상의 위험 인자를 갖는다.

[0284] 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 임의의 구현예에 따른 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 포함하는 조성물의 유효량을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 표적 항원-연관 질환(예컨대 암, 자가면역 질환, 또는 바이러스 감염)의 치료를 필요로 하는 개체(예로, 인간)에서 표적 항원-연관 질환(예컨대 암, 자가면역 질환, 또는 바이러스 감염)을 치료하는 방법이 제공된다.

[0285] 암 치료는, 예를 들어, 암 세포의 사멸, 종양 퇴행, 종양 중량 또는 크기 축소, 진행까지의 시간, 말초 T 세포 재분배의 유도(예로, 종양 항원을 발현하는 조직 또는 종양으로의 T 세포 모집), 종양 전이(예로, 림프절로의 전이) 억제, 생존 기간, 무진행 생존, 전반적 반응율, 반응 기간, 암을 갖는 개체에서 하나 이상의 증상 경감, 삶의 질, 단백질 발현 및/또는 활성, 암의 재발 가능성 방지, 억제, 또는 감소에 의해 평가될 수 있다. 예를 들어, 방사선 조영을 통한 반응 측정을 포함하는, 치료법의 유효성 결정에 대한 접근이 채택될 수 있다.

[0286] 일부 구현예에서, 치료의 유효성은 공식 100-(T/C x 100)을 사용하여 계산되는, 종양 성장 억제 백분율(TGI%)로 측정되며, 식 중 T는 치료받은 종양의 평균 상대 종양 부피이며, C는 치료받지 않은 종양의 평균 상대 종양 부피이다. 일부 구현예에서, TGI%는 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 또는 95% 초과이다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드(선택적으로 추가적인 CAR/조작된 TCR)를 발현하는 면역 세포(예로, T 세포) 또는 이의 약학 조성물에 의해 매개되는 종양 크기를 감소시키는 방법은 종양 크기의 적어도 약 10%(예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 하나를 포함함)를 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드(선택적으로 추가적인 CAR/조작된 TCR)를 발현하는 면역 세포(예로, T 세포) 또는 이의 약학 조성물에 의해 매개되는 종양 전이(예로, 림프절로의 전이)를 억제하는 방법은 전이의

적어도 약 10%(예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 하나를 포함함)를 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드(선택적으로 추가적인 CAR/조작된 TCR)를 발현하는 면역 세포(예로, T 세포) 또는 이의 약학 조성물에 의해 매개되는 개체(예컨대 인간)의 생존을 연장하는 방법은 개체의 생존을 적어도 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 18개월, 또는 24개월 이상 중 어느 하나만큼 연장할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드(선택적으로 추가적인 CAR/조작된 TCR)를 발현하는 면역 세포(예로, T 세포) 또는 이의 약학 조성물에 의해 매개되는 암 진행까지의 시간을 연장하는 방법은 암 진행까지의 시간을 적어도 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 또는 12주 이상 중 어느 하나만큼 연장할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드(선택적으로 추가적인 CAR/조작된 TCR) 또는 이의 약학 조성물을 발현하는 면역 세포(예로, T 세포)는 효과기 세포(예로, T 세포, 예로, CD8+ 및/또는 CD4+ T 세포)를 활성화함으로써 대상체에서 면역 반응 또는 기능을 증가시키거나, 증강시키거나, 자극할 수 있다. 일부 구현예에서, 개체에서의 CD4 및/또는 CD8 T 세포는 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드(선택적으로 추가적인 CAR/조작된 TCR)를 발현하는 면역 세포(예로, T 세포) 또는 이의 약학 조성물의 투여 전에 비해 증가되거나 증강된 프라이밍, 활성화, 증식, 사이토카인 방출 및/또는 세포용해 활성을 갖는다.

[0287] 바이러스 감염 치료는, 예를 들어, 바이러스 부하, 생존 기간, 삶의 질, 단백질 발현 및/또는 활성에 의해 평가될 수 있다.

[0288] 자가면역 질환 치료는, 예를 들어, 자가항체 검출에 의해, 예를 들어, 면역확산, 면역블로팅 기법, 면역형광, 효소 면역검정, 또는 멀티플렉스 비드-기반 검정을 위한 유세포 측정을 사용하여 평가될 수 있다.

[0289] **질환**

[0290] 본원에서 기재되는 조작된 면역 세포(예로, T 세포)는 일부 구현예에서 표적 항원(예로, BCMA)과 연관된 암의 치료를 위해 유용할 수 있다. 본원에서 기재되는 임의의 방법을 사용하여 치료받을 수 있는 암에는 혈관화되지 않거나, 아직 실질적으로 혈관화되지 않은 종양뿐만 아니라 혈관화된 종양이 포함된다. 암은 비-고형 종양(예컨대 혈액 종양, 예를 들어, 백혈병 및 림프종)을 포함할 수 있거나 고형 종양을 포함할 수 있다. 본 발명의 면역 세포로 치료받을 암의 유형에는 비제한적으로 암종, 모세포종, 및 육종, 그리고 소정 백혈병 또는 림프 악성물, 양성 및 악성 종양, 및 악성물, 예로, 육종, 암종, 및 흑색종이 포함된다. 성인 종양/암 및 소아 종양/암이 또한 포함된다.

[0291] 혈액암은 혈액 또는 골수의 암이다. 혈액(또는 혈액성) 암의 예에는 백혈병, 예컨대 급성 백혈병(예컨대 급성 림프구 백혈병, 급성 골수구 백혈병, 급성 골수성 백혈병 및 골수모구, 전골수구, 골수단핵구, 단핵구 및 적혈백혈병), 만성 백혈병(예컨대 만성 골수구(과립구) 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 및 만성 림프구 백혈병), 진성 적혈구 증가증, 림프종, 호지킨 질환, 비-호지킨 림프종(무통 및 고등급 형태), 다발 골수종, 형질세포종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 중쇄 질환, 골수형성이상 증후군, 털 세포 백혈병 및 척수형성이상이 포함된다.

[0292] 고형 종양은 보통 낭 또는 액체 영역을 함유하지 않는 조직의 비정상적 물질이다. 고형 종양은 양성 또는 악성일 수 있다. 상이한 유형의 고형 종양은 이를 형성하는 세포의 유형에 대해 명명된다(예컨대 육종, 암종, 및 림프종). 고형 종양, 예컨대 육종 및 암종의 예에는 부진피질 암종, 담관암종, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골육종, 및 다른 육종, 윤활막종, 중피종, 어윙 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 결장 암종, 위암, 림프 악성물, 췌장암, 유방암, 폐암, 난소암, 전립샘암, 간세포 암종, 편평상피 세포 암종, 기저 세포 암종, 샘암종, 땀샘 암종, 갑상샘암(예로, 수질 갑상샘 암종 및 유두모양 갑상샘 암종), 크롬친화세포종 피지샘 암종, 유두모양 암종, 유두모양 샘암종, 수질 암종, 기관지성 암종, 신장 세포 암종, 간암, 담관 암종, 융모막암종, 윌름 종양, 자궁경부암(예로, 자궁경부 암종 및 전-침습 자궁경부 형성이상), 결장직장암, 항문, 항문관, 또는 항문직장의 암, 질암, 외음부암(예로, 편평상피 세포 암종, 상피내 암종, 샘암종, 및 섬유육종), 음경암, 입인두암, 식도암, 두부암(예로, 편평상피 세포 암종), 경부암(예로, 편평상피 세포 암종), 정소암(예로, 고환종, 기형종, 배아 암종, 기형암종, 융모막암종, 육종, 라이디히(Leydig) 세포 종양, 섬유종, 섬유샘종, 샘종모양 종양, 및 지방종), 방광 암종, 신장암, 흑색종, 자궁암(예로, 자궁내막 암종), 요로상피암(예로, 편평상피 세포 암종, 전이 세포 암종, 샘암종, 요관암, 및 요로방광암), 및 CNS 종양(예컨대 교종(예컨대 뇌간 교종 및 혼합 교종), 교모세포종(다형성 교모세포종으로도 알려져 있음) 성상세포종, CNS 림프종, 종자세포종, 수모세포종, 신경집종 두개인두종, 뇌실막종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경집종, 희소돌기아교세포종, 수막종, 신경모세포종, 망막모세포종 및 뇌 전이)이 포함된다.

[0293] 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드(및 선택적으로 CAR/조작된 TCR)를 발현하는 면

역 세포에 의해 치료받을 암은, 예로, 급성 백혈병(비제한적으로 급성 골수 백혈병(AML), B-세포 급성 림프 백혈병(BALL), T-세포 급성 림프 백혈병(TALL), 및 급성 림프 백혈병(ALL)을 포함함), 만성 백혈병(비제한적으로 만성 골수성 백혈병(CML) 및 만성 림프구 백혈병(CLL)을 포함함), 다발 골수종(MM), 골수형성이상 증후군(MDS), 골수증식성 신생물(MPN), 만성 골수 백혈병(CML), 및 모구 형질세포양 수지상 세포 신생물(BPDCN)일 수 있다.

[0294] 다른 구현예에서 조작된 면역 세포(예로, T 세포)는 병원체-연관(예컨대 바이러스-인코딩) 항원을 표적화함으로써 감염성 질환을 치료하기 위해 유용할 수 있다. 방지되거나 치료받을 감염은, 예를 들어, 바이러스, 박테리아, 원생동물, 또는 기생충에 의해 유도될 수 있다. 표적 항원은 병원체에 의해 유도되는 질환에 관여하거나, 병원체에 의해 감염된 숙주에서 면역학적 반응을 유도할 수 있는 병원성 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드일 수 있다. 면역 세포에 의해 표적화될 수 있는 병원성 항원에는 비제한적으로 아시네토박터 바우만니이(Acinetobacter baumannii), 아나플라즈마(Anaplasma) 속, 아나플라즈마 파고사이토필럼(Anaplasma phagocytophilum), 안사일로스토마 브라질리엔세(Ancylostoma braziliense), 안사일로스토마 듀오데날레(Ancylostoma duodenale), 아르카노박테리움 해모라이티쿰(Arcanobacterium haemolyticum), 아스카리스 룸브리코이데스(Ascaris lumbricoides), 아스페르길러스(Aspergillus) 속, 아스트로비리대(Astroviridae), 바베시아(Babesia) 속, 바실러스 안트라시스(Bacillus anthracis), 바실러스 세레우스(Bacillus cereus), 바르토넬라 헨셀래(Bartonella henselae), BK 바이러스, 블라스토시스티스 호미니스(Blastocystis hominis), 블라스토마이세스 더마티티디스(Blastomyces dermatitidis), 보르데텔라 퍼투시스(Bordetella pertussis), 보렐리아 부르그도르페리(Borrelia burgdorferi), 보렐리아(Borrelia) 속, 보렐리아 종, 브루셀라(Brucella) 속, 브루기아 말라이(Brugia malayi), 분야비리대(Bunyaviridae) 과, 버르크홀데리아 세파시아(Burkholderia cepacia) 및 다른 버르크홀데리아 종, 버르크홀데리아 말레이(Burkholderia mallei), 버르크홀데리아 슈도말레이(Burkholderia pseudomallei), 칼리시비리대(Caliciviridae) 과, 캄필로박터(Campylobacter) 속, 칸디다 알비칸스(Candida albicans), 칸디다(Candida) 종, 클라미디아 트라코마티스(Chlamydia trachomatis), 클라미디아 슈모니애(Chlamydophila pneumoniae), 클라미도필라 프시타시(Chlamydophila psittaci), CJD 프리온, 클로노르키스 시넨시스(Clonorchis sinensis), 클로스트리듐 보툴리눔(Clostridium botulinum), 클로스트리듐 디피실레(Clostridium difficile), 클로스트리듐 퍼프링겐스(Clostridium perfringens), 클로스트리듐 퍼프링겐스, 클로스트리듐 속, 클로스트리듐 테타니(Clostridium tetani), 코키디오이데스(Coccidioides) 종, 코로나바이러스, 코리네박테리움 디프테리애(Corynebacterium diphtheriae), 콕시엘라 부르네티이(Coxiella burnetii), 크리메안-콩고(Crimean-Congo) 출혈열 바이러스, 크립토코커스 네오포르만스(Cryptococcus neoformans), 크립토스포리듐(Cryptosporidium) 속, 사이토메갈로바이러스(CMV), 뎅기(Dengue) 바이러스(DEN-1, DEN-2, DEN-3 및 DEN-4), 디엔트아메바 프라길리스(Dientamoeba fragilis), 에볼라바이러스(EBOV), 에키노코커스(Echinococcus) 속, 에를리키아 샤페엔시스(Ehrlichia chaffeensis), 에를리키아 에윙기이(Ehrlichia ewingii), 에를리키아 속, 엔트아메바 히스토라이티카(Entamoeba histolytica), 엔테로코커스(Enterococcus) 속, 엔테로바이러스(Enterovirus) 속, 엔테로바이러스, 주로 콕사키(Coxsackie) A 바이러스 및 엔테로바이러스 71(EV71), 에피더모피톤(Epidermophyton) 종, 엡스타인-바 바이러스(EBV), 에스케리키아 콜라이(Escherichia coli) O157:H7, O111 및 O104:H4, 파시올라 헤파티카(Fasciola hepatica) 및 파시올라 기간티카(Fasciola gigantica), FFI 프리온, 필라리오이데아(Filarioidea) 수퍼패밀리, 플라비바이러스(Flaviviruses), 프랜시셀라 툴라렌시스(Francisella tularensis), 푸소박테리움(Fusobacterium) 속, 지오트리쿰 칸디둠(Geotrichum candidum), 기아르디아 인테스티날리스(Giardia intestinalis), 그나토스토마(Gnathostoma) 종, GSS 프리온, 구아나리토(Guanarito) 바이러스, 해모필러스 두크레이이(Haemophilus ducreyi), 해모필러스 인플루엔재(Haemophilus influenzae), 헬리코박터 필로리(Helicobacter pylori), 헤니파바이러스(Henipavirus)(헨드라(Hendra) 바이러스 니파(Nipah) 바이러스), A형 간염 바이러스, B형 간염 바이러스(HBV), C형 간염 바이러스(HCV), D형 간염 바이러스, E형 간염 바이러스, 단순 헤르페스 바이러스 1 및 2(HSV-1 및 HSV-2), 히스토플라즈마 캡술라툼(Histoplasma capsulatum), HIV(인간 면역결핍 바이러스), 호르타에아 웨르네키이(Hortaea werneckii), 인간 보카바이러스(HBoV), 인간 헤르페스바이러스 6(HHV-6) 및 인간 헤르페스바이러스 7(HHV-7), 인간 메타뉴모바이러스(hMPV), 인간 유두종바이러스(HPV), 인간 파라인플루엔자 바이러스(HPIV), 인간 T 세포 백혈병 바이러스 1(HTLV-1), 일본 뇌염 바이러스, JC 바이러스, 주닌(Junin) 바이러스, 카포시 육종 연관 헤르페스바이러스(KSHV), 킹겔라 킹개(Kingella kingae), 클레브시엘라 그라눌로마티스(Klebsiella granulomatis), 구루(Kuru) 프리온, 라싸(Lassa) 바이러스, 레지오넬라 뉴모필라(Legionella pneumophila), 레이슈마니아(Leishmania) 속, 렙토스피라(Leptospira) 속, 리스테리아 모노사이토게네스(Listeria monocytogenes), 림프구 맥락수막염 바이러스(LCMV), 마츄포(Machupo) 바이러스, 말라세지아(Malassezia) 종, 마르부르그(Marburg) 바이러스, 홍역 바이러스, 메타고니무스 요카가와이(Metagonimus yokagawai), 마이크로스포리디아 필럼(Microsporidia phylum), 몰

루스쿰 콘타지오섬(Molluscum contagiosum) 바이러스(MCV), 볼거리 바이러스, 미코박테리움 렙래(Mycobacterium leprae) 및 미코박테리움 레프로마토시스(Mycobacterium lepromatosis), 미코박테리움 투베르쿨로시스(Mycobacterium tuberculosis), 미코박테리움 울세란스(Mycobacterium ulcerans), 미코플라즈마 뉴모니애(Mycoplasma pneumoniae), 내글레리아 파울레리(Naegleria fowleri), 네카토르 아메리카누스(Necator americanus), 나이세리아 고노로에애(Neisseria gonorrhoeae), 나이세리아 메닌지티디스(Neisseria meningitidis), 노카르디아 아스테로이데스(Nocardia asteroides), 노카르디아(Nocardia) 종, 온코세르카 볼불루스(Onchocerca volvulus), 오리엔티아 츠츠가무시(Orientia tsutsugamushi), 오르토믹소비리대(Orthomyxoviridae) 과(인플루엔자(Influenza)), 파라코키디오이데스 브라실리엔시스(Paracoccidioides brasiliensis), 파라고니무스(Paragonimus) 종, 파라고니무스 웨스테르마니(Paragonimus westermani), 파보바이러스(Parvovirus) B19, 파스퇴렐라(Pasteurella) 속, 플라스모듐(Plasmodium) 속, 뉴모시스티스 지로베시이(Pneumocystis jirovecii), 폴리오바이러스, 광견병 바이러스, 호흡기 융합 바이러스(RSV), 리노바이러스(Rhinovirus), 리노바이러스들(rhinoviruses), 리케챠 아카리(Rickettsia akari), 리케챠(Rickettsia) 속, 리케챠 프로와제키이(Rickettsia prowazekii), 리케챠 리케치이(Rickettsia rickettsii), 리케챠 타이피(Rickettsia typhi), 리프트 계곡열(Rift Valley fever) 바이러스, 로타바이러스(Rotavirus), 루벨라(Rubella) 바이러스, 사비아(Sabia) 바이러스, 살모넬라(Salmonella) 속, 사르콥테스 스카비에이(Sarcoptes scabiei), SARS 코로나바이러스, 스키스토소마(Schistosoma) 속, 시겔라(Shigella) 속, 신 놈브레(Sin Nombre) 바이러스, 한타바이러스(Hantavirus), 스포로트릭스 스켄키이(Sporothrix schenckii), 스타필로코커스(Staphylococcus) 속, 스타필로코커스(Staphylococcus) 속, 스트렙토코커스 아갈락티애(Streptococcus agalactiae), 스트렙토코커스 뉴모니애(Streptococcus pneumoniae), 스트렙토코커스 피오게네스(Streptococcus pyogenes), 스트론길로이데스 스테르코랄리스(Strongyloides stercoralis), 태니아(Taenia) 속, 태니아 솔륨(Taenia solium), 진드기-매개 뇌염 바이러스(TBEV), 톡소카라 카니스(Toxocara canis) 또는 톡소카라 카티(Toxocara cati), 톡소플라즈마 곤디이(Toxoplasma gondii), 트레포네마 팔리둠(Treponema pallidum), 트리키넬라 스피랄리스(Trichinella spiralis), 트리코모나스 바지날리스(Trichomonas vaginalis), 트리코피톤(Trichophyton) 종, 트리쿠리스 트리키우라(Trichuris trichiura), 트리파노소마 브루세이(Trypanosoma brucei), 트리파노소마 크루지(Trypanosoma cruzi), 우레아플라즈마 우레아라이티쿰(Ureaplasma urealyticum), 바리셀라 조스터(Varicella zoster) 바이러스(VZV), 바리셀라 조스터 바이러스(VZV), 바리올라(Variola) 메이저 또는 바리올라 마이너, vCJD 프리온, 베네주엘란 말 뇌염 바이러스, 비브리오 콜레래(Vibrio cholerae), 웨스트 나일(West Nile) 바이러스, 웨스턴 말 뇌염 바이러스, 우케레리아 반크로프티(Wuchereria bancrofti), 황열 바이러스, 예르시니아 엔테로콜리티카(Yersinia enterocolitica), 예르시니아 페스티스(Yersinia pestis), 및 예르시니아 슈도투베르쿨로시스(Yersinia pseudotuberculosis)로부터 유래되는 항원이 포함된다.

[0295] 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드(및 선택적으로 CAR/조작된 TCR)를 발현하는 조작된 면역 세포(예로, T 세포)는 종양형성 감염성 질환, 예컨대 종양형성 바이러스에 의한 감염을 치료하기 위해 사용된다. 종양형성 바이러스에는 비제한적으로 CMV, EBV, HBV, KSHV, HPV, MCV, HTLV-1, HIV-1, 및 HCV가 포함된다. 키메라 수용체 폴리펩티드의 표적 항원은 비제한적으로 Tax, E7, E6/E7, E6, HBx, EBNA 단백질(예로, EBNA3 A, EBNA3 C, 및 EBNA 2), v-사이클린, LANA1, LANA2, LMP-1, k-bZIP, RTA, KSHV K8, 및 이의 단편을 포함하는 바이러스 종양단백질일 수 있다. 문헌[Ahuja, Richa, et al., Curr. Sci., 2014]을 참고한다.

[0296] 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드(및 선택적으로 CAR/조작된 TCR)를 발현하는 조작된 면역 세포(예로, T 세포)는 자가면역 질환을 치료하기 위해 적합하다. 자가면역 질환, 또는 자가면역성은 유기체의 그 자신의 구성 부분(분자-하위 수준까지)의 "자가"로의 인식 실패이며, 이는 그 자신의 세포 및 조직에 대한 면역 반응을 일으킨다. 이러한 이상 면역 반응으로부터 생성되는 임의의 질환이 자가면역 질환으로 명명된다. 뚜렷한 예에는 셀리악병, 1형 당뇨병(IDDM), 전신 홍반성 루푸스(SLE), 쇼그렌 증후군, 다발 경화증(MS), 하시모토 갑상샘염, 그레이브스병, 특발성 혈소판감소성 자반증, 및 류마티스 관절염(RA)이 포함된다.

[0297] **제조 물품 및 키트**

[0298] 본 발명의 일부 구현예에서, 표적 항원-양성 질환, 예컨대 암(예를 들어 부신피질 암종, 방광암, 유방암, 자궁경부암, 담관암종, 결장직장암, 식도암, 교모세포종, 교종, 간세포 암종, 두부경부암, 신장암, 폐암, 흑색종, 중피종, 다발 골수종, 췌장암, 크롬친화세포종, 형질세포종, 신경모세포종, 난소암, 전립샘암, 육종, 위암, 자궁암 또는 갑상샘암), 바이러스 감염(예를 들어 CMV, EBV, HBV, KSHV, HPV, MCV, HTLV-1, HIV-1, 또는 HCV에 의한 감염), 또는 자가면역 질환(예로, 셀리악병, 1형 당뇨병(IDDM), 전신 홍반성 루푸스(SLE), 쇼그렌 증후군, 다발 경화증(MS), 하시모토 갑상샘염, 그레이브스병, 특발성 혈소판감소성 자반증, 및 류마티스 관절염(RA))의

치료를 위해 유용한 물질을 함유하는 제조 물품이 제공된다. 제조 물품은 용기 및 용기 상의 또는 이와 연관된 표지 또는 패키지 삽입물을 포함할 수 있다. 적합한 용기에는, 예를 들어, 병, 바이알, 주사기 등이 포함된다. 용기는 다양한 물질, 예컨대 유리 또는 플라스틱으로 형성될 수 있다. 일반적으로, 용기는 본원에서 기재되는 질환 또는 장애를 치료하기 위해 효과적이며, 멸균 접근 포트를 가질 수 있는 조성물(본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드(및 선택적으로 CAR/조작된 TCR)를 발현하는 조작된 면역 세포 조성물)을 보유한다(예를 들어 용기는 피부하 주사 바늘에 의해 뚫을 수 있는 마개를 갖는 정맥내 용액 백 또는 바이알일 수 있음). 조성물 중 적어도 하나의 활성 제제는 본 발명의 키메라 수용체 폴리펩티드(및 선택적으로 CAR/조작된 TCR)를 그 표면 상에 제시하는 면역 세포이다. 표지 또는 패키지 삽입물은 조성물이 특정 질병의 치료를 위해 사용됨을 시사한다. 표지 또는 패키지 삽입물은 환자에 면역 세포 조성물을 투여하기 위한 지침을 추가로 포함할 것이다. 본원에서 기재되는 조합 치료법을 포함하는 제조 물품 및 키트가 또한 고려된다.

