(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0005563
(43) 공개일자 2025년01월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07K 14/725 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01) *C12N 15/86* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 40/31 (2025.01)
A61K 40/11 (2025.01)
(21) 출원번호 10-2024-7034069
(22) 출원일자(국제) 2023년03월15일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년10월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/064452
(87) 국제공개번호 WO 2023/178187
국제공개일자 2023년09월21일
(30) 우선권주장
63/320,100 2022년03월15일 미국(US)

(71) 출원인
뉴욕 지놈 센터 인코퍼레이티드
미국 뉴욕 10013 뉴욕 애비뉴 오브 디 아메리카즈 101 7층
뉴욕 유니버시티
미국 뉴욕주 10012 뉴욕 워싱턴 스퀘어 사우스70
(72) 발명자
산자나 네빌 이.
미국 뉴욕 10012 뉴욕 워싱턴 스퀘어 빌리지 4 아파트먼트 16엘
리굿 마테우스
미국 뉴저지 07302 저지 시티 뉴어크 애비뉴 245 아파트먼트 402
(74) 대리인
특허법인와이에스장

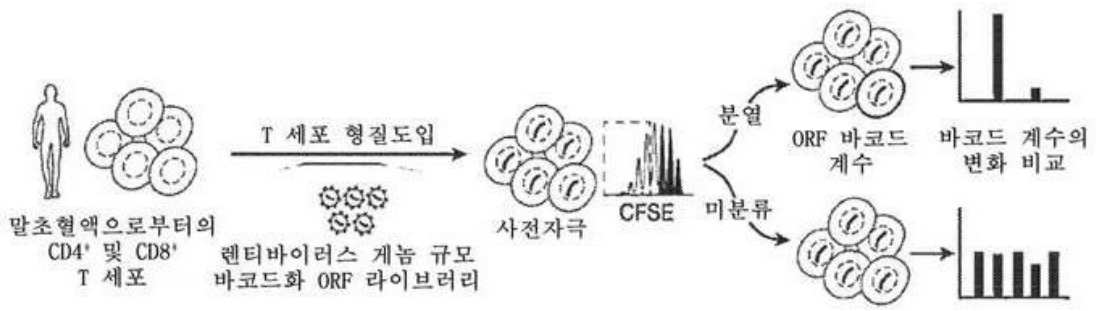
전체 청구항 수 : 총 132 항

(54) 발명의 명칭 **개선된 면역요법을 위한 방법 및 융합 단백질을 포함하는 조성물**

(57) 요 약

LTBR의 도메인을 포함하는 융합 단백질, TCR 또는 CAR을 인코딩하는 서열을 포함하는 핵산, 발현 카세트, 변형된 림프구 및 이를 포함하는 조성물이 본원에서 제공된다. 특정 실시양태에서, 사멸 세포는 T 세포이다. 제공되는 조성물을 사용한 치료 방법도 설명된다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
A61K 40/416 (2025.01)
A61K 40/42 (2025.01)
A61K 40/46 (2025.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 14/7051 (2013.01)
C07K 16/2803 (2013.01)
C07K 16/30 (2013.01)
C12N 15/86 (2013.01)
A61K 2239/13 (2023.05)

명 세 서

청구범위

청구항 1

키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하도록 유전자 변형된 림프구로서, 상기 CAR은,

a) 항원 결합 도메인;

b) 막관통 도메인; 및

c) 신호전달 도메인을 포함하며;

적어도 하나의 도메인은 LTBR 도메인을 포함하는, 변형된 림프구.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 LTBR 도메인은 LTBR 세포내 도메인 또는 이의 단편 또는 변이체인, 변형된 림프구.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 LTBR 세포내 도메인은 서열번호 2의 아미노산 249 내지 435 또는 이의 단편, 결실 또는 변이체를 포함하는, 변형된 림프구.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 LTBR 세포내 도메인은 적어도 아미노산 393 내지 435에서 결실을 갖는, 변형된 림프구.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 막관통 도메인은 LTBR 도메인인, 변형된 림프구.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 세포외 도메인은 LTBR 도메인인, 변형된 림프구.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 림프구는 T 세포인, 변형된 림프구.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 림프구는 알파 베타 T 세포 또는 감마 델타 T 세포, 선택적으로 Vγ9Vδ2 T 세포인, 변형된 림프구.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 림프구는 NK 세포 또는 NK T 세포인, 변형된 림프구.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 LTBR 세포내 도메인은 (c)의 공동자극 신호전달 도메인과 신호전달 도메인 사이에서 위치되는, 변형된 림프구.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 LTBR 도메인은 (c)의 신호전달 도메인 후 위치되는, 변형된 림프구.

청구항 12

키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하도록 유전자 변형된 림프구로서, 상기 CAR은,

a) 항원 결합 도메인;

b) 막관통 도메인;

c) 공동자극 신호전달 도메인; 및

d) 신호전달 도메인을 포함하며;

적어도 하나의 도메인은 LTBR 도메인을 포함하는, 변형된 림프구.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 LTBR 도메인은 LTBR 세포내 도메인 또는 이의 단편 또는 변이체인, 변형된 림프구.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 LTBR 세포내 도메인은 서열번호 2의 아미노산 249 내지 435 또는 이의 단편, 결실 또는 변이체를 포함하는, 변형된 림프구.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 상기 LTBR 세포내 도메인은 적어도 아미노산 393 내지 435에서 결실을 갖는, 변형된 림프구.

청구항 16

제12항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 막관통 도메인은 LTBR 도메인인, 변형된 림프구.

청구항 17

제12항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 세포외 도메인은 LTBR 도메인인, 변형된 림프구.

청구항 18

제12항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 림프구는 T 세포인, 변형된 림프구.

청구항 19

제12항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 림프구는 알파 베타 T 또는 감마 델타 T 세포, 선택적으로 Vγ9Vδ2 T 세포인, 변형된 림프구.

청구항 20

제12항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 림프구는 NK 세포 또는 NK T 세포인, 변형된 림프구.

청구항 21

제12항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 LTBR 세포내 도메인은 (b)의 막관통 도메인과 (c)의 공동자극 신호전달 도메인 사이에서 위치되는, 변형된 림프구.

청구항 22

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 LTBR 세포내 도메인은 (c)의 공동자극 신호전달 도메인과 (d)의 신호전달 도메인 사이에서 위치되는, 변형된 림프구.

청구항 23

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 LTBR 도메인은 (c)의 신호전달 도메인 후 위치되는, 변형된 림프구.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CAR은 Axicabtagene ciloleucel(Yescarta®), Brexucabtagene autoleucel(Tecartus™), Idecabtagene vicleucel(Abecma™), Lisocabtagene maraleucel(Breyanzi®), Tisagenlecleucel(Kyrmriah®) 또는 도 19에서 확인되는 것 중 하나로부터 선택되며, 이는 LTBR 도메인을 포함하도록 변형된, 변형된 림프구.

청구항 25

키메라 항원 수용체(CAR)를 인코딩하는 서열을 포함하는 핵산 분자로서, 상기 CAR은,

a) 항원 결합 도메인;

b) 막관통 도메인; 및

c) 신호전달 도메인을 포함하며;

적어도 하나의 도메인은 LTBR 도메인을 포함하는, 핵산 분자.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 LTBR 도메인은 LTBR 세포내 도메인 또는 이의 단편 또는 변이체인, 핵산 분자.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 LTBR 세포내 도메인은 서열번호 2의 아미노산 249 내지 435 또는 이의 단편, 결실 또는 변이체를 포함하는, 핵산 분자.

청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서, 상기 LTBR 세포내 도메인은 적어도 아미노산 393 내지 435에서 결실을 갖는, 핵산 분자.

청구항 29

제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 막관통 도메인은 LTBR 도메인인, 핵산 분자.

청구항 30

제25항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 세포외 도메인은 LTBR 도메인인, 핵산 분자.

청구항 31

제25항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 LTBR 세포내 도메인은 (c)의 공동자극 신호전달 도메인과 신호전달 도메인 사이에서 위치되는, 핵산 분자.

청구항 32

제25항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 LTBR 도메인은 (c)의 신호전달 도메인 후 위치되는, 핵산 분자.

청구항 33

키메라 항원 수용체(CAR)를 인코딩하는 서열을 포함하는 핵산 분자로서, 상기 CAR은,

a. 항원 결합 도메인;

b. 막관통 도메인;

c. 공동자극 신호전달 도메인; 및

d. 신호전달 도메인을 포함하며;

적어도 하나의 도메인은 LTBR 도메인을 포함하는, 핵산 분자.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 LTBR 도메인은 LTBR 세포내 도메인 또는 이의 단편 또는 변이체인, 핵산 분자.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 LTBR 세포내 도메인은 서열번호 2의 아미노산 249 내지 435 또는 이의 단편, 결실 또는 변이체를 포함하는, 핵산 분자.

청구항 36

제34항 또는 제35항에 있어서, 상기 LTBR 세포내 도메인은 적어도 아미노산 393 내지 435에서 결실을 갖는, 핵산 분자.

청구항 37

제33항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 막관통 도메인은 LTBR 도메인인, 핵산 분자.

청구항 38

제33항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 세포외 도메인은 LTBR 도메인인, 핵산 분자.

청구항 39

제33항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 LTBR 세포내 도메인은 (b)의 막관통 도메인과 (c)의 공동자극 신호전달 도메인 사이에서 위치되는, 핵산 분자.

청구항 40

제33항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 LTBR 세포내 도메인은 (c)의 공동자극 신호전달 도메인과 (d)의 신호전달 도메인 사이에서 위치되는, 핵산 분자.

청구항 41

제33항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 LTBR 도메인은 (c)의 신호전달 도메인 후 위치되는, 핵산 분자.

청구항 42

제25항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CAR은 Axicabtagene ciloleucel(Yescarta®), Brexucabtagene autoleucel(Tecartus™), Idecabtagene vicleucel(Abecma™), Lisocabtagene maraleucel(Breyanzi®), Tisagenlecleucel(Kyrmriah®) 또는 도 19에서 확인되는 것 중 하나로부터 선택되며, 이는 LTBR 도메인을 포함하도록 변형된, 핵산 분자.

청구항 43

발현 카세트로서, 제25항 내지 제42항 중 어느 한 항에 따른 핵산 분자를 포함하는, 발현 카세트.

청구항 44

제43항에 있어서, 발현 제어 서열을 추가로 포함하는, 발현 카세트.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 발현 제어 서열은 프로모터를 포함하는, 발현 카세트.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 프로모터는 구성적 프로모터 또는 유도성 프로모터인, 발현 카세트.

청구항 47

변형된 림프구로서, 제25항 내지 제42항 중 어느 한 항에 따른 핵산 분자 또는 제43항 내지 제46항 중 어느 한 항에 따른 발현 카세트를 포함하는, 변형된 림프구.

청구항 48

변형된 림프구를 생성하는 방법으로서, 제25항 내지 제42항 중 어느 한 항에 따른 핵산 분자 또는 제43항 내지 제46항 중 어느 한 항에 따른 발현 카세트를 상기 림프구 내로 도입하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 49

암 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제24항 또는 제47항 중 어느 한 항에 따른 변형된 림프구를 포함하는 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 대상체는 림프종, 선택적으로 B 세포 림프종, 여포성 림프종 및 외투 세포 림프종이 있는, 방법.

청구항 51

제49항에 있어서, 상기 대상체는 고형 종양 암이 있는, 방법.

청구항 52

제49항에 있어서, 상기 대상체는 백혈병이 있는, 방법.

청구항 53

제49항에 있어서, 상기 대상체는 다발성 골수종이 있는, 방법.

청구항 54

제49항에 있어서, 상기 대상체는 바이러스 유발 암이 있는, 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 대상체는 HPV가 있는, 방법.

청구항 56

제54항에 있어서, 상기 대상체는 버킷 림프종, 간암, 카포시 육종, 자궁경부암, 두부암, 경부암, 항문암, 췌장암, 흑색종, 구강암, 인두암, 음경암, 성인 T 세포 림프종 및 메르켈 세포 암종으로부터 선택되는 암이 있는, 방법.

청구항 57

바이러스 질환 치료가 필요한 대상체에서 바이러스 질환을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제24항 또는 제47항 중 어느 한 항에 따른 변형된 림프구를 포함하는 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 상기 질환은 HIV 또는 HPV인, 방법.

청구항 59

자가면역 치료가 필요한 대상체에서 자가면역을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제24항 또는 제47항 중 어느 한 항에 따른 변형된 림프구를 포함하는 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 60

제29항에 있어서, 상기 질환은 자가면역 장애인, 방법.

청구항 61

증식 또는 사이토카인 생성 및/또는 분비를 포함하는 T 세포 효과기 기능을 증가시키는 방법으로서, 제1항 내지 제24항 또는 제47항 중 어느 한 항에 따른 변형된 림프구를 포함하는 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 T 세포를 상기 T 세포를 처리하여 LTBR을 과발현하기 전 인간으로부터 수득하며, 상기 처리된 T 세포를 인간 내로 재도입하는, 방법.

청구항 63

융합 단백질로서, LTBR 도메인 및 LTBR이 아닌 제2 단백질로부터 유래한 적어도 하나의 도메인을 포함하는, 융합 단백질.

청구항 64

제63항에 있어서, 상기 제2 단백질은 CD4인, 융합 단백질.

청구항 65

제63항에 있어서, 상기 제2 단백질은 CD8A 또는 CD8B인, 융합 단백질.

청구항 66

제63항에 있어서, 상기 제2 단백질은 CD3E인, 융합 단백질.

청구항 67

제63항에 있어서, 상기 제2 단백질은 CD3D인, 융합 단백질.

청구항 68

제63항에 있어서, 상기 제2 단백질은 CD3G인, 융합 단백질.

청구항 69

제63항에 있어서, 상기 제2 단백질은 CD3Z인, 융합 단백질.

청구항 70

제63항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 LTBR 도메인은 LTBR 세포내 도메인 또는 이의 단편 또는 변이체인, 융합 단백질.

청구항 71

제70항에 있어서, 상기 LTBR 세포내 도메인은 서열번호 2의 아미노산 249 내지 435 또는 이의 단편, 결실 또는 변이체를 포함하는, 융합 단백질.

청구항 72

제70항 또는 제71항에 있어서, 상기 LTBR 세포내 도메인은 적어도 아미노산 393 내지 435에서 결실을 갖는, 융합 단백질.

청구항 73

핵산 분자로서, 제63항 내지 제72항 중 어느 한 항에 따른 융합 단백질을 인코딩하는 서열을 포함하는, 핵산 분자.

청구항 74

숙주 세포로서, 제73항에 따른 핵산 분자를 포함하는, 숙주 세포.

청구항 75

제74항에 있어서, 상기 숙주 세포는 림프구인, 숙주 세포.

청구항 76

제75항에 있어서, 상기 숙주 세포는 T 세포인, 숙주 세포.

청구항 77

T 세포 수용체(TCR)를 발현하도록 유전자 변형된 림프구로서, 상기 TCR은 LTBR 세포내 도메인에 융합된 알파 사슬을 포함하는, 변형된 림프구.

청구항 78

T 세포 수용체(TCR)를 발현하도록 유전자 변형된 림프구로서, 상기 TCR은 LTBR 세포내 도메인에 융합된 베타 사슬을 포함하는, 변형된 림프구.

청구항 79

T 세포 수용체(TCR)를 발현하도록 유전자 변형된 림프구로서, 상기 TCR은 LTBR 세포내 도메인에 융합된 감마 사슬을 포함하는, 변형된 림프구.

청구항 80

T 세포 수용체(TCR)를 발현하도록 유전자 변형된 림프구로서, 상기 TCR은 LTBR 세포내 도메인에 융합된 델타 사슬을 포함하는, 변형된 림프구.

청구항 81

제77항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 LTBR 도메인은 LTBR 세포내 도메인 또는 이의 단편 또는 변이체인, 변형된 림프구.

청구항 82

제81항에 있어서, 상기 LTBR 세포내 도메인은 서열번호 2의 아미노산 249 내지 435 또는 이의 단편, 결실 또는 변이체를 포함하는, 변형된 림프구.

청구항 83

제81항 또는 제82항에 있어서, 상기 LTBR 세포내 도메인은 적어도 아미노산 393 내지 435에서 결실을 갖는, 변형된 림프구.

청구항 84

제77항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 림프구는 T 세포인, 변형된 림프구.

청구항 85

제77항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 림프구는 알파 베타 T 세포 또는 감마 델타 T 세포, Vγ9Vδ2 T 세포인, 변형된 림프구.

청구항 86

제77항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 림프구는 NK 세포 또는 NK T 세포인, 변형된 림프구.

청구항 87

제77항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR은 tebentafusp-tebn(Kimmtrak®) 또는 도 20에서 확인되는 것 중 하나이며, 이는 LTBR 도메인을 포함하도록 변형된, 변형된 림프구.

청구항 88

키메라 항원 수용체(CAR)를 인코딩하는 서열을 포함하는 핵산 분자로서, 상기 CAR은,

a. 항원 결합 도메인;

b. 막관통 도메인; 및

c. 신호전달 도메인을 포함하며;

적어도 하나의 도메인은 LTBR 도메인을 포함하는, 핵산 분자.

청구항 89

제88항에 있어서, 상기 LTBR 도메인은 LTBR 세포내 도메인 또는 이의 단편 또는 변이체인, 핵산 분자.

청구항 90

제89항에 있어서, 상기 LTBR 세포내 도메인은 서열번호 2의 아미노산 249 내지 435 또는 이의 단편, 결실 또는 변이체를 포함하는, 핵산 분자.

청구항 91

제88항 또는 제89항에 있어서, 상기 LTBR 세포내 도메인은 적어도 아미노산 393 내지 435에서 결실을 갖는, 핵산 분자.

청구항 92

발현 카세트로서, 제88항 내지 제91항 중 어느 한 항에 따른 핵산 분자를 포함하는, 발현 카세트.

청구항 93

제92항에 있어서, 발현 제어 서열을 추가로 포함하는, 발현 카세트.

청구항 94

제93항에 있어서, 상기 발현 제어 서열은 프로모터를 포함하는, 발현 카세트.

청구항 95

제94항에 있어서, 상기 프로모터는 구성적 프로모터 또는 유도성 프로모터인, 발현 카세트.

청구항 96

변형된 림프구로서, 제88항 내지 제91항 중 어느 한 항에 따른 핵산 분자 또는 제92항 내지 제95항 중 어느 한 항에 따른 발현 카세트를 포함하는, 변형된 림프구.

청구항 97

변형된 림프구를 생성하는 방법으로서, 제88항 내지 제91항 중 어느 한 항에 따른 핵산 분자 또는 제92항 내지 제95항 중 어느 한 항에 따른 발현 카세트를 상기 림프구 내로 도입하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 98

암 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 제77항 내지 제87항 또는 제96항 중 어느 한 항에 따른 변형된 림프구를 포함하는 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 99

제98항에 있어서, 상기 대상체는 림프종, 선택적으로 B 세포 림프종, 여포성 림프종 및 외투 세포 림프종이 있는, 방법.

청구항 100

제99항에 있어서, 상기 대상체는 고형 종양 암이 있는, 방법.

청구항 101

제98항에 있어서, 상기 대상체는 백혈병이 있는, 방법.

청구항 102

제98항에 있어서, 상기 대상체는 다발성 골수종이 있는, 방법.

청구항 103

제98항에 있어서, 상기 대상체는 다발성 포도막 흑색종이 있는, 방법.

청구항 104

제98항에 있어서, 상기 대상체는 바이러스 유발 암이 있는, 방법.

청구항 105

제98항에 있어서, 상기 대상체는 HPV가 있는, 방법.

청구항 106

제104항에 있어서, 상기 대상체는 버킷 림프종, 간암, 카포시 육종, 자궁경부암, 두부암, 경부암, 항문암, 구강암, 인두암, 음경암, 성인 T세포 림프종 및 메르켈 세포 암종으로부터 선택된 암이 있는 방법.

청구항 107

증식 또는 사이토카인 생성 및/또는 분비를 포함하는 T 세포 효과기 기능을 증가시키는 방법으로서, 제77항 내지 제87항 또는 제96항 중 어느 한 항에 따른 변형된 림프구를 포함하는 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 108

제107항에 있어서, 상기 T 세포는 상기 림프구를 변형시키기 전 인간으로부터 수득되고, 상기 변형된 림프구는 인간 내로 재도입되는, 방법.

청구항 109

제XX항에 있어서, 상기 CAR은 CD19, 메조텔린, ROR1, B7-H3, IL13Rα2, GD2, Her2, 글리피칸 3, CD7, NY-ESO-1, CD30, MAGE-A1, LMP2, PD1, KRAS G12V, CD20, CD22, CD171, CD123, CD38, CD10, BAFFR, PSMA 또는 뮤신을 표적화하는, 핵산 분자.

청구항 110

융합 단백질로서,

a. 항원 결합 도메인;

b. LTBR;

c. 및 LTBR이 아닌 제2 단백질로부터 유래한 적어도 하나의 도메인을 포함하는, 융합 단백질.

청구항 111

제110항에 있어서, 상기 제2 단백질은 CD4인, 융합 단백질.

청구항 112

제110항에 있어서, 상기 제2 단백질은 CD8A 또는 CD8B인, 융합 단백질.

청구항 113

제110항에 있어서, 상기 제2 단백질은 CD3E인, 융합 단백질.

청구항 114

제110항에 있어서, 상기 제2 단백질은 CD3D인, 융합 단백질.

청구항 115

제110항에 있어서, 상기 제2 단백질은 CD3G인, 융합 단백질.

청구항 116

제110항에 있어서, 상기 제2 단백질은 CD3Z인, 융합 단백질.

청구항 117

제110항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 LTBR 도메인은 LTBR 세포내 도메인 또는 이의 단편 또는 변이체인, 융합 단백질.

청구항 118

핵산 분자로서, 제110항 내지 제117항 중 어느 한 항에 따른 융합 단백질을 인코딩하는 서열을 포함하는, 핵산 분자.

청구항 119

변형된 림프구로서, 제118항에 따른 핵산 분자를 포함하는, 변형된 림프구.

청구항 120

변형된 림프구로서, 제118항에 따른 핵산 분자를 포함하며 CAR을 코딩하는 핵산 분자를 추가로 포함하는, 변형된 림프구.

청구항 121

제120항에 있어서, 상기 CAR 및 상기 항원 결합 도메인 둘 모두 메조텔린을 표적화하는, 변형된 림프구.

청구항 122

변형된 림프구로서, T 세포 수용체(TCR) 및 LTBR 세포내 도메인에 융합된 CD8 알파 사슬을 발현하도록 유전자 변형된, 변형된 림프구.

청구항 123

변형된 림프구로서, T 세포 수용체(TCR) 및 LTBR 세포내 도메인에 융합된 CD8 베타 사슬을 발현하도록 유전자 변형된, 변형된 림프구.

청구항 124

제122항 또는 제123항에 있어서, 상기 LTBR 도메인은 LTBR 세포내 도메인 또는 이의 단편 또는 변이체인, 변형된 림프구.

청구항 125

제124항에 있어서, 상기 LTBR 세포내 도메인은 서열번호 2의 아미노산 249 내지 435 또는 이의 단편, 결실 또는 변이체를 포함하는, 변형된 림프구.

청구항 126

제124항 또는 제125항에 있어서, 상기 LTBR 세포내 도메인은 적어도 아미노산 393 내지 435에서 결실을 갖는, 변형된 림프구.

청구항 127

제122항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 림프구는 T 세포인, 변형된 림프구.

청구항 128

제122항 내지 제127항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 림프구는 알파 베타 T 세포 또는 감마 델타 T 세포, Vγ9Vδ2 T 세포인, 변형된 림프구.

청구항 129

제122항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 림프구는 NK 세포 또는 NK T 세포인, 변형된 림프구.

청구항 130

제122항 내지 제129항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR은 tebentafusp-tebn(Kimmtrak®) 또는 도 20에서 확인되는 것 중 하나인, 변형된 림프구.

청구항 131

조작된 렌티바이러스 벡터로서, 서열번호 132의 서열 또는 서열번호 132와 적어도 90% 동일성을 공유하며, 선택적으로 관심 유전자에 대한 오픈 리딩 프레임(ORF) 및/또는 바코드를 상기 서열 내에 삽입되는 서열을 포함하는, 조작된 벡터.

청구항 132

제131항에 있어서, 상기 ORF 및/또는 바코드는 서열번호 132의 뉴클레오타이드 3291 후 삽입되는, 조작된 벡터.

발명의 설명

기 술 분 야

배 경 기 술

[0001] 본 발명은 미국국립보건원(National Institutes of Health)이 부여한 R00HG008171, DP2HG010099 및 R01CA218668 및 미국방위고등연구계획국(Defense Advanced Research Projects Agency)이 부여한 D18AP00053에 따라 정부 지원을 받아 창작되었다. 정부는 발명에 대한 소정의 권리를 갖는다.

[0002] 전자 서열목록의 내용(NYG-LIPP-158PCT.xml; 크기: 304,622 바이트; 및 생성일: 2023년 3월 15일)은 전문이 인용방식에 의해 본원에 원용된다.

[0003] 선택된 종양 항원에 대해 재유도된 조작된 자가 환자 T 세포를 사용한 세포 면역요법은 혈액암에 대해 뛰어난 유효성을 나타내어 현재까지 미국식품의약국(FDA)으로부터 키메라 항원 수용체(CAR)에 대해 5건의 승인을 받았다[6]. 대조적으로 고형 종양에 대한 CAR 요법은 종양 미세환경에서 T 세포 효과기 기능의 억제로 인해 전체적으로 훨씬 더 낮은 유효성을 나타냈다. B 급성 림프모구성 백혈병을 제외하고 혈액 악성종양의 경우에도 대부분의 환자는 지속적 반응을 경험하지 않으며 저항성은 주로 항원 손실보다는 T 세포 기능장애로 인해 발생한다[7]. T 세포 기능장애에 기여하는 유전자 및 경로를 식별하기 위해 상당한 노력이 기울여졌다[8,9]. 그러나 현재까지 T 세포 기능의 조절제에 대한 포괄적 게놈 차원의 스크리닝은 기능 손실 스크리닝으로 제한되었다[2-4].

[0004] CRISPR 게놈 조작의 발전으로 확장 가능하고 맞춤화 가능한 방식으로 게놈의 모든 유전자를 쉽게 녹아웃시킬 수 있게 되었다. 크기가 커서 Cas9를 렌티바이러스를 통해 1차 T 세포에 전달하는 것은 어렵지만(비록 불가능하지는 않지만[10]) Cas9 단백질[2] 또는 mRNA[11]의 일시적 전달 또는 조작된 동질유전자 마우스 계통의 구성적 Cas9 발현[3]에 의존하는 대안적 접근이 개발되었다. 그러나 이러한 접근은 표적 유전자 발현을 유도하는 전사 활성화제의 연속적 발현을 필요로 하는 인간 세포의 기능 획득 스크리닝에 적합하지 않다.

[0005] 보다 효과적인 면역요법을 위한 개선된 조성물 및 방법이 필요하다.

발명의 내용

[0006] 제1 양태에서, 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하도록 유전자 변형된 림프구가 본원에서 제공된다. CAR은 항원 결합 도메인; 막관통 도메인; 및 신호전달 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 적어도 하나의 도메인은 LTBR 도메인을 포함한다. 다른 실시양태에서, 적어도 하나의 도메인은 표 3의 유전자의 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, LTBR 도메인은 LTBR 세포내 도메인 또는 이의 단편 또는 변이체이다. 특정 실시양태에서, LTBR 세포내 도메인은 서열번호 2의 아미노산 249 내지 435 또는 이의 단편, 결실 또는 변이체를 포함한다. 특정 실시양태에서, LTBR 세포내 도메인은 적어도 아미노산 393 내지 435에서 결실을 갖는다.

[0007] 다른 실시양태에서, CAR은 항원 결합 도메인; 막관통 도메인; 공동자극 신호전달 도메인; 및 신호전달 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 적어도 하나의 도메인은 LTBR 도메인을 포함한다. 다른 실시양태에서, 적어도 하나의 도메인은 표 3의 유전자의 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, LTBR 도메인은 LTBR 세포내 도메인 또는 이의 단편 또는 변이체이다. 특정 실시양태에서, LTBR 세포내 도메인은 서열번호 2의 아미노산 249 내지 435 또는 이의 단편, 결실 또는 변이체를 포함한다. 특정 실시양태에서, LTBR 세포내 도메인은 적어도 아미노산 393 내지 435에서 결실을 갖는다.

[0008] 다른 양태에서, 핵산 분자가 제공된다. 분자는 키메라 항원 수용체(CAR)를 인코딩하는 서열을 포함한다. CAR은 항원 결합 도메인; 막관통 도메인; 및 신호전달 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 적어도 하나의 도메인은 LTBR 도메인을 포함한다. 다른 실시양태에서, 적어도 하나의 도메인은 표 3의 유전자의 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, LTBR 도메인은 LTBR 세포내 도메인 또는 이의 단편 또는 변이체이다. 특정 실시양태에서, LTBR 세포내 도메인은 서열번호 2의 아미노산 249 내지 435 또는 이의 단편, 결실 또는 변이체를 포함한다. 특정 실시양태에서, LTBR 세포내 도메인은 적어도 아미노산 393 내지 435에서 결실을 갖는다. 다른 실시양태에서, CAR은 항원 결합 도메인; 막관통 도메인; 공동자극 신호전달 도메인; 및 신호전달 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 적어도 하나의 도메인은 LTBR 도메인을 포함한다. 다른 실시양태에서, 적어도 하나의 도메인은 표 3의 유전자의 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, LTBR 도메인은 LTBR 세포내 도메인 또는 이의 단편 또는 변이체이다. 특정 실시양태에서, LTBR 세포내 도메인은 서열번호 2의 아미노산 249 내지 435 또는 이의 단편, 결실 또는 변이체를 포함한다. 특정 실시양태에서, LTBR 세포내 도메인은 적어도 아미노산 393 내지 435에서 결실을 갖는다.

[0009] 다른 양태에서, 키메라 항원 수용체(CAR)를 인코딩하는 서열을 포함하는 핵산 분자를 포함하는 발현 카세트가 제공된다.

[0010] 다른 양태에서, 암 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 해당 방법은 본원에서 설명되는 변형된 림프구를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함합니다.

[0011] 다른 양태에서, 바이러스 질환 치료가 필요한 대상체에서 바이러스 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 해당 방법은 변형된 림프구를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0012] 다른 양태에서, 자가면역 치료가 필요한 대상체에서 자가면역을 치료하는 방법이 제공된다. 해당 방법은 변형된 림프구를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0013] 다른 양태에서, LTBR 도메인 및 LTBR이 아닌 제2 단백질로부터 유래한 적어도 하나의 도메인을 포함하는 융합 단백질이 제공된다.

[0014] 다른 양태에서, 본원에서 설명되는 바와 같은 핵산 분자 또는 발현 카세트를 포함하는 숙주 세포가 제공된다.

[0015] 본 발명의 다른 양태 및 이점은 본 발명의 하기 상세한 설명으로부터 용이하게 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1a 내지 도 1d는 1차 인간 T 세포의 증식을 촉진하는 유전자를 식별하기 위한 게놈 규모의 과발현 스크리닝을 나타낸다. (도 1a) 풀링된 ORF 스크리닝의 개요. $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포를 3명의 건강한 공여체로부터 유래한 말초 혈액으로부터 별도로 단리하였다. 이후 바코드화 게놈 규모 ORF 라이브러리를 CD3/CD28-자극 T 세포 내로 도입한 후 형질도입된 세포를 선택하였다. 배양 14일 후 T 세포를 카복시플루오레세인 숙신이미딜 에스터(CFSE)로 표지하였고 재자극하여 분아 증식을 유도하였다. 세포 분류 이전 및 이후 특정 ORF 바코드 계수를 비교하

여, CFSE낮음 집단에서 농축된 ORF를 식별하였다. (도 1b) $CD4^+$ 스크리닝에서 표시된 유전자에 대한 개별 바코드의 정규화된 농축. (도 1c) 각 유전자에 있어서 개별 바코드의 일관된 농축에 기반한 $CFSE^{낮음}CD4^+$ 및 $CFSE^{낮음}CD8^+$ T 세포 둘 모두에서 유전자의 강력한 순위 응집을 나타낸다. (도 1d) 추가 연구를 위해 선택된 개별 공여체 및 상위 순위 유전자의 T 세포 집단(기능 및 T 세포 증식과의 관련성에 따라 분류됨)의 강화. 중립 유전자(MHC-I 복합체 및 세포 유형 특이적 분화 마커)가 비교를 위해 포함되었다. 유전자 명칭은 CD3/CD28 자극 및 휴지 T 세포에서 차별적 발현을 기반으로 채색된다(녹색, 상향조절됨; 적색, 하향조절됨; 회색, 변화 없음; 흑색, 발현 없음)[41].

도 2a 내지 도 2f는 상위 순위 ORF의 과발현이 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포의 증식, 활성화 및 사이토카인 분비를 증가시킴을 나타낸다. (도 2a) 스크리닝 독립적 공여체로부터 유래한 CD4+ 및 $CD8^+$ T 세포를 별도로 단리한 후 선택 마커와 함께 상위 순위 ORF를 인코딩하는 렌티바이러스로 형질도입하였다. 형질도입 및 선택 후 증식, 활성화 마커의 발현 및 사이토카인 분비를 측정하기 전 T 세포를 재자극하였다. (도 2b) tNGFR에 대해 정규화된, 자극 세포 대 상응하는 비자극 대조군의 비로 정의되는, 상대 증식으로서의 상위 순위 유전자로 형질도입된 T 세포의 증식. 과발현된 유전자당 최소 2명의 공여체를 생물학적으로 3중 시험하였다. 상자는 평균에 선이 있는 25-75번째 백분위수를 나타낸다; 수염형태는 최대값 및 최소값으로 연장된다. *DUPD1*은 *DUSP29*로도 공지되어 있다. (도 2c) tNGFR에 대해 정규화된, $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포에서 ORF 형질도입된 T 세포의 상대 증식 평균. 두 T 세포 하위집합 또는 둘 중 하나에서의 유의한 유전자를 표시한다(스튜던트 양측 t 시험 $P < 0.05$ 및 위발견율 < 0.1). (도 2d) 재자극 후 CD25 또는 CD154의 대표적 발현. 히스토그램상의 숫자는 관문화된 세포($CD8^+CD154^+$)의 백분율 또는 평균 형광 강도(MFI)에 해당한다. 점선은 $CD154^+$ 세포($CD8^+$) 또는 대조군(tNGFR) 세포에 대한 MFI를 열거하기 위해 사용된 관문을 표시한다. (도 2e) tNGFR에 대해 정규화된, 재자극 후 IL-2 및 IFNɣ의 분비. $CD4^+$, $CD8^+$ 또는 두 T 세포 하위집합 모두에서 T 세포 증식을 유의하게 증가시키는 유전자만 나타낸다. 유전자당 최소 2명의 공여체를 3중 시험하였다. 상자는 평균에 선이 있는 25-75번째 백분위수를 나타낸다; 수염형태는 최대값 및 최소값으로 연장된다. (도 2f) $CD8^+$ 또는 $CD4^+$ T 세포에서 주어진 ORF에 의해 유의하게($P < 0.05$) 개선된 상이한 T 세포 활성화 표현형 사이의 교차.

도 3a 내지 도 3e는 단일 세포 OverCITE-seq가 T 세포에서 유전자 과발현에 의해 유도되는, 공유되는 및 별개의 전사 프로그램을 식별함을 나타낸다. (도 3a) OverCITE-seq는 단일 세포에서 과발현(ORF) 작제물, 트랜스크립톰, TCR 클론형, 세포 표면 단백질 및 처리 해시태그를 포착한다. (도 3b) 휴지 및 CD3/CD28-자극 T 세포에서의 ORF 할당 비율. (도 3c) 항체-유래 태그 시퀀싱(ADT; 우측)은 tNGFR 형질도입 T 세포에서 tNGFR 형질도입 T 세포의 유세포 측정(좌측)과 유사한 NGFR 발현을 생성한다. 미형질도입 세포(좌측) 또는 비tNGFR ORF에 할당된 세포(우측)는 회색으로 나타낸다. (도 3d) OverCITE-seq-포착 ORF 단일체의 미감독 클러스터링 후 단일 세포 트랜스크립톰의 균일 매니폴드 근사 및 투영(UMAP) 표시. 좌측 상단 삽입부는 처리 해시태그에 의해 제공된 자극 및 휴지 T 세포를 나타낸다. 각 클러스터에 있어서, 차별적으로 발현되는 상위 20개 유전자의 하위집합을 나타낸다. *HIST1H1B*는 *H1-5*로도 공지되어 있으며 *HIST1H3C*는 *H3C3*으로도 공지되어 있다. (도 3e) 2개의 대표적 클러스터에서의 ORF 우세성. 표준화된 잔존 값은 카이-제곱 시험에서 나온 것이다. 관심 ORF를 나타낸다.

도 4a 내지 도 4k는 LTBR 과발현이 정규 NF-κB 경로의 활성화를 통해 T 세포 기능을 개선함을 나타낸다. (도 4a) 휴지 LTBR 및 tNGFR(음성 대조군) T 세포에서 유전자의 차별적 발현. 적색으로 표시된 유전자는 발현의 2배 이상 변화 및 조정된 $P < 0.05$를 갖는 유전자이다. (도 4b) LTBR 과발현 T 세포에서 유의하게 농축된 GO 생물학적 공정($p < 0.05$). (도 4c) CD3/CD28로 4일 동안 재자극하거나 자극하지 않고 놔둔, LTBR 또는 tNGFR 렌티바이러스로 형질도입된 $CD8^+$ T 세포의 세포 생활성(n = 2명의 공여체, 각각 3개의 생물학적 복제물). (도 4d) 3일마다 3:1 과량의 CD3/CD28 비드를 사용하여, 최대 3회 연속 자극으로 자극된 휴지 LTBR 또는 tNGFR T 세포상의 PD-1 발현. (도 4e) 야생형 LTBR에 대해 정규화된, Flag 태그화 LTBR 돌연변이체로 형질도입된 T 세포에 의한 ICAM-1 발현(휴지) 및 IL-2 분비(활성화)(두 실험에 걸쳐 n = 6개 복제물). (도 4f) 차별적으로 접근 가능한 염색질의 전사 인자 모티프의 농축(각 비교로부터의 상위 10개 모티프). (도 4g) 표시된 시기 동안 CD3/CD28 항체로 자극된 LTBR 또는 tNGFR T 세포의 인산화된 RELA(포스포-RELA)의 정량. (도 4h, 도 4i) 휴지 또는 CD3/CD28 자극(15분) LTBR 또는 tNGFR 세포에서의 인산화된 IκBα(도 4h) 또는 성숙 NF-κB2(도 4i)의 정량. (도 4j) 표시된 유전자의 CRISPR 녹아웃 후 자극된 LTBR 또는 tNGFR 세포에 의한 IFNɣ 분비(n = 18, 3개의 생물학적 복

제물에서 2명의 공여체 중 3개의 sgRNA). IFNɣ 양을 상응하는 비표적화(NT) 대조군에 대해 정규화하여(LTBR 또는 tNGFR) T 세포 활성화에 대한 유전자 녹아웃의 상대 효과를 비교할 수 있도록 한다. (도 4k) *RELA* 또는 *RELB*의 CRISPR 녹아웃 후 LTBR 및 tNGFR 세포의 코어 LTBR 유전자(n = 274개 유전자)의 발현 수준(LTBR 세포의 비표적화 대조군에 대해 정규화됨). 상자는 중앙값에 선이 있는 25-75번째 백분위수를 나타낸다; 수염형태는 사분위간 범위의 1.5배까지 연장된다. 언페어드 양측 t 시험 P 값(도 4c, 도 4g 내지 도 4k): 유의하지 않음(NS) $P > 0.05$, $*P < 0.05$, $**P < 0.01$, $***P < 0.001$, $****P < 0.0001$. 오차 막대, s.e.m.; 달리 언급되지 않는 한, n = 3개의 생물학적 복제물.

도 5a 내지 도 5i는 상위 순위 유전자가 항원 특이적 T 세포 반응 및 종양 사멸을 개선함을 나타낸다. (도 5a 내지 도 5g) 건강한 공여체로부터의 T 세포에 대한 항CD19 CAR 및 ORF의 공동전달. (도 5a) 트라이시스트론 벡터 및 CAR T 세포 실험의 도식. (도 5b, 도 5c) 1:1 비로 Nalm6 세포와 $CD8^+$ T 세포의 밤새 공동인큐베이션 후 IFNɣ(도 5b) 및 IL-2(도 5c)의 분비(n = 3개의 생물학적 복제물, 2명의 공여체 중 대표). (도 5d) CAR T 세포 또는 미형질도입된 대조 T 세포와 함께 48시간 동안 공동인큐베이션된 Nalm6 GFP^+ 세포의 대표적 이미지. 스케일 바, 200 μm. (도 5e) 표시된 효과기 대 표적 비로 19-28z CAR 및 LTBR 또는 tNGFR(음성 대조군)을 공동발현하는 T 세포와의 공동인큐베이션 후 Nalm6 GFP^+ 세포 증식(웰당 정규화된 총 GFP). (도 5f) 0.25의 효과기 대 표적 비로 tNGFR에 대해 정규화되고 48시간 공동인큐베이션 후 19-28z 또는 18-BBz CAR 및 상위 순위 유전자를 공동발현하는 T 세포에 대한 Nalm6 GFP^+ 제거의 정량(n = 3개의 생물학적 복제물, 2명의 공여체 중 대표). (도 5g) LTBR 또는 tNGFR을 공동발현하는 19-BBz CAR T 세포를 Nalm6 세포와 1:1 비로 3일마다 최대 3회 자극 동안 인큐베이션하였다(n = 3개의 생물학적 복제물). 반복 항원 자극 7일 자극 후, CAR T 세포를 Nalm6 세포에 다시 노출시켰다. IFNɣ 분비를 밤새 인큐베이션 후 측정하였다. (도 5h) 미만성 대형 B 세포 림프종 환자로부터의 총 PBMC에 대한 항CD19 CAR 및 ORF의 공동전달. 형질도입된 T 세포를 단독으로 인큐베이션하거나 $CD19^+$ Nalm6 또는 $CD19^-$ Jurkat 세포주와 1:1 비로 공동인큐베이션하였다(n = 3개의 생물학적 복제물, 2명의 환자 중 대표). 밤새 인큐베이션 후 IFNɣ 및 IL2의 분비를 측정하였다. Nalm6 조건의 경우 표시된 열 페어 위의 숫자는 tNGFR(음성 대조군) 세포 대비 LTBR 세포에 의한 사이토카인의 분비 증가 배율이다. (도 5i) Vɣ9Vδ2 T 세포에 대한 ORF의 전달. 포스포항원 축적을 촉진하기 위해 졸레드로네이트로 사전처리된, 췌장관 샘암종(PDAC) 세포주 Capan-2와 밤새 공동인큐베이션 후 IFNɣ 및 IL-2의 분비(n = 3개의 생물학적 복제물). 적절한 경우, 데이터는 평균 ± s.e.m.이다.

도 6a 내지 도 6q은 1차 T 세포의 인간 ORF 라이브러리 스크리닝의 설계를 나타낸다. (도 6a) ORF 과발현을 위한 바코드화된 벡터 설계. (도 6b) 라이브러리의 ORF당 바코드 수의 분포. (도 6c) 렌티바이러스 형질도입 효율에 대한 상이한 프로모터 및 ORF 삽입물 크기의 효과를 정량하기 위한 벡터 설계. EFS – 신장 인자-1α 짧은 프로모터, CMV – 사이토메갈로바이러스 프로모터, PGK – 포스포글리세레이트 인산화효소-1 프로모터. (도 6d) 상이한 프로모터하에 마커 유전자 래트 CD2로 형질도입된 세포의 순차적 게이팅 전략 및 대표적 히스토그램. (도 6e) 형질도입된 1차 $CD4^+$ T 세포의 퓨로마이신 선택 후 EFS 및 CMV 프로모터로부터 발현된 래트 CD2(rCD2)의 양성 세포의 백분율(도 6f) 및 평균 형광 강도(MFI). 각 데이터 포인트는 개별 형질도입을 표시한다(n = 3개의 생물학적 복제물). 오차 막대는 SEM이다. (도 6g) 게놈 규모 라이브러리에서의 ORF 크기 분포. 패널 도 6e 및 도 6f에서 시험된 TCR-rCD2 작제물의 크기를 표시한다. (도 6h) CD3/CD28 항체의 적정. T 세포를 CFSE로 표지하였고 자극하였으며 4일 동안 인큐베이션하였다. 증식 T 세포에 대한 관문은 적어도 2회 증식한 세포를 포함하도록 설정하였다(제3 CFSE 피크). (도 6i) ORF 라이브러리로 형질도입된 3명의 건강한 공여체로부터의 T 세포의 증식. (도 6j) 분류 전 재자극된 $CD8^+$ 및 $CD4^+$ T 세포의 대표적 CFSE 프로파일. $CFSE^{낮음}$ 분류 관문을 표시한다. (도 6k) 렌티바이러스 생성을 위해 사용된 형질도입된 T 세포 및 플라스미드에서 개별 바코드 또는 해당하는 ORF의 회수. 3명의 공여체로부터의 각각의 샘플은 최소 한 번의 판독으로 존재하는 바코드 또는 ORF 수를 계수하기 전에 동일한 수의 판독으로 연산으로 함께 풀링하였다. (도 6l) 상이한 크기의 ORF에 상응하는 판독의 분포. ORF는 크기를 기준으로 10개의 분위수에 할당되었으며, Q1이 가장 작은 크기이고 Q10이 가장 큰 크기이다(n = 1,161 ORF, 분위수 당). 상자는 중앙값에 선이 있는 25-75번째 백분위수를 나타낸다; 수염형태는 1.5 × 사분위수 범위까지 연장된다. (도 6m) 개별 바코드를 상응하는 유전자로 축소시켜 계산된, $CFSE^{낮음}$ $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포 둘 모두에서의 유전자 농축. 유의하게 농축된 유전자($\log_2$ 변화 배율 0.5 초과 및 조정된 p 값 0.05 미만)는 적색으로 표시한다. 관심 면역 반응 유전자를 표시한다. (도 6n) 별도로 분석된 개별 스크리닌 집단

($CD4^+$, $CD8^+$)에서 도 6m으로부터의 유의하게농축된 유전자의 중첩. (도 6o) $CD8^-$ 스크리닝에서 표시된 유전자에 대한 개별 바코드의 정규화된 농축. (도 6p) 도 6m에서 유의하게 농축된 유전자에 대한 GO 생물학적 공정. (도 6q) CD3/CD28 자극 T 세포와 나이브 T 세포 사이에 차별적으로 발현된 유전자와 유의하게 농축된 유전자의 중첩[41].

도 7a 내지 도 7j는 스크리닝 독립적 공여체에서 선택 ORF의 과발현을 나타낸다. (도 7a) 퓨로마이신 선택 후 T 세포에서 선택된 ORF 발현의 히스토그램. (도 7b) 형질도입된 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포에서 tNGFR 발현의 정량. 퓨로마이신 선택은 형질도입 7일 후 완료하였다. T 세포를 배양에서 유지하기 위해 21일치 및 42일차에 CD3/CD28로 재자극하였다. (도 7c) tNGFR 대비 ORF 크기와 증식 변화 사이의 상관성. $\log_2$ 변화 배율 평균을 나타낸다.

개별 공여체에서 tNGFR 대비 (도 7d) 재자극된 $CD8^+$ 또는 (도 7e) $CD4^+$ T 세포의 증식(n = 3개의 생물학적 복제물). 평균 및 SEM을 나타낸다. (도 7f, 도 7g) CellTrace 황색의 희석에 의해 측정된 T 세포 증식을 유의하게 개선한 ORF가 형질도입된 T 세포의 증식(도 2c 참조). 대표적 CellTrace 황색 히스토그램 및 피팅된 분포(도 7f)뿐만 아니라 증식 지수의 정량(도 7g)을 나타낸다(n = 3개의 생물학적 복제물). P 값: < 0.0001, 0.0008, <0.0001, 0.011, 0.0031, 0.0007, < 0.0001, 0.28, 0.004, < 0.0001, 0.58, 0.01, 0.0003, < 0.0001, 0.036, 0.0049(좌측에서 우측으로). (도 7h) CD3/CD28 재자극 4일 후 ORF 형질도입 T 세포의 생활성. 1명의 공여체(시험된 4명의 공여체 중)로부터의 대표적 데이터를 나타낸다(n = 3개의 생물학적 복제물). (도 7i, 도 7j) 24시간 동안 CD3/CD28로 자극된 T 세포의 세포 주기 분석. 동종형 및 형광-1 대조군에 기반하여 관문화를 수행하였다. 대표적 관문화(도 7i) 및 (도 7j) S-G2-M 상(자극된 T 세포에 대한)의 세포 정량을 나타낸다(n = 2명의 공여체로부터의 6개의 생물학적 복제물). P 값: 1, 0.29, 0.0065, 0.17, 0.0051, 1, 0.13, 0.55, 0.0004, 0.98, 0.0088, 0.68, 0.91, 0.7, 1(좌측에서 우측으로). 패널 도 7g 및 도 7i에 대한 통계적 유의성: 던넷(Dunnett) 다중 비교 시험을 사용한 일원 ANOVA * p <0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001, **** p < 0.0001. 오차 막대는 SEM을 표시한다.

도 8a 내지 도 8e는 ORF 과발현 T 세포의 기능적 반응을 나타낸다. (도 8a) 재자극 후 CD25 또는 CD154의 정량적 발현. 유전자당 최소 2명의 공여체를 3중 시험하였다. $CD4^+$, $CD8^+$ 또는 두 T 세포 하위집합 모두에서 T 세포 증식이 유의하게 증가한 유전자만 나타낸다. 평균 및 SEM을 나타낸다. (도 8b, 도 8c) 항원 용량에 대한 민감도. T 세포는 표시된 항CD3 항체 농도로 24시간 동안 인큐베이션하고 분비된 IFNɣ의 양을 정량하였다. 대표적 용량-반응 곡선 피팅(도 8b) 및 IC_{50} 정량(도 8c)을 나타낸다(n = 2개의 생물학적 복제물). (도 8d) 24시간 동안 단독으로 또는 CD3/CD28 항체와 함께 인큐베이션된 T 세포에서 분비된 IL-2 및 IFNɣ의 정량. 4명의 공여체 중 1명으로부터의 대표적 데이터(n = 3개의 생물학적 복제물)를 나타낸다. (도 8e) CD3/CD28 자극 24시간 후 ORF-형질도입 T 세포에 의한 선택된 분비 사이토카인 및 케모카인의 다중화된 정량. tNGFR에 대해 정규화된 z-점수의 2중 측정(독립 샘플로부터)의 평균을 나타낸다.

도 9a 내지 도 9j는 OverCITE-seq가 ORF 및 이의 전사 효과를 식별함을 나타낸다. (도 9a) 겔 비드 바코드에 의해 확인된 세포의 품질 매개변수. 음성, 단일체 및 이중체는 세포 해싱에 기반하여 할당한다. (도 9b) 각각의 ORF에 할당된 세포 중 자극된 T 세포 및 휴지 T 세포의 비율. 카이-제곱 시험 p 값을 자극된 세포 및 휴지 세포의 유의하게 변화된(불균일) 분포를 갖는 ORF에 대해 나타낸다. (도 9c) 각각의 ORF 및 음성 대조군(tNGFR)으로 형질도입된 세포에서 과발현된 유전자의 세포 주기 보정된 규모의 발현. 바이올린 그래프 위에 나타낸 양측 윌콕슨 시험 p 값은 특정 ORF와 tNGFR-형질도입 T 세포 사이의 유전자 발현 수준의 통계적 유의성을 표시한다. 상자는 중앙값에 선이 있는 25-75번째 백분위수를 나타낸다; 수염형태는 최대값 및 최소값으로 연장된다. N = 71(ADA), 147(AHCY), 190(AHNAK), 119(AKR1C4), 124(ATF6B), 179(BATF), 137(CALML3), 189(CDK1), 129(CDK2), 236(CLIC1), 84(CRLF2), 91(CXCL12), 88(CYP27A1), 129(DBI), 26(DCLRE1B), 261(DUPD1), 25(FOSB), 119(GPD1), 124(GPN3), 199(IFNL2), 60(IL12B), 70(IL1RN), 156(ITM2A), 74(LTBR), 88(MRPL18), 167(MRPL51), 107(MS4A3), 69(NFYB), 355(NGFR), 261(RAN), 182(SLC10A7) 및 56(ZNF830) 단일 세포. (도 9d) 각 ORF가 할당된 세포에 의한 모든 ORF 유전자의 발현. 각 행은 z-점수 정규화한다. (도 9e) 클러스터 내 개별 ORF 빈도의 분포. ORF 세포 수 및 카이-제곱 시험 잔여를 표시한다. 각 클러스터의 ORF 분포가 전체 ORF 분포와 유의하게 상이한지 여부를 표시하는 카이-제곱 시험 p 값을 그래프 상단에 나타낸다. 각 클러스터에서 자극된 T 세포 및 휴지 T 세포의 비율을 클러스터 표지 아래에 나타낸다. (도 9f, 도 9g) 휴지(도 9f) 및 자극된(도 9g) 집단에서 선택된 ORF 세포의 전사 프로파일 사이의 스피어만 상관성. (도 9h) 휴지 및 자극된 T 세포에서 표시된 ORF를 갖는 세포 사이에서 차별적으로 발현된 상위 유전자의 변화 배율. 각 조건에 대해, 가장 강한 전사 변화(tNGFR

세포 대비)를 갖는 ORF를 나타낸다. (도 9i) 휴지 T 세포와 비교하여 자극된 ORF T 세포에서의 차별적 유전자 발현. 적어도 하나의 ORF에서 유의한 발현 변화를 갖는 유전자를 나타낸다(DESeq2 조정된 $p < 0.05$). 모든 유전자에 대해, 본 발명자들은 각 ORF(자극)의 tNGFR(휴지)에 대한 $\log_2$ 변화 배율을 표시하고, tNGFR(자극)의 tNGFR(휴지)에 대한 $\log_2$ 변화 배율에 대해 정규화했다. 각 클러스터의 관심 유전자를 표지한다. (도 9j) ORF 세포에서의 TCR 클론형 다양성 평균.

도 10a 내지 도 10m은 T 세포에서 *LTBR* 과발현의 기능적 분석을 나타낸다. (도 10a) 유전형-조직 발현(GTEx) 프로젝트 v8[75](n = 948명의 공여체)로부터의 표시된 인간 1차 조직에서의 *LTBR* 발현. 상자는 중앙값에 선이 있는 25-75번째 백분위수를 나타낸다. (도 10b) 2명의 공여체로부터의 31,021개 세포의 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에서의 *LTBR* 발현[76]. 표시된 세포 유형은 단일 세포 트랜스크립톰의 하모니(Harmony) tSNE 클러스터링으로부터 유래된다. (도 10c) 단일 세포 또는 대량 RNA-seq에서 식별된 tNGFR 세포와 비교하여 LTBR 세포에서 유의하게 상향조절된 유전자 간 중첩. (도 10d, 도 10e) LTBR 또는 tNGFR 형질도입된 T 세포에서의 TCF1 발현. (도 10d) TCF1 발현의 대표적 히스토그램 및 TCF1+ 세포에 대한 관문(점선)뿐만 아니라 (도 10e) $TCF1^+$ 세포의 정량(n = 3개의 생물학적 복제물)을 나타낸다. (도 10f 내지 도 10h) LTBR 및 tNGFR T 세포에서의 ICAM-1, CD70, CD74 및 MHC-II 발현. n = 3명의 공여체($CD8^+$) 또는 n = 4명의 공여체($CD4^+$)에서의 대표적 히스토그램(도 10f), 정량(도 10g) 및 CD3/CD28 자극 후 LTBR 및 tNGFR 세포에서의 발현의 시간 경과(도 10h)(n = 3개의 생물학적 복제물). (도 10i) NGFR 및 LTBR 형질도입된 T 세포의 분화 표현형(n = 4명의 공여체, $CD4^+$ 및 $CD8^+$ 별도로). CM: 중앙 기억. EM: 효과기 기억. 분화는 CD45RO 및 CCR7 발현에 기반하여 정의하였다(나이브: $CD45RO^{음성}$ $CCR7^+$, CM: $CD45RO^+$ $CCR7^+$, EM: $CD45RO^+$ $CCR7^{음성}$, 효과기 $CD45RO^{음성}$ $CCR7^{음성}$). (도 10j) CD3/CD28 자극 후 T 세포 생활성의 대표적 점 그래프. 생활성 세포는 좌측 하단 사분면에 있다. (도 10k) 4일 동안 CD3/CD28로 재자극하거나 자극하지 않은 상태로 두고, LTBR 또는 tNGFR 렌티바이러스로 형질도입된 $CD4^+$ T 세포의 세포 생활성(n = 2명의 공여체, 각각 3개의 생물학적 복제물을 가짐). (도 10l, 도 10m) LTBR 및 tNGFR 세포를 3일마다 최대 3회 자극 동안 3:1 과량의 CD3/CD28 비드로 자극하였다. 반복 자극 후, TIM-3 및 LAG-3의 발현(도 10l)을 휴지 세포에서 측정하였고, IFNɣ 및 IL2의 분비(도 10m)를 재자극된 세포에서 측정하였다(n = 3개의 생물학적 복제물). 패널 도 10e, 도 10i 및 도 10k에 대한 통계적 유의성: 양측 언페어드 t-시험; 패널 10g에 대한 통계적 유의성: 양측 페어드 t-시험. 오차 막대는 SEM을 표시한다.

도 11a 내지 도 11k는 mRNA를 통한 또는 결실 및 점 돌연변이를 사용한 LTBR 리간드 및 LTBR의 발현을 나타낸다. (도 11a) CD3/CD28 항체로의 24시간 자극 후 IL2 분비. 표시된 경우, 재조합 가용성 LTA(1 ng/mL) 또는 LIGHT(10 ng/mL)를 CD3/CD28 항체와 함께 첨가하였다. 1명의 공여체로부터의 $CD4^+$ T 세포를 3중 시험하였다. (도 11b, 도 11c) 2명의 공여체로부터의 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포를 CD3/CD28 항체 또는 재조합 가용성 LTA 또는 LIGHT와 24시간 동안 공동인큐베이션한 후 IL2(도 11b) 및 IFNɣ(도 11c)를 측정하였다. (n = 3개의 생물학적 복제물). (도 10d, 도 10e) 배양 지속기간 동안 IL2 단독 또는 LTA(1 ng/mL) 또는 LIGHT(10 ng/mL)와 함께 인큐베이션된 tNGFR 및 LTBR 형질도입된 T 세포의 재자극 후 분화 표현형(도 10d) 또는 증식(도 10e)(n = 3개의 생물학적 복제물). CM: 중앙 기억. EM: 효과기 기억. 언페어드 양측 t-시험 p 값을 나타낸다. (도 11f, 도 11i) mRNA 핵감염을 통한 일시적 LTBR 또는 tNGFR 발현(도 10l). T 세포를 LTBR 또는 tNGFR mRNA로 핵감염하고(n = 3개의 생물학적 복제물), LTBR(도 11g), tNGFR(도 11h) 또는 LTBR 세포에서 상향조절된 4개의 유전자(도 11i)의 표면 발현을 21일에 걸쳐 모니터링하였다. 각 시점에서 표적 유전자의 발현을 매칭되는 tNGFR 대조군에 대해 정규화하였다. (도 11j) FLAG 태그화 LTBR 돌연변이체의 도식적 표시. (도 11k) LTBR 돌연변이체로 형질도입된 T 세포에서의 LTBR 및 FLAG 발현. 오차 막대는 SEM을 표시한다.

도 12a 내지 도 12i는 LTBR T 세포에서의 염색질 접근 가능성을 나타낸다. (도 12a) 24시간 동안 휴지 상태이거나 CD3/CD28로 자극된 LTBR 및 tNGFR T 세포의 전반적인 접근 가능한 염색질 영역의 주성분(PC) 분석. (도 12b) 자극된 tNGFR과 휴지 tNGFR, 자극된 LTBR과 휴지 LTBR, 휴지 LTBR과 휴지 tNGFR, 및 자극된 LTBR과 자극된 tNGFR 사이의 차별적으로 접근 가능한 염색질 영역. 획득/손실된 피크의 수를 나타낸다(절대 $\log_2$ 변화 배율 1 및 조정된 p 값 < 0.1을 컷오프로 사용). (도 12c, 도 12d) 차별적으로 발현된(조정된 $p < 0.05$) 유전자에 대한 염색질 접근 가능성(도 12c) 또는 차별적으로 접근 가능한(조정된 $p < 0.05$) 영역에 대한 유전자 발현(도 12d)의 변화. 양측 t-시험 p 값을 나타낸다. 상자는 중앙값에 선이 있는 25-75번째 백분위수를 나타낸다; 수염형태

는 1.5 × 사분위수 범위까지 연장된다. *N* = 614개 유전자(도 12c) 또는 게놈 영역(도 12d). (도 12e, 도 12f) 24시간 동안 휴지 또는 자극된 tNGFR 세포와 비교하여 LTBR의 유전자좌에서 더 많이(도 12e) 또는 더 적게 개방된(도 12f) 염색질 접근 가능성 프로파일. y축은 정규화된 판독을 나타낸다(규모: *BATF3*의 경우 0-860, *IL13*의 경우 0-1950, *TRAF1*의 경우 0-1230, *TNFSF4*의 경우 0-1000, *PDCD1*의 경우 0-300, *LAG3*의 경우 0-2350). (도 12g) 휴지 또는 자극된 LTBR 및 tNGFR 세포에서의 염색질 접근 가능성. 각 행은 매칭되는 tNGFR 대조군에 비해 LTBR이 유의하게 농축된 피크를 나타낸다($\log_2$ 변화 배율 > 1, DESeq2 조정된 p 값 < 0.05). *k*-평균 클러스터링을 사용하여 피크를 클러스터링하고 각 클러스터의 피크에/그 근처에 있는 선택된 유전자를 표시한다. (도 12h) 편향-보정 편차에 기반한 각 ATAC 샘플(생물학적 복제물)에 대한 상관성. (도 12i) 휴지 tNGFR 세포와 비교하여 휴지 LTBR 세포에서 차별적으로 접근 가능한 염색질 영역에서 농축된 상위 전사 인자(TF) 모티프.

도 13a 내지 도 13p는 NF-κB 활성화의 프로테오믹 및 기능적 게노믹 검정을 나타낸다. (도 13a) LTBR 및 tNGFR 세포에서 세포내 유세포 측정에 의한 포스포-RELA 염색. 포스포-RELA+ 세포의 식별을 위한 관문화를 나타낸다. (도 13b, 도 13c) 휴지 상태이거나 CD3/CD28로 15분 동안 자극된, LTBR 및 tNGFR 세포에서 NF-κB 경로의 주요 단백질의 웨스턴 블롯 정량. 대표적 겔(도 13b) 또는 GAPHD 대비 밴드 강도의 정량(도 13c)을 나타낸다(n = 3개의 생물학적 복제물). 언페어드 양측 t 시험 p 값을 나타낸다. (도 13d) LTBR 신호전달 경로의 표시. 각 유전자는 매칭된 tNGFR 세포($CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포, 24시간 동안 휴지 또는 자극) 대비 LTBR에서의 차별적 발현에 기반하여 채색된다. (도 13e 내지 도 13g) CRISPR 및 ORF 과발현을 통한 동시적 유전자 녹아웃. T 세포를 단일 가이드 RNA(sgRNA) 및 LTBR ORF를 공동발현하는 렌티바이러스 벡터로 형질도입하였다. 형질도입 후, Cas9 단백질을 핵감염을 통해 전달하였다. (도 13f) MHC-I 복합체의 필수 성분인 *B2M* 또는 αβ TCR의 필수 성분인 *TRBC1/2*를 표적화하는 sgRNA를 공동발현하는 LTBR 세포에서 표적 유전자의 대표적 발현. (도 13g) 재자극 후 IFNɣ의 정량(n = 3개의 sgRNA). (도 13h 내지 도 13o) 유전자 녹아웃 효율의 대표적 단백질 수준 기반 정량. 대표적 히스토그램(도 13h, 도 13j, 도 13l) 및 LTA, LIGHT 및 RELA의 상대 발현 수준의 정량(도 13i, 도 13k, 도 13m)을 나타낸다(n = 3개의 sgRNA). 점선은 주어진 단백질을 발현하는 세포를 열거하기 위해 사용된 관문을 나타낸다. 대표적 겔(도 13n) 및 RELB 발현의 정량(도 13o)을 나타낸다(n = RELB에 대한 3개의 sgRNA 및 2개의 비표적화 대조군 sgRNA). (도 13p) 매칭된 tNGFR 대조군("코어 LTBR" 유전자) 대비 LTBR로 형질도입된 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포가 둘 모두 농축된 것으로 식별된 274개 유전자의 식별. 오차 막대는 SEM을 표시한다.

도 14a 내지 도 14p는 CD19 표적화 CAR과 ORF의 공동전달을 나타낸다. (도 14a) CAR+ORF 렌티바이러스 벡터 또는 ORF 단독의 형질도입 효율(n = 4개의 생물학적 복제물). (도 14b, 도 14c) 항마우스 Fab $F(ab')_2$를 사용한 염색에 의해 결정된 CAR 발현 수준. 대표적 히스토그램(도 14b) 및 tNGFR 대비 CAR 발현의 정량(도 14c)을 2명의 건강한 공여체 및 2명의 미만성 대형 B세포 림프종(DLBCL) 환자에 대해 나타낸다. (도 14d) CAR+ORF 형질도입된 T 세포의 증식 곡선(n = 4개의 생물학적 복제물). (도 14e) LTBR 단독 또는 CAR+LTBR로 형질도입된 자가 $CD14^+$ 단핵구 및 T 세포의 LTBR 발현. (도 14f 내지 도 14i) LTBR ORF 단독, CAR + LTBR 또는 CAR + tNGFR로 형질도입된 T 세포에 의한 ICAM-1(도 14f), CD70(도 14g), CD74(도 14h) 및 MHC-II(도 14i)의 발현. 모든 데이터를 tNGFR 단독에 대해 정규화하였다(CAR 없음). 언페어드 양측 t 시험 p 값을 나타낸다. (도 14j 내지 도 14m) CAR+ORF T 세포에서 고갈 마커 PD-1(도 14j), TIM-3(도 14k), LAG-3(도 14l) 및 CD39(도 14m)의 발현. (도 14n) CAR+ORF T 세포의 분화 표현형. CM: 중앙 기억. EM: 효과기 기억. 분화는 CD45RO 및 CCR7 발현에 기반하여 정의하였다(나이브: $CD45RO^{음성}$ $CCR7^+$, CM: $CD45RO^+CCR7^+$, EM: $CD45RO^+$ $CCR7^{음성}$, 효과기 $CD45RO^{음성}$ $CCR7^{음성}$). (도 14o, 도 14p) 24시간 동안 단독으로 또는 Nalm6 세포와 함께 인큐베이션된 CAR+ORF T 세포에서 활성화 마커 CD25(도 14o) 및 CD69(도 14p)의 발현. 오차 막대는 SEM을 표시한다. 달리 표시되지 않는 한, N = 3개의 생물학적 복제물.

도 15a 내지 도 15p는 ORF 스크리닝으로부터의 상위 순위 유전자가 항원 특이적 T 세포 반응을 촉진함을 나타낸다. (도 15a, 도 15b) 건강한 공여체로부터의 T 세포에 대한 항CD19 CAR 및 ORF의 공동전달. $CD4^+$ T 세포와 Nalm6 세포의 1:1 비로의 밤새 공동인큐베이션 후 (도 15a) IFNɣ 및(도 15b) IL2 분비(n = 3개의 생물학적 복제물, 두 명의 공여체 중 대표). (도 15c, 도 15d) 단독으로 또는 Nalm6 세포와 함께 24시간 동안 공동인큐베이션된 CAR+ORF 또는 ORF 단독 T 세포에 의한 IFNɣ(도 15c) 또는 IL-2(도 15d) 분비. (도 15e) Nalm6 GFP 세포와의 공동인큐베이션 후 tNGFR 또는 LTBR ORF를 발현하는 19-BBz CAR T 세포의 세포독성. (도 15f) 상이한 효과기:표적 비에서 CAR+ORF 또는 ORF 단독 T 세포에 대한 Nalm6 제거의 정량(미형질도입 T 세포와 공동인큐베이션된 Nalm6 대비). 언페어드 양측 t-시험 p 값: 0.011, 1.3x10-4, 0.072, 0.02, 0.021, 0.52, 0.087, 1, 0.51(왼

쪽에서 오른쪽으로). (도 15g) $CD19^+$ Nalm6 GFP 세포와 48시간 동안 1:1 비로 공동인큐베이션된 19-28z CAR 및 NGFR 또는 LTBR로 형질도입된 T 세포의 대표적 이미지. 축적 막대: 200 μm. (도 15h 내지 도 15j) Nalm6 세포를 사용한 CAR+ORF T 세포의 반복된 자극. 3일마다 최대 3회 자극 동안 Nalm6 세포로의 반복된 자극 후 Nalm6으로 재유발접종된 19-BBz CAR LTBR 또는 tNGFR T 세포에 의한 IL-2 분비(도 15i), 또는 Nalm6 생존(도 15j). (도 15k) Nalm6 표적 세포와 밤새 인큐베이션 후 DLBCL을 갖는 2명의 환자로부터의 CAR/LTBR 또는 CAR/tNGFR T 세포에 의한 사이토카인 IL2 및 IFNɣ의 분비. 양측 페어드 *t*-시험 *p* 값을 나타낸다. (도 15l) Vɣ9Vδ2 TCR을 내인적으로 발현하는 ORF 형질도입 T 세포의 대표적 염색. (도 15m) Vɣ9Vδ2 TCR을 발현하는 ORF 형질도입 T 세포의 정량. (도 15n, 도 15o) ORF 형질도입된 Vɣ9Vδ2 T 세포의 백혈병 세포주와의 24시간 공동인큐베이션 후 IL2(도 15n) 또는 IFNɣ(도 15o) 분비. (도 15p) ORF 형질도입된 Vɣ9Vδ2 T 세포와 췌장관 샘암종 세포주인 BxPC3와의 24시간 공동-인큐베이션 후 IL2 또는 IFNɣ 분비. 패널(도 15n 내지 도 15p)의 세포주는 공동인큐베이션 전 졸레드론산으로 사전처리하였다. 오차 막대는 SEM을 표시한다. 달리 표시되지 않는 한, *N* = 3개의 생물학적 복제물을 나타낸다.

도 16a 내지 도 16f는 상위 순위 유전자가 고형 종양에서 항원 특이적 CAR T 세포 반응을 개선함을 나타낸다. (도 16a) 건강한 공여체로부터 T 세포에 대한 항메조텔린 CAR 및 ORF의 공동전달. (도 16b 내지 도 16d) 메조텔린 고발현 세포주 Capan-2(도 16b, 도 16c) 또는 메조텔린-저발현 세포주 BxPC3(도 16d)와의 밤새 공동인큐베이션 후, 항메조텔린 CAR 및 ORF로 공동-형질도입된 CD4+ 및 CD8+ T 세포에 의한 사이토카인 IFNɣ 및 IL2의 분비. 단독으로 인큐베이션된 T 세포에서는 특정 사이토카인 분비가 관찰되지 않았다. *N* = 3개의 생물학적 복제물. 점선은 일반 CAR T 세포(즉, tNGFR을 공동발현)의 사이토카인 분비 수준을 표시한다. (도 16e, 도 16f) 48시간 동안 T 세포 대 암 세포 비 1:2로 조작된 CAR T 세포와 공동인큐베이션 후 GFP+ 메조텔린-고발현 Capan-2 또는 메조텔린-저발현 BxPC3의 사멸. 암 세포 사멸은 일반 CAR T 세포(즉, tNGFR을 공동-발현)를 함유하는 웰의 적분된 GFP 신호를 특정된 샘플의 적분된 GFP 신호로 나눔으로써 정규화하였다. 1 초과의 비는 더 높은 사멸, 즉, 매칭된 CAR 대조군(CAR + tNGFR)에서보다 특정된 샘플에서 더 낮은 GFP 신호를(따라서 더 적은 수의 암 세포를) 표시한다. WT 또는 CAR 없음 = 미형질도입된 T 세포.

도 17a - 도 17d는 상위 순위 유전자가 고형 종양에서 항원 특이적 TCR T 세포 반응을 개선함을 나타낸다. (도 17a) 건강한 공여체로부터의 T 세포에 대한 항-NY-ESO-1 TCR 및 ORF의 공동전달. (도 17b, 도 17c) 흑색종 세포주 A375와 밤새 공동인큐베이션 후, 항NY-ESO-1 TCR 및 ORF로 공동형질도입된 CD8+ T 세포에 의한 사이토카인 IFNɣ 및 IL-2의 분비. 단독으로 인큐베이션된 T 세포에서는 특정 사이토카인 분비가 관찰되지 않았다. N = 3개의 생물학적 복제물. 점선은 일반 TCR T 세포(즉, tNGFR을 공동발현)의 사이토카인 분비 수준을 표시한다. (도 17e, 도 17f) 48시간 동안 T 세포 대 암 세포 비 1:1로 조작된 TCR T 세포와 공동인큐베이션된 GFP+ A375 세포의 사멸. 암 세포 사멸은 A375 세포만 함유하고 T 세포는 함유하지 않는 웰에서 적분된 GFP 신호를 특정된 샘플의 적분된 GFP 신호로 나누어 정규화하였다. TCR 없음 = 미형질도입된 T 세포.

도 18a 내지 도 18g는 OverCITE-seq의 개요를 제공한다.

도 19는 clinicaltrials.gov에서 이용 가능한 키메라 항원 수용체에 관한 임상 시험 목록이다.

도 20은 clinicaltrials.gov에서 이용 가능한 T 세포 수용체에 관한 임상 시험 목록이다.

도 21a 내지 도 21n은 LTBR의 세포내 도메인을 CAR 신호전달 도메인에 삽입하면 우수한 효능이 발생함을 나타낸다. (도 21a) CD28 공동자극 도메인을 활용하는 항CD19 CAR의 도식적 표시. (도 21b) 41-BB 공동자극 도메인을 활용하는 항CD19 CAR의 도식적 표시. (도 21c, 도 21d) 각각 도 21a 및 도 21b에서 나타낸 작제물로 형질도입된 T 세포에서 CAR의 표면 발현. CAR이 없으면 미형질도입된 T 세포를 표시한다. (도 21e, 도 21f) 각각 도 21a 및 도 21b에서 나타낸 작제물로 형질도입된 휴지 T 세포에서 LTBR 유도 유전자 CD54(ICAM-1로도 공지됨) 및 CD74의 발현. 표면 발현은 매칭된 대조군(tNGFR을 공동 발현하는 CAR T 세포)에 대해 정규화되었다. *N* = 2개의 개별적으로 형질도입된 샘플(CD4+ 및 CD8+ T 세포). (도 21g, 도 21h) 각각 도 21a 및 도 21b에서 나타낸 작제물로 형질도입된 T 세포의 분화(나이브: CD45RO- CCR7+, 중앙 기억 [CM]: CD45RO+ CCR7+, 효과기 기억 [EM]: CD45RO+ CCR7-, 효과기: CD45RO- CCR7-). (도 21i 내지 도 21l) CD19+ 백혈병 세포주 Nalm6과 함께 밤새 공동인큐베이션 후 각각 도 21a 및 도 21b에서 나타낸 작제물로 형질도입된 CD4+ 및 CD8+ T 세포에 의한 사이토카인 IFNɣ 및 IL2의 분비. 단독으로 인큐베이션된 T 세포에서는 특정 사이토카인 분비가 관찰되지 않았다. *N* = 3개의 생물학적 복제물. 점선은 일반 CAR T 세포(즉, tNGFR을 공동발현)의 사이토카인 분비 수준을 표시한다. (도 21m, 도 21n) 48시간 또는 96시간 동안 높은 (1:2 T 세포 대 암 세포 비) 또는 낮은 (1:8 T 세포 대 암 세포 비)에서 조작된 CAR T 세포와 공동인큐베이션 후 GFP+ CD19+ 백혈병 세포주 Nalm6의 사멸. 암 세포 사멸은 일반

CAR T 세포(즉, tNGFR을 공동 발현)를 함유하는 웰에서의 적분된 GFP 신호를 특정된 샘플의 통합된 GFP 신호로 나누어 정규화하였다. 1 초과의 비는 더 높은 사멸, 즉, 매칭된 CAR 대조군(CAR + tNGFR)에서보다 특정된 샘플에서 더 낮은 GFP 신호를(따라서 더 적은 수의 Nalm6 암 세포를) 표시한다. WT 또는 CAR 없음 = 미형질도입된 T 세포.