[0299] 패키지 삽입물은 이러한 치료 산물의 사용에 관한 적응증, 용법, 투여량, 투여, 금기 및/또는 경고에 관한 정보를 함유하는 치료 제품의 상업적 패키지에 통상적으로 포함되는 지침을 나타낸다. 일부 구현예에서, 패키지 삽입물은 조성물이 표적 항원-양성 암(예컨대 부신피질 암종, 방광암, 유방암, 자궁경부암, 담관암종, 결장직장암, 식도암, 교모세포종, 교종, 간세포 암종, 두부경부암, 신장암, 폐암, 흑색종, 중피종, 다발골수종, 췌장암, 크롬친화세포종, 형질세포종, 신경모세포종, 난소암, 전립샘암, 육종, 위암, 자궁암 또는 갑상샘암)의 치료를 위해 사용됨을 시사한다. 다른 구현예에서, 패키지 삽입물은 조성물이 표적 항원-양성 바이러스 감염(예를 들어 CMV, EBV, HBV, KSHV, HPV, MCV, HTLV-1, HIV-1, 또는 HCV에 의한 감염)의 치료를 위해 사용됨을 시사한다. 다른 구현예에서, 패키지 삽입물은 조성물이 표적 항원-양성 자가면역 질환(예로, 셀리악병, 1형 당뇨병(IDDM), 전신 홍반성 루푸스(SLE), 쇼그렌 증후군, 다발 경화증(MS), 하시모토 갑상샘염, 그레이브스병, 특발성 혈소판감소성 자반증, 및 류마티스 관절염(RA))의 치료를 위해 사용됨을 시사한다. 다른 구현예에서, 패키지 삽입물은 조성물이 급성 백혈병(비제한적으로 급성 골수 백혈병(AML), B-세포 급성 림프 백혈병(BALL), T-세포 급성 림프 백혈병(TALL), 및 급성 림프 백혈병(ALL)을 포함함), 만성 백혈병(비제한적으로 만성 골수성 백혈병(CML) 및 만성 림프구 백혈병(CLL)을 포함함), 다발 골수종(MM), 골수형성이상 증후군(MDS), 골수증식성 신생물(MPN), 만성 골수 백혈병(CML), 및 모구 형질세포양 수지상 세포 신생물(BPDCN)로 구성되는 군으로부터 선택되는 암의 치료를 위해 사용됨을 시사한다.

[0300] 추가적으로, 제조 물품은 약학적으로 허용 가능한 완충액, 예컨대 주사용 정균수(BWFI), 인산염-완충 식염수, 링거 용액 및 덱스트로스 용액을 포함하는 제2 용기를 추가로 포함할 수 있다. 여기에는 다른 완충액, 희석제, 필터, 바늘, 및 주사기가 포함되는, 상업적 및 사용자 관점으로부터 요망되는 다른 물질이 추가로 포함될 수 있다.

[0301] 선택적으로 제조 물품과의 조합으로, 다양한 목적을 위해, 예로, 본원에서 기재되는 표적 항원-양성 질환 또는 장애의 치료를 위해 유용한 키트가 또한 제공된다. 본 발명의 키트에는 면역 세포 조성물(또는 단위 투여형 및/또는 제조 물품)을 포함하는 하나 이상의 용기가 포함되며, 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 임의의 방법에 따라 사용하기 위한 또 다른 제제(예컨대 본원에서 기재되는 제제) 및/또는 사용 지침을 추가로 포함한다. 키트는 치료를 위해 적합한 개체의 선택 설명을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 키트에서 공급되는 지침은 전형적으로 표지 또는 패키지 삽입물 상의 서면 지침(예로, 키트에 포함되는 종이 시트)이지만, 기계로-읽을 수 있는 지침(예로, 자기 또는 광학 저장 디스크 상에 운반되는 지침)이 또한 허용 가능하다.

[0302] 예를 들어, 일부 구현예에서, 키트는 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드(및 선택적으로 CAR/조작된 TCR)를 그 표면 상에 제시하는 면역 세포(예로, T 세포)를 포함하는 조성물(예로, 약학 조성물)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키트는 a) 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드(및 선택적으로 CAR/조작된 TCR)를 그 표면 상에 제시하는 면역 세포(예로, T 세포)를 포함하는 조성물(예로, 약학 조성물), 및 b) 적어도 하나의 다른 제제의 유효량을 포함한다. 일부 구현예에서, 키트는 a) 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드(및 선택적으로 CAR/조작된 TCR)를 그 표면 상에 제시하는 면역 세포(예로, T 세포)를 포함하는 조성물(예로, 약학 조성물), 및 b) 표적 항원-양성 질환(예컨대 암, 자가면역 질환, 또는 바이러스 감염)의 치료를 위해 개체에 면역 세포 조성물을 투여하는 지침을 포함한다. 일부 구현예에서, 키트는 a) 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드(및 선택적으로 CAR/조작된 TCR)를 그 표면 상에 제시하는 면역 세포(예로, T 세포)를 포함하는 조성물(예로, 약학 조성물), b) 적어도 하나의 다른 제제의 유효량, 및 c) 표적 항원-양성 질환(예컨대 암, 자가면역 질환, 또는 바이러스 감염)의 치료를 위해 개체에 면역 세포 조성물 및 다른 제제(들)를 투여하는 지침을 포함한다. 면역 세포 조성물 및다른 제제(들)는 별도의 용기에 또는 단일 용기에 존재할 수 있다. 예를 들어, 키트는 하나의 구별되는 조성물 또는 2개 이상의 조성물을 포함할 수 있고 여기서 하나의 조성물은 면역 세포를 포

함하고 또 다른 조성물은 다른 제제를 포함한다.

[0303] 일부 구현예에서, 키트는 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드(및 선택적으로 CAR/조작된 TCR)를 인코딩하는 핵산(또는 핵산 세트)을 포함한다. 일부 구현예에서, 키트는 a) 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드(및 선택적으로 CAR/조작된 TCR)를 인코딩하는 핵산(또는 핵산 세트), 및 b) 핵산(또는 핵산 세트)을 발현하기 위한 면역 세포(예로, T 세포)를 포함한다. 일부 구현예에서, 키트는 a) 본원에서 기재되는 키메라 수용체 폴리펩티드(및 선택적으로 CAR/조작된 TCR)를 인코딩하는 핵산(또는 핵산 세트), 및 b) i) 면역 세포(예로, T 세포)에서 키메라 수용체 폴리펩티드(및 선택적으로 CAR/조작된 TCR)를 발현하고, ii) 키메라 수용체 폴리펩티드(및 선택적으로 CAR/조작된 TCR)를 발현하는 면역 세포를 포함하는 조성물을 제조하고, iii) 표적 항원-양성 질환(예컨대 암, 자가면역 질환, 또는 바이러스 감염)의 치료를 위해 개체에 키메라 수용체 폴리펩티드(및 선택적으로 CAR/조작된 TCR)를 발현하는 면역 세포를 포함하는 조성물을 투여하는 지침을 포함한다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 치료받을 개체로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 키트는 a) 키메라 수용체 폴리펩티드(및 선택적으로 CAR/조작된 TCR)를 인코딩하는 핵산(또는 핵산 세트), b) 핵산(또는 핵산 세트)을 발현하기 위한 면역 세포(예컨대 T 세포), 및 c) i) 숙주 세포에서 키메라 수용체 폴리펩티드(및 선택적으로 CAR/조작된 TCR)를 발현하고, ii) 키메라 수용체 폴리펩티드(및 선택적으로 CAR/조작된 TCR)를 발현하는 면역 세포를 포함하는 조성물을 제조하고, iii) 표적 항원-양성 질환(예컨대 암, 자가면역 질환, 또는 바이러스 감염)의 치료를 위해 개체에 키메라 수용체 폴리펩티드(및 선택적으로 CAR/조작된 TCR)를 발현하는 면역 세포를 포함하는 조성물을 투여하는 지침을 포함한다.

[0304] 본 발명의 키트는 적합한 패키징에 있다. 적합한 패키징에는 비제한적으로 바이알, 병, 단지, 가요성 패키징(예로, 밀봉된 Mylar 또는 플라스틱 백) 등이 포함된다. 키트는 선택적으로 추가적인 성분, 예컨대 완충액 및 해석 정보를 제공할 수 있다. 따라서 본 출원은 또한 제조 물품을 제공하며, 여기에는 바이알(예컨대 밀봉된 바이알), 병, 단지, 가요성 패키징 등이 포함된다.

[0305] 면역 세포 조성물의 사용에 관한 지침에는 일반적으로 의도되는 치료의 투여량, 투약 일정, 및 투여 경로에 관한 정보가 포함된다. 용기는 단위 용량, 벌크 패키지(예로, 다회-용량 패키지) 또는 하위-단위 용량일 수 있다. 예를 들어, 연장된 기간, 예컨대 1주, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 2주, 3주, 4주, 6주, 8주, 3개월, 4개월, 5개월, 7개월, 8개월, 9개월 이상 중 어느 하나 동안 개체의 효과적인 치료를 제공하기 위해 본원에서 개시되는 바와 같은 면역 세포 조성물의 충분한 투여량을 함유하는 키트가 제공될 수 있다. 키트에는 또한 다회 단위 용량의 약학 조성물 및 사용 지침이 포함될 수 있고 약국, 예를 들어, 병원 약국 및 조제 약국에서의 보관 및 사용을 위해 충분한 양으로 패키징될 수 있다.

[0306] 당업자는 몇몇 구현예가 본 발명의 범위 및 정신 내에서 가능함을 인식할 것이다. 본 발명은 이제 하기 비제한적 실시예를 참조하여 더욱 상세히 기재될 것이다. 하기 실시예는 본 발명을 추가로 예시하지만, 당연히 그 범위를 어떠한 방식으로 제한하는 것으로 간주되어서는 안 된다.

[0307] **예시적 구현예**

[0308] 구현예 1. a) 세포외 표적 결합 도메인;

[0309] b) 세포외 TCR 결합 도메인;

[0310] c) 제1 TCR 서브유닛의 막통과 도메인을 포함하는 막통과 도메인; 및

[0311] d) 선택적으로 제2 TCR 서브유닛의 세포내 도메인을 포함하는 세포내 도메인

[0312] 을 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드로서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 CD3ε, CD3γ, CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0313] 구현예 2. 구현예 1에 있어서, 세포외 TCR 결합 도메인은 TCRα, TCRβ, TCRγ, TCRδ, CD3ε, CD3δ, CD3γ, 및 CD3ζ로 구성되는 군으로부터 선택되는 TCR 서브유닛을 특이적으로 인식하는 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0314] 구현예 3. 구현예 2에 있어서, TCR 항원 결합 도메인은 CD3ε, 또는 TCRγ/δ를 특이적으로 인식하는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0315] 구현예 4. 구현예 2 또는 3에 있어서, TCR 항원 결합 도메인은 단일쇄 Fv(scFv) 또는 단일 도메인 항체(sdAb)인, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0316] 구현예 5. 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 세포외 TCR 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의 TCR 항원 결합 도메인을 포함하는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0317] 구현예 6. 구현예 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 둘 모두 TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ로 구성되는 군으로부터 선택되며, 키메라 수용체 폴리펩티드는 제1 TCR 서브유닛 또는 제2 TCR 서브유닛의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0318] 구현예 7. 구현예 6에 있어서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCRα, TCRβ, TCRɣ, 및 TCRδ의 세포외 도메인의 가변 영역을 포함하지 않는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0319] 구현예 8. 구현예 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 제1 TCR 서브유닛 또는 제2 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0320] 구현예 9. 구현예 8에 있어서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 임의의 TCR 서브유닛의 세포외 도메인을 포함하지 않는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0321] 구현예 10. 구현예 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 키메라 수용체 폴리펩티드는 세포내 공동-자극 도메인을 포함하지 않는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0322] 구현예 11. 구현예 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 상이한, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0323] 구현예 12. 구현예 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 제1 TCR 서브유닛은 CD3ε인, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0324] 구현예 13. 구현예 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 제2 TCR 서브유닛은 CD3ε인, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0325] 구현예 14. 구현예 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛은 동일한, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0326] 구현예 15. 구현예 14에 있어서, 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인은 CD3ε의 막통과 도메인을 포함하며, 키메라 수용체 폴리펩티드의 세포내 도메인은 CD3ε의 세포내 도메인을 포함하는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0327] 구현예 16. 구현예 14에 있어서, 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인은 CD3ɣ의 막통과 도메인을 포함하며, 키메라 수용체 폴리펩티드의 세포내 도메인은 CD3ɣ의 세포내 도메인을 포함하는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0328] 구현예 17. 구현예 14에 있어서, 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인은 CD3δ의 막통과 도메인을 포함하며, 키메라 수용체 폴리펩티드의 세포내 도메인은 CD3δ의 세포내 도메인을 포함하는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0329] 구현예 18. 구현예 14에 있어서, 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인은 TCRα의 막통과 도메인을 포함하며, 키메라 수용체 폴리펩티드의 세포내 도메인은 TCRα의 세포내 도메인을 포함하는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0330] 구현예 19. 구현예 14에 있어서, 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인은 TCRβ의 막통과 도메인을 포함하며, 키메라 수용체 폴리펩티드의 세포내 도메인은 TCRβ의 세포내 도메인을 포함하는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0331] 구현예 20. 구현예 14에 있어서, 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인은 TCRɣ의 막통과 도메인을 포함하며, 키메라 수용체 폴리펩티드의 세포내 도메인은 TCRɣ의 세포내 도메인을 포함하는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0332] 구현예 21. 구현예 14에 있어서, 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인은 TCRδ의 막통과 도메인을 포함하며, 키메라 수용체 폴리펩티드의 세포내 도메인은 TCRδ의 세포내 도메인을 포함하는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0333] 구현예 22. 구현예 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대해 N-말단인, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0334] 구현예 23. 구현예 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 세포외 표적 결합 도메인은 세포외 TCR 결합 도메인에 대

해 C-말단인, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0335] 구현예 24. 구현예 1 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 세포외 표적 결합 도메인은 표적 항원을 특이적으로 인식하는 표적 항원 결합 도메인을 포함하는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0336] 구현예 25. 구현예 24에 있어서, 표적 항원 결합 도메인은 scFv, sdAb, 또는 설계된 안키린 반복 단백질(DARPin)인, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0337] 구현예 26. 구현예 24 또는 25에 있어서, 세포외 표적 결합 도메인은 일렬로 배열된 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인을 포함하는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0338] 구현예 27. 구현예 26에 있어서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 각각 동일한 표적 항원 상의 동일한 에피토프를 특이적으로 인식하는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0339] 구현예 28. 구현예 26에 있어서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 각각 동일한 표적 항원 상의 상이한 에피토프를 특이적으로 인식하는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0340] 구현예 29. 구현예 26에 있어서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인은 각각 상이한 표적 항원을 특이적으로 인식하는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0341] 구현예 30. 구현예 1 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 표적 항원은 BCMA, NY-ESO-1, VEGFR2, MAGE-A3, AFP, CD4, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CD38, CD70, CD123, CEA, EGFR(예컨대 EGFRvIII), GD2, GPC-2, GPC3, HER2, LILRB4, IL-13Rα2, IGF1R, 메소텔린, PSMA, ROR1, WT1, NKG2D, CLL1, TGFaRII, TGFbRII, CCR5, CXCR4, CCR4, HPV 관련 항원, 및 EBV 관련 항원(예컨대 LMP1 및 LMP2)으로 구성되는 군으로부터 선택되는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0342] 구현예 31. 구현예 30에 있어서, 표적 항원은 BCMA인, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0343] 구현예 32. 구현예 14 내지 31 중 어느 하나에 있어서, TCR 항원 결합 도메인에 의해 인식되는 TCR 서브유닛은 제1 TCR 서브유닛 및 제2 TCR 서브유닛과 동일한, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0344] 구현예 33. 구현예 1 내지 31 중 어느 하나에 있어서, TCR 항원 결합 도메인에 의해 인식되는 TCR 서브유닛은 제1 TCR 서브유닛 또는 제2 TCR 서브유닛과 상이한, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0345] 구현예 34. 구현예 1 내지 33 중 어느 하나에 있어서, 세포외 표적 결합 도메인을 세포외 TCR 결합 도메인과 연결하는 제1 링커를 추가로 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0346] 구현예 35. 구현예 1 내지 34 중 어느 하나에 있어서, 세포외 표적 결합 도메인 및/또는 세포외 TCR 결합 도메인을 막통과 도메인과 연결하는 제2 링커를 추가로 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0347] 구현예 36. 구현예 34 또는 35에 있어서, 제1 링커 및/또는 제2 링커는 GS 링커, α-나선형 링커, 글리신-알라닌 중합체 링커, 알라닌-세린 중합체 링커, 또는 IgG4-Fc 링커인, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0348] 구현예 37. 구현예 1 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 세포외 표적 결합 도메인 또는 세포외 TCR 결합 도메인의 N-말단에 신호 펩티드를 추가로 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0349] 구현예 38. 구현예 1 내지 37 중 어느 하나에 있어서, 키메라 수용체 폴리펩티드의 막통과 도메인에 대해 N-말단인 힌지 영역을 추가로 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0350] 구현예 39. 구현예 39에 있어서, 힌지 영역은 CD8의 힌지 영역을 포함하는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0351] 구현예 40. 구현예 1 내지 39 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서 C-말단으로: a) 선택적 신호 펩티드 - 세포외 표적 결합 도메인 - 선택적 제1 링커 - 세포외 TCR 결합 도메인 - 선택적 제2 링커 - 선택적 힌지 영역 - 막통과 도메인 - 세포내 도메인; 또는 b) 선택적 신호 펩티드 - 세포외 TCR 결합 도메인 - 선택적 제1 링커 - 세포외 표적 결합 도메인 - 선택적 제2 링커 - 선택적 힌지 영역 - 막통과 도메인 - 세포내 도메인을 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0352] 구현예 41. 구현예 1 및 34 내지 36 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - CD3ε 신호 펩티드가 없는 전장 CD3ε을 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0353] 구현예 42. 구현예 1 및 34 내지 36 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-

BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - CD3ɣ 신호 펩티드가 없는 전장 CD3ɣ를 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0354] 구현예 43. 구현예 1 및 34 내지 36 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - CD3δ 신호 펩티드가 없는 전장 CD3δ를 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0355] 구현예 44. 구현예 1 및 34 내지 39 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - CD8 힌지 영역 - CD3ε 막통과 도메인 - CD3ε 세포내 도메인을 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0356] 구현예 45. 구현예 1 및 34 내지 39 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - CD8 힌지 영역 - - CD3ɣ 막통과 도메인 - CD3ɣ 세포내 도메인을 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0357] 구현예 46. 구현예 1 및 34 내지 39 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - CD8 힌지 영역 - CD3δ 막통과 도메인 - CD3δ 세포내 도메인을 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0358] 구현예 47. 구현예 1 및 34 내지 36 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - TCRα 불변 영역 - TCRα 막통과 도메인 - TCRα 세포내 도메인을 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0359] 구현예 48. 구현예 1 및 34 내지 36 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - TCRβ 불변 영역 - TCRβ 막통과 도메인 - TCRβ 세포내 도메인을 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0360] 구현예 49. 구현예 1 및 34 내지 36 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - TCRɣ 불변 영역 - TCRɣ 막통과 도메인 - TCRɣ 세포내 도메인을 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0361] 구현예 50. 구현예 1 및 34 내지 36 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - TCRδ 불변 영역 - TCRδ 막통과 도메인 - TCRδ 세포내 도메인을 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0362] 구현예 51. 구현예 1 및 34 내지 36 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - TCRα 막통과 도메인 - TCRα 세포내 도메인을 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0363] 구현예 52. 구현예 1 및 34 내지 36 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - TCRβ 막통과 도메인 - TCRβ 세포내 도메인을 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0364] 구현예 53. 구현예 1 및 34 내지 36 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - TCRɣ 막통과 도메인 - TCRɣ 세포내 도메인을 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0365] 구현예 54. 구현예 1 및 34 내지 36 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - TCRδ 막통과 도메인 - TCRδ 세포내 도메인을 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0366] 구현예 55. 구현예 1 및 34 내지 36 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-TCR scFv - 제2 링커 - TCRα 불변 영역 - TCRα 막통과 도메인 - TCRα 세포내 도메인을 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0367] 구현예 56. 구현예 1 및 34 내지 36 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-TCR scFv - 제2 링커 - TCRβ 불변 영역 - TCRβ 막통과 도메인 - TCRβ 세포내 도메인을 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0368] 구현예 57. 구현예 1 및 34 내지 36 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-TCR scFv - 제2 링커 - TCRɣ 불변 영역 - TCRɣ 막통과 도메인 - TCRɣ 세포내 도메인을 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0369] 구현예 58. 구현예 1 및 34 내지 36 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 항-TCR scFv - 제2 링커 - TCRδ 불변 영역 - TCRδ 막통과 도메인 - TCRδ 세포내 도메인을 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0370] 구현예 59. 구현예 1 및 34 내지 36 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 신호 펩티드 - 제1 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 제2 항-BCMA sdAb - 제2 링커 - 항-CD3ε scFv - 제3 링커 - CD3ε 신호 펩티드가 없는 전장 CD3ε을 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0371] 구현예 60. 구현예 34 내지 59 중 어느 하나에 있어서, 제1, 제2, 및/또는 제3 링커는 임의의 SEQ ID NO: 1 내지 21, 67, 및 68의 서열을 포함하는, 키메라 수용체 폴리펩티드.

[0372] 구현예 61. 구현예 1 내지 60 중 어느 하나의 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 단리된 핵산.

[0373] 구현예 62. 구현예 61의 하나 이상의 핵산을 포함하는 핵산 벡터.

[0374] 구현예 63. 구현예 62에 있어서, 핵산 벡터는 하나 이상의 연결 서열을 통해 연결된 2개 이상의 상기 핵산을 포함하는, 핵산 벡터.

[0375] 구현예 64. 구현예 63에 있어서, 연결 서열은 P2A, T2A, E2A, F2A, BmCPV 2A, 및 BmIFV 2A, 및 내부 리보솜 진입 부위(IRES) 서열을 인코딩하는 핵산으로 구성되는 군으로부터 선택되는, 핵산 벡터.

[0376] 구현예 65. 구현예 62 내지 64 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 제1 신호 펩티드 - 제1 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 제1 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - TCRα 불변 영역 - TCRα 막통과 도메인 - TCRα 세포내 도메인 - P2A - 선택적 제2 신호 펩티드 - 제2 항-BCMA sdAb - 제3 링커 - 제2 항-CD3ε scFv - 제4 링커 - TCRβ 불변 영역 - TCRβ 막통과 도메인 - TCRβ 세포내 도메인을 인코딩하는 핵산을 포함하는 핵산 벡터.

[0377] 구현예 66. 구현예 62 내지 64 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 제1 신호 펩티드 - 제1 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 제1 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - TCRɣ 불변 영역 - TCRɣ 막통과 도메인 - TCRɣ 세포내 도메인 - P2A - 선택적 제2 신호 펩티드 - 제2 항-BCMA sdAb - 제3 링커 - 제2 항-CD3ε scFv - 제4 링커 - TCRδ 불변 영역 - TCRδ 막통과 도메인 - TCRδ 세포내 도메인을 인코딩하는 핵산을 포함하는 핵산 벡터.

[0378] 구현예 67. 구현예 62 내지 64 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 제1 신호 펩티드 - 제1 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 제1 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - TCRα 막통과 도메인 - TCRα 세포내 도메인 - P2A - 선택적 제2 신호 펩티드 - 제2 항-BCMA sdAb - 제3 링커 - 제2 항-CD3ε scFv - 제4 링커 - TCRβ 막통과 도메인 - TCRβ 세포내 도메인을 인코딩하는 핵산을 포함하는 핵산 벡터.