도 22a 내지 도 22c는 LTBR이 1세대 CAR의 활성을 강화시킴을 나타낸다. (도 22a) tNGFR(음성 대조군) 또는 LTBR과 함께 공동발현된 항CD19 CAR(0 세대 - 신호전달 도메인 없음, 1세대 - CD3z만, 2세대 - 4-1BB 및 CD3z)의 도식적 표시. (도 22b, 도 22c) CD19+ 백혈병 세포주 Nalm6과 함께 밤새 공동인큐베이션한 후 도 22a에서 나타낸 작제물로 형질도입된 CD4+ 및 CD8+ T 세포에 의한 사이토카인 IFNγ 및 IL2의 분비. 단독으로 인큐베이션된 T 세포에서는 특정 사이토카인 분비가 관찰되지 않았다. *N* = 3개의 생물학적 복제물. 점선은 일반 2세대 CAR T 세포(즉, 공동발현 tNGFR)에서 사이토카인 분비 수준을 표시한다. WT - 미형질도입된 T 세포.

도 23a 내지 도 23b는 세포외 LTBR이 2세대 CAR의 줄기, 막관통 및 신호전달 도메인에 융합되는 경우 T 세포 기능을 강화시킴을 나타낸다. (도 23a) 테스트된 구조물의 도식적 표시. (도 23b) CD3 및 CD28 항체와 함께 밤새 공동인큐베이션한 후 도 23a에서 나타낸 작제물로 형질도입된 CD4+ 및 CD8+ T 세포에 의한 사이토카인 IFNγ 및 IL2의 분비. 단독으로 인큐베이션된 T 세포에서는 특정 사이토카인 분비가 관찰되지 않았다. *N* = 2개의 생물학적 복제물. 점선(해당되는 경우)은 미형질도입된(WT - 야생형) T 세포에서의 사이토카인 분비를 나타낸다.

도 24a 내지 도 24e 세포내 LTBR 신호전달 도메인만 있는 CAR은 TCR 자극에 대한 T 세포 반응을 촉진하고 NFκB 경로를 활성화한다. (도 24a) 항원 표적화 모이어티, 줄기(CD8 또는 CD28), 줄기와 동일한 단백질로부터 또는 LTBR로부터 유래된 막관통 도메인 및 LTBR의 세포내 도메인으로 구성되는 CAR 구축물의 도식적 표시. (도 24b) tNGFR(음성 대조군) 또는 LTBR과 공동발현되는 임의의 신호전달 도메인이 결여된 2세대 CAR 또는 CAR의 도식적 표시. (도 24c) CD3 및 CD28 항체와 함께 밤새 공동인큐베이션한 후 도 24a 및 도 24b에서 나타낸 작제물로 형질도입된 CD4+ 및 CD8+ T 세포에 의한 사이토카인 IFNγ 및 IL2의 분비. 단독으로 인큐베이션된 T 세포에서는 특정 사이토카인 분비가 관찰되지 않았다. *N* = 3개의 생물학적 복제물. 점선(해당되는 경우)은 항CD19 표적화 모이어티만 발현하고 신호전달 도메인(19-CD8 + tNGFR)은 발현하지 않는 T 세포에서의 사이토카인 분비를 나타낸다. WT - 미형질도입된(야생형) 세포. (도 24d) 휴지 T 세포 또는 밤새 CD19+ 표적 세포와 공동인큐베이션된 T 세포상에서의 CD74의 발현. 점선은 단독으로 또는 표적 세포와 함께 배양된 항CD19 표적화 모이어티만을 발현하고 신호전달 도메인(19-CD8 + tNGFR)은 발현하지 않는 T 세포에서 CD74 발현을 나타낸다. WT - 미형질도입된(야생형) 세포.

도 25a 내지 도 25c는 LTBR을 TCR 복합체 내에 통합하는 도식적 표시를 나타낸다. (도 25a) αβTCR 설계; (도 25a) γδTCR 설계; (도 25a) αβT 세포 공동수용체 설계.

도 26a 내지 도 26k는 LTBR 공동전달이 B7-H3 CAR T 세포의 항종양 활성을 개선함을 나타낸다. 도 26a는 형질도입된 및 미형질도입된 T 세포(나이브: CD45RO- CCR7+, 중앙 기억: CD45RO+ CCR7+, 효과기 기억: CD45RO+ CCR7-, 효과기: CD45RO- CCR7-)의 분화를 나타낸다. 표면 마커 CD54(도 26b) 및 CD74(도 26c)의 발현. *n* = 3. B7-H3+ 세포주 BT12, BT16 및 A375 및 B7-H3^{음성} 세포주 Nalm6과 조작된 T 세포를 밤새 공동인큐베이션한 후 IFNγ(도 26d) 또는 IL2(도 26e)의 분비. *n* = 3. 2:1 T 세포 대 암 세포 비로 조작된 CAR T 세포와 공동인큐베이션한 후 GFP+ B7-H3+ 세포주 BT12, BT16 및 A375(도 26f) 또는 GFP+ B7-H3^{음성} 세포주 Nalm6(도 26g)의 사멸. 도 26h 내지 도 26k는 좌측 측복부에 A375 세포가 이식된 NSG 마우스에서의 B7-H3 CAR T 세포의 생체내 시험을 나타낸다. 대부분의 동물에서 공격성 종양 성장으로 인해 실험은 25일차에 종결되었다. (도 26h) 실험 설계. 종양 접종 후 13일차에 종양 부피를 캘리퍼스를 사용하여 측정하였다. 종양 부담을 기반으로 군 사이의 중앙값 부담에 차이가 없도록 5개 군(*n* = 군당 4-5마리 쥐)으로 마우스의 단계를 설정하였다. 단계 설정 후, 마우스에 미형질도입되었거나 B7-H3 CAR 및 대조군 유전자 tNGFR 또는 LTBR로 형질도입된 인간 CD4 및 CD8 T 세포의 1:1 혼합물을 주사하였다. 고용량 = 마우스당 500만 개의 T 세포; 저용량 = 마우스당 1백만 개의 T 세포. (도 26i) 종양 이식 후 체중 변화. (도 26j) 군당 평균 종양 크기. 종양이 200 mm^3 부피를 초과하거나 연구 설계에 대해 알지 못하는 수의사의 재량에 따라 마우스를 연구에서 제외하고 안락사하였다. (도 26k) 개별 마우스의 종양 크기.

도 27a 내지 도 27g는 절단된 LTBR 세포내 꼬리를 갖는 CAR 융합을 나타낸다. (도 27a) LTBR 신호전달 꼬리 내의 기능 요소의 문헌-기반 주석. 숫자는 https://www.uniprot.org/uniprotkb/P36941에 따른 아미노산 번호부여를 나타낸다. (도 27b) 19-28-z CAR의 C 말단에 대한 LTBR 세포내 꼬리의 융합을 나타내는 개략도. 세포내 꼬리의 V1-V9 변이체의 경우, 점선은 LTBR 단백질의 어느 부분이 CAR과의 융합에 포함되었는지를 나타낸다. 모든 서

열(아미노산 및 단백질)은 서열목록에서 열거되어 있다. (도 27c) 형질도입된 T 세포에서 19-28-z CAR의 표면 발현. (도 27d) 형질도입 및 미형질도입된 T 세포의 분화(나이브: CD45RO- CCR7+, 중앙 기억: CD45RO+ CCR7+, 효과기 기억: CD45RO+ CCR7-, 효과기: CD45RO- CCR7-). (도 27e) TCF1의 세포내/핵 발현. TCF1의 상대적 수준은 19-28-z + tNGFR CAR T 세포의 신호에 대해 정규화되었다. (도 27f) 19-28-z + tNGFR CAR T 세포에서의 신호에 대해 정규화된 CD54 및 CD74의 표면 발현. (도 27g) CD19+ 백혈병 세포 Nalm6과 항CD19 CAR T 세포의 밤새 공동인큐베이션 시 IL2 및 IFNɣ 사이토카인의 분비. 분비된 사이토카인의 절대량은 19-28-z + tNGFR CAR T 세포에 의해 분비되는 양으로 정규화되었다.

도 28a 내지 도 28n은 CAR을 표적화하는 메소텔린에 대한 LTBR 신호전달 꼬리 융합을 나타낸다. (도 28a) 작제물 설계. (도 28b) 형질도입된 T 세포상에서의 CAR 표면 발현. (도 28c) 항원 자극에 반응하여 CAR T 세포 증식. T 세포를 단리하였고 렌티바이러스로 형질도입하였으며 선택하였다. 단리 14일 후 CAR T 세포를 1:1 비율(n = 3)로 메소텔린+ PDAC 세포주 Capan-2와 공동인큐베이션하였다. T 세포를 주기적으로 계수하고 분할하여 0.5 x 10^6 세포/mL 밀도로 조정하였다. (도 28d) 1:4 T 세포 대 암 세포 비로 조작된 CAR T 세포와 공동인큐베이션 후 GFP+ 메소텔린+ Capan-2 세포주의 사멸. (도 28e) 메소텔린+ Capan-2 세포주와 조작된 CAR T 세포의 24시간 공동인큐베이션 후 사이토카인 분비. (도 28f) 조작된 CD4 및 CD8 T 세포상에서의 CD54 및 CD74의 표면 발현. 각 샘플에 대한 염색의 중앙값 형광 강도는 상응하는 대조군(Meso-BB-z 또는 Meso-28-z)의 중앙값 형광 강도를 빼서 정규화되고 샘플 군의 표준 편차로 나눈 z-점수이다. (도 28g) 조작된 T 세포에서 TCF1의 세포내 발현. 각 샘플에 대한 염색의 중앙값 형광 강도는 상응하는 대조군(Meso-BB-z 또는 Meso-28-z)의 중앙값 형광 강도를 빼서 정규화되고 샘플 군의 표준 편차로 나눈 z-점수이다. (도 28h) CD3/CD28을 사용하여 조작된 CAR T 세포 범-T 세포 자극의 24시간 공동인큐베이션 후 사이토카인 분비. (도 28i) 하나는 CAR을 표적으로 하는 메소텔린을 인코딩하고 다른 하나는 천연 전장 LTBR 또는 CAR과 LTBR 세포내 도메인의 융합체를 인코딩하는 2개의 렌티바이러스 입자와 T 세포의 순차적 동시형질도입을 나타내는 개략도. (도 28j) 순차적으로 형질도입된 T 세포상에서의 CAR 표면 발현. (도 28k) 순차적으로 형질도입된 T 세포상에서의 LTBR 표면 발현. (도 28l) 상응하는 미형질도입된 T 세포로 정규화된 순차적으로 형질도입된 CD4 및 CD8 T 세포상에서의 CD54 및 CD74의 표면 발현. (도 28m, 도 28n) 메조텔린+ Capan-2 세포주와 순차적으로 형질도입된 CAR T 세포의 24시간 공동인큐베이션 후 IFNɣ(도 28m) 또는 IL2(도 28n) 분비.

도 29a 내지 도 29i는 TCR-CD3 복합체의 구성원에 대한 LTBR 신호전달 꼬리 융합을 나타낸다. (도 29a) TCR 융합체를 위한 작제물 설계. (도 29b) 형질도입된 T 세포상에서의 TCR 표면 발현. (도 29c) 형질도입된 T 세포상에서의 CD54 및 CD74의 표면 발현. (도 29d) NY-ESO-1+ 흑색종 라인 A375와 조작된 T 세포의 24시간 공동인큐베이션 시 사이토카인 분비. (도 29e) CD3 융합체를 위한 작제물 설계. (도 29f) 천연 또는 LTBR 신호전달 꼬리와 C 말단상에 융합된 NY-ESO-1 TCR 및 CD3 유전자를 인코딩하는 렌티바이러스 입자를 사용한 T 세포의 순차적 형질도입의 도식적 묘사. (도 29g) 순차적으로 형질도입된 T 세포상에서의 TCR 표면 발현. (도 29h) 순차적으로 형질도입된 T 세포상에서의 CD54 및 CD74의 표면 발현. (도 29i) NY-ESO-1+ 흑색종 라인 A375와 순차적으로 형질도입된 T 세포의 24시간 공동인큐베이션 시 사이토카인 분비.

도 30a 내지 도 30g는 CD8 복합체의 구성원에 대한 LTBR 신호전달 꼬리 융합을 나타낸다. (도 30a) CD8 융합체를 위한 작제물 설계. (도 30b) 천연 또는 LTBR 세포내 꼬리와 융합된 NY-ESO-1 TCR 및 CD8 유전자를 사용한 T 세포의 순차적 형질도입의 도식적 묘사. (도 30c, 도 30d) 형질도입된 T 세포상에서의 CD54(도 30c) 및 CD74(도 30d)의 표면 발현. (도 30e) 형질도입된 T 세포에서 TCF1의 세포내 발현. (도 30f) 표시된 농도의 NY-ESO-1 유래 펩타이드 에피토프로 펄스화된 HLA-A2+ 세포주 HEK293T와 조작된 T 세포의 24시간 공동인큐베이션 시 사이토카인 분비. (도 30g) 펩타이드 농도의 함수로서 표시된 사이토카인 분비 수준의 S자형 피팅에 기초하여 계산된 조작된 T 세포의 항원 민감도. MFI - 중앙값 형광 강도.

도 31은 ORF 라이브러리 벡터 조작을 나타낸다. 퓨로마이신 저항성 및 바코드화된 ORF 라이브러리(표시되는 바와 같음)를 인코딩하는 렌티바이러스를 HEK293T 세포에서 생성하고 농축한 후 활성화된 T 세포를 형질도입하기 위해 사용하였다. 형질도입 2일 후, 각 조건으로부터 조작된 T 세포를 분할하였고 한 집합은 퓨로마이신과 함께 선택하였고 다른 집합은 운반체로 처리하였다. 2일 선택 후, T 세포를 계수하였고 형질도입 효율을 퓨로마이신으로 처리된 조건에서 살아있는 세포 수를 매칭되고 처리되지 않은 대조군으로 나누어 결정하였다. 점선은 퓨로마이신으로 처리된 미형질도입된 T 세포의 생존을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 차용 세포 요법을 위한 자가 환자 T 세포의 조작은 여러 유형의 암 치료에서 혁명을 일으켰다[1]. 그러나 반응률 및 근치율을 증가시키려면 추가 개선이 필요하다. LTBR 또는 이의 도메인을 포함하는 융합 단백질을 인코딩하는 핵산을 포함하는 변형된 T 세포가 본원에서 제공된다. T 세포에서 과발현되는 경우, LTBR은 현저한 전사 및 후생유전체학적 리모델링을 유도하여 정규 NF-κB 경로의 구성적 활성화를 통해 만성 자극 환경에서 T 세포 효과기 기능 및 고갈에 대한 저항성을 증가시켰다. *LTBR* 및 다른 높은 순위의 유전자는 키메라 항원 수용체 T 세포 및 γδ T 세포의 항원 특이적 반응을 개선하여 미래의 암 인지불능 요법에 대한 이의 잠재력을 강조하였다[5]. 본 발명자들은 암 및 다른 질환의 치료를 위한 개선된 CAR, TCR 및 관련 T 세포 요법을 제공한다.

[0018] 본 명세서에서 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 그리고 공개된 텍스트를 참조하여 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지며, 이는 당업자에게 본 출원에서 사용되는 다수의 용어에 대한 많은 가이드를 제공한다.

[0019] 본 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐 사용된 용어 "포함하는(comprising)", "함유하는", "포함하는(including)" 및 이의 변형어는 다른 구성요소, 요소, 정수, 단계 등을 포함한다. 반대로, 용어 "구성되는" 및 이의 변형어는 다른 구성요소, 요소, 정수, 단계 등을 제외한다.

[0020] 단수 용어는 하나 이상을 지칭하며, 예를 들어, "T 세포"는 하나 이상의 T 세포(들)를 나타내는 것으로 이해됨이 주지되어야 한다. 이와 같이, 단수 용어, "하나 이상," 및 "적어도 하나"는 본 명세서에서 상호 교환 가능하게 사용된다.

[0021] 본원에서 사용되는 용어 "약"은 달리 특정되지 않는 한, 주어진 기준으로부터 ±10%의 변동성을 의미한다.

[0022] 또한, 본원에서 사용되는 "및/또는"은 다른 하나가 있거나 없는 2개의 특정된 특징 또는 성분 각각의 구체적 개시로 간주되어야 한다. 따라서, 본원에서 "A 및/또는 B"와 같은 문구에서 사용되는 용어 "및/또는"은 "A 및 B", "A 또는 B", "A"(단독) 및 "B(단독)"를 포함하도록 의도된다. 마찬가지로, "A, B 및/또는 C"와 같은 문구에서 사용되는 용어 "및/또는"은 아래 양태 각각을 포괄하도록 의도된다: A, B, 및 C; A, B, 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A (단독); B(단독); 및 C(단독).

[0023] 용어 "핵산" 또는 "폴리뉴클레오타이드"는 단일 가닥 또는 이중 가닥 형태의 데옥시리보핵산(DNA) 또는 리보핵산(RNA) 및 이의 중합체를 지칭한다. 특별히 제한되지 않는 한, 해당 용어는 기준 핵산과 유사한 결합 특성을 갖고 자연 발생 뉴클레오타이드와 유사한 방식으로 대사되는 천연 뉴클레오타이드의 공지된 유사체를 함유하는 핵산을 포괄한다. 달리 표시되지 않는 한, 특정 핵산 서열은 또한 이의 보존적으로 변형된 변이체(예를 들어, 축퇴 코돈 치환), 대립유전자, 오솔로그, SNP, 및 상보적 서열뿐만 아니라 명시적으로 표시된 서열을 암시적으로 포함한다. 구체적으로, 축퇴 코돈 치환은 하나 이상의 선택된(또는 모든) 코돈의 세번째 위치가 혼합-염기 및/또는 데옥시이노신 잔기로 치환된 서열을 생성함으로써 달성될 수 있다(Batzer 등, Nucleic Acid Res. 19:5081 (1991): Qhtsuka 등, J. Biol. Chem. 260:2605-2608 (1985); 및 Rossolim 등, Mol. Cell. Probes 8:91-98(1994)).

[0024] 용어 "핵산 서열", "뉴클레오타이드 서열" 또는 "폴리뉴클레오타이드 서열"은 상호교환적으로 사용되며 연속적 핵산 서열을 지칭한다. 서열은 단일 가닥 또는 이중 가닥 DNA 또는 RNA, 예를 들어, mRNA일 수 있다.

[0025] 본원에서 설명되는 핵산은 일상적 분자 생물학 기법을 사용하여 클로닝될 수 있거나 DNA 합성에 의해 신규 생성될 수 있으며, 이는 DNA 합성 및/또는 분자 클로닝 분야에서 사업을 하는 서비스 회사(예를 들어, GeneArt, GenScript, Life Technologies, Eurofins)에 의한 일상적 절차를 사용하여 수행될 수 있다. 본원에서 설명되는 CRISPR-Cas 편집 시스템의 양태를 인코딩하는 핵산 서열은 조립되어 임의의 적합한 유전 요소, 예를 들어, 네이키드 DNA, 파지, 트랜스포존, 코스미드, 에피좀 등에 배치되며, 이는 예를 들어, 비바이러스 전달 시스템(예를 들어, RNA 기반 시스템, 네이키드 DNA 등)을 생성하거나 패키징 숙주 세포에서 바이러스 벡터를 생성하고/하거나 대상체에서 숙주 세포로 전달하기 위해, 이의 위에 운반되는 서열을 숙주 세포에 전달한다. 일 구현예에서, 유전적 요소는 벡터이다. 일 실시형태에서, 유전 요소는 플라스미드이다. 이러한 조작된 작제물을 제조하는 데 사용되는 방법은 핵산 조작의 기술자에게 알려져 있으며 유전자 조작, 재조합 조작 및 합성 기술을 포함한다. 예를 들어, 문헌[Green 및 Sambrook, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY (2012)]을 참조한다.

[0026] 본 발명의 맥락에서 정의되는 바와 같은 단백질 또는 펩타이드의 "변이체"는 하나 이상의 치환, 삽입 및/또는 결실된 아미노산(들)과 같은 하나 이상의 돌연변이(들)에서 원래 서열과 상이한 아미노산 서열을 가지고 생성될

수 있다. 바람직하게는, 이러한 단편 및/또는 변이체는 전장 천연 단백질과 비교하여 동일한 생물학적 기능 또는 특이적 활성, 예를 들어, 특이적 억제 특성을 갖는다. 본 발명의 맥락에서 정의되는 바와 같은 단백질 또는 펩타이드의 "변이체"는 이의 천연 서열, 즉, 돌연변이되지 않은 생리학적 서열과 비교하여 보존적 아미노산 치환(들)을 포함할 수 있다. 동일한 클래스로부터 기인하는 아미노산이 서로 교환되는 치환이 보존적 치환으로 지칭된다. 특히, 이들은 지방족 측쇄, 양으로 또는 음으로 하전된 측쇄, 측쇄 내의 방향족 기 또는 측쇄가 수소 결합으로 들어갈 수 있는 아미노산, 예를 들어, 하이드록실 기능을 갖는 측쇄를 갖는 아미노산이다. 이는 예를 들어, 극성 측쇄를 갖는 아미노산이 유사한 극성 측쇄를 갖는 또 다른 아미노산으로 대체되거나, 예를 들어, 소수성 측쇄를 특징으로 하는 아미노산이 마찬가지로 소수성 측쇄를 갖는 또 다른 아미노산으로(예를 들어, 트레오닌(세린)에 의해 세린(트레오닌)이 또는 아이소류신(류신)에 의해 류신(아이소류신)이) 치환됨을 의미한다. 삽입 및 치환은 특히 3차원 구조에 변형을 야기하지 않거나 결합 영역에 영향을 주지 않는 서열 위치에서 가능하다. 삽입(들) 또는 삭제(들)에 의한 3차원 구조의 변형은 예를 들어, CD 스펙트럼(원형 이색성 스펙트럼)을 사용하여 쉽게 결정될 수 있다(Urry, 1985, Absorption, Circular Dichroism and ORD of Polypeptides, 출처: Modern Physical Methods in Biochemistry, Neuberger 등 (편집), Elsevier, Amsterdam). 변이체는 비천연 아미노산을 또한 포함할 수 있다.

[0027] 단백질 또는 펩타이드의 "변이체"는 이러한 단백질 또는 펩타이드의 10, 20, 30, 50, 75, 100개 이상의 아미노산 스트레치, 또는 단백질 또는 펩타이드의 전장 범위에 걸쳐 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 아미노산 동일성을 가질 수 있다.

[0028] 용어 "유전자"는 폴리펩타이드 사슬을 생성하거나 인코딩하는 데 관여되는 DNA 절편을 지칭할 수 있다. 이는 코딩 영역 앞 및 뒤의 영역(리더 및 트레일러)뿐만 아니라 개별 코딩 절편(엑손) 사이의 개재 서열(인트론)을 포함할 수 있다.

[0029] 본원에서 사용되는 "코딩 영역" 및 "~을 인코딩하는 영역" 및 이의 문법적 변형은 발현 시 폴리뉴클레오타이드 또는 단백질을 생성하는 폴리뉴클레오타이드의 개방 판독 프레임(ORF)을 지칭한다.

[0030] "폴리펩타이드", "펩타이드" 및 "단백질"은 아미노산 잔기의 중합체를 지칭하기 위해 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 본원에 사용되는 용어는 전장 단백질을 포함하여 임의의 길이의 아미노산 사슬을 포괄하며, 아미노산 잔기는 공유 펩타이드 결합에 의해 연결된다.

[0031] 용어 "도메인"은 자가 안정화되고 단백질의 나머지 부분과 독립적으로 폴딩되는 단백질의 폴리펩타이드 사슬의 영역을 지칭한다. 단백질 도메인은 단백질 도메인이 유래된 천연 단백질과 동일할 필요는 없지만, 결실, 절단 등을 갖는 변이체를 포함하여 이의 변이체일 수 있다.

[0032] 용어 "인코딩"은 정의된 뉴클레오타이드(즉, rRNA, tRNA 및 mRNA) 서열 또는 정의된 아미노산 서열 및 이로부터 생성되는 생물학적 특성을 갖는 생물학적 공정에서 다른 중합체 및 거대분자의 합성을 위한 주형으로 역할을 하는 유전자, cDNA 또는 mRNA와 같은 폴리뉴클레오타이드의 특정 뉴클레오타이드 서열의 고유한 특성을 지칭한다. 따라서 유전자, cDNA 또는 RNA는 해당 유전자에 상응하는 mRNA의 전사 및 번역이 세포 또는 다른 생물학적 시스템에서 단백질을 생성하는 경우 단백질을 인코딩한다. 뉴클레오타이드 서열 서열이 mRNA 서열과 동일하고 일반적으로 서열목록에서 제공되는 코딩 가닥 및 유전자 또는 cDNA의 전사를 위한 주형으로 사용되는 비코딩 가닥은 둘 모두 단백질 또는 해당 유전자 또는 cDNA의 다른 생성물을 인코딩하는 것으로 지칭될 수 있다.

[0033] 달리 특정되지 않는 한, "아미노산 서열을 인코딩하는 핵산 서열"은 서로의 축퇴 버전이고 동일한 아미노산 서열을 인코딩하는 모든 핵산 서열을 포함한다. 단백질 또는 RNA를 인코딩하는 핵산 서열은 또한 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열이 일부 버전에서 인트론(들)을 함유할 수 있는 정도로 인트론을 포함할 수 있다.

[0034] 용어 "발현"은 본원에 최광의로 사용되며 RNA, 단백질, 또는 RNA와 단백질 둘 모두의 생성을 포함한다. 발현은 일시적일 수 있거나 안정적일 수 있다.

[0035] 용어 "발현하는" 및 "과발현"은 유전자 또는 단백질의 발현을 증가시키는 것을 지칭한다. 해당 용어는 발현의 증가, 예를 들어, 참조 대조군 수준과 비교하여 T 세포, 다른 림프구 또는 숙주 세포에서 발현되는 mRNA 또는 단백질의 양의 적어도 10% 증가, 또는 적어도 약 20%, 또는 적어도 약 30%, 또는 적어도 약 40%, 또는 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 100%, 또는 적어도 약 200%, 또는 적어도 약 300% 또는 적어도 약 400%의 증가를 지칭한다. 발현 및/또는 과발현을 위한 다양한 방법은 통상의 기술자에게 공지되어 있으며, 세포에서 발현 및/또는 과발현될 융합 단백질, TCR 또는 CAR을 인코딩하는 외인성 폴리뉴클레오타이드를 안정적으로 또는 일시적으로 도입하는 것 또는 세포에

서 단백질을 인코딩하는 내인성 유전자의 발현 또는 과발현을 유도하는 것을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0036] 용어 "자가"는 추후 재도입될 동일한 대상체로부터 유도된 임의의 물질을 지칭한다.

[0037] 용어 "외인성"은 유기체, 세포, 조직 또는 시스템 외부로부터 도입되거나 이로부터 생성되는 임의의 물질을 지칭한다.

[0038] 용어 "발현 벡터"는 발현될 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터를 지칭한다. 발현 벡터는 발현을 위한 충분한 시스-작용 요소를 포함하며; 발현을 위한 다른 요소는 숙주 세포에 의해 또는 시험관내 발현 시스템에서 공급될 수 있다. 발현 벡터는 재조합 폴리뉴클레오타이드를 혼입하는 코스미드, 플라스미드(예를 들어, 네이키드 또는 리포좀에 함유된) 및 바이러스(예를 들어, 렌티바이러스, 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 아데노 연관 바이러스)와 같은 당해 기술분야에서 공지된 모든 것을 포함한다.

[0039] 본원에서 사용되는 "발현 카세트"는 하나 이상의 ORF 또는 유전자, 예를 들어, 효과기-강화 유전자, 또는 CAR 또는 TCR 또는 이의 성분을 인코딩하는 핵산 분자를 지칭한다. 발현 카세트는 또한 프로모터를 함유하고 숙주 세포에서 유전자 편집 시스템의 하나 이상의 요소의 발현을 제어하는 추가 조절 요소를 함유할 수 있다. 일 실시양태에서, 발현 카세트는 바이러스 벡터(예를 들어, 바이러스 입자)의 캡시드에 패키징될 수 있다. 일 실시양태에서, 본원에서 설명되는 바와 같은 바이러스 벡터를 생성하기 위한 이러한 발현 카세트는 바이러스 게놈의 패키징 신호 및 본원에서 설명되는 것과 같은 다른 발현 제어 서열이 측접한다.

[0040] 용어 "조절 요소" 또는 "조절 서열"은 관심 핵산 서열과 연속적 발현 제어 서열 및 관심 핵산 서열을 제어하기 위해 트랜스로 또는 일정한 거리를 두고 작용하는 발현 제어 서열을 지칭한다. 본원에서 설명되는 바와 같이, 조절 요소는 프로모터; 인핸서; 전사 인자; 전사 종결자; 스플라이싱 및 폴리아데닐화 신호(폴리A)와 같은 효율적 RNA 처리 신호; 세포질 mRNA를 안정화하는 서열, 예를 들어, 우드척 간염 바이러스(WHP) 전사후 조절 요소(WPRE); 번역 효율을 강화하는 서열(즉, 코작 공통 서열); 단백질 안정성을 강화하는 서열; 및 목적하는 경우, 인코딩된 생성물의 분비를 강화하는 서열을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 또한, 문헌[Goeddel; Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, CA (1990)]을 참조한다. 조절 서열은 많은 유형의 표적 세포에서 핵산 서열의 구성적 발현을 지시하는 서열과 특정 표적 세포에서만 핵산 서열의 발현을 지시하는 서열(예를 들어, 조직 특이적 조절 서열)을 포함한다.

[0041] "프로모터"는 핵산의 전사를 지시하는 하나 이상의 핵산 제어 서열로 정의된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 프로모터는 중합효소 II형 프로모터의 경우 TATA 요소와 같이 전사 시작 부위 근처에서 필요한 핵산 서열을 포함한다. 프로모터는 또한 선택적으로 전사 시작 부위로부터 수천 염기 쌍만큼 멀리 위치할 수 있는 원위 인핸서 또는 억제자 요소를 포함한다. 프로모터를 지칭하는 경우 용어 "구성적"은 유전자 생성물을 인코딩하거나 특정하는 폴리뉴클레오타이드와 작동 가능하게 연결되는 경우 세포의 대부분의 또는 모든 생리학적 조건하에 세포에서 유전자 생성물이 생성되도록 야기하는 뉴클레오타이드 서열을 특정한다. 프로모터를 지칭하는 경우 용어 "유도성" 또는 "조절 가능한"은 유전자 생성물을 인코딩하거나 특정하는 폴리뉴클레오타이드와 작동 가능하게 연결되는 경우 프로모터에 상응하는 유도제가 실질적으로 세포에 존재하는 경우에만 유전자 생성물이 세포에서 생성되도록 야기하는 뉴클레오타이드 서열을 특정한다. 특정 실시양태에서, 유도성 프로모터는 T 세포 자극에 반응하여 활성화된다. 특정 실시양태에서, 프로모터는 NFAT, AP1, NFκB 또는 IRF4 프로모터이다. 프로모터를 지칭하는 경우 용어 "조직 특이적"은 유전자에 의해 인코딩되거나 특정되는 폴리뉴클레오타이드와 작동 가능하게 연결되는 경우 세포가 프로모터에 상응하는 조직 유형 세포인 경우에만 실질적으로 유전자 생성물이 세포에서 생성되도록 하는 뉴클레오타이드 서열을 특정한다. 추가 프로모터 요소, 예를 들어, 인핸서는 전사 개시 빈도를 조절한다. 전형적으로, 이들은 시작 부위의 영역 30-110 bp 상류에 위치하지만, 다수의 프로모터가 시작 부위의 하류에 있는 기능적 요소를 또한 함유하는 것으로 나타났다. 프로모터 요소 사이의 간격은 종종 유연하므로 요소가 반전되거나 서로 상대적으로 이동할 때 프로모터 기능이 보존된다. 티미딘 키나제(tk) 프로모터에서, 프로모터 요소 사이의 간격은 활성이 감소하기 시작하기 전에 떨어져 50 bp로 증가할 수 있다. 프로모터에 따라, 개별 요소가 전사를 활성화하도록 협동적으로 또는 독립적으로 기능할 수 있는 것으로 보인다. 예시적 프로모터는 CMV IE 유전자, EF-1α, 유비퀴틴 C, 또는 포스포글리세로키네이스(PGK) 프로모터를 포함한다.

[0042] 용어 "작동 가능하게 연결된"은 하나 이상의 조절 서열과 이종 핵산 서열 사이의 기능적 연결을 지칭하며, 그 결과 후자의 발현을 초래한다. 예를 들어, 제1 핵산 서열이 제2 핵산 서열과 기능적 관계로 배치되는 경우 제1 핵산 서열은 제2 핵산 서열과 작동 가능하게 연결된다. 예를 들어, 프로모터가 코딩 서열의 전사 또는 발현에 영향을 미치는 경우 프로모터는 코딩 서열과 작동 가능하게 연결된다. 작동 가능하게 연결된 DNA 서열은 서로

연속적일 수 있으며, 2개의 단백질 코딩 영역을 연결하는 데 필요한 경우 동일한 판독 프레임에 있다.

[0043] 용어 "렌티바이러스"는 레트로바이러스 과(Retroviridae)의 속을 지칭한다. 렌티바이러스는 비분열 세포를 감염시킬 수 있다는 점에서 레트로바이러스 중 고유하다; 이들은 유의한 양의 유전 정보를 숙주 세포의 DNA에 전달할 수 있으므로, 유전자 전달 벡터의 가장 효율적인 방법 중 하나이다. HIV, SIV, 및 FIV는 모두 렌티바이러스의 예이다.

[0044] 특정 실시양태에서, 하나 이상의 유전자는 벡터 또는 바이러스 벡터에 의해 숙주 세포로 전달되는 핵산 서열에 의해 인코딩되며, 이들 중 다수는 당해 기술분야에서 공지되어 있고 이용 가능하다. 일 실시양태에서, 본원에서 설명되는 바와 같은 발현 카세트를 포함하는 벡터가 제공된다. 일 실시양태에서, 벡터는 비바이러스 벡터이다. 다른 실시양태에서, 벡터는 바이러스 벡터이다. "바이러스 벡터"는 관심 핵산 서열을 함유하는 발현 카세트가 바이러스 캡시드 또는 외피에 패키징되는 합성 또는 인공적 바이러스 입자를 지칭한다. 바이러스 벡터의 예는 렌티바이러스, 아데노바이러스, 레트로바이러스(γ-레트로바이러스 및 렌티바이러스), 폭스바이러스, 아데노 연관 바이러스(AAV), 바쿨로바이러스, 단순 포진 바이러스를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일 실시양태에서, 바이러스 벡터는 복제 결함이 있다. "복제 결함 바이러스"는 바이러스 캡시드 또는 외피 내에 또한 패키징된 임의의 바이러스 게놈 서열이 복제 결함인 바이러스 벡터를 지칭한다, 즉, 이들은 자손 비리온을 생성할 수 없지만 세포를 감염시키는 능력을 보유한다.

[0045] 용어 "렌티바이러스 벡터"는 특히 문헌[Milone 등, Mol. Ther. 17(8): 1453-1464 (2009)]에서 제공되는 바와 같이 자가 불활성화 렌티바이러스 벡터를 포함하는 렌티바이러스 게놈의 적어도 일부로부터 유래된 벡터를 지칭한다. 임상에서 사용될 수 있는 렌티바이러스 벡터의 다른 예는 예를 들어, Oxford BioMedica의 LENTIVECTOR® 유전자 전달 기술, Lentigen의 LENTIMAX™ 벡터 시스템 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 비임상 유형의 렌티바이러스 벡터도 이용 가능하며 통상의 기술자에게 공지되어 있을 것이다.

[0046] 일 양태에서, 서열번호 132의 서열 또는 서열번호 132와 적어도 90% 동일성을 공유하는 서열을 포함하는 조작된 렌티바이러스 벡터가 본원에서 제공된다. 특정 실시양태에서, 서열은 서열번호 132와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 공유한다. 조작된 벡터는 특히 본원에서 설명되는 ORF 스크리닝에 유용하다. 특정 실시양태에서, 관심 유전자에 대한 개방 판독 프레임(ORF)이 벡터 서열 내에 삽입된다. 특정 실시양태에서, 바코드는 벡터 서열 내에 삽입된다. 서열번호 133은 다양한 프라이머 결합 부위, 제한 소화를 위한 메가핵산분해효소 인식 부위 및 클로닝 재조합 부위가 ORF 및/또는 바코드가 삽입될 수 있는 부위에 서열에 삽입된 예시적인 실시양태를 제공한다. 프라이머 결합 부위, 제한 부위, 클로닝 부위 등이 ORF 및/또는 바코드에 더하여 포함될 수 있다. 특정 실시양태에서, ORF 및/또는 바코드는 서열번호 132의 뉴클레오타이드 3291 뒤에 삽입된다.

[0047] 특정 실시양태에서, 벡터는 본원에서 설명되는 발현 카세트, 예를 들어, 네이키드 DNA, 네이키드 플라스미드 DNA, RNA 및 mRNA를 포함하는 비바이러스성 플라스미드이고; 예를 들어, 마이셀, 리포좀, 양이온성 지질 - 핵산 조성물, 폴리-글리칸 조성물 및 다른 중합체, 지질 및/또는 콜레스테롤 기반-핵산 접합체 및 본원에서 설명되는 다른 작제물을 포함하는 다양한 조성물 및 나노 입자와 커플링된다. 예를 들어, 문헌[X. Su 등, Mol. Pharmaceutics, 2011, 8 (3), 774 내지 787페이지; 웹 출판: 2011년 3월 21일]; WO2013/182683, WO 2010/053572 및 WO 2012/170930을 참조하며, 이들 모두는 인용방식에 의해 본원에 원용된다.

[0048] 본 발명에 따라 사용될 수 있는 플라스미드, 기타 클로닝 및 발현 벡터, 이의 특성, 및 이의 작제/조작 방법은 관련 기술분야의 기술자에게 자명하다. 일 실시양태에서, 본원에서 설명되는 바와 같은 발현 카세트는 바이러스 벡터 생성 및/또는 숙주 세포로의 도입에 유용한 적합한 유전 요소(벡터), 예를 들어, 네이키드 DNA, 파지, 트랜스포존, 코스미드, 에피좀 등으로 조작되고, 이는 여기에 운반된 서열을 전달한다. 선택된 벡터는 트랜스펙션, 전기천공, 리포솜 전달, 막 융합 기술, 고속 DNA-코팅 펠릿, 바이러스 감염, 및 원형질 융합을 포함하는, 임의의 적합한 방법에 의해 전달될 수 있다. 이러한 작제물을 제조하기 위해 사용되는 방법은 핵산 조작의 통상의 기술자에게 공지되어 있으며 유전 공학, 재조합 공학 및 합성 기법을 포함한다. 예를 들어, 문헌[Sambrook 등, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY]을 참조한다.

[0049] 용어 "형질감염된"은 외인성 핵산이 숙주 세포로 전달되거나 도입되는 공정을 지칭한다. "형질감염된" 세포는 외인성 핵산으로 형질감염된 세포이다. 세포는 1차 대상체 세포 및 이의 자손을 포함한다.

[0050] 본원에서 사용되는 바와 같이, "일시적"은 수 시간, 수 일 또는 수 주의 기간 동안 통합되지 않은 전이유전자의

발현을 지칭하며, 발현 시기는 게놈으로 통합되거나 숙주 세포의 안정한 플라스미드 레플리콘 내에 함유된 경우 유전자의 발현 시기보다 짧다.

[0051] RNA 또는 DNA는 임의의 다수의 상이한 방법, 예를 들어, 전기천공(Amaxa 뉴클레오펙터-II(Amaxa Biosystems, Cologne, Germany)), (ECM 830(BTX)(Harvard Instruments, Boston, Mass.) 또는 Gene Pulser II(BioRad, Denver, Colo.), Multiporator(Eppendorf, Hamburg Germany), 리포펙션을 사용한 양이온성 리포좀 매개 형질감염, 중합체 캡슐화, 펩타이드 매개 형질감염 또는 "유전자 총"과 같은 생물학적 입자 전달 시스템(예를 들어, Nishikawa, 등 Hum Gene Ther., 12(8):861-70 (2001))을 포함하나 이에 제한되지 않는 상업적으로 이용 가능한 방법을 사용하여 표적 세포로 도입될 수 있다.

[0052] 본원에서 사용되는 용어 "대상체"는 인간, 수의학 또는 농장 동물, 가축 또는 애완 동물, 및 일반적으로 임상 연구를 위해 사용되는 동물을 포함하는 포유류 동물을 의미한다. 일 실시형태에서, 이러한 방법 및 조성물의 대상체는 인간이다. 또 다른 적합한 대상체는 뮤린, 래트, 개, 고양이과, 돼지, 소, 양, 비인간 영장류 및 기타를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는 "환자"와 호환 가능하게 사용된다.

[0053] 조성물

[0054] T 세포 생존, 증식 및/또는 효과기 기능을 강화하는 것으로 나타난 유전자(또는 이의 단편)(본원에서 "효과기 강화 유전자"로 총칭됨)에 대한 코딩 서열을 포함하는 핵산, 발현 카세트 및/또는 림프구를 포함하는 조성물이 본원에서 제공된다. 특정 실시양태에서, 효과기 강화 유전자는 아래 표 1, 2 또는 3에서 식별된 유전자 중 임의의 것을 포함한다.

[0055] [표 1]

유전자_기호							
RPLP1	EMC10	SFTPC	PSMB1	SEC61G	PRAP1	KLK11	TSPAN1
HDHD2	CCR4	PAFAH1B3	THRA	SNAPIN	CBX8	TMEM43	CELA1
DBI	RIMS3	RPL29	SLC37A4	IGHV7-81	FGL1	PRSS8	HEMK1
UBE2A	IFNL2	CZIB	HNRNPK	OXA1L	KIAA0930	SLC39A1	METTL7B
WDR70	GLYCTK	C11orf16	ASB6	F2RL1	AHNAK	KRTAP19-5	TPI1
AHSA1	POLG2	PRTN3	RRAGB	PFKFB4	PDLIM3	GPN3	PRSS48
ARMC7	OR1D5	UBE2D1	MAPK3	LRRC29	CD59	GJB7	MEIS3
PKLR	SZRD1	GTPBP8	HLA-DOA	SPPL2C	LTBR	VSTM1	EXOSC5
TIMMDC1	DYRK4	CRADD	SPIC	DHX40	SLC10A7	TIMP4	HSFX3
TRH	CUTA	CDK17	HADH	RAN	ACTL8	LIG3	OSM
NFYB	RNF186	RAB24	RPL14	KDSR	MEI1	C1orf210	GSTK1
SPATS1	ACSM5	TAZ	IFT81	IL27	GTF3C6	CEP43	RUVBL2
PRND	TAFA2	PDK4	TMEM44	NRBP2	RTBDN	FKBP1A	EDDM3A
TRMT12	TFF1	FNDC8	TLE1	UHMK1	RAD51C	ETFBKMT	TARBP2
LENG1	CLN6	CCDC137	GNPDA1	QTRT1	ZCCHC12	FBXO6	PGAP2
SMOC1	FBXO30	CST8	BAX	S100A8	VWC2L	RHEX	MAGEA12
BOLL	CLEC19A	NLRP5	LGALS12	PDXK	PRR19	TRAF2	PEX11A
VASH1	TMEM263	LRP5L	DAND5	SLC52A1	COMMD8	NOL6	CA12

[0056]

CTPS2	CALML3	FHIT	LTA4H	UBL4B	OR10G3	SNURF	GPR37L1
TSHB	F2RL2	SNAPC5	TXN	MID2	ADAT2	RAB8A	EID3
BATF	DCT	DTNA	ELN	CNOT2	CALCB	MAB21L2	GRIK2
ACP2	PLPPR2	BDKRB2	IFITM3	IDH3B	SYS1	IFNA21	ADPRS
SULT1C4	ASMTL	TANK	RPL13A	IL10	PSG1	TMIGD1	SLC23A3
CDC42	FBXL2	SEMA4G	ARSJ	WAS	DPH1	H2AC6	ADH4
ZNF830	RNF11	PIEZO1	APTX	ALKBH3	LRRC71	IGSF10	H3C10
MMP2	ZMYM3	CD1B	RIT2	GOSR2	CDK2	HMHB1	TRPV2
YPEL4	CAMKMT	SLC39A4	CPSF4	RNF114	DCLRE1B	PLA2G1B	HOXA6
EXOSC1	GPHB5	VRK2	ADAM2	HLF	UBE2D4	KCNJ12	NCR3
SPRR2B	NMS	ENHO	APEX2	SRP9	RORA	KLK2	KLK15
HOGA1	HAAO	SWSAP1	TMEM205	OR10W1	STK25	PPP1R8	WDFY1
LARS2	WDTC1	RALB	CAPNS2	AKAP7	SLC4A4	CSRP1	ZCRB1
EDA	RASGEF1C	POU2F2	NELFE	TMEM107	TRIM36	TIMM8B	EMP3
CCNE1	NFIC	NNAT	S100A9	TMEM134	CENPW	POU4F3	S1PR3
SPAG11A	CHMP2A	ECT2	IFRD2	PWP1	MS4A3	FANCC	TOR1AIP2
MRFAP1L1	HCFC2	C1D	CSF3	CLIC1	CDA	PCP2	MRPS12
SKAP1	GPATCH11	MORN4	GPNMB	C5orf24	PGS1	TRIM74	SSX3
ANXA9	DUPD1	DCUN1D3	XAGE3	RBIS	SH3RF3	PPP1R2B	HEPACAM2
CYP27A1	FCF1	TESC	RPP30	EVA1C	GLT1D1	KCNA4	CTRB1

[0057]

[0058]

MRPL50	HSD17B7	IL1RN	APBB1IP	USP24	LHFPL5	HSD11B2	SLC7A11
TRIM51	OR1N2	GPD1	CRHBP	SYNGR2	SERPINB4	RSKR	PEX12
SLC1A7	HHLA3	DOK6	AFTPH	DDIT4	STAU2	TBCCD1	TMED9
RPL30	MC3R	FAM216A	ZNF232	GGCX	EIF1AY	SYT10	C16orf70
PLSCR1	RASGEF1A	GALNT3	H2AC14	ITM2A	GPR3	ATP5MPL	SLC25A48
LIN37	PDP2	XIAP	SELENOH	SUN5	YIF1A	TBRG4	TGIF1
MASP2	MIF4GD	PATE1	S100A11	EDC3	OR6B2	ALDH1A3	MRPL17
ENPP1	GTF2B	ANGPT4	CDCP2	P2RY6	KLRD1	POFUT1	PCMTD1
MAPRE3	CTRB2	HAVCR2	BCL7A	SLC25A39	PRDX5	TEX35	SOSTDC1
REEP4	ANAPC16	MYL4	CERS4	RAP1A	ZNF689	DECR2	TNFAIP8
COPS8	DHRSX	H2BC21	OR3A2	DRAP1	RASSF1	S100A7	CABLES1
유전자_기호							
TP53	CCL13	TUBB	IL31	GLYAT	TAAR5	LRRC25	GSK3B
ITIH1	CTSE	ASCL3	CSH1	IL23A	VGLL3	LAMTOR1	PODXL2
PPIC	LSM1	PTPN7	STPG2	ASB1	BRWD1	TPPP3	ACSM3
EXOSC4	PAGE5	MRPL18	HSPBAP1	TSPAN31	FUT10	DKC1	CGB2
TM2D2	AHCY	FAM71F2	RHBDD2	RRAGA	DPEP2	BANF2	FMO4

LYPD4	MGAT4D	NMU	CCBE1	SRGN	SDC4	CD244	TBC1D20
LDHC	HPCAL1	SNCB	BNIPL	OR52W1	MRPL51	DMAP1	RPL18
CISH	TRIM5	LRTM1	LAMP2	TMEM37	FAM180A	RSPO1	TWIST2
CGGBP1	PHF23	DEFB134	CHST4	DCK	MRPS21	THNSL1	RTL8C
GABRB1	IFNE	CD14	ESM1	TIRAP	ING3	PELI1	GDAP1
PACC1	CXCL12	SUMO3	PRG3	DAB1	SEC31A	CEP112	SAMSN1
PKIB	IQCD	PHPT1	LRRC8D	OR4K17	PSMB6	ENPP3	SNRK
NBR1	ETFA	UHRF2	OLFM1	RAB27B	TNFSF14	HEATR9	RNF5
MKNK1	SMAP1	BIN3	TAC1	SELENOW	NACA	PTCHD1	STX8
CPXM2	PTRH2	AGAP1	CA2	MATN1	PRR15L	WDR1	PELI2
IFTAP	PSMD4	CRIP1	C3AR1	DEFB132	VAMP2	GFAP	CRYBA1
HAUS1	SERAC1	SLC17A4	GUCA2A	ORM2	NAGK	SRSF12	OCEL1
WDR4	B3GAT3	TRAPPC6A	MRPL53	KRT14	OTX1	NEIL2	AK3
TMPRSS6	LAPTM5	GRPEL1	HMCES	GRID1	PRSS37	INSL5	EME1
SPINK9	WDR20	FOSB	GAK	NPY	SLC25A4	F11R	ABHD14B
AKR1C4	CKMT1A	SLC31A2	PPP2R5E	DEFB135	PAX9	CLEC3A	MOB3C
MLLT11	SLC14A1	WFDC3	DOK1	RNASEH2B	ROGDI	ATF6B	WDR62
TCEAL7	CRLF2	PLA2G12A	CDK1	GHITM	ARL11	POLR2C	KIF26B
UBQLN3	ZNF706	TMEM143	CTSW	CDC25C	C2orf73	FSCB	THEM4
PSMA2	LAD1	SPANXN5	FAM78A	TNIP1	MAPRE2	MMP16	HUWE1

[0059]

IL12B	SIRT5	GALP	SMIM14	MTG1	NELFCD	LRAT	LCN10
COX7A2L	TTC9C	BOD1L1	KRTAP3-3	TMEM126A	WDR77	RPL21	ELF2
PYGB	HCST	NIT1	RALGPS2	HAPLN3	AMIGO3	DYNAP	HPRT1
OR10X1	YARS2	REEP3	ZDHHC5	DDIT3	TMEM189	UBE2M	PPP2R2B
ACBD4	BEX3	SLC35C2	MPDU1	TRIM47	CLDN14	UTP4	MRPL49
MIER2	PSMD3	PIFO	SLC39A11	OR13G1	INSIG2	OR2H1	BMPER
HP1BP3	QPRT	SGCA	CASTOR1	AGPAT4	ZDHHC6	C8orf37	C6orf141
CD3E	CA5B	TRMT44	PRB3	AK2	LMBRD1	EIF4E3	ADAP2
CNR2	PLD3	RNF182	STMN2	PCSK4	IRX6	ADA	SMCP
UPP2	LMAN2L	PDCD1	RACK1	PGLYRP1	GNB1L	DDX49	TMEM68
TRIP6	CA11	DBF4B	PFN4	BBS1	H2BC15	H6PD	R3HDM4
SNRPA	TRIM22	SUPT4H1	DIMT1	TEX38	CCDC127	SSMEM1	IRF4
OR2M4	MYL6	SHFL	SCG5	CORO2B	PPIG	RNF185	CEP20
SPINT4	MLX	BRD2	DERL1	TEX12	SLFN5	TNFSF18	PHKG1
PYCR2	CALML5	MDFI	CHGB	SPIB	C2CD4B	ARHGAP28	APCDD1
MRPL15	WNT7B	JAGN1	GPR17	LETM1	SLC26A5	REXO2	IL18RAP
EOLA2	DUS1L	TMEM182	SMU1	FXYD1	CCL17	STX1A	UBXN1
POLD3	TRPV5	KRT20	FAM32A	HOMER1			

[0060]

[0061] 하나 이상의 효과기 강화 유전자를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하는 발현 카세트가 본원에서 제공된다. 특정 실시양태에서, 유전자는 위의 표 1에서 식별된 유전자 중 임의의 것 또는 이의 단편 또는 변이체를 포함한다. 다른 실시양태에서, 유전자는 아래 표 2에서 식별된 유전자 중 임의의 것 또는 이의 단편 또는 변이체를 포함한다. 다른 실시양태에서, 유전자는 아래 표 3에서 식별된 유전자 중 임의의 것 또는 이의 단편 또는 변이체를 포함한다. 바람직한 단편은 세포내 신호전달 도메인, 막관통 도메인 또는 세포외 도메인과 같은 단백질 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 발현 카세트는 하나 초과의 효과기 강화 유전자 또는 이의 단편 또는 변이체를 포함한다.

[0062] 본원에서 사용되는 바와 같이, 표 1, 표 2 또는 표 3의 특정 유전자에 대한 지칭이 언급되는 경우, 전장 단백질, 결실 또는 절단을 갖는 단편, 도메인 또는 아미노산의 하나 이상의 치환을 갖는 변이체에 대한 코딩 서열의 사용이 의도된다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 핵산은 N 말단에서 결실 또는 절단을 갖는 단백질 서열을 인코딩한다. 특정 실시양태에서, 핵산은 C 말단에서 결실을 갖는 단백질 서열을 인코딩한다. 일 실시양태에서, 핵산은 적어도 5개, 적어도 10개, 적어도 15개, 적어도 20개, 적어도 25개, 적어도 30개, 적어도 35개, 적어도 40개, 적어도 45개, 적어도 50개, 적어도 55개, 적어도 60개, 적어도 65개, 적어도 70개, 적어도 75개, 적어도 80개, 적어도 85개, 적어도 90개, 적어도 95개, 적어도 100개, 적어도 105개, 적어도 110개, 적어도 115개, 적어도 120 또는 적어도 125개 아미노산을 갖는 단백질을 인코딩한다.

[0063] 일 실시양태에서, 효과기 강화 유전자는 LTBR이다. 림프구가 아닌 전문 항원 제시 세포에 의해 내인적으로 발현되는 수용체인 LTBR은 T 세포 증식과 주요 사이토카인: IL-2 및 IFNγ의 분비 둘 모두의 강한 합성 동인으로 확인되었다. 다중모드 단일 세포 시퀀싱 접근을 사용하여, LTBR이 T-세포에서 과발현되는 경우 현저한 전사 변화를 유도하여 항원 제시 및 세포자멸사의 방지에 관여하는 세포 프로그램을 활성화하는 것으로 나타났다. 본원에서 설명되는 바와 같이, 관심 유전자(예를 들어, LTBR)를 다른 유전자를 표적화하는 CRISPR sgRNA와 함께 공동 발현하여 T 세포의 신호전달 네트워크를 맵핑함으로써 T 세포의 조합 교란을 시험하기 위한 플랫폼이 개발되었다. 또한 구성적 렌티바이러스 발현의 대안으로 LTBR의 mRNA 전달이 본원에서 실증되어, 본 발명자들의 스크리

닝 접근의 반영 가능성을 강조한다.

[0064] 특정 실시양태에서, 발현 카세트는 LTBR을 인코딩하는 핵산 또는 이의 단편을 포함한다. 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 구성원 3을 인코딩하는 *LTBR*(림프독소-베타 수용체)은 2차 림프 조직의 발생 및 구성 그리고 케모카인 방출에 필수적이다. LTBR의 대표적 핵산 서열은 접근 ID NM_002342.3에서 확인할 수 있다.

[0065] 서열번호 1

ATGCTCCTGCCTTGGGCCACCTCTGCCCCCGGCCTGGCCTGGGGGCCTCTGGTGCTGGGCCTCTTCGGGCTCCTGGCAGCATCGCAGCCCCAGGCGGTGCCT
CCATATGCGTCGGAGAACCAGACCTGCAGGGACCAGGAAAAGGAATACTATGAGCCCCAGCACCGCATCTGCTGCTCCCGCTGCCCGCCAGGCACCTATGTC
TCAGCTAAATGTAGCCGCATCCGGGACACAGTTTGTGCCACATGTGCCGAGAATTCCTACAACGAGCACTGGAACTACCTGACCATCTGCCAGCTGTGCCGC
CCCTGTGACCCAGTGATGGGCCTCGAGGAGATTGCCCCCTGCACAAGCAAACGGAAGACCCAGTGCCGCTGCCAGCCGGGAATGTTCTGTGCTGCCTGGGCC
CTCGAGTGTACACACTGCGAGCTACTTTCTGACTGCCCGCCTGGCACTGAAGCCGAGCTCAAAGATGAAGTTGGGAAGGGTAACAACCACTGCGTCCCCTGC
AAGGCCGGGCACTTCCAGAATACCTCCTCCCCCAGCGCCCGCTGCCAGCCCCACACCAGGTGTGAGAACCAAGGTCTGGTGGAGGCAGCTCCAGGCACTGCC
CAGTCCGACACAACCTGCAAAAATCCATTAGAGCCACTGCCCCCAGAGATGTCAGGAACCATGCTGATGCTGGCCGTTCTGCTGCCACTGGCCTTCTTTCTG
CTCCTTGCCACCGTCTTCTCCTGCATCTGGAAGAGCCACCCTTCTCTCTGCAGGAAACTGGGATCGCTGCTCAAGAGGCGTCCGCAGGGAGAGGGACCCAAT
CCTGTAGCTGGAAGCTGGGAGCCTCCGAAGGCCCATCCATACTTCCCTGACTTGGTACAGCCACTGCTACCCATTTCTGGAGATGTTTCCCCAGTATCCACT
GGGCTCCCCGCAGCCCCAGTTTTGGAGGCAGGGGTGCCGCAACAGCAGAGTCCTCTGGACCTGACCAGGGAGCCGCAGTTGGAACCCGGGGAGCAGAGCCAG
GTGGCCCACGGTACCAATGGCATTCATGTCACCGGCGGGTCTATGACTATCACTGGCAACATCTACATCTACAATGGACCAGTACTGGGGGGACCACCGGGT
CCTGGAGACCTCCCAGCTACCCCCGAACCTCCATACCCCATTCCCGAAGAGGGGGACCCTGGCCCTCCCGGGCTCTCTACACCCCACCAGGAAGATGGCAAG
GCTTGGCACCTAGCGGAGACAGAGCACTGTGGTGCCACACCCTCTAACAGGGGCCCAAGGAACCAATTTATCACCCATGAC

[0066] LTBR의 전장 아미노산 서열은 서열번호 2이다(Uniprot P36941):

MLLPWATSAPGLAWGPLVLGLFGLLAASQPQAVPPYASENQTCRDQEKEYYEPQHRICCSRCPPGTYVSAKCSRIRDTVCATCAENSYNEHWNYLTICQLCR
PCDPVMGLEEIAPCTSKRKTQCRCQPGMFCAAWALECTHCELLSDCPPGTEAELKDEVGKGNNHCVPCKAGHFQNTSSPSARCQPHTRCENQGLVEAAPGTA
QSDTTCKNPLEPLPPEMSGTMLMLAVLLPLAFFLLLATVFSCIWKSHPSLCRKLGSLLKRRPQGEGPNPVAGSWEPPKAHPYFPDLVQPLLPISGDVSPVST
GLPAAPVLEAGVPQQQSPLDLTREPQLEPGEQSQVAHGTNGIHVTGGSMTITGNIYIYNGPVLGGPPGPGDLPATPEPPYPIPEEGDPGPPGLSTPHQEDGK
AWHLAETEHCGATPSNRGPRNQFITHD

[0067] LTBR 단백질은 3개의 영역 또는 도메인: 세포외 도메인(서열번호 2의 아미노산 31-227); 막관통(또는 나선형) 도메인(서열번호 2의 아미노산 228-248); 및 세포질(또는 세포내) 도메인(서열번호 2의 아미노산 249-435)으로 나눌 수 있다. 미성숙 단백질의 신호 펩타이드는 서열번호 2의 아미노산 1-30에 있다. 도메인이 본원에서 언급되는 경우, N 말단 또는 C 말단 절단된 변이체를 포함하는 변이체가 포함되는 것으로 의도된다.

[0068] 특정 구현예에서, 발현 카세트는 LTBR의 단편을 인코딩하는 핵산을 포함한다. 특정 실시양태에서, 핵산은 천연 단백질(서열번호 2)과 비교하여 아미노산 2-31, 32-41, 32-151, 32-180, 393-435, 377-435, 324-377, 297-435 또는 262-435의 결실을 갖는 단백질 서열을 인코딩한다. 특정 실시양태에서, 핵산은 N 말단에 결실이 있는 단백질 서열을 인코딩한다. 특정 실시양태에서, 핵산은 C 말단에서 결실을 갖는 단백질 서열을 인코딩한다. 일 실시양태에서, LTBR은 잔기 393-435의 결실을 갖는다. 특정 실시양태에서, LTBR는 적어도 5, 적어도 10, 적어도 15, 적어도 20, 적어도 25, 적어도 30, 적어도 35, 적어도 40, 적어도 45, 적어도 50, 적어도 55, 적어도 60, 적어도 65, 적어도 70, 적어도 75, 적어도 80, 적어도 85, 적어도 90, 적어도 95, 적어도 100, 적어도 105, 적어도 110, 적어도 115, 적어도 120 또는 적어도 125개 아미노산의 결실을 갖는다.

[0069] 특정 실시양태에서, 발현 카세트는 LTBR의 도메인인 단편을 인코딩하는 핵산을 포함한다. 특정 실시양태에서, 핵산은 LTBR의 세포외 도메인(서열번호 2의 아미노산 31-227)을 인코딩한다. 특정 실시양태에서, 핵산은 LTBR의 막관통 도메인(서열번호 2의 아미노산 228-248)을 인코딩한다. 특정 실시양태에서, 핵산은 LTBR의 세포질(또는 세포내) 도메인(서열번호 2의 아미노산 249-435)을 인코딩한다. 다른 실시양태에서, 도메인은 결실을 갖는 변이체를 포함하는, LTBR 도메인 중 하나의 변이체이다. 세포질 도메인의 바람직한 변이체는 서열번호 2의 아미노산 249-378, 249-379, 249-380, 249-381, 249-382, 249-383, 249-384, 249-385, 249-386, 249-387, 249-388, 249-389, 249-390, 249-391, 또는 249-392 모두를 포함하는 것을 포함한다. 추가 바람직한 변이체는 서열번호 2와 비교하여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2의 아미노산 249-378, 249-379, 249-380, 249-381, 249-382, 249-383, 249-384, 249-385, 249-386, 249-387, 249-388, 249-389, 249-390, 249-391, 또는 249-392 모두를 포함하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, LTBR 단편은 서열번호 2의 아미노산 249-396을 포함한다. 특정 실시양태에서, LTBR 단편은 서열번호 2의 아미노산 249-393을 포함한다. 특정 실시양태에서, LTBR 단편은 서열번호 2의 아미노산 249-387을 포함한다. 특정 실시양

태에서, LTBR 단편은 서열번호 2의 아미노산 249-377을 포함한다. 특정 실시양태에서, LTBR 단편은 서열번호 2의 아미노산 262-435을 포함한다. 특정 실시양태에서, LTBR 단편은 서열번호 2의 아미노산 297-435을 포함한다. 특정 실시양태에서, LTBR 단편은 서열번호 2의 아미노산 324-435을 포함한다. 특정 실시양태에서, LTBR 단편은 서열번호 2의 아미노산 345-435을 포함한다. 특정 실시양태에서, LTBR 단편은 서열번호 2의 아미노산 358-435을 포함한다.

[0070] 다른 실시양태에서, 발현 카세트는 LTBR의 2개 이상의 도메인을 인코딩하는 핵산을 포함한다. 일 실시양태에서, 핵산은 LTBR의 세포질 도메인(또는 이의 변이체) 및 막관통 도메인을 인코딩한다. 다른 실시양태에서, 핵산은 LTBR의 세포질 도메인(또는 이의 변이체), 막관통 도메인 및 세포외 도메인을 인코딩한다.

[0071] 본원에서 설명되는 융합 단백질은 또한 제1 단백질과 상이한 제2 단백질의 도메인을 포함하는 적어도 하나의 단편을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제2 단백질은 T 세포 수용체의 성분인 단백질이다. 다른 실시양태에서, 제2 단백질은 T 세포 수용체와 상호작용하는 단백질이다. 이러한 단백질은 CD4, CD8A, CD8B, CD3E, CD3D, CD3G 및 CD3Z를 포함한다.

[0072] 일 실시양태에서, 융합 단백질은 LTBR 도메인 또는 이의 변이체 및 CD4를 포함한다. 다른 실시양태에서, 융합 단백질은 LTBR 도메인 또는 이의 변이체 및 CD8A 및/또는 CD8B를 포함한다. 다른 실시양태에서, 융합 단백질은 LTBR 도메인 또는 이의 변이체 및 CD3E를 포함한다. 다른 실시양태에서, 융합 단백질은 LTBR 도메인 또는 이의 변이체 및 CD3D를 포함한다. 다른 실시양태에서, 융합 단백질은 LTBR 도메인 또는 이의 변이체 및 CD3G를 포함한다. 다른 실시양태에서, 융합 단백질은 LTBR 도메인 또는 이의 변이체 및 CD3Z를 포함한다. 특정 실시양태에서, LTBR 도메인은 세포내 도메인이다. 특정 실시양태에서, LTBR 세포내 도메인은 서열번호 2의 아미노산 249 내지 435 또는 이의 변이체를 포함한다. 특정 실시양태에서, LTBR 세포내 도메인은 적어도 아미노산 393 내지 435에서 결실을 갖는다.

[0073] 표 1에서 식별된 유전자의 다양한 동종형태가 당해 기술분야에서 공지되어 있다. 일부는 아래 표 2에서 설명되어 있다. 다른 실시양태에서, 임의의 대안적인 동종형태에 대한 코딩 서열을 포함하는 발현 카세트가 제공된다. 이러한 유전자에 대한 코돈 최적화 코딩 서열을 포함하여 유전자 코드의 축퇴성을 설명하는 대안적인 코딩 서열은 통상의 기술자에 의해 식별될 수 있고, 본원에서 설명되는 조성물 및 방법의 대안적인 실시양태로서 활용될 수 있다.

[0074] [표 2]

유전자 ID	기호	전사체	길이(nt)	단백질	길이(aa)	동종형태	유전자 이름
100	ADA	NR_136160.2	1431				아데노신 탈아미노효소
100	ADA	NM_001322050.2	1380	NP_001308979.1	228	2	아데노신 탈아미노효소
100	ADA	NM_001322051.2	1424	NP_001308980.1	339	3	아데노신 탈아미노효소
100	ADA	NM_000022.4	1496	NP_000013.2	363	1	아데노신 탈아미노효소
10538	BATF	NM_006399.5	913	NP_006390.1	125		염기성 류신 지퍼 ATF 유사 전사 인자
1109	AKR1C4	NM_001818.5	1192	NP_001809.4	323		알도-케토 환원효소 계열 1 구성원 C4
1388	ATF6B	NM_001136153.2	2617	NP_001129625.1	700	b	활성화 전사 인자 6 베타
1388	ATF6B	NM_004381.5	2626	NP_004372.3	703	a	활성화 전사 인자 6 베타
1622	DBI	NM_001282635.3	804	NP_001269564.1	104	1	디아제팜 결합 억제제, 아실-CoA 결합 단백질
1622	DBI	NM_001282636.3	718	NP_001269565.1	63	7	디아제팜 결합 억제제, 아실-CoA 결합 단백질
1622	DBI	NM_001282633.3	680	NP_001269562.1	104	1	디아제팜 결합 억제제, 아실-CoA 결합 단백질
1622	DBI	NM_020548.9	675	NP_065438.1	104	1	디아제팜 결합 억제제, 아실-CoA 결합 단백질
1622	DBI	NM_001178043.4	594	NP_001171514.1	97	6	디아제팜 결합 억제제, 아실-CoA 결합 단백질
1622	DBI	NM_001178041.4	690	NP_001171512.1	129	5	디아제팜 결합 억제제, 아실-CoA 결합 단백질
1622	DBI	NM_001282634.3	650	NP_001269563.1	104	1	디아제팜 결합 억제제, 아실-CoA 결합 단백질

[0075]

[0076]

1622	DBI	NM_001178042.4	645	NP_001171513.1	104	1	디아제판 결합 억제제, 아실-CoA 결합 단백질
1622	DBI	NM_001079862.4	564	NP_001073331.1	87	3	디아제판 결합 억제제, 아실-CoA 결합 단백질
1622	DBI	NM_001352432.3	896	NP_001339361.1	63	7	디아제판 결합 억제제, 아실-CoA 결합 단백질
1622	DBI	NM_001178017.3	756	NP_001171488.1	148	4	디아제판 결합 억제제, 아실-CoA 결합 단백질
1622	DBI	NM_001079863.3	698	NP_001073332.1	88	2	디아제판 결합 억제제, 아실-CoA 결합 단백질
191	AHCY	XM_011528657.2	1436	XP_011526959.2	434	X1	아데노실호모시스테인분해효소
191	AHCY	XM_017027709.2	1801	XP_016883198.1	432	X2	아데노실호모시스테인분해효소
191	AHCY	XM_011528658.3	1798	XP_011526960.2	434	X1	아데노실호모시스테인분해효소
191	AHCY	XM_011528656.3	1803	XP_011526958.2	434	X1	아데노실호모시스테인분해효소
191	AHCY	XM_011528659.1	2196	XP_011526961.1	404	X3	아데노실호모시스테인분해효소
191	AHCY	NM_001161766.2	2368	NP_001155238.1	404	2	아데노실호모시스테인분해효소
191	AHCY	NM_001362750.2	1774	NP_001349679.1	432	1	아데노실호모시스테인분해효소
191	AHCY	NM_000687.4	2150	NP_000678.1	432	1	아데노실호모시스테인분해효소
191	AHCY	XM_017027710.2	2136	XP_016883199.1	306	X4	아데노실호모시스테인분해효소
191	AHCY	XM_005260317.2	2601	XP_005260374.1	404	X3	아데노실호모시스테인분해효소
191	AHCY	NM_001322085.2	3092	NP_001309014.1	404	2	아데노실호모시스테인분해효소
191	AHCY	NM_001322084.2	3270	NP_001309013.1	404	2	아데노실호모시스테인분해효소
191	AHCY	NM_001322086.2	3281	NP_001309015.1	434	3	아데노실호모시스테인분해효소
2819	GPD1	NM_005276.4	2887	NP_005267.2	349	1	글리세롤-3-포스페이트 탈수소효소 1
2819	GPD1	NM_001257199.2	2818	NP_001244128.1	326	2	글리세롤-3-포스페이트 탈수소효소 1
282616	IFNL2	NM_172138.2	951	NP_742150.1	200		인터페론 람다 2
338599	DUSP29	XM_011539747.2	4872	XP_011538049.1	220	X1	이중 특이성 인산분해효소 29

[0077]

338599	DUSP29	NM_001003892.3	1135	NP_001003892.1	220		이중 특이성 인산분해효소 29
338599	DUSP29	NM_001384909.1	1267	NP_001371838.1	220		이중 특이성 인산분해효소 29
338599	DUSP29	XM_017016176.1	1284	XP_016871665.1	112	X2	이중 특이성 인산분해효소 29
3593	IL12B	NM_002187.3	2364	NP_002178.2	328		인터류킨 12B
4055	LTBR	NM_001270987.2	2276	NP_001257916.1	416	2	림프독소 베타 수용체
4055	LTBR	XM_005253688.2	2094	XP_005253745.1	399	X1	림프독소 베타 수용체
4055	LTBR	XM_006718983.3	1127	XP_006719046.1	255	X2	림프독소 베타 수용체
4055	LTBR	NM_002342.3	2134	NP_002333.1	435	1 전구체	림프독소 베타 수용체
51184	GPN3	NM_001164372.2	1605	NP_001157844.1	323	2	GPN 루프 GTPase 3
51184	GPN3	NM_016301.4	1457	NP_057385.3	284	1	GPN 루프 GTPase 3
51184	GPN3	NM_001164373.2	1487	NP_001157845.1	294	3	GPN 루프 GTPase 3
51184	GPN3	XM_017019394.1	1357	XP_016874883.1	262	X1	GPN 루프 GTPase 3
51258	MRPL51	NM_016497.4	898	NP_057581.2	128		미토콘드리아 리보솜 단백질 L51
79026	AHNAK	NM_024060.4	1036	NP_076965.2	149	2	AHNAK 핵단백질
79026	AHNAK	NM_001620.3	18761	NP_001611.1	5890	1	AHNAK 핵단백질
79026	AHNAK	XM_017018270.1	18556	XP_016873759.1	5823	X1	AHNAK 핵단백질
79026	AHNAK	NM_001346445.2	18697	NP_001333374.1	5890	1	AHNAK 핵단백질
79026	AHNAK	NM_001346446.2	18713	NP_001333375.1	5890	1	AHNAK 핵단백질
810	CALML3	NM_005185.4	1811	NP_005176.1	149		칼모듈린 유사 3
9452	ITM2A	NM_001171581.2	1484	NP_001165052.1	219	2	통합 막 단백질 2A
9452	ITM2A	NM_004867.5	1616	NP_004858.1	263	1	통합 막 단백질 2A

[0078] *LTBR 도메인을 함유하는 조작된 T 세포 수용체*

[0079] 본 개시는 LTBR 도메인을 통합하는 조작된 T 세포 수용체, 예를 들어, T 세포 수용체(TCR)를 코딩하는 핵산 서열을 제공한다. 또한 LTBR 도메인 또는 이의 변이체를 통합하는 키메라 항원 수용체(CAR)가 제공된다. TCR 및 CAR의 구성요소는 본원에서 추가로 설명된다. 조작된 TCR 및 CAR, 그리고 이를 통합한 변형된 T 세포가 또한 제공된다.

[0080] 표 3의 유전자 중 하나로부터의 도메인 또는 이의 변이체를 통합하는 조작된 T 세포 수용체, 예를 들어, T 세포 수용체(TCR)를 인코딩하는 핵산 서열이 또한 본원에서 제공된다. 표 3의 유전자 중 하나로부터의 도메인을 통합하는 키메라 항원 수용체(CAR)가 또한 제공된다. 특정 실시양태에서, 도메인은 표 3의 유전자로부터 선택된 유전자로부터의 세포내 도메인이다. 조작된 TCR 및 CAR, 그리고 이를 통합한 변형된 T 세포가 또한 제공된다. 아래 설명되는 바와 같이, LTBR 도메인을 포함하는 실시양태가 제시된다. 그러나, LTBR에 대해 설명되는 각각의 실시양태에 대해, 실시양태는 표 3의 유전자 각각에 대해 의도된다.

[0081] [표 3]

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

[0082]

[0083] LTBR의 도메인 또는 표 3의 유전자를 포함하도록 변형된 본원에서 설명되는 임의의 TCR에 대한 코딩 서열을 포함하는 핵산 분자가 본원에서 제공된다. 특정 예시적 TCR은 서열번호 3-54의 서열목록에서 제공된다. 그러나, 설명되는 모든 TCR뿐만 아니라 TCR 단백질을 인코딩하는 핵산도 본원에 포괄되도록 의도된다.