[0379] 구현예 68. 구현예 62 내지 64 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 제1 신호 펩티드 - 제1 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 제1 항-CD3ε scFv - 제2 링커 - TCRɣ 막통과 도메인 - TCRɣ 세포내 도메인 - P2A - 선택적 제2 신호 펩티드 - 제2 항-BCMA sdAb - 제3 링커 - 제2 항-CD3ε scFv - 제4 링커 - TCRδ 막통과 도메인 - TCRδ 세포내 도메인을 인코딩하는 핵산을 포함하는 핵산 벡터.

[0380] 구현예 69. 구현예 62 내지 64 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서 C-말단으로: 선택적 제1 신호 펩티드 - 제1 항-BCMA sdAb - 제1 링커 - 제1 항-TCR scFv - 제2 링커 - TCRɣ 불변 영역 - TCRɣ 막통과 도메인 - TCRɣ 세포내 도메인 - P2A - 선택적 제2 신호 펩티드 - 제2 항-BCMA sdAb - 제3 링커 - 제2 항-TCR scFv - 제4 링커 - TCRδ 불변 영역 - TCRδ 막통과 도메인 - TCRδ 세포내 도메인을 인코딩하는 핵산을 포함하는 핵산 벡터.

[0381] 구현예 70. 구현예 1 내지 60 중 어느 하나의 하나 이상의 키메라 수용체 폴리펩티드를 포함하는 단리된 면역 세포.

[0382] 구현예 71. 구현예 70에 있어서, 면역 세포는 2개 이상의 키메라 수용체 폴리펩티드를 포함하는, 단리된 면역 세포.

[0383] 구현예 72. 구현예 61의 핵산 또는 구현예 62 내지 69 중 어느 하나의 핵산 벡터를 포함하는 단리된 면역 세포.

[0384] 구현예 73. 구현예 70 내지 72 중 어느 하나에 있어서, 단리된 면역 세포는 Tαβ 세포, Tɣδ 세포, 효과기 T 세포, 메모리 T 세포, 세포독성 T 세포, T 헬퍼 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 조절 T 세포(Treg), 종양 침윤

림프구(TIL)로 구성되는 군으로부터 선택되는, 단리된 면역 세포.

[0385] 구현예 74. 구현예 73에 있어서, T 세포인 단리된 면역 세포.

[0386] 구현예 75. 구현예 70 내지 74 중 어느 하나에 있어서, 키메라 항원 수용체(CAR)를 추가로 포함하는 단리된 면역 세포.

[0387] 구현예 76. 구현예 70 내지 75 중 어느 하나에 있어서, 조작된 TCR을 추가로 포함하는 단리된 면역 세포.

[0388] 구현예 77. 구현예 70 내지 76 중 어느 하나의 단리된 면역 세포, 및 선택적으로 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물.

[0389] 구현예 78. 개체에서 질환을 치료하는 방법으로서, 구현예 70 내지 76 중 어느 하나의 면역 세포, 또는 구현예 77의 약학 조성물의 유효량을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[0390] 구현예 79. 구현예 78에 있어서, 약학 조성물은 정맥내, 종양내, 또는 피하 투여되는, 방법.

[0391] 구현예 80. 구현예 78 또는 79에 있어서, 질환은 암인, 방법.

[0392] 구현예 81. 구현예 80에 있어서, 암은 급성 백혈병, 만성 백혈병, 다발 골수종(MM), 골수형성이상 증후군(MDS), 골수증식성 신생물(MPN), 만성 골수 백혈병(CML), 및 모구 형질세포양 수지상 세포 신생물(BPDCN)로 구성되는 군으로부터 선택되는, 방법.

[0393] 구현예 82. 구현예 81에 있어서, 급성 백혈병은 급성 골수 백혈병(AML), B-세포 급성 림프 백혈병(BALL), T-세포 급성 림프 백혈병(TALL), 및 급성 림프 백혈병(ALL)으로 구성되는 군으로부터 선택되는, 방법.

[0394] 구현예 83. 구현예 81에 있어서, 만성 백혈병은 만성 골수성 백혈병(CML) 또는 만성 림프구 백혈병(CLL)인, 방법.

[0395] **실시예**

[0396] **실시예 1. 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현하는 면역 세포의 제조 및 특성규명**

[0397] 키메라 수용체 폴리펩티드 작제물의 작제

[0398] N'에서 C'으로: 신호 펩티드, BCMA를 인식하는 단일 도메인 항체(sdAb)(SEQ ID NO: 26), 제1 GS 링커(SEQ ID NO: 3), CD3을 인식하는 scFv(UCHT-1)(SEQ ID NO: 24), 제2 GS 링커(SEQ ID NO: 3), 및 CD3ε(SEQ ID NO: 28), CD3γ(SEQ ID NO: 29), 및 CD3δ(SEQ ID NO: 30)로부터 선택되는 TCR 서브유닛의 사슬 전체(full chain)(세포외, 막통과, 및 세포내 도메인을 포함함)를 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드를 설계하고 작제하였다(이후 본원에서 각각 "sdAbBCMA-항-CD3 scFv-e"(SEQ ID NO: 43), "sdAbBCMA-항-CD3 scFv-g"(SEQ ID NO: 44), 및 "sdAbBCMA-항-CD3 scFv-d"(SEQ ID NO: 45)로 나타냄). 일례로서 도 16a를 참고한다. BCMA(SEQ ID NO: 26)를 인식하는 일렬 sdAb를 갖는 키메라 수용체 폴리펩티드를 또한 작제하였고, 본 키메라 수용체 폴리펩티드는 이후 본원에서 "일렬 sdAbBCMA-항-CD3 scFv-e"(SEQ ID NO: 61)로 나타내며, N'에서 C'으로: 신호 펩티드, BCMA를 인식하는 제1 sdAb(SEQ ID NO: 26), 제1 GS 링커(SEQ ID NO: 1), BCMA를 인식하는 제2 sdAb(SEQ ID NO: 26), 제2 GS 링커(SEQ ID NO: 3), CD3을 인식하는 scFv(UCHT-1)(SEQ ID NO: 24), 제3 GS 링커(SEQ ID NO: 3), 및 CD3ε의 사슬 전체(SEQ ID NO: 28)를 포함한다. TCR 서브유닛 CD3ε, CD3γ, 또는 CD3δ의 세포외 도메인을 제거하기 위해 제2 세트의 키메라 수용체 폴리펩티드를 작제하였고, 본 키메라 수용체 폴리펩티드는 N'에서 C'으로: 신호 펩티드, BCMA를 인식하는 단일 도메인 항체(sdAb)(SEQ ID NO: 26), 제1 GS 링커(SEQ ID NO: 3), CD3을 인식하는 scFv(UCHT-1)(SEQ ID NO: 24), 제2 GS 링커(SEQ ID NO: 1), CD8 힌지 영역(SEQ ID NO: 31), 및 CD3ε(즉, "se"(SEQ ID NO: 40)), CD3γ(즉, "sg"(SEQ ID NO: 41)), 및 CD3δ(즉, "sd"(SEQ ID NO: 42))로부터 선택되는 TCR 서브유닛의 막통과 도메인 및 세포내 도메인을 포함하며; 이후 본원에서 각각 "sdAbBCMA-항-CD3 scFv-se"(SEQ ID NO: 46), "sdAbBCMA-항-CD3 scFv-sg"(SEQ ID NO: 47), 및 "sdAbBCMA-항-CD3 scFv-sd"(SEQ ID NO: 48)로 나타낸다). 일례로서 도 16b를 참고한다.

[0399] 대응하는 가변 영역이 없는 TCRα/β/γ/δ 서브유닛을 작제하였고, N'에서 C'으로: 대응하는 TCR 서브유닛의 불변 영역 - 대응하는 TCR 서브유닛의 막통과 도메인 - 이후 본원에서 각각 "taC"(SEQ ID NO: 32), "tbC"(SEQ ID NO: 33), "tgC"(SEQ ID NO: 36), 및 "tdC"(SEQ ID NO: 37)로 나타내는, 대응하는 TCR 서브유닛의 세포내 도메인. BCMA를 인식하는 sdAb(SEQ ID NO: 26), CD3을 인식하는 scFv(UCHT-1)(SEQ ID NO: 24), 및 taC(SEQ ID NO: 32) 및 tbC(SEQ ID NO: 33), 또는 tgC(SEQ ID NO: 36) 및 tdC(SEQ ID NO: 37)를 포함하는 키메라 수용체

폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 작제물을 설계하고 작제하였다(이후 본원에서 각각 "sdAbBCMA-항-CD3 scFv-taC/tbC"(SEQ ID NO: 49), 및 "sdAbBCMA-항-CD3 scFv-tgC/tdC"(SEQ ID NO: 50)로 나타냄). 간략하게, sdAbBCMA-항-CD3 scFv-taC/tbC(SEQ ID NO: 49)는 N'에서 C'으로: [제1 신호 펩티드, BCMA를 인식하는 제1 sdAb(SEQ ID NO: 26), 제1 GS 링커(SEQ ID NO: 67), CD3을 인식하는 제1 scFv(UCHT-1)(SEQ ID NO: 24), 제2 GS 링커(SEQ ID NO: 3), taC(SEQ ID NO: 32)] - P2A(SEQ ID NO: 66) - [제2 신호 펩티드, BCMA를 인식하는 제2 sdAb(SEQ ID NO: 26), 제3 GS 링커(SEQ ID NO: 67), CD3을 인식하는 제2 scFv(UCHT-1)(SEQ ID NO: 24), 제4 GS 링커(SEQ ID NO: 3), tbC(SEQ ID NO: 33)]를 포함한다. sdAbBCMA-항-CD3 scFv-tgC/tdC(SEQ ID NO: 50)는 N'에서 C'으로: [제1 신호 펩티드, BCMA를 인식하는 제1 sdAb(SEQ ID NO: 26), 제1 GS 링커(SEQ ID NO: 67), CD3을 인식하는 제1 scFv(UCHT-1)(SEQ ID NO: 24), 제2 GS 링커(SEQ ID NO: 3), tgC(SEQ ID NO: 36)] - P2A(SEQ ID NO: 66) - [제2 신호 펩티드, BCMA를 인식하는 제2 sdAb(SEQ ID NO: 26), 제3 GS 링커(SEQ ID NO: 67), CD3을 인식하는 제2 scFv(UCHT-1)(SEQ ID NO: 24), 제4 GS 링커(SEQ ID NO: 3), tdC(SEQ ID NO: 37)]를 포함한다.

[0400] 대응하는 세포외 도메인이 없는 TCRα/β/ɣ/δ 서브유닛을 작제하였고, N'에서 C'으로: 대응하는 TCR 서브유닛의 막통과 도메인 - 이후 본원에서 각각 "sta"(SEQ ID NO: 34), "stb"(SEQ ID NO: 35), "stg"(SEQ ID NO: 38), 및 "std"(SEQ ID NO: 39)로 나타내는, 대응하는 TCR 서브유닛의 세포내 도메인. 상기 논의된 바와 유사한 구성을 갖지만 TCRαβ 또는 TCRɣδ 서브유닛의 세포외 도메인이 없는 제2 세트의 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 작제물을 또한 제조하였다(이후 본원에서 각각 "sdAbBCMA-항-CD3 scFv-sta/stb"(SEQ ID NO: 59) 및 "sdAbBCMA-항-CD3 scFv-stg/std"(SEQ ID NO: 60)로 나타냄). 간략하게, sdAbBCMA-항-CD3 scFv-sta/stb(SEQ ID NO: 59)는 N'에서 C'으로: [제1 신호 펩티드, BCMA를 인식하는 제1 sdAb(SEQ ID NO: 26), 제1 GS 링커(SEQ ID NO: 67), CD3을 인식하는 제1 scFv(UCHT-1)(SEQ ID NO: 24), 제2 GS 링커(SEQ ID NO: 3), sta(SEQ ID NO: 34)] - P2A(SEQ ID NO: 66) - [제2 신호 펩티드, BCMA를 인식하는 제2 sdAb(SEQ ID NO: 26), 제3 GS 링커(SEQ ID NO: 67), CD3을 인식하는 제2 scFv(UCHT-1)(SEQ ID NO: 24), 제4 GS 링커(SEQ ID NO: 3), stb(SEQ ID NO: 35)]를 포함한다. sdAbBCMA-항-CD3 scFv-stg/std(SEQ ID NO: 60)는 N'에서 C'으로: [제1 신호 펩티드, BCMA를 인식하는 제1 sdAb(SEQ ID NO: 26), 제1 GS 링커(SEQ ID NO: 67), CD3을 인식하는 제1 scFv(UCHT-1)(SEQ ID NO: 24), 제2 GS 링커(SEQ ID NO: 3), stg(SEQ ID NO: 38)] - P2A(SEQ ID NO: 66) - [제2 신호 펩티드, BCMA를 인식하는 제2 sdAb(SEQ ID NO: 26), 제3 GS 링커(SEQ ID NO: 67), CD3을 인식하는 제2 scFv(UCHT-1)(SEQ ID NO: 24), 제4 GS 링커(SEQ ID NO: 3), std(SEQ ID NO: 39)]를 포함한다. 일례로서 도 16d를 참고한다.

[0401] BCMA를 인식하는 sdAb(SEQ ID NO: 26), TCR 불변 도메인을 인식하는 TCR scFv(B1.1 모노클로날 항-TCRɣ/δ Ab; SEQ ID NO: 27), 및 tgC(SEQ ID NO: 36) 및 tdC(SEQ ID NO: 37)를 포함하는 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 작제물을 설계하고 작제하였으며, 이후 본원에서 "sdAbBCMA-항-TCR Ab-tgC/tdC"(SEQ ID NO: 64)로 나타낸다. 간략하게, sdAbBCMA-항-TCR Ab-tgC/tdC(SEQ ID NO: 64)는 N'에서 C'으로: [제1 신호 펩티드, BCMA를 인식하는 제1 sdAb(SEQ ID NO: 26), 제1 GS 링커(SEQ ID NO: 4), TCR 불변 도메인을 인식하는 제1 TCR 항체(SEQ ID NO: 27), 제2 GS 링커(SEQ ID NO: 3), tgC(SEQ ID NO: 36)] - P2A(SEQ ID NO: 66) - [제2 신호 펩티드, BCMA를 인식하는 제2 sdAb(SEQ ID NO: 26), 제3 GS 링커(SEQ ID NO: 4), TCR 불변 도메인을 인식하는 제2 TCR 항체(SEQ ID NO: 27), 제4 GS 링커(SEQ ID NO: 3), tdC(SEQ ID NO: 37)]를 포함한다. 일례로서 도 16c를 참고한다.

[0402] 상기 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 인 하우스 생성된 EF1α 프로모터의 제어 하에 렌티바이러스 벡터(pLVX-EF1A) 내로 클로닝하였다. 간략하게, H1V-1-기반 렌티바이러스 벡터 pLVX-Puro(Clontech #632164) 내의 다중 클로닝 부위(MCS) 및 퓨로마이신 내성 유전자의 바로 상류에 위치한 구성적으로 활성인 인간 사이토메갈로바이러스 최조기 프로모터(PCMV IE)를 EcoRI 및 BamHI에 의해 인간 연장 인자 1α 프로모터(hEF1α)로 대체하고, 이후 본원에서 pLVX-EF1A 렌티바이러스 벡터로 나타낸다.

[0403] 렌티바이러스 벡터의 패키징

[0404] pMDLg/pRRE(Addgene#12251), pRSV-Rev(Addgene#12253), 및 pMD2.G(Addgene#12259)를 포함하는 렌티바이러스 패키징 플라스미드 혼합물을 폴리에테르이미드(PEI)와 사전-최적화된 비로 상기 키메라 수용체 폴리펩티드를 인코딩하는 대응하는 핵산을 운반하는 pLVX-EF1A 렌티바이러스 벡터와 사전-혼합한 후, 적절히 혼합하고 5분 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 이어서 전달감염 혼합물을 293-T 세포에 적가하고 온화하게 혼합하였다. 그 후, 세포를 37℃ 및 5% CO2 세포 인큐베이터에서 하룻밤 동안 인큐베이션하였다. 다음 날, 10분 동안 4℃, 500 g에서 원심분리 후 상청액을 수집하였다.

[0405] 상청액을 0.45 ㎛ PES 필터를 통해 여과한 후, 초원심분리로 농축하였다. 초원심분리 후, 상청액을 조심스럽게 폐기하고 바이러스 펠렛을 사전-냉각된 DPBS로 조심스럽게 헹궜다. 이어서 바이러스의 농도를 측정하였다. 바이러스를 적절히 분취한 후, 즉시 -80℃에서 보관하였다. 바이러스 역가를 T 세포주 상에서 기능적 형질도입에 의해 결정하였다.

[0406] T 세포 제조

[0407] 백혈구를 R10 배지로부터 수집한 후, 1:1(v/v) 비로 0.9% NaCl 용액과 혼합하였다. 3 ㎖ lymphoprep 배지를 15 ㎖ 원심분리 튜브에 첨가한 후, 6 ㎖의 희석된 림프구 혼합물을 lymphoprep의 상부 층으로 천천히 첨가하였다. 림프구 혼합물을 20℃에서 중단 없이 30분 동안 800 g에서 원심분리하였다. 이어서 림프구 백혈구연층을 200 ㎕ 피펫으로 수집하였다. 수확된 분획을 0.9% NaCl 또는 R10으로 적어도 6배 희석하여 용액의 밀도를 감소시켰다. 이어서 수확된 분획을 20℃에서 10분 동안 250 g에서 원심분리하였다. 상청액을 완전 흡입하고, 10 ㎖의 R10을 세포 펠렛에 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 10분 동안 250 g에서 추가 원심분리하였다. 그 후, 상청액을 흡입하였다. 100 IU/㎖ IL-2를 포함하는 2 ㎖ 37℃ 사전-가온된 R10을 세포 펠렛에 첨가하고, 세포 펠렛을 부드럽게 재현탁하였다. 이어서 세포수를 계수하고, PBMC 샘플을 후속 실험을 위해 준비시켰다.

[0408] 인간 T 세포를 수동 프로토콜에 따라, Miltenyi Pan T 세포 단리 키트(Cat#130-096-535)를 사용하여 PBMC로부터 정제하였다. 제조된 T 세포를 이후 인간 T 세포 활성화/증식 키트(Milteny#130-091-441)로 48시간 동안 사전-활성화하였다. 2개 세포 당 1개의 로딩된 항-바이오틴 MACSiBead 입자(비드-대-세포 비 1:2)를 사용하여 T 세포의 최적 활성화를 달성한다.

[0409] T 세포 전달감염

[0410] 사전-활성화 T 세포를 수집하고 최종 농도 300 IU/㎖ IL-2를 함유하는 1640 배지 중에 현탁하였다/재현탁하였다. 렌티바이러스를 동일한 배지로 MOI = 5로 희석하였다. 1E+06 사전-활성화 T 세포를 1 h 동안 1000 g, 32℃에서 원심분리하며 8 ㎍/㎖ 폴리브렌의 존재 하에 희석된 렌티바이러스로 형질도입하였다. 이어서 형질도입된 세포를 적합한 조건 하에 트랜스유전자 발현을 위해 세포 배양 인큐베이터로 전달하였다. 다음 날, 형질도입된 세포를 원심분리하고 신선 1640 배지(300 IU/㎖ IL-2가 보충됨)로 대체하고, 세포 농도를 2일마다 측정하고, 신선 1640 배지(300 IU/㎖ IL-2가 보충됨)를 첨가하여 T 세포 증식을 계속하였다. 키메라 수용체 폴리펩티드를 발현하는 T 세포를 "STS-T 세포"로 나타낸다.

[0411] 세포 세포독성 검정 - 락테이트 탈수소효소(LDH) 검정

[0412] STS-T 세포의 세포독성을 6시간 내지 24시간 공동-배양 검정에서 결정하였다. 실험에서, STS-T 세포 또는 전달감염되지 않은 T 세포(UnT)를 원심분리에 의해 수집한 후, 1.25% 열 불활성화된 FBS(Invitrogen)를 함유하는 1640 페놀 레드 프리 배지(phenol red free medium)(Invitrogen)에 의해 요망되는 농도로 희석하였다. 표적 항원(즉, BCMA)의 강력한 발현을 갖는 표적 세포, 예컨대 CHO-K1/BCMA 세포(전장 인간 BCMA 단백질을 구성적으로 발현하는 인 하우스 조작된 CHO 세포주) 또는 RPMI-8226 세포(다발 골수종 세포주, ATCC, Cat.#CRM-CCL-155, Lot#63990046). NCI-H929 세포(골수종 세포주, ATCC, Cat.# CRL-9068, Lot# 61685273)를 사용하였다. STS-T 세포 및 표적 세포를 96웰 플레이트에서 6시간 내지 24시간 동안 37℃에서 상이한 효과기 대 표적 비(E:T)로 공동-배양하였다. 추가적인 웰은 검정 완충액 단독(1640 페놀 레드 프리 배지 + 1.25% hiFBS), 표적 세포 단독(T), 효과기 세포 단독(E), 및 표적 세포의 최대 방출(triton-X 100의 1% 용액을 포함하는 표적 세포)을 함유하였다. 각각의 조건을 3개씩 수행하고, 표적 세포 상에서 STS-T 세포의 세포독성을 LDH 검정 키트(Roche, Cat. # 11644793001)에 의해 검출하였다. 6시간 내지 24시간 동안 공동-배양 후, 검정 플레이트를 원심분리하고, 상청액을 새로운 96-웰 플레이트로 옮겼다. 동일한 부피의 LDH 검정 시약을 제조업체의 매뉴얼에 따라 상청액을 함유하는 각각의 웰 내로 첨가하였다. 반응을 15℃ 내지 25℃에서 약 30분 동안 인큐베이션하였다. 이어서 492 nm 및 650 nm에서의 흡광도를 FlexStation® 판독기(Molecular Devices)를 사용하여 측정하였다. 종양 세포 용해 백분율을 하기 공식을 사용하여 계산하였다:

[0413] 표적 세포 용해% = $(OD_{E:T} - OD_T - OD_E + OD_{검정\ 완충액})/(OD_{최대\ 방출} - OD_T)*100$.

[0414] 세포 세포독성 검정 - 루시퍼라제 검정

[0415] STS-T 세포의 세포독성을 6시간 내지 24시간 공동-배양 검정에서 결정하였다. 실험에서, STS-T 세포 또는 전달감염되지 않은 T 세포(UnT)를 원심분리에 의해 수집한 후, 1.25% 열 불활성화된 FBS(Invitrogen)를 포함하는 1640 페놀 레드 프리 배지(Invitrogen)에 의해 요망되는 농도로 희석하였다. BCMA 및 루시퍼라제의 강력한 발현

을 갖는 종양 세포, 예컨대 NCI-H929-Luc 세포(골수종 세포주, ATCC, Cat.# CRL-9068, Lot# 61685273)를 사용하였다. STS-T 세포 및 표적 세포를 96웰 플레이트에서 6시간 내지 24시간 동안 37℃에서 상이한 효과기 대 표적 비(E:T)로 공동-배양하였다. 추가적인 웰에는 표적 세포 단독(T) 및 표적 세포의 최대 방출(triton-X 100의 1% 용액을 포함하는 표적 세포)을 로딩하였다. 각각의 조건을 3개씩 수행하고, 표적 세포 상에서 STS-T 세포의 세포독성을 One-Glo 검정 키트(Promega, Cat. # E6110)에 의해 검출하였다.

[0416] 공동-배양 후, 검정 플레이트를 짧게 원심분리(상청액을 제거)한 후, 동일 부피(배지와 동일)의 One-Glo 검정 시약을 제조업체의 매뉴얼에 따라 세포를 함유하는 각각의 웰 내에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 약 3분 동안 인큐베이션하였다. 이어서 루시퍼라제 신호를 PHERAstar® 플러스 판독기(BMG labtech)를 사용하여 측정하였다. 종양 세포 용해 백분율은 하기 공식을 사용하여 계산하였다:

[0417] 표적 세포 용해% =(1 - ($RLU_{E:T}$ - $RLU_{최대\ 방출}$)/(RLU_{T} - $RLU_{최대\ 방출}$))*100.