[0084] TCR은 T 세포 림프구상에 존재하는 이황화물 연결 막 고정 이종이량체로서, 대부분의 T 세포는 알파(α) 사슬 및 베타(β) 사슬로 구성된 TCR을 갖는 αβ T 세포이다. 각 사슬은 가변(V) 도메인 및 불변(C) 도메인을 포함하며, 가변 도메인은 항원 또는 MHC 제시 펩타이드를 인식한다. 특정 항원, 예를 들어, 본원에서 설명되는 종양 항원에 대해 공지된 특이성 또는 친화도를 갖는 TCRα 및 TCRβ 사슬은 본원에서 설명되는 방법을 사용하여 T 세포에 도입될 수 있다. 특정 항원에 대해 목적하는, 예를 들어, 증가된 특이성 또는 친화도를 갖는 TCRα 및 TCRβ 사슬은 당해 기술분야에서 공지된 표준 분자 클로닝 기법을 사용하여 단리될 수 있다. TCR 또는 TCR을 발현하는 조작된 T 세포의 특이성, 결합력 또는 기능을 증가시키는 다른 변형은 통상의 기술자에 의해, 예를 들어, 조절된 발현을 위한 프로모터 선택, TCRα 및 TCRβ 사슬의 항원 결합 영역에서의 돌연변이에 의해 쉽게 구상될 수 있다. 임의의 단리되거나 변형된 TCRα 및 TCRβ 사슬은 본원에서 설명되는 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인에 작동 가능하게 연결될 수 있거나 이와 회합할 수 있다. 신호전달은 항원-결합 αβ 이종이량체와 CD3 사슬 분자, 예를 들어, CD3제타(ζ) 사이의 상호작용을 통해 매개될 수 있다.

[0085] T 세포의 더 작은 하위집합은 감마(γ) 사슬 및 델타(δ) 사슬을 갖는 TCR을 발현한다. 감마-델타(γδ) T 세포는 인간의 순환 림프구의 3-10%를 구성하고, Vδ2+ 하위집합은 혈액 내 γδ T 세포의 최대 95%를 차지할 수 있다. Vδ2+ 세포는 비펩타이드 에피토프를 인식하고 주요 조직적합성 복합체("MHC") 또는 인간 백혈구 항원("HLA")에 의한 항원 제시를 필요로 하지 않는다. 대부분의 Vδ2+ T 세포는 또한 Vγ9 사슬을 발현하고 메발로네이트 및 비메발로네이트 스테롤/아이소프레노이드 합성 경로의 중간체인 5-탄소 피로포스페이트 화합물에 대한 노출에 의해 자극된다. 아이소펜테닐 피로포스페이트(5-탄소)에 대한 반응은 건강한 인간에게 보편적이다. γδ T 세포의 또 다른 하위집합인 Vδ1+는 혈액에서 순환하는 T 세포의 훨씬 더 작은 백분율을 구성하지만 일반적으로 상피 점막 및 피부에서 확인된다. γδ T 세포는 종양 세포 및 병원체 감염 세포를 사멸시키는 것을 포함하는, 몇몇 기능을 갖는다. γδ TCR을 통한 자극은 세포성 세포독성, 사이토카인 분비 및 다른 효과기 기능에 대한 능력을 개선한다. γδ T 세포의 TCR은 고유한 특이성을 가지며 세포 자체는 높은 클론 빈도로 발생하므로 종양 및 병원체에 대해 신속한 선천성 유사 반응을 허용한다. 예를 들어, 문헌[Park 및 Lee, Exp Mol Med. 2021년 3월;53(3):318-327.]을 참조하며, 이는 인용방식에 의해 본원에 원용된다.

[0086] 특정 실시양태에서, T 세포는 LTBR 도메인을 포함하는 TCR, 예를 들어, 종양 항원을 표적화하는 TCR을 코딩하는 핵산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, TCR은 본원에서 설명되는 바와 같은 LTBR 세포내 도메인 또는 이의

변이체를 포함한다. 일 실시양태에서, 변이체는 서열번호 2의 적어도 아미노산 393 내지 435에서 결실을 갖는다. 일 실시양태에서, 세포내 도메인의 변이체는 서열번호 2의 아미노산 249-392를 포함한다. 그러나, 추가 잔기가 결실될 수 있다. 따라서, 세포내 도메인의 바람직한 변이체는 서열번호 2의 아미노산 249-378, 249-379, 249-380, 249-381, 249-382, 249-383, 249-384, 249-385, 249-386, 249-387, 249-388, 249-389, 249-390, 249-391 또는 249-392 모두의 서열을 갖는 변이체를 포함한다. 추가 바람직한 변이체는 서열번호 2와 비교하여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2의 아미노산 249-378, 249-379, 249-380, 249-381, 249-382, 249-383, 249-384, 249-385, 249-386, 249-387, 249-388, 249-389, 249-390, 249-391 또는 249-392 모두의 서열을 갖는 변이체를 포함한다.

[0087] 특정 실시양태에서, T 세포는 표 3의 유전자로부터의 도메인을 포함하는 TCR, 예를 들어, 본원에서 설명되는 종양 항원을 표적으로 하는 변형된 TCR을 인코딩하는 핵산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, TCR은 표 3의 유전자로부터의 세포내 도메인 또는 본원에서 설명되는 이의 변이체를 포함한다.

[0088] 일 실시양태에서, TCR은 TCR 알파 사슬의 C 말단에 융합된 LTBR 세포내 도메인을 포함한다. 다른 실시양태에서, TCR은 TCR 베타 사슬의 C 말단에 융합된 LTBR 세포내 도메인을 포함한다. 도 25a, 도 29a. 일 실시양태에서, TCR은 TCR 델타 사슬의 C 말단에 융합된 LTBR 세포내 도메인을 포함한다. 다른 실시양태에서, TCR은 TCR 감마 사슬의 C-말단에 융합된 LTBR 세포내 도메인을 포함한다. 다른 실시양태에서, TCR은 CD3γ의 C 말단에 융합된 LTBR 세포내 도메인을 포함한다. 다른 실시양태에서, TCR은 CD3δ의 C 말단에 융합된 LTBR 세포내 도메인을 포함한다. 다른 실시양태에서, TCR은 CD3ε 중 하나 또는 둘 모두의 C 말단에 융합된 LTBR 세포내 도메인을 포함한다. 다른 실시양태에서, TCR은 CD3ζ 중 하나 또는 둘 모두의 C 말단에 융합된 LTBR 세포내 도메인을 포함한다. 도 25a 및 도 25b를 참조한다.

[0089] 일 실시양태에서, TCR은 TCR 알파 사슬의 C 말단에 융합된 표 3의 유전자의 세포내 도메인을 포함한다. 다른 실시양태에서, TCR은 TCR 베타 사슬의 C 말단에 융합된 표 3의 유전자의 세포내 도메인을 포함한다. 도 25a. 일 실시양태에서, TCR은 TCR 델타 사슬의 C 말단에 융합된 표 3의 유전자의 세포내 도메인을 포함한다. 다른 실시양태에서, TCR은 TCR 감마 사슬의 C 말단에 융합된 표 3의 유전자의 세포내 도메인을 포함한다. 다른 실시양태에서, TCR은 CD3γ의 C 말단에 융합된 표 3의 유전자의 세포내 도메인을 포함한다. 다른 실시양태에서, TCR은 CD3δ의 C 말단에 융합된 표 3의 유전자의 세포내 도메인을 포함한다. 다른 실시양태에서, TCR은 CD3ε 중 하나 또는 둘 모두의 C 말단에 융합된 표 3의 유전자의 세포내 도메인을 포함한다. 다른 실시양태에서, TCR은 CD3ζ 중 하나 또는 둘 모두의 C 말단에 융합된 표 3의 유전자의 세포내 도메인을 포함한다.

[0090] 다른 실시양태에서, LTBR 세포내 도메인은 CD4의 C 말단 세포내 꼬리에 융합된다. 다른 실시양태에서, LTBR 세포내 도메인은 CD8α 및/또는 CD8β의 C 말단 세포내 꼬리에 융합된다. 도 25c 참조.

[0091] 다른 실시양태에서, 표 3의 유전자의 세포내 도메인은 CD4의 C 말단 세포내 꼬리에 융합된다. 다른 실시양태에서, 표 3의 유전자의 세포내 도메인은 CD8α 및 CD8β의 C 말단 세포내 꼬리에 융합된다.

[0092] 다른 실시양태에서, LTBR의 적어도 하나의 도메인은 내인성 게놈의 직접적인 변형을 통해 림프구로 전달된다. CRISPR, 아연 핑거 핵산분해효소, TALEN 등을 포함하는 내인성 게놈의 변형을 위한 다양한 기법이 당해 기술분야에서 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[Azangou-Khyavy 등, CRISPR/Cas: From Tumor Gene Editing to T Cell-Based Immunotherapy of Cancer, Front. Immunol., 2020년 9월 29일 | https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02062]을 참조하며, 이는 인용방식에 의해 본원에 원용된다. 일 실시양태에서, LTBR 세포내 도메인 또는 이의 단편은 림프구의 게놈 내에 삽입된다. 다른 실시양태에서, 표 3의 유전자의 적어도 하나의 도메인은 내인성 게놈의 직접적인 변형을 통해 림프구에 전달된다.

[0093] 특정 실시양태에서, TCR은 LTBR의 도메인 또는 표 3의 유전자(또는 이의 변이체)를 함유하도록 본원에서 설명되는 바와 같이 변형된 공지된 TCR, 예컨대 도 20에서 식별되는 TCR이다. 특정 실시양태에서, TCR은 MART-1을 표적화한다. (Chodon T, 등, Adoptive transfer of MART-1 T-cell receptor transgenic lymphocytes and dendritic cell vaccination in patients with metastatic melanoma. Clin Cancer Res. 2014년 5월 1일;20(9):2457-65. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3017. Epub 2014년 3월 14일. PMID: 24634374; PMCID: PMC4070853.) 다른 실시양태에서, TCR은 MAGE A4를 표적화한다. (Hong 등, Phase I dose escalation and expansion trial to assess the safety and efficacy of ADP-A2M4 SPEAR T cells in advanced solid tumors. ASCO Meeting Library, 2020 ASCO Virtual Scientific Program, J Clin Oncol 38: 2020 (증보판; abstr 102)). 다른 실시양태에서, TCR은 WT1을 표적화한다. (Chapuis AG, 등 T cell receptor gene therapy targeting WT1 prevents acute myeloid leukemia relapse post-transplant. Nat Med. 2019년 7월;25(7):1064-

1072. doi: 10.1038/s41591-019-0472-9. Epub 2019년 6월 24일. PMID: 31235963; PMCID: PMC6982533.) 다른 실시양태에서, TCR은 MR1을 표적화한다. (Crowther, M.D., Dolton, G., Legut, M. 등 Genome-wide CRISPR-Cas9 screening reveals ubiquitous T cell cancer targeting via the monomorphic MHC class I-related protein MR1. Nat Immunol 21, 178-185 (2020). https://doi.org/10.1038/s41590-019-0578-8.) 다른 실시양태에서, TCR은 E6을 표적화한다. 다른 실시양태에서, TCR은 E7을 표적화한다. 다른 실시양태에서, TCR은 KK-LC-1을 표적화한다. 다른 실시양태에서, TCR은 NY-ESO-1을 표적화한다. 다른 실시양태에서, TCR은 MAGE A3를 표적화한다. 다른 실시양태에서, TCR은 GD-2을 표적화한다. 다른 실시양태에서, TCR은 P53을 표적화한다. 다른 실시양태에서, TCR은 LAGE-A1을 표적화한다. 다른 실시양태에서, TCR은 GP100을 표적화한다.

[0094] 본원에서 설명되는 임의의 실시양태에서, 변형된 TCR은 본원에서 설명되는 CAR을 대체하여 T 세포를 생성할 수 있다. 본원에서 설명되는 조작된 TCR은 본원에서 설명되는 임의의 실시양태에서 CAR을 대체할 수 있다.

[0095] *LTBR 도메인을 함유하는 키메라 항원 수용체(CAR)*

[0096] 용어 "키메라 항원 수용체" 또는 대안적으로 "CAR"은 적어도 세포외 항원 결합 도메인, 막관통 도메인 및 아래에서 정의되는 바와 같은 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포질 신호전달 도메인(세포내 신호전달 도메인으로도 지칭됨)을 포함하는 재조합 폴리펩타이드 작제물을 지칭한다. 문헌[Jayaraman 등, CAR-T design: Elements and their synergistic function, eBioMedicine, 58:102931 (2020년 8월)]을 참조하며, 이는 인용방식에 의해 본원에 원용된다. 일부 실시양태에서, 자극 분자는 TCR 제타, FcR 감마, FcR 베타, CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD5, CD22, CD79a, CD79b, CD66d, 4-1BB 또는 CD3-제타이다. 특정 실시양태에서, 자극 분자는 T 세포 수용체 복합체와 회합된 제타 사슬이다. 지칭의 용이성을 위해 본원에서 사용되는 바와 같이, 자극 분자를 지칭하는 경우 용어 CD3ζ가 사용될 수 있다. 그러나, CD3ζ가 다른 적합한 자극 분자로 교환되는 유사한 실시양태가 제공되도록 의도된다. 특정 실시양태에서, 자극 분자는 4-1BB이다. 일 실시양태에서, 자극 분자는 CD28이다. 다른 실시양태에서, 자극 분자는 LTBR이고 자극 신호전달 도메인은 LTBR 세포내 도메인 또는 이의 변이체를 포함한다. 다른 실시양태에서, 자극 분자는 표 3의 유전자이고, 자극 신호전달 도메인은 표 3의 유전자의 세포내 도메인을 포함한다.

[0097] 일 실시양태에서, 세포질 신호전달 도메인은 아래 정의되는 바와 같은 적어도 하나의 공동자극 분자로부터 유래된 하나 이상의 기능적 신호전달 도메인("공동자극 신호전달 도메인"으로도 지칭됨)을 추가로 포함한다. 일 실시양태에서, 공동자극 분자는 본원에서 설명되는 공동자극 분자, 예를 들어, OX40, CD27, CD28, CD30, CD40, PD-1, CD2, CD7, CD258, NKG2C, B7-H3, CD83에 결합하는 리간드, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), ICOS 및 4-1BB(CD137) 또는 이의 임의의 조합으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 공동자극 분자는 LTBR이며, 공동자극 신호전달 도메인은 LTBR 세포내 도메인 또는 이의 변이체를 포함한다. 다른 실시양태에서, 공동자극 분자는 표 3의 유전자이며, 공동자극 신호전달 도메인은 표 3의 유전자의 세포내 도메인을 포함한다.

[0098] 본원에서 설명되는 바와 같이, CAR 자체는 하나 이상의 LTBR 도메인을 포함한다. LTBR 도메인(들)은, 일부 실시양태에서, 기존 CAR 작제물로부터의 도메인, 예컨대, 도 19에서 설명되는 도메인을 대체할 수 있다. 다른 실시양태에서, LTBR 도메인(들)은 기존 CAR 작제물로부터의 도메인, 예컨대, 도 19에서 설명되는 도메인에 더하여 포함될 수 있다.

[0099] 본원에서 설명되는 바와 같이, CAR 자체는 표 3의 유전자로부터의 하나 이상의 도메인을 포함한다. 표 3의 유전자로부터의 도메인(들)은, 일부 실시양태에서, 기존 CAR 작제물로부터의 도메인, 예컨대, 도 19에서 설명되는 도메인을 대체할 수 있다. 다른 실시양태에서, 표 3의 유전자로부터의 도메인(들)은 기존 CAR 구축물로부터의 도메인, 예컨대, 도 19에서 설명되는 도메인에 더하여 포함될 수 있다.

[0100] 특정 실시양태에서, 줄기 및 막관통은 동일한 분자, 예를 들어, LTBR, CD8 또는 CD28로부터 유래된다. 다른 실시양태에서, 줄기 및 막관통은 상이한 분자, 예를 들어, CD8 줄기 및 LTBR TM, CD28 줄기 및 LTBR TM 등으로부터 유래된다.

[0101] 일 실시양태에서, CAR은 CAR 융합 단백질의 아미노 말단(N-ter)에 선택적 리더 서열을 포함한다. 일 실시양태에서, CAR은 세포외 항원 결합 도메인의 N 말단에 리더 서열을 추가로 포함하며, 리더 서열은 세포 공정 및 세포막에 대한 CAR의 국소화 동안 scFv 도메인으로부터 선택적으로 절단된다.

[0102] 일 실시양태에서, CAR은 세포외 항원 인식 도메인, 막관통 도메인 및 LTBR로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인 또는 이의 변이체를 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. 이론에 얽매이지 않고, CD3제타 사슬이 결여된 CAR로 조작된 T 세포는 CD19+ 백혈병 세포의 존재하에 특정 사이토카인

분비를 유도하지 않는다. 그러나, 이러한 세포는 NFκB-유도 유전자를 유도하고(CD74 발현에 의해 입증됨(도 24e 참조)), CD3 및 CD28 항체로 자극되는 경우 IFNɣ 및 IL2 분비를 유도합니다(도 24c 및 도 24d).

[0103] 특정 실시양태에서, LTBR 신호전달 도메인에 더하여, 막관통 도메인 또한 LTBR로부터 유래된다. 특정 실시양태에서, LTBR 신호전달 도메인 및 (선택적으로) 막관통 도메인에 더하여, 줄기는 또한 LTBR로부터 유래된다.

[0104] 일 실시양태에서, CAR은 세포외 항원 인식 도메인, 막관통 도메인 및 기능적 신호전달 도메인 유래 LTBR을 포함하는 세포내 신호전달 도메인 또는 이의 변이체를 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다.

[0105] 일 실시양태에서, CAR은 세포외 항원 인식 도메인, 막관통 도메인, LTBR로부터 유래된 기능적 공동신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인 또는 이의 변이체 및 자극 분자, 예를 들어, CD3 제타 사슬로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. LTBR 공동신호전달 도메인의 배치는 CAR의 목적하는 기능에 따라 변화될 수 있다. 특정 실시양태에서, LTBR 공동신호전달 도메인 또는 이의 변이체는 막관통 도메인과 신호전달 도메인(예를 들어, CD3ζ) 사이에 배치된다. 다른 실시양태에서, CD3ζ는 막관통 도메인과 LTBR 공동신호전달 도메인 또는 이의 변이체 사이에 배치된다.

[0106] 특정 실시양태에서, 신호전달 도메인에 더하여, 막관통 도메인은 또한 표 3의 유전자로부터 유래된다. 특정 실시양태에서, 신호전달 도메인 및 (선택적으로) 막관통 도메인에 더하여, 줄기는 또한 표 3의 유전자로부터 유래된다.

[0107] 일 실시양태에서, CAR은 세포외 항원 인식 도메인, 막관통 도메인 및 표 3의 유전자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인 또는 이의 변이체를 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다.

[0108] 일 실시양태에서, CAR은 세포외 항원 인식 도메인, 막관통 도메인, LTBR로부터 유래된 기능적 공동신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인 또는 이의 변이체, 적어도 하나의 다른 기능적 공동신호전달 도메인 및 자극 분자, 예를 들어, CD3제타 사슬로부터 유래된 기능적 신호 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. LTBR 공동신호전달 도메인의 배치는 CAR의 목적하는 기능에 따라 변화될 수 있다. 특정 실시양태에서, LTBR 공동신호전달 도메인 또는 이의 변이체는 막관통 도메인과 다른 공동신호전달 도메인(들)(예를 들어, CD28 또는 4-1BB) 사이에 배치된다. 특정 실시양태에서, LTBR 공동신호전달 도메인 또는 이의 변이체는 다른 공동신호전달 도메인(들)과 신호전달 도메인(예를 들어, CD3ζ) 사이에 배치된다. 다른 실시양태에서, LTBR 공동신호전달 도메인 또는 이의 변이체는 신호전달 도메인(예를 들어, CD3ζ)의 하류에 배치된다. 예를 들어, 도 21a 및 도 21b를 참조한다.

[0109] 특정 실시양태에서, LTBR 신호전달 도메인에 더하여, 막관통 도메인 또한 LTBR로부터 유래된다. 특정 실시양태에서, LTBR 신호전달 도메인 및 (선택적으로) 막관통 도메인에 더하여, 줄기는 또한 LTBR로부터 유래된다.

[0110] 일 실시양태에서, CAR은 세포외 항원 인식 도메인, 막관통 도메인, 표 3의 유전자로부터 유래된 기능적 공동신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인 또는 이의 변이체, 적어도 하나의 다른 기능적 공동신호전달 도메인 및 자극 분자, 예를 들어, CD3제타 사슬로부터 유래된 기능적 신호 전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. 공동신호전달 도메인의 배치는 CAR의 목적하는 기능에 따라 변화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 표 3의 유전자로부터의 공동신호전달 도메인 또는 이의 변이체는 막관통 도메인과 다른 공동신호전달 도메인(들)(예를 들어, CD28 또는 4-1BB) 사이에 배치된다. 특정 실시양태에서, 표 3의 유전자로부터의 공동신호전달 도메인 또는 이의 변이체는 다른 공동신호전달 도메인(들)과 신호전달 도메인(예를 들어, CD3ζ) 사이에 배치된다. 다른 실시양태에서, 표 3의 유전자로부터의 공동신호전달 도메인 또는 이의 변이체는 신호전달 도메인(예를 들어, CD3ζ)의 하류에 배치된다.

[0111] 본 개시는 본원에서 설명되는 임의의 CAR을 인코딩하는 핵산 서열, 예를 들어, DNA 또는 RNA 작제물을 제공한다. 이는 또한 도 19에서 나타낸 것과 같은 공지된 CAR을 인코딩하는 핵산 서열을 지칭하나, 본원에서 설명되는 바와 같이 LTBR 도메인 또는 이의 변이체를 포함하도록 변형되었다.

[0112] 본 개시는 본원에서 설명되는 임의의 CAR을 인코딩하는 핵산 서열, 예를 들어, DNA 또는 RNA 작제물을 제공한다. 이는 또한 도 19에서 나타낸 것과 같은 공지된 CAR을 인코딩하는 핵산 서열을 지칭하나, 본원에서 설명되는 바와 같이 표 3의 유전자의 도메인 또는 이의 변이체를 포함하도록 변형되었다.

[0113] 특정 실시양태에서, CAR은 CD19을 표적화한다. 특정 실시양태에서, CAR은 도 19에서 나타낸 것과 같은 공지된 CAR이나, 본원에서 설명되는 바와 같이 LTBR 도메인(또는 표 3의 유전자) 또는 이의 변이체를 포함하도록 변형되었다. 일 실시양태에서, CAR은 변형된 악시카브타진 실로류셀이다. 또 다른 구현예에서, CAR은 변형된 브렉수

카브타진 오토류셀이다. 또 다른 실시양태에서, CAR은 변형된 티사겐렉류셀이다. 또 다른 실시양태에서, CAR은 변형된 리소카브타진 마라류셀이다. 특정 구현예에서, CAR은 B 세포 성숙 항원(BCMA)을 표적화한다. 또 다른 실시양태에서, CAR은 변형된 이데카브타진 비클류셀이다. 한 실시양태에서, CAR은 변형된 실타카브타진 오토류셀이다. 특정 실시양태에서, CAR은 메조텔린을 표적화한다. 특정 실시양태에서, CAR은 ROR1을 표적화한다. 특정 실시양태에서, CAR은 B7-H3을 표적화한다. 특정 실시양태에서, CAR은 CD33을 표적화한다. 특정 실시양태에서, CAR은 EGFR806을 표적화한다. 특정 실시양태에서, CAR은 IL13Rα2을 표적화한다. 특정 실시양태에서, CAR은 GD2을 표적화한다. 특정 실시양태에서, CAR은 HER2을 표적화한다. 특정 실시양태에서, CAR은 글리피칸 3을 표적화한다. 특정 실시양태에서, CAR은 CD7을 표적화한다. 특정 실시양태에서, CAR은 NY-ESO-1을 표적화한다. 특정 실시양태에서, CAR은 CD30을 표적화한다. 특정 실시양태에서, CAR은 MAGE-A1을 표적화한다. 특정 실시양태에서, CAR은 LMP2을 표적화한다. 특정 실시양태에서, CAR은 PD1을 표적화한다. 특정 실시양태에서, CAR은 돌연변이체 KRAS G12V를 표적화한다. 특정 실시양태에서, CAR은 CD20을 표적화한다. 특정 실시양태에서, CAR은 CD22을 표적화한다. 특정 실시양태에서, CAR은 CD171을 표적화한다. 특정 실시양태에서, CAR은 CD123을 표적화한다. 특정 실시양태에서, CAR은 CD38을 표적화한다. 특정 실시양태에서, CAR은 CD10을 표적화한다. 특정 실시양태에서, CAR은 BAFFR을 표적화한다. 특정 실시양태에서, CAR은 PSMA을 표적화한다. 특정 실시양태에서, CAR은 뮤신(TnMUC1)을 표적화한다. (Posey AD Jr, 등 Engineered CAR T Cells Targeting the Cancer-Associated Tn-Glycoform of the Membrane Mucin MUC1 Control Adenocarcinoma. Immunity. 2016년 6월 21일;44(6):1444-54. doi: 10.1016/j.immuni.2016.05.014. PMID: 27332733; PMCID: PMC5358667.) 특정 실시양태에서, CAR은 CD70을 표적화한다. 문헌[Srinivasan 등, 1972 Investigation of ALLO-316: A Fratricide-Resistant Allogeneic CAR T Targeting CD70 As a Potential Therapy for the Treatment of AML, 62nd ASH Annual Meeting and Exposition, Dec. 5-8, 2020] 참조. 특정 실시양태에서, CAR은 TRIB1C을 표적화한다. (Maciocia PM, 등, Targeting the T cell receptor β-chain constant region for immunotherapy of T cell malignancies. Nat Med. 2017년 12월;23(12):1416-1423. doi: 10.1038/nm.4444. Epub 2017년 11월 13일. PMID: 29131157.)

[0114] 실시예에서 사용되는 CAR 및 TCR에 대한 예시적인 서열은 서열번호 3-54의 서열목록에서 제공된다. 항원 인식 도메인에 유용한 다른 예시적인 항체 서열은 서열번호 63-83의 서열목록에서 제공된다.

[0115] [표 4]

서열번호	명칭	유형
63	합성 항메조텔린 단일클론 항체 HN1 VH	DNA
64	합성 항메조텔린 단일클론 항체 HN1 VH	AA
65	합성 항메조텔린 단일클론 항체 HN1 VL	DNA
66	합성 항메조텔린 단일클론 항체 HN1 VL	AA
67	합성 항메조텔린 단일클론 항체 HN2 VH	DNA
68	합성 항메조텔린 단일클론 항체 HN2 VH	AA
69	합성 항메조텔린 단일클론 항체 HN2 VL	DNA
70	합성 항메조텔린 단일클론 항체 HN2 VL	AA
71	항CD19 VH (24)	DNA
72	항CD19 VL (26)	DNA
73	항CD19 VL (40)	DNA
74	항CD38 hScFv (5)	DNA
75	항CD38 hScFv (8)	AA
76	항CD38 hScFv (10)	AA
77	항CD20 VL (156)	DNA
78	항CD20 VH (145)	DNA
79	항CD22 VL (690)	AA
80	항CD22 VH (680)	AA
81	항CD33 VL (71)	AA
82	항CD33 VH (62)	AA
83	항CD33 scFv (44)	AA

[0116]

[0117] 본원에서 변형된 다른 키메라 항원 수용체는 키메라 자가항원 수용체(CAAR)와 같이 자가면역 질환 치료에 유용한 것을 포함한다. 이러한 CAAR은 DSG3-CAART 및 MuSK-CAART을 포함한다. 다른 것은 당해 기술분야에서 공지되어 있거나 통상의 기술자에 의해 설계될 수 있다.

[0118] 본 개시는 본원에서 설명되는 임의의 TCR을 인코딩하는 핵산 서열, 예를 들어, DNA 또는 RNA 작제물을 제공한다. 이는 또한 도 20에서 나타낸 것과 같은 공지된 TCR을 인코딩하는 핵산 서열을 지칭하나, 본원에서 설명되는 바와 같이 LTBR 도메인(또는 표 3의 유전자) 또는 이의 단편을 포함하도록 변형되었다. 다양한 다른 조작된 T 세포 수용체는 당해 기술분야에서 공지되어 있거나 통상의 기술자에 의해 설계될 수 있다. 이러한 TCR에는 도 20에서 식별된 것과 같이 현재 임상적으로 시험되고 있는 것을 포함한다.

[0119] 본원에서 지칭되는 발현 카세트는 하나 이상의 생물학적으로 유용한 핵산 서열(예를 들어, 융합 단백질, CAR, TCR, mRNA 등을 인코딩하는 유전자 cDNA) 및 핵산 서열(들) 및 이의 유전자 생성물(들)의 전사, 번역 및/또는 발현을 지시하거나 조절하는 이에 작동 가능하게 연결된 조절 서열을 인코딩하는 핵산 분자를 포함한다. 작동가능하게 연결된 서열은 핵산 서열과 연속적 조절 서열 및 서열을 제어하기 위해 트랜스로 또는 일정한 거리를 두고 작용하는 조절 서열 둘 모두를 포함한다. 이와 같은 조절 서열은 전형적으로, 예를 들어, 프로모터, 인핸서, 인트론, 코작(Kozak) 서열, 폴리아데닐화 서열, 및 TATA 신호 중 하나 이상을 포함한다. 발현 카세트는 유전자 서열의 상류(5')에 있는 조절 서열, 예를 들어 프로모터, 인핸서, 인트론 등 중 하나 이상, 및 인핸서, 또는 유전자 서열의 하류(3')에 있는 조절 서열, 예를 들어, 무엇보다도 폴리아데닐화 부위를 포함하는 3' 비해독 영역 중 하나 이상을 함유할 수 있다. 따라서, 융합 단백질, CAR 또는 TCR에 대한 코딩 서열에 더하여 발현 카세트는 또한 발현 조절 서열을 포함할 수 있다.

[0120] 발현 제어 서열은 프로모터를 포함한다. 일부 실시양태에서, 높은 전사 활성을 갖는 프로모터를 활용하는 것이 바람직하다. 특정한 강한 구성적 프로모터는 당해 기술분야에서 공지되어 있으며, CMV 프로모터, EF-1α 프로모터, CBG 프로모터, CB7 프로모터 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 대안적으로, 조절 가능한(유도성) 프로모터[예를 들어, WO 2011/126808 및 WO 2013/049493를 참조하며, 이는 본원에 인용방식에 의해 원용됨] 또는 생리학적 신호에 반응성인 프로모터와 같은 다른 프로모터가 활용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 유도성 프로모터는 T 세포 자극에 반응하여 활성화된다. 특정 실시양태에서, 프로모터는 NFAT, AP1, NFκB 또는 IRF4 프로모터이다.

[0121] 발현 카세트는 또한, 특정 실시양태에서, 동일한 발현 카세트로부터의 다중 코딩 서열의 발현을 허용하는 하나 이상의 IRES 또는 2A 서열(들)을 포함할 수 있다. 본원에서 예시되는 바와 같이, 일 실시양태에서, LTBR 세포내 도메인이 TCRα(또는 TCRβ) 사슬과 인접하여 발현되는 NY-ESO-1에 대한 TCR이 제공된다. 2A 서열을 포함하는 렌티바이러스 벡터에서, 도 5a를 참고한다. 이러한 카세트 및 벡터의 구성은 당해 기술분야에서 공지되어 있으며, 본원의 실시예에서 설명되어 있다. 예를 들어, 문헌[Sack 등 Profound Tissue Specificity in Proliferation Control Underlies Cancer Drivers and Aneuploidy Patterns. Cell. 2018년 4월 5일;173(2):499-514.e2] 및 문헌[Yang 등, A public genome-scale lentiviral expression library of human ORFs, Nat Methods. 2011년 8월; 8(8): 659-661]을 참조하며, 이는 인용방식에 의해 본원에 원용된다.

[0122] 특정 양태에서, 본원에서 설명되는 핵산 및/또는 발현 카세트를 포함하는 변형된 림프구를 포함하는 조성물이 본원에서 제공된다. 일 실시양태에서, 숙주 림프구는 T 세포이다. 다른 실시양태에서, 숙주 림프구는 자연 살해(NK) 세포이다. 특정 구현예에서, 조성물은 혼합된 림프구 집단(예를 들어, 알파 베타 T 세포 및 NK T 세포)을 포함하는 세포 집단을 포함한다. 다른 실시양태에서, 조성물은 특정 림프구 집단이 농축된 집단을 포함하는 세포를 포함한다.

[0123] 본원에서 사용되는 문구 "T 세포"는 T 세포 수용체 분자를 발현하는 림프구를 지칭한다. T 세포는 인간 알파 베타(αβ) T 세포 및 인간 감마 델타(γδ) T 세포를 포함한다. T 세포는 나이브 T 세포, 자극된 T 세포, 1차 T 세포(예를 들어, 미배양된 T 세포), 배양된 T 세포, 불멸화된 T 세포, 보조 T 세포, 세포독성 T 세포, 기억 T 세포, 조절 T 세포, 자연살해 T 세포, 이의 조합 또는 이의 하위집단을 포함하나 이에 제한되지 않는다. T 세포는 CD4+, CD8+, 또는 CD4+ 및 CD8+일 수 있다. T 세포는 또한 CD4-, CD8-, 또는 CD4- 및 CD8-일 수 있다. T 세포는 보조 세포, 예를 들어, T_H1, T_H2, T_H3, T_H9, T_H17 또는 T_{FH} 유형의 보조 세포일 수 있다. T 세포는 세포독성 T 세포일 수 있다. T 세포는 또한 조절 T 세포일 수 있다. 조절 T 세포(Treg)는 FOXP3+ 또는 FOXP3-일 수 있다. T 세포는 알파/베타 T 세포 또는 감마/델타 T 세포일 수 있다. 일부 경우, T 세포는 $CD4+CD25^{hi}CD127^{lo}$ 조절 T 세포이다. 일부 경우, T 세포는 1형 조절(Tr1), T_H3, CD8+CD28-, Treg17 및 Qa-1 제한된 T 세포, 또는 이의 조합 또는 하위집단으로 구성되는 군으로부터 선택되는 조절 T 세포이다. 일부 경우, T 세포는 $FOXP3^+$ T 세포이다. 일부 경우, T 세포는 $CD4^+CD25^{lo}CD127^{hi}$ 효과기 T 세포이다. 일부 경우, T 세포는 $CD4^+CD25^{lo}CD127^{hi}CD45RA^{hi}CD45RO-$ 나이브 T 세포이다. 일부 경우, T 세포는 $V\gamma9V\delta2$ T 세포이다. 일부 실시양태에서, T 세포는 바이러스 항원을 발현한다. 다른 실시양태에서, T 세포는 암 항원을 발현한다. T 세포는 유전적으로 조작된 재조합 T 세포일 수 있다.

[0124] 1차 세포의 맥락에서 본원에서 사용되는 문구 "1차"는 형질전환되거나 불멸화되지 않은 세포이다. 이러한 1차 세포는 제한된 횟수만큼 배양, 후속배양 또는 계대배양될 수 있다(예를 들어, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20회 배양됨). 일부 경우, 1차 세포는 시험관내 배양 조건에 적

응된다. 일부 경우, 1차 세포는 유기체, 시스템, 기관 또는 조직으로부터 단리되고, 선택적으로 분류되며, 배양 또는 후속배양 없이 직접 활용된다. 일부 경우, 1차 세포는 자극되거나 활성화되거나 분화된다. 예를 들어, 1차 T 세포는 CD3, CD28 효능제, IL-2, IFN-γ 또는 이의 조합과의 접촉(예를 들어, 이의 존재 하에 배양)에 의해 활성화될 수 있다.

[0125] 방법

[0126] *변형된 숙주 세포를 제조하는 방법*

[0127] 또한, 변형된 세포 및 본원에서 설명되는 바와 같은 변형된 세포를 함유하는 조성물을 제조하는 방법이 본원에서 제공된다. 융합 단백질, CAR 또는 TCR에 대한 코딩 서열, 또는 이들 서열 중 하나 초과를 포함하는 발현 카세트 또는 발현 벡터와 같은 외인성 서열을 도입하기 위해 세포, 예를 들어, 림프구를 변형하는 방법은 당해 기술분야에서 공지되어 있다. 예를 들어, WO 2016/109410 A2를 참조하며, 이는 인용방식에 의해 본원에 원용된다. 특정 실시양태에서, 하나 초과의 외인성 서열이 도입된다.

[0128] 본원에서 사용되는 용어 "변형된"은 본 발명의 분자 또는 세포의 변화된 상태 또는 구조를 의미한다. 분자는 화학적으로, 구조적으로, 및 기능적으로 등을 포함하는 여러 방식으로 변형될 수 있다. 세포는 핵산의 도입을 통해 변형될 수 있다. 변형은 예를 들어, 유전자를 인코딩하는 외인성 핵산을 도입하여 림프구에서 유전자의 발현을 변경하는 것을 지칭할 수 있다.

[0129] 본원에서 제공되는 림프구는 예를 들어, 형질감염, 형질도입 또는 전기천공에 의해 유전적으로 변형되어 본원에서 설명되는 바와 같은 융합 단백질, TCR 또는 CAR을 인코딩하는 핵산 서열을 발현할 수 있다. 임상적 맥락, 예를 들어, 치료될 환자의 병태 또는 상태에 따라, 유전자의 연장된 또는 영구적 발현이 및/또는 예를 들어, 강력하고 오래 지속되는 CAR 활성, 예를 들어, 항종양 활성을 위해 바람직할 수 있다. 이러한 실시양태에서, 림프구는 목적하는 효과기 기능을 부여하기 위해 본원에서 개시되는 유전자를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하는 벡터를 사용하여 유전적으로 변형, 예를 들어, 형질도입, 예를 들어, 바이러스로 형질도입된다. 다른 실시양태에서, 유전자의 일시적 발현이 바람직하다. 이러한 실시양태에서, 효과기-강화 유전자를 발현하기 위해 예를 들어, mRNA 또는 조절 가능한 프로모터의 사용이 사용될 수 있다.

[0130] 유전자를 세포에 도입하고 발현시키는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 발현 벡터의 맥락에서, 벡터는 당해 기술분야에서 공지된 임의의 방법에 의해 숙주 세포, 예를 들어, 포유동물, 박테리아, 효모 또는 곤충 세포로 쉽게 도입될 수 있다. 예를 들어, 발현 벡터는 물리적, 화학적 또는 생물학적 수단에 의해 숙주 세포로 전달될 수 있다.

[0131] 폴리뉴클레오타이드를 숙주 세포로 도입하기 위한 물리적 방법은 인산칼슘 침전, 리포펙션, 입자 포격, 미량주사, 전기천공 및 기타를 포함한다. 벡터 및/또는 외인성 핵산을 포함하는 세포를 생산하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Sambrook 등, 2012, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, 제1권 내지 제4권, Cold Spring Harbor Press, NY]을 참조한다. 숙주 세포로 폴리뉴클레오타이드를 도입하는 데 적합한 방법은 포스페이트 형질감염이다.

[0132] 관심 폴리뉴클레오티드를 숙주 세포에 도입하기 위한 생물학적 방법은 DNA 및 RNA 벡터의 사용을 포함한다. 바이러스 벡터, 특히 레트로바이러스 벡터는 포유동물, 예를 들어, 인간 세포에 유전자를 삽입하는 데 가장 널리 사용되는 방법이 되었다. 다른 바이러스 벡터는 렌티바이러스, 폭스바이러스, 단순 포진 바이러스 I, 아데노바이러스 및 아데노 연관 바이러스 등으로부터 유래될 수 있다.

[0133] 폴리뉴클레오타이드를 숙주 세포에 도입하는 화학적 수단은 콜로이드성 분산 시스템, 예를 들면, 거대분자 복합체, 나노캡슐, 마이크로스피어, 비드, 및 수중유 에멀션을 포함하는 지질 기반 시스템, 미셀, 혼합 미셀, 및 리포솜을 포함한다. 시험관내 및 생체내에서 전달 비히클로서 사용하기 위한 예시적인 콜로이드성 시스템은 리포솜(예를 들어, 인공 막 소포)이다. 표적화된 나노입자 또는 다른 적합한 마이크론 미만 크기의 전달 시스템을 사용한 폴리뉴클레오타이드의 전달과 같은 핵산의 다른 표적화된 전달 방법이 이용 가능하다. 비바이러스 전달 시스템이 이용되는 경우, 예시적인 전달 비히클은 리포솜이다. 숙주 세포로 핵산을 도입하기 위해(시험관내, 생체외 또는 생체내) 지질 제형물의 사용이 고려된다. 또 다른 양상에서, 핵산은 지질과 회합될 수 있다. 지질과 회합된 핵산은 리포솜의 수성 내부에서 캡슐되거나, 리포솜의 지질 이중층 내에 산재하거나, 리포솜 및 올리고뉴클레오타이드 둘 다와 회합된 연결 분자를 통해 리포솜에 부착되거나, 리포솜에 포획되거나, 리포솜과 복합체화되거나, 지질을 함유하는 용액 중에 분산되거나, 지질과 혼합되거나, 지질과 조합되거나, 지질 중에 현탁액으로서 함유되거나, 미셀과 조합되거나 복합체화되거나, 그렇지 않으면 지질과 회합될 수 있다. 지질, 지질/DNA

또는 지질/발현 벡터 연관된 조성물은 용액 중의 임의의 특정한 구조로 제한되지 않는다. 예를 들면, 이들은 미셀로서 이중층 구조 또는 "붕괴된" 구조로 존재할 수 있다. 이들은 단순하게 용액 중에 산재할 수 있고, 가능하면 크기 또는 형상이 균일하지 않은 응집물을 형성할 수 있다. 지질은 자연적으로 발생된 지질 또는 합성 지질일 수 있는 지방 성분이다. 예를 들면, 지질은 세포질에 자연적으로 발생하는 지방 액적뿐만 아니라 장쇄 지방족 탄화수소 및 이의 유도체를 함유하는 화합물의 종류, 예컨대 지방산, 알코올, 아민, 아미노 알코올 및 알데하이드를 포함한다. 또한 리포펙타민-핵산 복합체가 고려된다.

[0134] 외인성 핵산을 숙주 세포로 도입하거나 달리 세포를 본 발명의 억제제에 노출시키는 데 사용되는 방법에 관계없이 숙주 세포에서 재조합 핵산 서열의 존재를 확인 하기 위해 다양한 검정이 수행될 수 있다. 이러한 검정은 예를 들어, 서던 및 노던 블롯, RT-PCR 및 PCR, 예를 들어, 면역학적 수단(ELISA 및 웨스턴 블롯)에 의한 특정 펩타이드의 존재 또는 부재를 검출하는 것과 같은 생화학적 검정을 포함한다.

[0135] 특정 구현예에서, LTBR 도메인 및 LTBR이 아닌 단백질로부터의 도메인을 포함하는 융합 단백질에 대한 코딩 서열을 포함하는 발현 벡터가 제공된다. 다른 실시양태에서, 발현 벡터는 CAR 또는 TCR의 하나 이상의 성분에 대한 코딩 서열을 포함한다. 다른 실시양태에서, 발현 벡터는 하나 이상의 LTBR 도메인을 포함하는 CAR 또는 TCR의 하나 이상의 성분에 대한 코딩 서열을 포함한다. 다른 실시양태에서, 발현 벡터는 표 1의 유전자의 하나 이상의 도메인을 포함하는 CAR 또는 TCR의 하나 이상의 성분에 대한 코딩 서열을 포함한다. 발현 벡터는 재조합 폴리뉴클레오타이드를 혼입하는 코스미드, 플라스미드(예를 들어, 네이키드 또는 리포좀에 함유됨) 및 바이러스(예를 들어, 렌티바이러스, 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 아데노 연관 바이러스)를 포함하는 당해 기술분야에서 공지된 모든 것을 포함한다. 일 실시양태에서, 발현 벡터는 렌티바이러스이다. 하나 초과의 발현 벡터가 활용되는 경우, 각 발현 벡터는 당해 기술분야에서 공지된 것 중에서 개별적으로 선택될 수 있다.

[0136] 본원에서 설명되는 바와 같은 융합 단백질, TCR 또는 CAR을 발현하도록 변형된 면역 효과기 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포)의 집단을 제조하는 방법이 본원에서 제공된다. 이러한 면역 세포를 제조하는 방법은 LTBR 도메인 융합 단백질을 인코딩하는 외인성 핵산을 세포 내로 도입하는 단계를 포함한다. 또한 하나 이상의 LTBR 도메인을 포함하는 CAR 또는 TCR을 발현하도록 변형된 면역 효과기 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포)의 집단을 제조하는 방법이 본원에서 제공된다. 이러한 면역 세포를 제조하는 방법은 CAR 또는 TCR을 코딩하는 외인성 핵산을 세포 내로 도입하는 단계를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 융합 단백질을 포함하는 면역 효과기 세포는 수명이 길고/길거나 세포자멸사에 저항성을 갖는다.

[0137] 아래 설명되는 실시예에서, 변형된 T 세포를 제조하는 방법이 편의를 위해 설명된다. 그러나, 다른 종류의 면역 세포, 예를 들어, NK T 세포 또는 NK 세포를 사용하는 대안적 실시양태가 고려된다. 적합한 방법은 당해 기술분야에서 공지되어 있다.

[0138] 간략하게, 예시적 방법은 면역 효과기 세포(예를 들어, T 세포) 집단을 제공하는 단계 및 선택적으로 집단으로부터 T 조절 세포, 예를 들어, CD25+ T 세포를 제거하는 단계를 포함한다. 일 실시양태에서, 면역 효과기 세포 집단은 치료를 위해 세포가 투여될 대상체에 대해 자가이다. 특정 실시양태에서, 면역 효과기 세포 집단은 치료를 위해 세포가 투여될 대상체와 동종이형이다. 일 실시양태에서, T 조절 세포, 예를 들어, CD25+ T 세포는 항CD25 항체 또는 이의 단편 또는 CD25-결합 리간드, 예를 들어, IL-2를 사용하여 집단으로부터 제거된다. 일 실시양태에서, 항CD25 항체, 이의 단편 또는 CD25-결합 리간드는 기판, 예를 들어, 비드에 접합되거나 달리 기판, 예를 들어, 비드 상에 코팅된다. 일 실시양태에서, 항CD25 항체 또는 이의 단편은 본원에서 설명되는 바와 같이 기판에 접합된다. 일 실시양태에서, T 조절 세포, 예를 들어, CD25+ T 세포는 항CD25 항체 분자 또는 이의 단편을 사용하여 집단으로부터 제거된다. 다른 실시양태에서, CD25+ 세포는 제거되지 않는다.

[0139] 다른 예시적 방법은 면역 효과기 세포(예를 들어, T 세포) 집단을 제공하는 단계 및 집단을 CD8+ 세포에 대해 농축하는 단계 및 이후 집단을 CD4+ 세포에 대해 농축하는 단계를 포함한다. 일 실시양태에서, 집단은 항CD8 및 항CD4 항체, 또는 이의 단편, 또는 CD8-결합 리간드 또는 CD4-결합 리간드를 사용하여 CD8+ 및 CD4+ T 세포에 대해 농축된다. 일 실시양태에서, 항CD4 또는 항CD8 항체, 또는 이의 단편, 또는 CD4 또는 항CD8 결합 리간드는 기판, 예를 들어, 비드에 접합되거나 달리 기판, 예를 들어, 비드 상에 코팅된다. 일 실시양태에서, 항CD4 항체 또는 항CD8, 또는 이의 단편은 본원에서 설명되는 바와 같이 기질에 접합된다.

[0140] 일 실시양태에서, 방법은 본원에서 설명되는 바와 같은 융합 단백질, CAR 또는 TCR을 인코딩하는 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터를 사용하여 집단으로부터 세포를 형질도입하는 단계를 추가로 포함한다. 일 실시양태에서, 벡터는 DNA, RNA, 플라스미드, 렌티바이러스 벡터, 아데노바이러스 벡터 또는 레트로바이러스 벡터로부터 선택된다. 일 실시양태에서, T 세포 집단으로부터의 세포는, 예를 들어, 면역 효과기 세포 집단이 대상체로부터의

혈액 샘플로부터 수득된 후, 예를 들어 성분채집술에 의해 수득된 후 1일 내에 벡터로 1회 형질도입된다. 일 실시양태에서, 방법은 T 세포 집단으로부터 외인성 RNA를 일시적으로 발현하는 RNA 조작 세포 집단을 생성하는 단계를 추가로 포함한다. 방법은 시험관내 전사된 RNA 또는 합성 RNA를 집단으로부터의 세포로 도입하는 단계를 포함하며, RNA는 LTBR 도메인 함유 융합 단백질, TCR 또는 CAR을 코딩하는 핵산을 포함한다.

[0141] 다른 실시양태에서, 방법은 본원에서 설명되는 바와 같은 하나 이상의 LTBR 도메인을 포함하는 CAR 또는 TCR을 인코딩하는 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터를 사용하여 집단으로부터 세포를 형질도입하는 단계를 추가로 포함한다. 일 실시양태에서, 벡터는 DNA, RNA, 플라스미드, 렌티바이러스 벡터, 아데노바이러스 벡터 또는 레트로바이러스 벡터로부터 선택된다. 일 실시양태에서, T 세포 집단으로부터의 세포는, 예를 들어, 면역 효과기 세포 집단이 대상체로부터의 혈액 샘플로부터 수득된 후, 예를 들어 성분채집술에 의해 수득된 후 1일 내에 벡터로 1회 형질도입된다. 일 실시양태에서, 방법은 T 세포 집단으로부터 외인성 RNA를 일시적으로 발현하는 RNA 조작 세포 집단을 생성하는 단계를 추가로 포함한다. 방법은 시험관내 전사된 RNA 또는 합성 RNA를 집단으로부터의 세포 내로 도입하는 것을 포함하며, 여기서 RNA는 본원에 기술된 하나 이상의 LTBR 도메인을 포함하는 CAR 또는 TCR을 코딩하는 핵산을 포함한다.

[0142] 일 실시양태에서, 본원에서 설명되는 변형된 세포는 증식된다. 일 실시양태에서, 세포는 수 시간(예를 들어, 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 18, 21시간) 내지 약 14일(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14일)의 기간 동안 배양에서 증식된다. 일 실시양태에서, 세포는 3 또는 4일 동안 배양에서 증식되고, 생성된 세포는 동일한 배양 조건하에서 9일 동안 배양에서 증식된 동일한 세포보다 더 강력하다. 효능은 예를 들어, 다양한 T 세포 기능, 예를 들어 증식, 표적 세포 사멸, 사이토카인 생산, 활성화, 이동 또는 이의 조합에 의해 정의될 수 있다.

[0143] *치료 방법*

[0144] 또한, 특정 양태에서, 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 특정 실시양태에서, 방법은 암이 대상체에서 치료되도록 본원에서 설명되는 바와 같은 융합 단백질을 발현하는 세포를 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시양태에서, 세포는 CAR을 추가로 발현한다. 다른 실시양태에서, 세포는 TCR을 추가로 발현한다. 치료 방법을 설명하는 데 있어서 본원에서 사용되는 바와 같이, LTBR이 편의를 위해 예시적 효과기 강화 유전자로서 활용된다. 그러나, 대안적인 실시양태에서, 표 3의 다른 유전자는 또한 방법에서 변형된 CAR 또는 TCR 함유 세포에 활용된다. 일 실시양태에서, 방법은 환자로부터 세포를 수득하는 단계, 본원에서 설명되는 바와 같이 세포를 변형하는 단계 및 환자에 세포를 투여하는 단계를 포함한다.

[0145] 특정 실시양태에서, 방법은 암이 대상체에서 치료되도록 본원에서 설명되는 바와 같은 하나 이상의 LTBR 도메인을 포함하는 CAR 또는 TCR을 발현하는 세포를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시양태에서, 방법은 환자로부터 세포를 수득하는 단계, 본원에서 설명되는 바와 같이 세포를 변형하는 단계 및 환자에 세포를 투여하는 단계를 포함한다.

[0146] 특정 실시양태에서, 방법은 암이 대상체에서 치료되도록 본원에서 설명되는 바와 같은 표 3의 유전자로부터의 하나 이상의 도메인을 포함하는 CAR 또는 TCR을 발현하는 세포를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시양태에서, 방법은 환자로부터 세포를 수득하는 단계, 본원에서 설명되는 바와 같이 세포를 변형하는 단계 및 환자에 세포를 투여하는 단계를 포함한다.

[0147] 본원에서 사용되는 용어 "암"은 조절되지 않는 세포 성장 또는 복제를 특징으로 하는 임의의 질환, 병태, 형질, 유전형 또는 표현형을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 예를 들어, 본원에서 개시되는 방법에 따라, 본원에서 개시되는 조성물의 투여는 암을 치료한다. 특정 실시양태에서, 암은 부신피질암, 진행성 암, 항문암, 재생불량성 빈혈, 담도암, 방광암, 골암, 골 전이, 뇌 종양, 뇌암, 유방암, 소아암, 원발 기원을 알 수 없는 암, 캐슬만병, 자궁경부암, 결장/직장암, 자궁내막암, 식도암, 유잉 패밀리 종양, 안암, 담낭암, 위장관 유암종 종양, 위장관 간질 종양, 임신 융모세포 질환, 호지킨병, 카포시 육종, 신세포 암종, 후두암 및 하인두암, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 골수단구성 백혈병, 간암, 간세포암종(HCC), 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 폐 유암종 종양, 피부 림프종, 악성 중피종, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 비강 및 부비동암, 비인두암, 신경모세포종, 비호지킨 림프종, 구강 및 구인두암, 골육종, 난소암, 췌장암, 음경암, 뇌하수체 종양, 전립샘암, 망막모세포종, 횡문근육종, 타액샘암, 성인 연조직 육종, 기저 및 편평 세포 피부암, 흑색종, 소장암, 위암, 고환암, 인후암, 흉샘암, 갑상샘암, 자궁 육종, 질암, 외음부암, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 윌름스 종양, 암 치료로 유발된 속발성 암, 및 이의 임의의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 변형된 세포(예를 들어, LTBR CART 또는 LTBR TCR-T 세포, 또는 LTBR 함유 CART 또는 TCR-

T 세포)에 의해 치료 가능한 암의 예는 혈액학적 암이다. 일 양태에서, 혈액학적 암은 백혈병(예컨대, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병 및 골수이형성 증후군) 및 림프종(예컨대, 다발성 골수종, 비호지킨 림프종, 버킷 림프종 및 소형 세포 및 대형 세포 여포성 림프종)을 포함하는 악성 림프증식성 병태를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 다른 실시양태에서, 혈액암은 최소 잔존 질환(MRD), 예를 들어, 백혈병, 예를 들어, AML 또는 MDS의 MRD를 포함할 수 있다. 다른 암은 유방암, 폐암, 전립선암, 결장직장암, 식도암, 위암, 방광암, 췌장암, 신장암, 자궁경부암, 간암, 난소암 및 고환암을 포함한다. 다른 실시양태에서, 암은 고형 종양 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 도 19 또는 도 20에서 열거되는 것 중 하나이다.

[0148] 특정 구현예에서, CAR은 악시카브타진 실로류셀(Yescarta®), 브렉수카브타진 오토류셀(Tecartus™), 이데카브타진 비클류셀(Abecma™), 리소카브타진 마라류셀(Breyanzi®), 티사겐렉류셀(Kyrmriah®)로부터 선택된다.

[0149] 자가면역 질환은 신체에 대한 비정상적 면역 공격으로 인해 발생하는 병태로 전 세계적으로 질환률, 사망률 및 헬스케어 비용을 크게 증가시킨다. T 세포가 자가면역 질환 과정에서 주요 역할을 하므로, 조작된 T 세포 요법이 등장하였으며, 이는 자가면역 질환의 치료에서 현재의 장애를 극복할 수 있는 잠재적 접근으로도 간주된다. 자가 반응성 또는 자가항체는 자가면역 질환 과정에서 주요 역할을 한다. 따라서 키메라 자가항체 수용체(CAAR)를 발현하도록 T 세포를 조작하는 것은 자가면역 질환 치료를 위한 전략이다. 일 실시양태에서, CAR은 CAAR을 포함한다. 예를 들어, 문헌[Zhang 등, Chimeric antigen receptor T-cell therapy beyond cancer: current practice and future prospects, Immunotherapy, 2020년 9월;12(13):1021-1034. doi: 10.2217/imt-2020-0009. Epub 2020년 7월 30일]을 참조하며, 이는 인용방식에 의해 본원에 원용된다. 자가면역 질환은 심상성 천포창(PV)(예를 들어, DSG3-CAAR-T) 및 루푸스(예를 들어, MuSK-CAAR-T)를 포함한다. 다른 자가면역 질환은 1형 당뇨병, 자가면역 갑상샘 질환, 류마티스 관절염(RA), 염증성 대장 질환, 결장염, 전신 홍반성 루푸스, 및 다발성 경화증(MS)을 포함한다. 예를 들어, 문헌[Chen 등, Immunotherapy Deriving from CAR-T Cell Treatment in Autoimmune Diseases, Journal of Immunology Research 2019권, 2019년 12월 31일]을 참조하며, 이는 인용방식에 의해 본원에 원용된다. 본원에서 설명되는 조성물을 사용하여 치료할 수 있는 다른 병태는 이식편대숙주병(GVHD) 및 이식 거부반응을 포함한다.

[0150] 다른 실시양태에서, 대상체는 바이러스 유발 암이 있다. 특정 실시양태에서, 바이러스 유발 암은 다음으로부터 선택된다:

[0151] [표 5]

바이러스	병태
엡스타인-바 바이러스(EBV)	버킷 림프종
B형 간염 바이러스(HBV)	간암
C형 간염 바이러스(HCV)	간암
인간 헤르페스바이러스 8(HHS)	카포시 육종
인간 유두종바이러스(HPV)	자궁경부암, 두경부암, 항문암, 구강암, 인두암 및 음경암
인간 T 세포 림프친화성 바이러스 1(HTLV)	성인 T 세포 백혈병
메르켈 세포 폴리오마바이러스	피부암(메르켈 세포 암종)

[0152]

[0153] 일 양태에서, 방법은 유효량의 다른 요법과 조합으로 본원에서 설명되는 유효량의 효과기 강화 유전자 발현 세포(예를 들어, LTBR CART 또는 LTBR TCR-T 세포) 또는 LTBR 함유 CAR/TCR 발현 세포(LTBR 함유 CART 또는 TCR-T 세포)를 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이 "조합으로" 투여되는 것은 대상체가 장애를 갖는 동안 대상체에 2개(또는 그 이상)의 상이한 치료가 전달됨을, 예를 들어, 대상체가 장애로 진단된 후 및 장애가 치유되거나 제거되기 전 또는 다른 이유로 치료가 중단되기 전에 2개 이상의 치료가 전달됨을 의미한다. 일부 구현예에서, 하나의 치료의 전달은 제2 전달이 시작될 때 여전히 발생하고 있으므로, 투여 측면에서 중첩이 있다. 이는 때때로 본원에서 "동시" 또는 "병발 전달"로 지칭된다. 다른 구현예에서, 하나의 치료의 전달은 다른 치료의 전달이 시작되기 전에 종료된다. 어느 한 경우의 일부 구현예에서, 치료는 조합 투여로 인해 더 효과적이다. 예를 들어, 제2 치료는 더 효과적인 데, 예를 들어, 제2 치료가 적을 경우 동등한 효과가 나타나거나, 제1 치료가 없는 상태로 투여된 경우에 나타난 것보다 더 큰 정도로 제2 치료가 증상을 감소시키거나, 유사한 상황이 제1 치료를 사용하여 나타난다. 일부 구현예에서, 전달은 증상, 또는 장애와 관련된 다른 매개변수의 감소가 다른 치료 없이 전달된 하나의 치료로 관찰되는 것보다 더 크도록 한다. 2 가지 치료의 효과는 부분적으로 첨가되거나, 완전히 첨가되거나, 첨가보다 더 클 수 있다. 전달은 전달된 제1

치료의 효과가 제2 치료가 전달될 때 여전히 검출가능하도록 할 수 있다.

[0154] 본원에서 설명되는 효과기 강화 유전자 발현 세포(예를 들어, LTBR CART 또는 LTBR TCR-T 세포) 또는 LTBR 함유 CAR/TCR 발현 세포(LTBR 함유 CART 또는 TCR-T 세포) 및 적어도 하나의 추가 치료제는 동시에, 동일하거나 별도의 조성물로, 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적 투여의 경우, 본원에서 설명되는 효과기 강화 유전자 발현 세포(예를 들어, LTBR CART 또는 LTBR TCR-T 세포)가 먼저 투여될 수 있고, 추가 제제가 두 번째로 투여될 수 있거나, 투여 순서가 바뀔 수 있다.

[0155] 효과기 강화 유전자 발현 세포(예를 들어, LTBR CART 또는 LTBR TCR-T 세포) 또는 LTBR 함유 CAR/TCR 발현 세포(LTBR 함유 CART 또는 TCR-T 세포) 및/또는 다른 치료제, 절차 또는 방식은 활성 장애 기간 동안, 또는 관해 또는 활성이 덜한 질환 기간 동안 투여될 수 있다. 효과기 강화 유전자 발현 세포(예를 들어, LTBR CART 또는 LTBR TCR-T 세포) 또는 LTBR 함유 CAR/TCR 발현 세포(LTBR 함유 CART 또는 TCR-T 세포)는 다른 치료 전, 치료와 동시에, 치료 후 또는 장애의 관해 동안 투여될 수 있다.

[0156] 조합으로 투여되는 경우, 효과기 강화 유전자 발현 세포(예를 들어, LTBR CART 또는 LTBR TCR-T 세포) 또는 LTBR 함유 CAR/TCR 발현 세포(LTBR 함유 CART 또는 TCR-T 세포) 및 추가 제제(예를 들어, 제2 또는 제3 제제), 또는 모두는 예를 들어 단일요법으로 개별적으로 사용되는 각 제제의 양 또는 투여량보다 높거나 낮거나 동일한 양 또는 용량으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 효과기 강화 유전자 발현 세포(예를 들어, LTBR CART 또는 LTBR TCR-T 세포) 또는 LTBR 함유 CAR/TCR 발현 세포(LTBR 함유 CART 또는 TCR-T 세포), 추가 제제(예를 들어, 제2 또는 제3 제제), 또는 모두의 투여되는 양 또는 투여량은 예를 들어 단일요법으로 개별적으로 사용되는 각 제제의 양 또는 투여량보다 더 낮다(예를 들어, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40% 또는 적어도 50%). 다른 실시양태에서, 목적하는 효과(예를 들어, 암 치료)를 초래하는 효과기 강화 유전자 발현 세포(예를 들어, LTBR CART 또는 LTBR TCR-T 세포) 또는 LTBR 함유 CAR/TCR 발현 세포(LTBR 함유 CART 또는 TCR-T 세포), 추가 제제(예를 들어, 제2 또는 제3 제제), 또는 모두의 양 또는 투여량은 예를 들어 동일한 치료 효과를 달성하기 위해 요구되는 단일요법으로 개별적으로 사용되는 각 제제의 양 또는 투여량보다 낮다(예를 들어, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40% 또는 적어도 50% 더 낮음).

[0157] 추가 양태에서, 본원에서 설명되는 기재된 효과기 강화 유전자 발현 세포(예를 들어, LTBR CART 또는 LTBR TCR-T 세포) 또는 LTBR 함유 CAR/TCR 발현 세포(LTBR 함유 CART 또는 TCR-T 세포)는 수술, 화학요법, 방사선, 사이클로스포린, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 미코페놀레이트 및 FK506과 같은 면역억제제, 항체 또는 CAMPATH, 항CD3 항체 또는 다른 항체 치료법과 같은 다른 면역소거제, 사이톡산, 플루다라빈, 사이클로스포린, FK506, 라파마이신, 미코페놀산, 스테로이드, FR901228, 사이토카인, 방사선 조사 또는 문헌(Izumoto 등 2008 J Neurosurg 108:963-971)에서 설명되는 것과 같은 펩타이드 백신과 조합으로 치료 요법에서 사용될 수 있다.

[0158] 특정 경우, 본원에서 설명되는 바와 같은 효과기 강화 유전자 발현 세포(예를 들어, LTBR CART 또는 LTBR TCR-T 세포) 또는 LTBR 함유 CAR/TCR 발현 세포(LTBR 함유 CART 또는 TCR-T 세포)는 다른 항암제, 항알레르기제, 항오심제(또는 항구토제), 진통제, 세포보호제 및 이의 조합과 같은 다른 치료제와 조합된다.

[0159] 일 실시양태에서, 본원에서 설명되는 바와 같은 효과기 강화 유전자 발현 세포(예를 들어, LTBR CART 또는 LTBR TCR-T 세포) 또는 LTBR 함유 CAR/TCR 발현 세포(LTBR 함유 CART 또는 TCR-T 세포)는 화학요법제와 조합으로 사용될 수 있다. 예시적 화학요법제는 안트라사이클린(예를 들어, 독소루비신(예를 들어, 리포좀 독소루비신)), 빈카 알칼로이드(예를 들어, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈), 알킬화제(예를 들어, 사이클로포스파미드, 데카바진, 멜팔란, 이포스파미드, 테모졸로미드), 면역 세포 항체(예를 들어, 알렘투자맙, 젬투주맙, 리툭시맙, 오파투무맙, 토시투모맙, 브렌툭시맙), 항대사물질(예를 들어, 엽산 길항제, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체 및 아데노신 탈아미노효소 억제제(예를 들어, 플루다라빈) 포함), mTOR 억제제, TNFR 글루코코르티코이드 유도된 TNFR 관련 단백질(GITR) 효능제, 프로테아좀 억제제(예를 들어, 아클라시노마이신 A, 글리오톡신 또는 보르테조밉), 탈리도마이드 또는 탈리도마이드 유도체(예를 들어, 레날리도마이드)와 같은 면역조절제, 또는 관문 억제제(예를 들어, PD-1 또는 PD-L1 억제제, 예를 들어 펨브롤리주맙(Keytruda), 니볼루맙(Opdivo), 세미플리맙(Libtayo), 아테졸리주맙(Tecentriq), 아벨루맙(Bavencio), 두르발루맙(Imfinzi))를 포함한다.

[0160] 조합 요법에서의 사용을 위해 고려되는 일반 화학요법제는 아나스트로졸(Arimidex®), 비칼루타미드(Casodex®), 블레오마이신 설페이트(Blenoxane®), 부설판(Myleran®), 부설판 주사(Busulfex®), 카페시타빈(Xeloda®), N4-펜톡시카보닐-5-데옥시-5-플루오로시티딘, 카보플라틴(Paraplatin®), 카무스틴(BiCNU®), 클로람부실(Leukeran®), 시스플라틴(Platinol®), 클라드리빈(Leustatin®), 사이클로포스파미드(Cytoxan® 또는 Neosar®), 시타라빈, 사이토신 아라비노시드(Cytosar-U®), 시타라빈 리포좀 주사(DepoCyt®),

다카바진(DTIC-Dome®), 닥티노마이신(Actinomycin D, Cosmegan), 다우노루비신 하이드로클로라이드(Cerubidine®), 다우노루비신 시트레이트 리포좀 주사(DaunoXome®), 덱사메타손, 도세탁셀(Taxotere®), 독소루비신 하이드로클로라이드(Adriamycin®, Rubex®), 에토포시드(Vepesid®), 플루다라빈 포스페이트(Fludara®), 5-플루오로유라실(Adrucil®, Efudex®), 플루타미드(Eulexin®), 테자시티빈, 젬시타빈(다이플루오로데옥시시티딘), 하이드록시유레아(Hydrea®), 이다루비신(Idamycin®), 이포스파미드(IFEX®), 이리노테칸(Camptosar®), L-아스파라긴분해효소(ELSPAR®), 류코보린 칼슘, 멜팔란(Alkeran®), 6-머캅토퓨린(Purinethol®), 메토트렉세이트(Folex®), 미톡산트론(Novantrone®), 밀로타그, 파클리탁셀(Taxol®), 피닉스(이트륨90/MX-DTPA), 펜토스타틴, 카무스틴 임플란트를 포함하는 폴리페프로산 20(Gliadel®), 타목시펜 시트레이트(Nolvadex®), 테니포시드(Vumon®), 6-싸이오구아닌, 싸이오테파, 티라파자민(Tirazone®), 주사용 토포테칸 하이드로클로라이드(Hycamptin®), 빈블라스틴(Velban®), 빈크리스틴(Oncovin®) 및 비노렐빈(Navelbine®)을 포함한다.

[0161] 화학요법제 및 본원에서 설명되는 효과기 강화 유전자 발현 세포(예를 들어, LTBR CART 또는 LTBR TCR-T 세포) 또는 LTBR 함유 CAR/TCR 발현 세포(LTBR 함유 CART 또는 TCR-T 세포)의 조합을 사용한 치료는 본원에서 설명되는 혈액암, 예를 들어, AML을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 실시양태에서, 화학요법제 및 효과기 강화 유전자 발현 세포(예를 들어, LTBR CART 또는 LTBR TCR-T 세포) 또는 LTBR 함유 CAR/TCR 발현 세포(LTBR 함유 CART 또는 TCR-T 세포)의 조합은 예를 들어, AML을 갖는 대상체에서, 암 줄기 세포, 예를 들어, 백혈병 줄기 세포의 표적화, 예를 들어, 사멸에 유용하다. 실시양태에서, 화학요법제 및 효과기 강화 유전자 발현 세포(예를 들어, LTBR CART 또는 LTBR TCR-T 세포) 또는 LTBR 함유 CAR/TCR 발현 세포(LTBR 함유 CART 또는 TCR-T 세포)의 조합은 최소 잔존 질환(MRD)을 치료하는 데 유용하다. MRD는 치료, 예를 들어 화학요법 동안 또는 치료 후 대상체에 남아 있는 소수의 암 세포를 지칭한다. MRD는 종종 재발의 주요 원인이다. 본 발명은 예를 들어, 본원에서 설명되는 바와 같이 효과기 강화 유전자 발현 세포(예를 들어, LTBR CART 또는 LTBR TCR-T 세포) 또는 LTBR 함유 CAR/TCR 발현 세포(LTBR 함유 CART 또는 TCR-T 세포)와 조합으로 화학요법제를 투여하는 단계를 포함하는, 암, 예를 들어, MRD를 치료하는 방법을 제공한다.

[0162] 일 실시양태에서, 화학요법제는 효과기 강화 유전자 발현 세포(예를 들어, LTBR CART 또는 LTBR TCR-T 세포) 또는 LTBR 함유 CAR/TCR 발현 세포(LTBR 함유 CART 또는 TCR-T 세포)의 투여 전 투여된다. 화학요법제의 1회 초과 투여가 필요한 화학요법에서, 화학요법은 효과기 강화 유전자 발현 세포(예를 들어, LTBR CART 또는 LTBR TCR-T 세포) 또는 LTBR 함유 CAR/TCR 발현 세포(LTBR 함유 CART 또는 TCR-T 세포)의 투여 전 개시되거나 완료된다. 실시양태에서, 화학요법제는 효과기 강화 유전자 발현 세포(예를 들어, LTBR CART 또는 LTBR TCR-T 세포) 또는 LTBR 함유 CAR/TCR 발현 세포(LTBR 함유 CART 또는 TCR-T 세포) 투여의 적어도 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 15일, 20일, 25일 또는 30일 전 투여된다. 실시양태에서, 화학요법은 효과기 강화 유전자 발현 세포(예를 들어, LTBR CART 또는 LTBR TCR-T 세포) 또는 LTBR 함유 CAR/TCR 발현 세포(LTBR 함유 CART 또는 TCR-T 세포) 투여의 적어도 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 15일, 20일, 25일 또는 30일 전 개시되거나 완료된다.

[0163] "면역학적 유효량", "항종양 유효량", "종양 억제 유효량" 또는 "유효량"이 표시되는 경우, 투여될 본 발명의 조성물의 정확한 양은 환자(대상체)의 연령, 체중, 종양 크기, 감염 또는 전이 정도 및 병태의 개인차를 고려하여 의사에 의해 결정될 수 있다. 일반적으로 본원에서 설명되는 T 세포를 포함하는 약학 조성물은 해당 범위 내의 값의 모든 정수 값을 포함하여 10^4 내지 10^9개 세포/kg 체중, 일부 경우 10^5 내지 10^6개 세포/kg 체중의 투여량으로 투여될 수 있다고 언급될 수 있다. T 세포 조성물은 또한 이러한 투여량으로 여러 회 투여될 수 있다. 세포는 면역요법에서 일반적으로 공지된 주입 기술을 사용하여 투여될 수 있다(예를 들어, Rosenberg 등, New Eng. J. of Med. 319:1676, 1988 참조). 본원에서 사용되는 용어 제제의 "유효량"은 유익하거나 목적하는 결과, 예를 들어, 임상 결과를 일으키기 충분한 양이며, 따라서 "유효량"은 그것이 적용되는 맥락에 의존한다. 예를 들어, 종양을 치료하는 제제를 투여하는 맥락에서, 제제의 유효량은 예를 들어, 제제를 투여하지 않고도 수득된 반응과 비교하여 종양의 크기를 축소 또는 감소시키거나 종양 성장을 억제하기 충분한 양이다. 용어 "유효량"은 "유효 용량", "치료적 유효량" 또는 "치료적 유효 용량"과 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0164] 또한 적어도 하나의 효과기 강화 유전자 및 적어도 하나의 바이러스 단백질을 인코딩하는 적어도 2개의 핵산 서열을 포함하는 조합 백신으로 대상체에 백신 접종하는 방법이 본원에서 제공된다. 일 실시양태에서, 효과기 강화 유전자는 LTBR이다. 다른 실시양태에서, 바이러스 단백질은 코로나바이러스 스파이크 단백질이다. 일부 실시양태는 양이온성 지질 나노입자(LNP) 내에 제형화된, 효과기 강화 유전자를 인코딩하는 개방 판독 프레임을 갖는 RNA 폴리뉴클레오타이드, 효과기 강화 유전자인 바이러스 단백질을 인코딩하는 개방 판독 프레임을 갖는 RNA

폴리뉴클레오타이드 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 백신을 제공한다. 본원에서 설명되는 백신(예를 들어, LNP 캡슐화 mRNA 백신)은 백신 접종된 대상체의 혈액 또는 혈청에서 항원 특이적 항체의 예방적 및/또는 치료적으로 유효한 수준, 농도 및/또는 역가를 생성한다. 예를 들어, US 2018/0311336A1을 참조하며, 이는 전문이 인용방식에 의해 본원에 원용된다.

[0165] 본원에서 사용되는 용어 "치료" 및 "치료한다" 또는 "치료하는"과 같은 이의 변형은 치료되는 개체의 자연적 경과를 변경하려는 시도의 임상적 개입을 지칭하며 예방을 위해 또는 임상 병리의 경과 동안 수행될 수 있다. 치료의 바람직한 효과는 질환의 발생 또는 재발의 방지 또는 감소, 증상의 완화, 질환의 임의의 직간접적 병리학적 결과의 감소, 질환 진행 속도의 감소, 질환 상태의 호전 또는 경감 및 관해 또는 개선된 예후를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 조성물은 질병의 발병을 지연하거나 질병의 진행을 둔화시키기 위해 사용된다.

[0166] 마찬가지로, 본원에서 사용되는 용어 "암의 치료" 또는 "암을 치료하는"은 대조군과 비교하여 암이 있는 동물에서 종양 크기의 감소, 암이 있는 동물에서 종양의 성장 또는 증식의 감소, 전이의 방지 또는 전이 정도의 감소, 및/또는 암이 있는 동물의 생존의 연장을 포함하나 이에 제한되지 않는 여러 상이한 매개변수에 의해 설명될 수 있다. 특정 실시양태에서, 치료는 원위 재발 또는 전이의 위험을 감소시킨다.