[0418] 사이토카인 방출 검출

[0419] 세포독성 검정에서 검정 플레이트로부터 전달된 상청액을 사이토카인 방출 분석을 위해 수집하였다. 상청액을 새로운 96웰 플레이트로 옮긴 후, HTRF® 시약(인간 IFN 감마 키트, Cisbio, Cat#62HIFNGPEH)을 INFɣ 방출의 검출을 위해 각각의 웰 내로 첨가하였다. IFNɣ 표준(IFN 감마 키트로부터)을 사용하여 IFNɣ의 양을 결정하였다. HTRF 공여체 및 수신체로 표지된 항체를 사전-혼합하고 단일 분배 단계에서 첨가하였다.

[0420] 보통, 4 파라미터 로지스틱(4PL) 곡선이 ELISA 표준 곡선의 피팅을 위해 권장된다. 상기 회귀는 선형 분석보다 넓은 범위의 농도에 걸쳐 알려지지 않은 샘플의 정확한 측정을 가능하게 하여, 이를 사이토카인 방출과 같은 생물학적 시스템의 분석에 이상적으로 적합하게 만든다.

[0421] **실시예 2. STS-T 세포의 세포 세포독성 및 사이토카인 방출 검정**

[0422] 실시예 1에 기재된 STS-T 세포(또는 전달감염되지 않은 T 세포(UnT), 대조군) 및 표적 세포를 원심분리에 의해 수집한 후, 검정 완충액(1640 페놀 레드 프리 배지 + 1.25% hiFBS)으로 요망되는 농도로 희석하였다. 이어서 STS-T 세포(또는 대조군 UnT) 및 RPMI-8226 세포(다발 골수종 세포주)를 96웰 플레이트에서 20시간 동안 37℃에서 1.25의 E:T로 공동-배양하였다. 공동-배양 후 상청액을 LDH 방출 및 IFNɣ 분비의 검출을 위해 각각의 웰로부터 전달하였다. 상세한 방법은 실시예 1에 기재된다.

[0423] 도 10a 및 도 10b는 sdAbBCMA-항-CD3 scFv-e, sdAbBCMA-항-CD3 scFv-g, 및 sdAb BCMA-항 CD3 scFv-d를 발현하는 STS-T 세포를 포함하는, RPMI-8226 세포(다발 골수종 세포주, ATCC, Cat.#CRM-CCL-155, Lot#63990046) 상의 다양한 STS-T 세포의 세포 사멸 검정 결과를 제공한다. 도 10a 및 도 10b에 나타낸 바와 같이, sdAbBCMA-항-CD3 scFv-e, sdAbBCMA-항-CD3 scFv-g, 및 sdAbBCMA-항-CD3 scFv-d는 모두, 전달감염되지 않은 T 세포(UnT)에 비해 RPMI-8226 세포(다발 골수종 세포주, ATCC, Cat.#CRM-CCL-155, Lot#63990046) 상의 유의미한 세포독성 및 IFNɣ 방출에 대한 강력한 유도를 나타냈고, 이들 중 sdAbBCMA-항-CD3 scFv-e가 가장 강력한 세포독성(도 10a) 및 IFNɣ 방출(도 10b)을 나타냈다.

[0424] 도 11a 및 도 11b는 sdAbBCMA-항-CD3 scFv-se, sdAbBCMA-항-CD3 scFv-sg, 및 sdAbBCMA-항-CD3 scFv-sd를 발현하는 STS-T 세포를 포함하는, RPMI-8226 세포 상의 다양한 STS-T 세포의 세포 사멸 검정 결과를 제공한다. 도 11a 및 도 11b에 나타낸 바와 같이, sdAbBCMA-항-CD3 scFv-se, sdAbBCMA-항-CD3 scFv-sg, 및 sdAbBCMA-항-CD3 scFv-sd는 모두, 전달감염되지 않은 T 세포(UnT)에 비해 RPMI-8226 세포 상의 유의미한 세포독성 및 IFNɣ 방출에 대한 강력한 유도를 나타냈다.

[0425] 이들 결과는 CD3ε/CD3ɣ/CD3δ의 세포외 도메인을 갖거나 갖지 않는 키메라 수용체 폴리펩티드가 표적 종양 세포 상의 세포독성 및 사이토카인 방출 둘 모두를 유도하는 데 효과적임을 실증한다.

[0426] 도 13은 NCI-H929-Luc 세포 상의 sdAbBCMA-항-TCR Ab-tgC/tdC를 발현하는 STS-T 세포(NCI-H929 세포 상의 인하우스 제조된 루시퍼라제 발현 안정 세포주)의 세포 사멸 검정 결과를 나타낸다. 도 13에 나타낸 바와 같이, sdAbBCMA-항-TCR Ab-tgC/tdC는 전달감염되지 않은 T 세포에 비해 표적 종양 세포 상에서 유의미한 세포독성을 나타냈다.

[0427] 도 14는 CHO-K1/BCMA 세포 상의 sdAbBCMA-항-CD3 scFv-sta/stb를 발현하는 STS-T 세포(전장 인간 BCMA 단백질을 구성적으로 발현하는 인 하우스 조작된 CHO 세포주)의 세포 사멸 검정 결과를 나타낸다. 도 14에 나타낸 바와 같이, sdAbBCMA-항-CD3 scFv-sta/stb는 전달감염되지 않은 T 세포에 비해 표적 종양 세포 상에서 유의미한

세포독성을 나타냈다.

[0428] 이들 결과는 TCRα/β/γ/δ의 불변 도메인을 갖거나 갖지 않는 키메라 수용체 폴리펩티드 둘 모두가 표적 종양 세포 상에서 세포독성을 유도하는 데 효과적임을 실증한다.

[0429] 도 15는 CHO-K1/BCMA 세포(전장 인간 BCMA 단백질을 구성적으로 발현하는 인 하우스 조작된 CHO 세포주) 상의 일렬 sdAbBCMA-항-CD3 scFv-e를 발현하는 STS-T 세포의 세포 사멸 검정 결과를 나타낸다. 도 15에 나타낸 바와 같이, 일렬 sdAbBCMA-항-CD3 scFv-e는 전달감염되지 않은 T 세포에 비해 표적 종양 세포 상에서 유의미한 세포독성을 나타냈다.

[0430] **실시예 3. STS-T 세포에서의 TCR 및 CD3 발현**

[0431] 실시예 1로부터의 sdAbBCMA-항-CD3 scFv-sd(SEQ ID NO: 48)를 작제하고 T 세포에서 발현하였다. 형질도입 후 5일차에, T 세포를 수집하고 외인성 수용체 발현의 검출을 위해 BCMA 단백질(인간 BCMA 단백질 Fc 태그, ACRO, Cat#BC7-H5254), 내인성 TCR 발현의 경우에는 항-TCRα/β(Biolegend, Cat#306710), 및 내인성 CD3 발현의 경우에는 항-CD3 항체(Biolegend, Cat#300439)로 염색하였다. 도 12에 나타낸 바와 같이, 전달감염되지 않은 T 세포(UnT)에 비해, sdAbBCMA-항-CD3 scFv-sd는 전달감염되지 않은 T 세포와 같은 내인성 TCR α/β 및 내인성 CD3의 발현 수준을 유지하였다. 이는 본 발명의 키메라 수용체 폴리펩티드가 내인성 TCR 발현 및/또는 기능에 영향을 미치지 않았음을 실증한다.

[0432] **서열 목록**

[0433] **SEQ ID NO: 1(링커)**

[0434] GGGGS

[0435] **SEQ ID NO: 2(링커)**

[0436] GGGGSGGGGS

[0437] **SEQ ID NO: 3(링커)**

[0438] GGGGSGGGGSGGGGS

[0439] **SEQ ID NO: 4(링커)**

[0440] GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS

[0441] **SEQ ID NO: 5(링커)**

[0442] GGSGGS

[0443] **SEQ ID NO: 6(링커)**

[0444] SGGGGS

[0445] **SEQ ID NO: 7(링커)**

[0446] GRAGGGGAGGGG

[0447] **SEQ ID NO: 8(링커)**

[0448] GRAGGG

[0449] **SEQ ID NO: 9(링커; n은 적어도 1의 정수임)**

[0450] (G)n

[0451] **SEQ ID NO: 10(링커; n은 적어도 1의 정수임)**

[0452] (GS)n

[0453] **SEQ ID NO: 11(링커; n은 적어도 1의 정수임)**

[0454] (GSGGS)n

[0455] **SEQ ID NO: 12(링커; n은 적어도 1의 정수임)**

[0456] (GGGS)n

[0457] SEQ ID NO: 13(링커; n은 적어도 1의 정수임)

[0458] (GGGGS)n

[0459] SEQ ID NO: 14(링커)

[0460] GG

[0461] SEQ ID NO: 15(링커)

[0462] GGSG

[0463] SEQ ID NO: 16(링커)

[0464] GGSGG

[0465] SEQ ID NO: 17(링커)

[0466] GSGSG

[0467] SEQ ID NO: 18(링커)

[0468] GSGGG

[0469] SEQ ID NO: 19(링커)

[0470] GGGSG

[0471] SEQ ID NO: 20(링커)

[0472] GSSSG

[0473] SEQ ID NO: 21(IgG4-Fc-링커)

[0474] ESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV
DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0475] SEQ ID NO: 22(항-CD3 sdAb)

[0476] QVKLEESGGGLVQAGGSLRVSCTASGRTFDTMGWFRQAPGKEREFVAAVRWSSGNTLYGNTV
KGRFTISRDTATNTVYLQMSSLKHEDTAVYYCAARVGGRGAADHWGQGTQVTVSS

[0477] SEQ ID NO: 23(항-CD3 sdAb)

[0478] QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSRAVGWFRQAPGKERQFVAAIDSGGGETGYADS
VKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAVADLLVTWPRAYKYWGQGTQVTVSS

[0479] SEQ ID NO: 24(항-CD3 scFv(UCHT1))

[0480] MDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIRNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSKFSG
SGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFAGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE
VQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNWVKQSHGKNLEWMGLINPYKGVSTYNQK
FKDKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSEDSAVYYCARSGYYGDSDWYFDVWGQGTTLTVFS

[0481] SEQ ID NO: 25(MMP 서열)

[0482] PLGLAG

[0483] SEQ ID NO: 26(항-BCMA sdAb)

[0484] EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKEREFVAAISLSPTLAYYAESVKGR
FTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRPDYWGQGTQVTVSS

[0485] SEQ ID NO: 27(항-TCRγ/δ Ab)

QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKISDYTFSNSWMNWVKQRPGQGLEWIGRIYPGDGDTKYNGEF
KAKATLTADKSARTAYMQLNNLTSVDSAVYFCARWERYDGGFTYWGQGTLVTVSPGGGGSGG
GGSGGGGSDIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSYLSWYQQKQGKSPQLLVYYANTLAE
GVPSRFSGSGYGTQFSLKINSLQPVDFGNYYCQHHYGLPPTFGGGTKLEIK

[0486]

[0487] SEQ ID NO: 28(CD3ε; CD3ε 세포외 도메인은 밑줄침; 신호 펩티드는 음영 처리함)

MQSGTHWRVLGLCLLSVGVWGQDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDK
NIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDV
MSVATIVIVDICITGGLLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPPVPNPDYEPIR
KGQRDLYSGLNQRRI

[0488]

[0489] SEQ ID NO: 29(CD3γ; CD3γ 세포외 도메인은 밑줄침; 신호 펩티드는 음영 처리함)

MEQGKGLAVLILAIILLQGTLAQSIKGNHLVKVYDYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFKDGKMIGF
LTEDKKKWNLGSNAKDPRGMYQCKGSQNKSKPLQVYYRMCQNCIELNAATISGFLFAEIVSIFV
LAVGVYFIAGQDGVRQSRASDKQTLLPNDQLYQPLKDREDDQYSHLQGNQLRRN

[0490]

[0491] SEQ ID NO: 30(CD3δ; CD3δ 세포외 도메인은 밑줄침; 신호 펩티드는 음영 처리함)

MEHSTFLSGLVLATLLSQVSPFKIPIEELEDRVFVNCNTSITWVEGTVGTLLSDITRLDLGKRILDP
RGIYRCNGTDIYKDKESTVQVHYRMCQSCVELDPATVAGIIVTDVIATLLLALGVFCFAGHETGR
LSGAADTQALLRNDQVYQPLRDRDDAQYSHLGGNWARNK

[0492]

[0493] SEQ ID NO: 31(CD8 힌지)

[0494] TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD

[0495] SEQ ID NO: 32(taC; 막통과 도메인 및 세포내 도메인은 굵게 표시함)

PNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAV
AWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLS**VIGFRILLLKVAG**

[0496] **FNLLMTLRLWSS**

[0497] SEQ ID NO: 33(tbC; 막통과 도메인 및 세포내 도메인은 굵게 표시함)

EDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLK
EQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG
RADCGFTSVSYQQGVLSATILYE**ILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF**

[0498]

[0499] SEQ ID NO: 34(sta; TCRα의 막통과 도메인 및 세포내 도메인)

[0500] VIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS

[0501] SEQ ID NO: 35(stb; TCRα의 막통과 도메인 및 세포내 도메인)

[0502] ILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF

[0503] SEQ ID NO: 36(tgC; 막통과 도메인 및 세포내 도메인은 굵게 표시함)

DKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNTMKTN
DTYMKFSWLTVPEKSLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLL
QLTNTSA**YYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS**

[0504]

[0505] SEQ ID NO: 37(tdC; 막통과 도메인 및 세포내 도메인은 굵게 표시함)

SQPHTKPSVFVMKNGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKLGKYEDS
NSVTCSVQHDNKTVHSTDFEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTV
LGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFL

[0506]

[0507] SEQ ID NO: 38(stg; TCRγ의 막통과 도메인 및 세포내 도메인)

[0508] YYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS

[0509] SEQ ID NO: 39(std; TCR δ의 막통과 도메인 및 세포내 도메인)

[0510] LGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFL

[0511] SEQ ID NO: 40(se; 세포외 도메인을 갖지 않는 CD3 ε)

[0512] VMSVATIVIVDICITGGLLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPPVPNPDYEP IRKGQRDLYSGLNQRRI

[0513] SEQ ID NO: 41(sg; 세포외 도메인을 갖지 않는 CD3 γ)

[0514] GFLFAEIVSIFVLAVGVYFIAGQDGVRQSRASDKQTLLPNDQLYQPLKDREDDQYSHLQGNQLR RN

[0515] SEQ ID NO: 42(sd; 세포외 도메인을 갖지 않는 CD3 δ)

[0516] GIIVTDVIATLLLALGVFCFAGHETGRLSGAADTQALLRNDQVYQPLRDRDDAQYSHLGGNWA RNK

[0517] SEQ ID NO: 43(sdAbBCMA-항-CD3 scFv-e; BCMA sdAb는 밑줄침; 항-CD3 scFv는 굵게 표시함; CD3 ε은 이탤릭체로 표시함; 신호 펩티드 서열은 음영 처리함; 링커는 사각형으로 표시함)

[0518] MQSGTHWRVLGLCLLSVGVWGQEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGK EREFVAAISLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRP DYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS**MDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIRNYL NWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSKFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLP WTFAGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYS FTGYTMNWVKQSHGKNLEWMGLINPYKGVSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELLSLT SEDSAVYYCARSGYYGDSDWYFDVWGQGTTLTVFS**GGGGSGGGGSGGGGS*DGNEEMGGITQ TPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGS KPEDANFYLYLRARVCENCMEMDVMSVATIVIVDICITGGLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGR QRGQNKERPPPVPNPDYEPIRKGQRDLYSGLNQRRI*

[0519] SEQ ID NO: 44(sdAbBCMA-항-CD3 scFv-g; BCMA sdAb는 밑줄침; 항-CD3 scFv는 굵게 표시함; CD3 γ는 이탤릭체로 표시함; 신호 펩티드 서열은 음영 처리함; 링커는 사각형으로 표시함)

[0520] MEQGKGLAVLILAIILLQGTLAEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKER EFVAAISLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRPDY WGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS**MDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIRNYLN WYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSKFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPW TFAGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSF TGYTMNWVKQSHGKNLEWMGLINPYKGVSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELLSLTS EDSAVYYCARSGYYGDSDWYFDVWGQGTTLTVFS**GGGGSGGGGSGGGGS*QSIKGNHLVKVY DYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFKDGKMIGFLTEDKKKWNLGSNAKDPRGMYQCKGSQNKSKPLQVY YRMCQNCIELNAATISGFLFAEIVSIFVLAVGVYFIAGQDGVRQSRASDKQTLLPNDQLYQPLKDREDD QYSHLQGNQLRRN*

[0521] SEQ ID NO: 45(sdAbBCMA-항-CD3 scFv-d; BCMA sdAb는 밑줄침; 항-CD3 scFv는 굵게 표시함; CD3 δ는 이탤릭체로 표시함; 신호 펩티드 서열은 음영 처리함; 링커는 사각형으로 표시함)

[0522] MQSGTHWRVLGLCLLSVGVWGQEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGK EREFVAAISLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRP DYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS**MDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIRNYL NWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSKFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLP WTFAGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYS FTGYTMNWVKQSHGKNLEWMGLINPYKGVSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELLSLT SEDSAVYYCARSGYYGDSDWYFDVWGQGTTLTVFS**GGGGSGGGGSGGGGS*FKIPIEELEDRV FVNCNTSITWVEGTVGTLLSDITRLDLGKRILDPRGIYRCNGTDIYKDKESTVQVHYRMCQSCVELDPA TVAGIIVTDVIATLLLALGVFCFAGHETGRLSGAADTQALLRNDQVYQPLRDRDDAQYSHLGGNWARN K*

[0523] SEQ ID NO: 46(sdAbBCMA-항-CD3 scFv-se; BCMA sdAb는 밑줄침; 항-CD3 scFv는 굵게 표시함; se는 이탤릭체로 표시함; 신호 펩티드 서열은 음영 처리함; CD8 힌지는 사각형으로 표시함)

MQSGTHWRVLGLCLLSVGVWGQEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAASGRTFTMGWFRQAPGK
EREFVAAISLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRP
DYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS**MDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIRNYL**
NWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSKFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLP
WTFAGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYS
FTGYTMNWVKQSHGKNLEWMGLINPYKGVSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELLSLT
SEDSAVYYCARSGYYGDSDWYFDVWGQGTTLTVFSGGGGSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR
PEACRPAAGGAVHTRGLDFACD*VMSVATIVIVDICITGGLLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGR*
QRGQNKERPPPVPNPDYEPIRKGQRDLYSGLNQRRI

[0524]

[0525] SEQ ID NO: 47(sdAbBCMA-항-CD3 scFv-sg; BCMA sdAb는 밑줄침; 항-CD3 scFv는 굵게 표시함; sg는 이탤릭체로 표시함; 신호 펩티드 서열은 음영 처리함; CD8 힌지는 사각형으로 표시함)

MEQGKGLAVLILAIILLQGTLAEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAASGRTFTMGWFRQAPGKER
EFVAAISLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRPDY
WGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS**MDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIRNYLNW**
YQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSKFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWT
FAGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFT
GYTMNWVKQSHGKNLEWMGLINPYKGVSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSE
DSAVYYCARSGYYGDSDWYFDVWGQGTTLTVFSGGGGSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE
ACRPAAGGAVHTRGLDFACD*GFLFAEIVSIFVLAVGVYFIAGQDGVRQSRASDKQTLLPNDQLYQPL*
KDREDDQYSHLQGNQLRRN

[0526]

[0527] SEQ ID NO: 48(sdAbBCMA-항-CD3 scFv-sd; BCMA sdAb는 밑줄침; 항-CD3 scFv는 굵게 표시함; sd는 이탤릭체로 표시함; 신호 펩티드 서열은 음영 처리함; CD8 힌지는 사각형으로 표시함)

MQSGTHWRVLGLCLLSVGVWGQEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAASGRTFTMGWFRQAPGK
EREFVAAISLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRP
DYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS**MDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIRNYL**
NWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSKFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLP
WTFAGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYS
FTGYTMNWVKQSHGKNLEWMGLINPYKGVSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELLSLT
SEDSAVYYCARSGYYGDSDWYFDVWGQGTTLTVFSGGGGSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR
PEACRPAAGGAVHTRGLDFACD*GIIVTDVIATLLLALGVFCFAGHETGRLSGAADTQALLRNDQVYQ*
PLRDRDDAQYSHLGGNWARNK

[0528]

[0529] SEQ ID NO: 49(sdAbBCMA-항-CD3 scFv-taC/tbC; P2A 서열은 밑줄침; 신호 펩티드 서열은 굵게 표시함; sdAbBCMA-항-CD3 scFv-taC 서열은 이탤릭체로 표시함; sdAbBCMA-항-CD3 scFv-tbC 서열은 음영 처리함)

MAMLLGASVLILWLQPDWVNS*EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKERE*
FVAAISLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRPDYWGQGT
QVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSMDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIRNYLNWYQQKPDGTV
KLLIYYTSRLHSGVPSKFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFAGGTKLEIKGGGGSGG
GGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNWVKQSHGKNLEWMGLINP
YKGVSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSEDSAVYYCARSGYYGDSDWYFDVWGQGTTLTVFS
GGGGSGGGGSGGGGSPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLD
MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGF
*RILLLKVAGFNLLMTLRLWSS*GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP**MGTSLLCWMALCLLGADHAD**
TEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKEREFVAAISLSPTLAYYAESVKG
RFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRPDYWGQGTQVTVSSGGGGSGG
GGSGGGGSMDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIRNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHS
GVPSKFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFAGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGG
SGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNWVKQSHGKNLEWMGLINPYKG
VSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSEDSAVYYCARSGYYGDSDWYFDVWGQGTTLT
VFSGGGGSGGGGSGGGGSEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWW
VNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEW
TQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMV
KRKDF

[0530]

[0531] SEQ ID NO: 50(sdAbBCMA-항-CD3 scFv-tgC/tdC; P2A 서열은 밑줄침; 신호 펩티드 서열은 굵게 표시함; sdAbBCMA-항-CD3 scFv-tgC 서열은 이탤릭체로 표시함; sdAbBCMA-항-CD3 scFv-tdC 서열은 음영 처리함)

MRWALLVLLAFLSPASQ*EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKEREFVAAI*
SLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRPDYWGQGTQVTVS
SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSMDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIRNYLNWYQQKPDGTVK
LLIYYTSRLHSGVPSKFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFAGGTKLEIKGGGGSGGG
GSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNWVKQSHGKNLEWMGLINPY
KGVSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSEDSAVYYCARSGYYGDSDWYFDVWGQGTTLTVFS
GGGGSGGGGSGGGGSDKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNT
ILGSQEGNTMKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMDPKDNC
SKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKSGSGATNFSLLKQAGDVE
ENPGP**MILTVGFSFLFFYRGTLC**EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGK
EREFVAAISLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRP
DYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSMDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIR
NYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSKFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLP
WTFAGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTG
YTMNWVKQSHGKNLEWMGLINPYKGVSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSEDSAV
YYCARSGYYGDSDWYFDVWGQGTTLTVFSGGGGSGGGGSGGGGSSQPHTKPSVFVMKNGTNV
ACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSVQHDNKTVHSTD
FEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLT
AKLFFL

[0532]

[0533] SEQ ID NO: 51(sdAbBCMA-항-CD3 scFv-taC; BCMA sdAb는 밑줄침; 항-CD3 scFv는 굵게 표시함; taC는 이탤릭체로 표시함; 신호 펩티드 서열은 음영 처리함; 링커는 사각형으로 표시함)

MAMLLGASVLILWLQPDWVNSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKE
REFVAAISLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRPD
YWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSMDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIRNYL
NWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSKFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLP
WTFAGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYS
FTGYTMNWVKQSHGKNLEWMGLINPYKGVSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELLSLT
SEDSAVYYCARSGYYGDSDWYFDVWGQGTTLTVFSGGGGSGGGGSGGGGS*PNIQNPDPAVY*
QLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFN
NSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS

[0534]

[0535] SEQ ID NO: 52(sdAbBCMA-항-CD3 scFv-tbC; BCMA sdAb는 밑줄침; 항-CD3 scFv는 굵게 표시함; tbC는 이탤릭체로 표시함; 신호 펩티드 서열은 음영 처리함; 링커는 사각형으로 표시함)

MGTSLLCWMALCLLGADHADTEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKE
REFVAAISLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRPD
YWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSMDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIRNYL
NWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSKFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLP
WTFAGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYS
FTGYTMNWVKQSHGKNLEWMGLINPYKGVSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELLSLT
SEDSAVYYCARSGYYGDSDWYFDVWGQGTTLTVFSGGGGSGGGGSGGGGS*EDLNKVFPPEV*
AVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRL
RVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATIL
YEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF

[0536]

[0537] SEQ ID NO: 53(sdAbBCMA-항-CD3 scFv-tgC; BCMA sdAb는 밑줄침; 항-CD3 scFv는 굵게 표시함; tgC는 이탤릭체로 표시함; 신호 펩티드 서열은 음영 처리함; 링커는 사각형으로 표시함)

MAMLLGASVLILWLQPDWVNSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKE
REFVAAISLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRPD
YWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSMDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIRNYL
NWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSKFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLP
WTFAGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYS
FTGYTMNWVKQSHGKNLEWMGLINPYKGVSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELLSLT
SEDSAVYYCARSGYYGDSDWYFDVWGQGTTLTVFSGGGGSGGGGSGGGGS*PNIQNPDPAVY*
QLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFN
NSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS

[0538]

[0539] SEQ ID NO: 54(sdAbBCMA-항-CD3 scFv-tdC; BCMA sdAb는 밑줄침; 항-CD3 scFv는 굵게 표시함; tdC는 이탤릭체로 표시함; 신호 펩티드 서열은 음영 처리함; 링커는 사각형으로 표시함)

MGTSLLCWMALCLLGADHADTEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKE
REFVAAISLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRPD
YWGQGTQVTVSSGGGGGSGGGGSGGGGSMDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIRNYL
NWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSKFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLP
WTFAGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYS
FTGYTMNWVKQSHGKNLEWMGLINPYKGVSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELLSLT
SEDSAVYYCARSGYYGDSDWYFDVWGQGTTLTVFSGGGGSGGGGSGGGGS*EDLNKVFPPEV*
AVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRL
RVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATIL
YEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF

[0540]

[0541] SEQ ID NO: 55(sdAbBCMA-항-CD3 scFv-sta; BCMA sdAb는 밑줄침; 항-CD3 scFv는 굵게 표시함; sta는 이탤릭체로 표시함; 신호 펩티드 서열은 음영 처리함; 링커는 사각형으로 표시함)

MAMLLGASVLILWLQPDWVNSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKE
REFVAAISLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRPD
YWGQGTQVTVSSGGGGGSGGGGSGGGGSMDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIRNYL
NWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSKFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLP
WTFAGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYS
FTGYTMNWVKQSHGKNLEWMGLINPYKGVSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELLSLT
SEDSAVYYCARSGYYGDSDWYFDVWGQGTTLTVFSGGGGSGGGGSGGGGS*VIGFRILLLKVA*
GFNLLMTLRLWSS

[0542]

[0543] SEQ ID NO: 56(sdAbBCMA-항-CD3 scFv-stb; BCMA sdAb는 밑줄침; 항-CD3 scFv는 굵게 표시함; stb는 이탤릭체로 표시함; 신호 펩티드 서열은 음영 처리함; 링커는 사각형으로 표시함)

MAMLLGASVLILWLQPDWVNSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKE
REFVAAISLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRPD
YWGQGTQVTVSSGGGGGSGGGGSGGGGSMDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIRNYL
NWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSKFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLP
WTFAGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYS
FTGYTMNWVKQSHGKNLEWMGLINPYKGVSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELLSLT
SEDSAVYYCARSGYYGDSDWYFDVWGQGTTLTVFSGGGGSGGGGSGGGGS*ILLGKATLYAVL*
VSALVLMAMVKRKDF

[0544]

[0545] SEQ ID NO: 57(sdAbBCMA-항-CD3 scFv-stg; BCMA sdAb는 밑줄침; 항-CD3 scFv는 굵게 표시함; stg는 이탤릭체로 표시함; 신호 펩티드 서열은 음영 처리함; 링커는 사각형으로 표시함)

MAMLLGASVLILWLQPDWVNSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKE
REFVAAISLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRPD
YWGQGTQVTVSSGGGGGSGGGGSGGGGSMDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIRNYL
NWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSKFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLP
WTFAGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYS
FTGYTMNWVKQSHGKNLEWMGLINPYKGVSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELLSLT
SEDSAVYYCARSGYYGDSDWYFDVWGQGTTLTVFSGGGGSGGGGSGGGGS*YYMYLLLLLKSV*
VYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS

[0546]

[0547] SEQ ID NO: 58(sdAbBCMA-항-CD3 scFv-std; BCMA sdAb는 밑줄침; 항-CD3 scFv는 굵게 표시함; std는 이탤릭체로 표시함; 신호 펩티드 서열은 음영 처리함; 링커는 사각형으로 표시함)

MAMLLGASVLILWLQPDWVNSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKE
REFVAAISLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRPD
YWGQGTQVTVSSGGGGGSGGGGSGGGGSMDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIRNYL
NWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSKFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLP
WTFAGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYS
FTGYTMNWVKQSHGKNLEWMGLINPYKGVSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELLSLT
SEDSAVYYCARSGYYGDSDWYFDVWGQGTTLTVFSGGGGSGGGGSGGGGS*LGLRMLFAKTV*
AVNFLLTAKLFFL

[0548]

[0549] SEQ ID NO: 59(sdAbBCMA-항-CD3 scFv-sta/stb; P2A 서열은 밑줄침; 신호 펩티드 서열은 굵게 표시함; sdAbBCMA-항-CD3 scFv-sta 서열은 이탤릭체로 표시함; sdAbBCMA-항-CD3 scFv-stb 서열은 음영 처리함)

MAMLLGASVLILWLQPDWVNS*EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKERE*
FVAAISLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRPDYWGQGT
QVTVSSGGGGGSGGGGSGGGGSMDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIRNYLNWYQQKPDGTV
KLLIYYTSRLHSGVPSKFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFAGGTKLEIKGGGGSGG
GGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNWVKQSHGKNLEWMGLINP
YKGVSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSEDSAVYYCARSGYYGDSDWYFDVWGQGTTLTVFS
*GGGGSGGGGSGGGGSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS*GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP**MAM**
LLGASVLILWLQPDWVNSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKEREF
VAAISLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRPDYW
GQGTQVTVSSGGGGGSGGGGSGGGGSMDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIRNYLNWY
QQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSKFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFAGGT
KLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNWVK
QSHGKNLEWMGLINPYKGVSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSEDSAVYYCARSGY
YGDSDWYFDVWGQGTTLTVFSGGGGSGGGGSGGGGSILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRK
DF

[0550]

[0551] SEQ ID NO: 60(sdAbBCMA-항-CD3 scFv-stg/std; P2A 서열은 밑줄침; 신호 펩티드 서열은 굵게 표시함; sdAbBCMA-항-CD3 scFv-stg 서열은 이탤릭체로 표시함; sdAbBCMA-항-CD3 scFv-std 서열은 음영 처리함)

MAMLLGASVLILWLQPDWVNS*EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKERE*
FVAAISLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRPDYWGQGT
QVTVSSGGGGGSGGGGSGGGGSMDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIRNYLNWYQQKPDGTV
KLLIYYTSRLHSGVPSKFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFAGGTKLEIKGGGGSGG
GGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNWVKQSHGKNLEWMGLINP
YKGVSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSEDSAVYYCARSGYYGDSDWYFDVWGQGTTLTVFS
*GGGGSGGGGSGGGGSYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS*GSGATNFSLLKQAGDVE

[0552]

ENPGP**MAMLLGASVLILWLQPDWVNS**EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFR
QAPGKEREFVAAISLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKS
VMSIRPDYWGQGTQVTVSSGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSMDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQD
IRNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSKFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTL
PWTFAGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTG
YTMNWVKQSHGKNLEWMGLINPYKGVSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSEDSAV
YYCARSGYYGDSDWYFDVWGQGTTLTVFSGGGGSGGGGSGGGGSLGLRMLFAKTVAVNFLLT
AKLFFL

[0553]

[0554] SEQ ID NO: 61(일렬 sdAbBCMA-항-CD3 scFv-e; BCMA sdAb는 밑줄침; 항-CD3 scFv는 굵게 표시함; CD3ε는 이탤릭체로 표시함; 신호 펩티드 서열은 음영 처리함; 링커는 사각형으로 표시함)

MQSGTHWRVLGLCLLSVGVWGQEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGK
EREFVAAISLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRP
DYWGQGTQVTVSSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKEREF
VAAISLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRPDYW
GQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS**MDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIRNYLNWY**
QQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSKFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTF
AGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTG
YTMNWVKQSHGKNLEWMGLINPYKGVSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSED
SAVYYCARSGYYGDSDWYFDVWGQGTTLTVFSGGGGSGGGGSGGGGS*DGNEEMGGITQTPY*
KVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKP
EDANFYLYLRARVCENCMEMDVMSVATIVIVDICITGGLLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQR
GQNKERPPPVPNPDYEPIRKGQRDLYSGLNQRRI

[0555]

[0556] SEQ ID NO: 62(sdAbBCMA-항-TCR Ab-tgC; BCMA sdAb는 밑줄침; 항-TCR Ab는 굵게 표시함; tgC는 이탤릭체로 표시함; 신호 펩티드 서열은 음영 처리함; 링커는 사각형으로 표시함)

MRWALLVLLAFLSPASQEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKEREFVA
AISLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRPDYWGQ
GTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKISDYTFSNSWM**
NWVKQRPGQGLEWIGRIYPGDGDTKYNGEFKAKATLTADKSARTAYMQLNNLTSVDSAV
YFCARWERYDGGFTYWGQGTLVTVSPGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPASLSASVGET
VTITCRASENIYSYLSWYQQKQGKSPQLLVYYANTLAEGVPSRFSGSGYGTQFSLKINSLQP
VDFGNYYCQHHYGLPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGS*DKQLDADVSPKPTIFLPSIAET*
KLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNTMKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKEHRCIV
RHENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCL
LRRTAFCCNGEKS

[0557]

[0558] SEQ ID NO: 63(sdAbBCMA-항-TCR Ab-tdC; BCMA sdAb는 밑줄침; 항-TCR Ab는 굵게 표시함; tdC는 이탤릭체로 표시함; 신호 펩티드 서열은 음영 처리함; 링커는 사각형으로 표시함)

MLLTVGFSFLFFYRGTLCEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKEREFVA
AISLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRPDYWGQ
GTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQSGPELVKPGASVKISCKISDYTFSNSWM
NWVKQRPGQGLEWIGRIYPGDGDTKYNGEFKAKATLTADKSARTAYMQLNNLTSVDSAV
YFCARWERYDGGFTYWGQGTLVTVSPGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPASLSASVGET
VTITCRASENIYSYLSWYQQKQGKSPQLLVYYANTLAEGVPSRFSGSGYGTQFSLKINSLQP
VDFGNYYCQHHYGLPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGS*SQPHTKPSVFVMKNGTNVAC*
LVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSVQHDNKTVHSTDFEVKTDS
TDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFL

[0559]

[0560] SEQ ID NO: 64(sdAbBCMA-항-TCR Ab-tgC/tdC; P2A 서열은 밑줄침; 신호 펩티드 서열은 굵게 표시함; sdAbBCMA-항-TCR Ab-tgC 서열은 이탤릭체로 표시함; sdAbBCMA-항-TCR Ab-tdC 서열은 음영 처리함)

MRWALLVLLAFLSPASQ*EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKEREFVAAI*
SLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRPDYWGQGTQVTVS
SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQSGPELVKPGASVKISCKISDYTFSNSWMNWVKQRPGQGL
EWIGRIYPGDGDTKYNGEFKAKATLTADKSARTAYMQLNNLTSVDSAVYFCARWERYDGGFTYWGQG
TLVTVSPGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSYLSWYQQKQGKSPQLL
VYYANTLAEGVPSRFSGSGYGTQFSLKINSLQPVDFGNYYCQHHYGLPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGG
GSGGGGSDKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNT
MKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLL
*LQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS*GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP**MILT**
VGFSFLFFYRGTLCEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKEREFVAAIS
LSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRPDYWGQGT
QVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQSGPELVKPGASVKISCKISDYTFSNSWMNWV
KQRPGQGLEWIGRIYPGDGDTKYNGEFKAKATLTADKSARTAYMQLNNLTSVDSAVYFCARW
ERYDGGFTYWGQGTLVTVSPGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENI
YSYLSWYQQKQGKSPQLLVYYANTLAEGVPSRFSGSGYGTQFSLKINSLQPVDFGNYYCQHHY
GLPPTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSSQPHTKPSVFVMKNGTNVACLVKEFYPKDIRINL
VSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSVQHDNKTVHSTDFEVKTDSTDHVKPKE
TENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFL

[0561]

[0562] SEQ ID NO: 65(sdAbBCMA-항-CD3 scFv-CD4; BCMA sdAb는 밑줄침; 항-CD3 scFv는 굵게 표시함; CD4 막통과 도메인 및 세포내 도메인은 이탤릭체로 표시함; 신호 펩티드 서열은 음영 처리함; 링커는 사각형으로 표시함)

MDFQVQIFSFLLISASVIEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKEREFVAA
ISLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRPDYWGQG
TQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS**MDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIRNYLNWYQQK**
PDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSKFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFAGG
TKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTM
NWVKQSHGKNLEWMGLINPYKGVSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSEDSAVY
YCARSGYYGDSDWYFDVWGQGTTLTVFSGGGGSS*GQVLLESNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGV*
AGLLLFIGLGIFFCVRCRHRRRQAERMSQIKRLLSEKKTCQCPHRFQKTCSPI

[0563]

[0564] SEQ ID NO: 66(P2A 아미노산 서열)

[0565] GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP

[0566] SEQ ID NO: 67(링커)

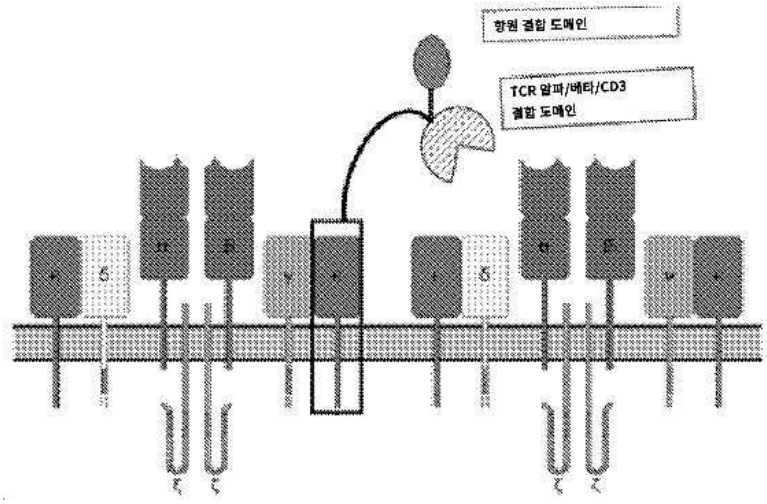
[0567] GGGGGSGGGGSGGGGS

[0568] SEQ ID NO: 68(링커)

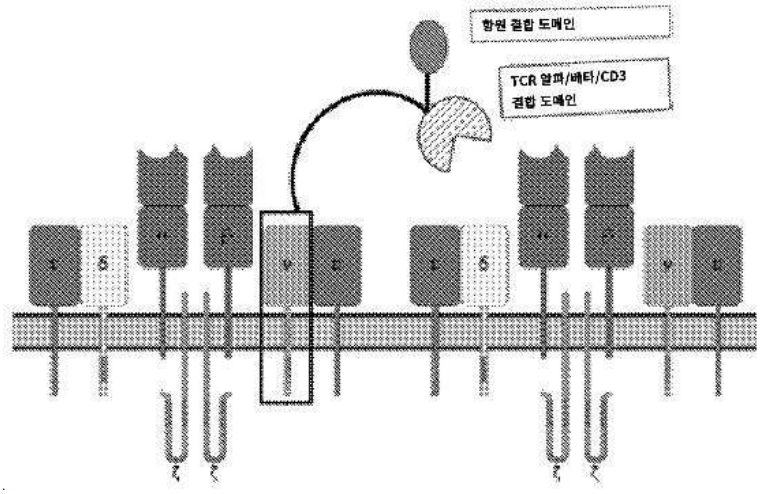
[0569] GGGGSS

도면

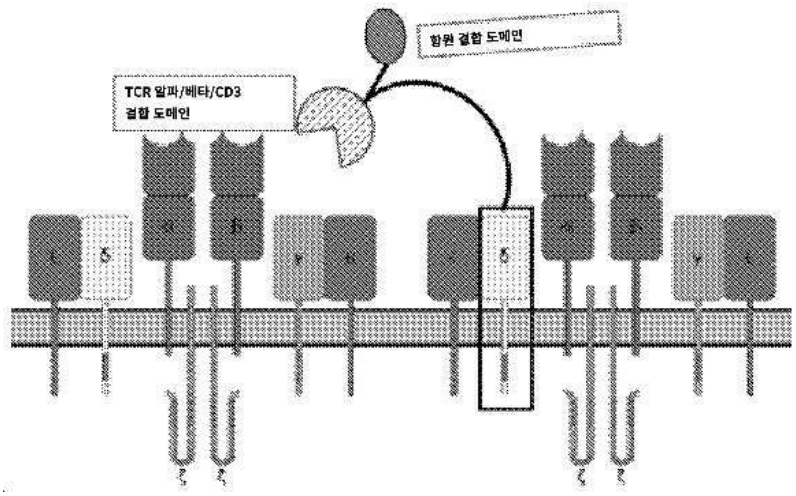
도면1



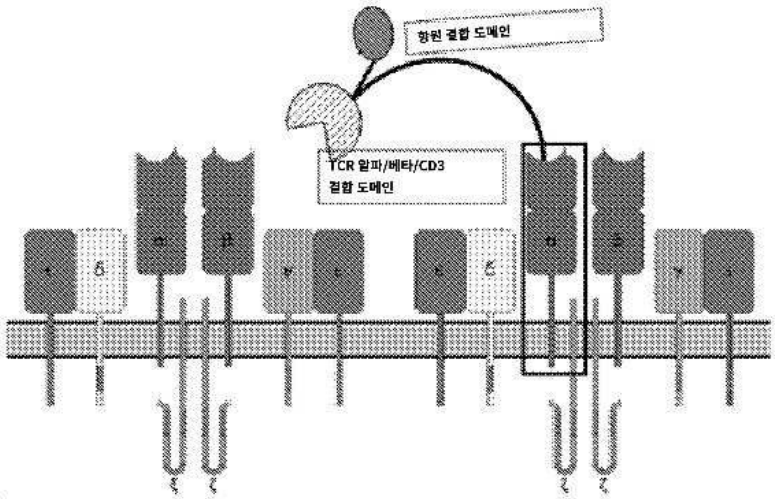
도면2



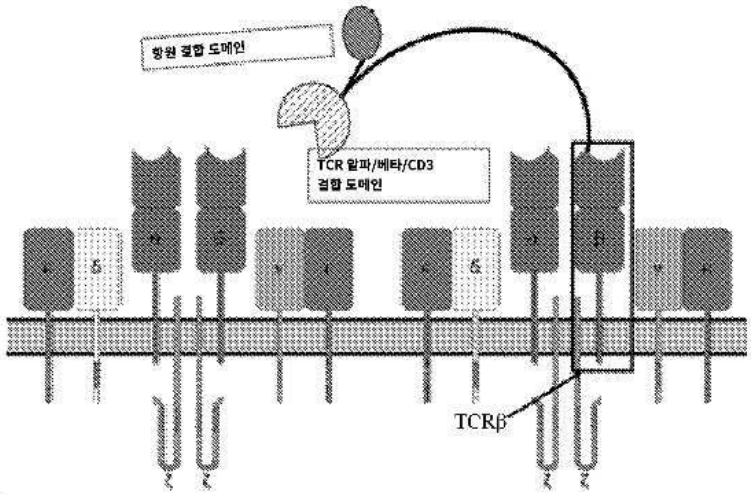
도면3



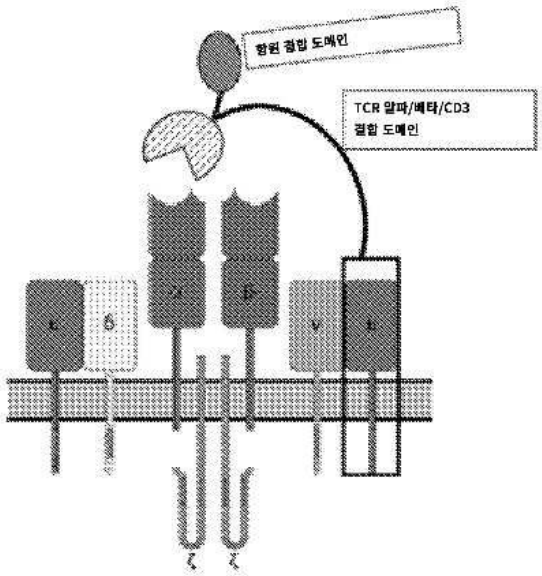
도면4


항원 결합 도메인
TCR 알파/베타/CD3
결합 도메인

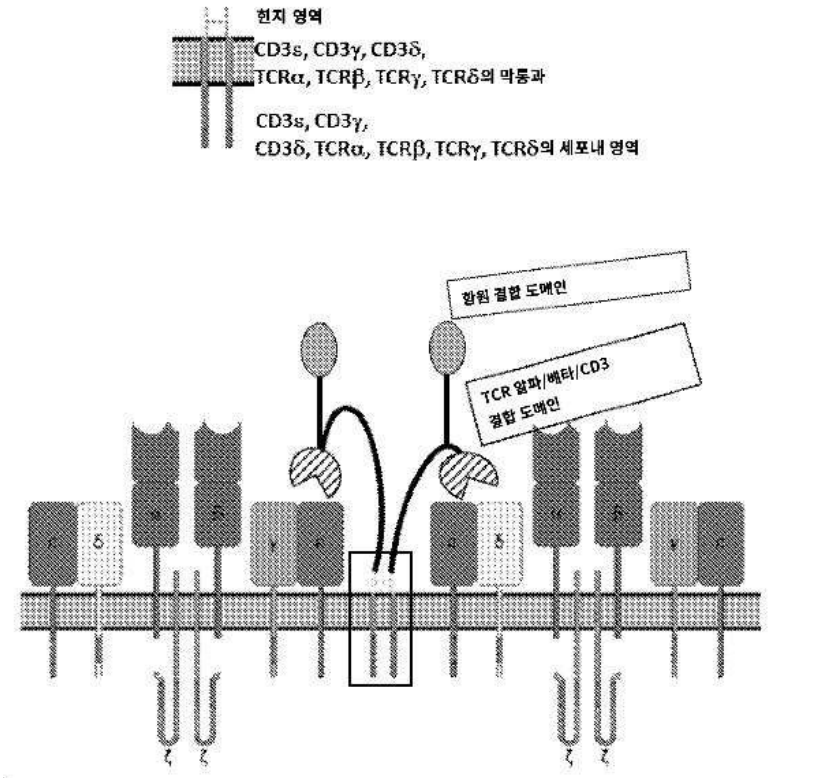
도면5


항원 결합 도메인
TCR 알파/베타/CD3
결합 도메인
TCRβ

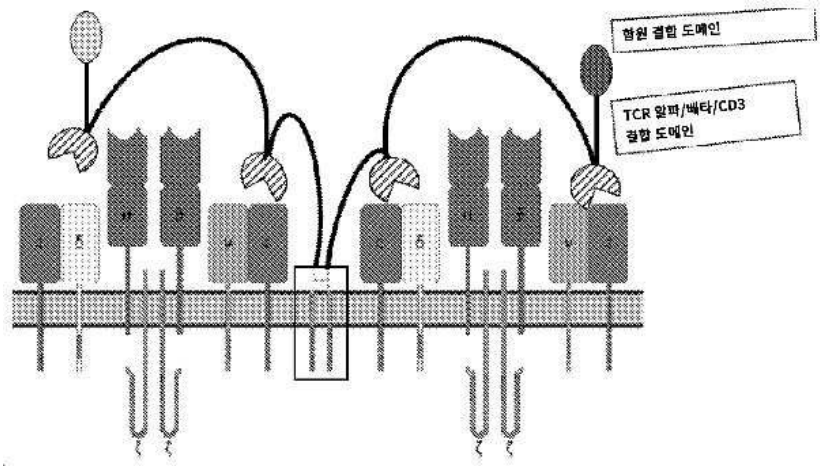
도면6


항원 결합 도메인
TCR 알파/베타/CD3
결합 도메인

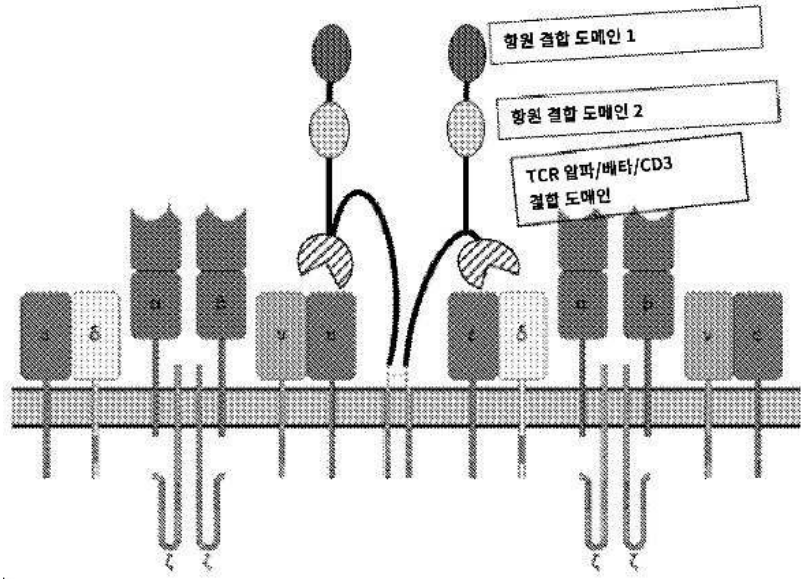
도면7


현지 영역
CD3ε, CD3γ, CD3δ,
TCRα, TCRβ, TCRγ, TCRδ의 막통과
CD3ε, CD3γ,
CD3δ, TCRα, TCRβ, TCRγ, TCRδ의 세포내 영역
항원 결합 도메인
TCR 알파/베타/CD3
결합 도메인

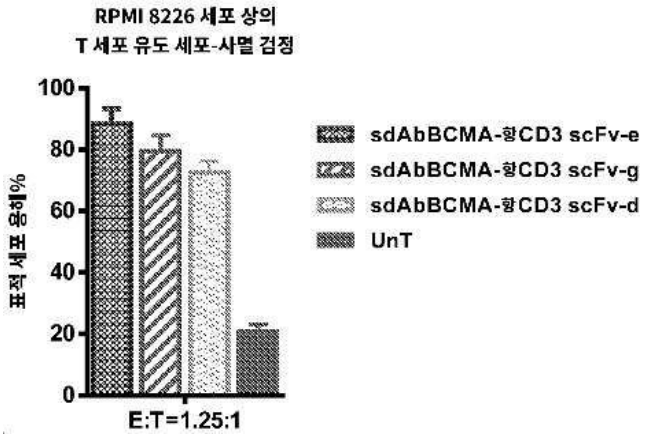
도면8


항원 결합 도메인
TCR 알파/베타/CD3
결합 도메인

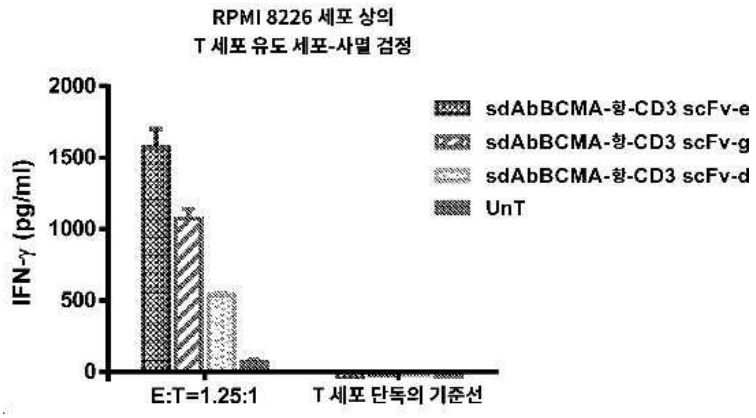
도면9



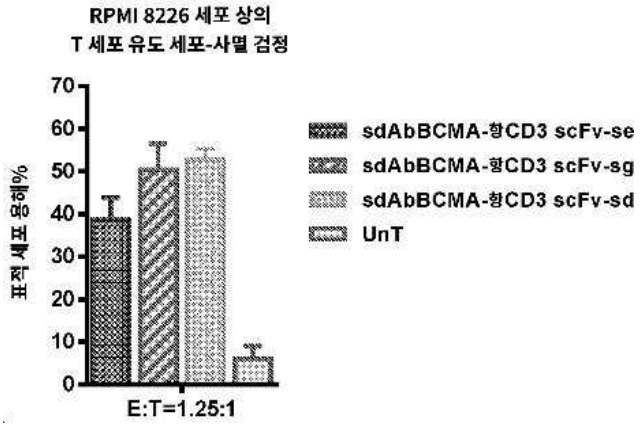
도면10a



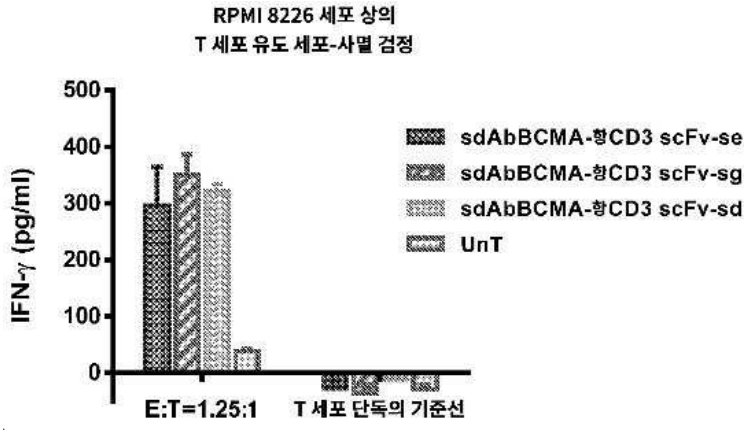
도면10b



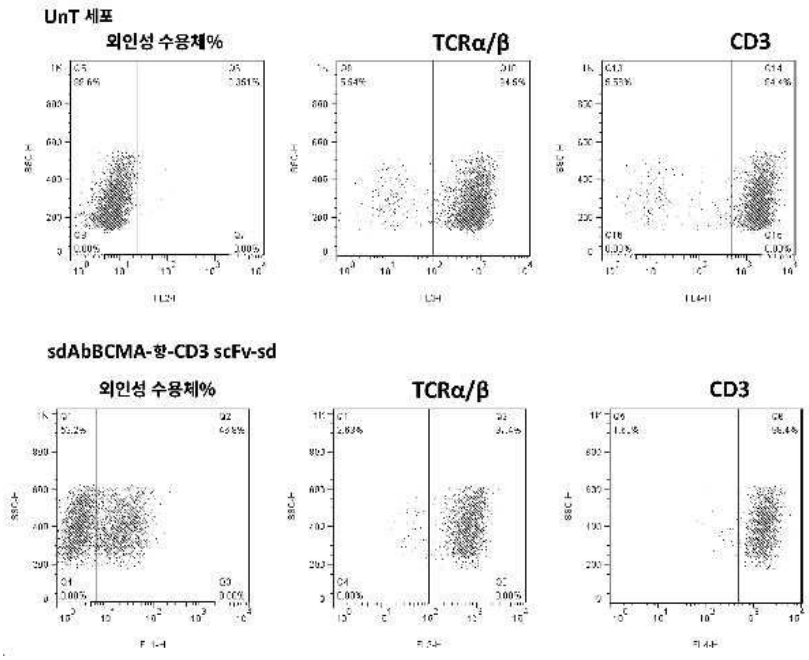
도면11a



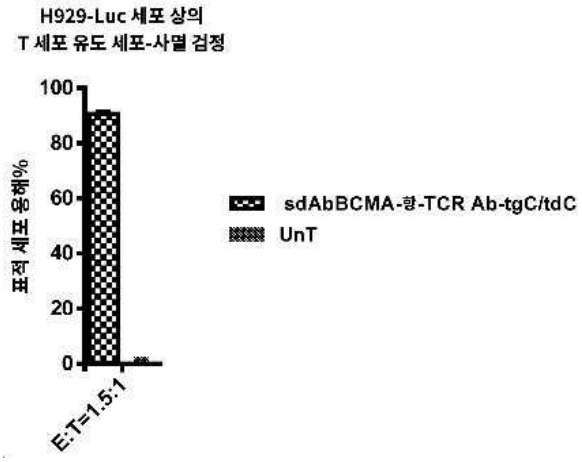
도면11b



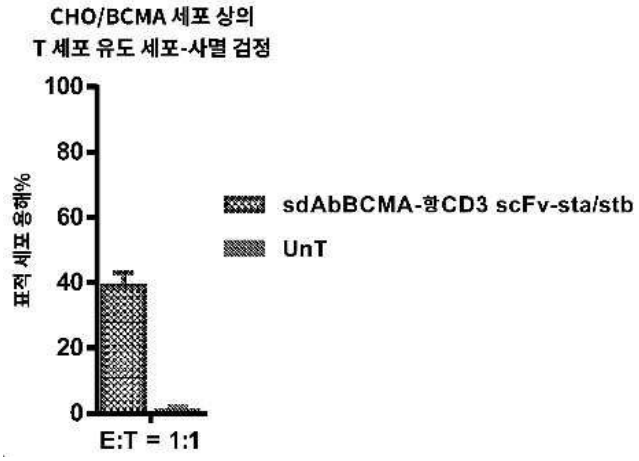
도면12



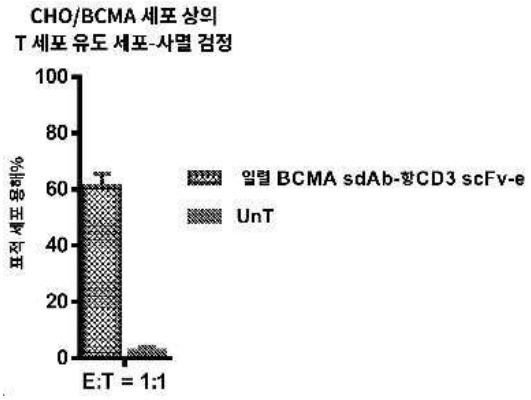
도면13



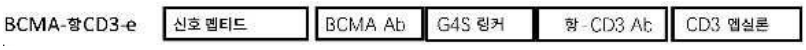
도면14



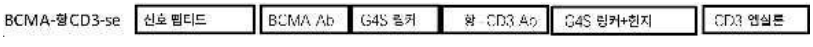
도면15



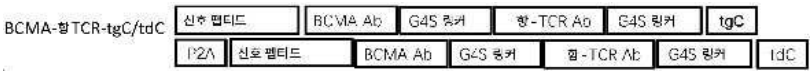
도면16a



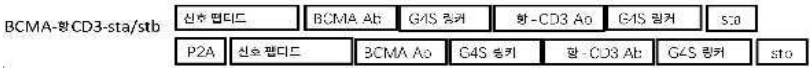
도면16b



도면16c



도면16d



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Nanjing Legend Biotech Co., Ltd.

<120> CHIMERIC RECEPTOR POLYPEPTIDES AND USES
THEREOF

<130> 76142-20015.41

<150> PCT/CN2019/071609

<151> 2019-01-14

<160> 68

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linker

<400> 1

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linker

<400> 2

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 3

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linker

<400> 3

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 4

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linker

<400> 4

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 5

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linker

<400> 5

Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 6

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linker

<400> 6

Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 7

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linker

<400> 7

Gly Arg Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly

1 5 10

<210> 8

<211> 6

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linker

<400> 8

Gly Arg Ala Gly Gly Gly

1 5

<210> 9

<211> 1

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linker

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)...(1)

<223> Can be present in repeats of one or more

<400> 9

Gly

1

<210> 10

<211> 2

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linker

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)...(2)

<223> Can be present in repeats of one or more

<400> 10

Gly Ser

1

<210> 11

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linker

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)...(5)

<223> Can be present in repeats of one or more

<400> 11

Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 12

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linker

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)...(4)

<223> Can be present in repeats of one or more

<400> 12

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 13

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linker

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)...(5)

<223> Can be present in repeats of one or more

<400> 13

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 14

<211> 2

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linker

<400> 14

Gly Gly

1

<210> 15

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linker

<400> 15

Gly Gly Ser Gly

1

<210> 16

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linker

<400> 16

Gly Gly Ser Gly Gly

1 5

<210> 17

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linker

<400> 17

Gly Ser Gly Ser Gly

1 5

<210> 18

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linker

<400> 18

Gly Ser Gly Gly Gly

1 5

<210> 19

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linker

<400> 19

Gly Gly Gly Ser Gly

1 5

<210> 20

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linker

<400> 20

Gly Ser Ser Ser Gly

1 5

<210> 21

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linker

<400> 21

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Gln Ser

65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys

225

<210

> 22

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-CD3 sdAb

<400> 22

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Val Ser Cys Thr Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asp Thr Met

20 25 30

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala

35 40 45

Val Arg Trp Ser Ser Gly Asn Thr Leu Tyr Gly Asn Thr Val Lys Gly

50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ala Thr Asn Thr Val Tyr Leu Gln
65 70 75 80

Met Ser Ser Leu Lys His Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
85 90 95

Arg Val Gly Gly Arg Gly Ala Ala Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Gln
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210
> 23
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> anti-CD3 sdAb
<400> 23

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Arg
20 25 30

Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Gln Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asp Ser Gly Gly Gly Glu Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Val Ala Asp Leu Leu Val Thr Trp Pro Arg Ala Tyr Lys Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 24

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-CD3 scFv (UCHT1)

<400> 24

Met Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu
65 70 75 80

Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Ala Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
130 135 140

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
145 150 155 160

Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Met
165 170 175

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

180 185 190

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

195 200 205

Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

210 215 220

Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp

225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Phe Ser

245 250

<210> 25

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP seq

<400> 25

Pro Leu Gly Leu Ala Gly

1 5

<210> 26

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> anti-BCMA sdAb

<400> 26

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr Met Gly

20 25 30

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile

35 40 45

Ser Leu Ser Pro Thr Leu Ala Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg

50 55 60

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Val Leu Gln Met
65 70 75 80
Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp
85 90 95

Arg Lys Ser Val Met Ser Ile Arg Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Gln Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 27
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> anti-TCR gamma/delta Monoclonal Antibody (B1.1)
<400> 27

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ile Ser Asp Tyr Thr Phe Ser Asn Ser

20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Lys Tyr Asn Gly Glu Phe
50 55 60
Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ala Arg Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Asn Asn Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95
Ala Arg Trp Glu Arg Tyr Asp Gly Gly Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser

130 135 140

Leu Ser Ala Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser

145 150 155 160

Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys

165 170 175

Ser Pro Gln Leu Leu Val Tyr Tyr Ala Asn Thr Leu Ala Glu Gly Val

180 185 190

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys

195 200 205

Ile Asn Ser Leu Gln Pro Val Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His

210 215 220

His Tyr Gly Leu Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile

225 230 235 240

Lys

<210> 28

<211> 207

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

Met Gln Ser Gly Thr His Trp Arg Val Leu Gly Leu Cys Leu Leu Ser

1 5 10 15

Val Gly Val Trp Gly Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr

20 25 30

Gln Thr Pro Tyr Lys Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr

35 40 45

Cys Pro Gln Tyr Pro Gly Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys

50 55 60

Asn Ile Gly Gly Asp Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp

65 70 75 80

His Leu Ser Leu Lys Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr

85 90 95

Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu
100 105 110
Tyr Leu Arg Ala Arg Val Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp Val Met
115 120 125
Ser Val Ala Thr Ile Val Ile Val Asp Ile Cys Ile Thr Gly Gly Leu
130 135 140
Leu Leu Leu Val Tyr Tyr Trp Ser Lys Asn Arg Lys Ala Lys Ala Lys
145 150 155 160

Pro Val Thr Arg Gly Ala Gly Ala Gly Gly Arg Gln Arg Gly Gln Asn
165 170 175
Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg
180 185 190
Lys Gly Gln Arg Asp Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg Arg Ile
195 200 205

<210> 29
<211> 182
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 29

Met Glu Gln Gly Lys Gly Leu Ala Val Leu Ile Leu Ala Ile Ile Leu

1 5 10 15
Leu Gln Gly Thr Leu Ala Gln Ser Ile Lys Gly Asn His Leu Val Lys
20 25 30
Val Tyr Asp Tyr Gln Glu Asp Gly Ser Val Leu Leu Thr Cys Asp Ala
35 40 45
Glu Ala Lys Asn Ile Thr Trp Phe Lys Asp Gly Lys Met Ile Gly Phe
50 55 60
Leu Thr Glu Asp Lys Lys Lys Trp Asn Leu Gly Ser Asn Ala Lys Asp

65 70 75 80
Pro Arg Gly Met Tyr Gln Cys Lys Gly Ser Gln Asn Lys Ser Lys Pro

85 90 95

Leu Gln Val Tyr Tyr Arg Met Cys Gln Asn Cys Ile Glu Leu Asn Ala

100 105 110

Ala Thr Ile Ser Gly Phe Leu Phe Ala Glu Ile Val Ser Ile Phe Val

115 120 125

Leu Ala Val Gly Val Tyr Phe Ile Ala Gly Gln Asp Gly Val Arg Gln

130 135 140

Ser Arg Ala Ser Asp Lys Gln Thr Leu Leu Pro Asn Asp Gln Leu Tyr

145 150 155 160

Gln Pro Leu Lys Asp Arg Glu Asp Asp Gln Tyr Ser His Leu Gln Gly

165 170 175

Asn Gln Leu Arg Arg Asn

180

<210> 30

<211> 171

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Met Glu His Ser Thr Phe Leu Ser Gly Leu Val Leu Ala Thr Leu Leu

1 5 10 15

Ser Gln Val Ser Pro Phe Lys Ile Pro Ile Glu Glu Leu Glu Asp Arg

20 25 30

Val Phe Val Asn Cys Asn Thr Ser Ile Thr Trp Val Glu Gly Thr Val

35 40 45

Gly Thr Leu Leu Ser Asp Ile Thr Arg Leu Asp Leu Gly Lys Arg Ile

50 55 60

Leu Asp Pro Arg Gly Ile Tyr Arg Cys Asn Gly Thr Asp Ile Tyr Lys

65 70 75 80

Asp Lys Glu Ser Thr Val Gln Val His Tyr Arg Met Cys Gln Ser Cys

85 90 95

Val Glu Leu Asp Pro Ala Thr Val Ala Gly Ile Ile Val Thr Asp Val

100 105 110

Ile Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu Gly Val Phe Cys Phe Ala Gly His

115 120 125

Glu Thr Gly Arg Leu Ser Gly Ala Ala Asp Thr Gln Ala Leu Leu Arg

130 135 140

Asn Asp Gln Val Tyr Gln Pro Leu Arg Asp Arg Asp Asp Ala Gln Tyr

145 150 155 160

Ser His Leu Gly Gly Asn Trp Ala Arg Asn Lys

165 170

<210> 31

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CD8 hinge

<400> 31

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala

1 5 10 15

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly

20 25 30

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp

35 40 45

<210> 32

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> taC

<400> 32

Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser

1 5 10 15

Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln

20 25 30

Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys
35 40 45
Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val
50 55 60
Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn
65 70 75 80
Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys

85 90 95
Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn
100 105 110
Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val
115 120 125
Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
130 135 140

<210> 33
<211> 177
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> tbC
<400> 33
Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
1 5 10 15
Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
20 25 30
Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
35 40 45
Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
65 70 75 80
Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys

85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp

100 105 110

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg

115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser

130 135 140

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala

145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp

165 170 175

Phe

<210> 34

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sta

<400> 34

Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu

1 5 10 15

Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

20 25

<210> 35

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> stb

<400> 35

Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu

1 5 10 15

Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Phe
20 25

<210> 36

<211> 173

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> tgC

<400> 36

Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys Pro Thr Ile Phe Leu
1 5 10 15

Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys Ala Gly Thr Tyr Leu Cys
20 25 30

Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile Lys Ile His Trp Gln Glu
35 40 45

Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln Glu Gly Asn Thr Met Lys
50 55 60

Thr Asn Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp Leu Thr Val Pro Glu Lys
65 70 75 80

Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val Arg His Glu Asn Asn Lys
85 90 95

Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro Pro Ile Lys Thr Asp Val
100 105 110

Ile Thr Met Asp Pro Lys Asp Asn Cys Ser Lys Asp Ala Asn Asp Thr
115 120 125

Leu Leu Leu Gln Leu Thr Asn Thr Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu
130 135 140

Leu Leu Leu Lys Ser Val Val Tyr Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu
145 150 155 160

Leu Arg Arg Thr Ala Phe Cys Cys Asn Gly Glu Lys Ser
165 170

<210> 37

<211> 153

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> tdC

<400> 37

Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser Val Phe Val Met Lys Asn Gly Thr

1 5 10 15

Asn Val Ala Cys Leu Val Lys Glu Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Arg Ile

20 25 30

Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys Ile Thr Glu Phe Asp Pro Ala Ile Val

35 40 45

Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn Ala Val Lys Leu Gly Lys Tyr Glu

50 55 60

Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser Val Gln His Asp Asn Lys Thr Val

65 70 75 80

His Ser Thr Asp Phe Glu Val Lys Thr Asp Ser Thr Asp His Val Lys

85 90 95

Pro Lys Glu Thr Glu Asn Thr Lys Gln Pro Ser Lys Ser Cys His Lys

100 105 110

Pro Lys Ala Ile Val His Thr Glu Lys Val Asn Met Met Ser Leu Thr

115 120 125

Val Leu Gly Leu Arg Met Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala Val Asn Phe

130 135 140

Leu Leu Thr Ala Lys Leu Phe Phe Leu

145 150

<210> 38

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> stg

<400> 38

Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu Leu Leu Leu Lys Ser Val Val Tyr Phe Ala
 1   5   10   15

Ile Ile Thr Cys Cys Leu Leu Arg Arg Thr Ala Phe Cys Cys Asn Gly
            20   25   30

Glu Lys Ser

        35

<210> 39

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> std

<400> 39

Leu Gly Leu Arg Met Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala Val Asn Phe Leu
 1   5   10   15

Leu Thr Ala Lys Leu Phe Phe Leu
            20

<210> 40

<211> 81

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> se (CD3 Epsilon no extracellular)

<400> 40

Val Met Ser Val Ala Thr Ile Val Ile Val Asp Ile Cys Ile Thr Gly
 1   5   10   15

Gly Leu Leu Leu Leu Val Tyr Tyr Trp Ser Lys Asn Arg Lys Ala Lys
            20   25   30

Ala Lys Pro Val Thr Arg Gly Ala Gly Ala Gly Gly Arg Gln Arg Gly
        35   40   45

Gln Asn Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro
    50   55   60

Ile Arg Lys Gly Gln Arg Asp Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg Arg
65 70 75 80