[0167] 본원에서 제공되는 발명의 설명과 관련하여, 설명되는 각각의 조성물은 본 발명의 방법에서 다른 실시양태에서 유용한 것으로 의도된다. 추가적으로, 또한 방법에 유용한 것으로 본 명세서에 기재된 각각의 조성물은 또 다른 실시형태에서 그 자체가 본 발명의 실시형태인 것으로 의도된다.

[0168] 다음 실시예는 단지 예시의 목적으로 제공되며, 본 발명은 결코 이러한 실시예로 제한되는 것으로 해석되어서는 안 되며, 오히려 본원에서 제공되는 교시의 결과로서 자명해지는 임의의 모든 변형을 포괄하는 것으로 해석되어야 한다.

[0169] 실시예

[0170] 실시예 1: 재료 및 방법

[0171] *1차 인간 T 세포의 단리 및 배양*

[0172] 미식별된 건강한 공여체로부터의 말초 혈액을 함유하는 표준 백혈구연층을 IRB-면제 프로토콜하에서 뉴욕 혈액 센터로부터 수집하고 구입하였다. 모든 공여체는 사전 동의서를 제공하였다. 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)는 Lymphoprep(Stemcell) 구배 원심분리를 사용하여 백혈구연층으로부터 단리하였다. 대부분의 검정에서 $CD8^+$ 및 $CD4^+$는 동일한 공여체로부터 순차적으로 단리하였다. 먼저, $CD8^+$ T 세포를 EasySep 인간 CD8 양성 선택 키트 II(Stemcell)를 사용하여 자기 양성 선택으로 단리하였다. 이후, $CD4^+$ T 세포를 EasySep 인간 $CD4^+$ T 세포 단리 키트(Stemcell)를 사용하여 음성 자기 선택에 의해 생성된 관류액으로부터 단리하였다. γδ T 세포는 EasySep 인간 감마/델타 T 세포 단리 키트(Stemcell)를 사용하여 자기 음성 선택에 의해 단리하였다. 단리 직후, T 세포를 10 ng ml^{-1} 재조합 인간 IL-2(Stemcell)가 보충된 Immunocult-XF T 세포 증식 배지(Stemcell)로 구성된 T 세포 배지에 재현탁하였다.

[0173] T 세포의 활성화를 ml당 10^6개 세포당 25 μl를 사용하여 Immunocult 인간 CD3/CD28 T 세포 활성화제(Stemcell)로 수행하였다. 전형적으로 T 세포를 단리 24시간 후 농축된 렌티바이러스로 형질도입하였다. 일부 실험의 경우, T 세포는 단리 24시간 후 시험관내 전사 mRNA로 또는 단리 48시간 후 Cas9 단백질로 전기천공하였다. 단리 72시간 후, 렌티바이러스로 형질도입된 T 세포를 2 μg ml^{-1} 퓨로마이신으로 선택하였다.

[0174] 2-3일마다 T 세포를 분할하거나 배지를 교체하여 ml당 1 ×10^6-2 ×10^6개 세포의 세포 밀도를 유지하였다. 렌티바이러스로 형질도입된 T 세포는 배양 지속기간 동안 2 μg ml^{-1} 퓨로마이신을 함유한 배지에서 유지하였다. T 세포는 단리 후 14 내지 21일 사이에 표현형 또는 기능적 검정을 위해 사용하거나 Bambanker 세포 냉동 배지(Bulldog Bio) 중 냉동보존하였다. γδ T 세포는 TCR 가교로 초래되는 활성화 유도 세포 사멸을 방지하기 위해 단백질 인산화효소 억제제인 다사티닙의 존재하에서 제조업체의 권장사항에 따라 항Vγ9 PE 항체(Biolegend) 및 항PE 마이크로비드(Miltenyi Biotec)를 사용하여 기능적 검정 전에 추가로 정제하였다[42]. 미만성 대형 B 세포 림프종 환자로부터의 PBMC는 Perlmutter 암 세포 기관 검토 위원회(S14-02164)가 승인한 프로토콜하에서

Perlmutter 암 센터에서 수득하였다.

[0175] *벡터 설계 및 분자 클로닝*

[0176] 사용된 모든 벡터는 Gibson Assembly(NEB)를 사용하여 클로닝하였다. 도 1a 내지 도 1d에서 나타낸 실험에 있어서, 본 발명자들은 pHAGE 플라스미드[14]로부터의 렌티바이러스 골격을 사용하였다. 다른 모든 실험에 있어서, lentiCRISPRv2(Addgene 52961)의 골격을 사용하였다. ORF를 스크리닝에 사용된 게놈 규모 라이브러리로부터의 복제를 위해 PCR 증폭하였다.

[0177] PCR에 의해 깁슨 오버행을 부가한 후, ORF 및 P2A-puro를 XbaI- 및 EcoRI-절단 lentiCRISPRv2로 삽입하였다. sgRNA 카세트는 PacI 및 NheI 소화를 사용하여 lentiCRISPRv2로부터 제거하였다. *LTBR* 과발현 및 녹아웃 실험의 경우, sgRNA 카세트는 제거하지 않았다. CAR은 gBlocks(IDT)으로 합성하였다. CAR-ORF 클로닝을 위해, CAR-P2A-puro-T2A(부분적)를 먼저 XbaI- 및 EcoRI-절단 lentiCRISPRv2로 삽입하였다. 후속 ORF 삽입을 위해, 부분적 T2A 및 EcoRI 내에 위치한 HpaI을 사용하여 플라스미드를 절단하였다. 다음 벡터를 Addgene에 기탁하였다: pOT_01(lenti-EFS-LTBR-2A-puro, Addgene 181970), pOT_02(lenti-EFS-tNGFR-2A-puro, Addgene 181971), pOT_03(lenti-EFS-FMC6.3-28z-2A-puro-2A-LTBR, Addgene 181972), pOT_04(lenti-EFS-FMC6.3-BBz-2A-puro-2A-LTBR, Addgene 181973), pOT_05(lenti-EFS-FMC6.3-28z-2A-puro-2A-tNGFR, Addgene 181974) 및 pOT_06(lenti-EFS-FMC6.3-BBz-2A-puro-2A-tNGFR, Addgene 181975).

[0178] *핵산분해효소 및 CRISPR 가이드 RNA 설계*

[0179] 모든 sgRNA는 GUIDES 웹툴[43]을 사용하여 설계하였다. 본 발명자들은 초기 단백질 코딩 엑손 표적화를 선택할 (GUIDES에서 활성화된 단백질 패밀리 도메인 표적화에 대한 선호도를 사용함) 뿐만 아니라 표적-벗어남을 최소화하고 표적-적중 점수를 최대화하였다. Cas9 핵산분해효소 핵감염을 위해 정제된 sNLS-SpCas9-sNLS 핵산분해효소(Aldevron)를 사용하였다.

[0180] *페어드-말단 시퀀싱을 위한 ORF 라이브러리 플라스미드의 제조*

[0181] Endura 전기천공적격 세포(Lucigen)를 사용하여 이전에 설명된 게놈 규모 ORF 라이브러리[14]를 재증폭하였다. ORF와 매칭되는 바코드의 정체를 페어드-말단 시퀀싱에 의해 확인하였다. 간단히 말해서, 플라스미드를 먼저 바코드의 하류를 절단하는 I-SceI 메가핵산분해효소로 선형화하였다. 이후, 선형화된 플라스미드를 TnY 유전자전위효소[44]를 사용하여 태그먼테이션했다. 이후, 단편화된 플라스미드를 TnY에 의해 도입된 핸들에 결합하는 정방향 프라이머 및 바코드 하류의 서열에 결합하는 역방향 프라이머를 사용하여 PCR 반응에서 증폭하였다. 모든 트랜스포존 및 PCR 프라이머 올리고뉴클레오타이드는 IDT에서 합성하였다. 생성된 앰플리콘을 NextSeq 500에서 시퀀싱하였다. 정방향 판독(ORF 함유)은 STAR v.2.7.3a(맵 품질 ≥ 10)[45]를 사용하여 GRCh38.101 CDS 트랜스크립톰 주석으로 맵핑하였다. 페어드-말단 판독을 사용하여 본 발명자들은 또한 일정한 플라스미드 서열 하류의 24개 뉴클레오타이드 바코드를 포착하였다. 본 발명자들은 ORF-바코드 조합을 표로 작성하고 시퀀싱 또는 PCR 오류로 인해 발생할 수 있는 임의의 거짓 쌍을 제거하여 이 표를 추가로 청리하였다. 특히 무작위 확률로 예상되는 ORF-바코드 조합의 최대 수를 확인하기 위해 순열 시험을 수행한 후, 이 최대 수를 초과하는 계수의 ORF-바코드 조합만 유지하였다. 참조로부터 모든 비코딩 요소를 제외하고 레벤슈타인(Levenshtein) 거리가 2 미만 이내인 바코드를 축소시켰다.

[0182] *세포 배양*

[0183] HEK293FT 세포를 Thermo Fisher Scientific로부터 수득하여 10% Serum Plus-II(Thermo Fisher Scientific)가 보충된 둘베코 변형 이글 배지(DMEM)에서 배양하였다. Nalm6, Jurkat 및 BxPC3 세포는 ATCC로부터 수득하여 10% Serum Plus-II가 보충된 RPMI-1640에서 배양하였다. Capan-2 세포는 ATCC로부터 수득하여 10% Serum Plus-II가 보충된 맥코이 배지에서 배양하였다. γδ 공동인큐베이션 실험을 위해, 세포주를 50 μM 졸레드론산(Sigma)으로 24시간 동안 사전처리하였다. MycoAlert PLUS(Lonza)를 사용하여 세포주를 미코플라즈마에 대해 정기적으로 시험하였고 음성을 확인하였다. 이 연구에서는 세포주를 인증하지 않았다.

[0184] *렌티바이러스 생성*

[0185] 폴리에틸렌이민 선형 MW 25000(Polysciences)을 사용하여 패키징 플라스미드 psPAX2(Addgene 12260) 및 외피 플라스미드 pMD2.G(Addgene 12259)와 함께 3세대 렌티바이러스 전달 플라스미드를 HEK293FT 세포로 공동형질감

염시켜 렌티바이러스를 생성하였다. 72시간 후, 상청액을 수집하였고, 0.45 μm Steriflip-HV 필터(Millipore)를 통해 여과하였으며, 렌티바이러스 침전 용액(Alstem)을 사용하여 바이러스를 농축하였다. 농축된 렌티바이러스를 IL-2를 함유하는 T 세포 배지에 재현탁하였고 -80℃에서 보관하였다.

[0186] *풀링된 ORF 라이브러리 스크리닝*

[0187] 풀링된 ORF 라이브러리 스크리닝을 위해, $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포를 3명의 건강한 공여체로부터의 최소 500 × 10^6개 PBMC로부터 단리하였다. 형질도입에 사용된 렌티바이러스의 양은 20-30%의 형질도입 효율을 초래하도록 적정하여 단일 세포로 여러 ORF가 도입될 가능성을 최소화하였다. 세포를 2 μg ml-1의 퓨로마이신을 함유한 T 세포 배지에서 유지하였고 2-3일마다 계수하여 ml당 1 × 10^6 - 2 × 10^6개 세포의 세포 밀도를 유지하였다. 단리 후 14일차에 T 세포를 수집하였고 계수하였으며 5 μM CFSE(Biolegend)로 표지하였고 1 × 10^6개 세포당 1.56 μl의 CD3/CD28 활성화제(Stemcell)로 자극하였다. 자극 전 대조군으로 사용하기 위해 라이브러리의 1,000× 적용범위를 나타내는 세포의 분취량을 이러한 단계에서 냉동하였다. 자극 4일 후, 분류 전 대조군으로 사용하기 위해 세포를 수집하였고 라이브러리의 1,000× 적용범위를 나타내는 세포의 분취량을 냉동하였다. 나머지 세포는 LIVE/DEAD 보라색 세포 생활성 염료(Thermo Fisher Scientific)로 염색하였고, $CFSE^{낮음}$ 세포(분포의 하위 15%에 해당함)를 Sony SH800S 세포 분류기를 사용하여 분류하였다. 게놈 DNA를 단리하고 ORF 바코드를 증폭하고 Illumina 어댑터를 부가하기 위해 2회 PCR을 수행하였다[46].

[0188] *풀링된 ORF 스크리닝 분석*

[0189] 대부분의 분석에서 트리밍 및 정렬 전 세 공여체 모두로부터의 동일한 수의 판독을 빈당 조합하였다. Bowtie v.1.1.2(-v 1 -m 1 --best --strata)를 사용하여 Cutadapt v.1.13(-m 24 -e 0.1 --discard-untrimmed)로 어댑터 트리밍 후 바코드를 참조 라이브러리에 맵핑하였다[47,48]. 모든 후속 분석은 R 4.0.0.2가 포함된 RStudio v.1.1.419에서 수행하였다. 개별 바코드 농축을 계산하기 위해, 바코드 계수를 샘플당 총 판독 수(위계수 추가)에 대해 정규화하고 $\log_2$-변환하였다. ORF 농축을 계산하기 위해 미가공 바코드 계수를 정규화 및 $\log_2$ 변환 전 먼저 유전자별로 축소시켰다.

[0190] 본 발명자들은 바코드 및 유전자 수준 둘 모두에서 농축 분석을 수행하였다. 바코드 농축에 대한 통계 분석은 $CFSE^{낮음}$ 샘플을 해당 입력(자극 전)과 비교하고 $CD4^+$ 및 $CD8^+$를 복제물로 사용하여, MAGeCK[49]를 사용해서 수행하였다. ORF 농축에 대한 통계 분석은 DESeq2[50]를 사용하여 수행하였다. 본 발명자들은 바코드를 상응하는 유전자로 축소시켜 미가공 유전자 계수를 수득하였다. $CD4^+$ 및 $CD8^+$를 복제물로 사용하여, $CFSE^{낮음}$ 샘플을 해당 입력(자극 전 및 정렬 전 둘 모두)과 비교하였다. DESeq2 기준($\log_2$ 변환 변화 배율 > 0.5, $P_{adj} < 0.05$)을 통과하는 유전자에 대한 GO 농축(생물학적 공정)은 topGO 패키지[51]를 사용하여 수행하였다. $CFSE^{낮음}$ 스크리닝(DESeq2 분석)에서 농축된 유전자의 경우, 본 발명자들은 이러한 유전자를 Database of Immune Cell eQTLs, Expression, Epigenomics(DICE; https://dice-database.org/)[41]로부터의 데이터를 사용하여 CD3/CD28 자극 후 차별적으로 발현된 유전자와 중첩하였다. 차별적으로 발현된 유전자의 경우, 본 발명자들은 다음 DICE 데이터세트를 사용하였다: 'T 세포, CD4, 나이브' 대 'T 세포, CD4, 나이브[활성화됨]', 'T 세포, CD8, 나이브' 대 'T 세포, CD8, 나이브[활성화됨]'. 유의한 차별적 표현은 DICE 데이터세트에서 제공된 바와 같았다($P_{adj} < 0.05$).

[0191] *증식 검정*

[0192] 형질도입된 T 세포를 단리 후 14일차에 수집하였고 계수하였으며 둥근 바닥 96웰 플레이트에 웰당 2.5 × 10^4개 세포로, 형질도입당 2 세트의 3중 웰에 플레이팅하였다. 한 세트의 3중 웰을 10 ng ml^{-1} IL-2가 보충된 Immunocult-XF T 세포 증식 배지에서 배양하였고 다른 세트의 3중 웰에는 배지 1 ml당 1.56 μl CD3/CD28 활성화제를 추가로 보충하였다. 세포를 4일 동안 배양한 후 수집하여 LIVE/DEAD 보라색 세포 생활성 염료로 염색하였다. 유세포 측정 획득 전 세포를 10% v/v 정밀 계수 비드(Biolegend)를 포함하는 D-PBS에 재현탁하였다. 정량을 위해 생활성 세포 이벤트 수를 샘플당 비드 이벤트 수에 대해 정규화하였다. 이후, 각 ORF에 대해 CD3/CD28 활성화제가 보충된 웰의 정규화된 생활성 세포 수를 대조군 웰의 생활성 세포 수 평균으로 나누어 T 세포 증식을 정량하였다. 공여체와 $CD4^+$/$CD8^+$ T 세포 간 비교를 가능하게 하기 위해, 주어진 ORF로 형질도입된 T 세포의

증식을 최종적으로 매칭되는 tNGFR 대조군의 증식에 대해 정규화하였다.

[0193] 계수 비드 검정에 더하여, 염료 희석 검정을 사용하여 증식을 측정하였다. 이러한 검정을 위해 형질도입된 T 세포를 단리 후 14일차에 수집하고 D-PBS로 세척한 후 실온에서 20분 동안 D-PBS 중 5 μM CellTrace 황색(CTY)으로 표지하였다. 10% Serum Plus-II가 보충된 5배 과량의 RPMI-1640으로 세척하여 과량의 염료를 제거하였다. 이후, 표지된 세포를 둥근 바닥 96웰 플레이트에 웰당 2.5 × 10^4개 세포로 플레이팅하였다. 한 세트의 3중 웰은 보충된 Immunocult-XF T 세포 증식 배지(즉, IL-2 없음)에서 배양하였고, 다른 세트의 3중 웰은 배지 1 ml당 10 ng ml^{-1} IL-2 및 1.56 μl CD3/CD28 활성화제로 보충하였다. 세포를 4일 동안 배양한 후 수집하여 LIVE/DEAD 보라색 세포 생활성 염료로 염색하였다. 증식 지수의 정량을 위해 먼저 FlowJo(Treestar)에서 생활성 T 세포에 대한 이벤트를 관문화하였고 flowFit 및 flowCore 패키지[52]를 사용하여 R/RStudio에서의 추가 분석을 위해 내보내었다. 미자극 세포를 사용하여 상이한 샘플 사이의 염색 강도 차이를 설명하기 위해 모 집단 크기 및 위치를 결정하였다. 이후, 이러한 피팅된 모 집단 매개변수를 사용하여 세포 분열 및 염료 희석 결과 log_2-거리지정 피크를 가정하는 가우스 분포로 모델링된, 매칭된 자극된 샘플의 CTY 프로파일을 피팅하였다. 피팅된 CTY 프로파일을 원래 CTY 프로파일과의 일치에 대해 육안으로 검사하고 증식 지수를 계산하기 위해 사용하였다. 증식 지수는 검정 시작 시 존재하는 연산된 모 세포 수로 나눈 모든 세대의 세포 합으로 정의한다.

[0194] *세포 표면 및 세포내 마커에 대한 유세포 측정*

[0195] CD25(IL2RA) 및 CD154(CD40L) 정량을 위해, T 세포를 CD3/CD28 활성화제(10^6개 세포당 6.25 μl)로 염색 전 6시간 동안($CD8^+$에서 CD154 염색) 또는 24시간 동안($CD4^+$ 및 $CD8^+$ 둘 모두에서 CD25 염색, 및 $CD4^+$에서 CD154 염색) 재자극하였다. Ki-67 및 7-아미노-액티노마이신 D(7-AAD) 염색을 위해, T 세포를 IL-2가 없는 Immunocult-XF T 세포 증식 배지에서 밤새 휴지시킨 후 CD3/CD28 활성화제(10^6개 세포 당 25 μl)로 24시간 동안 활성화하였다. 다른 경우 T 세포를 자극 없이 염색하였다. 분비된 단백질의 검출을 위해 T 세포를 CD3/CD28 활성화제(10^6개 세포 당 25 μl)로 24시간 동안 자극하였고(LTA, LIGHT) 단백질 수송 억제제 브레펠딘 A(5 μg ml^{-1}) 및 모넨신(2 μM)을 자극의 마지막 6시간 동안 포함시켰다(IL12B, LTA, LIGHT).

[0196] 먼저 세포를 수집하였고 D-PBS로 세척하였으며 LIVE/DEAD 보라색 세포 생활성 염료로 암소에서 실온으로 5분 동안 염색한 후 얼음 위에서 20분 동안 표면 항체 염색을 실시하였다. 표면 항체 염색(해당되는 경우) 후 세포를 PBS로 세척하였고 Sony SH800S 세포 분류기 상에서 획득하거나 세포내 염색을 위해 채취하였다. 세포내 염색을 위해 세포를 적절한 고정 완충제에 재현탁하였다. 다음 고정 완충제를 특정 단백질 검출을 위해 사용하였다: IL12B 및 MS4A3 염색을 위한 고정 완충제(Biolegend); BATF, TCF1 및 FLAG 염색을 위한 True-Nuclear 전사 인자 고정액(Biolegend); 및 Ki-67에 대한 FoxP3/전사 인자 고정 시약(eBioscience). 고정 완충액에서 재현탁 후, 세포를 1시간 동안 암소에서 실온으로 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 세포를 적절한 투과화 완충액에서 2회 세척하였다. 다음 투과화 완충제를 사용하였다: IL12B 및 MS4A3 염색을 위한 세포내 염색 투과화 세척 완충제(Biolegend); BATF, TCF1 및 FLAG 염색을 위한 True-Nuclear Perm 완충제(Biolegend); 및 Ki-67에 대한 FoxP3/전사 인자 투과화 완충제(eBioscience). 투과화 후, 세포를 실온의 암소에서 30분 동안 특이적 항체 또는 동종형 대조군으로 염색하였다. 마지막으로, 세포를 적절한 투과화 완충제에서 2회 세척하였고 Sony SH800S 유세포 측정기 상에서 획득하였다. 세포 주기 분석을 위해, 세포를 획득 직전에 5분 동안 0.5 μg ml^{-1} 7-AAD로 추가로 염색하였다. 적절한 동종형, 형광-1 및 생물학적 대조군을 사용하여 관문화를 수행하였다. 전형적으로, 샘플당 5,000 - 10,000개의 라이브 이벤트를 기록하였다.

[0197] *인산화 단백질의 유세포 측정 검출*

[0198] T 세포를 인산화된 단백질의 검출 전 IL-2가 없는 Immunocult-XF T 세포 증식 배지에서 24시간 동안 휴지시켰다. 휴지된 세포를 해당 도면에 표시된 시간 동안 CD3/CD28 활성화제(10^6개 세포당 25 μl)로 자극하였다. 자극 기간 직후, 세포를 1:1 부피비로 사전-가온 고정 완충제(Biolegend)로 37℃에서 15분 동안 고정하였고 세포 염색 완충제(D-PBS + 2% FBS)로 2회 세척하였다. 제조업체의 프로토콜에 따라, 세포를 잔여 부피에 재현탁하였고 볼텍싱하면서 사전-냉각 True-Phos Perm 완충제(Biolegend) 1 ml에 투과화하였다. 세포를 -20℃에서 60분 동안 True-Phos Perm 완충제에서 인큐베이션하였다. 투과화 후 세포를 세포 염색 완충제로 2회 세척하였고 항CD4, 항CD8, 항RELA 및 항포스포-RELA 항체(또는 동종형 대조군)로 실온에서 30분 동안 염색하였다. 염색 후,

세포를 세포 염색 완충제에서 2회 세척하였고 Sony SH800S 세포 분류기상에서 획득하였다. $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ 세포에 대해 관문화를 수행하였고, 적절한 동종형 및 생물학적 대조군을 사용하여 RELA 및 포스포-RELA의 수준을 결정하였다.

[0199] *단백질 및 인산화 단백질의 웨스턴 블롯 검출*

[0200] tNGFR 또는 LTBR을 발현하고 휴지시키거나 CD3/CD28 활성화제(10^6개 세포당 25 μl)로 15분 동안 자극된 T 세포를 수집하였고 1× D-PBS로 세척하였으며 단백질분해효소 억제제 칵테일(Bimake B14001) 및 인산분해효소 억제제 칵테일(Cell Signaling Technologies 5872S)의 존재하에서 TNE 완충제(10 mM 트리스-HCl, pH. 7.4, 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1% Nonidet P-40)로 얼음 위에서 1시간 동안 용해시켰다. 세포 용해물을 10,000 g에서 10분간 회전시키고 BCA 검정(Thermo Fisher Scientific)으로 단백질 농도를 결정하였다. 동일한 양의 세포 용해물(25 mg)을 트리스-글라이신 SDS 샘플 완충제(Thermo Fisher Scientific)에서 변성시키고 Novex 4-12 또는 4-20% 트리스-글라이신 겔(Thermo Fisher Scientific)에 로딩하였다. PageRuler 사전-염색 단백질 사다리(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 단백질 크기를 결정하였다. 겔을 1× 트리스-글라이신-SDS 완충제(IBI Scientific)에서 120 V로 약 120분 동안 작동시켰다. 단백질을 20% 메탄올로 보충된 사전냉각된 1× 트리스-글라이신 전달 완충제(Thermo Fisher Scientific)의 존재하에서 100 V에서 100분 동안 나이트로셀룰로스 막(BioRad)으로 옮겼다.

[0201] 면역블롯은 1% Tween-20을 포함하는 1× PBS(PBST)에 용해된 5% 탈지유로 차단하였고 다음 1차 항체와 함께 별도로 4℃에서 밤새 인큐베이션하였다: 토끼 항GAPDH(0.1 mg ml^{-1}, Cell Signaling, 2118S), 마우스 항IKKα(1:1,000 희석, Cell Signaling, 3G12), 토끼 항IKKβ(1:1,000 희석, Cell Signaling, D30C6), 토끼 항NF-κB p65(1:1,000 희석, Cell Signaling, D14E12), 토끼 항포스포-NF-κB p65 Ser536(1:1,000 희석, Cell Signaling, 93H1), 마우스 항IκBα(1:1,000 희석, Cell Signaling, L35A5), 토끼 항포스포-IκBα Ser32(1:1,000 희석, Cell Signaling, 14D4), 토끼 항NF-κB p100/p52(1:1,000 희석, Cell Signaling, 4882) 및 토끼 항 RELB(1:1,000 희석, Cell Signaling, C1E4). 1차 항체 후, 블롯을 IRDye 680RD 당나귀 항토끼(0.2 mg ml^{-1}, LI-COR 926-68073) 또는 IRDye 800CW 당나귀 항마우스(0.2 mg ml^{-1}, LI-COR 926-32212)와 함께 인큐베이션하였다. Odyssey CLx(LI-COR)를 사용하여 블롯을 이미지화하였고 ImageJ v.1.52를 사용하여 정량하였다.

[0202] *사이토카인 분비의 정량*

[0203] 분비된 IFNɣ 및 IL-2의 측정을 위해, 먼저 T 세포를 수집하고 IL-2가 없는 배지에서 24시간 동안 휴지시켰다. 이후, 이를 계수하였고, 둥근 바닥 96웰 플레이트에 웰당 2.5 × 10^4개 세포로 플레이팅하였으며 CD3/CD28 활성화제(10^6개 세포당 25 μl)가 있거나 없고 IL-2가 없는 배지에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 이후, 세포 상청액을 수집하였고 희석하였으며 Infinite F200 Pro(Tecan) 플레이트 리더를 사용하여 효소-연결 면역흡착 검정(인간 IL-2 또는 IFNɣ DuoSet, R&D Systems)으로 사이토카인 정량을 위해 사용하였다. 휴지 또는 자극된 T 세포에서 분비된 사이토카인 및 케모카인의 다중화된 정량을 인간 사이토카인/케모카인 48-플렉스 디스커버리 검정 어레이(Eve Technologies)를 사용하여 수행하였다.

[0204] *T 세포 사멸 검정*

[0205] $CD19^+$ Nalm6 세포를 먼저 EGFPd2PEST-NLS 및 퓨로마이신 내성 유전자를 암호화하는 렌티바이러스 벡터[53]로 형질도입하였다. 안정한 EGFP 발현을 유지하기 위해 형질도입된 세포를 배양 전반에 걸쳐 퓨로마이신 선택에서 유지하였으며, 퓨로마이신은 사멸 검정 전에만 배지로부터 제거하였다. CD28 줄기, CD28 막관통 및 CD28 신호전달 도메인 또는 CD8 줄기 및 CD8 막관통 도메인과 4-1BB 신호전달 도메인 및 CD3ζ 신호전달 도메인[54]을 사용하여 CD19에 특이적인 CAR을 인코딩하는 벡터로 T 세포를 형질도입하였다. 형질도입 14일 후, 형질도입된 T 세포를 IL-2가 없는 Immunocult 배지에서 0.01% 폴리-l-오르니틴(EMD Millipore)으로 사전코팅된 평평한 96웰 플레이트에 표시된 효과기:표적 비로 5 × 10^4개 Nalm6 GFP^+ 세포와 3중 조합하였다. 이후, 20× 배율을 사용하고 최대 120시간 동안 2시간마다 웰당 4개의 이미지를 획득하며 Incucyte SX1을 사용하여 웰을 이미지화하였다. 각 웰에 대해 적분된 GFP 강도를 2시간 시점에 대해 정규화하여 플레이팅 후 세포가 완전히 정착될 수 있도록 하였다.

[0206] *시험관내 mRNA 제조*

[0207] 시험관내 전사를 위한 주형을 ORF 상류의 T7 프로모터를 포함하는 생성된 앰플리콘으로 LTBR 또는 tNGFR을 인코

딩하는 플라스미드로부터 PCR에 의해 생성하였다. 이후, 정제된 주형을 캡핑을 포함하는 HiScribe T7 ARCA mRNA 키트(NEB)를 사용하여 캡핑 및 폴리-A 테일링하여 시험관내 전사를 위해 사용하였다.

[0208] *1차 T 세포 핵감염*

[0209] 활성화된 T 세포를 활성화 24시간 후 시험관내 전사 mRNA로 또는 활성화 48시간 후 Cas9 단백질로 핵감염시켰다. 세포를 수집하였고 PBS로 2회 세척하였으며 P3 1차 세포 뉴클레오펙터 용액(Lonza)에 20 μl 당 5 × 10^5개 세포로 재현탁하였다. 재현탁 직후, 1 μg mRNA 또는 10 μg Cas9(Aldevron)를 첨가하였고(반응의 10% v/v를 초과하지 않음) 4D-뉴클레오펙터(Lonza)에서 EO-115 프로그램을 사용하여 세포를 핵감염시켰다. 핵감염 후 세포를 IL-2를 포함하는 사전-가온 Immunocult 배지에 재현탁하였고 37℃에서 5% CO2로 20분 동안 회수하였다. 회수 후, 세포를 ml당 1 × 10^6개 세포로 플레이팅하였고 하류 검정에서 사용하였다.

[0210] *OverCITE-seq 샘플 제조 및 시퀀싱*

[0211] 단일 세포 시퀀싱을 위해, $CD8^+$ T 세포를 ORF로 개별적으로 형질도입하였고, 별도로 퓨로마이신 선택하에서 14일 동안 보관하였다. 이후, 형질도입된 세포를 조합하였고 2개 조건으로 분할하였다: 하나는 IL-2의 존재 하에서만 24시간 동안 배양하였고; 다른 하나는 10^6개 세포당 6.25 μl CD3/CD28 활성화제로 추가로 보충하였다. 자극 후, 세포를 수집하였고 계수하였으며 염색 완충액(PBS 중 2% BSA + 0.01% Tween-20)에 ml당 2 × 10^7개 세포로 재현탁하였다. 이후, 10%(v/v) 인간 TruStain FcX Fc 수용체 차단 용액(Biolegend)을 첨가였하고, 세포를 4℃에서 10분 동안 인큐베이션하였다. Fc 수용체 차단 후, 세포 농도를 ml당 5 × 10^6개 세포로 조정하였고 자극된 세포와 미자극 세포를 각각 4개 조건으로 분할하였다. 각 조건에 상이한 올리고뉴클레오타이드 접합(바코드화) 세포 해싱 항체를 수여하여 동일한 10x Genomics Chromium 레인[23]에서 상이한 조건의 풀링을 허용하였다. 얼음 위에서 20분 공동인큐베이션 후, 세포를 염색 완충제로 3회 세척하였고 트립판 블루 배제를 사용하여 계수하였다. 세포 생활성은 전형적으로 약 95%였다.

[0212] 이후, 상이한 해싱 항체로 염색된 세포를 동일한 수로 함께 풀링하였고 세포 표면 항원의 정량을 위해 다음 올리고뉴클레오타이드 접합(바코드화) 항체로 염색하였다: CD11c(0.1 μg), CD14(0.2 μg), CD16(0.1 μg), CD19(0.1 μg), CD56(0.2 μg), CD3(0.2 μg), CD45(0.01 μg), CD45RA(0.2 μg), CD45RO(0.2 μg), CD4(0.1 μg), CD8(0.1 μg), CD25(0.25 μg), CD69(0.25 μg) 및 NGFR(0.25 μg)(TotalSeq-C, Biolegend). 세포를 얼음 위에서 30분 동안 염색하였고, 염색 완충제로 3회 세척하였으며, PBS에 재현탁하였고, 40 μm 세포 여과기를 통해 여과하였다. 이후, 세포를 계수하였고 농도를 1 × 10^6 ml^{-1}로 조정하였다. 10x Genomics Chromium으로의 로딩을 위해, 3 × 10^4개 세포를 역전사 단계에서 ORF 전사체 포착을 촉진하기 위해 퓨로마이신 저항성 카세트에 결합하는 맞춤형 역방향 프라이머가 보충된 Chromium Next GEM 단일 세포 5' v2 마스터 혼합물(10x Genomics)과 조합하였다. 맞춤형 역방향 프라이머에 마스터 혼합물에 포함된 폴리-dT 프라이머를 1:3 비로 첨가하였다.

[0213] cDNA 증폭을 위해, 샘플 해싱의 증폭을 위한 추가 프라이머 및 표면 항원 바코드뿐만 아니라 ORF 하류의 퓨로마이신 저항성 카세트에 결합하는 네스티드 역방향 프라이머도 포함시켰다[23]. cDNA 증폭 후, SPRI 비드를 생성된 PCR 생성물의 크기 선택을 위해 사용하였다: 소형(300 bp 미만) 샘플 해싱 및 표면 항원 바코드는 하류 처리를 위해 더 큰 cDNA 및 ORF 앰플리콘과 물리적으로 분리하였다. 샘플 해싱 및 표면 항원 바코드도 처리하였다[22]. 이후, 증폭된 cDNA를 유전자 발현 라이브러리, αβ TCR 라이브러리 및 ORF 라이브러리의 작제를 위한 3개 조건으로 분리하였다. ORF 라이브러리는 ORF 하류에 결합하는 네스티드 역방향 프라이머를 사용하여 αβ TCR 라이브러리와 유사하게 처리하였다. 생성된 라이브러리의 품질은 고민감도 DNA 키트(Agilent)를 사용하여 BioAnalyzer에서 확인하였다. 라이브러리를 NextSeq 500에서 시퀀싱하였다. 유전자 발현 라이브러리의 경우, 세포당 25,000개 초과 판독을 생성하였다. 다른 라이브러리의 경우, 세포당 5,000개 초과 판독을 생성하였다.

[0214] *OverCITE-seq 데이터 분석*

[0215] 유전자 발현 고유 분자 식별자(UMI) 계수 매트릭스 및 TCR 클론형은 10x Genomics Cell Ranger 3.1.0을 사용하여 유도하였다. 해시태그 올리고(HTO) 및 항체 UMI 계수 매트릭스는 kallisto v.0.46.0[55] 및 bustools v.0.39.3[56]을 사용하여 생성하였다. ORF 판독은 먼저 Bowtie2 v.2.2.8[57]을 사용하여 플라스미드 참조에 대해 정

렬하였고 관련 ORF에 인덱싱한 후 kallisto 및 bustools을 사용하여 UMI 계수 매트릭스를 생성하였다. 모든 방식을 중심처리된 log 비(CLR) 변환을 사용하여 정규화하였다. 세포 이중체 및 음성체는 HTODemux[58] 기능을 사용하여 식별한 후 하류 분석에서 제외하였다. HTODemux에 대한 UMI 컷 오프 사분위수를 최적화하여 0과 1 사이의 값을 갖는 그리드 검색을 사용하여 단일체 회수를 최대화하였다. ORF 단일체는 MULTIseqDemux[59]를 사용하여 식별하였다. 이후, 저품질 유전자 발현 메트릭을 갖는 세포를 제외하고 200 미만의 고유한 RNA 특징 또는 미토콘드리아 트랜스크립톰에 맵핑되는 5% 초과 판독을 갖는 세포를 제거하였다.

[0216] 이후, 계수 매트릭스를 Seurat v.4.0.1[60]에 로딩하였고 분석하였다. 세포 주기 보정 및 유전자 발현 데이터의 스케일링을 기본 유전자로 CellCycleScoring 기능을 사용하여 수행한 후 ScaleData 기능을 사용하여 데이터를 스케일링하였다. 이후, 스케일링 및 보정된 데이터의 주성분(PC) 최적화를 JackStraw[61]를 사용하여 수행하였으며, 여기서 클러스터링에서 사용하기 위해 첫 번째 유의하지 않은 PC까지 모든 PC를 선택하였다. 세포의 클러스터링은 공유된 최근접 이웃(SNN) 기반 클러스터링 알고리즘을 사용하여 수행하였고 UMAP 차원 축소[62]를 사용하여 시각화하여 클러스터 PC를 2D 공간으로 투영하였다. 클러스터 마커 분석은 클러스터 세포의 적어도 25%에 존재하는 양성 및 음성 마커로 정의된 가설 세트 및 비클러스터 세포와 비교하여 $\log_2$ 변환 변화 배율 임계값 0.25로 FindAllMarkers 기능을 사용하여 수행하였다. ORF의 차별적 발현 분석을 DESeq2[50]를 사용하여 수행하여 NGFR(대조군) 세포와 비교하여 ORF 발현 세포에서 상향 및 하향조절된 유전자를 식별하였으며, 차별적 발현은 Storey 방법[63]을 사용하여 계산된 $q < 0.1$을 갖는 것으로 정의하였다.

[0217] *대량 RNA-seq 및 분석*

[0218] $CD4^+$ 및 $CD8^+$ LTBR- 또는 tNGFR-형질도입 T 세포를 CD3/CD28 활성화제(10^6개 세포당 25 μl)로 24시간 동안 자극하거나 자극하지 않은 채 두었다(n = 3개의 생물학적 복제물). Direct-zol RNA 정제 키트(Zymo)를 사용하여 전체 RNA를 추출하였다. 3'-농축 RNA-seq 라이브러리를 이전에 설명된 바와 같이 제조하였다[64]. 간단히 말해서, SMARTScribe 역전사효소(Takara Bio) 및 부분적 Nextera 핸들을 함유하는 폴리(dT) 올리고를 사용하여 RNA를 역전사하였다. 이후, 생성된 cDNA를 OneTaq 폴리머라제(NEB)를 사용하여 3 주기 동안 PCR 증폭하였고 수제 유전자전위효소 TnY[44]를 사용하여 55℃에서 5분 동안 태그먼테이션하였다. 직후, 태그먼테이션된 DNA를 MinElute 컬럼(Qiagen)상에서 정제하였고 OneTaq 중합효소 및 바코드화 프라이머를 사용하여 12 주기 동안 PCR 증폭하였다. PCR 생성물을 이중(0.5×-0.8×) SPRI 클린업(Agencourt)을 사용하여 정제하였고 크기 분포를 Tapestation(Agilent)을 사용하여 결정하였다. 샘플을 v2.5 75 주기 키트(페어드-말단)를 사용하여 NextSeq 500(Illumina)에서 시퀀싱하였다. 페어드-말단 판독을 kallisto v.0.46.0[55]을 사용하여 트랜스크립톰(인간 Ensembl v.96 참조[65])에 대해 정렬하였고 tximport 패키지[66]를 사용하여 R 4.0.0.2를 포함하는 RStudio 1.1.419로 로딩하였다. 차별적 유전자 발현 분석은 DESeq2[50]를 사용하여 수행하였다. DESeq2 기준($\log_2$ 변환된 변화 배율 > 1, Padj < 0.05)을 통과하는 유전자에 대한 GO 농축(생물학적 공정)을 topGO 패키지[51]를 사용하여 수행하였다.

[0219] *ATAC-seq 라이브러리 제조*

[0220] $CD8^+$ LTBR 및 tNGFR T 세포를 CD3/CD28 활성화제(10^6개 세포당 25 μl)로 24시간 동안 자극하거나 자극하지 않은 채 두었다(n = 2개의 생물학적 복제물). 본 발명자들은 이전에 설명된 바와 같이 대량 ATAC-seq을 수행하였다[44]. 간단히 말하면, 세포 막을 0.1% IGEPAL이 신선 첨가된 RSB 완충제(10 mM 트리스-HCL pH 7.4, 3 mM $MgCl_2$, 10 mM NaCl)에서 용해시켰다. 위아래로 피펫팅한 후, 4℃에서 5분 동안 500 g로 원심분리하여 핵을 단리하였다. 상청액을 폐기한 후, 핵을 수제 유전자전위효소 TnY 단백질[44]과 함께 태그먼테이션 DNA(TD) 완충제[44]에 재현탁하였고 37℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. MinElute 컬럼(Qiagen)에서 정제한 후, 태그먼테이션된 DNA를 수제 Pfu X7 DNA 중합효소[44] 및 바코드화 프라이머를 사용하여 12 주기 동안 PCR 증폭하였다. PCR 생성물을 1.5× SPRI 클린-업(Agencourt)을 통해 정제하였고 TapeStation(Agilent)을 사용하여 특징적 뉴클레오좀 밴딩 패턴을 확인하였다. 샘플은 v2.5 75 주기 키트(단일 말단)를 사용하여 NextSeq 500(Illumina)에서 시퀀싱하였다.

[0221] *ATAC-seq 분석*

[0222] 단일 말단 판독을 Bowtie2 v.2.4.4[57]를 사용하여 Gencode hg38 기본 어셈블리[67]에 대해 정렬하였다. 이후, SAMtools v.1.9[68]를 사용하여 맵핑 품질이 낮은(MAPQ < 30) 정렬을 필터링해낸 후 필터링된 BAM 파일을 분류하였고 인덱싱하였다[68]. 이중 판독은 Picard v.4.1.8.1[69]을 사용하여 제거하였다. 피크는 기본 매개변수(-g 2.7e9 -q 0.05)로 MACS3 v.3.0.0[70]을 사용하여 호출하였다.

[0223] 많은 하류 분석을 위해 사용되는 연합 특징 공간('연합 피크')을 작제하기 위해 본 발명자들은 BEDTools v.2.29.0(bedtools 교차 사용)을 사용하여 생물학적 복제물 narrowPeak 파일 쌍에 대한 교차를 수행하였고 두 복제물에서 모두 확인된 피크만 유지하는 것으로 시작하였다[71]. 복제물 사이에 공유된 피크를 표시한 후, bedtools 병합을 사용하여 각 공유된 피크(적어도 1 bp 중첩)에서 생물학적 복제물을 통합하였다. 이 새로운 피크 BED 파일에서, 각 공유된 피크는 생물학적 복제물 중 하나의 피크하에서 확인된 모든 서열을 포함한다. 다음으로, 본 발명자들은 이러한 각 피크 파일(LTBR 휴지, LTBR 자극, tNGFR 휴지, tNGFR 자극)의 연합을 취하였다; 본 발명자들은 적어도 1 bp 중첩을 갖는 모든 피크를 조합하였다. 연합 피크를 사용하여, 피크 판독 계수 매트릭스(연합 피크 × ATAC 샘플)를 생성하였으며, 매트릭스의 각 항목은 특정된 샘플의 해당 피크와 중첩되는 판독 수에 해당한다 - 본 발명자들은 이를 피크별 ATAC 매트릭스로 부른다. 중첩되는 판독을 각 샘플에 대한 정렬을 제공하는 BAM 파일(BED로 전환됨)로부터 직접 취한다. 따라서 매트릭스는 각 생물학적 복제물에 대한 열을 포함한다. 샘플이 정렬된 판독에서 최소 차이를 가졌지만, 각 샘플의 TSS 영역과 중첩되는 판독 수로 매트릭스의 각 항목을 정규화하였다. 이러한 방식으로 샘플 사이의 판독 또는 정렬 깊이의 임의의 차이를 적절하게 정규화할 것이다. 피크별 ATAC 매트릭스에 더하여 다음과 같이 유전자별 ATAC 매트릭스를 작제하였다: 유전자의 총 ATAC 판독을 유전자의 시작 또는 끝 좌표의 3 kb 내의 모든 피크에 대해 피크별 ATAC 매트릭스로부터의 정규화된 판독의 합으로 할당하였다.

[0224] 본 발명자들은 이러한 두 ATAC 매트릭스(피크별 및 유전자별)를 DESeq2 v.1.32.0을 사용하여 유전자 및 피크 농축 분석을 위해 R v.4.1.1로 가져왔다. ATAC-seq와 RNA-seq의 비교를 위해, 본 발명자들은 조정된 P 값 < 0.05의 통계적 임계값 및 $\log_2$ 변환 변화 배율 > 0(ATAC 또는 RNA 증가의 경우) 또는 $\log_2$ 변환 변화 배율 < 0(ATAC 또는 RNA 감소의 경우)을 사용하였다. 전사 인자 모티프 분석을 위해 본 발명자들은 다음과 같이 Chrom-VAR v.1.14.072를 사용하였다: 각 시험 조건 대 대조군 조건에 대해, 피크별 매트릭스 및 연합 특징 공간의 열 및 샘플 하위집합을 사용하여 요약 실험 객체를 작제하였다. 본 발명자들은 matchMotifs 기능을 사용하여 전사 인자 모티프에 주석을 달았다. 본 발명자들은 computeDeviations 기능을 사용하여 시험 조건과 대조군 조건 사이의 농축 편차를 연산하였다.

[0225] 특정 게놈 유전자좌에서의 판독 파일 업 트랙을 생성하기 위해, samtools 병합을 사용하여 생물학적 복제물(BAM)로부터 중복 제거 판독을 풀링하였다. 본 발명자들은 deeptools v.3.4.2의 bamCoverage 기능을 사용하고 scaleFactor를 다른 모든 샘플 집계와 비교하여 풀링된 생물학적 복제물에서 확인된 TSS의 상대적 수로 설정하여 이러한 풀링된-복제 BAM 파일을 bigWig 파일로 전환하였다73. bigWig 파일을 사용하여, 판독 파일업을 pyGenomeTracks v.3.6[74]으로 도시하였다.

[0226] 마지막으로, 염색질 접근 가능성이 증가된 유전자 근처의 ATAC 피크에 대한 k-평균 클러스터링을 수행하였다. 먼저, ATAC 유전자별 매트릭스에서 DEseq2를 사용하여, 두 비교: (1) LTBR 자극 대 tNGFR 자극; (2) LTBR 휴지 대 tNGFR 휴지 중 하나에서 $\log_2$ 변환 변화 배율 > 1 및 조정된 P 값 < 0.05를 갖는 유전자(즉, 염색질 접근 가능성이 증가된 유전자)를 식별하였다. 이러한 유전자를 식별한 후, 본 발명자들은 유전자 본체의 3 kb 이내에서 피크별 ATAC 매트릭스의 모든 접근 가능성 피크를 단리하였다; 피크별 ATAC 매트릭스로부터의 이러한 피크 하위집합을 클러스터링을 위한 입력으로 사용하였다. 이후, 이러한 ATAC 피크 하위집합에 대해 deeptools(computeMatrix 및 plotHeatmap 기능)를 사용하여 k = 4개의 클러스터 및 6 kb 판독 창을 사용하여 k-평균 클러스터링을 수행하였다.

[0227] *통계 분석*

[0228] 두 군 사이의 데이터를 데이터 유형에 적절한 바와 같이(분포 정규성에 따라) 양측 언페어드 스튜던트 t-시험 또는 만 휘트니 시험을 사용하여 비교하였다. 달리 표시되지 않는 한, 0.05 이하의 P 값은 모든 분석에서 통계적으로 유의한 것으로 간주하였으며 다중 비교에 있어서 보정하지 않았다. 다중 비교 보정이 필요한 경우, 벤자

미니-호크베르그(Benjamini-Hochberg) 방법을 사용하여 *P* 값을 조정하였다. 달리 언급되지 않는 한, 모든 군 결과는 평균 ± s.e.m.으로 나타낸다. 통계 분석은 Prism(GraphPad) 및 RStudio(Rstudio PBC)에서 수행하였다. 유세포 측정 데이터는 FlowJo v.10.7.1(Treestar)을 사용하여 분석하였다.

[0229] 실시예 2: T 세포 증식의 합성 동인에 대한 게놈 규모 스크리닝

[0230] 본 발명자들은 바코드화된 인간 ORF의 렌티바이러스 라이브러리를 사용하여, 1차 인간 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포에서 게놈 규모 기능 획득 스크리닝을 수행했다. 본 발명자들은 가장 강한 증식 표현형을 가진 T 세포가 면역 반응의 공지된 및 공지되지 않은 조절인자 둘 모두에 대해 농축됨을 나타내며, 이들 중 다수는 전형적으로 말초 T 세포에 의해 발현되지 않는다. 본 발명자들은 스크리닝 독립적 공여체로부터의 세포에서 상위 순위 ORF를 검증하였고 이러한 ORF가 T 세포 증식을 유도할 뿐만 아니라 활성화 마커의 발현 및 주요 친염증성 사이토카인의 분비를 증가시킴을 추가로 실증한다. 이러한 유전자의 작용 메커니즘에 대한 보다 포괄적 통찰력을 얻기 위해, 본 발명자들은 직접적 ORF 포착과 커플링된 단일 세포 시퀀싱 접근을 개발한다. 본 발명자들은 림프구에 의해 발현되지 않는 상위 순위 ORF 중 하나인 LTBR을 증가된 NF-κB 신호전달을 통한 현저한 전사 및 후생유전학적 리모델링의 주요 동인으로 확인하며, 이는 친염증성 사이토카인의 분비 및 세포자멸사에 대한 저항성을 현저하게 증가시킨다. 마지막으로, 본 발명자들은 CD19 유도 CAR T 세포 및 건강한 공여체 및 혈액암 환자로부터의 광범위 종양 반응성 γδ T 세포의 맥락에서, 상위 순위 ORF가 항원 특이적 T 세포 기능을 증강시킴을 나타낸다.

[0231] *T 세포의 게놈 규모 ORF 스크리닝*

[0232] 대형 박테리아 단백질의 구성적 발현 또는 표적 유전자 부근의 염색질 접근 가능성에 의존하지 않기 위해[13], 본 발명자들은 인간 ORF의 렌티바이러스 라이브러리를 사용하기로 결정하였다; 이러한 라이브러리는 유전자당 약 6개의 바코드를 갖는[14], 거의 12,000개의 전장 유전자를 함유한다(도 1a, 도 6a 내지 도 6g). 이전에는 인간 T 세포의 게놈 규모 기능 손실 스크리닝이 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포에 중점을 두었다. 그러나 1:1 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ 비로 정의된 항CD19 CAR T 세포의 FDA 승인으로 추가로 예시된 바와 같이[1], $CD4^-$ 및 $CD8^+$ T 세포는 둘 모두 차용 치료법에서 지속적 종양 제어를 위해 필요하다[15,16]. 따라서 본 발명자들은 T 세포 수용체(TCR) 자극에 반응하여 $CD4^+$ 및 CD8+ T 세포 둘 모두의 증식을 촉진하는 유전자를 발견하기 위해 ORF 라이브러리를 사용하기로 결정하였다(도 1a, 도 6h 내지 도 6j).

[0233] 본 발명자들은 렌티바이러스 ORF 라이브러리를 3명의 건강한 공여체로부터의 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포로 형질도입하였고, 짧은 배양 기간(14일) 후 세포를 재자극하여 TCR 자극에 반응하는 증식의 동인을 식별하였다. 본 발명자들은 대부분의 개별 ORF 바코드 및 가장 큰 ORF를 포함하여 거의 모든 ORF를 포착할 수 있었다(도 6k, 도 6l). 가장 고도로 증식하는 세포에서의 유전자의 상대 빈도를 미분류 세포와 비교하여, 본 발명자들은 상위 순위 ORF 중에서 면역 공정에 참여하는 것으로 알려진 유전자의 농축을 확인하였다(도 6m, 도 6n). 본 발명자들은 T 세포 기능의 중요 매개인자인 *MAPK3*(ERK1을 암호화함)[17], 공동자극 분자 CD59[18], 전사 인자 BATF, 그리고 IL12B 및 IL23A와 같은 T 세포 증식을 촉진하는 것으로 알려진 사이토카인[19]을 식별하였다. 실제로 최근 두 연구에서는 IL12B 및 BATF의 과발현이 CAR T 세포의 증식, 세포독성 및 사이토카인 분비를 촉진함을 나타내었다[19,20].

[0234] 라이브러리의 각 ORF는 평균 6개의 DNA 바코드에 연결된다(도 6b). 풀링된 스크리닝으로부터 본 발명의 상위 순위 ORF에 대한 신뢰도를 증가시키기 위해, 증식 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ 세포에서 주어진 ORF에 해당하는 개별 바코드의 농축을 평가하였다(도 6b, 도 6c, 도 6o). 대다수의 ORF의 경우, 각 유전자에 대한 여러 개별 바코드가 고도 증식 집단에서 농축되어, 관찰된 농축이 거짓 클론 결과물 또는 PCR 편향에서 비롯되지 않음을 제시하였다. 놀랍게도 가장 유의하게 농축된 유전자는 간질 및 골수 세포에서 광범위하게 발현되지만 림프구에는 전혀 존재하지 않는 유전자인 림프독소-β 수용체(*LTBR*)였다.

[0235] 전체적으로, 농축된 ORF는 다양한 생물학적 공정에 걸쳐 있다. 상위 농축 유전자 존재론(GO) 생물학적 공정 중에는 림프구 증식, 인터페론-γ(IFNγ) 생성 및 NF-κB 신호전달이 있었다(도 6p). 본 발명자들은 농축된 ORF가 CD3 및 CD28(CD3/CD28)로의 자극 동안 T 세포에 의해 내인적으로 상향조절되는 유전자에 대해 단지 약간의 선호도를 나타내고, 실제로 모든 종류의 차별적 발현에서 나타남을 관찰하였다(도 6q). 이러한 결과는 풀링된 ORF 스크리닝이 T 세포 증식을 가능하게 하지만 CD3/CD28-매개 활성화 및 증식 동안 정상적으로 발현되지 않는 유전자를 발견하는 능력을 강조한다. 후속 검증을 위해, 본 발명자들은 T 세포 적합성과 관련된 다양한 경로에서 기

능하고, 상이한 내인성 조절 방식을 나타내는 광범위한 ORF를 시험하기로 결정하였다(도 1e).

[0236] *상위 ORF가 T 세포 기능을 강화함*

[0237] 상위 순위 ORF를 검증하고 T 세포 기능의 다른 관련 측면에 대한 이의 효과를 이해하기 위해, 본 발명자들은 라이브러리로부터의 33개 ORF를 동일한 프로모터로부터의 P2A 연결 퓨로마이신 저항성 유전자를 공동 발현하는 벡터로 서브클로닝하였다. 본 발명자들은 T 세포 표현형에 대한 효과를 갖지 않는 대조군으로서[21], 세포내 도메인이 결여된 절단된 신경 성장 인자 수용체(tNGFR)를 선택하였다. $CD4^+$ 및 $CD8^+$ 집단을 몇몇 스크리닝 독립적인 건강한 공여체로부터 별도로 단리하고 개별 ORF로 형질도입하였다(도 2a). 대표적 ORF에 대해 유세포 측정을 사용하여, 본 발명자들은 이들이 실험 지속기간 동안 T 세포의 두 하위집합 모두에서 안정적으로 균일하게 발현됨을 확인하였다(도 7a, 도 7b).

[0238] 단리 14일 후, 세포를 재자극하였고 세포 수의 상대 증가를 측정하였다. 본 발명자들은 16개의 시험된 ORF가 tNGFR과 비교하여 세포 증식을 유의하게 개선하였으며 해당 증식은 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ 세포 사이에 우수한 상관성이 있음을 확인하였다(스피어만 r = 0.61, P = 0.002)(도 2b, 도 2c, 도 7c 내지 도 7h). 상위 ORF가 T 세포 증식을 개선함을 확인한 후, 본 발명자들은 다음으로 증가된 세포 주기 진입, 활성화 마커 IL2RA(CD25) 및 CD40L(CD154)의 발현 및 사이토카인 분비와 같은 다른 T 세포 표현형 및 기능에도 변화가 있는지 여부를 시험하였다. 시험된 대부분의 ORF는 주기에 있어서 차이를 나타내지 않았지만(도 2i, 도 2j), 자극 후 T 세포에서 CD25 및 CD154 둘 모두의 더 높은 발현을 나타내어(도 2d, 도 8a), T 세포 반응의 크기 개선에 대한 이의 효과를 추가로 확증하였다.

[0239] 마지막으로, 본 발명자들은 CD3/CD28로의 재자극 후 사이토카인 인터류킨-2(IL-2) 및 IFNγ의 분비를 측정하였다(도 2e, 도 8b 내지 도 8e). 비록 본 발명의 스크리닝이 사이토카인 분비를 조절하는 유전자를 식별하도록 설계되지는 않았지만, 여러 ORF는 T 세포 증식을 개선하면서 IL-2 또는 IFNγ 분비를 촉진할 수 있었다(도 2f). 가장 강한 효과는 LTBR에 대해 관찰되었으며, 이는 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포에서 이들 두 사이토카인의 분비를 모두 5배 초과 증가시켰다.

[0240] *ORF 표현형의 단일 세포 분석*

[0241] 각 ORF가 증식, 활성화 및 사이토카인 방출에 어떻게 영향을 미치는지에 대한 본 발명의 정량을 바탕으로, 본 발명자들은 다음으로 세포 상태의 이러한 변화를 유도하는 기저 메커니즘을 더 잘 이해하려고 노력하였다. 개별 ORF의 작용 메커니즘에 대한 보다 포괄적 관점을 얻고 이들이 유도하는 표현형 변화의 다차원적 특성규명을 제공하기 위해, 본 발명자들은 직접적 ORF 포착을 사용하는 단일 세포 시퀀싱 전략을 개발하였다. 이러한 접근인 OverCITE-seq(시퀀싱에 의한 트랜스크립톰 및 에피토프의 과발현-상용성 세포 인덱싱)는 표면 항원[22] 및 CRISPR 교란[23]을 정량하기 위해 개발한 이전 접근을 연장하고 상이한 ORF를 갖는 T 세포 풀의 고처리량, 단일 세포 분석을 허용한다. 간단히 말해서, 렌티바이러스로 통합된 ORF로부터의 mRNA를 ORF 하류 전사체의 일정한 서열에 결합하는 프라이머에 의해 역전사하고 주형 전환 동안 세포 트랜스크립톰와 함께 바코드화한다. 그 후, 생성된 cDNA 풀을 유전자 발현 및 ORF 발현 라이브러리의 별도 작제를 위해 분할한다(도 3a, 도 3b, 도 9a).

[0242] 본 발명자들은 OverCITE-seq을 최적화하고 건강한 공여체로부터의 $CD8^+$ T 세포로 형질도입된 약 30개 ORF 풀로 적용하였다. 세포 풀은 자극되지 않은 채 두거나('휴지') CD3/CD28 항체로 자극하여 TCR 활성화를 모방하였다. ORF가 각 단일 세포에 얼마나 잘 할당되는지에 대한 신뢰도를 얻기 위해, 본 발명자들은 대조군 유전자인 tNGFR에 의해 생성된 단백질이 세포 표면 상에 발현되어 DNA 바코드화 항체로 포착될 수 있다는 사실을 활용하였다[23]. tNGFR 양성으로 지정된 세포의 비율은 CITE-seq 또는 유세포 측정으로 측정하는 경우 일관되었다(도 3c). 전체 ORF 풀의 분석은 주어진 ORF가 할당된 단일 세포가 전체적으로 해당 유전자의 가장 강한 발현을 가짐을 나타내어(도 9b 내지 도 9d), 본 발명의 ORF 포착 전략이 각 단일 세포에 대해 유전적 교란을 확실하게 할당함을 표시하였다.

[0243] 미감독 클러스터링은 자극된 T 세포 및 휴지 T 세포에 대한 명확한 분리를 나타내었다. 이러한 활성화 기반 슈퍼 클러스터 내에서 본 발명자들은 세포 주기(클러스터 1 및 9), 거대분자 생합성(클러스터 2), I형 IFN 신호전달(클러스터 3), 세포 독성(클러스터 6), T 세포 활성화 및 증식(클러스터 10), 및 스트레스 반응 및 세포자멸사(클러스터 11)와 같은 특정 세포 상태 또는 기능과 관련된 개별 클러스터를 관찰할 수 있었다(도 3d). 많은 경우 여러 ORF가 주어진 클러스터 표현형에 기여하였지만(도 9e), 본 발명자들은 세포 주기에 대한 준비에서 염

색체 응축을 담당하는 유전자의 증가된 발현을 특징으로 하는, 클러스터 1에서 2개의 ORF, CDK1 및 CLIC1의 주목할 만한 농축을 관찰하였다(도 3e). 거의 독점적으로 LTBR을 발현하는 세포로 이루어진, 클러스터 10에 대해서는 더욱 강한 농축이 관찰되었다.

[0244] 가장 강한 전사 변화를 갖는 유전적 교란 메커니즘을 조사하기 위해, 본 발명자들은 미자극 대조군 T 세포와 비교하여 CD3/CD28 자극 ORF T 세포의 트랜스크립톰 프로파일을 살펴보았다(도 9f 내지 도 9i). 이러한 접근으로 본 발명자들은 교란 사이에 공유되거나 교란 특이적 유전자 모듈을 확인할 수 있었다. 예를 들어, LTBR 및 CDK1은 RNA 대사 및 세포 주기(*CDK4*, *HSPA8* 및 *BTG3*)뿐만 아니라 종양 괴사 인자(TNF) 신호전달 경로(*TNFAIP3*, *TRAF1* 및 *CD70*)에 관여하는 유전자의 가장 강한 농축을 나타내었다. FOSB는 TCR 신호전달(*CD3D*, *CD3E*, *LAPTM5* 및 *LAT*), 사이토카인 반응(*GATA3* 및 *TNFRSF4*) 및 NF-κB 경로(*NFKB2*, *NFKBIA* 및 *UBE2N*)에 관여하는 유전자 측면에서 LTBR에 대한 대항 프로그램을 유도하는 것으로 나타났다. 마지막으로, 본 발명자들은 사실상 모든 단일 세포가 고유한 TCR 클론형을 발현했기 때문에 관찰된 표현형이 단일 클론의 결과물이 아닌 유전적 교란의 결과라고 결정하였다(도 9j). 이러한 결과는 각 T 세포의 트랜스크립톰, 클론형, 세포 표면 프로테옴, 세포 해싱(처리 또는 자극 조건에 대해) 및 렌티바이러스 ORF 정체를 생성하는 OverCITE-seq의 다중방식 포착 접근의 유용성을 강조한다.

[0245] *LTBR이 다중 T 세포 기능을 개선함*

[0246] LTBR을 친염증성 사이토카인 분비(도 2e) 및 현저한 전사 리모델링(도 3d, 도 3e)의 강한 동인으로 확인한 후, 본 발명자들은 이의 작용 메커니즘을 더 자세히 조사하기로 결정하였다. LTBR은 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리(TNFRSF)에 속하며 다양한 비면역 세포 유형 및 골수 기원의 면역 세포상에서 발현되지만 림프구에는 존재하지 않는다(도 10a, 도 10b). 대량 RNA 시퀀싱(RNA-seq)을 사용하여 TCR 자극이 있거나 없는 LTBR- 및 tNGFR-형질도입 세포 사이의 전반적 유전자 발현을 비교하였다(도 4a, 도 4b, 도 10c). MHC-I 및 II 유전자(*HLA-C*, *HLA-B*, *HLA-DPB1*, *HLA-DPA1* 및 *HLA-DRB6*)와 MHC-II 발현에 필요한 전사 인자(*RFX5* 및 *CIITA*)의 상향조절에 더하여, LTBR 세포는 또한 MHC-II 불변 사슬(*CD74*에 의해 암호화됨)을 발현하였다. 특히 CD74는 특히 항세포자멸사 유전자 *TRAF1* 및 *BIRC3*(둘 모두 LTBR-과발현 세포에서도 상향조절됨)의 상향조절을 통해 B 세포에서 생존 촉진 NF-κB 경로를 활성화하는 것으로 나타났다[24]. 유사하게, LTBR 세포는 *BATF3*을 강하게 상향조절하였으며, 이는 $CD8^+$ T 세포의 생존을 촉진하는 것으로 나타났다[25]. 본 발명자들은 또한 IL-2 생산에 관여하는 전사 인자인 *JUNB*[26] 및 T 세포 자가 재생을 담당하는 주요 전사 인자인 *TCF7*(TCF1을 암호화함)[27]의 상향조절을 관찰하였다. 본 발명자들은 단백질 수준에서 RNA-seq 결과를 확인하였다(도 10d 내지 도 10i). LTBR 세포는 또한 활성화 유도 세포 사멸에 더 저항성이었고 반복된 자극 후 더 큰 기능성을 유지하였다(도 4c, 도 4d, 도 10j 내지 도 10m).

[0247] 내인성 맥락(골수 세포)에서 LTBR 신호전달은 림프독소-α(LTA) 및 림프독소-β(LTB)의 이종삼량체 또는 LIGHT(*TNFSF14* 유전자에 의해 인코딩됨)에 의해 유발된다. LTA, LTB 및 LIGHT는 활성화된 T 세포에 의해 발현되므로, 외인성 LTA 또는 LIGHT의 첨가가 CD3/CD28 자극 LTBR 과발현 T 세포의 사이토카인 분비, 분화 또는 증식을 조절할 수 있는지 여부를 밝히고자 하였다; 그러나 본 발명자들은 LTBR T 세포 기능에 대한 외인성 리간드의 효과를 확인하지 못하였다(도 11a - 도 11e). 따라서 LTBR은 TCR 유도 T 세포 반응을 강화할 수 있었지만, 자체적으로 활성화를 유도하지 않는다 - 이는 잠재적 안전성 문제일 수 있으며 조작된 T 세포 반응의 항원 특이성 상실을 초래할 수 있다. 본 발명자들은 또한 표현형의 유지를 위해 LTBR의 구성적 발현이 필요하지만 검출 가능한 LTBR 발현의 손실과 표현형의 상실 사이에 상당한 지체 시간이 있음을 결정하여(도 11f 내지 도 11i), LTBR의 일시적 발현이 치료 적용에 대한 안전한 방법일 수 있음을 표시하였다.

[0248] 마지막으로, T 세포에서 그 활성을 유도하는 LTBR 단백질의 주요 도메인을 확인하기 위해, 본 발명자들은 LTBR의 일련의 점 또는 결실 돌연변이체를 설계하였다(도 4e, 도 11j). 일반적으로 본 발명자들은 LTBR의 N 말단이 C 말단보다 결실에 덜 민감함을 확인하였다. 유사하게, LTA 및 LTB 결합을 위한 주요 잔기에 3개의 알라닌 점 돌연변이를 도입하거나[28] 신호 펩티드를 제거함으로써 LTBR 표현형의 부분적 감소를 달성하였다. 본 발명의 C 말단 결실을 사용하여, 본 발명자들은 잔기 393-435가 결여된 LTBR의 돌연변이체 버전이 전장 LTBR과 비교하여 차이를 나타내지 않는 반면, 잔기 377-435의 결실은 아마도 TRAF2, TRAF3 또는 TRAF5에 대한 결합 부위의 손실로 인해[29], 더 높지는 않더라도 필적하는 수준으로 발현되지만(도 11k) LTBR 표현형을 완전히 폐지함을 확인하였다. 또한, 자가 회합 도메인[30](324-377)의 결실은 표현형을 완전히 폐지하였다.

[0249] *LTBR이 T 세포에서 정규 NF-κB를 통해 작용함*

[0250] LTBR 과발현은 T 세포 기능의 변화가 동반되는, T 세포의 광범위한 트랜스크립톰 변화를 유도하는 것으로 나타났다(도 4a, 도 4b). 따라서, 본 발명자들은 시퀀싱(ATAC-seq)에 의한 유전자전위효소 접근 가능 염색질에 대한 검정을 활용하여 LTBR 세포에서 유전자 발현의 교란에 후생유전학적 변경이 동반되는지 여부를 결정하고자 하였다(도 12a 내지 도 12g). 차별적으로 접근 가능한 염색질 영역에서 특정 전사 인자 모티프의 농축을 비교하여, 본 발명자들은 NF-κB p65(RELA)를 LTBR 세포에서 가장 농축된 전사 인자로 식별하였다(도 12h, 도 12i). 주지할 점은, NF-κB p65 및 NFAT-AP-1이 T 세포 활성화에서 이의 잘 확립된 역할과 일치하는[31] 자극된 T 세포 대 휴지 T 세포(LTBR 및 tNGFR 둘 모두)에서의 개방 염색질에서 2개의 가장 농축된 전사 인자였으나, NF-κB p65만 자극 유무에 관계 없이 LTBR 세포에서 강한 농축을 나타내었다(도 4f). 이러한 결과는 LTBR이 부분적 T 세포 활성화 상태를 유도하지만 완전 활성화를 위해서는 여전히 신호 1(TCR 자극)을 필요로 함을 제시한다.

[0251] 이후, 본 발명자들은 NF-κB 신호전달 경로 구성원의 단백질 발현 및/또는 인산화의 변화를 조사하기로 결정하였다. 본 발명자들은 p65(RELA)의 보다 빠른 인산화 및 분해를 위해 IκBα를 표적화하는 NF-κB 억제제인 IκBα 인산화의 강한 증가를 관찰하였다; 이러한 효과는 둘 모두 NF-κB 활성화 또는 전사를 강화한다(도 4g, 도 4h, 도 13a 내지 도 13c). 정규 NF-κB 경로의 변화에 더하여, 본 발명자들은 비정규 NF-κB 경로, RELB 및 NF-κB p52의 주요 매개인자의 상향조절도 검출하였다(도 4i, 도 13b, 도 13c).

[0252] LTBR이 정규 및 비정규 NF-κB 경로를 둘 모두 활성화함을 확립한 후, 본 발명자들은 LTBR 또는 tNGFR 및 LTBR 신호전달 경로에 관여하는 11개 유전자[32]를 표적화하는 CRISPR 작제물의 공동전달에 의해 LTBR 및 NF-κB 경로의 주요 유전자를 교란시켜 이 현상의 분자적 기반을 결정하고자 하였다(도 4j, 도 13d 내지 도 13o). *LTB*, *TRAF2* 및 *NIK*(*MAP3K14*로도 공지됨)의 녹아웃은 LTBR 세포로부터 IFNγ의 분비를 유의하게 감소시켰지만 대조군(tNGFR) 세포로부터는 그렇지 않은 반면(또는 그보다 적은 정도였음) *LIGHT*(*TNFSF14*로도 공지됨), *ASK1*(*MAP3K5*로도 공지됨) 및 *RELA*의 교란은 LTBR 세포보다 대조군 세포에 대해 더 강한 효과를 나타내었다. LTBR 세포에서 T 세포 활성화에 대한 LTB 손실의 효과는 LTA 또는 LTB 결합에 관여하는 주요 잔기의 알라닌 돌연변이유발(도 4e)이 LTBR 표현형을 부분적으로 감소시켰다는 관찰을 뒷받침한다. 특히, 본 발명자들은 TRAF2, 우성 음성 마우스로부터의 T 세포가 TCR 자극에 과민반응한다는 이전 발견과 일치하게[33], TRAF2 또는 TRAF3의 손실이 tNGFR 세포에서만 IFNγ 분비를 촉진함을 관찰하였다.

[0253] LTBR T 세포에서 정규 NF-κB 신호전달 대 비정규 NF-κB 신호전달의 잠재적 역할을 조사하기 위해, 본 발명자들은 LTBR 유도 유전자 발현 프로파일에 대한 RELA 또는 RELB 손실의 전반적 효과를 분석하기로 결정하였다. LTBR 또는 tNGFR을 과발현하는 T 세포에 대한 대량 RNA-seq을 사용하여, 본 발명자들은 RELA의 손실만이 '코어' LTBR 유전자의 발현을 유의하게 하향조절한 반면, RELB의 손실은 효과를 갖지 않음을 확인하였다(도 4k, 도 13p).

[0254] *ORF가 항원 특이적 반응을 강화함*

[0255] 지금까지 본 발명자들은 ORF 스크리닝으로부터의 상위 순위 유전자가 비특이적 범 TCR 자극을 사용하여 T 세포 기능을 개선함을 나타내었다. 다음으로 본 발명자들은 항원 특이적 자극을 사용하여 유사한 개선이 관찰될 수 있는지 여부를 결정하고자 하였다(도 5a). 이를 위해, 본 발명자들은 B 세포 마커인 CD19를 표적화하는 2개의 FDA 승인 CAR과 함께 여러 상위 순위 유전자를 공동발현하였다(도 14a - 도 14d). 예로서 LTBR을 사용하여, 본 발명자들은 ORF 발현이 이 트라이시스트론 벡터로 달성 가능함을 실증하였다(도 14e 내지 도 14i).

[0256] 두 CAR 모두 CD28 또는 4-1BB로부터의 상이한 공동자극 도메인을 사용하므로, 본 발명자들은 CD28 공동자극을 사용하여 선택된 상위 순위 유전자가 4-1BB 공동-자극 맥락에서도 작동할 수 있는지 여부를 결정하고자 하였다. *AKR1C4*를 제외하고 시험된 거의 모든 상위 순위 유전자는 CD25 및 항원 특이적 사이토카인 분비의 상향조절을 개선하였으며, 분화 또는 고갈 표현형에 큰 차이가 없었다(도 5b, 도 5c, 도 14j 내지 도 14p, 도 15a 내지 도 15d).

[0257] IL-2 및 IFNγ의 생성이 T 세포의 클론 증식 및 항종양 활성에 중추적이지만, 종양 면역감시의 다른 중요 성분은 직접적 세포독성이다. 상위 순위 유전자는 4-1BB CAR T 세포보다 CD28 CAR T 세포의 세포독성에 대해 전체적으로 더 강한 효과를 가졌다(도 5d 내지 도 5f, 도 15e, 도 15f). 특히, 본 발명자들은 LTBR을 공동발현하는 CAR T 세포가 대형 세포 클러스터를 형성하는 경향이 있음을 관찰하였다; 이러한 클러스터는 전형적으로 대조군 세포가 있는 웰에는 부재하였지만 LTBR 발현 세포에서 ICAM-1과 같은 접착 분자의 전체적으로 더 높은 발현과

일치한다(도 15g). 효과적인 항종양 T 세포의 또 다른 중요한 특징은 만성 항원 노출에도 불구하고 기능성을 유지하는 능력이다. LTBR 단독의 맥락에서 본 발명자들의 이전 발견과 일치하게(도 4d), LTBR을 발현하는 CAR T 세포는 표적 세포에 대한 반복된 유발접종 후 tNGFR을 발현하는 일치하는 CAR T 세포보다 더 우수한 기능성을 나타내었다(도 5g, 도 15h 내지 도 15j).

[0258] 건강한 공여체로부터의 T 세포는 상대적으로 조작하기 쉽고 배양에서 기능장애 징후를 거의 나타내지 않는 반면, 암 환자의 자가 T 세포는 종종 기능장애가 있어서 제한된 증식 및 효과기 기능을 나타낸다[34]. 상위 순위 유전자가 건강한 T 세포뿐만 아니라 환자로부터 유래된 잠재적으로 기능장애가 있는 T 세포에서도 CAR T 세포 반응을 개선할 수 있는지 여부를 조사하기 위해, LTBR 또는 대조군 유전자와 공동발현 CD19 CAR을 미만성 대형 B 세포 림프종 환자로부터의 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)로 형질도입하였다. $CD19^{+}$ 표적 세포와의 공동인큐베이션 후, 본 발명자들은 건강한 공여체에서 나타난 것과 유사한 LTBR CAR T 세포로부터의 IL-2 및 IFNγ 분비 증가를 관찰하여, 확인된 ORF가 림프종 환자로부터의 T 세포를 생체외 조작하는 데 성공적으로 사용될 수 있음을 표시한다(도 5h, 도 15k). 주지할 점은, CD19- 세포에 반응하여 사이토카인의 분비가 없어서, LTBR의 과발현이 거짓 항원 독립적 반응을 유도하지 않음을 표시한다.

[0259] 스크리닝 및 후속 검증을 인간 말초 혈액에서 T 세포의 주요 하위집합인 αβ T 세포에서 수행하였다. αβ T 세포에 기반한 면역요법이 임상에서 상당한 잠재력을 나타내었지만, γδ T 세포는 이의 MHC 제한 결여, 암 유형에 구애받지 않는 방식으로 광범위하게 발현되는 스트레스 마커를 표적화하는 능력 및 보다 선천성 유사 특성으로 인해 매력적인 대안을 제시한다[5]. 따라서 본 발명자들은 αβ T 세포에서 검증된 상위 유전자가 γδ T 세포에 반영되는지 여부를 결정하고자 하였다. 백혈병 또는 췌장관 샘암종 암 세포와 공동인큐베이션 후, 본 발명자들은 상위 순위 유전자로 형질도입된 γδ T 세포로부터 IL-2 및 IFNγ 분비의 증가를 관찰하였다(도 5i, 도 15l - 도 15p). 따라서 본 발명의 스크리닝의 상위 순위 유전자는 매우 다양한 T 세포 하위집합 사이에도 보존되는 신호전달 경로에 대해 작용할 수 있어서, 암 면역요법에 대한 이의 광범위한 적용 가능성을 강조한다.

[0260] *논의*

[0261] 요약하자면, 본 발명자들은 1차 인간 T 세포에서 게놈 규모 기능 획득 스크리닝을 개발하였으며, 여기서 본 발명자들은 대규모 병렬 방식으로 TCR 유도 증식에 대한 거의 12,000개 전장 유전자의 효과를 조사하였다. 본 발명자들이 아는 한, 이전에 공개된 1차 T 세포의 기능 획득 연구 중 가장 큰 것에는 전장 유전자 및 합성 수용체를 포함하는 36개 작제물이 관여된다[35]. 이러한 접근은 공여체 DNA 및 Cas9-매개 표적화된 삽입을 통한 작제물 전달에 의존하였다. 표적 유전자 전달을 위한 공여체 DNA의 사용은 특히 합성 수용체 조작의 경우, 작제물 설계 측면에서 더 큰 유연성을 제공하지만, 이 방법은 본원에서 사용한 렌티바이러스 라이브러리보다 비용 및 복잡성 측면에서 확장 가능성이 더 낮고 접근 가능성이 더 낮다. 따라서 ORF 기반 기능 획득 스크리닝은 과다한 T 세포 표현형 및 설정에 쉽게 적용 가능하며 임상 반영의 기회를 제공한다. 실제로 모든 FDA 승인 CAR 치료법은 이미 CAR 전이유전자의 렌티바이러스 또는 레트로바이러스 통합에 의존하므로, 이러한 시스템에 대한 ORF 추가가 큰 제조 또는 규제 문제를 부과하지는 않는다. 주입 전 CAR T 세포에 전달된 ORF 인코딩 mRNA의 사용은 특히 특정 ORF의 작용 방식에 대한 안전성 우려가 있는 경우 또 다른 반영 경로이다.

[0262] 기능 획득 스크리닝은 엄격하게 제어되거나, 특정 개발 단계로 제한되거나, 특정 상황에서만 발현되는 조절인자를 발견할 수 있는 잠재력을 가지고 있다. 본원에서 나타낸 바와 같이, LTBR은 림프 기원 세포에는 정식으로 부재하지만, 온전한 신호전달 경로로 인해 T 세포에 도입되는 경우 합성 역할을 가질 수 있다. 다른 TNFRSF 구성원의 구성적 활성화가 유사한 표현형을 초래할 수 있지만, LTBR을 구별하는 (그리고 스크리닝에서 다른 TNFRSF 구성원의 농축이 아닌 이의 농축을 야기할 수 있을) 특징 중 하나는 수용체와 이의 리간드가 동일한 세포에 존재하는 자가분비 루프의 형성이다. LTBR의 발현이 IL-2 분비를 촉진한다는 점은 특히 주목할 만한데, 이러한 사이토카인은 LTBR을 내생적으로 발현하는 세포 유형이 아니라 T 세포에 의해 독점적으로 생성되기 때문이다. 사이토카인 분비를 촉진하는 것에 더하여, LTBR의 과발현은 줄기성(TCF1의 발현)을 촉진하고 활성화 유도 세포자멸사를 감소시켰을 뿐만 아니라 T 세포 고갈의 표현형 및 기능적 특징에 대한 보호 수준을 제공하였다 - 이들은 모두 LTBR을 내인성으로 발현하는 세포 유형에 의해 반복되지 않는 특징이다. 세포주에서 LTBR의 과발현을 사용한 이전 연구는 LTBR이 1차 T 세포에서 관찰한 표현형과 직접적으로 대조되는, 친세포자멸사 역할을 갖고 있음을 나타내었다[36]. 전사체 및 단백질 수준 분석은 LTBR이 정규 및 비정규 NF-κB 경로 둘 모두의 구성적 활성화를 유도함을 드러내었다. 그러나 후생유전체학적 프로파일링 및 CRISPR 기반 기능적 교란을 사용하여 본 발명자들은 LTBR 발현으로 초래된 표현형 및 기능적 변화가 주로 정규 NF-κB 경로의 활성화를 통해 매개되는 반면, 비

정규 경로의 변화는 관찰된 표현형에 필수적이지 않을 수 있음을 - LTBR37을 내인성으로 발현하는 세포에서 비정규 NF-κB 활성화의 잘 확립된 역할과 대조적으로 나타내었다.

[0263] 유전자 과발현은 수많은 연구에서 CAR T 세포 치료법의 전임상 강화를 위해 사용되었다. 예를 들어, 전형적으로 T 세포에 의해 생성되지 않지만 다른 세포 유형에 의해 분비되는 경우 T 세포 기능을 개선하는 것으로 공지된 IL-12 또는 IL-18과 같은 사이토카인으로 CAR T 세포를 강화하는 것이 이의 항종양 활성을 개선하는 것으로 나타났다[38,39]. 특히, 이전 연구에서는 CAR T 세포 고갈이 고갈된 세포에서 특이적으로 고갈된 것으로 RNA-seq에 의해 식별된 전사 인자인 c-JUN의 과발현에 의해 완화될 수 있음을 확인하였다[40]. 게놈 차원의 기능 획득 스크리닝을 관련 면역요법 모델에 적응시키는 향후 연구는 면역억제성 종양 미세환경을 극복하고 확립된 암을 근절할 수 있는 합성 세포 요법의 조작을 위한 고급 표적 선택을 야기할 것이다.

[0264] 실시예 3: 개선된 CAR 고형 종양 반응

[0265] 본 발명자들은 스크리닝에서 식별된 LTBR 및 여러 다른 상위 순위 유전자(ORF, 개방 판독 프레임)가 B 세포 백혈병의 맥락에서 항CD19 CAR의 항종양 반응을 촉진함을 나타내었다. 본원에서 본 발명자들은 췌장암의 맥락에서 임상적으로 시험된 2개의 항메조텔린 CAR(4-1BB 또는 CD28 공동자극 도메인 사용)과 함께 유사한 활성 개선이 나타날 수 있는지 여부를 시험하였다. 본 발명자들은 높은 수준의 메조텔린을 발현하는 췌장암 세포주인 Capan-2, CAR 표적 및 낮은 수준의 메조텔린을 발현하는 췌장암 세포주인 BxPC3에 대해 CAR 및 ORF를 공동발현하는 T 세포를 시험하였다(도 16a).

[0266] 밤새 공동인큐베이션 후, 본 발명자들은 하나를 제외한 시험된 모든 ORF(즉, AHNAK, BATF, IFNL2, IL12B 및 LTBR)가 CAR(41BB 또는 CD28 중 하나)과 함께 사용되는 경우 메조텔린 고발현 세포주 Capan-2에 대한 IFNɣ의 항원 특이적 분비를 촉진하는 것으로 결정하였다(도 16b). IL-2 분비의 촉진 측면에서, LTBR을 사용하는 경우 음성(tNGFR) 대조군에 비해 현저한 개선을 관찰하였으며 AHNAK는 이보다 덜한 것을 관찰하였다(도 16c). 메조텔린 저발현 세포주 BxPC3에 대한 반응성의 측면에서, IL12B 또는 LTBR을 과발현하는 T 세포에서 주로 음성 대조군에 비해 개선을 관찰하였다(도 16d).

[0267] 사이토카인 분비는 생산적 항종양 반응의 측면 중 하나이다 - 또 다른 하나는 직접적 세포독성이다. 따라서, 본 발명자들은 GFP+ Capan2 또는 BxPC3 세포를 사멸시키는 상위 순위 유전자를 공동 발현하는 CAR T 세포의 능력을 시험하였다(도 16e, 도 16f). 사이토카인 분비의 개선을 고려할 때 시험된 6개 상위 유전자(GPD1 포함) 중 임의의 것을 과발현하는 CAR T 세포에 의해 나타난 메조텔린 고발현 Capan-2에 대한 증가된 세포독성이 예상되었지만, BxPC3 세포에 대한 증가된 세포독성을 또한 관찰하였다. 따라서 본 발명자들은 본 발명의 스크리닝에서 식별된 상위 순위 유전자(AHNAK, BATF, GPD1, IFNL2, IL12B 및 LTBR을 포함하나 이에 제한되지 않음)가 상이한 공동자극 도메인(CD28 또는 4-1BB)을 상위 순위 암 유형(B 세포 백혈병과 같은 액체 종양 및 췌장암과 같은 고형 종양 포함) 및 상이한 표적 항원 밀도(메조텔린 고발현 및 메조텔린 저발현 세포주)에서 사용하여 다양한 CAR(이전에 나타낸 항CD19, 본원에 나타낸 항메조텔린)의 반응성을 촉진할 수 있다고 결론지었다.

[0268] 실시예 4: 고형 종양에서 TCR의 개선된 활성

[0269] T 세포 치료법은 세포를 CAR 또는 TCR을 사용하여 주어진 종양 표적으로 재유도하는 것에 의존할 수 있다. 전자는 HLA 일배체형에 관계 없이 상이한 환자의 종양을 표적화할 수 있다는 장점을 갖는 반면, 후자는 세포내 항원도 표적화할 수 있다(모든 세포 단백질의 에피토프가 HLA 분자에 의해 샘플링되어 표시되므로). 본원에서 본 발명자들은 흑색종, 다발성 골수종, 육종, 폐암을 포함하나 이에 제한되지 않는 많은 암 조직학에서 일반적으로 발현되는 NY-ESO-1의 에피토프에 대해 임상적으로 시험된 TCR을 사용하였다. 크기 제한으로 인해 본 발명자들은 T 세포를 공동-형질도입하기 위해 사용된 2개의 별도 렌티바이러스 상에 TCR 및 유전자(ORF, 개방 해독틀)를 전달하였다(도 17a). 이후, 이중 형질도입 T 세포를 퓨로마이신을 사용하여(ORF 렌티바이러스로 형질도입된 T 세포만 생존할 것임) 그리고 NY-ESO-1 TCR 양성 세포의 항체-기반 선택을 사용하여(T 세포 활성화 및 이에 따른 선택 공정 동안 활성화 유도 세포사를 방지하기 위해 다사티닙의 존재하에) 선택하였다.

[0270] 이후, 조작된 CD8+ T 세포를 HLA-A2+ NY-ESO-1+ 흑색종 세포주 A375에 대해 시험하였다. 시험된 대부분의 유전자는 사이토카인 IFNɣ 및 IL2 중 하나 또는 둘 모두의 분비를 증가시켰다(도 17b, 도 17c). 본 발명자들은 또한 A375 세포에 대한 직접적 세포독성을 측정하였고, 시험된 모든 유전자가 음성 대조군 유전자 tNGFR을 공동발현하는 TCR 형질도입 T 세포보다 우수한 세포독성을 나타냄을 실증하였다(도 17d). 따라서 본 발명자들은 본 발명의 스크리닝에서 확인된 상위 순위 유전자(AHNAK, BATF, GPD1, IFNL2, IL12B 및 LTBR을 포함하나 이에 제한

되지 않음)가 암 특이적 TCR로 조작된 T 세포의 반응성을 촉진할 수 있다고 결론지었다.

[0271] 실시예 5: LTBR로부터의 세포내 신호전달 도메인은 CAR T 세포 활성을 강화함

[0272] 본 발명자들은 CD3z 신호전달 도메인에 더하여 CD28 또는 4-1BB 공동자극 도메인을 활용하는 항CD19 CAR과 함께 T 세포에서의 LTBR 과발현이 사이토카인(IFNɣ 및 IL-2) 분비 및 표적 세포 사멸(B 세포 백혈병 세포주 Nalm6)을 증가시킴을 실증하였다. 또한, 본 발명자들은 LTBR을 공동발현하는 CAR T 세포가 LTBR에 의해 활성화되는 코어 유전자, 예를 들어, 접착 분자 ICAM-1(CD54로도 알려짐) 및 제안된 항세포자멸사 역할을 갖는 MHC-II 복합체의 불변 부분인 CD74의 증가된 발현을 갖는다는 점을 실증하였다. 마지막으로, 본 발명자들은 CAR의 유무에 관계없이 LTBR을 과발현하는 T 세포가 세포 요법의 맥락에서 유익한 덜 분화된 "젊은" 표현형(주로 중앙 기억[CM], 최종 분화된 효과기 세포의 빈도 감소됨)을 나타냄을 나타내었다.

[0273] 본원에서, 본 발명자들은 가장 일반적으로 사용되는 CAR 구조의 세포내 도메인 내에 LTBR의 세포내 부분(https://www.uniprot.org/uniprot/P36941, 아미노산 249-435)을 삽입하여 1) 이 삽입이 CAR을 방해하지 않는지; 2) 이러한 삽입이 멀티시스트론 작제물에서 별도의 유전자로서 전장 LTBR을 발현하는 것과 유사한 표현형 및 기능적 이점을 부여하는지 그리고 3) 이러한 삽입이 함께 그러나 별도의 단백질로 전달되는 CAR 및 LTBR보다 CAR 활성을 촉진하는지를 확인하였다. 해당 효과를 위해, 본 발명자들은 먼저 LTBR의 세포내 도메인이 FDA 승인 악시카브타진 실로류셀(본원에서 19-28-z로 표시됨)에 사용된 것과 동일한 CAR 작제물 내의 다양한 위치, 구체적으로 1) CD28 줄기 및 막관통 도메인의 하류 그러나 CD28 신호전달 및 CD3z 신호전달 도메인의 상류; 2) CD28 신호전달 도메인의 하류 그러나 CD3z 신호전달 도메인의 상류; 및 3) CD28 및 CD3z 신호전달 도메인 모두의 하류(도 21a)에 삽입되는 3개의 작제물을 조작하였다. 이후, 이러한 3개의 작제물을 건강한 공여체로부터의 CD4+ 및 CD8+ T 세포로 형질도입하였고 대조군 유전자 tNGFR(19-28-z + tNGFR) 또는 LTBR(19-28-z + LTBR)로 별도로 발현된 전장 CAR과 비교하였다. 또한, 본 발명자들은 LTBR의 세포내 도메인이 FDA 승인 티사겐렉류셀(본원에서 19-BB-z로 표시됨)에 사용된 것과 동일한 CAR 작제물 내의 다양한 위치, 구체적으로 1) 4-1BB 신호전달 도메인의 하류 그러나 CD3z 신호전달 도메인의 상류; 및 2) 4-1BB 및 CD3z 신호전달 도메인 둘 모두의 하류(도 21b)에 삽입되는 2개의 추가 작제물을 조작하였다. 이후, 이러한 2개의 작제물을 건강한 공여체로부터의 CD4+ 및 CD8+ T 세포로 형질도입하였고 대조군 유전자 tNGFR(19-BB-z + tNGFR) 또는 LTBR(19-BB-z + LTBR)로 별도로 발현된 전장 CAR과 비교하였다.

[0274] [표 6]

서열번호	명칭	유형
3	19-28-z + LTBR 단백질	AA
4	19-28-z + LTBR 단백질	DNA
5	19-28-z + NGFR 단백질	AA
6	19-28-z + NGFR 단백질	DNA
7	19-BB-z + LTBR	AA
8	19-BB-z + LTBR	DNA
9	19-BB-z + tNGFR	AA
10	19-BB-z + tNGFR	DNA
11	19-LTBR-28-z 단백질	AA
12	19-LTBR-28-z 단백질	DNA
13	19-28-LTBR-z	AA
14	19-28-LTBR-z	DNA
15	19-28-z-LTBR	AA
16	19-28-z-LTBR	DNA
17	19-BB-LTBR-z	AA
18	19-BB-LTBR-z	DNA
19	19-BB-z-LTBR	AA
20	19-BB-z-LTBR	DNA

[0275]

[0276] 본 발명자들은 먼저 표면 CAR 발현이 이러한 작제물 사이에서 유사함을 확인하였으며, 이는 LTBR 세포내 도메인을 삽입하는 것이 CAR의 발현 또는 단백질 안정성에 현저한 영향을 미치지 않았으며, 관찰된 기능적 효과가 CAR의 발현 수준 때문이 아님을 표시한다(도 21c, 도 21d). 전장 LTBR이 CD54 및 CD74를 포함하여 세포 요법에 유익한 광범위한 유전자의 더 높은 발현을 유도하였기 때문에, CAR에 세포내 LTBR 영역을 포함하면 전장 LTBR의 효과가 표현형모사되는지 여부를 시험하였다. 실제로, 세포내 CAR 도메인에서 제2 또는 제3 성분, 즉, 19-28-

LTBR-z, 19-28-z-LTBR, 19-BB-LTBR-z 및 19-BB-z-LTBR으로서 LTBR을 발현하는 세포에서 이러한 2개의 마커의 훨씬 더 높은 상향조절을 관찰하였다(도 21e, 도 21f). 이는 LTBR의 신호 도메인만 CAR에 포함하면 전체 단백질을 발현하는 것보다 T 세포 상태에 더 현저한 영향을 미칠 수 있음을 시사한다. 또한, 본 발명자들은 세포 내 CAR 도메인에서 제2 또는 제3 성분으로서 LTBR을 발현하는 세포에서 전장 LTBR을 발현하는 세포에서보다 더 높은 정도로 중앙 기억(CM)의 증가 및 효과기 표현형의 감소를 관찰하였다(도 21g, 도 21h).

[0277] 시험된 작제물 중 일부가 전장 LTBR의 효과를 표현형으로 복제할 뿐만 아니라 실제로 우수함을 확립한 후, 본 발명자들은 이들이 CD19+ 암 세포에 대한 CAR T 세포의 항원 특이적 반응도 개선하는지 여부를 결정하려고 하였다. 사이토카인 분비의 측면에서, 본 발명자들은 19-LTBR-28-z 작제물이 일반적으로 대조군("일반" CAR T 세포, 즉, 19-28-z + tNGFR)보다 더 불량한 성능을 나타내는 반면 19-28-LTBR-z는 대조군과 유사한 성능을 나타냄을 관찰하였다. 가장 중요하게는, 19-28-zLTBR은 IFNg 분비의 측면에서 CAR 및 전장 LTBR을 (개별적으로) 발현하는 T 세포보다 더 수행되었고 IL2 분비의 측면에서 대조군 CAR T 세포에 비해 개선을 나타내였다(도 21i, 도 21j). 4-1BB 도메인을 활용하는 CAR의 경우, 제2 위치에 LTBR을 함유하는 작제물(19-BBLTBR-z)은 전반적으로 대조군 CAR T 세포에 비해 개선을 나타내었고 전장 LTBR을 공동발현하는 CAR T 세포와 유사한 성능을 나타낸 반면, 제3 위치에 LTBR을 함유하는 작제물은 시험된 모든 경우 CAR + 전장 LTBR보다 성능이 더 우수하였다(도 21k, 도 21k).

[0278] 사이토카인 분비(IFNg, IL2)는 T 세포가 종양 미세환경을 리모델링하고 T 세포 증식을 자극하는 데 중요하지만, 항암 활성의 다른 핵심 측면은 주로 CD8+ T 세포에 의해 수행되는 직접적인 세포독성이다. 따라서 본 발명자들은 CD19+ 암세포를 사멸시키는 조작된 T 세포의 능력을 시험하였다. 흥미롭게도, 모든 CD28 LTBR 작제물은 높은 T 세포 용량에서 대조군 CAR에 비해 개선을 나타내었다. 더 중요하게도, 19-28-z-LTBR 작제물은 또한 낮은 T 세포 투여량에서 종양 세포를 효율적으로 사멸시킬 수 있었으며, 여기서 19-28-z CAR 및 전장 LTBR을 발현하는 T 세포는 일반 CAR에 비해 단지 미미한 이점을 제공하였다(도 21m). 유사하게, 4-1BB CAR의 경우, 시험된 두 작제물 모두 높은 T 세포 투여량에서 일반 CAR에 비해 개선을 나타내었으나, 19-BB-z-LTBR 작제물만이 낮은 T 세포 투여량에서 더 많은 세포독성을 나타내었다(도 21n). 이는 세 가지 이유로 특히 중요하다: 1) 임상적 효능: 더 많은 T 세포의 주입 이외에, 얼마나 많은 CAR T 세포가 종양 세포를 마주칠지를 임상적으로 제어할 가능성이 없어서, 이들은 가능한 한 충분한 효능으로 암 세포를 파괴할 수 있어야 한다, 2) 안전성: 만약 질병의 대부분이 급속히 제거되는 경우 - 특히 이러한 질병 감량이 더 낮은 T 세포 수에서 달성될 수 있는 경우, 이는 심각한 부작용, 특히, 사이토카인 방출 증후군의 가능성을 감소시킨다 및 3) 제조: 고갈/기능장애로 인해, 일부 환자로부터의 T 세포는 권장된 세포 용량을 달성하기 위해 재주입 전 생체외에서 충분히 증식되지 못하며, 권장된 세포 용량이 우수한 효능으로 인해 축소될 수 있다면, 이는 더 많은 환자가 요법을 받을 수 있게 할 수 있다.

[0279] 실시예 6: 2세대 CAR에서 CD28 또는 4-1BB에 대한 대안으로서의 세포내 LTBR

[0280] 1세대 CAR 작제물은 표적 인식 방식에 부착된 CD3z 신호 도메인만을 함유하였다. 이러한 1세대 수용체는 공동자극 신호의 결여로 인해 시험관내 및 특히 생체내에서 효율적이지 않았고, 따라서, 2세대 CAR에서 CD28 또는 4-1BB 신호전달 도메인의 포함을 통한 공동자극의 제공이 필요하였다(현재 FDA 승인). 본 발명자들은 LTBR의 존재가 1세대 CAR의 반응을 향상시킬 수 있는지 평가하고자 하였다.

[0281] 따라서, 본 발명자들은 표적 인식 도메인 및 CAR의 막관통 부분(0 세대)만을 보유하는 작제물뿐만 아니라 세포내 CD3z 신호전달 도메인(1세대)을 또한 함유하는 구축물을 설계하였고 이들을 4-1BB 공동자극 도메인을 활용하는 2세대 CAR과 비교하였다(도 22a). 각 세대 CAR은 tNGFR(음성 대조군) 또는 전장 LTBR과 함께 공동발현되었다.

[0282] [표 7]

서열번호	명칭	유형
21	19 + tNGFR	AA
22	19 + tNGFR	DNA
23	19 + LTBR	AA
24	19 + LTBR	DNA
25	19-z + tNGFR	AA
26	19-z + tNGFR	DNA
27	19-z + LTBR	AA
28	19-z + LTBR	DNA

[0283]

[0284] CD19+ 백혈병 세포주 Nalm6과 공동인큐베이션되는 경우, 0 세대 CAR은 사이토카인(IFNɣ, IL2) 분비의 측면에서 반응을 나타내지 않았다(도 22b, 도 22c). tNGFR과 함께 1세대 CAR을 발현하는 T 세포는 예상대로 2세대 CAR보다 약한 반응을 나타내었다. 흥미롭게도, 1세대 CAR이 LTBR과 공동발현된 경우, 응답은 모든 경우 일반 2세대 CAR(19-BB-z + tNGFR)에 비해 더 강했고 일반 경우 LTBR과 공동발현된 2세대 CAR과 유사하였다. 라서, CD3z 및 LTBR 신호전달 도메인을 함유하는 CAR은 종래의 2세대 CAR(즉, CD28 또는 4-1BB 유도된 공동자극 도메인을 함유함)에 대한 매력적인 대안을 제공할 수 있다. 이는 실시예 5에서 설명되는 결과에 의해 추가로 뒷받침된다.

[0285] [표 8]

[0286]

서열번호	명칭	유형
29	LTBR-28-z	AA
30	LTBR-28-z	DNA
31	NGFR-28-z	AA
32	NGFR-28-z	DNA
33	LTBR-28TM-28-z	AA
34	LTBR-28TM-28-z	DNA
35	NGFR-28TM-28-z	AA
36	NGFR-28TM-28-z	DNA

[0287] 실시예 7: LTBR의 세포외 도메인의 용도

[0288] 본 발명자들은 이전에 LTBR 과발현이 리간드 의존적이고 독립적인 메커니즘을 통해 T 세포 표현형과 기능을 향상시킴을 나타내었다. 본 발명자들은 LTBR의 세포외 도메인이 2세대 CAR T 세포로부터 파생된 신호 전달 도메인에 연결되는 경우 동일한 메커니즘(리간드 결합 또는 긴장 신호 전달)을 통해 추가 T 세포 활성화를 제공할 수 있는지 여부를 평가하고자 하였다.

[0289] 해당 효과를 위해, 막관통 부분을 포함하는 LTBR(LTBR: https://www.uniprot.org/uniprot/P36941, 아미노산 1-248)의 전장 세포외 영역을 발현하거나 FDA 승인 CAR의 줄기 및 막관통 부분, 즉 CD28 줄기 및 막관통 또는 CD8 줄기 및 막관통(LTBR: https://www.uniprot.org/uniprot/P36941, 아미노산 1-227)을 활용하는 작제물을 생성하였다. 일부 경우, LTBR의 세포외 도메인은 FDA 승인 CAR에서와 같이 CD28 및 CD3z 또는 4-1BB 및 CD3z 신호전달 도메인에 연결되었다. 작제물의 모든 반복에서, 매칭된 NGFR 단편을 음성 대조군으로서 사용하였다(도 23a).

[0290] [표 9]

[0291]

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

[0292] 본 발명자들은 T 세포가 단독으로 인큐베이션되는 경우 사이토카인(IFNɣ, IL2) 분비를 관찰하지 못하였으며, 이는 LTBR에 의해 매개되는 리간드 가용성 또는 긴장 신호전달이 세포를 활성화하기에 충분하지 않음을 나타낸다. 그러나, T 세포가 T 세포 수용체(CD3 및 CD28 항체)를 통해 활성화되었던 경우, 본 발명자들은 CD8 줄기 및 막관통 도메인 및 4-1BB 및 CD3z 신호 전달 도메인에 융합된 LTBR의 세포외 부분(LTBR-CD8-BB-z)을 함유하는 구조를 발현하는 T 세포에 의한 IFNg 및 IL2 둘 모두의 분비의 강한 증가를 관찰하였다(도 23b, 도 23c). 이러한 결과는 표적화 모이어티(전형적으로 scFv 항체 단편으로부터 유래됨) 대신에 또는 이에 추가하여 CAR에 융합된 LTBR의 세포외 도메인이 T 세포 기능을 강화하기 위한 유용한 접근법일 수 있음을 나타낸다.

[0293] 실시예 8: LTBR의 세포외 도메인의 용도

[0294] 본 발명자들은 이전에 LTBR 과발현이 리간드 의존적이고 독립적인 메커니즘을 통해 T 세포 표현형과 기능을 향상시킴을 나타내었다. 본 발명자들은 LTBR의 세포외 도메인이 2세대 CAR T 세포로부터 파생된 신호 전달 도메인에 연결되는 경우 동일한 메커니즘(리간드 결합 또는 긴장 신호 전달)을 통해 추가 T 세포 활성화를 제공할 수 있는지 여부를 평가하고자 하였다.

[0295] 해당 효과를 위해, 막관통 부분을 포함하는 LTBR(LTBR: https://www.uniprot.org/uniprot/P36941, 아미노산 1-248)의 전장 세포외 영역을 발현하거나 FDA 승인 CAR의 줄기 및 막관통 부분, 즉 CD28 줄기 및 막관통 또는 CD8 줄기 및 막관통(LTBR: https://www.uniprot.org/uniprot/P36941, 아미노산 1-227)을 활용하는 작제물을 생성하였다. 일부 경우, LTBR의 세포외 도메인은 FDA 승인 CAR에서와 같이 CD28 및 CD3z 또는 4-1BB 및 CD3z 신호전달 도메인에 연결되었다. 작제물의 모든 반복에서, 매칭된 NGFR 단편을 음성 대조군으로서 사용하였다(도 24a).

[0296] T 세포가 단독으로 인큐베이션되는 경우, 사이토카인(IFNg, IL2) 분비를 관찰하지 못하였으며, 이는 LTBR에 의해 매개되는 리간드 가용성 또는 긴장 신호전달이 세포를 활성화하기에 충분하지 않음을 표시한다. 그러나, T 세포가 T 세포 수용체(CD3 및 CD28 항체)를 통해 활성화되었던 경우, 본 발명자들은 CD8 줄기 및 막관통 도메인 및 4-1BB 및 CD3z 신호 전달 도메인에 융합된 LTBR의 세포외 부분(LTBR-CD8-BB-z)을 함유하는 구조를 발현하는 T 세포에 의한 IFNg 및 IL2 둘 모두의 분비의 강한 증가를 관찰하였다(도 24b, 도 24c). 이러한 결과는 표적화 모이어티(전형적으로 scFv 항체 단편으로부터 유래됨) 대신에 또는 이에 추가하여 CAR에 융합된 LTBR의 세포외 도메인이 T 세포 기능을 강화하기 위한 유용한 접근법일 수 있음을 나타낸다.

[0297] 실시예 9: 변형된 TCR 복합체

[0298] LTBR의 세포내 신호전달 도메인(https://www.uniprot.org/uniprot/P36941, 아미노산 249-435*)은 TCR 복합체의 상이한 구성요소에 융합된다. 도 25a는 TCR-CD3 복합체의 상이한 성분, 특히, CD3엡실론(https://www.uniprot.org/uniprot/P07766), CD3감마(https://www.uniprot.org/uniprot/P09693), CD3델타(https://www.uniprot.org/uniprot/P04234) 및 CD247(또한, CD3제타로도 공지됨, https://www.uniprot.org/uniprot/P20963)의 세포내 도메인의 C-말단 단부에서 LTBR 신호전달 도메인을 융합할 뿐만 아니라 T 세포 기능(즉, 별도로 발현된 NY-ESO-1 TCR 및 LTBR, 실시예 4 참조)을 개선시킨 기존의 설계를 도시한다. LTBR 신호전달 도메인은 또한 TCR-α 또는 TCR-β 사슬의 C-말단 단부에 융합될 수 있다.

[0299] αβ TCR 복합체를 변형시키기 위해 LTBR 세포내 도메인을 사용하는 것과 유사한 방식으로, γδTCR 복합체도 변형될 수 있다(도 25b). 도 5i에서 나타낸 바와 같이, 전장 LTBR의 발현은 γδ T 세포 기능을 촉진한다.

[0300] αβ T 세포는 MHC-II(HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ)가 제시한 항원을 공동수용하기 위해 CD4를 사용하거나 MHC-I(HLA-A, HLA-B, HLA-C)이 제시한 항원을 공동수용하기 위해 CD8(CD8a와 CD8b 사슬로 구성)를 사용한다. 따라서, 세포내 LTBR은 T 세포 기능을 개선하기 위해 CD4의 C 말단 세포내 꼬리 또는 CD8a 또는 CD8b의 C 말단 세포내 꼬리에 융합될 수 있다(도 25c).

[0301] 실시예 10: LTBR 공동전달은 CAR을 표적화하는 B7-H3의 항종양 기능을 강화시킴

[0302] 본 발명자들은 이전에 1차 T 세포로 항CD19 CAR과 함께 LTBR을 공동 전달하면 혈액암에 대한 활성이 향상됨을 나타내었다. 예를 들어, 문헌[Legut 등, Nature, (2022)]을 참조한다. 본 발명자들은 다양한 고형 종양에 대해 T 세포 활성을 촉진하기 위해 항메소텔린 CAR과 함께 LTBR을 공동전달하는 유사한 결과를 나타내었다. 본 발명자들은 이제 소아암, 뇌 종양, 육종 및 흑색종을 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 고형 종양에 대해 임상적으로 시험되고 있는 항B7-H3 CAR에 LTBR 공동전달의 이러한 적용을 확장하였다. 예를 들어, 문헌[Theruvath 등, Nature Medicine (2020)]을 참조한다.

[0303] LTBR이 항B7-H3 CAR(MGA271-28-z)과 함께 1차 인간 T 세포에 공동전달되었던 경우, 본 발명자들은 LTBR이 CAR T 세포 표현형에 긍정적인 영향을 미친다는 것을 (CD19 및 메소텔린 CAR의 경우와 마찬가지로) 관찰하였다. 구체적으로, LTBR CAR T 세포는 대조군 유전자 tNGFR을 공동발현하는 CAR T 세포와 대조적으로, 실질적으로 말단 분화된 이펙터 세포가 없는 주로 중앙 기억 표현형을 나타내었다(도 26a). LTBR CAR T 세포는 또한 LTBR 활성, CD54 및 CD74의 마커를 강하게 상향조절하였다(도 26b, 도 26c).

[0304] 항종양 효능의 측면에서, CD4 및 CD8 둘 모두인 LTBR CAR T 세포는 대조군 CAR T 세포보다 B7-H3 (2개의 비정형 기형 횡문형 종양 라인 BT12 및 BT16 뿐만 아니라 흑색종 라인 A375를 포함함)을 발현하는 암 세포에 대해 훨씬 더 강한 반응을 나타내면서, B7-H3-음성 백혈병 라인 Nalm6에 대해 불활성으로 유지되었다(도 26d 내지 도

26g). 항종양 반응의 이러한 개선은 주요 사이토카인 IFNɣ 및 IL2의 분비 뿐만 아니라 직접적인 세포 사멸을 포함하여 검사된 모든 T 세포 기능에 걸쳐 관찰되었다.

[0305] 마지막으로, 본 발명자들은 쥐 이종이식 모델에서 LTBR CAR T 세포의 효능과 안전성을 평가하였다. 본 발명자들은 A375 종양을 NSG 마우스의 측복부에 이식하였고, 이를 2주 동안 성장시켜 인간의 진행성 고형 종양을 연상시켰다(도 26h). 체중을 모니터링하였을 때, 본 발명자들은 LTBR 유무에 관계없이 CAR T 세포로 처리된 마우스에서 유의미한 체중 감소를 관찰하지 못하였으며, 이는 LTBR이 임의의 명백한 독성을 초래하지 않았음을 표시한다(도 26i). 종양 크기를 측정하였을 때, 본 발명자들은 LTBR CAR T 세포가 대조군 CAR T 세포 또는 미형질도입 T 세포로 처리된 마우스보다 시험된 용량 둘 모두에서 전체적으로 더 낮은 종양 부담을 초래함을 관찰하였으며, 이는 LTBR이 이러한 모델에서 CAR T 세포 효능을 개선하였음을 표시한다(도 26j, 도 26k). 이러한 진행성 고형 종양 모델에서의 급속한 진행으로 인해, 연구는 T 세포 주입 후 12일 후 종료되어, 종양 퇴행 및 생존에 대한 LTBR T 세포의 장기적인 효과를 모니터링할 수 없게 되었다.

[0306] 실시예 11: T 세포에서 기능을 구동하는 LTBR의 최소 세포내 도메인의 식별

[0307] 본 발명자들은 이전에 CD28 또는 4-1BB 설계(FMC6.3-28-z-LTBR 또는 FMC6.3-BB-z-LTBR)을 활용하여 CD19 표적화 CAR의 C 말단에 LTBR의 세포내 꼬리를 융합하면 전장 CAR 및 전장 LTBR이 별도의 분자로 공동발현되는 경우보다 우수한 항종양 효능 및 LTBR 구동 표현형을 나타내는 CAR T 세포가 생성됨을 나타내었다. 본원에서 본 발명자들은 LTBR 신호전달 꼬리의 절단(N 말단 또는 C 말단)이 전장 LTBR 신호전달 꼬리를 통합하는 것보다 작지만 동등하거나 더 강력한 CAR 구성을 초래할 수 있는지 여부를 결정하고자 하였다.

[0308] [표 10]

작제물	LTBR 아미노산(Uniprot: P36941)	서열번호에 포함됨
전장	249:435	84, 85
V1	249:396	86, 87
V2	249:393	88, 89
V3	249:387	90, 91
V4	249:377	92, 93
V5	262:435	94, 95
V6	297:435	96, 97
V7	324:435	98, 99
V8	345:435	100, 101
V9	368:435	102, 103

[0309]

[0310] 본 발명자들은 주요 기능 도메인을 식별하기 위해 문헌을 기반으로 LTBR 세포내 꼬리에 주석을 달면서 시작하였다(도 27a). 이후, 본 발명자들은 주석이 없는 부분(임의의 생물학적 역할을 하지 않는 것으로 추정됨)을 단계적으로 제거하고 이전에 주석이 달린 주요 신호 도메인으로 확장하기 위해 LTBR 꼬리의 일련의 4개의 N 말단 절단 및 5개의 C 말단 절단을 설계하였다(도 27b). 이후 생성된 절단 돌연변이를 CD28 기반 CD19 CAR의 C 말단에 융합하였고 전장 LTBR 신호전달 꼬리(19-28-z-LTBR)를 포함하는 CD28 기반 CAR 또는 LTBR 또는 대조군 유전자 tNGFR과 공동발현된 일반 CAR(19-28-z)과 비교하였다. 서열은 서열번호 84 내지 103에서 나타나 있다. 각 서열은 19-28-z(서열번호 134, 135), 위에서 표시된 LTBR 변이체, P2A, 퓨로마이신을 포함한다.

[0311] 모든 CAR-LTBR 융합은 유사한 수준의 CAR 표면 발현을 초래하였다(도 27c).

[0312] T 세포의 분화 상태의 측면에서, LTBR 절단 융합체는 다양한 표현형을 나타내었는데, 특정 변이체(예를 들어, V7)는 전장 LTBR과 매우 유사하였으나, 특정 다른 변이체(예를 들어, V4)는 LTBR을 발현하지 않는 일반 CAR T 세포를 더 연상시킨다(도 27d). 유사하게, V3 및 V4를 제외한 대부분의 절단 돌연변이체뿐만 아니라 전장 LTBR 융합은 T 세포 줄기성 및 자가 재생을 관장하는 핵심 전사 인자인 TCF1의 더 강한 발현을 초래하였다(도 27e). 면역 반응에 중요한 수백 개의 유전자의 차등 발현을 포함하는 LTBR 프로그램의 성공적인 유도의 다른 표시는(예를 들어, Legut 등, Nature (2022) 참조) CD54 및 CD74 마커의 표면 발현이다. V3, V4 및 V9와 같은 특정 절단 변이체는 CD54 및 CD74를 상향조절하는 데 실패하였으나, 나머지 변이체는 전장 LTBR 융합과 유사한 활성을 나타내었다(도 27f).

[0313] 표현형 측정에 더하여, LTBR 융합이 있거나 없는 항CD19 CAR을 발현하는 T 세포를 CD19+ 백혈병 세포와 공동인큐베이션하여 항원 특이적 항종양 반응을 검정하였다. 해당 반응을 정량하기 위해, 주요 항종양 사이토카인 IFNɣ 및 IL2의 분비를 측정하였다(도 27g). CD54 및 CD74 정량에 따라 전장 LTBR 융합에서와 같이 V5-V7 변이체를

사용하여 "일반" CAR(19-28-z + tNGFR)에 비해 유사한 촉진을 관찰하였다. V1 및 V2는 CD54 및 CD74의 증가된 수준에도 불구하고 "일반" CAR에 비해 사이토카인 분비의 개선을 나타내지 않은 반면, V3 및 V4는 사이토카인 분비를 거의 나타내지 않았으며, 이는 해당 설계가 CAR 자체를 방해한다는 것을 나타낸다. 흥미롭게도, V8 변이체는 CD54 및 CD74의 가장 큰 상향 조절을 초래하였으나 열등한 사이토카인 분비를 초래한 반면, V9는 CD54 및 CD74의 약한 상향 조절을 나타냈지만 항종양 활성의 강력한 촉진을 나타내었다. 이는 LTBR의 표현형 효과(CD54, CD74)가 기능적 효과(IL2, IFNγ)로부터 분리될 수 있음을 시사한다.

[0314] 실시예 12: CAR을 표적화하는 메소텔린에 대한 LTBR 신호전달 꼬리 융합

[0315] 본 발명자들은 이전에, 4-1BB 및 CD28 설계를 모두 활용하는, 메소텔린 표적화 CAR과 함께 전장 LTBR를 공동발현하면 CAR T 세포의 항종양 반응성을 촉진할 뿐만 아니라, 4-1BB 및 CD28 설계를 모두 활용하는, CD19 표적화 CAR에 LTBR의 세포내 꼬리를 융합하면 2개의 독립적인 분자로서 일반 CD19 표적화 CAR 및 LTBR의 공동발현보다 우수한 표현형 및 기능을 초래 함을 나타내었다.

[0316] 해당 관찰을 확장하기 위해, 본 발명자들은 LTBR의 세포내 꼬리를 메소텔린 표적화 CAR에 융합시켰다(CAR-LTBR 융합 설계의 개략적 표현에 대해서는 도 28a 참조). 구체적으로, 본 발명자들은 CD19 시스템에서 결정된 CAR 작제물 내의 최적의 LTBR 위치 지정을 기반으로 LTBR 융합을 위해 meso-28-z CAR의 C 말단을 선택하였다. 또한 CD28 공동자극 영역을 LTBR로 대체하여 CD3z의 상류 또는 하류에 배치하여 CD28 대신 LTBR을 사용하여 공동자극을 제공할 수 있는지 여부를 시험하는 것을 조사하였다.

[0317] [표 11]

[0318]

서열번호	명칭	유형
104	Meso-28-z-LTBR-P2A-puroR	DNA
105	Meso-28-z-LTBR-P2A-puroR	AA
106	Meso-BB-z-LTBR-P2A-puroR	DNA
107	Meso-BB-z-LTBR-P2A-puroR	AA
108	Meso-LTBR-z-P2A-puroR (CD28 줄기	DNA
109	Meso-LTBR-z-P2A-puroR (CD28 줄기	AA
110	Meso-LTBR-z-P2A-puroR (CD8 줄기)	DNA
111	Meso-LTBR-z-P2A-puroR (CD8 줄기)	AA
112	Meso-z-LTBR-P2A-puroR (CD28 줄기)	DNA
113	Meso-z-LTBR-P2A-puroR (CD28 줄기)	AA
114	Meso-z-LTBR-P2A-puroR (CD8 줄기)	DNA
115	Meso-z-LTBR-P2A-puroR (CD8 줄기)	AA

[0319] CAR의 표면 발현을 볼 때, 본 발명자들은 CD19 시스템에서의 본원의 데이터와 대조적으로, 메소텔린 CAR 내의 임의의 위치에서 LTBR 꼬리를 융합하면 CAR의 표면 발현이 현저하게 감소됨을 관찰하였다(도 28b).

[0320] LTBR과의 융합 시 감소된 CAR 발현의 기능적 영향을 평가하기 위해, 본 발명자들은 메소텔린 양성 암 세포에 대한 CAR 유도 반응의 주요 기능적 산출물, 즉, T 세포 증식, 직접적인 암 세포 사멸 및 주요 사이토카인의 분비를 측정하였다. 항원 유도 증식의 측면에서, 전장 LTBR의 공동발현은 가장 강한 증식을 초래하였으나, CAR-LTBR 융합은 여전히 규칙적이고 변형되지 않은 CAR을 능가하였다(도 28c). 암 세포 사멸의 측면에서, CD28은 결여되어 있지만 CD3z의 하류에 LTBR 꼬리를 함유하는 CAR 설계(Meso-z-LTBR)는 전장 LTBR과 공동발현된 일반 CAR과 유사한 사멸을 나타내었다(도 28d). 놀랍게도, 증식 및 사멸의 측면에서 메소텔린 CAR-LTBR 융합체의 더 우수하거나 유사한 기능적 활성에도 불구하고, 시험된 3개의 작제물 중 2개(Meso-28-z-LTBR 및 Meso-LTBR-z)는 사이토카인 분비를 측정하였을 때 거의 활성을 나타내지 않았다(도 28e). Meso-z-LTBR T 세포는 메소텔린+ 암 세포와 공동인큐베이션 시 사이토카인을 생성할 수 있었지만 일반 Meso-28-z CAR T 세포보다 그 정도가 적었다.

[0321] CAR 특이적 기능이 LTBR 꼬리와의 융합 시 감소한다는 점을 감안하면 본 발명자들은 이러한 구조의 LTBR 특이적 기능에 대해 궁금하였다. LTBR 활성의 주요 마커, 즉, CD54 및 CD74의 표면 발현(도 28f), 뿐만 아니라 전사 인자 TCF1의 세포내/핵 발현(도 28g)을 볼 때, 본 발명자들은 3개의 CAR-LTBR 융합 작제물 모두가 CAR 및 전장 LTBR의 공동발현보다 더 강한 LTBR 프로그램을 구동함을 관찰하였다. 이러한 현상은 CD28 및 4-1BB 설계 모두에서 관찰되었다. 따라서, 본 발명자들은 메소텔린 CAR-LTBR 융합이 CAR로 작용하는 데 최적이 아닐 수 있지만 LTBR의 우수하고 비천연 버전이라고 가정하였다. 이를 추가로 시험하기 위해, CAR-메소텔린 결합을 사용하는 것보다 신호 1을 제공하는 것에 대한 대안으로 내인성 T 세포 수용체를 통해 조작된 T 세포를 자극하였다. 본 발명자들의 가설을 뒷받침하면서, CAR-LTBR 융합이 CAR 유사 신호 1 자극을 제공할 필요 없이 LTBR 유사 신호 2

공동자극을 제공하기 위해서만 필요한 맥락에서, CAR-LTBR 융합 T 세포 기능적 반응은 2개의 독립적인 분자로서 CAR 및 LTBR을 발현하는 T 세포에서의 반응보다 우수함을 관찰하였다(도 28h).

[0322] 독립적인 항원 수용체와 함께 사용되는 우수한 LTBR 유사 분자로서 CAR-LTBR 융합을 사용하는 유용성을 실증하기 위해, 본 발명자들은 Meso-28-z CAR T와 함께 천연 LTBR 또는 Meso-z-LTBR을 T 세포에 공동전달하였다(도 28i). 시험된 모든 작제물은 표면상에서 동일한 CAR 발현을 나타내었다(도 28j); 또한, 별개의 바이러스상에서의 CAR 및 LTBR의 공동전달은 LTBR 바이러스로만 형질도입되지만 CAR 바이러스로는 형질도입되지 않는 T 세포에서의 것과 유사한 LTBR의 강한 표면 발현을 초래하여, 항원 수용체로서 동일한 렌티바이러스 카세트로부터 공동발현하는 것에 대한 대안으로서 별개의 렌티바이러스상에서의 LTBR 전달의 가능성을 강조한다(도 28k).

[0323] 이러한 공동전달 설정에서, CAR + Meso-z-LTBR T 세포는 CAR + LTBR T 세포와 유사한 정도로 LTBR 마커 유전자 CD54 및 CD74를 상향조절하였다(도 281). CAR + Meso-z-LTBR T 세포는 또한 CAR 단독 T 세포에 비해 메소텔린+ 암 세포에 대해 우수한 항원 특이적 반응을 나타내었고, 심지어 IFNγ 분비 측면에서 CAR + 천연 LTBR T 세포를 능가하였다(도 28m, 도 28n). 종합하면, 본 발명자들은 자연 발생 전장 LTBR의 대안으로서 Meso-z-LTBR 합성 융합 수용체의 유용성을 나타내었다.

[0324] 실시예 13: TCR-CD3 복합체의 구성원에 대한 LTBR 신호전달 꼬리 융합.

[0325] 본 발명자들은 이전에 NY-ESO-1 표적화 αβ TCR과 함께 전장 LTBR을 공동발현하면 조작된 T 세포의 항종양 반응성을 촉진할 뿐만 아니라 4-1BB 및 CD28 디자인을 모두 활용하여 LTBR의 세포내 꼬리를 CD19 표적화 CAR에 융합하면 일반 CD19 표적화 CAR 및 LTBR을 두 개의 독립적인 분자로 공동발현하는 것보다 우수한 표현형 및 기능을 초래함을 나타내었다.

[0326] 이러한 관찰을 확장하기 위해, LTBR의 세포내 꼬리를 TCR 이종이량체의 α 또는 β 사슬 또는 CD3 복합체의 δ, ε, γ 또는 ζ 사슬에 융합하였다. CD3는 TCR과 구성적으로 연관되며 표면 발현 및 하류 신호 전달에 필요하다(https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1420936111).

[0327] LTBR 신호전달 꼬리가 직접 융합으로서 TCR 활성을 증강시킬 수 있는지를 먼저 시험하기 위해, TCRα 또는 TCRβ 의 짧은 세포내 꼬리의 C 말단에 부착된 LTBR 세포내 꼬리를 포함하는 작제물을 생성하였고(도 29a), 전장 LTBR 또는 무관한 유전자 tNGFR로 공동발현된 변형되지 않은 TCR과 함께 시험하였다.

[0328] [표 12]

[0329]

서열번호	명칭	유형
116	TCRa:LTBR-P2A-TCRb	DNA
117	TCRa:LTBR-P2A-TCRb	AA
118	TCRa-P2A-TCRb:LTBR	DNA
119	TCRa-P2A-TCRb:LTBR	AA
120	CD3D:LTBR-P2A-puroR	DNA
121	CD3D:LTBR-P2A-puroR	AA
122	CD3E:LTBR-P2A-puroR	DNA
123	CD3E:LTBR-P2A-puroR	AA
124	CD3G:LTBR-P2A-puroR	DNA
125	CD3G:LTBR-P2A-puroR	AA
126	CD3Z:LTBR-P2A-puroR	DNA
127	CD3Z:LTBR-P2A-puroR	AA

[0330] 본 발명자들은 먼저 LTBR 융합이 TCR의 표면 발현에 영향을 미치는지 여부를 조사하였다. TCR-α가 아닌 TCR-β에 대한 LTBR 융합이 이의 표면 발현을 강하게 감소시킴을 알아차렸다(도 29b). 이후, LTBR 활성의 주요 표현형 특징, 즉 CD54 및 CD74의 표면 발현을 조사하였다. LTBR-TCR-α가 아닌 LTBR-TCR-β만이 CD54 및 CD74의 발현을 증가시켰지만, 전장 LTBR보다 적은 정도로 증가하였다(도 29c). 항원 특이적 활성의 측면에서, LTBR-TCR-α 및 LTBR-TCR-β 융합체 둘 모두가 기능적이지 않은 것으로 입증되어, NY-ESO-1+ 흑색종 세포주 A375와 공동인큐베이션 시 미형질도입 세포로서 유사한 수준의 사이토카인 분비를 초래하였다(도 29d). 따라서, TCR 사슬에 대한 직접적인 LTBR 꼬리 융합이 TCR의 발현 및 기능을 방해한다고 결론지었다.

[0331] CD3 분자는 TCR 신호 전달을 매개하는 데 필요하다. 따라서, 본 발명자들은 LTBR 신호전달 꼬리를 갖는 모든 4개의 CD3 폴리펩타이드의 융합을 조작하였고(도 29e), NY-ESO-1 TCR과 함께 CD3-LTBR 융합체 또는 변형되지 않

은 CD3 유전자를 T 세포 내로 순차적으로 형질도입하였다(도 29f). TCR 표면 발현의 측면에서, T 세포가 이미 모든 CD3 유전자를 발현한다는 점을 고려하면, 예상한 바와 같이, 상이한 조건 사이에 큰 차이가 없었다(도 29g). 본 발명자들은 LTBR 활성의 표현형 특징을 살펴보면 CD3-LTBR 융합이 매칭된 변형되지 않은 CD3 작제물보다 CD54 및 CD74의 전반적으로 더 높은 발현을 초래한다는 것을 관찰하였다(도 29h). NY-ESO-1+ 흑색종 라인 A375와의 공동인큐베이션 시 항원 특이적 반응의 측면에서, CD3-LTBR 융합은 대조군 수준 이상으로 TCR 조작된 T 세포의 활성을 증가시키지 못했다(도 29i). 흥미롭게도, 변형되지 않은 CD3ε 또는 CD3ζ 의 과발현은 전장 LTBR의 과발현보다 정도는 적지만 항원 특이적 반응의 작지만 유의한 증가를 초래하였다. 전반적으로, LTBR-CD3 융합은 아마도 CD3 복합체의 내인성, 고도로 발현된 성분과의 경쟁으로 인해 표현형 및 기능 분석 전반에 걸쳐 천연, 전체 길이 LTBR을 능가하는 데 실패하였다.

[0332] 실시예 14: CD8 복합체의 구성원에 대한 LTBR 신호전달 꼬리 융합.

[0333] 본 발명자들은 NY-ESO-1 표적화 αβ TCR과 함께 전장 LTBR의 공동발현이 조작된 T 세포의 항종양 반응성을 촉진할 뿐만 아니라(WO 2023/279049), LTBR의 세포내 꼬리를 CD19 표적화 CAR에 융합시켜, 4-1BB 및 CD28 디자인 둘 모두를 이용하여, 2개의 독립적인 분자로서 일반 CD19 표적화 CAR 및 LTBR의 공동 발현보다 우수한 표현형 및 기능을 초래한다는 것을 나타내었다.

[0334] 이러한 관찰을 확장하기 위해, LTBR의 세포내 꼬리를 CD8α 또는 CD8β 분자에 융합시켰다(도 30a). CD8α-CD8β 이종이량체는 TCR(예컨대, 본원에서 사용되는 NY-ESO-1 표적화 αβ TCR)과 MHC-I 분자(이러한 경우 HLA-A2)에 의해 제시되는 펩타이드 항원(이러한 경우 NY-ESO-1 유래 펩타이드 SLLMWITQC)의 생산적인 결합에 중요하다.

[0335] [표 13]

[0336]

서열번호	명칭	유형
128	CD8a:LTBR-P2A-puroR	DNA
129	CD8a:LTBR-P2A-puroR	AA
130	CD8b:LTBR-P2A-puroR	DNA
131	CD8b:LTBR-P2A-puroR	AA

[0337] 이러한 실험에서, 내인성 CD8α-CD8β 이종이량체를 발현하는 CD8 T 세포를 NY-ESO-1 표적화 TCR 뿐만 아니라 과발현될 변형 유전자: 대조 유전자 tNGFR, 전장 LTBR, CD8α(야생형 또는 LTBR 신호전달 꼬리와 융합됨) 또는 CD8β(야생형 또는 LTBR 신호전달 꼬리와 융합됨)로 순차적으로 형질도입하였다(도 30b).

[0338] 본 발명자들은 먼저 LTBR 활성의 마커인, CD54 및 CD74의 표면 발현과 주요 전사 인자 TCF1의 세포내 발현을 측정했다. 예상대로, LTBR을 공동발현하는 NY-ESO-1 TCR 형질도입된 T 세포는 대조군 유전자 tNGFR과 비교하여 표면 마커 및 전사 인자 모두의 발현의 현저한 증가를 나타내었다(도 30c 내지 도 30e). CD8-LTBR 융합체로 형질도입된 T 세포는 야생형 대응물과 비교하여 CD54 및 CD74 발현에서 다소의 증가를 나타내었지만 TCF1은 나타내지 않았으며, 이는 LTBR 신호전달이 이러한 작제물에서 적어도 부분적으로 활성임을 나타낸다.

[0339] 마지막으로, 본 발명자들은 조작된 T 세포의 기능적 반응에 대한 CD8-LTBR 융합의 영향을 시험하였다. NY-ESO-1 항원은 다양한 종양 유형에서 발현된다(Thomas 등, NY-ESO-1 Based Immunotherapy of Cancer: Current Perspectives, Front. Immunol., 2018년 5월 1일, Sec. Cancer Immunity and Immunotherapy, 제9권 - 2018). 이 항원에 대한 LTBR 조작된 T 세포의 민감도와 반응 크기를 테스트하기 위해 NY-ESO-1 단백질인 SLLMWITQC에서 파생된 다양한 농도의 면역우성 펩타이드 에피토프를 사용하여 HLA-A2+ 세포주를 펄스했다. T 세포를 펩타이드 제시 세포주와 24시간 공동인큐베이션한 후, 2개의 주요 사이토카인인 IFNɣ 및 IL2의 분비로서 T 세포 반응을 측정하였다(도 30f, 도 30g). 예상대로, 전장 LTBR의 공동발현은 10^{-7} M만큼 낮은 펩타이드 농도에서도 매칭된 대조군 tNGFR보다 항원에 대한 훨씬 더 강한 T 세포 반응을 유도하였으며, LTBR 형질도입된 T 세포는 또한 펩타이드 농도에 대한 민감도가 >3배 증가하였다(IFNɣ 분비에 대한 IC_{50}, LTBR의 경우 6 x 10^{-7} M, tNGFR의 경우 2 x 10^{-6} M). 중요하게도, CD8-LTBR 융합은 또한 측정된 사이토카인 모두에 대해 일치하는 대조군에 비해 반응의 크기를 증가시켰다. 따라서, 본 발명자들은 전장 천연 LTBR에 대한 대안으로 합성 CD8-LTBR 융합의 기능과 유용성을 실증하였다.

[0340] 실시예 15: 형질도입 효율을 개선하기 위한 ORF 라이브러리 벡터 조작

[0341] 이전에 >12,000개의 인간 유전자를 포함하는 풀링된 바코드화 렌티바이러스 라이브러리를 사용하여 주요 T 세포 기능의 새로운 조절자를 발견할 수 있음을 나타내었다(예를 들어, Legut 등, Nature 2022 참조). 본원에서, 본 발명자들은 렌티바이러스 벡터 백본의 조작이 라이브러리 바이러스의 기능적 역가를 크게 증가시켜 접근법의 확장성을 향상시킴을 나타낸다. 개선된 ORF 라이브러리 벡터(서열번호 132)는 형질도입 효율 측면에서 원래 벡터보다 >5배 증가를 나타내었으며, 이는 50 ul 렌티바이러스로 ~30% 형질도입 속도(풀링된 스크리닝에 바람직함)에 도달하는 것을 가능하게 하였다(도 31). 예상대로 ORF 라이브러리가 없는 조작된 벡터 백본은 더 작은 크기로 인해 훨씬 더 높은 형질도입 효율을 나타내었다.

[0342] *참고문헌*

[0343] 1. Abramson, J. S. 등 Transcend NHL 001: immunotherapy with the CD19-directed CAR T-cell product JCAR017 results in high complete response rates in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 128, 4192-4192 (2016).

[0344] 2. Shifrut, E. 등 Genome-wide CRISPR screens in primary human T cells reveal key regulators of immune function. *Cell* 175, 1958-1971 (2018).

[0345] 3. Dong, M. B. 등 Systematic immunotherapy target discovery using genome-scale in vivo CRISPR screens in CD8 T cells. *Cell* 178, 1189-1204 (2019).

[0346] 4. Chen, Z. 등 In vivo CD8+ T cell CRISPR screening reveals control by Fli1 in infection and cancer. *Cell* 184, 1262-1280 (2021).

[0347] 5. Kabelitz, D., Serrano, R., Kouakanou, L., Peters, C. & Kalyan, S. Cancer immunotherapy with γδ T cells: many paths ahead of us. *Cell. Mol. Immunol.* 17, 925-939 (2020).

[0348] 6. Munshi, N. C. 등 Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 384, 705-716 (2021).

[0349] 7. Fraietta, J. A. 등 Determinants of response and resistance to CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Nat. Med.* 24, 563-571 (2018).

[0350] 8. Singer, M. 등 A distinct gene module for dysfunction uncoupled from activation in tumor-infiltrating T cells. *Cell* 166, 1500-1511 (2016).

[0351] 9. Gurusamy, D. 등 Multi-phenotype CRISPR-Cas9 screen identifies p38 kinase as a target for adoptive immunotherapies. *Cancer Cell* 37, 818-833 (2020).

[0352] 10. Legut, M., Dolton, G., Mian, A. A., Ottmann, O. G. & Sewell, A. K. CRISPR-mediated TCR replacement generates superior anticancer transgenic T cells. *Blood* 131, 311-322 (2018).

[0353] 11. Ren, J. 등 Multiplex genome editing to generate universal CAR T cells resistant to PD1 inhibition. *Clin. Cancer Res.* 23, 2255-2266 (2017).

[0354] 12. Wagner, D. L. 등 High prevalence of *Streptococcus pyogenes* Cas9-reactive T cells within the adult human population. *Nat. Med.* 25, 242-248 (2019).

[0355] 13. Wu, X. 등 Genome-wide binding of the CRISPR endonuclease Cas9 in mammalian cells. *Nat. Biotechnol.* 32, 670-676 (2014).

[0356] 14. Sack, L. M. 등 Profound tissue specificity in proliferation control underlies cancer drivers and aneuploidy patterns. *Cell* 173, 499-514 (2018).

[0357] 15. Yuan, J. 등 CTLA-4 blockade enhances polyfunctional NY-ESO-1 specific T cell responses in metastatic melanoma patients with clinical benefit. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 105, 20410-20415 (2008).

[0358] 16. Sommermeyer, D. 등 Chimeric antigen receptor-modified T cells derived from defined CD8+ and CD4+ subsets confer superior antitumor reactivity in vivo. *Leukemia* 30, 492-500 (2016).

[0359] 17. Fischer, A. M., Katayama, C. D., Pagès, G., Pouysségur, J. & Hedrick, S. M. The role of Erk1 and

Erk2 in multiple stages of T cell development. *Immunity* 23, 431-443 (2005).

[0360] 18. Lipp, A. M. 등 Lck mediates signal transmission from CD59 to the TCR/CD3 pathway in Jurkat T cells. *PLoS One* 9, e85934 (2014).

[0361] 19. Ma, X. 등 Interleukin-23 engineering improves CAR T cell function in solid tumors. *Nat. Biotechnol.* 38, 448-459 (2020).

[0362] 20. Seo, H. 등 BATF and IRF4 cooperate to counter exhaustion in tumor-infiltrating CAR T cells. *Nat. Immunol.* 22, 983-995 (2021).

[0363] 21. Jamali, A. 등 Highly efficient and selective CAR-gene transfer using CD4- and CD8-targeted lentiviral vectors. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 13, 371-379 (2019).

[0364] 22. Stoeckius, M. 등 Simultaneous epitope and transcriptome measurement in single cells. *Nat. Methods* 14, 865-868 (2017).

[0365] 23. Mimitou, E. P. 등 Multiplexed detection of proteins, transcriptomes, clonotypes and CRISPR perturbations in single cells. *Nat. Methods* 16, 409-412 (2019).

[0366] 24. Gil-Yarom, N. 등 CD74 is a novel transcription regulator. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 114, 562-567 (2017).

[0367] 25. Ataide, M. A. 등 BATF3 programs CD8+ T cell memory. *Nat. Immunol.* 21, 1397-1407 (2020).

[0368] 26. Katagiri, T., Kameda, H., Nakano, H. & Yamazaki, S. Regulation of T cell differentiation by the AP-1 transcription factor JunB. *Immunol.* Med. 44, 197-203 (2021).

[0369] 27. Zhao, X., Shan, Q. & Xue, H.-H. TCF1 in T cell immunity: a broadened frontier. *Nat. Rev. Immunol.* https://doi.org/10.1038/s41577-021-00563-6 (2021).

[0370] 28. Sudhamsu, J. 등 Dimerization of LTβR by LTα1β2 is necessary and sufficient for signal transduction. *Proc. Natl Acad. Sci USA* 110, 19896-19901 (2013).

[0371] 29. Li, C. 등 Structurally distinct recognition motifs in lymphotoxin-β receptor and CD40 for tumor necrosis factor receptor-associated factor (TRAF)-mediated signaling. *J. Biol. Chem.* 278, 50523-50529 (2003).

[0372] 30. Wu, M.-Y., Wang, P.-Y., Han, S.-H. & Hsieh, S.-L. The cytoplasmic domain of the lymphotoxin-β receptor mediates cell death in HeLa cells. *J. Biol. Chem.* 274, 11868-11873 (1999).

[0373] 31. Macian, F. NFAT proteins: key regulators of T-cell development and function. *Nat. Rev. Immunol.* 5, 472-484 (2005).

[0374] 32. Dejardin, E. 등 The lymphotoxin-β receptor induces different patterns of gene expression via two NF-κB pathways. *Immunity* 17, 525-535 (2002).

[0375] 33. Saoulli, K. 등 CD28-independent, TRAF2-dependent costimulation of resting T cells by 4-1BB ligand. *J. Exp. Med.* 187, 1849-1862 (1998).

[0376] 34. Thommen, D. S. & Schumacher, T. N. T cell dysfunction in cancer. *Cancer Cell* 33, 547-562 (2018).

[0377] 35. Roth, T. L. 등 Pooled knockin targeting for genome engineering of cellular immunotherapies. *Cell* 181, 728-744 (2020).

[0378] 36. VanArsdale, T. L. 등 Lymphotoxin- receptor signaling complex: role of tumor necrosis factor receptor-associated factor 3 recruitment in cell death and activation of nuclear factor B. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 94, 2460-2465 (1997).

[0379] 37. Yilmaz, Z. B. 등 Quantitative dissection and modeling of the NF-κB p100-p105 module reveals interdependent precursor proteolysis. *Cell Rep.* 9, 1756-1769 (2014).

[0380] 38. Hu, B. 등 Augmentation of antitumor immunity by human and mouse CAR T cells secreting IL-18. *Cell*

Rep. 20, 3025-3033 (2017).

[0381] 39. Yeku, O. O., Purdon, T. J., Koneru, M., Spriggs, D. & Brentjens, R. J. Armored CAR T cells enhance antitumor efficacy and overcome the tumor microenvironment. *Sci. Rep.* 7, 10541 (2017).

[0382] 40. Lynn, R. C. 등 c-Jun overexpression in CAR T cells induces exhaustion resistance. *Nature* 576, 293-300 (2019).

[0383] 41. Schmiedel, B. J. 등 Impact of genetic polymorphisms on human immune cell gene expression. *Cell* 175, 1701-1715 (2018).

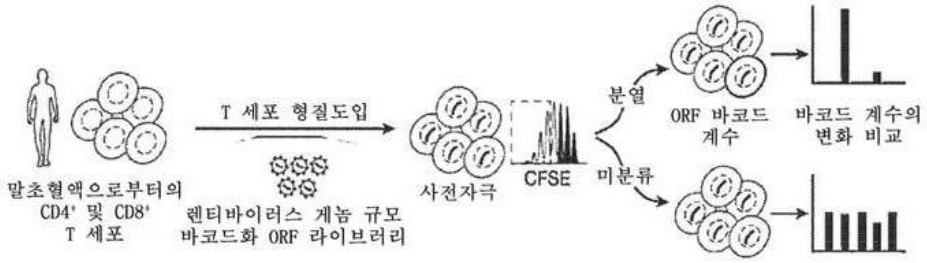
[0384] 42. Legut 등, A genome-scale screen for synthetic drivers of T cell proliferation. *Nature* 603, 728-723 (2022년 3월).

[0385] 43. Theruvath 등, Locoregionally administered B7-H3-targeted CAR T cells for treatment of atypical teratoid/rhaboid tumors. *Nature Medicine* 26, 712-719 (2020년 4월).

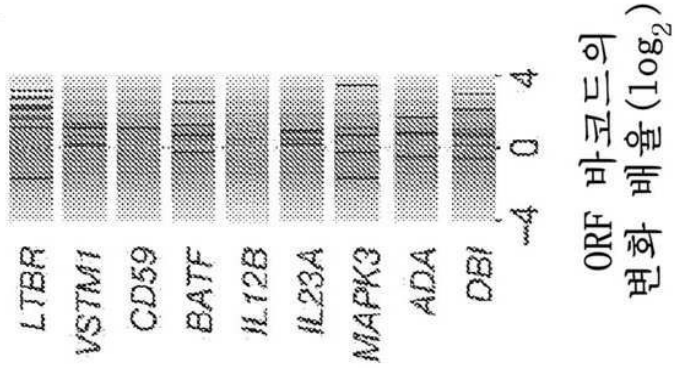
[0386] 본 명세서에서 인용된 모든 문헌이 인용방식에 의해 본원에 원용된다. 2022년 3월 15일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 제63/320,100호는 인용방식에 의해 본원에 원용된다. 본 발명은 특정 실시양태를 참조하여 설명되었지만, 본 발명의 사상을 벗어남이 없이 수정이 이루어질 수 있음을 이해할 것이다. 이러한 변형은 첨부된 청구범위의 범위 내에 속하는 것으로 의도된다.