Ile

<210> 41
<211> 66
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> sg (CD3 Gamma no extracellular)
<400> 41
Gly Phe Leu Phe Ala Glu Ile Val Ser Ile Phe Val Leu Ala Val Gly
1 5 10 15
Val Tyr Phe Ile Ala Gly Gln Asp Gly Val Arg Gln Ser Arg Ala Ser
20 25 30
Asp Lys Gln Thr Leu Leu Pro Asn Asp Gln Leu Tyr Gln Pro Leu Lys
35 40 45

Asp Arg Glu Asp Asp Gln Tyr Ser His Leu Gln Gly Asn Gln Leu Arg
50 55 60
Arg Asn
65
<210> 42
<211> 66
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> sd (CD3 Delta no extracellular)
<400> 42
Gly Ile Ile Val Thr Asp Val Ile Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu Gly
1 5 10 15
Val Phe Cys Phe Ala Gly His Glu Thr Gly Arg Leu Ser Gly Ala Ala
20 25 30

Asp Thr Gln Ala Leu Leu Arg Asn Asp Gln Val Tyr Gln Pro Leu Arg
35 40 45

Asp Arg Asp Asp Ala Gln Tyr Ser His Leu Gly Gly Asn Trp Ala Arg
50 55 60

Asn Lys
65

<210> 43

<211> 605

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sdAbBCMA-anti-CD3 scFv-e

<400> 43

Met Gln Ser Gly Thr His Trp Arg Val Leu Gly Leu Cys Leu Leu Ser
1 5 10 15

Val Gly Val Trp Gly Gln Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30

Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Arg Thr Phe Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg
50 55 60

Glu Phe Val Ala Ala Ile Ser Leu Ser Pro Thr Leu Ala Tyr Tyr Ala
65 70 75 80

Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
85 90 95

Thr Val Val Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Arg Lys Ser Val Met Ser Ile Arg Pro Asp
115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Asp Ile Gln Met

145 150 155 160

Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr

165 170 175

Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr

180 185 190

Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser

195 200 205

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

210 215 220

Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala

225 230 235 240

Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly

245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln

275 280 285

Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser

290 295 300

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val

305 310 315 320

Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro

325 330 335

Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr

340 345 350

Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser

355 360 365

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr

370 375 380

Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr

385 390 395 400

Leu Thr Val Phe Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
405 410 415
Gly Gly Gly Ser Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr
420 425 430
Pro Tyr Lys Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Cys Pro
435 440 445
Gln Tyr Pro Gly Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys Asn Ile
450 455 460

Gly Gly Asp Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp His Leu
465 470 475 480
Ser Leu Lys Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys
485 490 495
Tyr Pro Arg Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu Tyr Leu
500 505 510
Arg Ala Arg Val Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp Val Met Ser Val
515 520 525

Ala Thr Ile Val Ile Val Asp Ile Cys Ile Thr Gly Gly Leu Leu Leu
530 535 540
Leu Val Tyr Tyr Trp Ser Lys Asn Arg Lys Ala Lys Ala Lys Pro Val
545 550 555 560
Thr Arg Gly Ala Gly Ala Gly Gly Arg Gln Arg Gly Gln Asn Lys Glu
565 570 575
Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg Lys Gly
580 585 590

Gln Arg Asp Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg Arg Ile
595 600 605

<210> 44

<211> 580

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sdAbBCMA-anti-CD3 scFv-g

<400> 44

Met Glu Gln Gly Lys Gly Leu Ala Val Leu Ile Leu Ala Ile Ile Leu
1 5 10 15

Leu Gln Gly Thr Leu Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30

Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Arg Thr Phe Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg
50 55 60

Glu Phe Val Ala Ala Ile Ser Leu Ser Pro Thr Leu Ala Tyr Tyr Ala
65 70 75 80

Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
85 90 95

Thr Val Val Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Arg Lys Ser Val Met Ser Ile Arg Pro Asp
115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Asp Ile Gln Met
145 150 155 160

Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr
165 170 175

Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
195 200 205

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala
225 230 235 240

Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly
245 250 255
Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
260 265 270
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln
275 280 285
Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser

290 295 300
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val
305 310 315 320
Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro
325 330 335
Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr
340 345 350
Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser

355 360 365
Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr
370 375 380
Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
385 390 395 400
Leu Thr Val Phe Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
405 410 415
Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ile Lys Gly Asn His Leu Val Lys Val Tyr

420 425 430
Asp Tyr Gln Glu Asp Gly Ser Val Leu Leu Thr Cys Asp Ala Glu Ala
435 440 445
Lys Asn Ile Thr Trp Phe Lys Asp Gly Lys Met Ile Gly Phe Leu Thr
450 455 460
Glu Asp Lys Lys Lys Trp Asn Leu Gly Ser Asn Ala Lys Asp Pro Arg
465 470 475 480
Gly Met Tyr Gln Cys Lys Gly Ser Gln Asn Lys Ser Lys Pro Leu Gln

485 490 495

Val Tyr Tyr Arg Met Cys Gln Asn Cys Ile Glu Leu Asn Ala Ala Thr

500 505 510

Ile Ser Gly Phe Leu Phe Ala Glu Ile Val Ser Ile Phe Val Leu Ala

515 520 525

Val Gly Val Tyr Phe Ile Ala Gly Gln Asp Gly Val Arg Gln Ser Arg

530 535 540

Ala Ser Asp Lys Gln Thr Leu Leu Pro Asn Asp Gln Leu Tyr Gln Pro

545 550 555 560

Leu Lys Asp Arg Glu Asp Asp Gln Tyr Ser His Leu Gln Gly Asn Gln

565 570 575

Leu Arg Arg Asn

580

<210> 45

<211> 570

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sdAbBCMA-anti-CD3 scFv-d

<400> 45

Met Gln Ser Gly Thr His Trp Arg Val Leu Gly Leu Cys Leu Leu Ser

1 5 10 15

Val Gly Val Trp Gly Gln Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

20 25 30

Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

35 40 45

Arg Thr Phe Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg

50 55 60

Glu Phe Val Ala Ala Ile Ser Leu Ser Pro Thr Leu Ala Tyr Tyr Ala

65 70 75 80

Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn

85 90 95

Thr Val Val Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu
100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Arg Lys Ser Val Met Ser Ile Arg Pro Asp
115 120 125
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Asp Ile Gln Met

145 150 155 160
Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr
165 170 175
Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr
180 185 190
Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
195 200 205
Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

210 215 220
Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala
225 230 235 240
Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly
245 250 255
Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
260 265 270
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln

275 280 285
Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser
290 295 300
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val
305 310 315 320
Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro
325 330 335
Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr

340 345 350

Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser

355 360 365

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr

370 375 380

Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr

385 390 395 400

Leu Thr Val Phe Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

405 410 415

Gly Gly Gly Ser Phe Lys Ile Pro Ile Glu Glu Leu Glu Asp Arg Val

420 425 430

Phe Val Asn Cys Asn Thr Ser Ile Thr Trp Val Glu Gly Thr Val Gly

435 440 445

Thr Leu Leu Ser Asp Ile Thr Arg Leu Asp Leu Gly Lys Arg Ile Leu

450 455 460

Asp Pro Arg Gly Ile Tyr Arg Cys Asn Gly Thr Asp Ile Tyr Lys Asp

465 470 475 480

Lys Glu Ser Thr Val Gln Val His Tyr Arg Met Cys Gln Ser Cys Val

485 490 495

Glu Leu Asp Pro Ala Thr Val Ala Gly Ile Ile Val Thr Asp Val Ile

500 505 510

Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu Gly Val Phe Cys Phe Ala Gly His Glu

515 520 525

Thr Gly Arg Leu Ser Gly Ala Ala Asp Thr Gln Ala Leu Leu Arg Asn

530 535 540

Asp Gln Val Tyr Gln Pro Leu Arg Asp Arg Asp Asp Ala Gln Tyr Ser

545 550 555 560

His Leu Gly Gly Asn Trp Ala Arg Asn Lys

565 570

<210> 46

<211> 536

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sdAbBCMA-anti-CD3 scFv-se

<400> 46

Met Gln Ser Gly Thr His Trp Arg Val Leu Gly Leu Cys Leu Leu Ser
1 5 10 15

Val Gly Val Trp Gly Gln Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30

Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Arg Thr Phe Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg
50 55 60

Glu Phe Val Ala Ala Ile Ser Leu Ser Pro Thr Leu Ala Tyr Tyr Ala
65 70 75 80

Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
85 90 95

Thr Val Val Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Arg Lys Ser Val Met Ser Ile Arg Pro Asp
115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Asp Ile Gln Met
145 150 155 160

Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr
165 170 175

Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
195 200 205

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

210 215 220

Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala

225 230 235 240

Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly

245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln

275 280 285

Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser

290 295 300

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val

305 310 315 320

Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro

325 330 335

Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr

340 345 350

Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser

355 360 365

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr

370 375 380

Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr

385 390 395 400

Leu Thr Val Phe Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro

405 410 415

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu

420 425 430

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg

435 440 445

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Val Met Ser Val Ala Thr Ile Val Ile

450 455 460

Val Asp Ile Cys Ile Thr Gly Gly Leu Leu Leu Leu Val Tyr Tyr Trp
465 470 475 480
Ser Lys Asn Arg Lys Ala Lys Ala Lys Pro Val Thr Arg Gly Ala Gly
485 490 495
Ala Gly Gly Arg Gln Arg Gly Gln Asn Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val
500 505 510
Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg Lys Gly Gln Arg Asp Leu Tyr
515 520 525

Ser Gly Leu Asn Gln Arg Arg Ile
530 535

<210> 47
<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> sdAbBCMA-anti-CD3 scFv-sg
<400> 47

Met Glu Gln Gly Lys Gly Leu Ala Val Leu Ile Leu Ala Ile Ile Leu
1 5 10 15
Leu Gln Gly Thr Leu Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30
Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

35 40 45
Arg Thr Phe Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg
50 55 60
Glu Phe Val Ala Ala Ile Ser Leu Ser Pro Thr Leu Ala Tyr Tyr Ala
65 70 75 80
Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
85 90 95
Thr Val Val Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu

100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Arg Lys Ser Val Met Ser Ile Arg Pro Asp

115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Asp Ile Gln Met

145 150 155 160

Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr

165 170 175

Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr

180 185 190

Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser

195 200 205

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

210 215 220

Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala

225 230 235 240

Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly

245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln

275 280 285

Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser

290 295 300

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val

305 310 315 320

Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro

325 330 335

Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr

340 345 350

Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser

355 360 365

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr
370 375 380
Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
385 390 395 400
Leu Thr Val Phe Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro
405 410 415
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu

420 425 430
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
435 440 445
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Gly Phe Leu Phe Ala Glu Ile Val Ser
450 455 460
Ile Phe Val Leu Ala Val Gly Val Tyr Phe Ile Ala Gly Gln Asp Gly
465 470 475 480
Val Arg Gln Ser Arg Ala Ser Asp Lys Gln Thr Leu Leu Pro Asn Asp

485 490 495
Gln Leu Tyr Gln Pro Leu Lys Asp Arg Glu Asp Asp Gln Tyr Ser His
500 505 510
Leu Gln Gly Asn Gln Leu Arg Arg Asn
515 520

<210> 48
<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> sdAbBCMA-anti-CD3 scFv-sd
<400> 48
Met Gln Ser Gly Thr His Trp Arg Val Leu Gly Leu Cys Leu Leu Ser
1 5 10 15

Val Gly Val Trp Gly Gln Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30
Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

35 40 45

Arg Thr Phe Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg

50 55 60

Glu Phe Val Ala Ala Ile Ser Leu Ser Pro Thr Leu Ala Tyr Tyr Ala

65 70 75 80

Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn

85 90 95

Thr Val Val Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Arg Lys Ser Val Met Ser Ile Arg Pro Asp

115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Asp Ile Gln Met

145 150 155 160

Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr

165 170 175

Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr

180 185 190

Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser

195 200 205

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

210 215 220

Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala

225 230 235 240

Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly

245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln

275 280 285

Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser
290 295 300
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val
305 310 315 320
Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro
325 330 335

Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr
340 345 350
Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser
355 360 365
Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr
370 375 380
Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
385 390 395 400

Leu Thr Val Phe Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro
405 410 415
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
420 425 430
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
435 440 445
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Gly Ile Ile Val Thr Asp Val Ile Ala
450 455 460

Thr Leu Leu Leu Ala Leu Gly Val Phe Cys Phe Ala Gly His Glu Thr
465 470 475 480
Gly Arg Leu Ser Gly Ala Ala Asp Thr Gln Ala Leu Leu Arg Asn Asp
485 490 495
Gln Val Tyr Gln Pro Leu Arg Asp Arg Asp Asp Ala Gln Tyr Ser His
500 505 510
Leu Gly Gly Asn Trp Ala Arg Asn Lys
515 520

<210> 49

<211> 1181

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220>

<223> sdAbBCMA-anti-CD3 scFv-taC/tbC

<400> 49

Met Ala Met Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Ile Leu Trp Leu Gln Pro
1 5 10 15

Asp Trp Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg
35 40 45

Thr Phe Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu

50 55 60

Phe Val Ala Ala Ile Ser Leu Ser Pro Thr Leu Ala Tyr Tyr Ala Glu
65 70 75 80

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr
85 90 95

Val Val Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
100 105 110

Tyr Cys Ala Ala Asp Arg Lys Ser Val Met Ser Ile Arg Pro Asp Tyr

115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Asp Ile Gln Met
145 150 155 160

Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr
165 170 175

Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr

180 185 190

Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
195 200 205

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

210 215 220

Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala

225 230 235 240

Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly

245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln

275 280 285

Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser

290 295 300

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val

305 310 315 320

Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro

325 330 335

Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr

340 345 350

Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser

355 360 365

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr

370 375 380

Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr

385 390 395 400

Leu Thr Val Phe Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

405 410 415

Gly Gly Gly Ser Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln

420 425 430

Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp

435 440 445

Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr

450 455 460

Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser

465 470 475 480

Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn

485 490 495

Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro

500 505 510

Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp

515 520 525

Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu

530 535 540

Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp

545 550 555 560

Ser Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly

565 570 575

Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Gly Thr Ser Leu Leu Cys Trp

580 585 590

Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala Asp His Ala Asp Thr Glu Val Gln

595 600 605

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg

610 615 620

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr Met Gly Trp Phe Arg

625 630 635 640

Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Ser Leu Ser

645 650 655

Pro Thr Leu Ala Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile

660 665 670

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Val Leu Gln Met Asn Ser Leu

675 680 685

Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Arg Lys Ser

690 695 700

Val Met Ser Ile Arg Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
705 710 715 720
Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
725 730 735
Gly Gly Ser Met Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
740 745 750
Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp

755 760 765
Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val
770 775 780
Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser
785 790 795 800
Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
805 810 815
Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn

820 825 830
Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
835 840 845
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
850 855 860
Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
865 870 875 880
Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe

885 890 895
Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu
900 905 910
Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn
915 920 925
Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
930 935 940
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val

945 950 955 960

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe

965 970 975

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Phe Ser Gly Gly Gly

980 985 990

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Asp Leu Asn

995 1000 1005

Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu

1010 1015 1020

Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe

1025 1030 1035 1040

Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val

1045 1050 1055

His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala

1060 1065 1070

Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala

1075 1080 1085

Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe

1090 1095 1100

Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro

1105 1110 1115 1120

Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly

1125 1130 1135

Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu

1140 1145 1150

Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser

1155 1160 1165

Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Phe

1170 1175 1180

<210> 50

<211> 1189

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sdAbBCMA-anti-CD3 scFv-tgC/tdC

<400> 50

Met Arg Trp Ala Leu Leu Val Leu Leu Ala Phe Leu Ser Pro Ala Ser
1 5 10 15

Gln Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly
20 25 30

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr Met
35 40 45

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
50 55 60

Ile Ser Leu Ser Pro Thr Leu Ala Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
65 70 75 80

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Val Leu Gln
85 90 95

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala
100 105 110

Asp Arg Lys Ser Val Met Ser Ile Arg Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
115 120 125

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Asp Ile Gln Met
145 150 155 160

Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr
165 170 175

Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
195 200 205

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

210 215 220

Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala

225 230 235 240

Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly

245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln

275 280 285

Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser

290 295 300

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val

305 310 315 320

Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro

325 330 335

Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr

340 345 350

Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser

355 360 365

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr

370 375 380

Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr

385 390 395 400

Leu Thr Val Phe Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

405 410 415

Gly Gly Gly Ser Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys Pro

420 425 430

Thr Ile Phe Leu Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys Ala Gly

435 440 445

Thr Tyr Leu Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile Lys Ile

450 455 460

```
His Trp Gln Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln Glu Gly
465                 470                 475                 480
Asn Thr Met Lys Thr Asn Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp Leu Thr
                485                 490                 495
Val Pro Glu Lys Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val Arg His
            500                 505                 510
Glu Asn Asn Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro Pro Ile
        515                 520                 525

Lys Thr Asp Val Ile Thr Met Asp Pro Lys Asp Asn Cys Ser Lys Asp
    530                 535                 540
Ala Asn Asp Thr Leu Leu Leu Gln Leu Thr Asn Thr Ser Ala Tyr Tyr
545                 550                 555                 560
Met Tyr Leu Leu Leu Leu Leu Lys Ser Val Val Tyr Phe Ala Ile Ile
                565                 570                 575
Thr Cys Cys Leu Leu Arg Arg Thr Ala Phe Cys Cys Asn Gly Glu Lys
            580                 585                 590

Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp
        595                 600                 605
Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Ile Leu Thr Val Gly Phe Ser Phe
    610                 615                 620
Leu Phe Phe Tyr Arg Gly Thr Leu Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
625                 630                 635                 640
Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
                645                 650                 655

Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly
            660                 665                 670
Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Ser Leu Ser Pro Thr Leu Ala
        675                 680                 685
Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
    690                 695                 700
Ala Lys Asn Thr Val Val Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp
```

705 710 715 720

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Arg Lys Ser Val Met Ser Ile
725 730 735
Arg Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly
740 745 750
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
755 760 765
Gly Gly Ser Met Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
770 775 780

Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
785 790 795 800
Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val
805 810 815
Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser
820 825 830
Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
835 840 845

Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn
850 855 860
Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
865 870 875 880
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
885 890 895
Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
900 905 910

Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe
915 920 925
Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu
930 935 940
Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn
945 950 955 960

Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
965 970 975

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
980 985 990
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe
995 1000 1005
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Phe Ser Gly Gly Gly
1010 1015 1020
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gln Pro His
1025 1030 1035 1040

Thr Lys Pro Ser Val Phe Val Met Lys Asn Gly Thr Asn Val Ala Cys
1045 1050 1055
Leu Val Lys Glu Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser
1060 1065 1070
Ser Lys Lys Ile Thr Glu Phe Asp Pro Ala Ile Val Ile Ser Pro Ser
1075 1080 1085
Gly Lys Tyr Asn Ala Val Lys Leu Gly Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser
1090 1095 1100

Val Thr Cys Ser Val Gln His Asp Asn Lys Thr Val His Ser Thr Asp
1105 1110 1115 1120
Phe Glu Val Lys Thr Asp Ser Thr Asp His Val Lys Pro Lys Glu Thr
1125 1130 1135
Glu Asn Thr Lys Gln Pro Ser Lys Ser Cys His Lys Pro Lys Ala Ile
1140 1145 1150
Val His Thr Glu Lys Val Asn Met Met Ser Leu Thr Val Leu Gly Leu
1155 1160 1165

Arg Met Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala Val Asn Phe Leu Leu Thr Ala
1170 1175 1180
Lys Leu Phe Phe Leu
1185
<210> 51

<211> 562

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sdAbBCMA-anti-CD3 scFv-taC

<400> 51

Met Ala Met Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Ile Leu Trp Leu Gln Pro
1 5 10 15

Asp Trp Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg
35 40 45

Thr Phe Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu
50 55 60

Phe Val Ala Ala Ile Ser Leu Ser Pro Thr Leu Ala Tyr Tyr Ala Glu
65 70 75 80

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr
85 90 95

Val Val Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
100 105 110

Tyr Cys Ala Ala Asp Arg Lys Ser Val Met Ser Ile Arg Pro Asp Tyr
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Asp Ile Gln Met
145 150 155 160

Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr
165 170 175

Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
195 200 205

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala
225 230 235 240
Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly
245 250 255
Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
260 265 270
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln
275 280 285

Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser
290 295 300
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val
305 310 315 320
Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro
325 330 335
Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr
340 345 350

Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser
355 360 365
Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr
370 375 380
Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
385 390 395 400
Leu Thr Val Phe Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
405 410 415

Gly Gly Gly Ser Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln
420 425 430
Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp
435 440 445
Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr

450 455 460

Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser
465 470 475 480

Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn
485 490 495

Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro
500 505 510

Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp
515 520 525

Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu
530 535 540

Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp
545 550 555 560

Ser Ser

<210> 52

<211> 597

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sdAbBCMA-anti-CD3 scFv-tbC

<400> 52

Met Gly Thr Ser Leu Leu Cys Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Asp His Ala Asp Thr Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg
35 40 45

Thr Phe Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu
50 55 60

Phe Val Ala Ala Ile Ser Leu Ser Pro Thr Leu Ala Tyr Tyr Ala Glu
65 70 75 80

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr
85 90 95

Val Val Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
100 105 110
Tyr Cys Ala Ala Asp Arg Lys Ser Val Met Ser Ile Arg Pro Asp Tyr
115 120 125
Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Gly
130 135 140
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Asp Ile Gln Met
145 150 155 160

Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr
165 170 175
Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr
180 185 190
Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
195 200 205
Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala
225 230 235 240
Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly
245 250 255
Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
260 265 270
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln
275 280 285

Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser
290 295 300
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val
305 310 315 320
Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro

325 330 335

Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr

340 345 350

Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser

355 360 365

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr

370 375 380

Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr

385 390 395 400

Leu Thr Val Phe Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

405 410 415

Gly Gly Gly Ser Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala

420 425 430

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr

435 440 445

Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser

450 455 460

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro

465 470 475 480

Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu

485 490 495

Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn

500 505 510

His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu

515 520 525

Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu

530 535 540

Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln

545 550 555 560

Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala

565 570 575

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
580 585 590

Lys Arg Lys Asp Phe
595

<210> 53

<211> 562

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sdAbBCMA-anti-CD3 scFv-tgC

<400> 53

Met Ala Met Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Ile Leu Trp Leu Gln Pro
1 5 10 15

Asp Trp Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg
35 40 45

Thr Phe Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu
50 55 60

Phe Val Ala Ala Ile Ser Leu Ser Pro Thr Leu Ala Tyr Tyr Ala Glu
65 70 75 80

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr
85 90 95

Val Val Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
100 105 110

Tyr Cys Ala Ala Asp Arg Lys Ser Val Met Ser Ile Arg Pro Asp Tyr
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Asp Ile Gln Met
145 150 155 160

Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr

165 170 175

Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr

180 185 190

Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser

195 200 205

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

210 215 220

Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala

225 230 235 240

Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly

245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln

275 280 285

Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser

290 295 300

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val

305 310 315 320

Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro

325 330 335

Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr

340 345 350

Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser

355 360 365

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr

370 375 380

Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr

385 390 395 400

Leu Thr Val Phe Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

405 410 415

Gly Gly Gly Ser Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln
420 425 430

Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp
435 440 445

Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr
450 455 460

Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser
465 470 475 480

Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn
485 490 495

Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro
500 505 510

Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp
515 520 525

Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu
530 535 540

Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp
545 550 555 560

Ser Ser

<210> 54

<211> 597

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sdAbBCMA-anti-CD3 scFv-tdC

<400> 54

Met Gly Thr Ser Leu Leu Cys Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Asp His Ala Asp Thr Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg

35 40 45

Thr Phe Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu

50 55 60

Phe Val Ala Ala Ile Ser Leu Ser Pro Thr Leu Ala Tyr Tyr Ala Glu

65 70 75 80

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr

85 90 95

Val Val Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr

100 105 110

Tyr Cys Ala Ala Asp Arg Lys Ser Val Met Ser Ile Arg Pro Asp Tyr

115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Asp Ile Gln Met

145 150 155 160

Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr

165 170 175

Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr

180 185 190

Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser

195 200 205

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

210 215 220

Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala

225 230 235 240

Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly

245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln

275 280 285

Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser
290 295 300
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val
305 310 315 320

Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro
325 330 335
Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr
340 345 350
Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser
355 360 365
Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr
370 375 380

Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
385 390 395 400
Leu Thr Val Phe Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
405 410 415
Gly Gly Gly Ser Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala
420 425 430
Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
435 440 445

Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
450 455 460
Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
465 470 475 480
Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu
485 490 495
Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn
500 505 510

His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
515 520 525
Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu

530 535 540

Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln
545 550 555 560

Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
565 570 575

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
580 585 590

Lys Arg Lys Asp Phe
595

<210> 55

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sdAbBCMA-anti-CD3 scFv-sta

<400> 55

Met Ala Met Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Ile Leu Trp Leu Gln Pro
1 5 10 15

Asp Trp Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg
35 40 45

Thr Phe Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu
50 55 60

Phe Val Ala Ala Ile Ser Leu Ser Pro Thr Leu Ala Tyr Tyr Ala Glu
65 70 75 80

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr
85 90 95

Val Val Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
100 105 110

Tyr Cys Ala Ala Asp Arg Lys Ser Val Met Ser Ile Arg Pro Asp Tyr
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Gly
130 135 140
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Asp Ile Gln Met
145 150 155 160

Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr
165 170 175
Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr
180 185 190
Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
195 200 205
Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala
225 230 235 240
Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly
245 250 255
Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
260 265 270
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln
275 280 285

Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser
290 295 300
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val
305 310 315 320
Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro
325 330 335
Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr
340 345 350

Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser
355 360 365
Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr

370 375 380

Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr

385 390 395 400

Leu Thr Val Phe Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

405 410 415

Gly Gly Gly Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala

420 425 430

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

435 440 445

<210> 56

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sdAbBCMA-anti-CD3 scFv-stb

<400> 56

Met Ala Met Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Ile Leu Trp Leu Gln Pro

1 5 10 15

Asp Trp Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

20 25 30

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg

35 40 45

Thr Phe Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu

50 55 60

Phe Val Ala Ala Ile Ser Leu Ser Pro Thr Leu Ala Tyr Tyr Ala Glu

65 70 75 80

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr

85 90 95

Val Val Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr

100 105 110

Tyr Cys Ala Ala Asp Arg Lys Ser Val Met Ser Ile Arg Pro Asp Tyr

115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Gly
130 135 140
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Asp Ile Gln Met

145 150 155 160
Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr
165 170 175
Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr
180 185 190
Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
195 200 205
Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

210 215 220
Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala
225 230 235 240
Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly
245 250 255
Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
260 265 270
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln

275 280 285
Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser
290 295 300
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val
305 310 315 320
Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro
325 330 335
Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr

340 345 350
Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser
355 360 365
Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr

370 375 380

Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr

385 390 395 400

Leu Thr Val Phe Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

405 410 415

Gly Gly Gly Ser Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu

420 425 430

Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Phe

435 440 445

<210> 57

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sdAbBCMA-anti-CD3 scFv-stg

<400> 57

Met Ala Met Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Ile Leu Trp Leu Gln Pro

1 5 10 15

Asp Trp Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

20 25 30

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg

35 40 45

Thr Phe Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu

50 55 60

Phe Val Ala Ala Ile Ser Leu Ser Pro Thr Leu Ala Tyr Tyr Ala Glu

65 70 75 80

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr

85 90 95

Val Val Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr

100 105 110

Tyr Cys Ala Ala Asp Arg Lys Ser Val Met Ser Ile Arg Pro Asp Tyr

115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Asp Ile Gln Met
145 150 155 160
Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr
165 170 175
Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr
180 185 190
Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
195 200 205

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220
Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala
225 230 235 240
Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly
245 250 255
Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln
275 280 285
Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser
290 295 300
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val
305 310 315 320
Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro
325 330 335

Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr
340 345 350
Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser
355 360 365
Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr

370 375 380

Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr

385 390 395 400

Leu Thr Val Phe Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

405 410 415

Gly Gly Gly Ser Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu Leu Leu Lys Ser Val

420 425 430

Val Tyr Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu Leu Arg Arg Thr Ala Phe

435 440 445

Cys Cys Asn Gly Glu Lys Ser

450 455

<210> 58

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sdAbBCMA-anti-CD3 scFv-std

<400> 58

Met Ala Met Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Ile Leu Trp Leu Gln Pro

1 5 10 15

Asp Trp Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

20 25 30

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg

35 40 45

Thr Phe Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu

50 55 60

Phe Val Ala Ala Ile Ser Leu Ser Pro Thr Leu Ala Tyr Tyr Ala Glu

65 70 75 80

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr

85 90 95

Val Val Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr

100 105 110

Tyr Cys Ala Ala Asp Arg Lys Ser Val Met Ser Ile Arg Pro Asp Tyr

115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Asp Ile Gln Met

145 150 155 160

Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr

165 170 175

Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr

180 185 190

Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser

195 200 205

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

210 215 220

Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala

225 230 235 240

Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly

245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln

275 280 285

Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser

290 295 300

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val

305 310 315 320

Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro

325 330 335

Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr

340 345 350

Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser

355 360 365

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr

370 375 380

Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr

385 390 395 400

Leu Thr Val Phe Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

405 410 415

Gly Gly Gly Ser Leu Gly Leu Arg Met Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala

420 425 430

Val Asn Phe Leu Leu Thr Ala Lys Leu Phe Phe Leu

435 440

<210> 59

<211> 914

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sdAbBCMA-anti-CD3 scFv-sta/stb

<400> 59

Met Ala Met Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Ile Leu Trp Leu Gln Pro

1 5 10 15

Asp Trp Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

20 25 30

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg

35 40 45

Thr Phe Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu

50 55 60

Phe Val Ala Ala Ile Ser Leu Ser Pro Thr Leu Ala Tyr Tyr Ala Glu

65 70 75 80

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr

85 90 95

Val Val Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr

100 105 110

Tyr Cys Ala Ala Asp Arg Lys Ser Val Met Ser Ile Arg Pro Asp Tyr
115 120 125
Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Gly
130 135 140
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Asp Ile Gln Met
145 150 155 160
Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr
165 170 175

Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr
180 185 190
Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
195 200 205
Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220
Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala
225 230 235 240

Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly
245 250 255
Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
260 265 270
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln
275 280 285
Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser
290 295 300

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val
305 310 315 320
Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro
325 330 335
Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr
340 345 350

Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser
355 360 365

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr
370 375 380
Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
385 390 395 400
Leu Thr Val Phe Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
405 410 415
Gly Gly Gly Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
420 425 430

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser Gly Ser Gly
435 440 445
Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn
450 455 460
Pro Gly Pro Met Ala Met Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Ile Leu Trp
465 470 475 480
Leu Gln Pro Asp Trp Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
485 490 495

Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
500 505 510
Ser Gly Arg Thr Phe Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
515 520 525
Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Ser Leu Ser Pro Thr Leu Ala Tyr
530 535 540
Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
545 550 555 560

Lys Asn Thr Val Val Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
565 570 575
Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Arg Lys Ser Val Met Ser Ile Arg
580 585 590
Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

595 600 605

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Asp

610 615 620

Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp

625 630 635 640

Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu

645 650 655

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr

660 665 670

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser

675 680 685

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu

690 695 700

Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr

705 710 715 720

Phe Ala Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly

725 730 735

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val

740 745 750

Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Met

755 760 765

Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met

770 775 780

Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Met Gly Leu

785 790 795 800

Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp

805 810 815

Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu

820 825 830

Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

835 840 845

Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
850 855 860
Gly Thr Thr Leu Thr Val Phe Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
865 870 875 880

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr
885 890 895
Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys
900 905 910
Asp Phe

<210> 60
<211> 921
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> sdAbBCMA-anti-CD3 scFv-stg/std
<400> 60
Met Ala Met Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Ile Leu Trp Leu Gln Pro
1 5 10 15

Asp Trp Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30
Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg
35 40 45
Thr Phe Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu
50 55 60
Phe Val Ala Ala Ile Ser Leu Ser Pro Thr Leu Ala Tyr Tyr Ala Glu
65 70 75 80

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr
85 90 95
Val Val Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr
100 105 110
Tyr Cys Ala Ala Asp Arg Lys Ser Val Met Ser Ile Arg Pro Asp Tyr

```
        115                 120                 125
Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Asp Ile Gln Met
145                 150                 155                 160
Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr
                165                 170                 175
Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr
            180                 185                 190
Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
        195                 200                 205

Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
    210                 215                 220
Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala
225                 230                 235                 240
Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly
                245                 250                 255
Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
            260                 265                 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln
        275                 280                 285
Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser
    290                 295                 300
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val
305                 310                 315                 320
Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro
                325                 330                 335

Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr
            340                 345                 350
Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser
        355                 360                 365
```

Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr
370 375 380
Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
385 390 395 400

Leu Thr Val Phe Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
405 410 415
Gly Gly Gly Ser Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu Leu Leu Leu Lys Ser Val
420 425 430
Val Tyr Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu Leu Arg Arg Thr Ala Phe
435 440 445
Cys Cys Asn Gly Glu Lys Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu
450 455 460

Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Ala Met
465 470 475 480
Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Ile Leu Trp Leu Gln Pro Asp Trp Val
485 490 495
Asn Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala
500 505 510
Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr
515 520 525

Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
530 535 540
Ala Ile Ser Leu Ser Pro Thr Leu Ala Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys
545 550 555 560
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Val Leu
565 570 575
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala
580 585 590

Ala Asp Arg Lys Ser Val Met Ser Ile Arg Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
595 600 605
Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

610 615 620

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr

625 630 635 640

Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys

645 650 655

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys

660 665 670

Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His

675 680 685

Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr

690 695 700

Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe

705 710 715 720

Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly Gly Thr Lys

725 730 735

Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

740 745 750

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly

755 760 765

Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala

770 775 780

Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser

785 790 795 800

His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly

805 810 815

Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val

820 825 830

Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser

835 840 845

Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp

850 855 860

Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val
865 870 875 880
Phe Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
885 890 895
Ser Leu Gly Leu Arg Met Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala Val Asn Phe
900 905 910

Leu Leu Thr Ala Lys Leu Phe Phe Leu
915 920

<210> 61
<211> 728
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> tandem sdAbBCMA-anti-CD3 scFv-e
<400> 61
Met Gln Ser Gly Thr His Trp Arg Val Leu Gly Leu Cys Leu Leu Ser
1 5 10 15
Val Gly Val Trp Gly Gln Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30
Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

35 40 45
Arg Thr Phe Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg
50 55 60
Glu Phe Val Ala Ala Ile Ser Leu Ser Pro Thr Leu Ala Tyr Tyr Ala
65 70 75 80
Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
85 90 95
Thr Val Val Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu

100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Arg Lys Ser Val Met Ser Ile Arg Pro Asp
115 120 125
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

130 135 140

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly

145 150 155 160

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr Met

165 170 175

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala

180 185 190

Ile Ser Leu Ser Pro Thr Leu Ala Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly

195 200 205

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Val Leu Gln

210 215 220

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala

225 230 235 240

Asp Arg Lys Ser Val Met Ser Ile Arg Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

245 250 255

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

260 265 270

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser

275 280 285

Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala

290 295 300

Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp

305 310 315 320

Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly

325 330 335

Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu

340 345 350

Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln

355 360 365

Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly Gly Thr Lys Leu Glu

370 375 380

Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
385 390 395 400
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu
405 410 415
Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly

420 425 430
Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly
435 440 445
Lys Asn Leu Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser
450 455 460
Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys
465 470 475 480
Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp

485 490 495
Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp
500 505 510
Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Phe Ser
515 520 525
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
530 535 540
Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys Val Ser

545 550 555 560
Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Cys Pro Gln Tyr Pro Gly Ser
565 570 575
Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys Asn Ile Gly Gly Asp Glu Asp
580 585 590
Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp His Leu Ser Leu Lys Glu Phe
595 600 605
Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser

610 615 620
Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu Tyr Leu Arg Ala Arg Val Cys

625 630 635 640

Glu Asn Cys Met Glu Met Asp Val Met Ser Val Ala Thr Ile Val Ile

645 650 655

Val Asp Ile Cys Ile Thr Gly Gly Leu Leu Leu Leu Val Tyr Tyr Trp

660 665 670

Ser Lys Asn Arg Lys Ala Lys Ala Lys Pro Val Thr Arg Gly Ala Gly

675 680 685

Ala Gly Gly Arg Gln Arg Gly Gln Asn Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val

690 695 700

Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg Lys Gly Gln Arg Asp Leu Tyr

705 710 715 720

Ser Gly Leu Asn Gln Arg Arg Ile

725

<210> 62

<211> 584

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sdAbBCMA-anti-TCR Ab-tgC

<400> 62

Met Arg Trp Ala Leu Leu Val Leu Leu Ala Phe Leu Ser Pro Ala Ser

1 5 10 15

Gln Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly

20 25 30

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr Met

35 40 45

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala

50 55 60

Ile Ser Leu Ser Pro Thr Leu Ala Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly

65 70 75 80

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Val Leu Gln

85 90 95

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala
100 105 110
Asp Arg Lys Ser Val Met Ser Ile Arg Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
115 120 125

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
145 150 155 160
Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser
165 170 175
Cys Lys Ile Ser Asp Tyr Thr Phe Ser Asn Ser Trp Met Asn Trp Val
180 185 190

Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Tyr Pro
195 200 205
Gly Asp Gly Asp Thr Lys Tyr Asn Gly Glu Phe Lys Ala Lys Ala Thr
210 215 220
Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ala Arg Thr Ala Tyr Met Gln Leu Asn Asn
225 230 235 240
Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Trp Glu Arg
245 250 255

Tyr Asp Gly Gly Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
260 265 270
Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
275 280 285
Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val
290 295 300
Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser
305 310 315 320

Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu
325 330 335
Val Tyr Tyr Ala Asn Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

340 345 350

Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln

355 360 365

Pro Val Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Leu Pro

370 375 380

Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly

385 390 395 400

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Gln Leu Asp

405 410 415

Ala Asp Val Ser Pro Lys Pro Thr Ile Phe Leu Pro Ser Ile Ala Glu

420 425 430

Thr Lys Leu Gln Lys Ala Gly Thr Tyr Leu Cys Leu Leu Glu Lys Phe

435 440 445

Phe Pro Asp Val Ile Lys Ile His Trp Gln Glu Lys Lys Ser Asn Thr

450 455 460

Ile Leu Gly Ser Gln Glu Gly Asn Thr Met Lys Thr Asn Asp Thr Tyr

465 470 475 480

Met Lys Phe Ser Trp Leu Thr Val Pro Glu Lys Ser Leu Asp Lys Glu

485 490 495

His Arg Cys Ile Val Arg His Glu Asn Asn Lys Asn Gly Val Asp Gln

500 505 510

Glu Ile Ile Phe Pro Pro Ile Lys Thr Asp Val Ile Thr Met Asp Pro

515 520 525

Lys Asp Asn Cys Ser Lys Asp Ala Asn Asp Thr Leu Leu Leu Gln Leu

530 535 540

Thr Asn Thr Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu Leu Leu Leu Lys Ser

545 550 555 560

Val Val Tyr Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu Leu Arg Arg Thr Ala

565 570 575

Phe Cys Cys Asn Gly Glu Lys Ser

580

<210> 63

<211> 565

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sdAbBCMA-anti-TCR Ab-tdC

<400> 63

Met Ile Leu Thr Val Gly Phe Ser Phe Leu Phe Phe Tyr Arg Gly Thr
1 5 10 15

Leu Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala
20 25 30

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr
35 40 45

Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
50 55 60

Ala Ile Ser Leu Ser Pro Thr Leu Ala Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys
65 70 75 80

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Val Leu
85 90 95

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala
100 105 110

Ala Asp Arg Lys Ser Val Met Ser Ile Arg Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
145 150 155 160

Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile
165 170 175

Ser Cys Lys Ile Ser Asp Tyr Thr Phe Ser Asn Ser Trp Met Asn Trp
180 185 190

Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Tyr

195 200 205

Pro Gly Asp Gly Asp Thr Lys Tyr Asn Gly Glu Phe Lys Ala Lys Ala

210 215 220

Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ala Arg Thr Ala Tyr Met Gln Leu Asn

225 230 235 240

Asn Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Trp Glu

245 250 255

Arg Tyr Asp Gly Gly Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

260 265 270

Val Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

275 280 285

Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser

290 295 300

Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr

305 310 315 320

Ser Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu

325 330 335

Leu Val Tyr Tyr Ala Asn Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe

340 345 350

Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu

355 360 365

Gln Pro Val Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Leu

370 375 380

Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly

385 390 395 400

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gln Pro His

405 410 415

Thr Lys Pro Ser Val Phe Val Met Lys Asn Gly Thr Asn Val Ala Cys

420 425 430

Leu Val Lys Glu Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser

435 440 445

Ser Lys Lys Ile Thr Glu Phe Asp Pro Ala Ile Val Ile Ser Pro Ser
450 455 460
Gly Lys Tyr Asn Ala Val Lys Leu Gly Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser
465 470 475 480
Val Thr Cys Ser Val Gln His Asp Asn Lys Thr Val His Ser Thr Asp

485 490 495
Phe Glu Val Lys Thr Asp Ser Thr Asp His Val Lys Pro Lys Glu Thr
500 505 510
Glu Asn Thr Lys Gln Pro Ser Lys Ser Cys His Lys Pro Lys Ala Ile
515 520 525
Val His Thr Glu Lys Val Asn Met Met Ser Leu Thr Val Leu Gly Leu
530 535 540
Arg Met Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala Val Asn Phe Leu Leu Thr Ala

545 550 555 560
Lys Leu Phe Phe Leu
565

<210> 64
<211> 1171
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> sdAbBCMA-anti-TCR Ab-tgC/tdC
<400> 64
Met Arg Trp Ala Leu Leu Val Leu Leu Ala Phe Leu Ser Pro Ala Ser
1 5 10 15
Gln Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly
20 25 30
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr Met

35 40 45
Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
50 55 60
Ile Ser Leu Ser Pro Thr Leu Ala Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly

65 70 75 80

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Val Leu Gln

85 90 95

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala

100 105 110

Asp Arg Lys Ser Val Met Ser Ile Arg Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

115 120 125

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln

145 150 155 160

Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser

165 170 175

Cys Lys Ile Ser Asp Tyr Thr Phe Ser Asn Ser Trp Met Asn Trp Val

180 185 190

Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Tyr Pro

195 200 205

Gly Asp Gly Asp Thr Lys Tyr Asn Gly Glu Phe Lys Ala Lys Ala Thr

210 215 220

Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ala Arg Thr Ala Tyr Met Gln Leu Asn Asn

225 230 235 240

Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Trp Glu Arg

245 250 255

Tyr Asp Gly Gly Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

260 265 270

Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

275 280 285

Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val

290 295 300

Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser

305 310 315 320

Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu
325 330 335
Val Tyr Tyr Ala Asn Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
340 345 350
Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln

355 360 365
Pro Val Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Leu Pro
370 375 380
Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
385 390 395 400
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Gln Leu Asp
405 410 415
Ala Asp Val Ser Pro Lys Pro Thr Ile Phe Leu Pro Ser Ile Ala Glu

420 425 430
Thr Lys Leu Gln Lys Ala Gly Thr Tyr Leu Cys Leu Leu Glu Lys Phe
435 440 445
Phe Pro Asp Val Ile Lys Ile His Trp Gln Glu Lys Lys Ser Asn Thr
450 455 460
Ile Leu Gly Ser Gln Glu Gly Asn Thr Met Lys Thr Asn Asp Thr Tyr
465 470 475 480
Met Lys Phe Ser Trp Leu Thr Val Pro Glu Lys Ser Leu Asp Lys Glu

485 490 495
His Arg Cys Ile Val Arg His Glu Asn Asn Lys Asn Gly Val Asp Gln
500 505 510
Glu Ile Ile Phe Pro Pro Ile Lys Thr Asp Val Ile Thr Met Asp Pro
515 520 525
Lys Asp Asn Cys Ser Lys Asp Ala Asn Asp Thr Leu Leu Leu Gln Leu
530 535 540
Thr Asn Thr Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu Leu Leu Leu Lys Ser

545 550 555 560
Val Val Tyr Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu Leu Arg Arg Thr Ala

565 570 575

Phe Cys Cys Asn Gly Glu Lys Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser

580 585 590

Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Ile

595 600 605

Leu Thr Val Gly Phe Ser Phe Leu Phe Phe Tyr Arg Gly Thr Leu Cys

610 615 620

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

625 630 635 640

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr Met Gly

645 650 655

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile

660 665 670

Ser Leu Ser Pro Thr Leu Ala Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg

675 680 685

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Val Leu Gln Met

690 695 700

Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp

705 710 715 720

Arg Lys Ser Val Met Ser Ile Arg Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

725 730 735

Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

740 745 750

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln

755 760 765

Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys

770 775 780

Lys Ile Ser Asp Tyr Thr Phe Ser Asn Ser Trp Met Asn Trp Val Lys

785 790 795 800

Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Tyr Pro Gly

805 810 815

Asp Gly Asp Thr Lys Tyr Asn Gly Glu Phe Lys Ala Lys Ala Thr Leu
820 825 830
Thr Ala Asp Lys Ser Ala Arg Thr Ala Tyr Met Gln Leu Asn Asn Leu
835 840 845
Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Trp Glu Arg Tyr
850 855 860
Asp Gly Gly Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

865 870 875 880
Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
885 890 895
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
900 905 910
Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
915 920 925
Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val

930 935 940
Tyr Tyr Ala Asn Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
945 950 955 960
Ser Gly Tyr Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
965 970 975
Val Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Leu Pro Pro
980 985 990
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser

995 1000 1005
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gln Pro His Thr Lys
1010 1015 1020
Pro Ser Val Phe Val Met Lys Asn Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val
1025 1030 1035 1040
Lys Glu Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys
1045 1050 1055
Lys Ile Thr Glu Phe Asp Pro Ala Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys

1060 1065 1070

Tyr Asn Ala Val Lys Leu Gly Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr

1075 1080 1085

Cys Ser Val Gln His Asp Asn Lys Thr Val His Ser Thr Asp Phe Glu

1090 1095 1100

Val Lys Thr Asp Ser Thr Asp His Val Lys Pro Lys Glu Thr Glu Asn

1105 1110 1115 1120

Thr Lys Gln Pro Ser Lys Ser Cys His Lys Pro Lys Ala Ile Val His

1125 1130 1135

Thr Glu Lys Val Asn Met Met Ser Leu Thr Val Leu Gly Leu Arg Met

1140 1145 1150

Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala Val Asn Phe Leu Leu Thr Ala Lys Leu

1155 1160 1165

Phe Phe Leu

1170

<210> 65

<211> 490

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> sdAbBCMA-anti-CD3 scFv-CD4

<400> 65

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser

1 5 10 15

Val Ile Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala

20 25 30

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr

35 40 45

Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala

50 55 60

Ala Ile Ser Leu Ser Pro Thr Leu Ala Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys

65 70 75 80

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Val Leu
85 90 95
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala
100 105 110
Ala Asp Arg Lys Ser Val Met Ser Ile Arg Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
115 120 125
Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr
145 150 155 160
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg
165 170 175
Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
180 185 190
Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser

195 200 205
Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser
210 215 220
Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys
225 230 235 240
Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Ala Gly Gly Thr Lys Leu
245 250 255
Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

260 265 270
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro
275 280 285
Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser
290 295 300
Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His
305 310 315 320
Gly Lys Asn Leu Glu Trp Met Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val

325 330 335

Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp

340 345 350

Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu

355 360 365

Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser

370 375 380

Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Phe

385 390 395 400

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gln Val Leu Leu Glu Ser Asn Ile

405 410 415

Lys Val Leu Pro Thr Trp Ser Thr Pro Val Gln Pro Met Ala Leu Ile

420 425 430

Val Leu Gly Gly Val Ala Gly Leu Leu Leu Phe Ile Gly Leu Gly Ile

435 440 445

Phe Phe Cys Val Arg Cys Arg His Arg Arg Arg Gln Ala Glu Arg Met

450 455 460

Ser Gln Ile Lys Arg Leu Leu Ser Glu Lys Lys Thr Cys Gln Cys Pro

465 470 475 480

His Arg Phe Gln Lys Thr Cys Ser Pro Ile

485 490

<210> 66

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> P2A

<400> 66

Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val

1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro

20

<210> 67

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linker

<400> 67

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 68

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linker

<400> 68

Gly Gly Gly Gly Ser Ser

1 5