도면

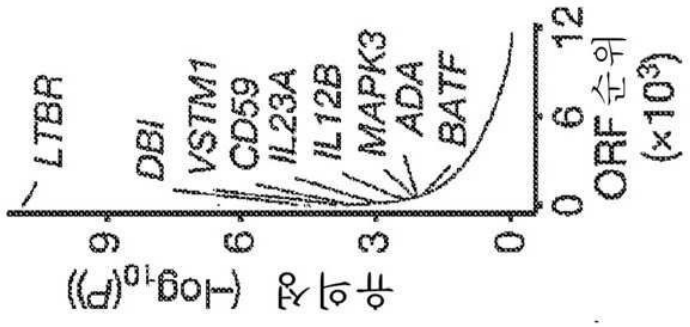
도면1a



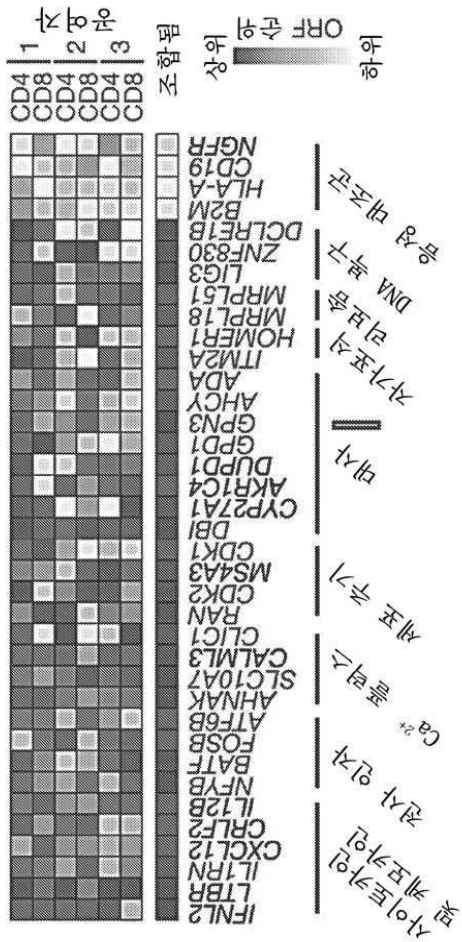
도면1b



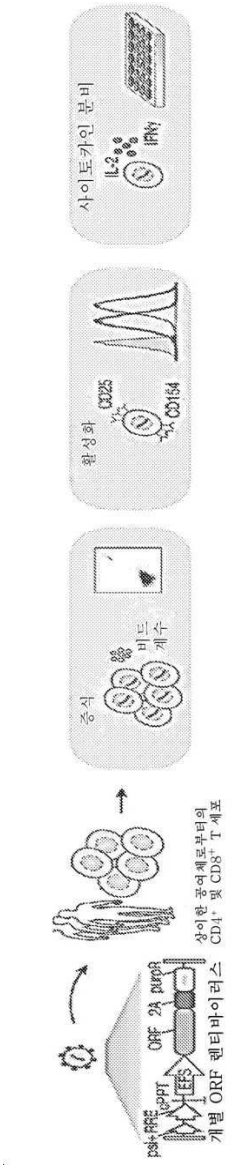
도면1c


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

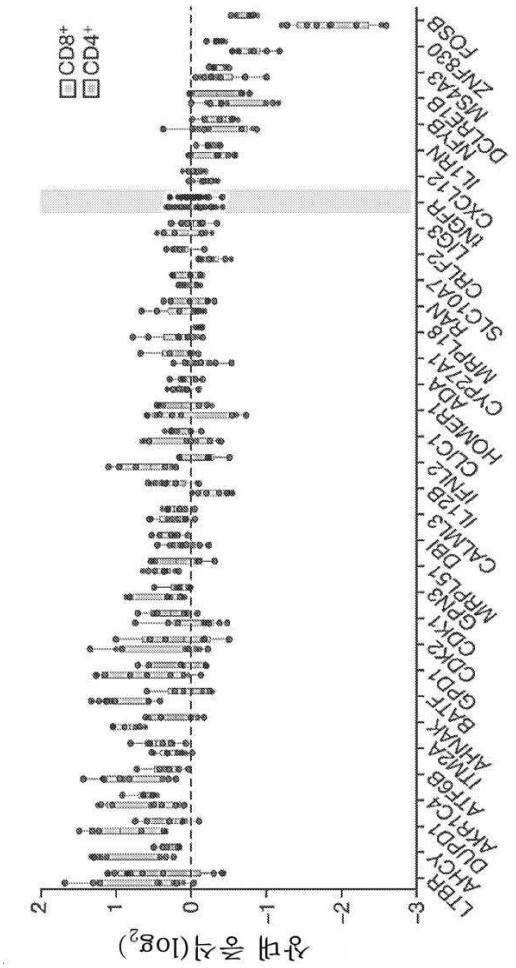
도면1d


CD4
CD8
CD4
CD8
CD4
CD8
1
2
3
공통군
조합됨
상위
ORF 순위
하위
IFNL2
LTBR
IL1RN
CXCL12
CRLF2
IL12B
NFYB
BATF
FOSB
ATF6B
AHNAK
SLC10A7
CALML3
CLIC1
RAN
CDK2
MS4A3
CDK1
DBI
CYP27A1
AKR1C4
DUPD1
GPD1
GPN3
AHCY
ADA
ITM2A
HOMER1
MRPL18
MRPL51
LIG3
ZNF830
DCLRE1B
B2M
HLA-A
CD19
NGFR
사이토카인 및 케모카인
전사 인자
Ca2+ 플럭스
세포 주기
대사
자가포식
리보솜
DNA 복구
항상 대조군

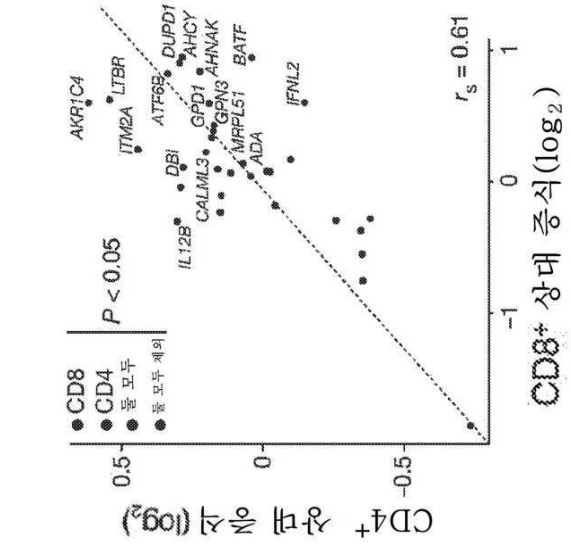
도면2a


개별 ORF 렌티바이러스
psi+RRE
cPPT
IEFS
ORF 2A puro
상이한 공여체로부터의
CD4+ 및 CD8+ T 세포
증식
비드 제거
활성화
CD25
CD154
사이토카인 분비
IL-2
IFNγ

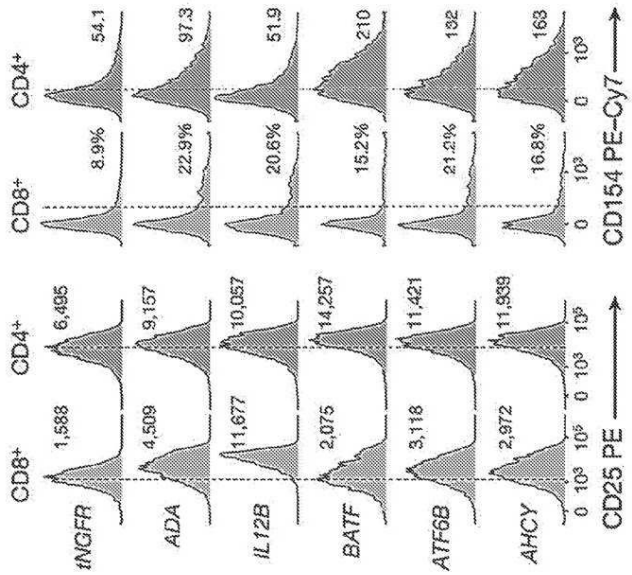
도면2b


CD8+
CD4+
상대 중식 (log2)
2
1
0
-1
-2
-3
LTBR
AHCY
DUPD1
AKR1C4
ATP6B
ITM2A
AHNAK
BATF
GPD1
CDK2
CDK1
GPN3
MRPL51
DBI
CALML3
IL12B
IFNL2
CLIC1
HOMER1
ADA
CYP27A1
MRPL18
RAN
SLC10A7
CRLF2
LIG3
IL1RN
CXCL12
NFKB
DCLRE1B
MS4A3
ZNF830
FOSB

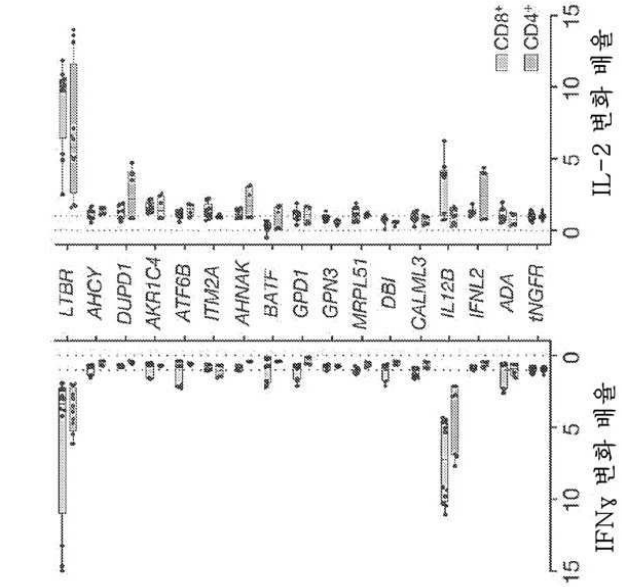
도면2c


CD8
CD4
둘 모두
둘 모두 제외
P < 0.05
AKR1C4
LTBR
ITM2A
ATP6B
DUPD1
AHCY
AHNAK
BATF
GPD1
GPN3
MRPL51
IFNL2
DBI
ADA
CALML3
IL12B
rs = 0.61
CD4+ 상대 중식 (log2)
CD8+ 상대 중식 (log2)
0.5
0
-0.5
-1
0
1

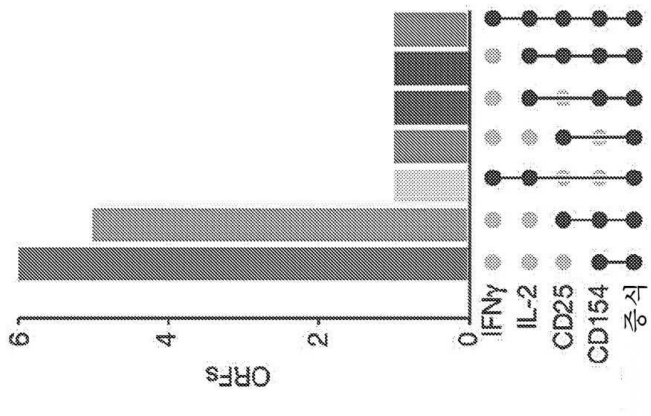
도면2d


CD8+
CD4+
1,588
6,495
4,509
9,157
11,677
10,057
2,075
14,257
3,118
11,421
2,972
11,939
tNGFR
ADA
IL12B
BATF
ATF6B
AHCY
8.9%
54.1
22.9%
97.3
20.6%
51.9
15.2%
210
21.2%
182
16.8%
163
CD25 PE
CD154 PE-Cy7

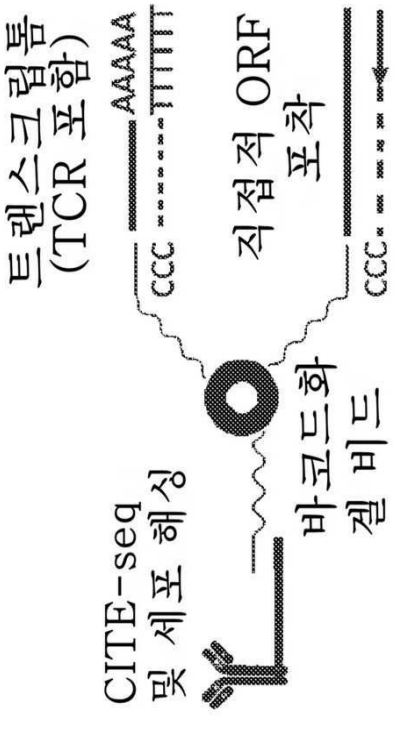
도면2e


LTBR
AHCY
DUPD1
AKR1C4
ATF6B
ITM2A
AHNAK
BATF
GPD1
GPN3
MRPL51
DBI
CALML3
IL12B
IFNL2
ADA
tNGFR
CD8+
CD4+
IFNγ 변화 배율
IL-2 변화 배율

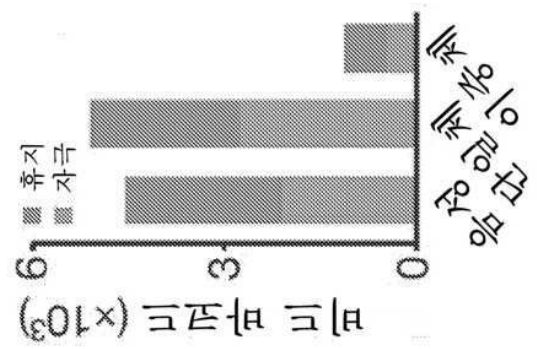
도면2f


ORFs
6
4
2
0
IFNγ
IL-2
CD25
CD154
증식

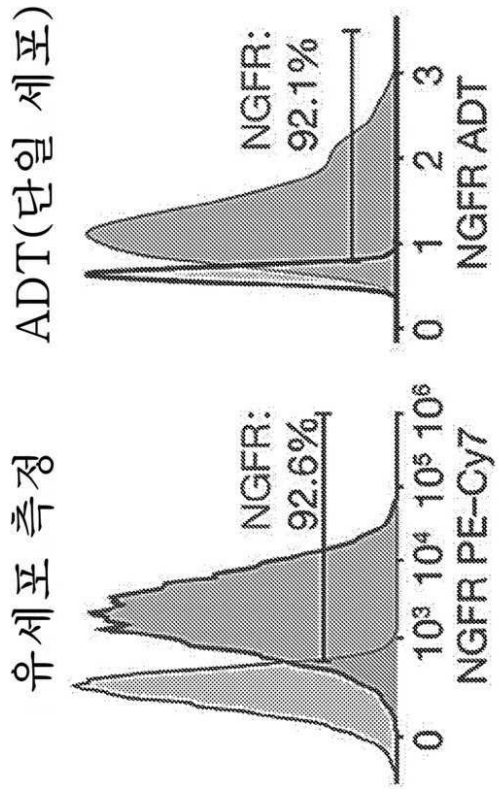
도면3a


트랜스크립톰
(TCR 포함)
AAAAA
TTTTT
CCC
CCC
직접적 ORF
포착
CITE-seq
및 세포 해싱
바코드화
겔 비드

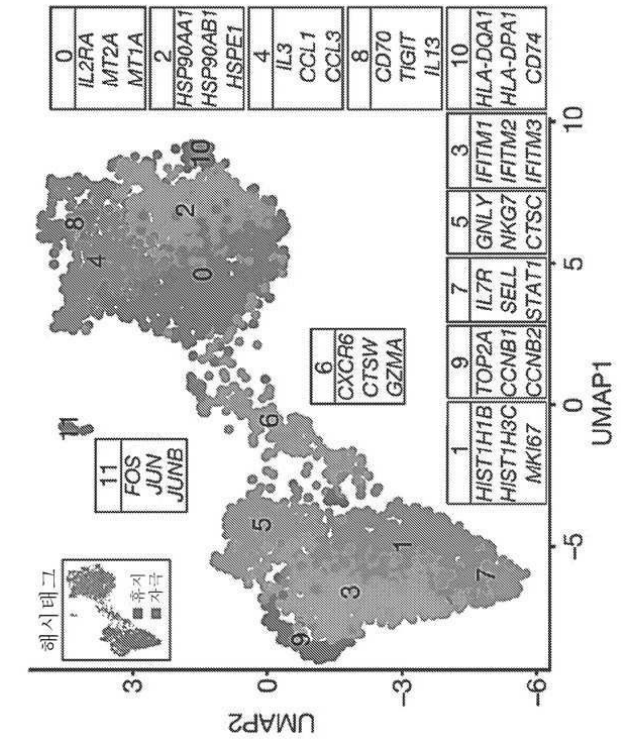
도면3b


휴지
자극
6
3
0
(x10³)

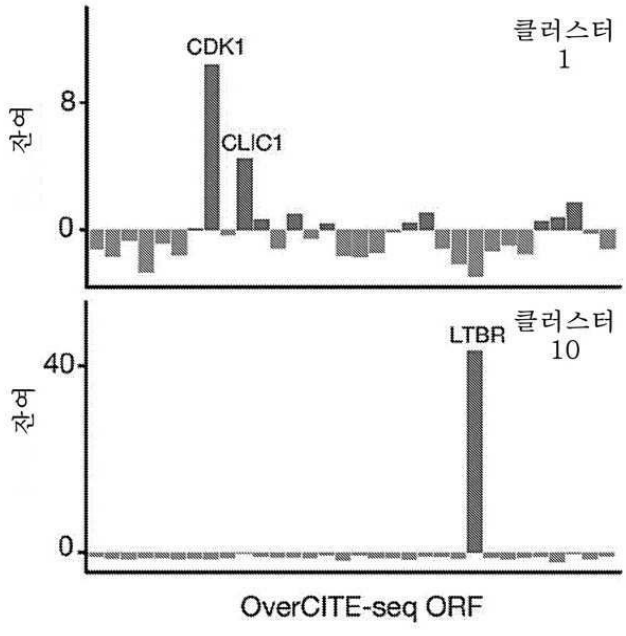
도면3c


유세포 측정
ADT(단일 세포)
NGFR:
92.6%
NGFR:
92.1%
0
10³ 10⁴ 10⁵ 10⁶
NGFR PE-Cy7
0 1 2 3
NGFR ADT

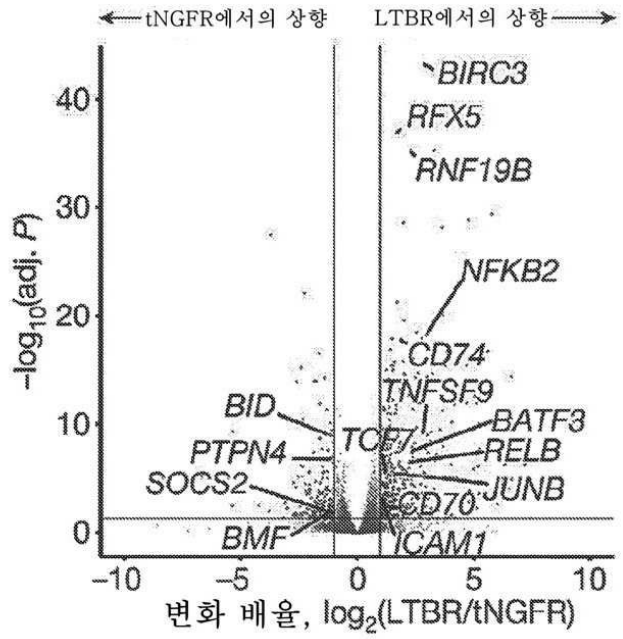
도면3d


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

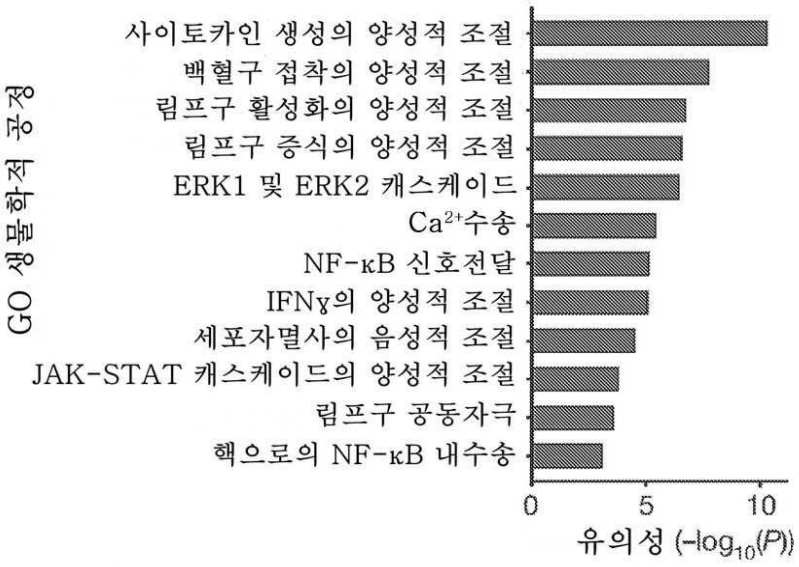
도면3e


클러스터
1
CDK1
CLIC1
잔여
클러스터
10
LTBR
잔여
OverCITE-seq ORF

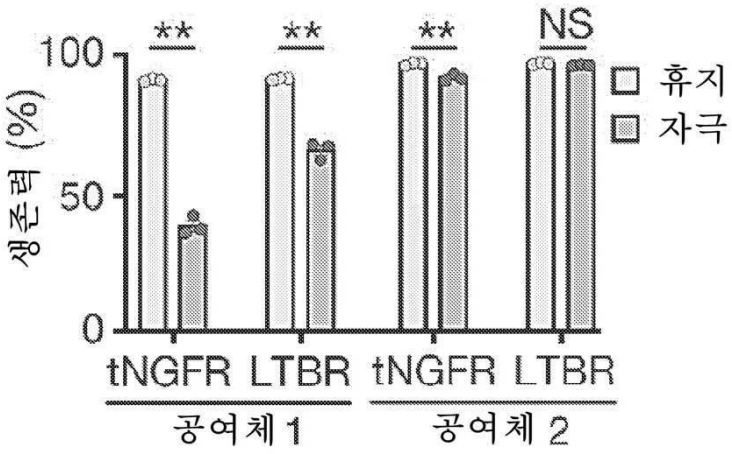
도면4a


tNGFR에서의 상향
LTBR에서의 상향
BIRC3
RFX5
RNF19B
NFKB2
CD74
TNFSF9
BATF3
RELB
JUNB
CD70
ICAM1
BID
PTPN4
SOCS2
BMF
TCF7
40
30
20
10
0
−10
−5
0
5
10
−log10(adj. P)
변화 배율, log2(LTBR/tNGFR)

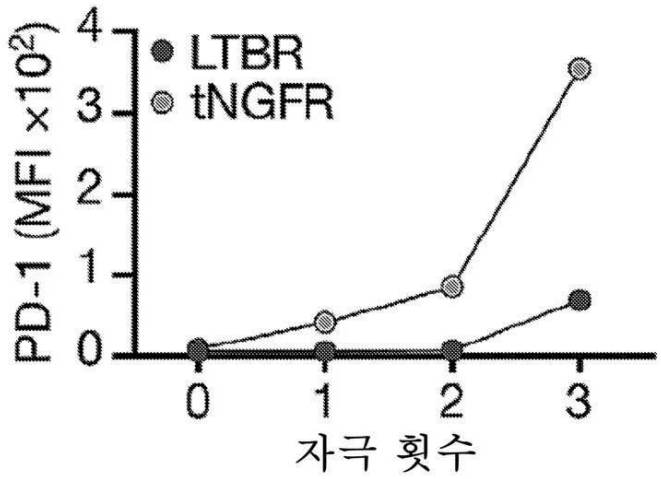
도면4b


사이토카인 생성의 양성적 조절
백혈구 접착의 양성적 조절
림프구 활성화의 양성적 조절
림프구 증식의 양성적 조절
ERK1 및 ERK2 캐스케이드
Ca2+수송
NF-κB 신호전달
IFNγ의 양성적 조절
세포자멸사의 음성적 조절
JAK-STAT 캐스케이드의 양성적 조절
림프구 공동자극
핵으로의 NF-κB 내수송
GO 생물학적 공정
0
5
10
유의성 (−log10(P))

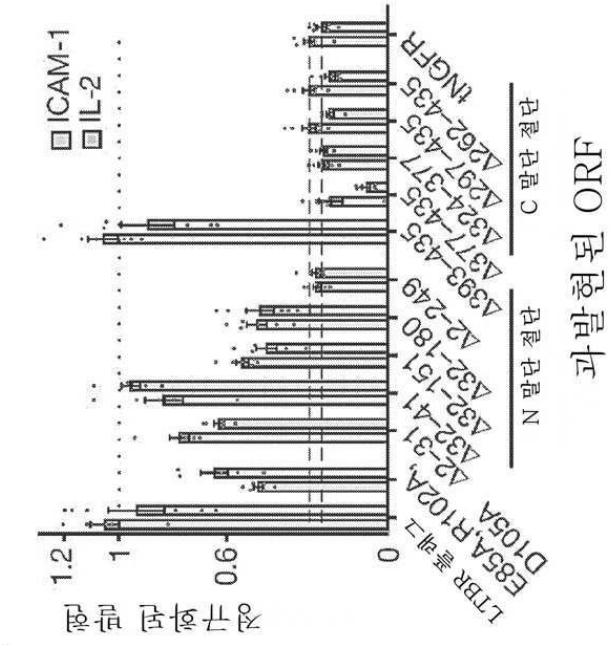
도면4c


**
**
**
NS
100
50
0
생존력 (%)
휴지
자극
tNGFR LTBR tNGFR LTBR
공여체 1
공여체 2

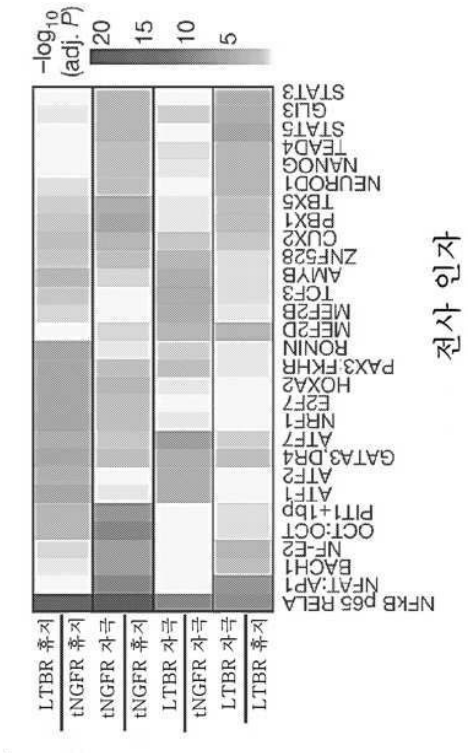
도면4d


4
3
2
1
0
PD-1 (MFI x10²)
LTBR
tNGFR
0
1
2
3
자극 횟수

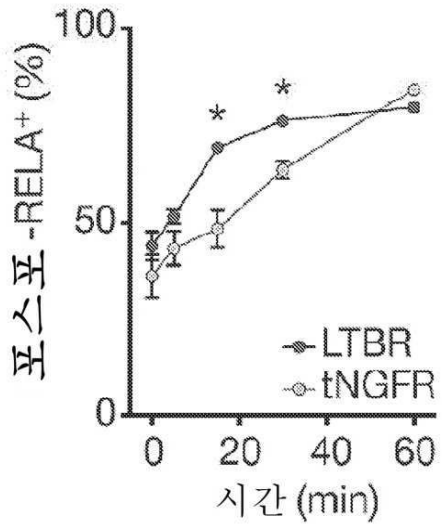
도면4e


ICAM-1
IL-2
정규화된 발현
1.2
1
0.6
0
LTBR 훑게그
E85A,R102A,D105A
Δ2-31
Δ32-41
Δ32-151
Δ32-180
Δ2-249
Δ393-435
Δ377-435
Δ324-435
Δ297-377
Δ262-435
tNGFR
N 말단 절단
C 말단 절단
과발현된 ORF

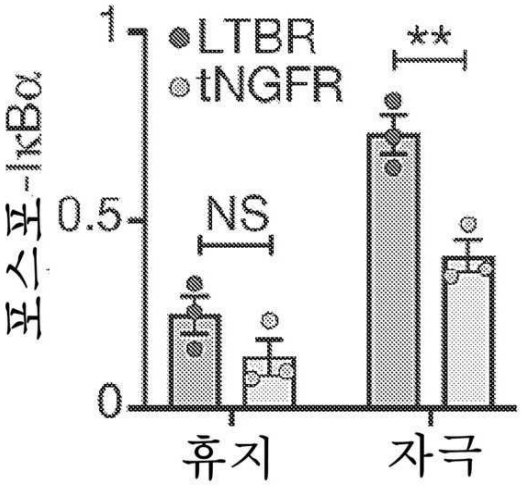
도면4f


−log10 (adj. P)
20
15
10
5
NFKB p65 RELA
NFAT:AP1
BACH1
NF-E2
OCT:OCT
PIT1+1bp
ATF1
ATF2
GATA3.DR4
ATF7
NRF1
E2F7
HOXA2
PAX3.FKHR
RONIN
MEF2D
MEF2B
TCF3
AMYB
ZNF528
CUX2
PBX1
TBX5
NEUROD1
NANOG
TEAD4
STAT5
GLI3
STAT3
LTBR 휴지
tNGFR 휴지
tNGFR 자극
LTBR 휴지
LTBR 자극
tNGFR 자극
LTBR 자극
LTBR 휴지
전사 인자

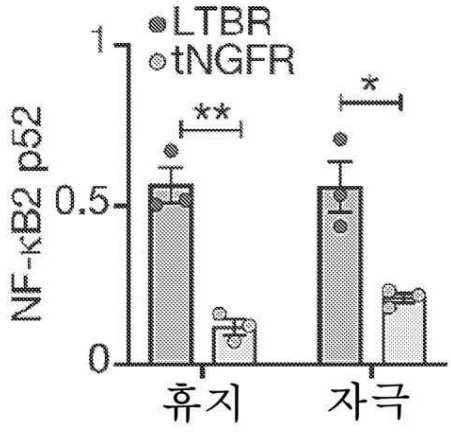
도면4g



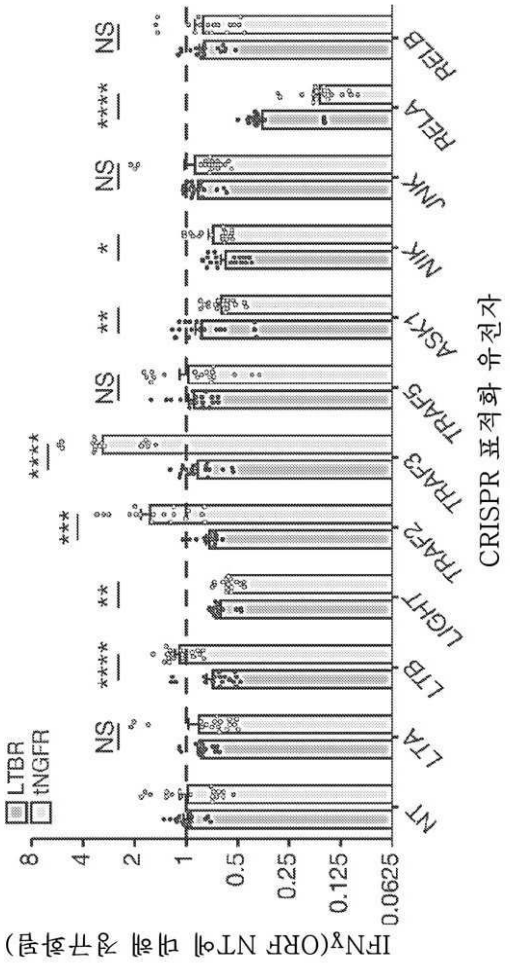
도면4h



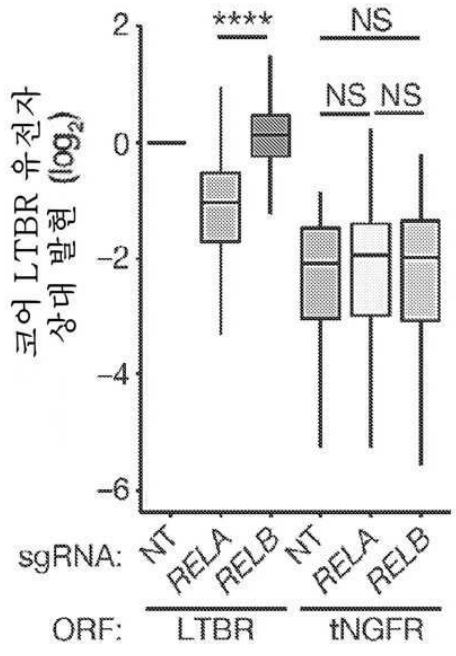
도면4i



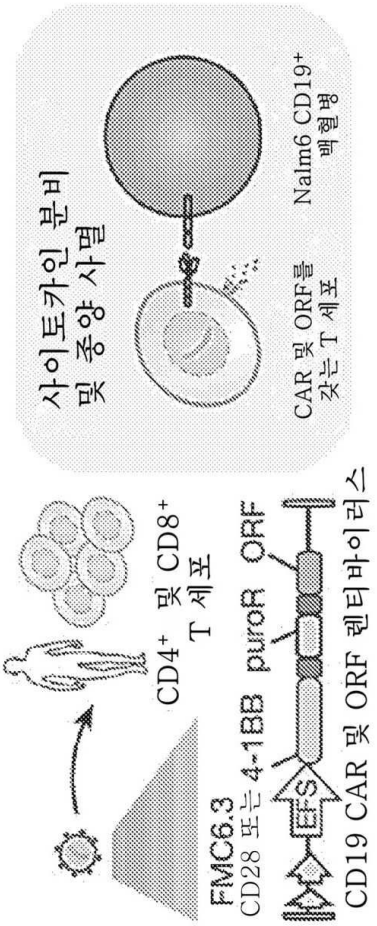
도면4j


IFNγ(ORF NT에 대해 정규화됨)
8
4
2
1
0.5
0.25
0.125
0.0625
LTBR
tNGFR
NT
LTA
LTB
LIGHT
TRAF2
TRAF3
TRAF5
ASK1
NIK
JNK
RELA
RELB
CRISPR 표적화 유전자
NS
****
NS
**
*
NS
**
***
****
NS

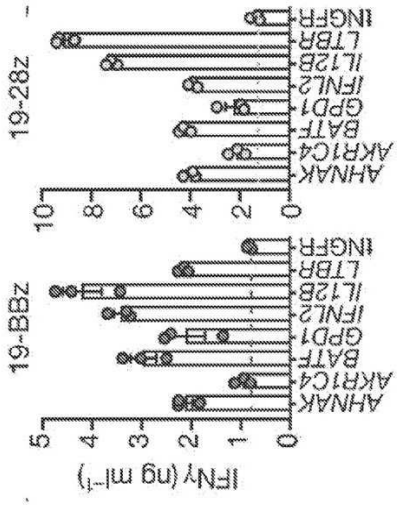
도면4k


코어 LTBR 유전자
상대 발현 (log2)
2
0
-2
-4
-6
****
NS
NS NS
sgRNA:
NT
RELA
RELB
NT
RELA
RELB
ORF:
LTBR
tNGFR

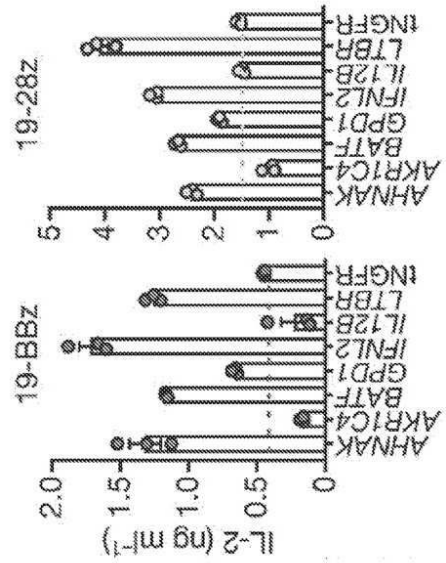
도면5a


사이토카인 분비
및 종양 사멸
CAR 및 ORF를
갖는 T 세포
Nalm6 CD19+
백혈병
CD4+ 및 CD8+
T 세포
FMC6.3
CD28 또는 4-1BB
puroR
ORF
EFS
CD19 CAR 및 ORF 렌티바이러스

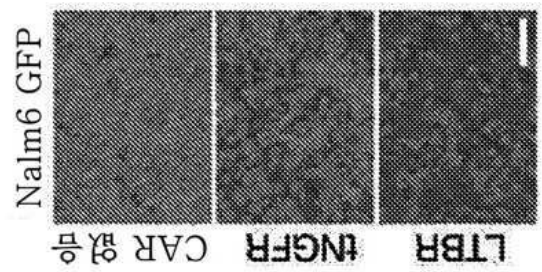
도면5b


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

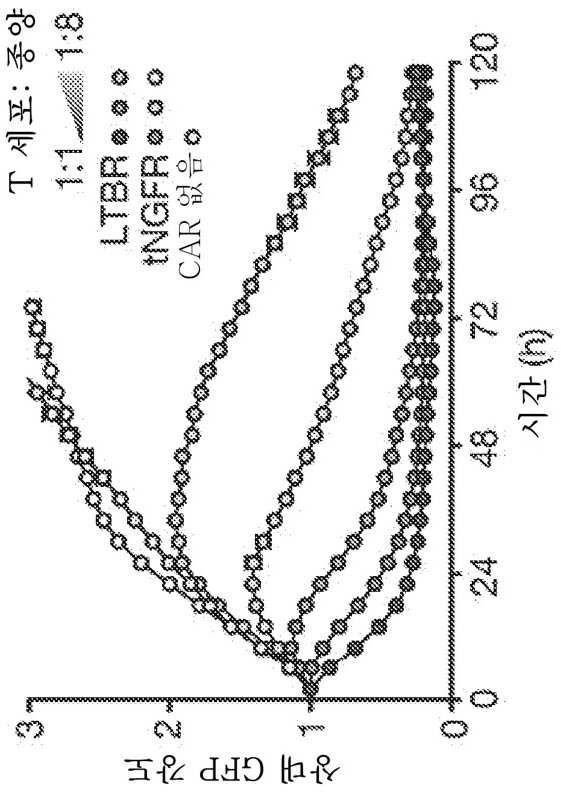
도면5c


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

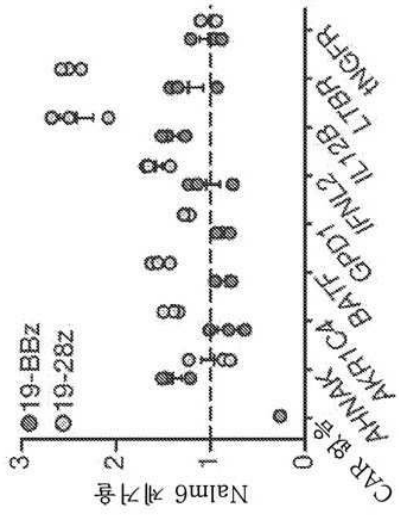
도면5d


Nalm6 GFP
CAR 없음
tNGFR
LTBR

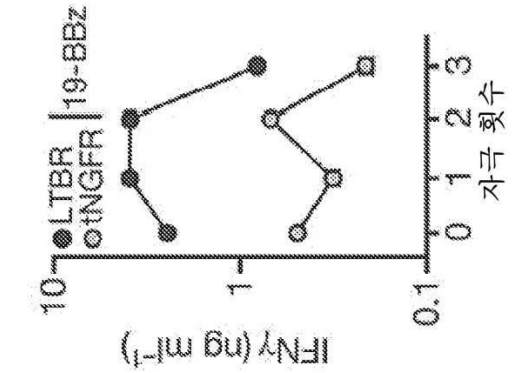
도면5e


T 세포: 종양
1:1
1:8
LTBR
tNGFR
CAR 없음
상대 GFP 강도
시간 (h)
0
24
48
72
96
120
1
2
3

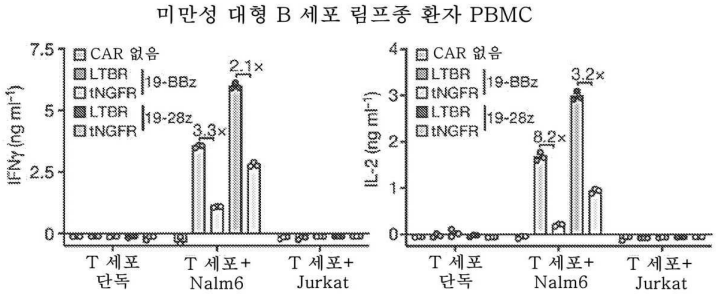
도면5f


19-BBz
19-28z
NalM6 세포율
CAR 없음
AHNAK
AKR1C4
BATF
GPD1
IFNL2
IL12B
LTBR
tNGFR
0
1
2
3

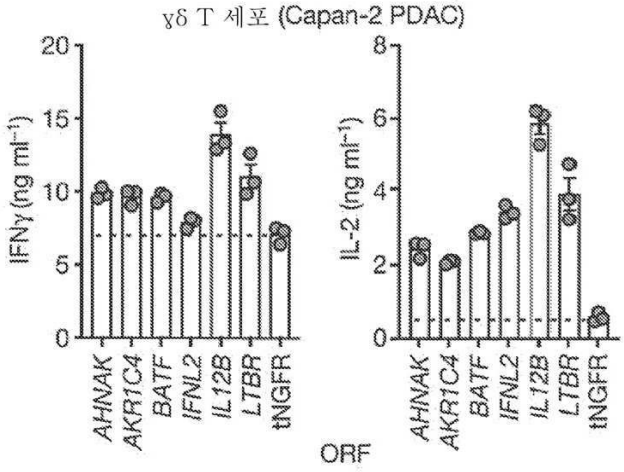
도면5g



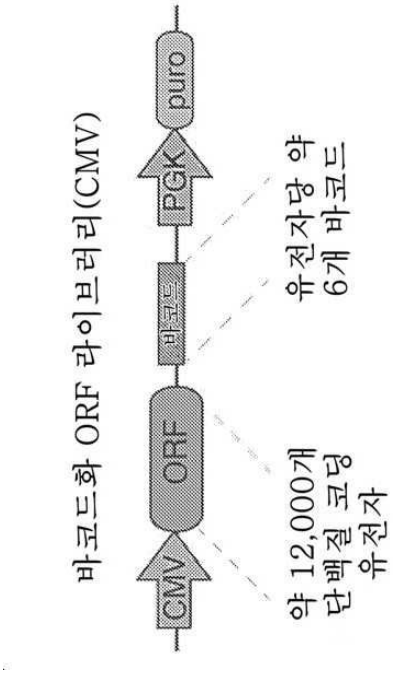
도면5h



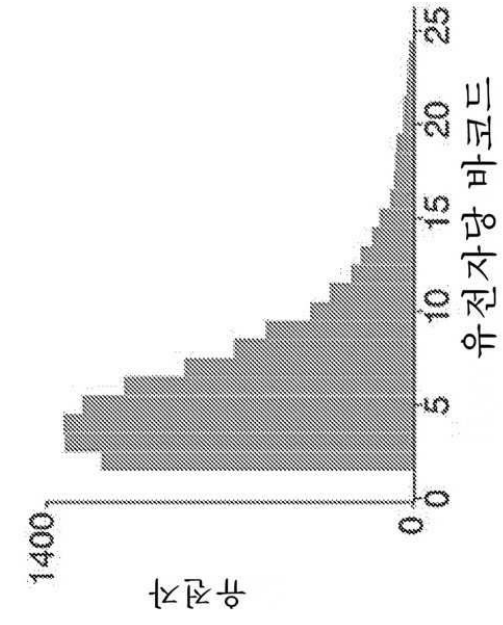
도면5i



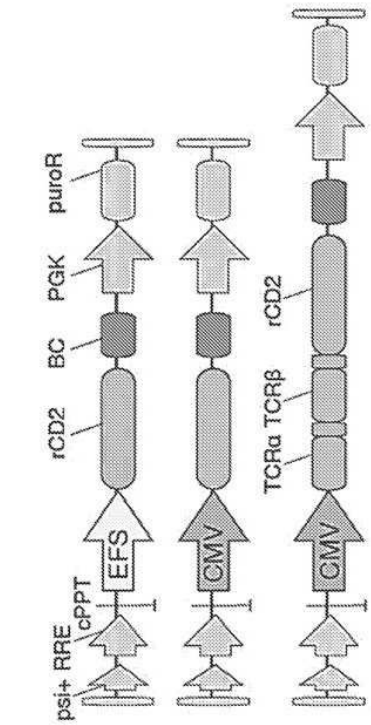
도면6a


바코드화 ORF 라이브러리(CMV)
CMV
ORF
바코드
PGK
puro
약 12,000개
단백질 코딩
유전자
유전자당 약
6개 바코드

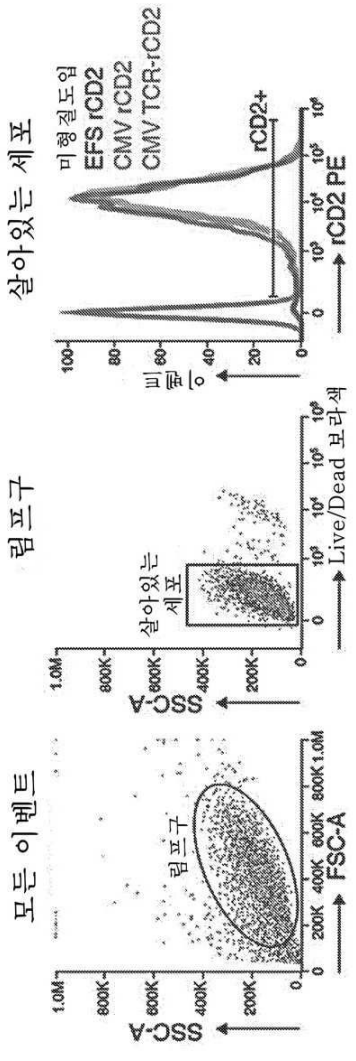
도면6b


유전자
1400
0
0
5
10
15
20
25
유전자당 바코드

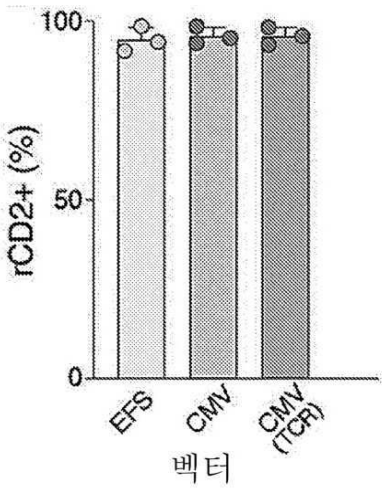
도면6c



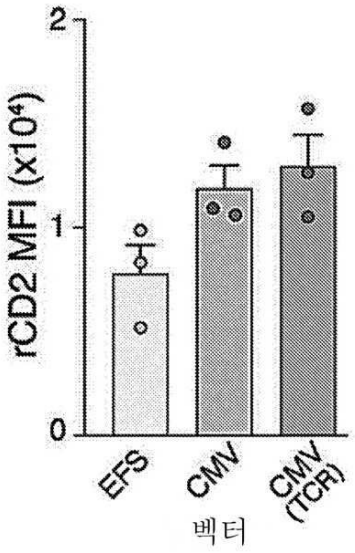
도면6d


모든 이벤트
림프구
SSC-A
FSC-A
살아있는 세포
Live/Dead 보라색
미 형질도입
EFS rCD2
CMV rCD2
CMV TCR-rCD2
rCD2+
rCD2 PE
세포 수

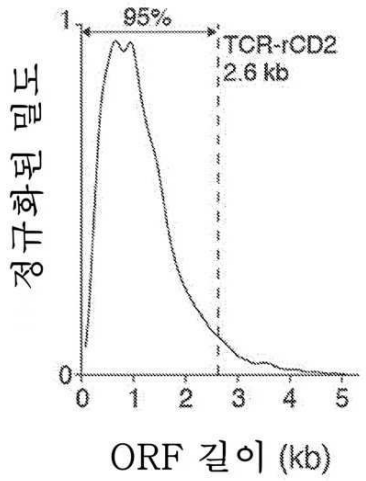
도면6e


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

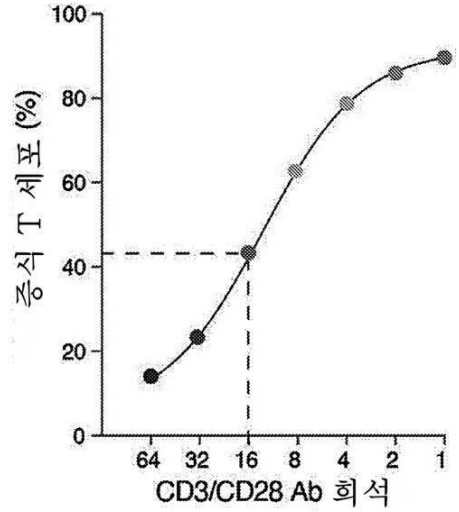
도면6f


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

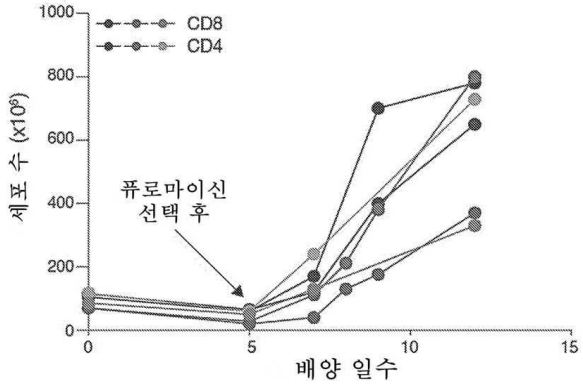
도면6g


정규화된 밀도
1
0
95%
TCR-rCD2
2.6 kb
0 1 2 3 4 5
ORF 길이 (kb)

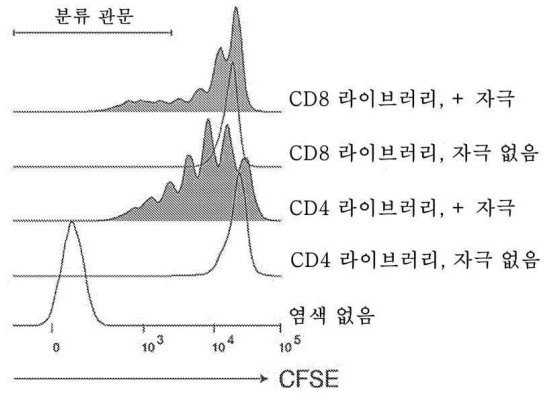
도면6h



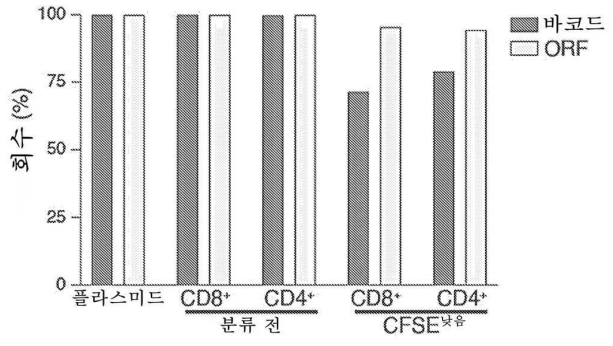
도면6i



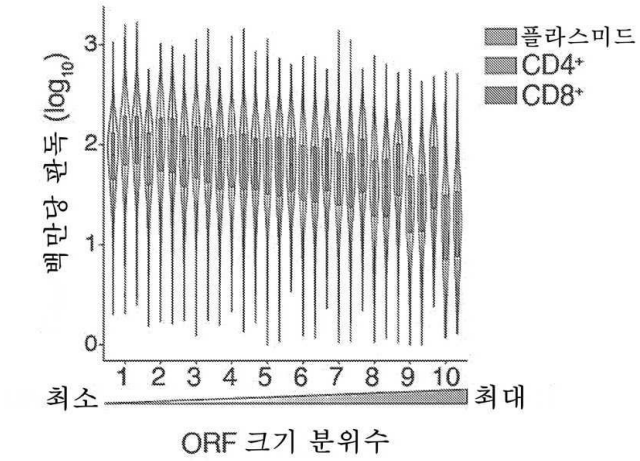
도면6j



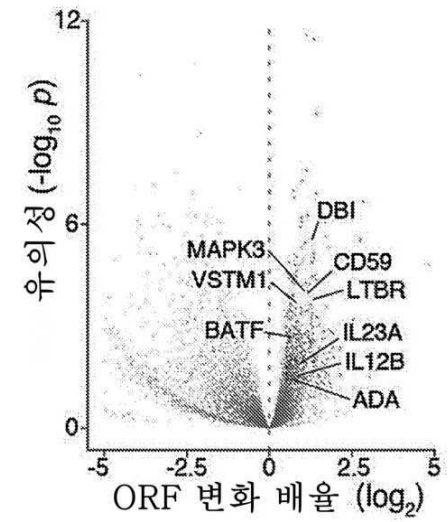
도면6k



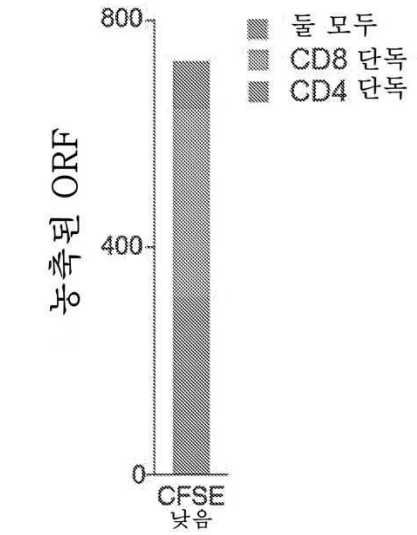
도면6l



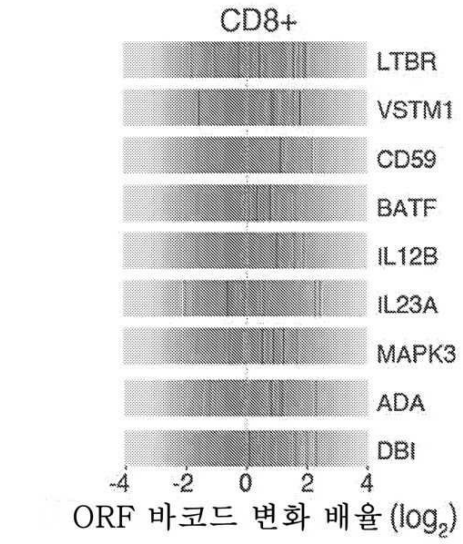
도면6m



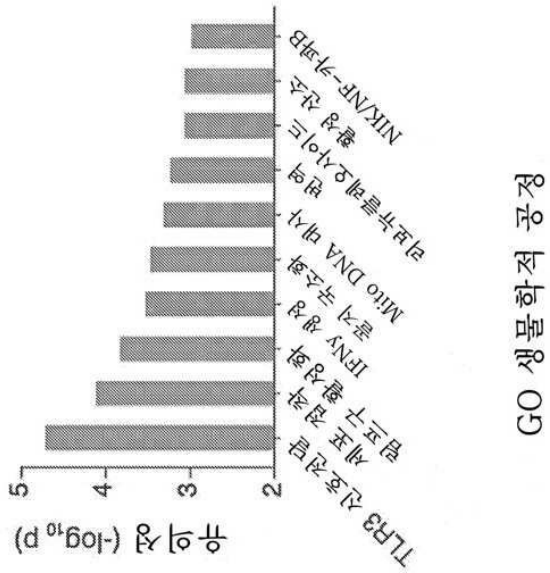
도면6n


800
400
0
농축된 ORF
둘 모두
CD8 단독
CD4 단독
CFSE
낮음

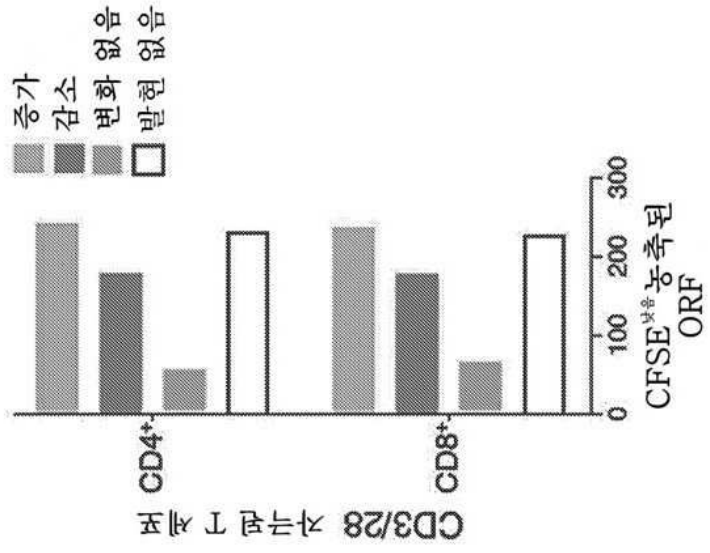
도면6o


CD8+
LTBR
VSTM1
CD59
BATF
IL12B
IL23A
MAPK3
ADA
DBI
-4
-2
0
2
4
ORF 바코드 변화 배율 (log2)

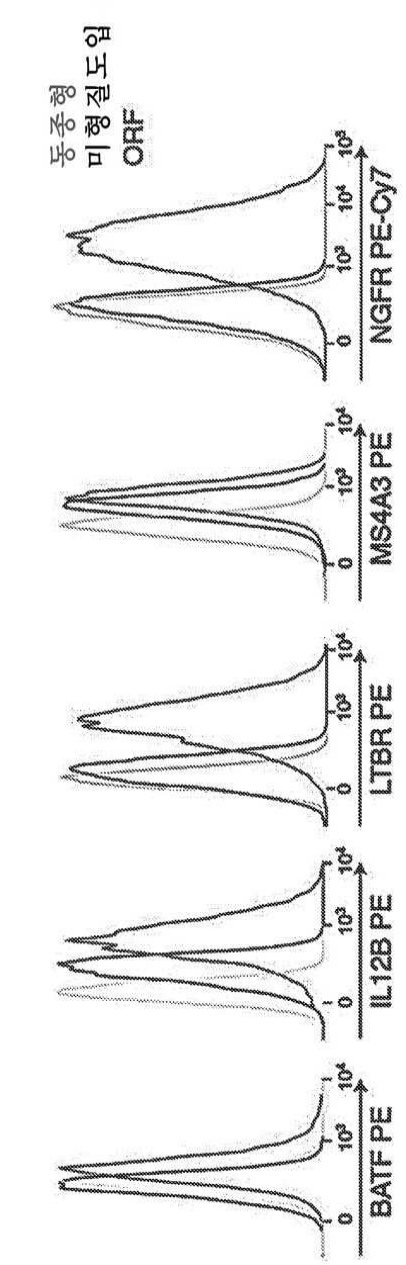
도면6p


GO 생물학적 공정
유의성 ($-\log_{10} p$)
5
4
3
2
TLR3 신호전달
세포 증식 조절
림프구 활성화
IFNγ 생성
RNA 중합효소 II
Mito DNA 대사
편성
리보뉴클레오사이드
활성 산소
NIK/NF-카파B

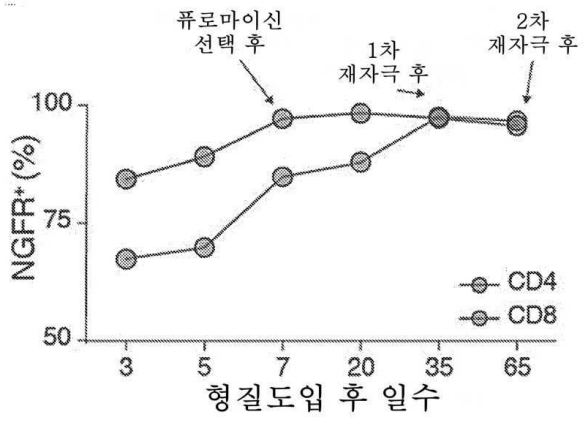
도면6q


증가
감소
변화 없음
발현 없음
CD3/28 자극된 T 세포
CD4+
CD8+
0
100
200
300
CFSE 낮음 농축된
ORF

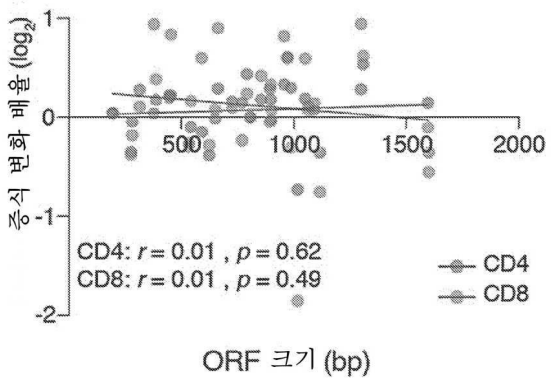
도면7a


동종형
미 형질도입
ORF
NGFR PE-Cy7
MS4A3 PE
LTBR PE
IL12B PE
BATF PE
0
10^3
10^4

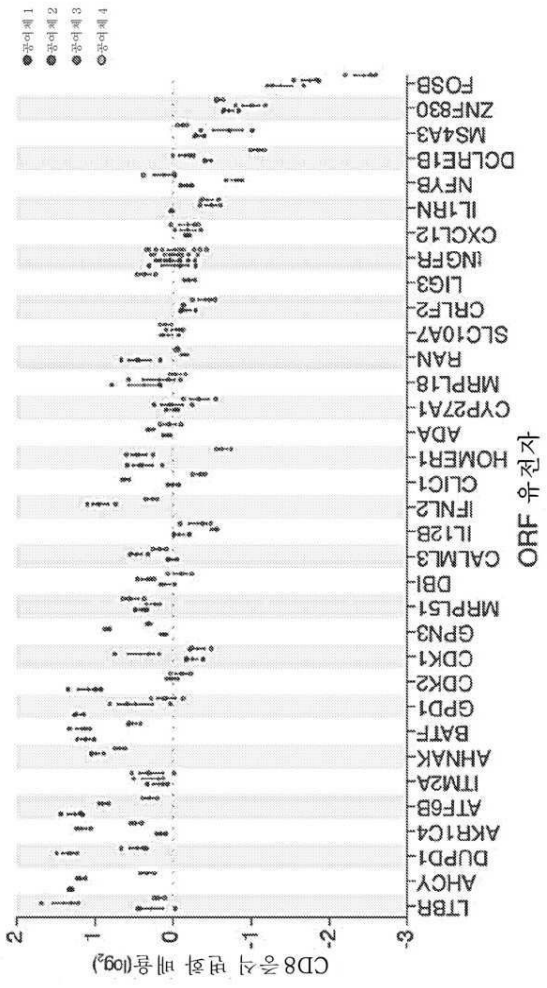
도면7b


퓨로마이신
선택 후
1차
재자극 후
2차
재자극 후
NGFR+ (%)
100
75
50
CD4
CD8
3
5
7
20
35
65
형질도입 후 일수

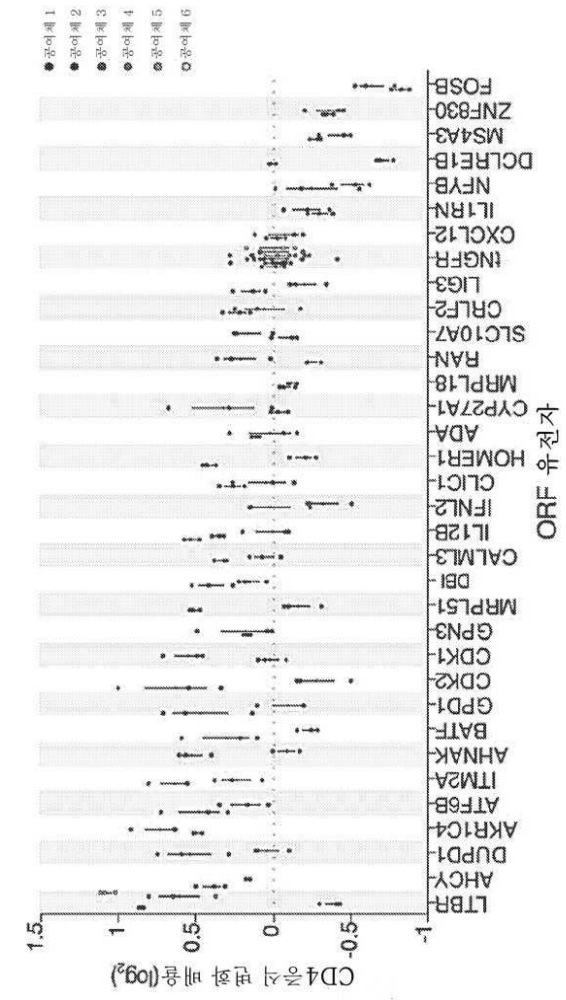
도면7c


증식 변화 배율 (log_2)
1
0
-1
-2
500
1000
1500
2000
CD4: $r = 0.01$, $p = 0.62$
CD8: $r = 0.01$, $p = 0.49$
CD4
CD8
ORF 크기 (bp)

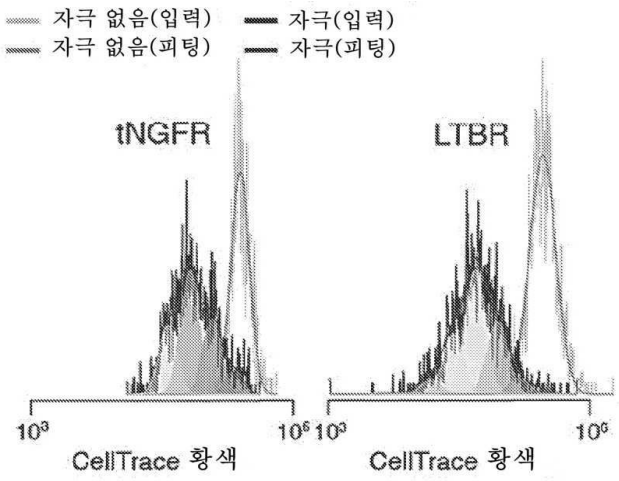
도면7d


공여체 1
공여체 2
공여체 3
공여체 4
FOSB
ZNF830
MS4A3
DCLRE1B
NFYB
IL1RN
CXCL12
INGFR
LIG3
CRLF2
SLC10A7
RAN
MRPL18
CYP27A1
ADA
HOMER1
CLIC1
IFNL2
IL12B
CALML3
DBI
MRPL51
GPN3
CDK1
CDK2
GPD1
BATF
AHNAK
ITM2A
ATF6B
AKR1C4
DUPD1
AHCY
LTBR
ORF 유전자
2
1
0
-1
-2
-3
CD8증식 변화 배율(log2)

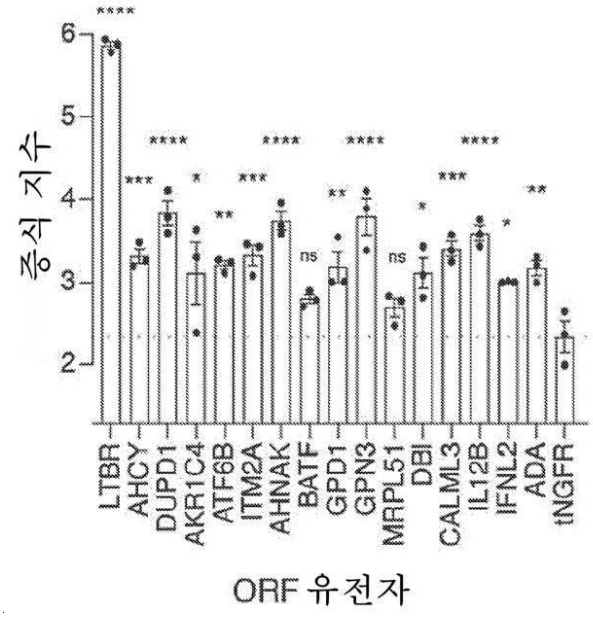
도면7e


공여체 1
공여체 2
공여체 3
공여체 4
공여체 5
공여체 6
FOSB
ZNF830
MS4A3
DCLRE1B
NFYB
IL1RN
CXCL12
TNGFR
LIG3
CRLF2
SLC10A7
RAN
MRPL18
CYP27A1
ADA
HOMER1
CLIC1
IFNL2
IL12B
CALML3
DBI
MRPL51
GPN3
CDK1
CDK2
GPD1
BATF
AHNAK
ITM2A
ATF6B
AKR1C4
DUPD1
AHCY
LTBR
ORF 유전자
1.5
1
0.5
0
-0.5
-1
CD4중식 변화 배율(log2)

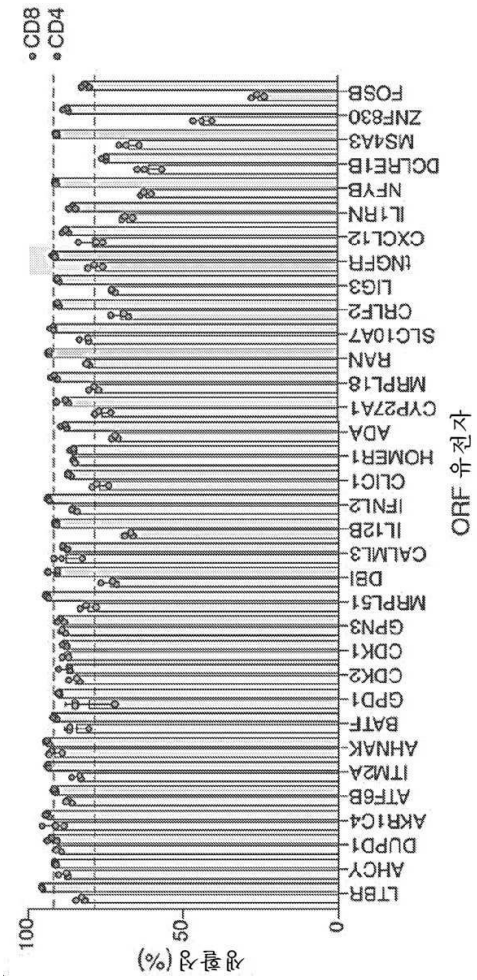
도면7f


자극 없음(입력)
자극 없음(피팅)
자극(입력)
자극(피팅)
tNGFR
LTBR
10³
10⁶
CellTrace 황색
10³
10⁶
CellTrace 황색

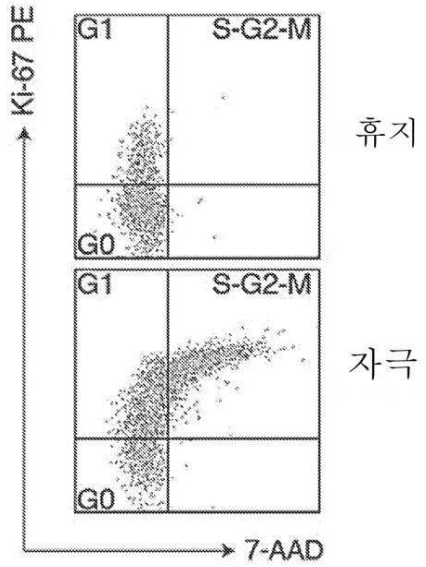
도면7g


중식 지수
ORF 유전자
LTBR
AHCY
DUPD1
AKR1C4
ATF6B
ITM2A
AHNAK
BATF
GPD1
GPN3
MRPL51
DBI
CALML3
IL12B
IFNL2
ADA
tNGFR

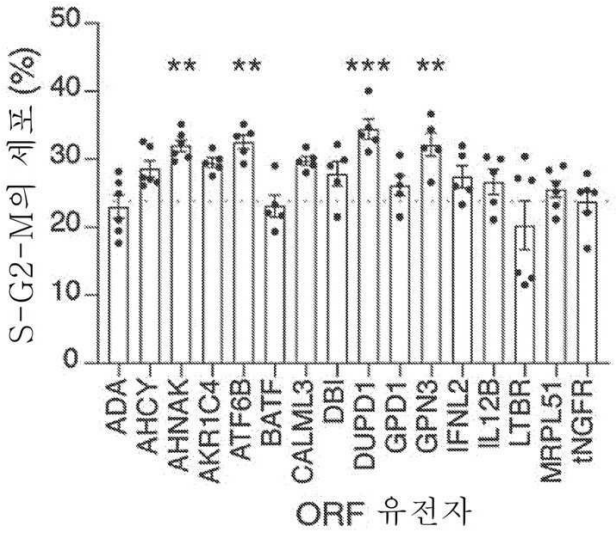
도면7h


CD8
CD4
ORF 유전자
LTBR
AHCY
DUPD1
AKR1C4
ATF6B
ITM2A
AHNAK
BATF
GPD1
CDK2
CDK1
GPN3
MRPL51
DBI
CALML3
IL12B
IFNL2
CLIC1
HOMER1
ADA
CYP27A1
MRPL18
RAN
SLC10A7
CRLF2
LIG3
tNGFR
CXCL12
IL1RN
NFYB
DCLRE1B
MS4A3
ZNF830
FOSB

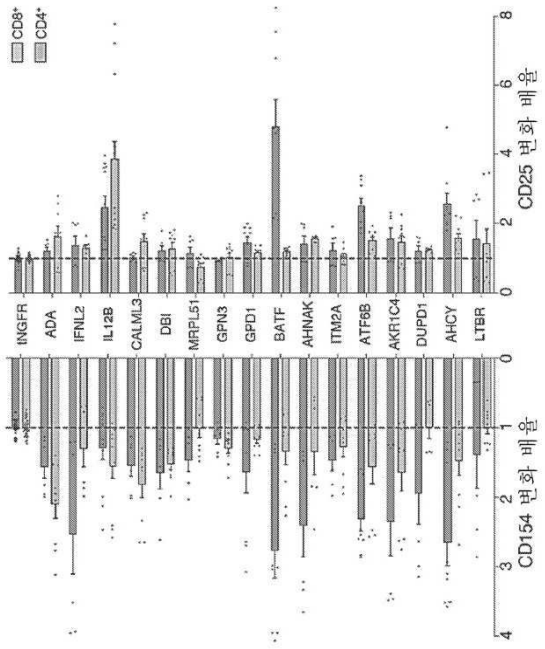
도면7i


Ki-67 PE
G1
S-G2-M
G0
휴지
G1
S-G2-M
G0
자극
7-AAD

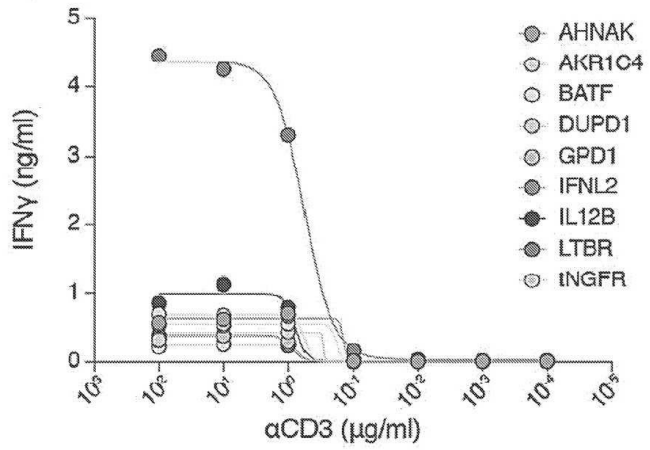
도면7j


S-G2-M의 세포 (%)
50
40
30
20
10
0
**
**
***
**
ADA
AHCY
AHNAK
AKR1C4
ATF6B
BATF
CALML3
DBI
DUPD1
GPD1
GPN3
IFNL2
IL12B
LTBR
MRPL51
tNGFR
ORF 유전자

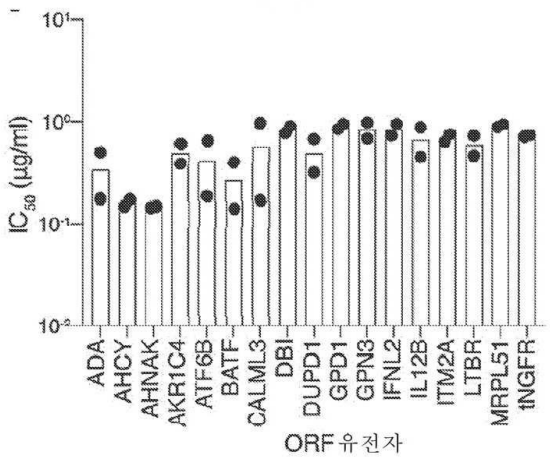
도면8a


CD8+
CD4+
CD25 변화 배율
CD154 변화 배율
tNGFR
ADA
IFNL2
IL12B
CALML3
DBI
MRPL51
GPN3
GPD1
BATF
AHNAK
ITM2A
ATF6B
AKR1C4
DUPD1
AHCY
LTBR

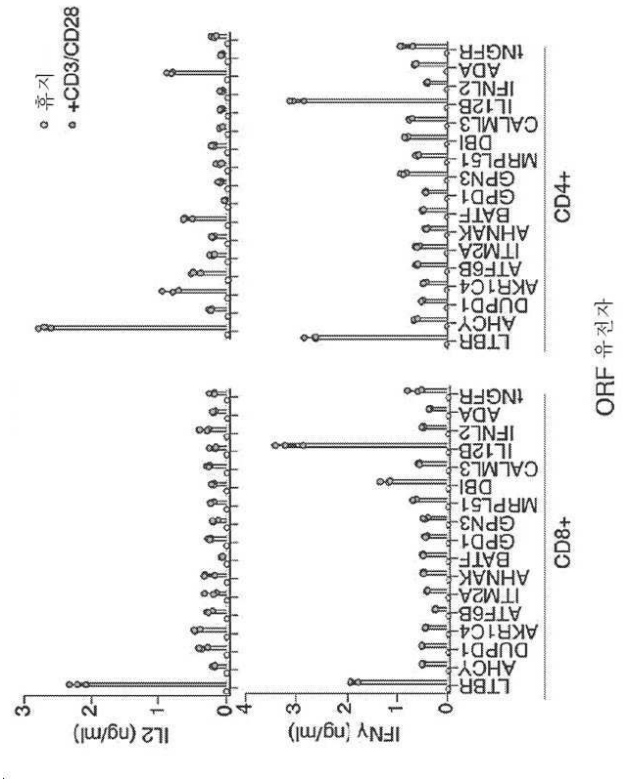
도면8b


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

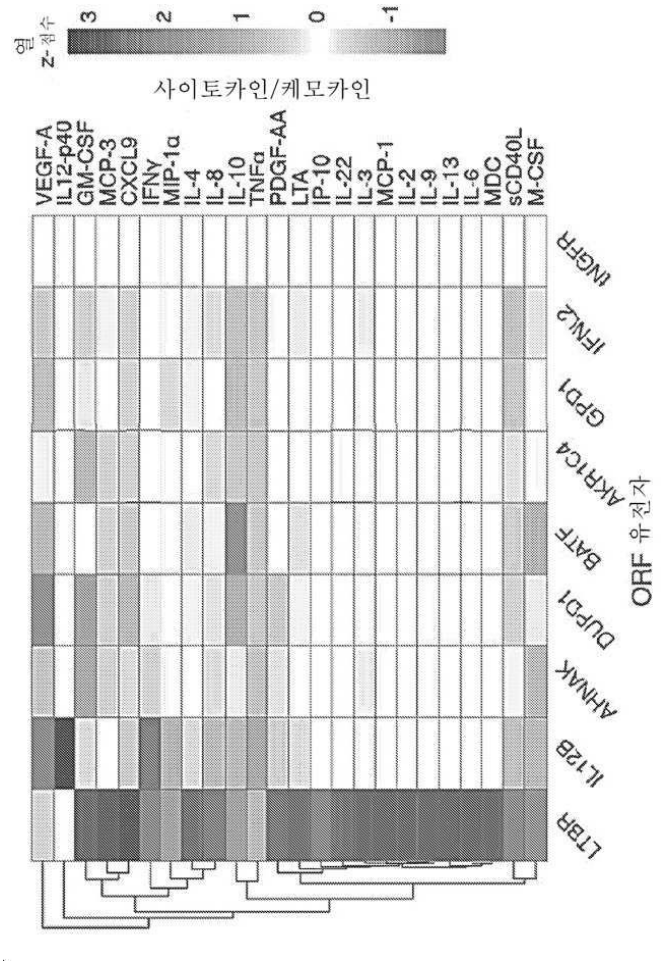
도면8c


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

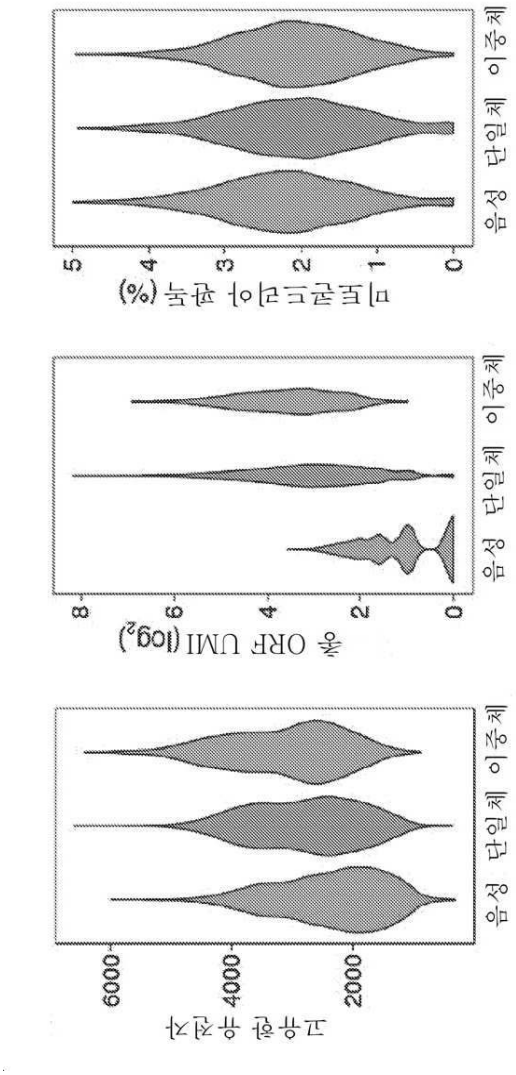
도면8d


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

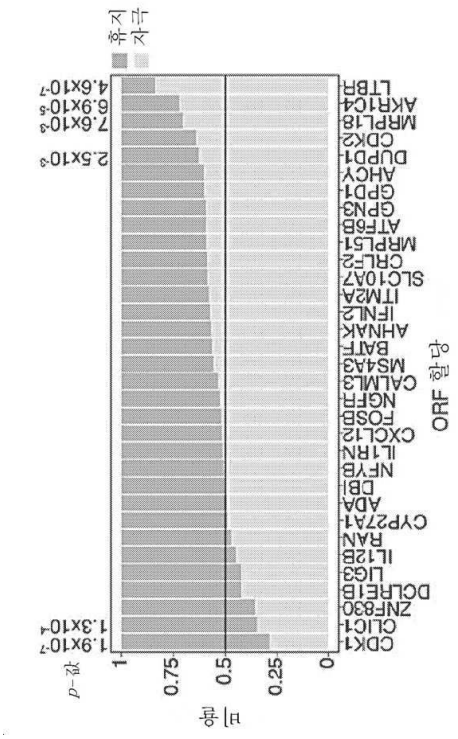
도면8e


열 z-점수
3
2
1
0
-1
사이토카인/케모카인
VEGF-A
IL12-p40
GM-CSF
MCP-3
CXCL9
IFNγ
MIP-1α
IL-4
IL-8
IL-10
TNFα
PDGF-AA
LTA
IP-10
IL-22
IL-3
MCP-1
IL-2
IL-9
IL-13
IL-6
MDC
sCD40L
M-CSF
INGFR
IFNL2
GPD1
AKR1C4
BATF
DUPD1
AHNAK
IL12B
LTBR
ORF 유전자

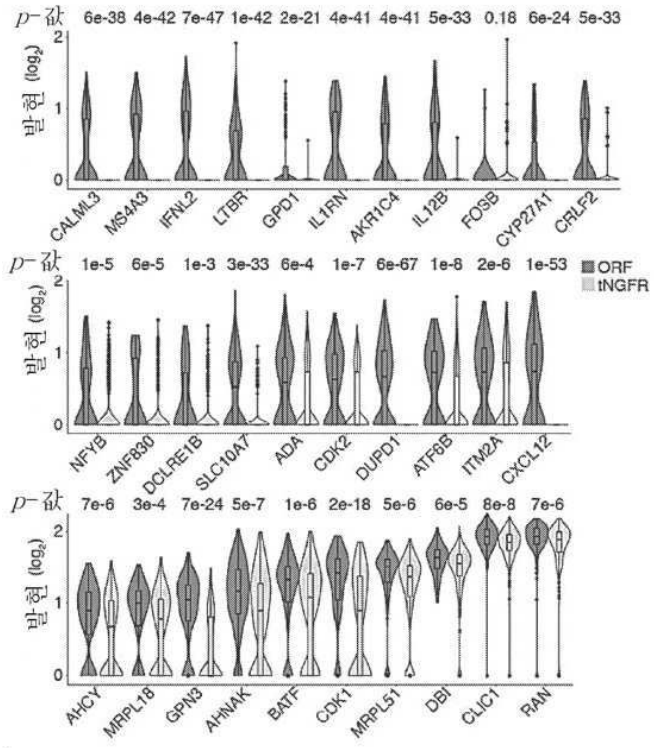
도면9a


고유한 유전자
2000
4000
6000
음성 단일체 이중체
숙 ORF UMI (log2)
0
2
4
6
8
음성 단일체 이중체
미토콘드리아 판독 (%)
0
1
2
3
4
5
음성 단일체 이중체

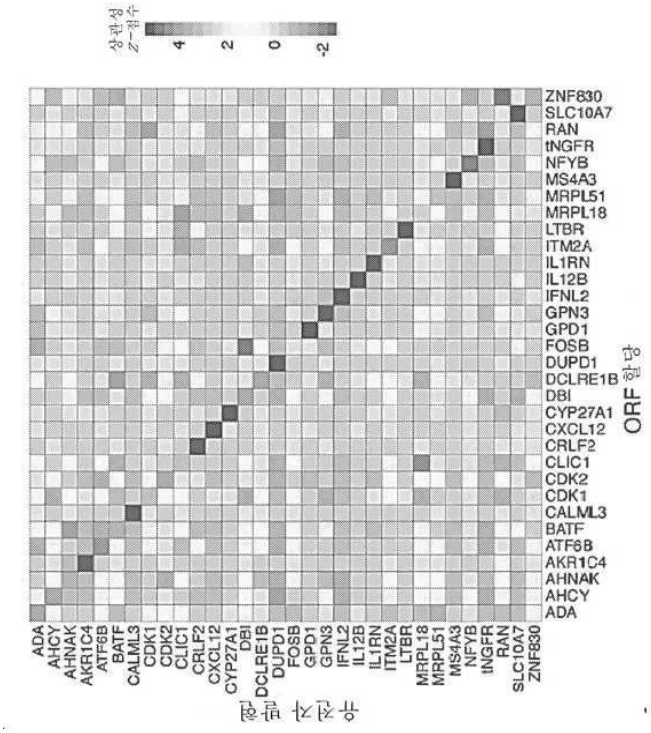
도면9b


휴지
자극
LTBR
AKR1C4
MRPL18
CDK2
DUPD1
AHCY
GPD1
GPN3
ATF6B
MRPL51
CRLF2
SLC10A7
ITM2A
IFNL2
AHNAK
BATF
MS4A3
CALML3
NGFR
FOSB
CXCL12
IL1RN
NFYB
DBI
ADA
CYP27A1
RAN
IL12B
LIG3
DCLRE1B
ZNF830
CLIC1
CDK1
ORF 할당
p-값
1
0.75
0.5
0.25
0
4.6x10-7
6.9x10-5
7.6x10-3
2.5x10-3
1.9x10-7
1.3x10-4

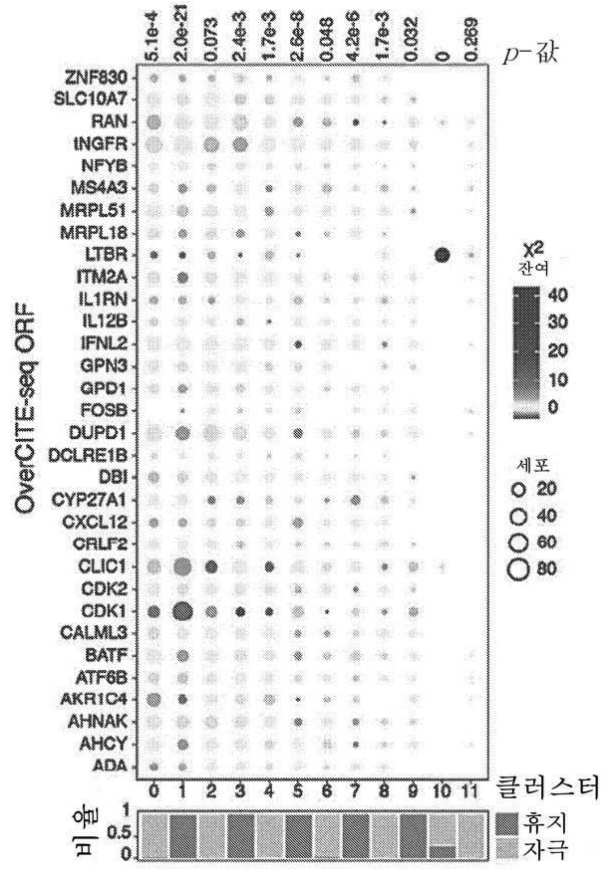
도면9c


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

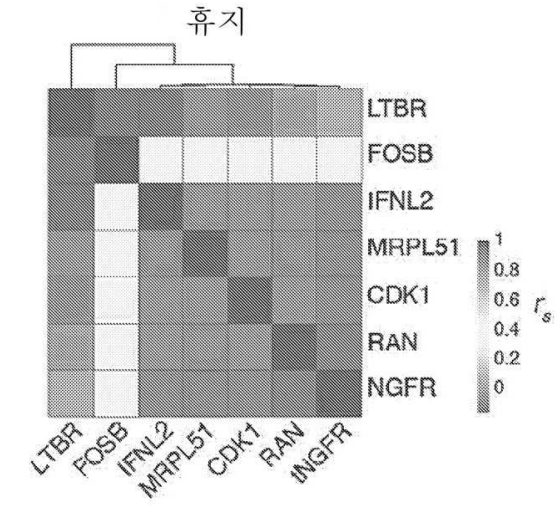
도면9d


상관성
Z-점수
4
2
0
-2
ZNF830
SLC10A7
RAN
tNGFR
NFYB
MS4A3
MRPL51
MRPL18
LTBR
ITM2A
IL1RN
IL12B
IFNL2
GPN3
GPD1
FOSB
DUPD1
DCLRE1B
DBI
CYP27A1
CXCL12
CRLF2
CLIC1
CDK2
CDK1
CALML3
BATF
ATF6B
AKR1C4
AHNAK
AHCY
ADA
ORF 할당
ADA AHCY AHNAK AKR1C4 ATF6B BATF CALML3 CDK1 CDK2 CLIC1 CRLF2 CXCL12 CYP27A1 DBI DCLRE1B DUPD1 FOSB GPD1 GPN3 IFNL2 IL12B IL1RN ITM2A LTBR MRPL18 MRPL51 MS4A3 NFYB tNGFR RAN SLC10A7 ZNF830
유전자 발현

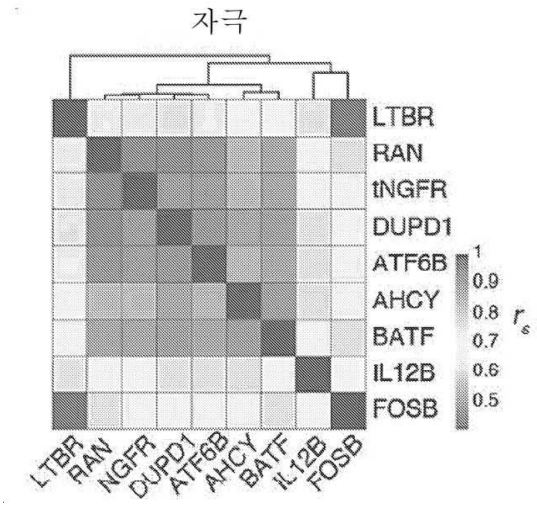
도면9e


5.1e-4 2.0e-21 0.073 2.4e-3 1.7e-3 2.6e-8 0.048 4.2e-6 1.7e-3 0.032 0 0.269
p-값
OverCITE-seq ORF
ZNF830
SLC10A7
RAN
tNGFR
NFYB
MS4A3
MRPL51
MRPL18
LTBR
ITM2A
IL1RN
IL12B
IFNL2
GPN3
GPD1
FOSB
DUPD1
DCLRE1B
DBI
CYP27A1
CXCL12
CRLF2
CLIC1
CDK2
CDK1
CALML3
BATF
ATF6B
AKR1C4
AHNAK
AHCY
ADA
X2 잔여
40
30
20
10
0
세포
20
40
60
80
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
클러스터
높음
1
0.5
0
비율
휴지
자극

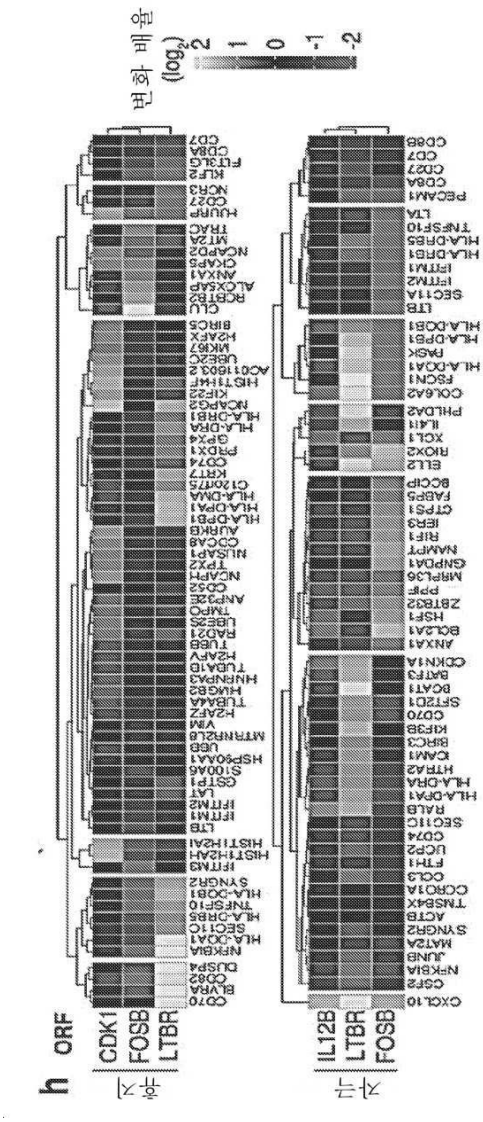
도면9f


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

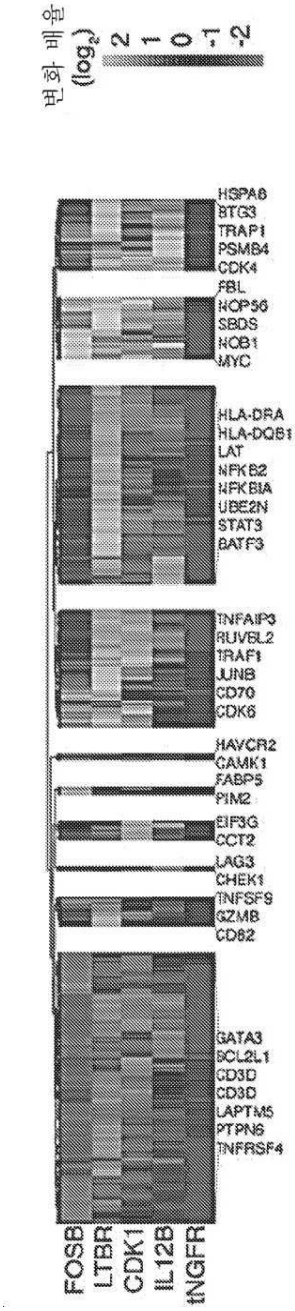
도면9g


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

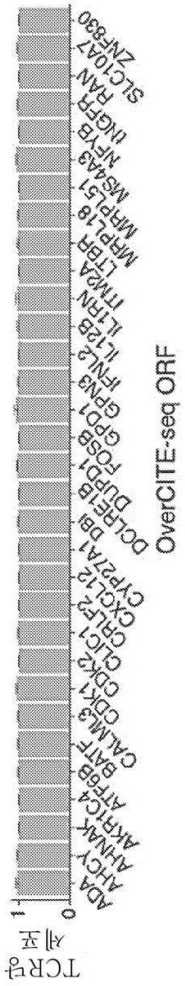
도면9h



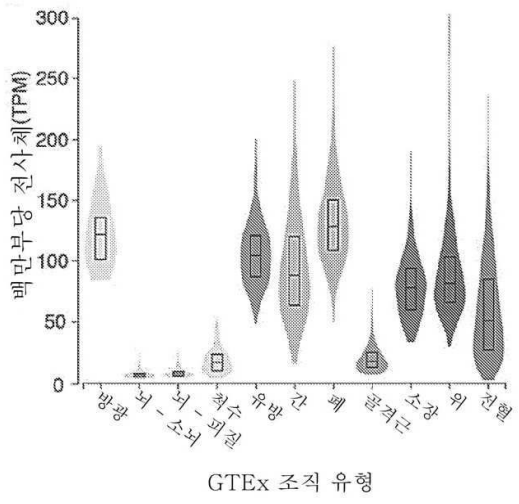
도면9i


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

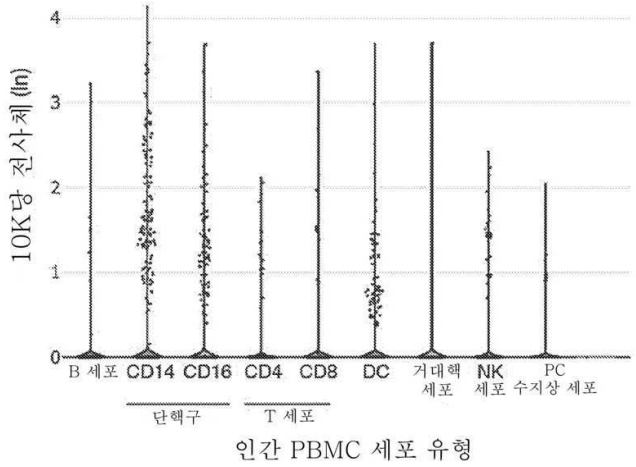
도면9j


OverCITE-seq ORF
TCR양
세포
1
0
ADA
AHCY
AIMAK
AKR1C4
ATP6B
BATF
CAMLG
CDK1
CDK2
CLIC1
CRLF2
CXCL12
CYP27A1
DBI
DCLRE1B
DUPD1
FOSB
GPD1
GPN3
IFNL2
IL12B
IL18N
ITM2A
LTBR
MRPL18
MRPL51
MS4A3
NFYB
UGFR
RAN
SLC10A7
ZNF830

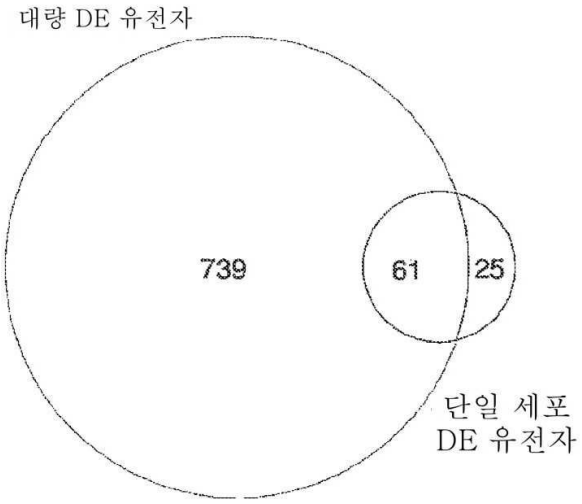
도면10a


백만부당 전사체(TPM)
300
250
200
150
100
50
0
방광
뇌 - 소뇌
뇌 - 피질
척수
유방
간
폐
골격근
소장
위
전혈
GTEx 조직 유형

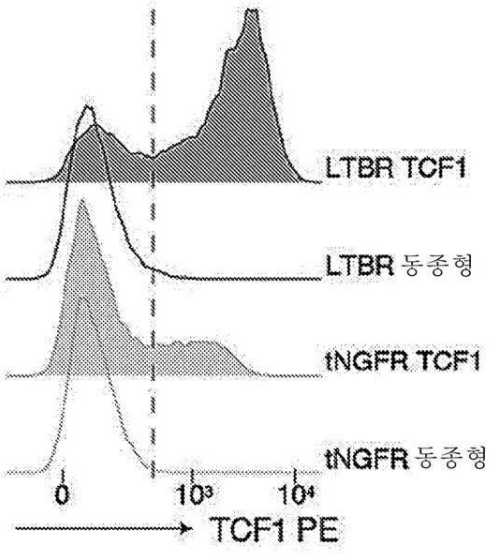
도면10b


10K당 전사체 (ln)
4
3
2
1
0
B 세포
CD14
CD16
CD4
CD8
DC
거대핵 세포
NK 세포
PC 수지상 세포
단핵구
T 세포
인간 PBMC 세포 유형

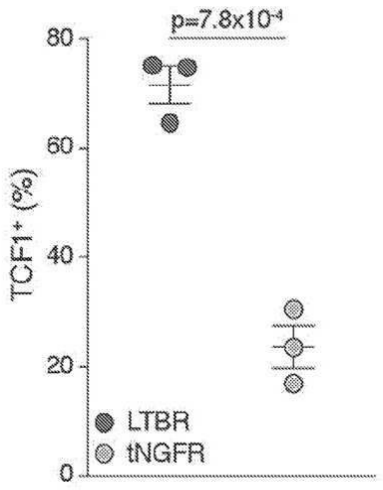
도면10c


대량 DE 유전자
739
61
25
단일 세포
DE 유전자

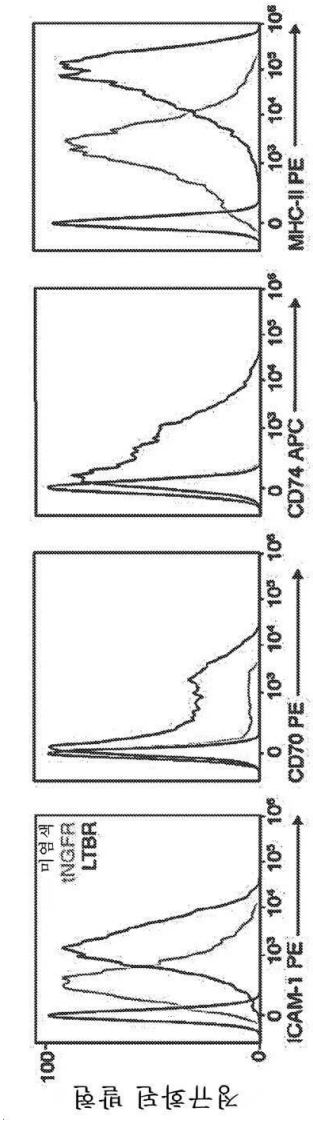
도면10d


LTBR TCF1
LTBR 동종형
tNGFR TCF1
tNGFR 동종형
0
10³
10⁴
TCF1 PE

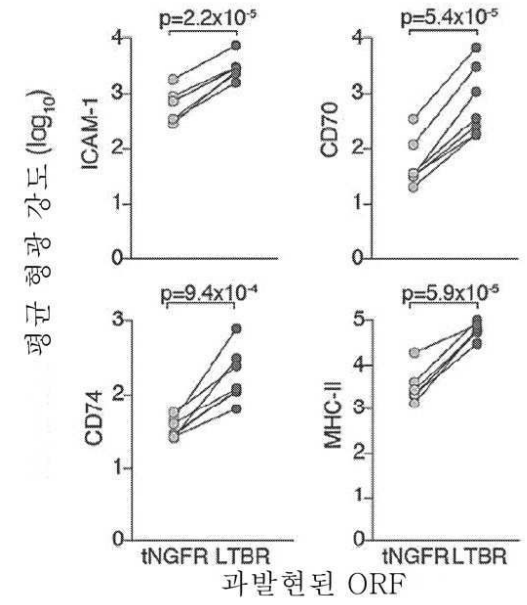
도면10e


p=7.8x10⁻⁴
80
60
40
20
0
TCF1⁺ (%)
LTBR
tNGFR

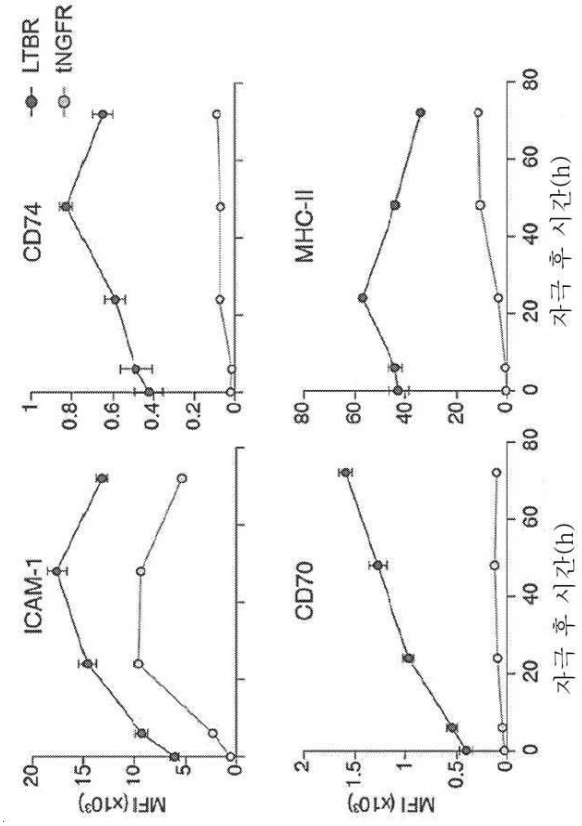
도면10f


정규화된 발현
100
0
미염색
tNGFR
LTBR
ICAM-1 PE
CD70 PE
CD74 APC
MHC-II PE
0
10³
10⁴
10⁵
10⁶

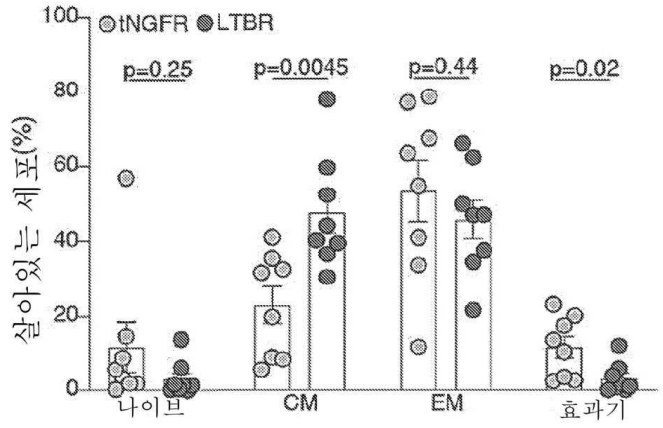
도면10g


평균 형광 강도 (log10)
ICAM-1
p=2.2x10-5
CD70
p=5.4x10-5
CD74
p=9.4x10-4
MHC-II
p=5.9x10-5
tNGFR LTBR
tNGFR LTBR
과발현된 ORF

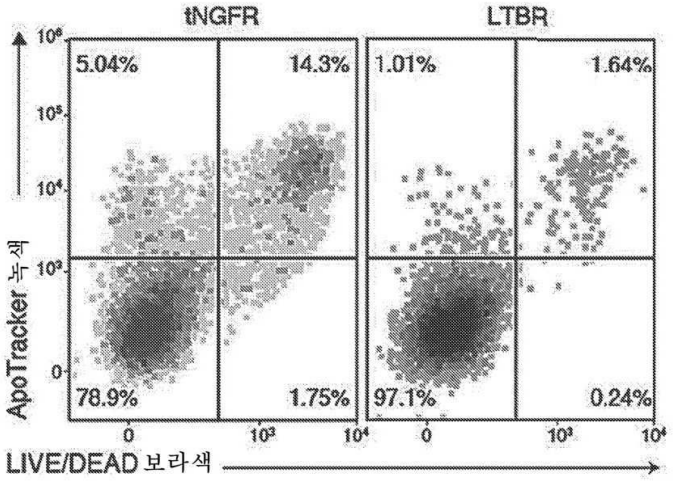
도면10h


LTBR
tNGFR
CD74
MHC-II
ICAM-1
CD70
MFI (x10³)
MFI (x10³)
자극 후 시간(h)
자극 후 시간(h)

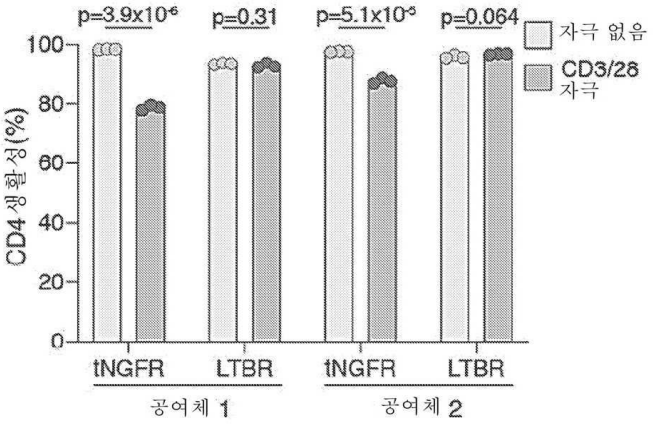
도면10i



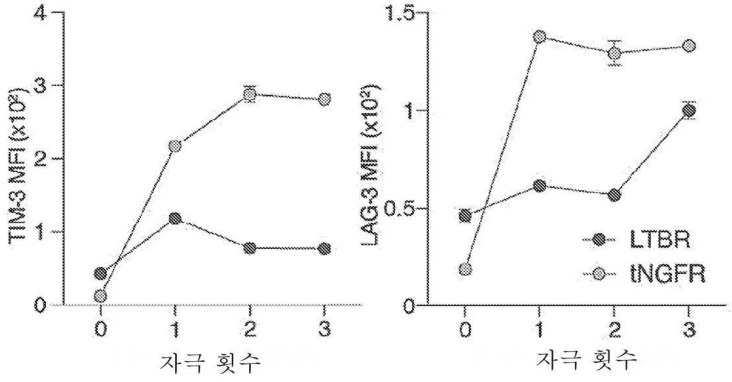
도면10j



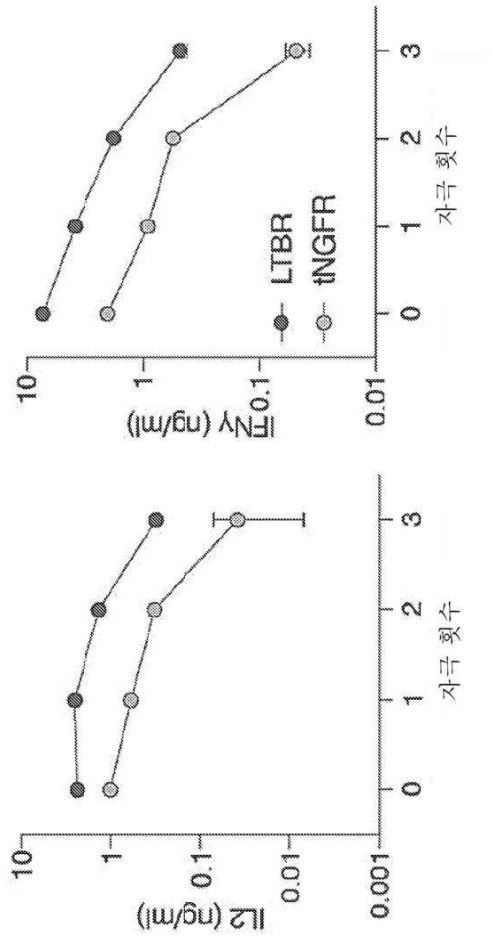
도면10k



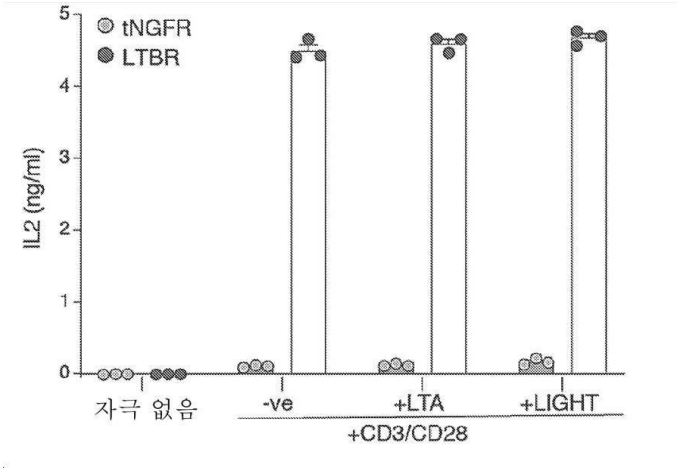
도면101


TIM-3 MFI (x10²)
LAG-3 MFI (x10²)
LTBR
tNGFR
자극 횟수
자극 횟수

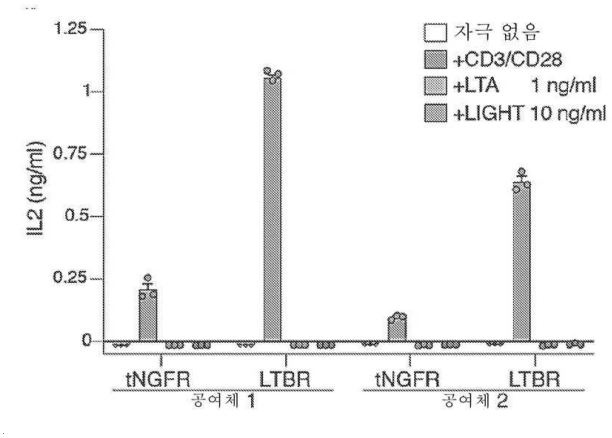
도면10m


IFNγ (ng/ml)
IL2 (ng/ml)
LTBR
tNGFR
자극 횟수
자극 횟수

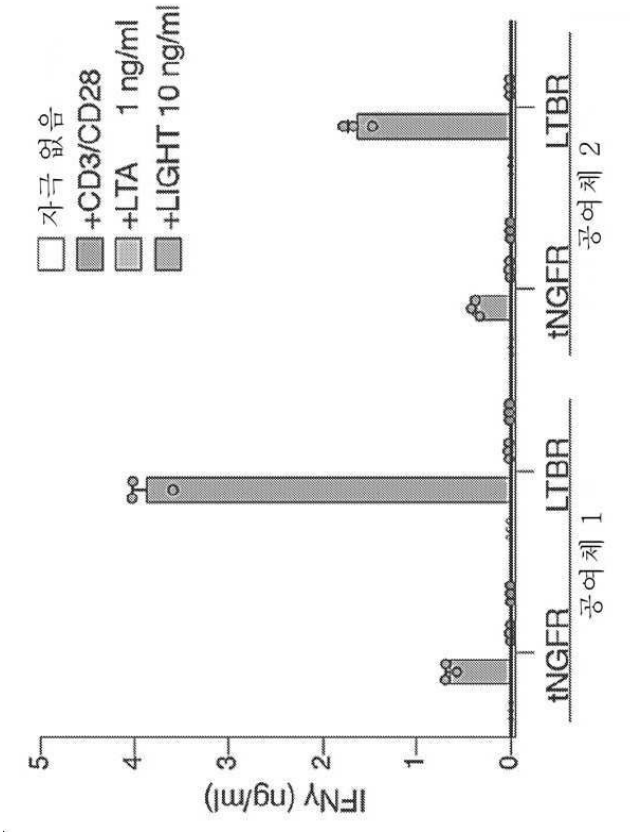
도면11a


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

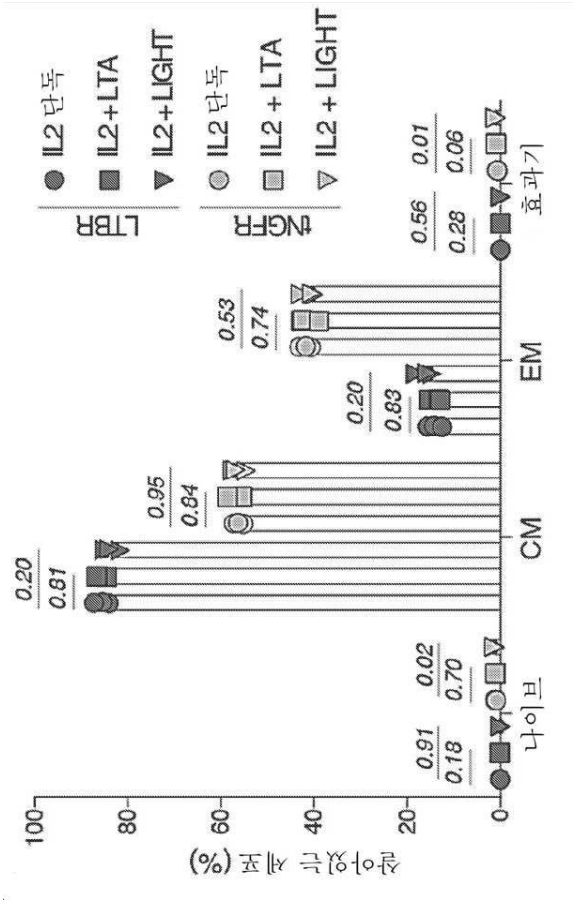
도면11b


자극 없음
+CD3/CD28
+LTA 1 ng/ml
+LIGHT 10 ng/ml
IL2 (ng/ml)
1.25
1
0.75
0.5
0.25
0
tNGFR
LTBR
공여체 1
tNGFR
LTBR
공여체 2

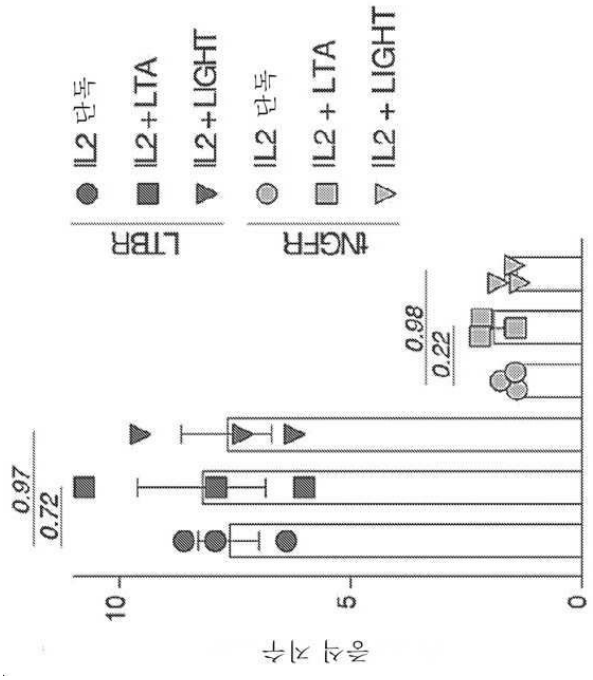
도면11c


자극 없음
+CD3/CD28
+LTA 1 ng/ml
+LIGHT 10 ng/ml
IFNγ (ng/ml)
0
1
2
3
4
5
tNGFR
LTBR
공여체 1
tNGFR
LTBR
공여체 2

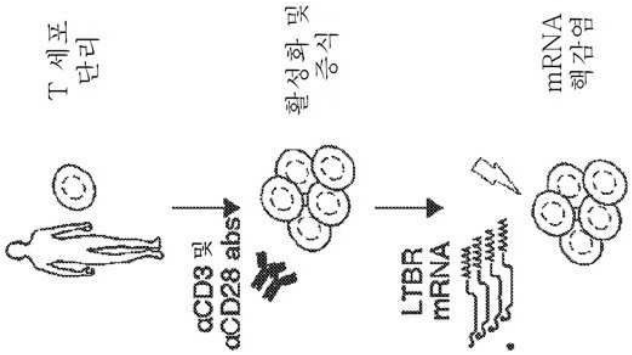
도면11d


IL2 단독
IL2+LTA
IL2+LIGHT
LTBR
IL2 단독
IL2 + LTA
IL2 + LIGHT
TNFR
살아있는 세포 (%)
100
80
60
40
20
0
0.20
0.81
0.95
0.84
0.53
0.74
0.20
0.83
0.91
0.18
0.02
0.70
0.56
0.28
0.01
0.06
나이브
CM
EM
효과기

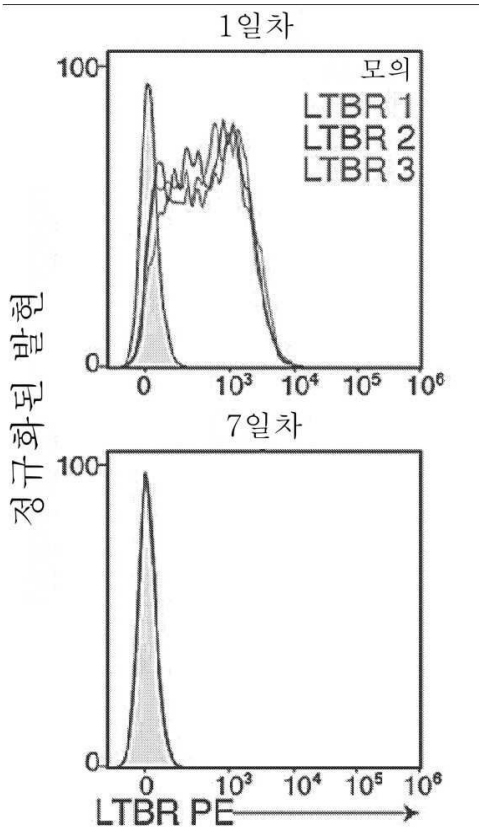
도면11e


IL2 단독
IL2+LTA
IL2+LIGHT
LTBR
IL2 단독
IL2 + LTA
IL2 + LIGHT
TNFR
10
5
0
0.97
0.72
0.98
0.22

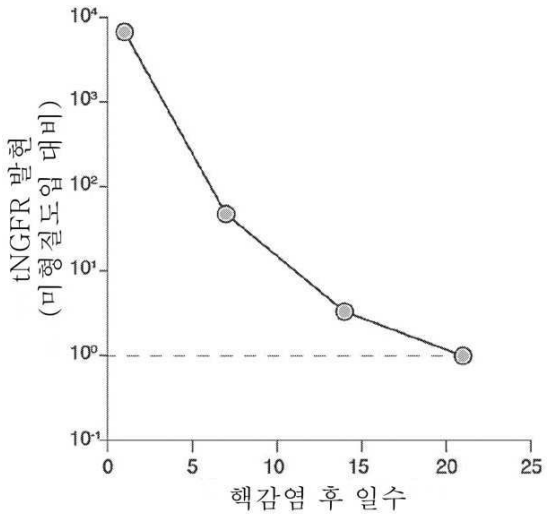
도면11f


T 세포
단리
활성화 및
증식
mRNA
핵감염
αCD3 및
αCD28 abs
LTBR
mRNA

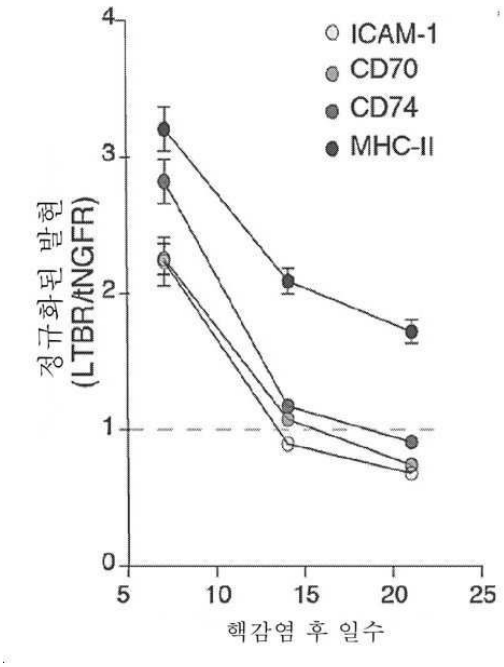
도면11g


1일차
모의
LTBR 1
LTBR 2
LTBR 3
100
0
0
10³
10⁴
10⁵
10⁶
7일차
정규화된 발현
LTBR PE

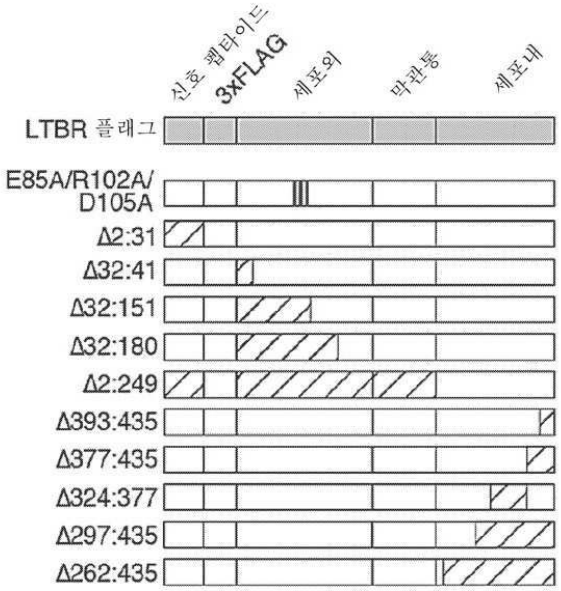
도면11h


tNGFR 발현
(미형질도입 대비)
10^4
10^3
10^2
10^1
10^0
10^{-1}
0
5
10
15
20
25
핵감염 후 일수

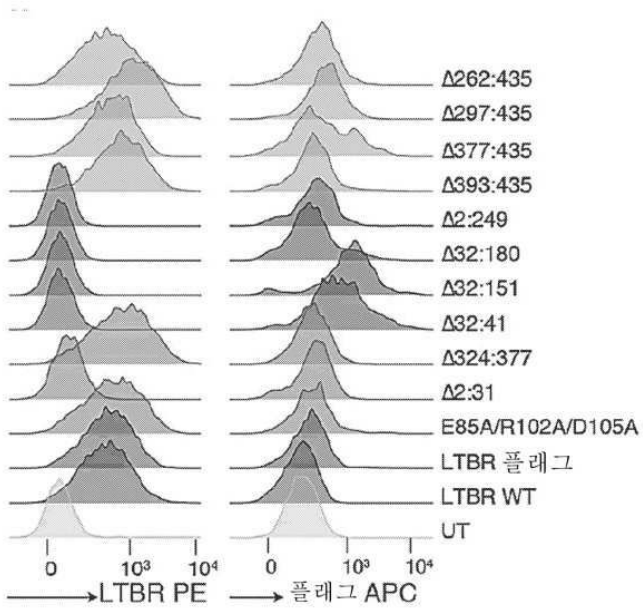
도면11i


ICAM-1
CD70
CD74
MHC-II
정규화된 발현
(LTBR/tNGFR)
4
3
2
1
0
5
10
15
20
25
핵감염 후 일수

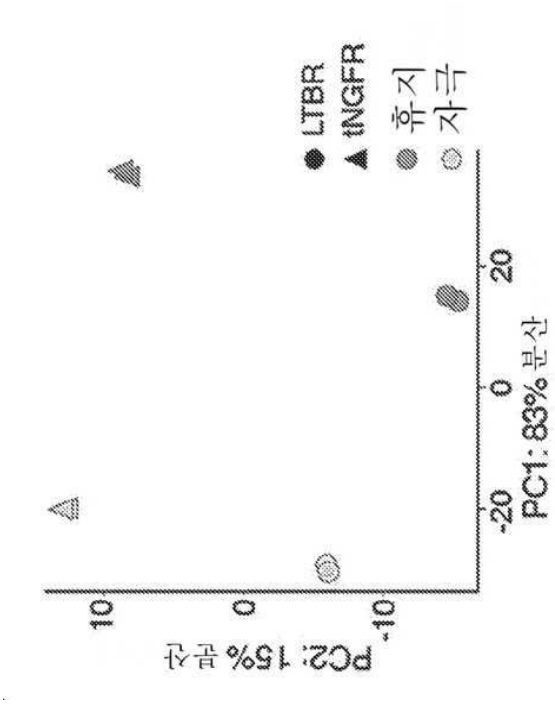
도면11j


신호 펩타이드
3xFLAG
세포외
막관통
세포내
LTBR 플래그
E85A/R102A/
D105A
Δ2:31
Δ32:41
Δ32:151
Δ32:180
Δ2:249
Δ393:435
Δ377:435
Δ324:377
Δ297:435
Δ262:435

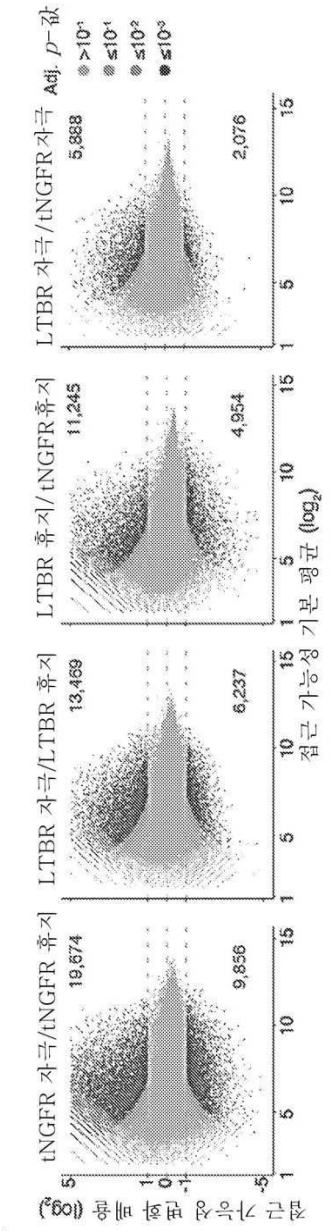
도면11k


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

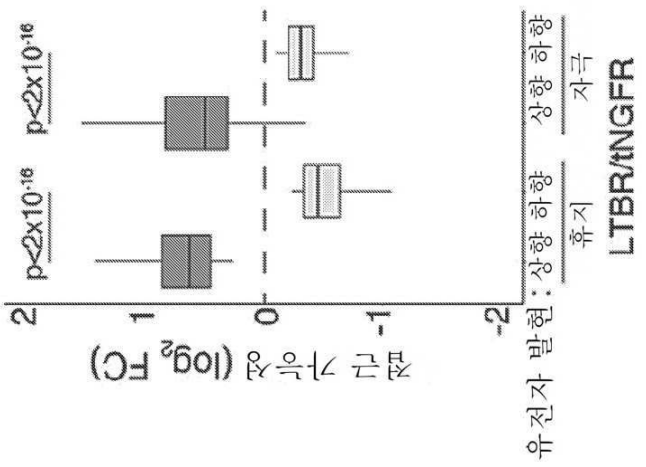
도면12a



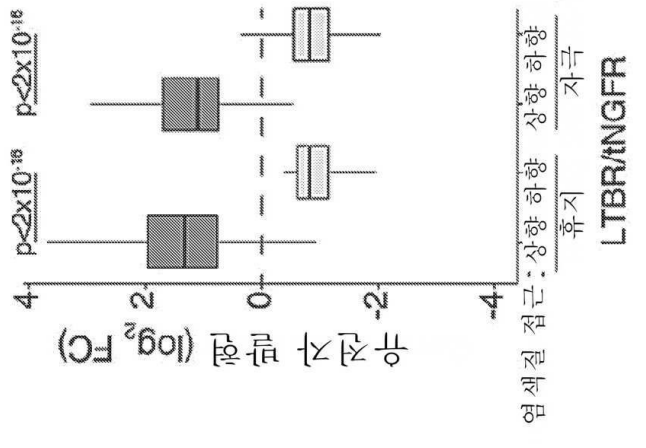
도면12b


tNGFR 자극/tNGFR 휴지
LTBR 자극/LTBR 휴지
LTBR 휴지/tNGFR휴지
LTBR 자극/tNGFR자극
Adj. p-값
19,674
9,856
13,469
6,237
11,245
4,954
5,888
2,076
접근 가능성 변화 배율 (log2)
접근 가능성 기본 평균 (log2)

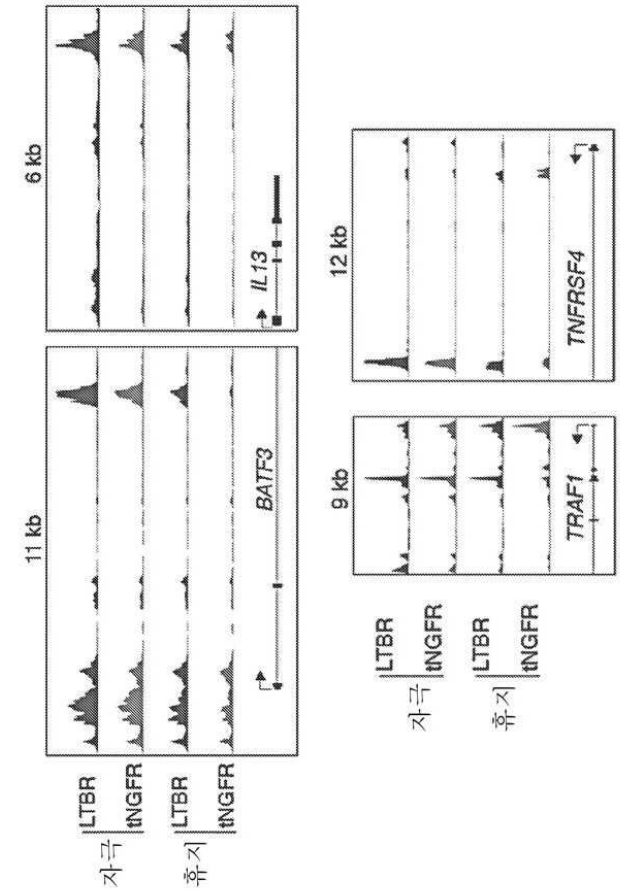
도면12c


p<2x10-16
p<2x10-16
2
1
0
-1
-2
접근 가능성 (log2 FC)
유전자 발현 : 상향 하향 상향 하향
휴지 자극
LTBR/tNGFR

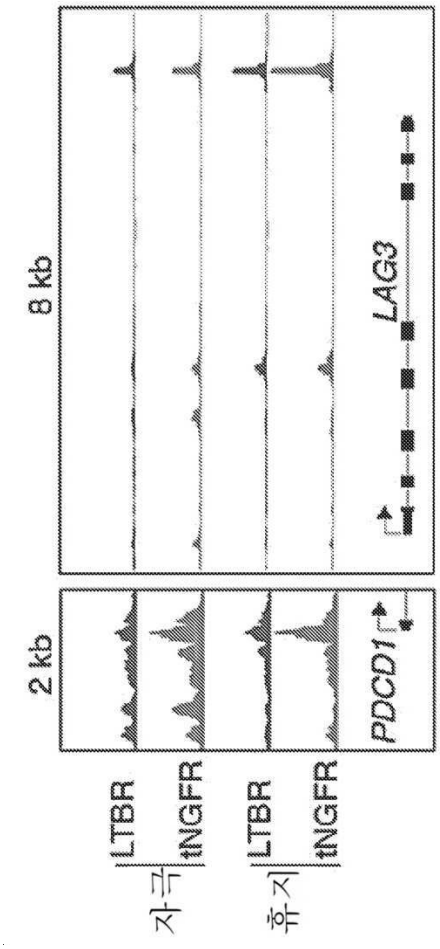
도면12d


p<2x10-16
p<2x10-16
4
2
0
-2
-4
유전자 발현 (log2 FC)
염색질 접근 : 상향 하향 상향 하향
휴지 자극
LTBR/tNGFR

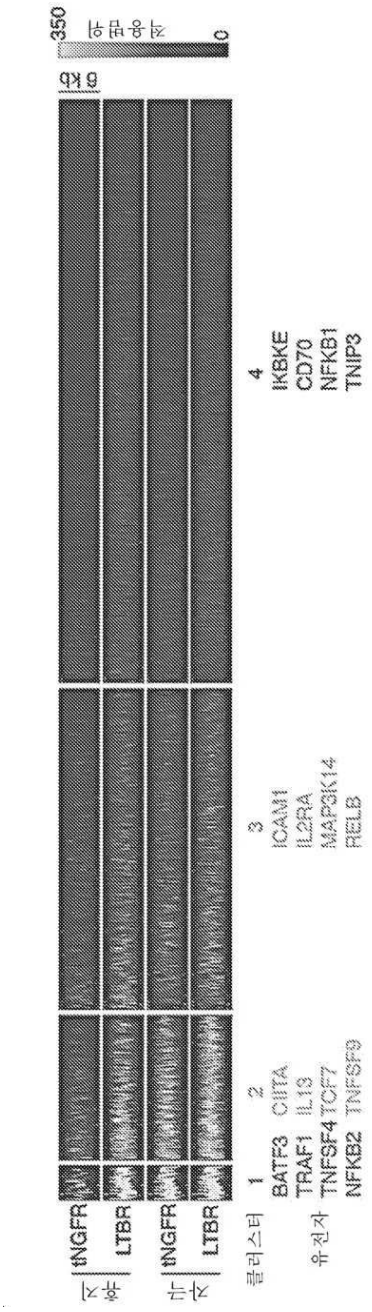
도면12e



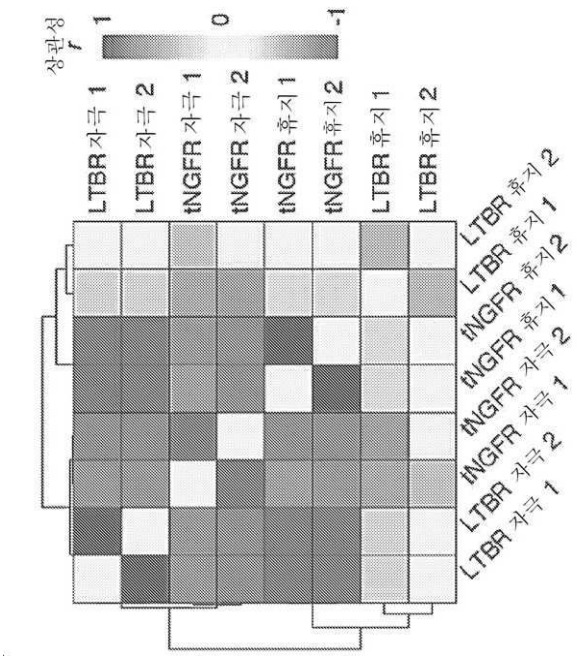
도면12f



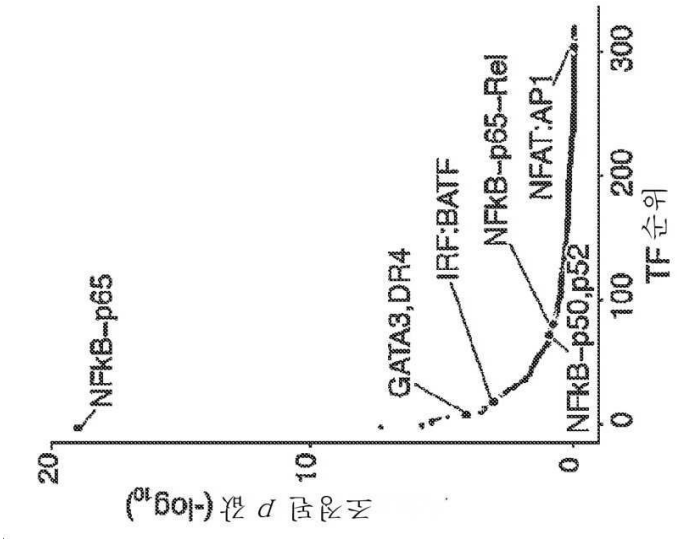
도면12g


350
0
정규화된 값
tNGFR
LTBR
tNGFR
LTBR
처치 전
처치 후
클러스터
1
2
3
4
BATF3
CIITA
ICAM1
IKBKE
TRAF1
IL18
IL2RA
CD70
유전자
TNFSF4
TCF7
MAP3K14
NFKB1
NFKB2
TNFSF9
RELB
TNIP3

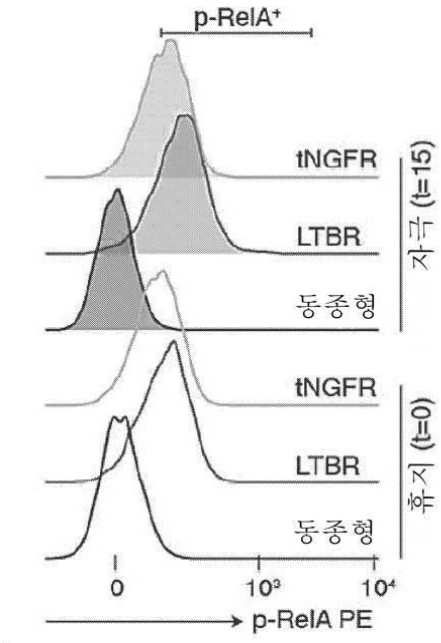
도면12h


상관성
r
1
0
-1
LTBR 자극 1
LTBR 자극 2
tNGFR 자극 1
tNGFR 자극 2
tNGFR 휴지 1
tNGFR 휴지 2
LTBR 휴지 1
LTBR 휴지 2
LTBR 휴지 2
LTBR 휴지 1
tNGFR 휴지 2
tNGFR 휴지 1
tNGFR 자극 2
tNGFR 자극 1
LTBR 자극 2
LTBR 자극 1

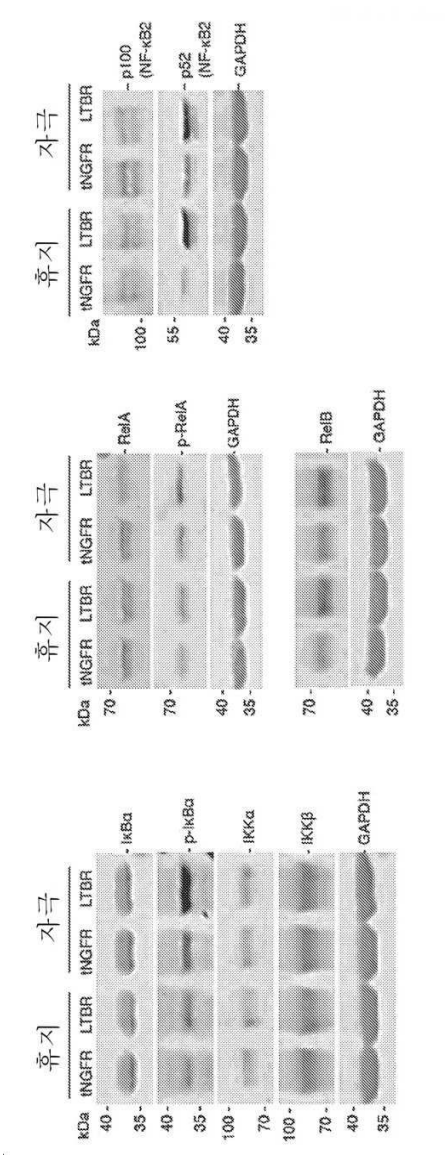
도면12i


보정된 p 값 (-log10)
20
10
0
NFkB-p65
GATA3,DR4
IRF:BATF
NFkB-p65-Rel
NFAT:AP1
NFkB-p50,p52
0
100
200
300
TF 순위

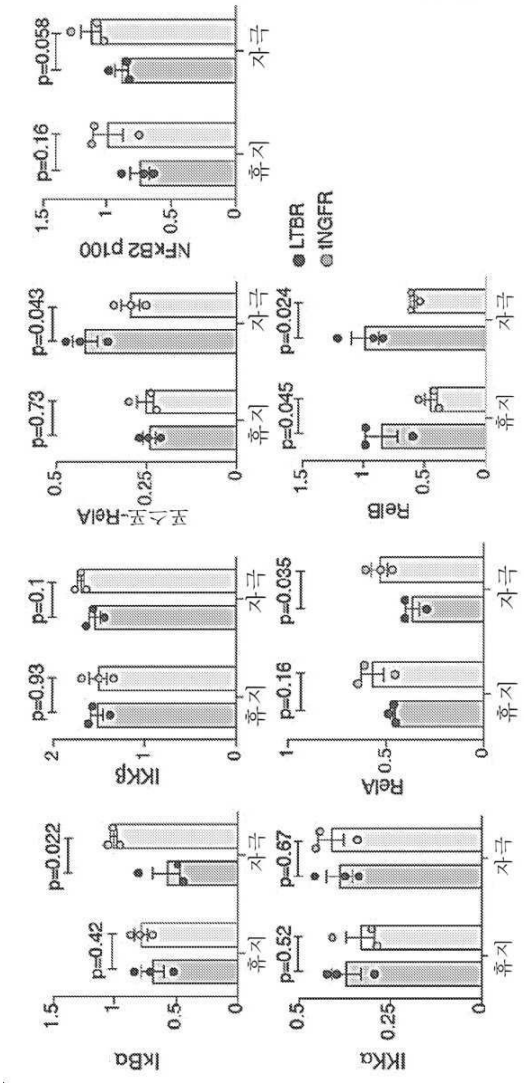
도면13a


p-RelA+
tNGFR
LTBR
동종형
자극 (t=15)
tNGFR
LTBR
동종형
휴지 (t=0)
0
10³
10⁴
p-RelA PE

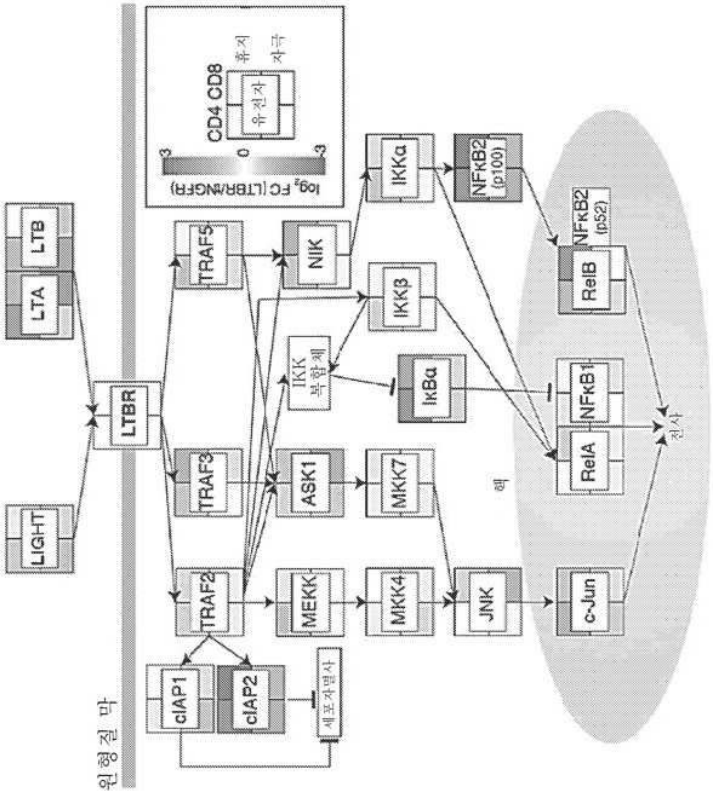
도면13b


휴지
자극
tNGFR
LTBR
tNGFR
LTBR
kDa
IκBα
p-IκBα
IKKα
IKKβ
GAPDH
RelA
p-RelA
GAPDH
RelB
GAPDH
p100 (NF-κB2)
p52 (NF-κB2)
GAPDH

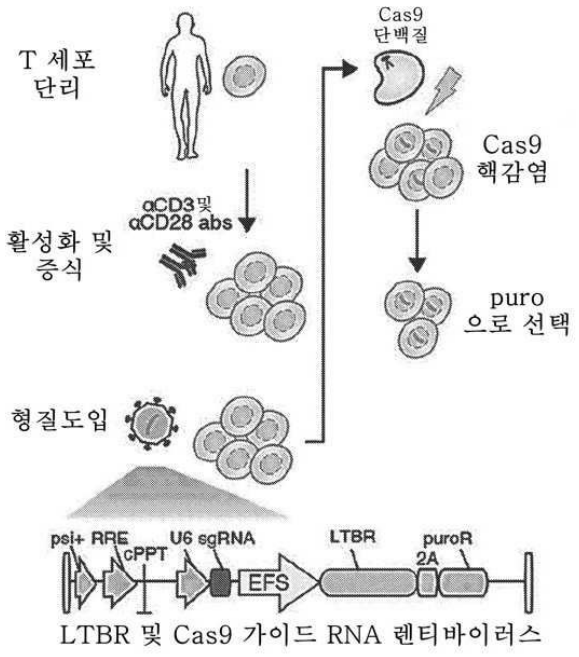
도면13c


LTBR
tNGFR
NFkB2 p100
RelB
RelA
IKKβ
IKKα
IκBα
휴지
자극
p=0.058
p=0.16
p=0.024
p=0.045
p=0.043
p=0.73
p=0.035
p=0.16
p=0.1
p=0.93
p=0.67
p=0.52
p=0.022
p=0.42

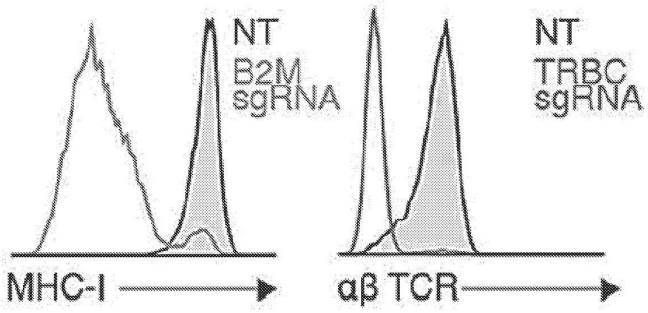
도면13d


CD4 CD8
유전자
유지
자극
log2 FC [LTBR/NGFR]
LTB
LTA
LIGHT
LTBR
TRAF5
TRAF3
TRAF2
NIK
IKK 복합체
ASK1
MEKK
IKKα
IKKβ
IκBα
MKK7
MKK4
JNK
NFκB2 (p100)
NFκB2 (p52)
RelB
NFκB1
RelA
c-Jun
핵
전사
cIAP1
cIAP2
세포자멸사
원형질막

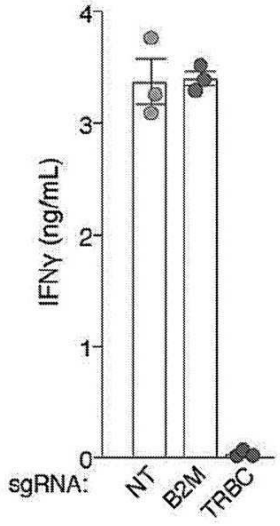
도면13e


T 세포
단리
Cas9
단백질
Cas9
핵감염
αCD3 및
αCD28 abs
활성화 및
증식
puro
으로 선택
형질도입
psi+
RRE
cPPT
U6 sgRNA
EFS
LTBR
puroR
2A
LTBR 및 Cas9 가이드 RNA 렌티바이러스

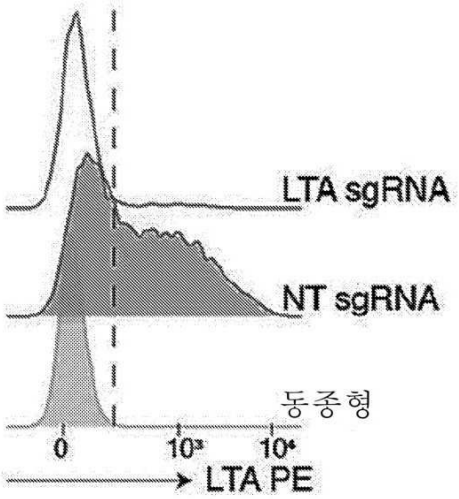
도면13f



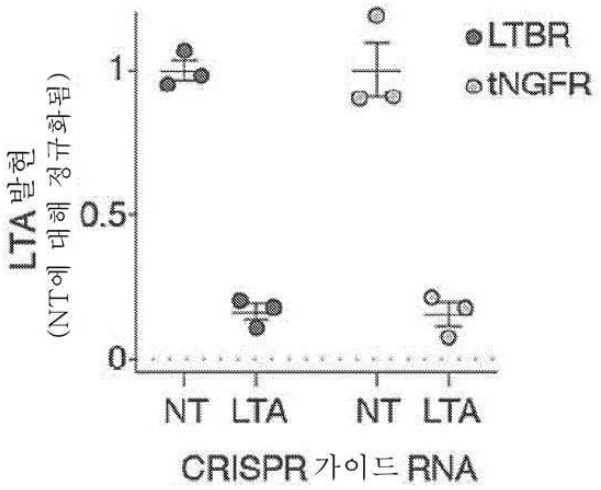
도면13g



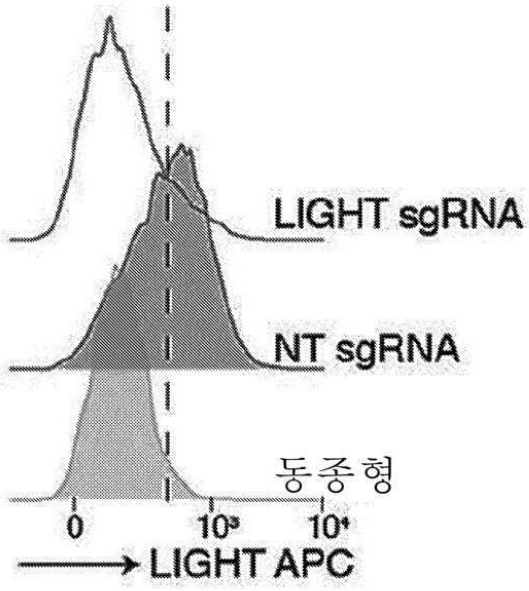
도면13h



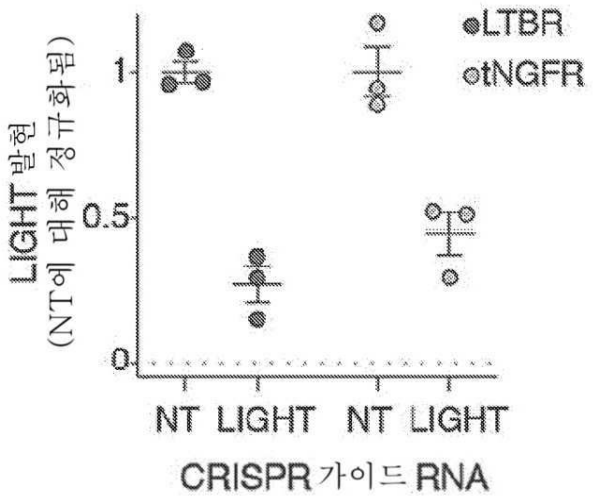
도면13i


LTBR
tNGFR
LTA 발현
(NT에 대해 정규화됨)
1
0.5
0
NT
LTA
NT
LTA
CRISPR 가이드 RNA

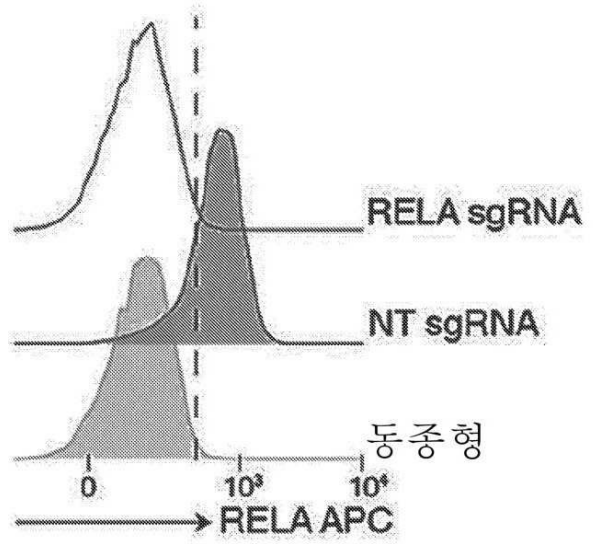
도면13j


LIGHT sgRNA
NT sgRNA
동종형
0
10³
10⁴
LIGHT APC

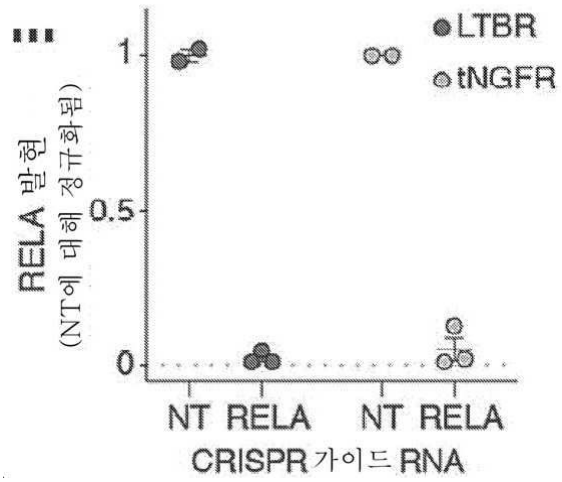
도면13k


LIGHT 발현
(NT에 대해 정규화됨)
1
0.5
0
LTBR
tNGFR
NT LIGHT NT LIGHT
CRISPR 가이드 RNA

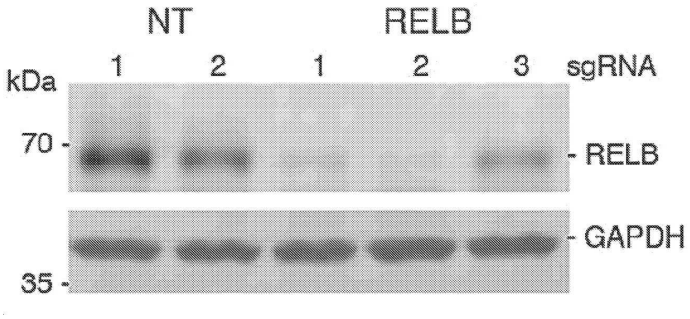
도면13l


RELA sgRNA
NT sgRNA
동종형
0
10³
10⁴
RELA APC

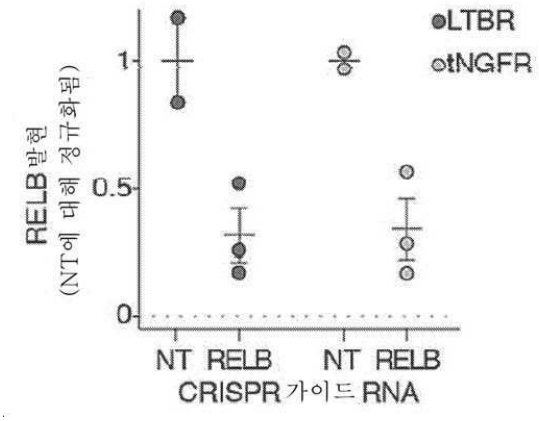
도면13m



도면13n



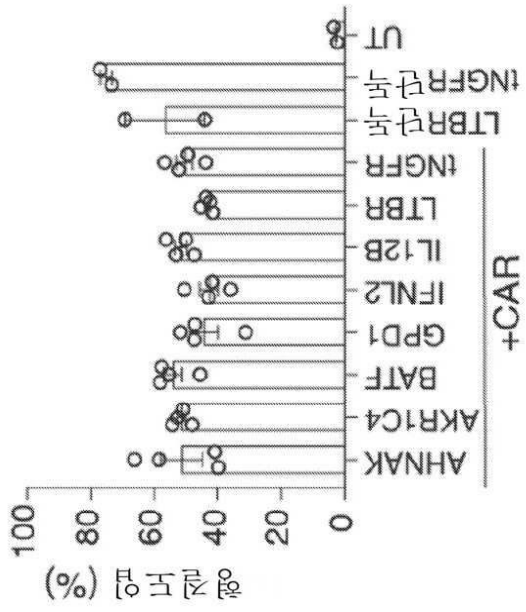
도면13o



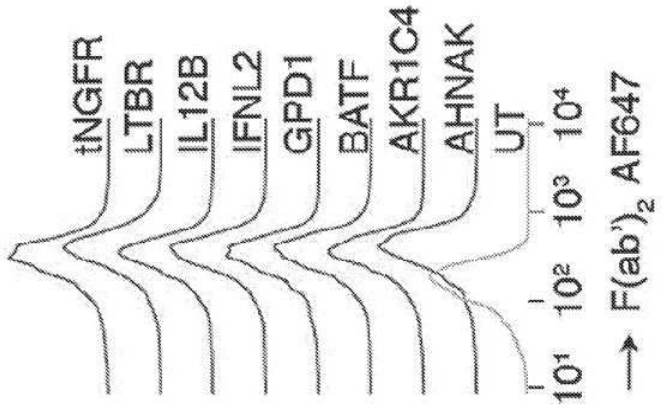
도면13p


CD8+ LTBR
에서 농축됨
124개 유전자
"코어 LTBR"
274 유전자
724개 유전자
CD4+ LTBR
에서 농축됨

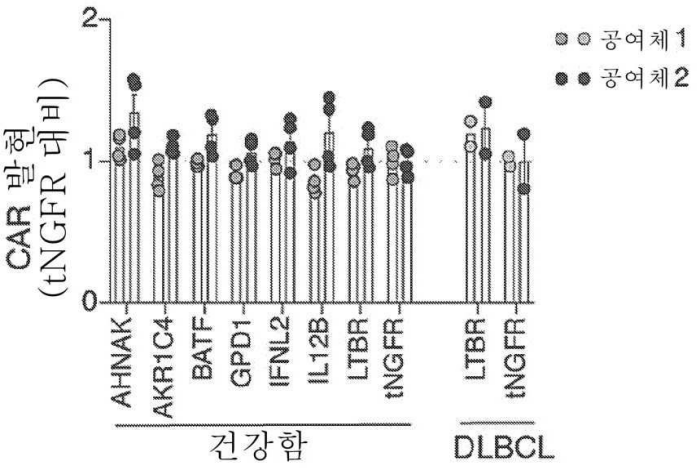
도면14a


UT
tNGFR단독
LTBR단독
tNGFR
LTBR
IL12B
IFNL2
GPD1
BATF
AKR1C4
AHNAK
+CAR
0
20
40
60
80
100
형질도입 (%)

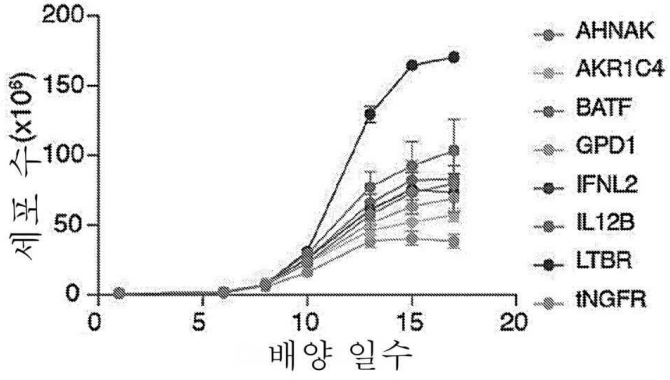
도면14b



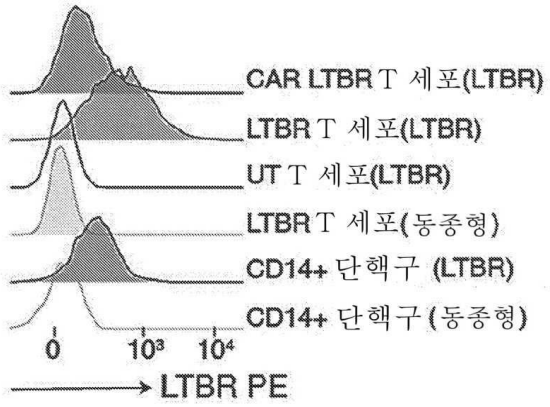
도면14c



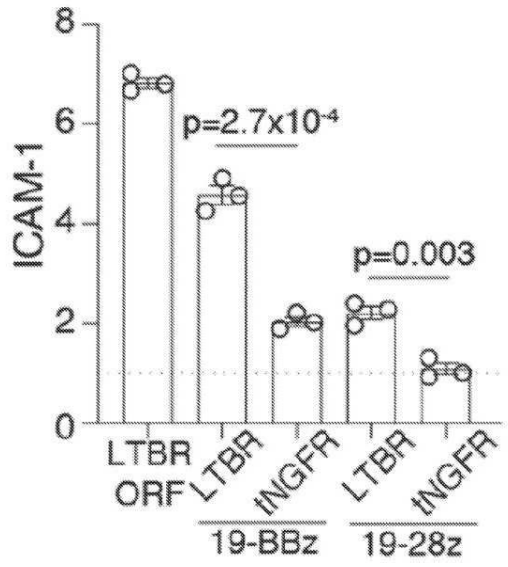
도면14d



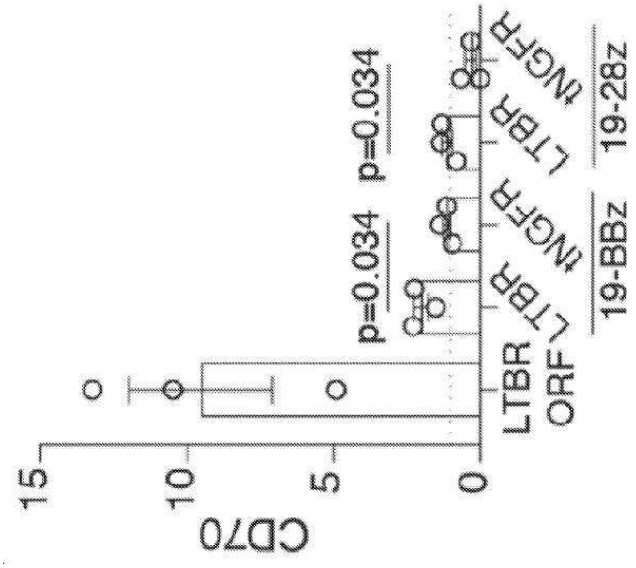
도면14e



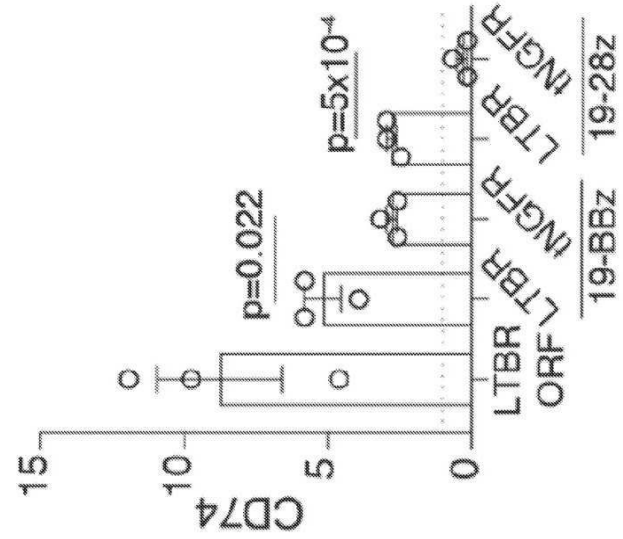
도면14f



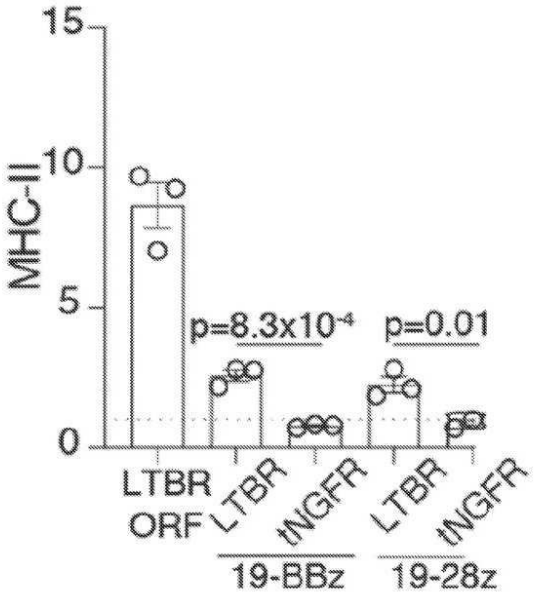
도면14g



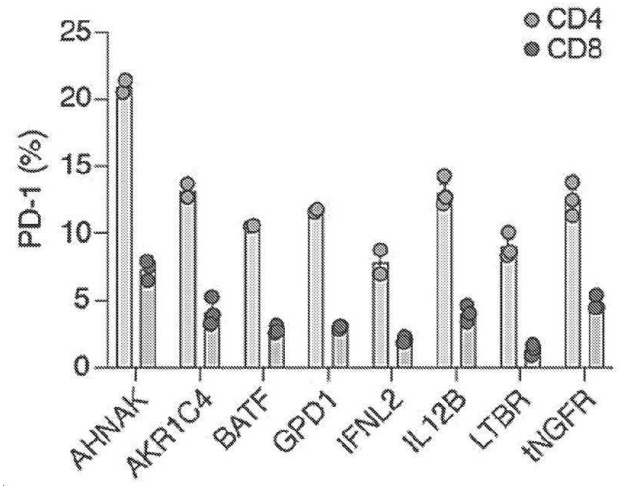
도면14h


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

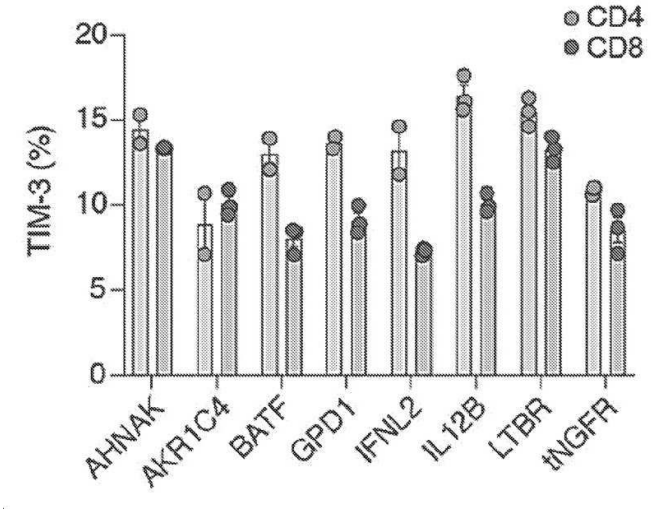
도면14i


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

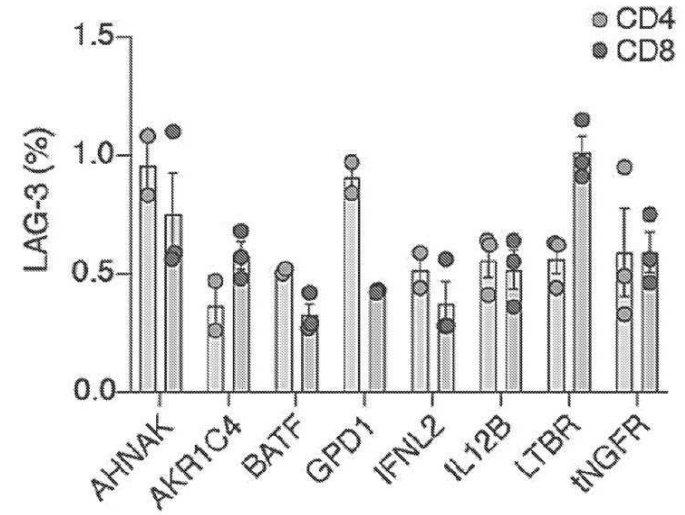
도면14j



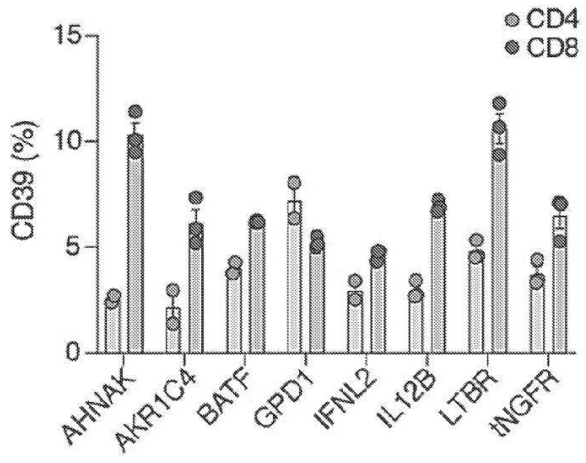
도면14k



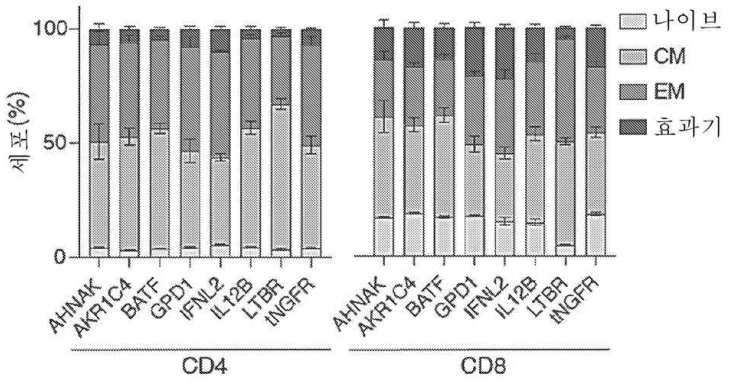
도면14l



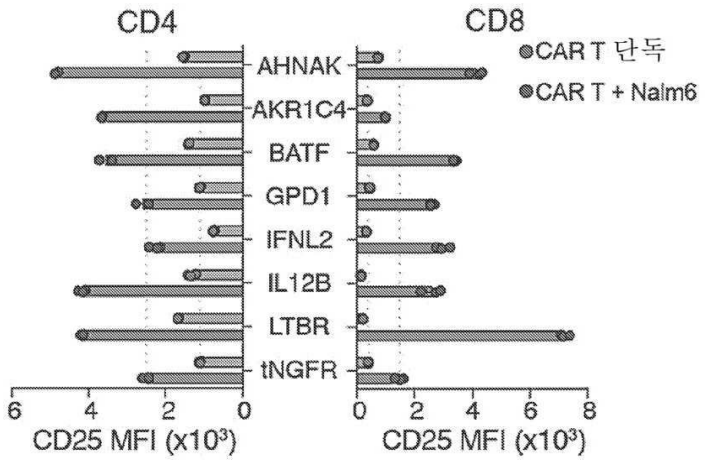
도면14m



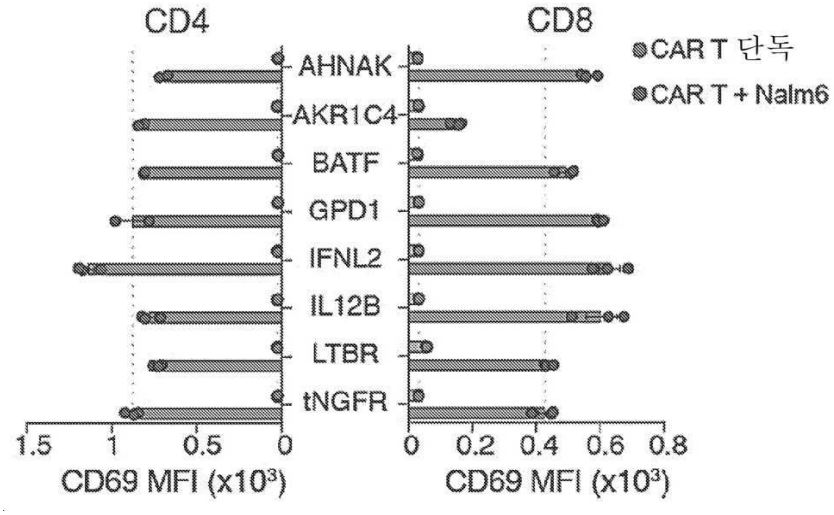
도면14n



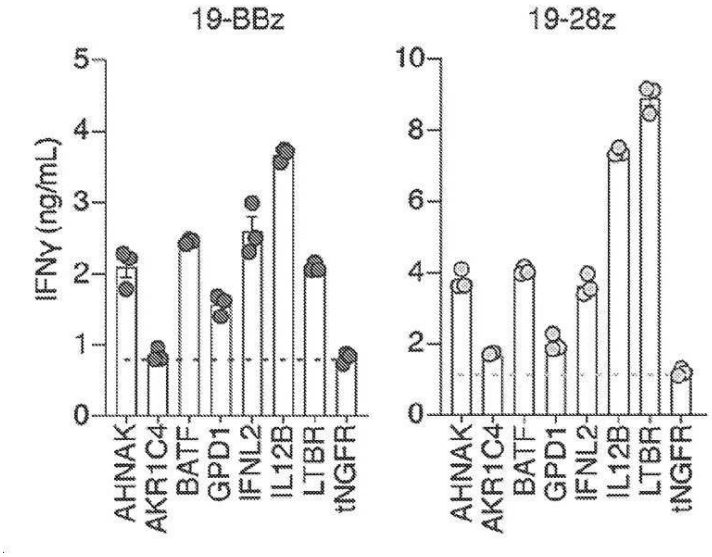
도면14o



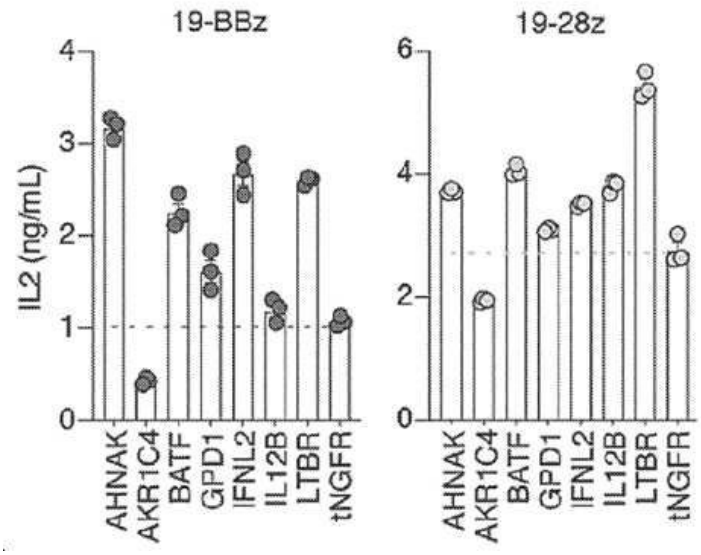
도면14p


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

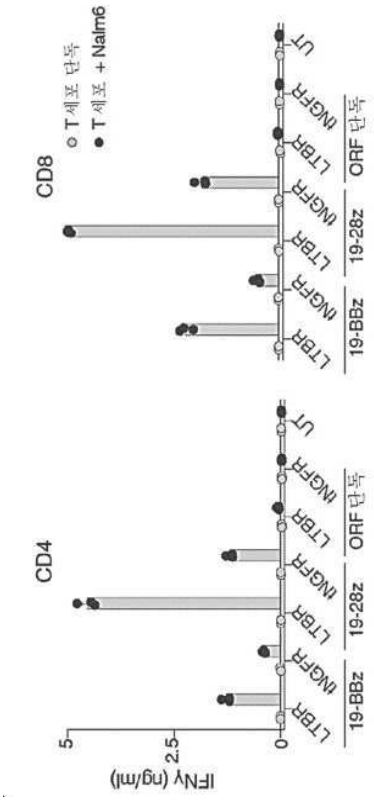
도면15a


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

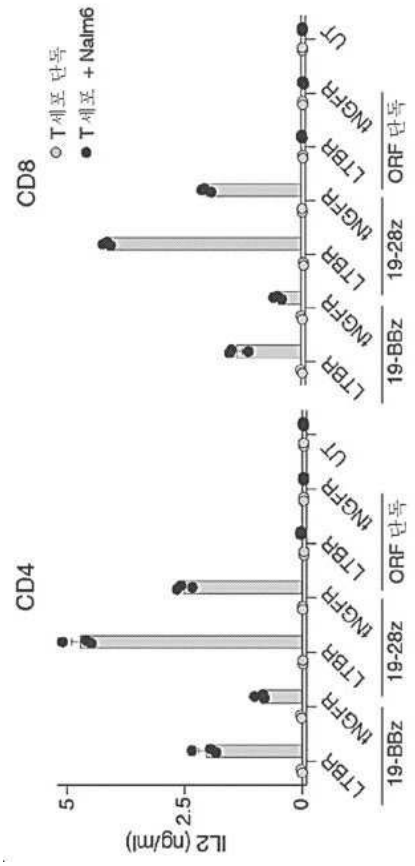
도면15b


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

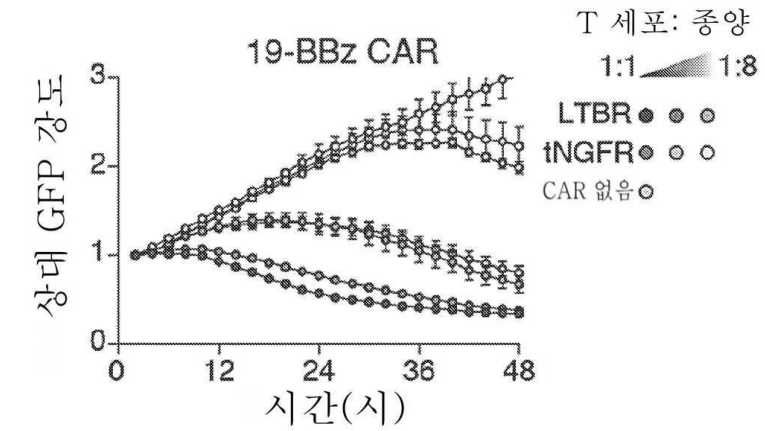
도면15c


CD8
CD4
○ T세포 단독
● T세포 + Nalm6
IFNγ (ng/ml)
0
2.5
5
UT
tNGFR
LTBR
19-BBz
19-28z
ORF 단독

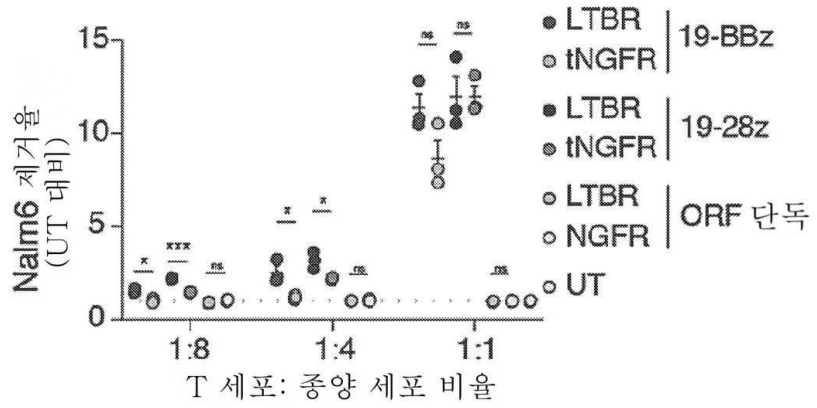
도면15d


CD8
CD4
T 세포 단독
T 세포 + Nalm6
IL2 (ng/ml)
5
2.5
0
UT
tNGFR
LTBR
19-BBz
19-28z
ORF 단독

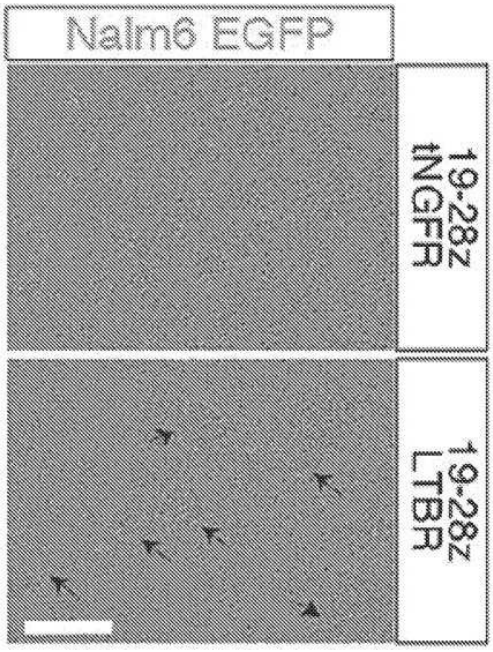
도면15e


19-BBz CAR
T 세포: 종양
1:1
1:8
LTBR
tNGFR
CAR 없음
상대 GFP 강도
시간(시)
0
1
2
3
0
12
24
36
48

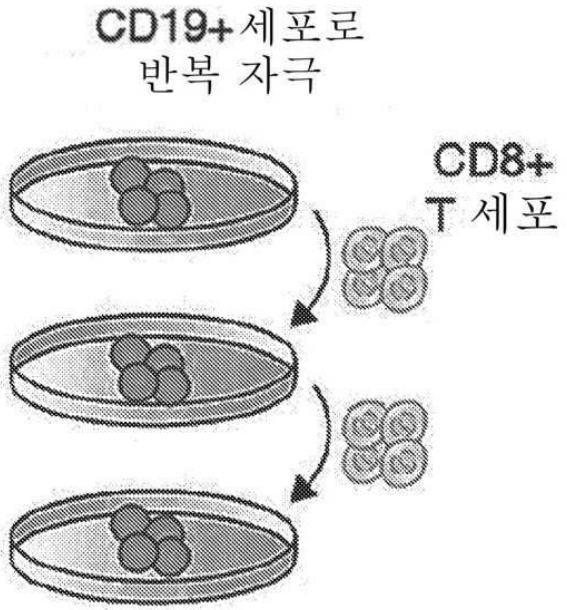
도면15f


Nalm6 제거율
(UT 대비)
15
10
5
0
1:8
1:4
1:1
T 세포: 종양 세포 비율
LTBR
tNGFR
19-BBz
LTBR
tNGFR
19-28z
LTBR
NGFR
ORF 단독
UT

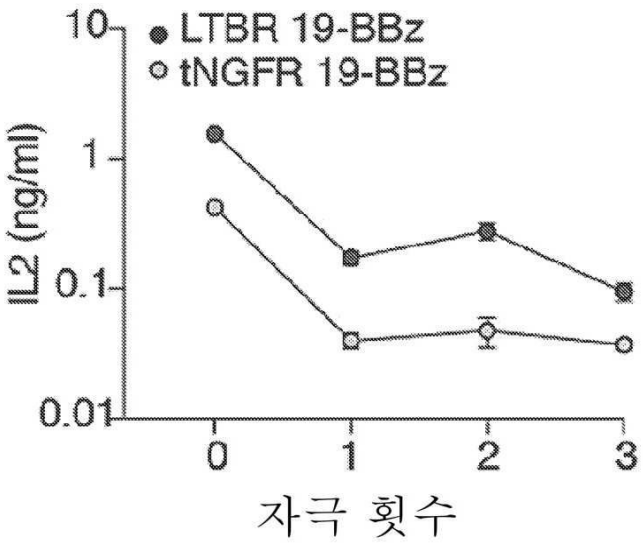
도면15g


Nalm6 EGFP
19-28z
tNGFR
19-28z
LTBR

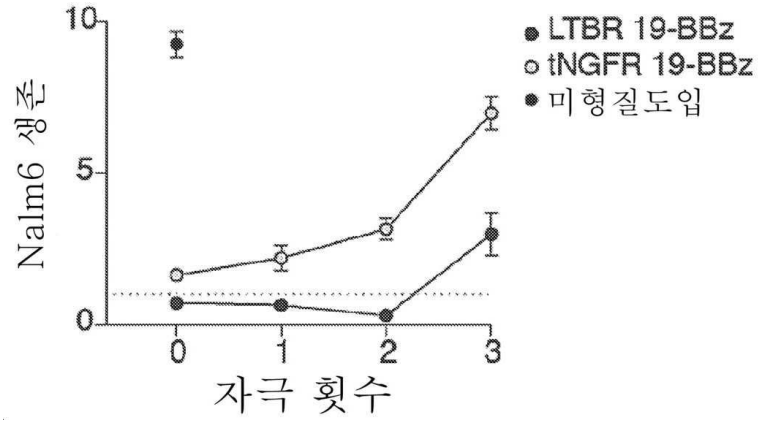
도면15h


CD19+세포로
반복 자극
CD8+
T 세포

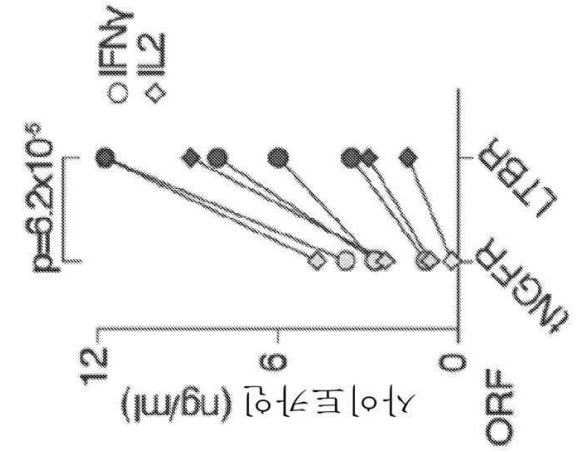
도면15i


LTBR 19-BBz
tNGFR 19-BBz
IL2 (ng/ml)
10
1
0.1
0.01
0
1
2
3
자극 횟수

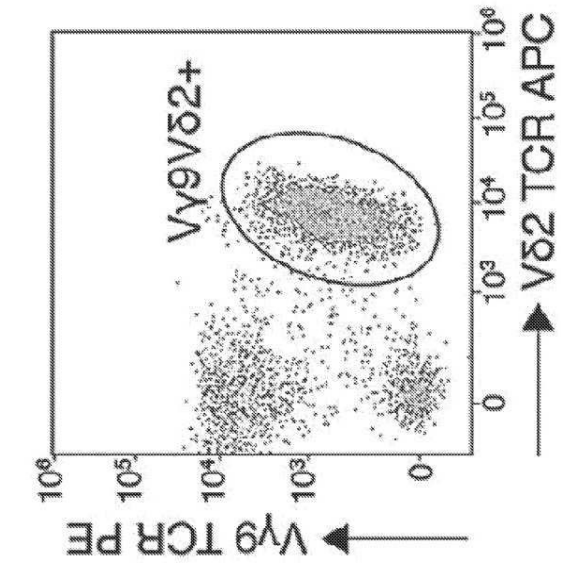
도면15j



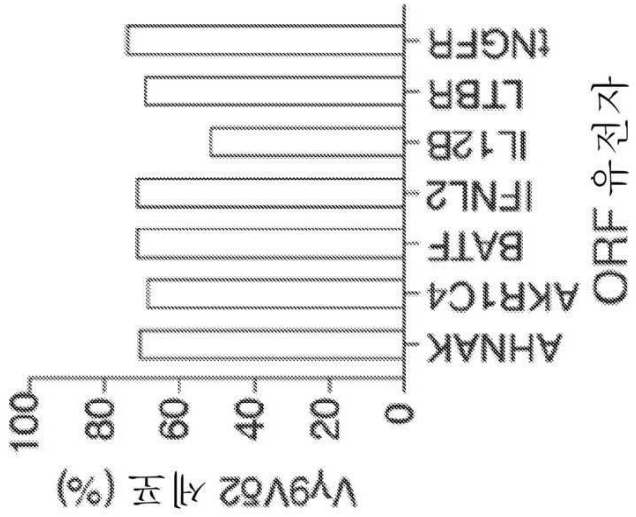
도면15k



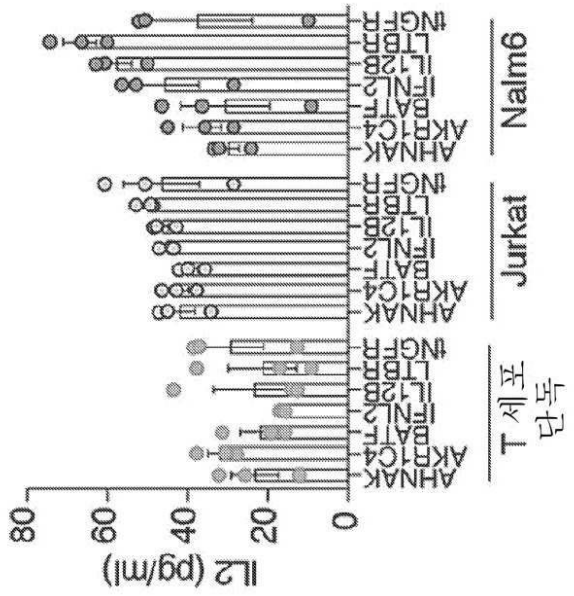
도면15l



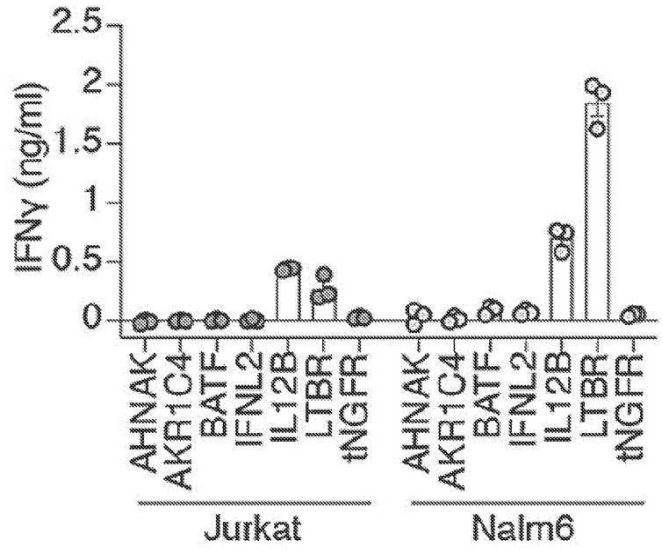
도면15m


Vγ9Vδ2 세포 (%)
0
20
40
60
80
100
AHNAK
AKR1C4
BATF
IFNL2
IL12B
LTBR
TNGFR
ORF 유전자

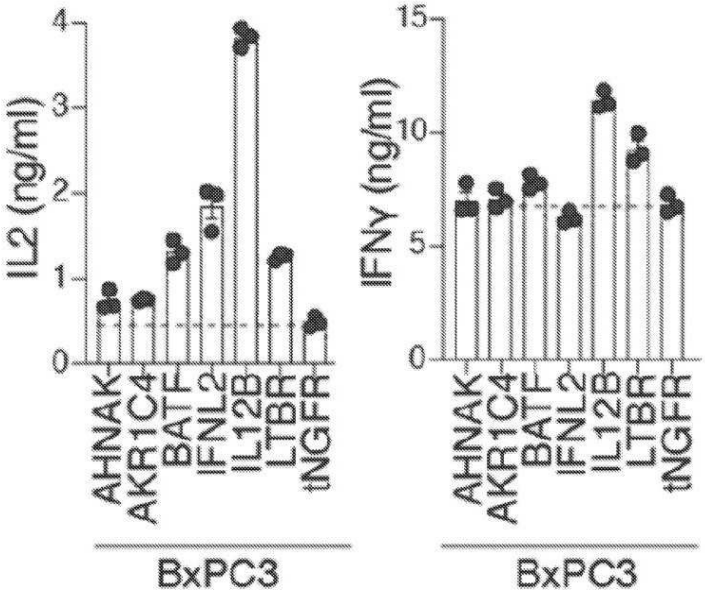
도면15n


IL2 (pg/ml)
0
20
40
60
80
T 세포 단독
Jurkat
Nalm6
AHNAK
AKR1C4
BATF
IFNL2
IL12B
LTBR
TNGFR

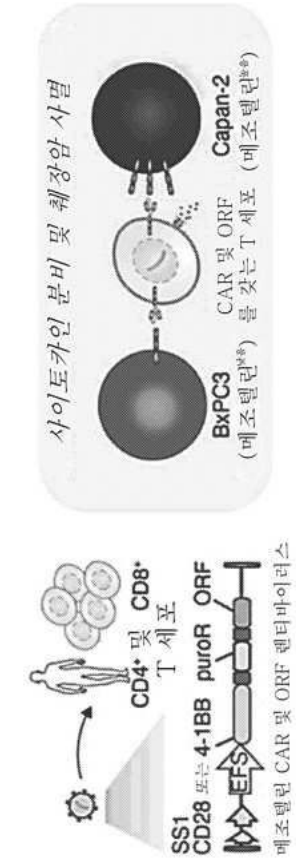
도면15o


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

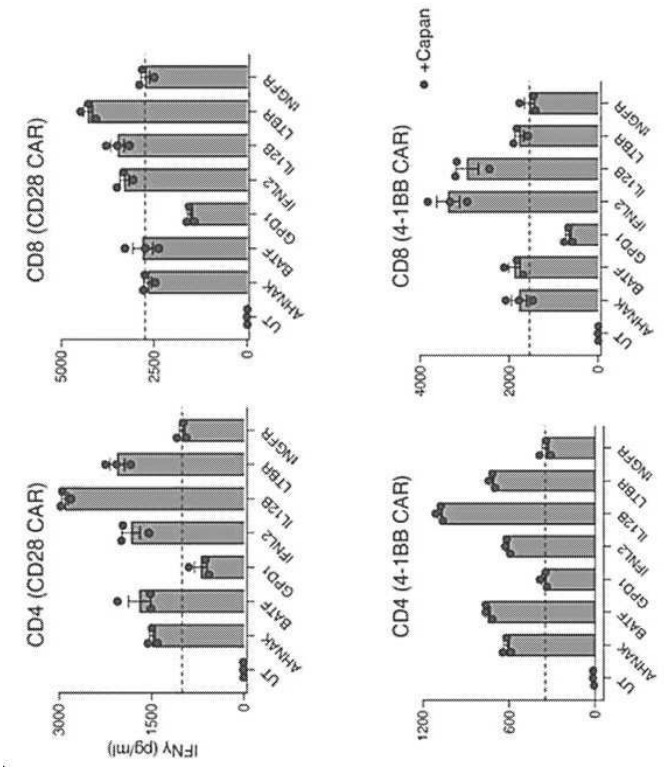
도면15p


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

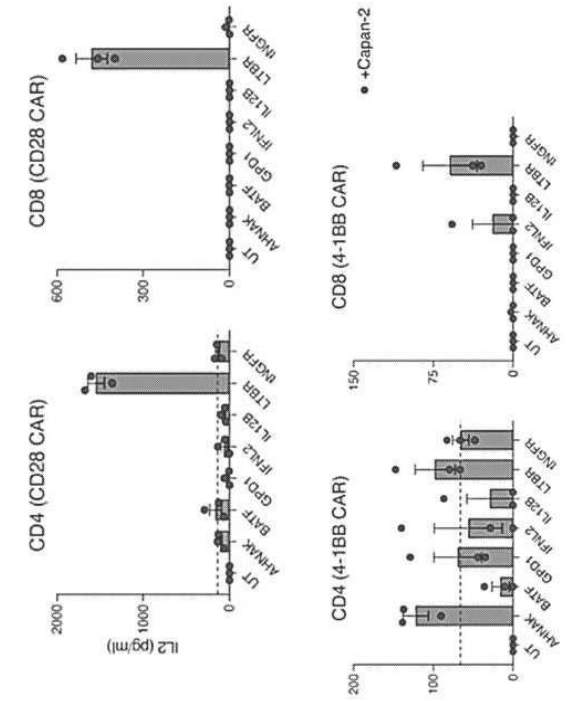
도면16a


사이토카인 분비 및 췌장암 사멸
BxPC3
(메조텔린**)
CAR 및 ORF
를 갖는 T 세포
Capan-2
(메조텔린**)
CD4+ 및 CD8+
T 세포
SS1
CD28 또는 4-1BB
EFS
puroR
ORF
메조텔린 CAR 및 ORF 렌티바이러스

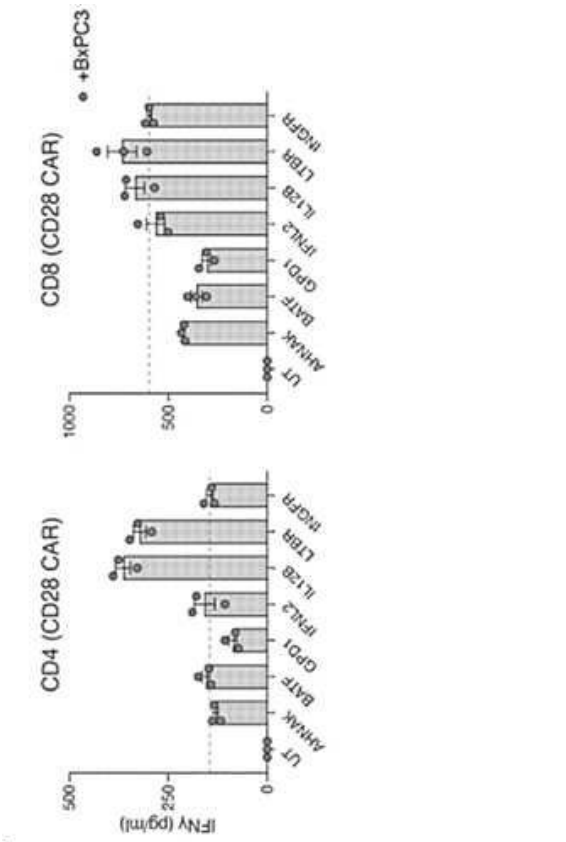
도면16b


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

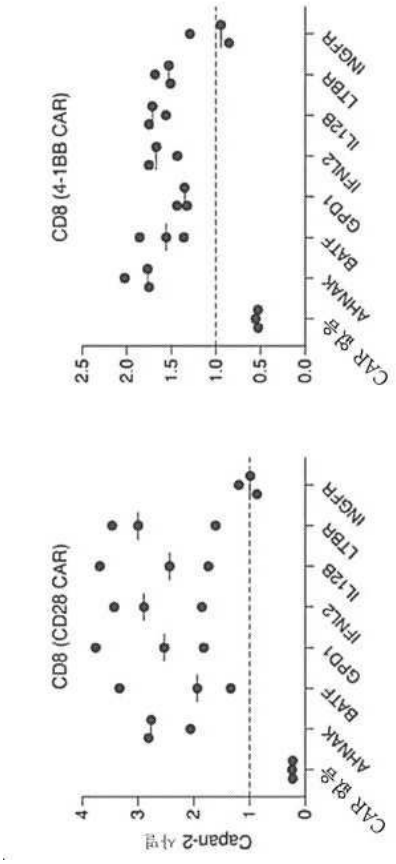
도면16c


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

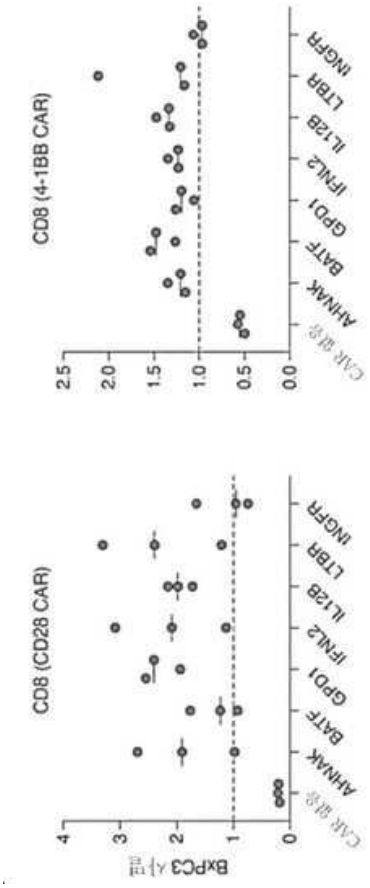
도면16d


CD8 (CD28 CAR)
CD4 (CD28 CAR)
+BxPC3
IFNγ (pg/ml)
UT
AHNAK
BATF
GPD1
IFNL2
IL12B
LTBR
NGFR

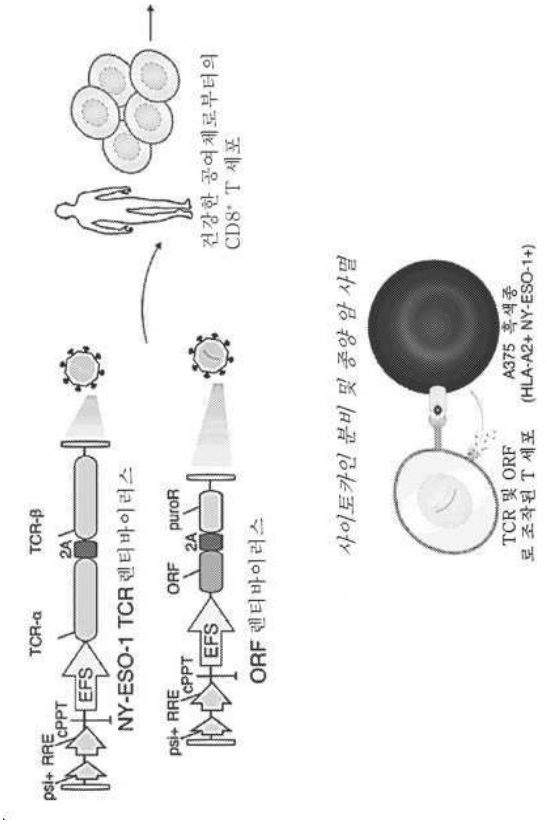
도면16e


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

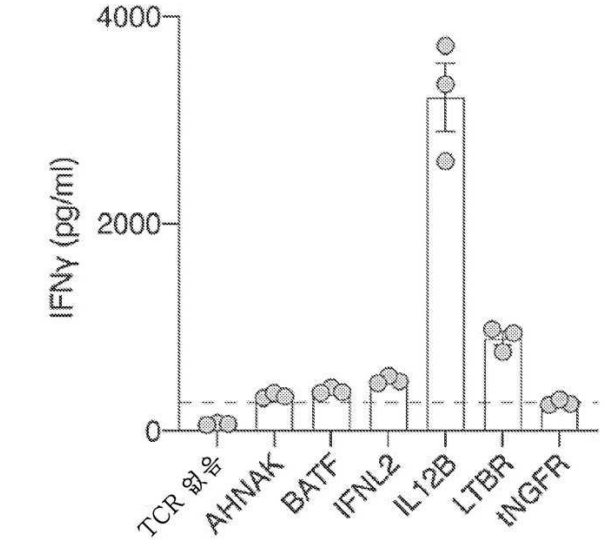
도면16f


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

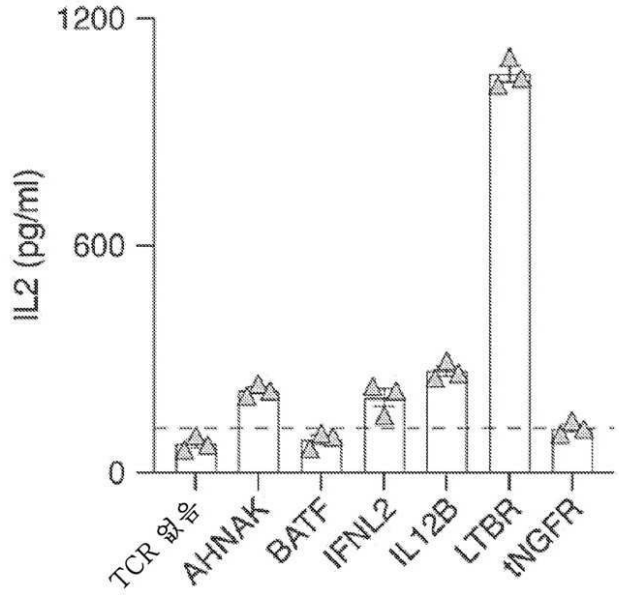
도면17a


psi+ RRE
cPPT
EFS
TCR-α
NY-ESO-1 TCR 렌티바이러스
2A
TCR-β
ORF 렌티바이러스
ORF
2A
puroR
사이토카인 분비 및 종양 암 사멸
TCR 및 ORF
로 조작된 T 세포
A375 흑색종
(HLA-A2+ NY-ESO-1+)
건강한 공여체로부터의
CD8+ T 세포

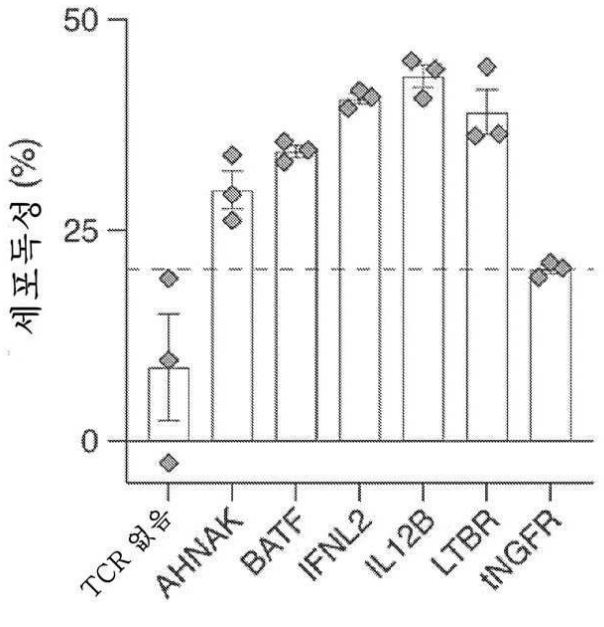
도면17b


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

도면17c


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

도면17d


50
25
0
세포독성 (%)
TCR 없음
AHNAK
BATF
IFNL2
IL12B
LTBR
tNGFR

도면18a

OverCITE-seq 를 사용한 ORF 포착

ORF 포착은 3 단계를 통해 수행된다:

단계:

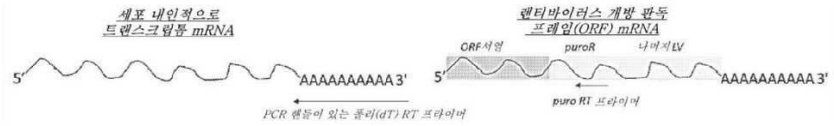
1. 10X 비드의 역전사 및 주형 전환-포착 트랜스크립톰 및 ORF *(조합됨)*
2. 트랜스크립톰 및 ORF 증폭*(조합됨)*
3. 트랜스크립톰 및 ORF 의 증폭*(분리됨)*
   - 2 단계의 출력을 2 개의 분취량으로 나눈 후 각 부분을 전사체/ORF 에 사용한다:
     - 분취량 1(*트랜스크립톰 cDNA*)은 유전자 발현 라이브러리를 위해 직접 처리된다(10x 프로토콜에 따름)
     - 분취량 2(*ORF*)는 DNA 풀로부터 ORF 를 특이적으로 증폭하기 위해 2 단계 PCR 을 추가로 거친다(대부분의 풀은 트랜스크립톰이므로 ORF 를 특이적으로 촉진/증폭하려면 2 단계 PCR 이 필요하다)

OverCITE-seq 의 상이한 버전이 시도되었으며 상이한 수율을 갖는다. 최적화된 버전("버전 3")이 최상의 데이터를 산출하였다.

개략도에 더하여, 버전 1-3 사이의 시약 차이를 요약한 표 및 프라이머 서열의 특정 변화를 상세히 설명하는 다른 표를 제시한다. 또한 모든 버전에 대해 3 단계("트랜스크립톰 및 ORF 증폭")에 사용된 PCR 프로토콜을 제공한다.

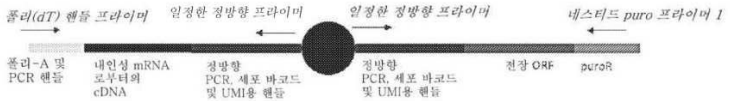
OverCITE-seq를 사용한 10x 비드의 ORF의 개요 및 포착 - 1단계 및 2단계

1. 10X 비드의 역전사 및 주형 전환-포착 트랜스크립톰 및 ORF



- 전사체의 5' 말단은 주형 전환에 의해 10X 비드에 포착된다(10x Genomics 5' 키트)
- **<u>핵심 아이디어:</u>** 렌티바이러스(ORF) 전사체는 매우 길기 때문에 역전사 및 비드 캡처가 비효율적이다. 따라서 ORF 하류의 일정한 서열에 결합하는 프라이머가 사용된다
- ORF 포착을 최적화하기 위해 시험된 puro RT 대 폴리(dT) RT 프라이머의 여러 비율(1:10(버전 1), 1:3 및 1:1(버전 2 및 버전 3))을 시험하였다
  - 초기(역전사, RT) 단계에서 puro RT 프라이머(ORF 포착)와 폴리(dT) RT 프라이머(세포 트랜스크립톰 포착)의 혼합을 폴리(dT) RT 프라이머로 대체한다

2. 트랜스크립톰 및 ORF 증폭*(조합됨)*



- 10X 비드에 포착된 CDNA는 일정한 진방 프라이머와 역방향 프라이머(하나는 폴리(dT) 프라이머의 말단에 추가된 핸들을 사용, 다른 하나는 puroR 내에 네스티드)를 사용하여 (양을 증가시키기 위해) 증폭된다.

공개특허 10-2025-0005563

도면18c

OverCITE-seq 를 사용한 10x 비드의 ORF 개요 및 포착-3 단계

3. 트랜스크립톰 및 ORF 의 증폭(분리됨)

2 단계에서 2 개의 분취량 채취: 하나는 유전자 발현 라이브러리(트랜스크립톰)를 위해 직접 처리되고, 하나는 DNA 풀(대부분의 풀 = 트랜스크립톰)으로부터 ORF 를 특이적으로 증폭하기 위해 2 개의 추가 PCR 을 거친다

RT 프라이머 스파이크인 및 PCR 전략

OverCITE-seq 버전 번호

	버전 1	버전 2	버전 3
Puro RT 대 폴리(dT)RT	1:10	1:1 또는 1:3	
Puro RT 프라이머 최종 농도	0.18 uM	0.9 uM (1:1) 또는 0.5 uM (1:3)	
폴리(dT) RT 프라이머 최종 농도	1.8 uM	0.9 uM (1:1) 또는 1.4 uM (1:3)	
ORF 증폭용 프라이머 **Step 3**	**3 단계** PCR 를 위한 2 개의 상이한 정방향 프라이머	**3 단계** PCR 를 위한 2 개의 상이한 정방향 프라이머	버전 1 또는 버전 2 와 상이한 정방향 프라이머 서열.... .... 단 **3 단계** PCR 에서 동일한 정방향 프라이머가 사용된다

공개특허 10-2025-0005563

도면18e

ORF RT 및 증폭을 위한 프라이머 시열

	버전 1	버전 2	버전 3
1 단계 – Puro RT		GCCTTCCATCTGTTGCTGC 서열 번호 55	
2 단계 – 네스티드 puro 프라이머 cDNA 증폭		ACACCTTGCCCGATGTCG*A*G 서열 번호 56	
3 단계 PCR1 – 정방향	AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACTCTTTCCCTACACG ACGCTC 서열 번호 57		GATGTACAGTGTTTCCCTACAC GACGC 서열 번호 58
3 단계 PCR1 – 역방향		AGGAAGAGTTCTTGCAGCTCG 서열 번호 59	
3 단계 PCR2 – 정방향		AATGATACGGCGACCACCGAGATCT 서열 번호 60	GATCTACACGTCTTTCCCTACAC GACGC 서열 번호 61
3 단계 PCR2 – 역방향		ACCGTGGGCTTGTACTC 서열 번호 62	

1 단계와 2 단계 반응은 트랜스크립톰와 동일한 방식으로 수행되며(10x 5' 프로토콜) ORF 라이브러리는 아직 분리되지 않았다(모든 것이 하나의 튜브에 있음 – ORF 및 트랜스크립톰).

각 버전에 대한 ORF 증폭(3 단계)을 위한 PCR 프로토콜

3 단계에서는 ORF 와 전사체를 분리한다

PCR 프로토콜(V1, V2, V3 과 동일 - 유일한 차이는 프라이머 서열에 있음):

PCR1:

구성: 50 ng CDNA(2 단계), 20 ul 5X Q5 완충제, 2 ul 10 mM dNTP, 4 ul 10 uM 정방향 프라이머(3 단계 - PCR1 정방향), 4 ul 10 uM 역방향 프라이머(3 단계 - PCR1 역방향), 1 ul Q5 중합효소, ddH20 에서 100 ul

주기: 45 초 동안 98C, 이후 다음의 10 주기: 98C - 20 초, 62C - 30 초, 72C - 2 분; 및 72C 에서 1 분 동안 최종 확장

0.8X SPRI 비드를 사용하여 PCR 반응을 정제하고 35 ul 물에 용출시킨 후 PCR2 를 진행한다.

PCR2:

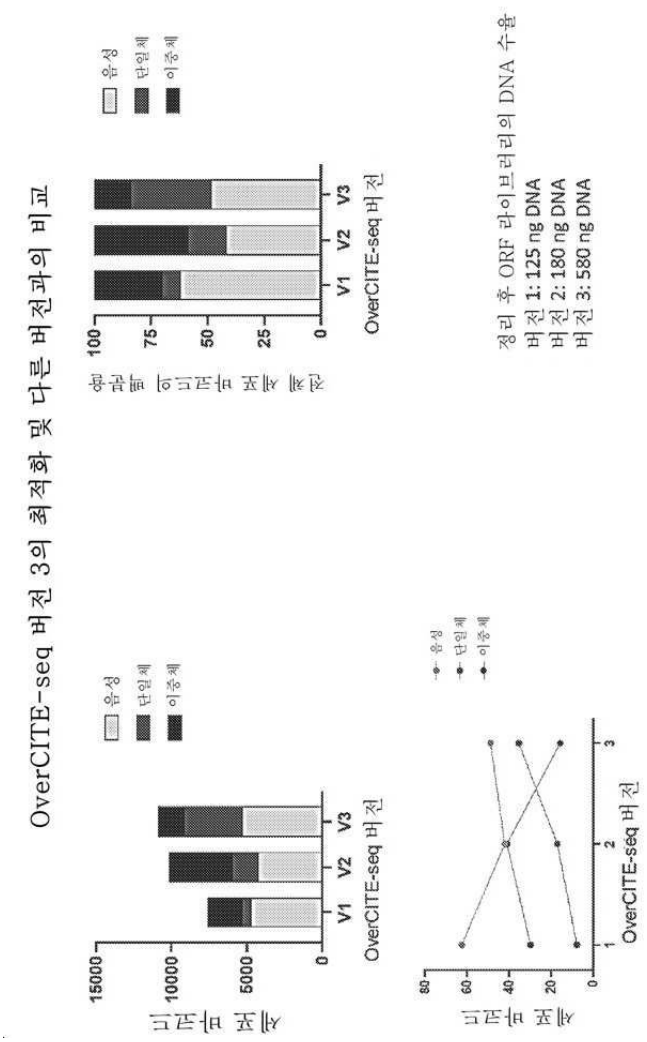
구성: 35 ul 용출(3 단계 PCR1), 20 ul 5X Q5 완충제, 2ul 10 mM dNTP, 4 ul 10 uM 정방향 프라이머(3 단계 - PCR2 정방향), 4 ul 10 uM 역방향 프라이머(3 단계 - PCR2 역방향), 1 ul Q5 중합효소, ddH2O 에서 100 ul.

주기: 45 초 동안 98C, 이후 다음의 10 주기: 98C-20 초, 62C - 30 초, 72C - 2 분; 및 72C 에서 1 분 동안 최종 확장

0.8X SPRI 비드를 사용하여 PCR 반응을 정제하고, 35 ul 물에 용출시킨 후 라이브러리 구축을 진행한다(10X 트랜스크립톰 라이브러리 작제와 동일).

공개특허 10-2025-0005563

도면18g


OverCITE-seq 버전 3의 최적화 및 다른 버전과의 비교
세포 바코드
OverCITE-seq 버전
V1
V2
V3
음성
단일체
이중체
전체 세포 바코드의 백분율
정리 후 ORF 라이브러리의 DNA 수율
버전 1: 125 ng DNA
버전 2: 180 ng DNA
버전 3: 580 ng DNA

도면19a

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT03423992	재발성 악성 신경교종이 있는 환자를 위한 개인화 키메라 항원 수용체 T 세포 면역요법	신경교종|뇌의 악성 신경교종|재발성 종양	생물학적: 키메라 항원 수용체 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03423992
NCT04650724	BCMA 키메라 항원 수용체를 표적화하는 T 세포 주입의 임상 연구	다발성 골수종	약물: BCMA 키메라 항원 수용체를 표적화하는 T 세포 주입제	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04650724
NCT02644655	재발성/불응성 B 세포 백혈병의 치료를 위해 CD19 특이적 키메라 항원 수용체로 조작된 자가 T 세포를 사용한 면역요법	재발성 B 세포 종양|불응성 B 세포 종양	생물학적: CD19 특이적 키메라 항원 수용체	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02644655
NCT04107142	재발성 또는 불응성 고형 종양을 위한 Haplo/동종이계 NKG2DL 표적화 키메라 항원 수용체 이식된 ‡ª' T 세포	결장직장암|삼중 음성 유방암|육종|비인두암종|전립선암|위암	생물학적: NKG2DL 표적화 키메라 항원 수용체 이식의 입양 세포 전달 감마 델타 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04107142
NCT03758417	재발성 또는 불응성 다발성 골수종이 있는 중국 참가자의 BCMA(B 세포 성숙 항원)에 대한 키메라 항원 수용체 T 세포(CAR - T) 요법인 LCAR - B38M CAR - T 세포의 연구	다발성 골수종	생물학적: LCAR - B38M CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03758417
NCT03874897	고형 종양에서 claudin18.2를 표적화하는 키메라 항원 수용체 T 세포.	진행성 고형 종양	약물: CAR - CLDN18.2 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03874897
NCT03938987	재발성/불응성 공격성 림프종 또는 급성 림프모구성 백혈병(ALL)이 있는 환자의 항CD19, 이중 공동자극(4 - 1BB, CD3¶) 키메라 항원 수용체 T 세포	재발성 비호지킨 림프종|재발성 성인 ALL|재발성 소아 ALL	생물학적: 자가 CD19 지향 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03938987
NCT03241940	재발성 또는 불응성 B 세포 악성종양이 있는 소아 및 청소년의 CD19/CD22 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포에 대한 단계 용량 증량 연구	B 급성 림프모구성 백혈병|CD19 양성|미세 잔존 질환|필라델피아 염색체 양성|재발성 성인 급성 림프모구성 백혈병|재발성 소아 급성 림프모구성 백혈병|불응성 급성 림프모구성 백혈병	생물학적: 키메라 항원 수용체 T 세포 요법|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈 포스페이트|기타: 설험실 바이오마커 분석|기타: 설문지 관리	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241940
NCT02659943	B 세포 악성종양을 치료하기 위한 완전 인간 항CD19 키메라 항원 수용체를 발현하는 T 세포	림프종, B 세포|림프종, 비호지킨	생물학적: 항분화클러스터 19 (CD19)- 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659943
NCT03884751	글리피칸-3를 표적화하는 키메라 항원 수용체 T 세포	간세포암종	생물학적: CAR - GPC3 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03884751

도면19b

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02442297	HER2 양성 CNS 종양이 있는 환자를 위한 HER2 특이적 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 T 세포	뇌종양, 재발성|뇌종양, 불응성	생물학적: HER2 특이적 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442297
NCT03233854	재발성/불응성 B 세포 악성종양이 있는 성인의 CD19/CD22 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포	B 급성 림프모구성 백혈병|CD19 양성|만성 염증과 연관되는 미만성 대형 B 세포 림프종|미만성 대형 B 세포 림프종, 달리 명시되지 않음|노인의 엡스타인-바 바이러스 양성 미만성 대형 B 세포 림프종|미세 관존 질환|필라델피아 염색체 양성|재발성 미만성 대형 B 세포 림프종|재발성 종격동(흉선) 대형 B 세포 세포 림프종|불응성 미만성 대형 B 세포 림프종|불응성 종격동(흉선) 대형 B 세포 세포 림프종|T 세포/조직구 풍부 대형 B세포 림프종	생물학적: 키메라 항원 수용체 T 세포 요법|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈 포스페이트|기타: 설형성 바이오마커 분석|기타: 설문지 관리	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233854
NCT03434769	재발성 또는 불응성 비호지킨 림프종에 대한 항CD19 키메라 항원 수용체 T 세포	비호지킨 림프종	약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈|생물학적: CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03434769
NCT04153799	진행성 비소세포폐암이 있는 EGFR 양성 환자의 CXCR5 변형 EGFE 키메라 항원 수용체 자가 T 세포에 대한 연구	비소세포폐암	생물학적: CXCR5 변형 EGFR 키메라 항원 수용체 자가 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04153799
NCT03118180	CD19 표적화된 키메라 B 세포 림프종에 대한 항원 수용체 T 세포	림프종	생물학적: CD19 표적화 키메라 항원 수용체 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03118180
NCT04888338	혈액학적 악성종양에 대한 키메라 항원 수용체 요법 및 방사선 요법 후 결과	조혈 및 림프 세포 신생물	기타: 데이터 캡처|기타: 전자 의무 기록	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04888338
NCT02992834	CD19+ B 세포 림프종 치료를 위해 한 항CD19-TCR¶ 키메라 항원 수용체 T 세포	림프종, B 세포	생물학적: IL - 2 사전 처리된 CD19 세포|생물학적: IL - 7/IL - 15 사전 처리된 CD19 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02992834
NCT04480788	용량 증가 및 개방에 따른 r/r CD7 양성 혈액림프계 악성종양 치료에서 CD7 - CART 표지 연구	T 림프모구성 백혈병/림프종|골수외 NK - T 세포 림프종, 비강 유형|말초 T 세포 림프종, 비특이적|혈관면역모구 T 세포 림프종|장병증 연관 T 세포 림프종|역형성 대세포 림프종, ALK 음성|T 세포 림프모구성 백혈병	생물학적: CD7 키메라 항원 수용체를 표적화하는 T 세포 주사	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04480788
NCT02349698	CD19 양성 악성 B세포 유래 백혈병 및 림프종을 표적화하는 CAR T 세포의 임상 연구	백혈병|림프종	생물학적: CD19를 표적화하는 키메라 항원 수용체 변형 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349698

도면19c

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04205838	재발성 또는 불응성 거대 B 세포 림프종이 있는 환자의 중증 키메라 항원 수용체 T세포 관련 뇌병증 증후군을 예방에서 아나킨라	미만성 대형 B 세포 림프종, 달리 명시되지 않음|고등급 B 세포 림프종|진행성 질환|재발성 미만성 대형 B 세포 림프종|재발성 고등급 B 세포 림프종|재발성 원발성 종격동(흉선) 대형 B 세포 세포 림프종| 미만성 대형 B 세포 림프종으로의 재발성 형질전환 여포성 림프종|불응성 미만성 대형 B 세포 림프종|불응성 고등급 B 세포 림프종|불응성 원발성 종격동(흉선) 대형 B 세포 세포 림프종|미만성 대형 B 세포 림프종으로의 불응성 형질전환 여포성 림프종	생물학적: 아나킨라|생물학적: 악시카브타진 실로류셀|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈|약물: 플루다라빈 포스페이트	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04205838
NCT04340154	순차적 CAR - T 연구 백혈병 아동을 치료하는 세포	급성 림프모구성 백혈병|급성 림프모구성 백혈병, 재발|불응성 급성 림프성 백혈병	생물학적: 키메라 항원 수용체 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04340154
NCT03624686	불응성 B 세포 악성종양을 위한 임상 등급 항CD19 키메라 항원 수용체 T 세포의 생성	백혈병	기타: 말초 혈액	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624686
NCT04870853	표준 치료 키메라 항원 수용체 T 세포 요법으로 치료된 재발성 또는 불응성 공격성 B세포 림프종이 있는 성인 환자의 심혈관 사건	재발성 공격성 B 세포 비호지킨 림프종|재발성 미만성 대형 B 세포 림프종|재발성 고등급 B 세포 림프종|재발성 원발성 종격동(흉선) 대형 B 세포 림프종|재발성 형질전환 여포성 림프종에서 확산성 대형 B 세포 림프종|불응성 공격성 B 세포 비호지킨 림프종|불응성 미만성 대형 B 세포 림프종|불응성 고등급 B 세포 림프종|불응성 원발성 종격동(흉선) 대형 B 세포 림프종|불응성 형질전환 여포성 림프종에서 확산성 대형 B 세포 림프종	기타: 전자 건강 기록 검토	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04870853
NCT04864821	CD276 양성 진행성 고형 종양이 있는 환자의 CD276 표적화 자가 키메라 항원 수용체 T 세포 주입에 대한 임상 연구	골육종|신경모세포종|위암|폐암	약물: 표적화 CD276 CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04864821
NCT04279470	암 또는 혈액 질환 치료를 위한 키메라 항원 수용체 T 세포 및 세포 요법: 이상 사례 보고 평가	이상 약물 반응|암	약물: CAR T 세포 및 세포 요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04279470
NCT03291444	재발성/불응성 백혈병/MDS에서 펩타이드 특이적 수지상 세포와 결합된 CAR - T 세포	백혈병, 급성 림프모구성(ALL)|백혈병, 급성 골수성(AML)|골수이형성 증후군	생물학적: 키메라 항원 수용체 T 세포|생물학적: 펩타이드 특이적 수지상 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03291444
NCT04082910	키메라 항원 수용체 T 세포로 치료된 환자의 사이토카인 방출 증후군 치료를 위한 Metoprolol	고형 종양|혈액 악성종양	약물: Metoprolol|약물: 항TNF1α 항체	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082910

도면19d

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02959151	진행성 간 악성종양에서 개입적 요법과 조합된 키메라 항원 수용체 T 세포에 대한 연구	암종, 간세포 | 췌장암 전이 | 대장암 전이	약물: CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959151
NCT04169022	키메라 항원 수용체 T세포를 사용한 AML 세포 면역요법	급성 골수성 백혈병	기타: 검체 채취	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04169022
NCT04049513	ENABLE(B 세포 림프종 키메라 항원 수용체 요법을 위한 물유사 수용체 신호전달)	림프종 비호지킨 B 세포 | 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL) | 원발성 종격동 B 세포 림프종(PMBCL) | 형질전환 여포성 림프종(TFL) | 여포성 림프종(FL) | 외투 세포 림프종(MCL)	생물학적: WZTL002 - 1(1928 T2z CAR - T 세포) | 약물: 사이클로포스파마이드 및 플루다라빈 림프고갈 화학요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04049513
NCT03086954	CD19 양성 림프종에 대한 CAR - T 면역요법의 효능 및 안전성을 평가하는 연구	림프종	생물학적: 키메라 항원 수용체 T 세포 면역요법(CAR - T)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03086954
NCT03267173	췌장암 치료에서 CAR - T의 안전성 및 효능을 평가.	췌장암 | CAR	약물: 키메라 항원 수용체 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267173
NCT01593696	B 세포 백혈병 또는 림프종이 있는 아동 및 청소년을 위한 항CD19 백혈구	ALL | B 세포 림프종 | 백혈병 | 대세포 림프종 | 비호지킨 림프종	생물학적: 항분화클러스터(CD)19-키메라 항원 수용체 (CAR)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01593696
NCT04223765	재발성/불응성 카파+ 비호지킨 림프종 및 만성 림프모구성 백혈병/소림프모구성 림프종에 대해 카파 및 CD28 CAR을 공동 발현하는 카파 키메라 항원 수용체(CAR) T 림프구에 대한 연구.	외투 세포림프종 | 여포성 림프종 | 비장 변연부 림프종 | 절막 연관 림프 조직의 결절외 변연부 림프종 | 결절 변연부 림프종 | 무통성 비호지킨 림프종	약물: CAR.k.28 | 약물: 플루다라빈 | 약물: 사이클로포스파마이드 | 약물: 벤다무스틴	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04223765
NCT02742727	CD7 양성 백혈병 및 림프종에서의 CAR - pNK 세포 면역요법	급성 골수성 백혈병 | 전구체 T 세포 림프모구성 백혈병 - 림프종 | T 세포 전림프모구성 백혈병 | T 세포 거대 과립형 림프모구성 백혈병 | 말초 T 세포 림프종, NOS | 혈관면역모구 T 세포 림프종 | 결절외 NK/T 세포 림프종, 비강 유형 | 장병증 유형 장 T 세포 림프종 | 간비장 T 세포 림프종	생물학적: 항CD7 CAR - pNK 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02742727
NCT04219163	CLL - 1 항원을 발현하는 AML 치료를 위한 키메라 항원 수용체 T 세포	급성 골수성 백혈병	생물학적: CLL - 1.CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04219163
NCT04214392	MPP2+ 재발성 또는 진행성 교모세포종 치료를 위한 클로로톡신 종양 표적화 도메인이 있는 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포	재발성 교모세포종 | 재발성 악성 신경교종 | 재발성 WHO 2등급 신경교종 | 재발성 WHO 3등급 신경교종	생물학적: 클로로톡신(EQ) - CD28 - CD3제타 - CD19t - 발현 CAR T - 림프구	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04214392
NCT04691349	아동의 r/r 악성 종양을 위한 CAR - T	CAR - T | 아동만 | 악성 종양	약물: CAR - T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04691349

도면19e

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02439788	신경모세포종을 위한 3세대 GD2 특이적 키메라 항원 수용체 형질전환 자가 자연 살해 T 세포	신경모세포종	약물: 사이클로포스파마이드| 약물: 플루다라빈| 유전학적: GINAKIT 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02439788
NCT04029038	재발성 또는 불응성 CD19 양성, CD22 양성 백혈병 또는 림프종이 있는 환자 치료에 사용되는 변형된 면역 세포(CD19 - CD22 CAR T 세포)	CD19 양성| CD22 양성| 미세 잔존 질환| 진행성 질환| 재발성 B 급성 림프모구성 백혈병| 재발성 만성 림프모구성 백혈병| 재발성 비호지킨 림프종| 불응성 B 급성 림프모구성 백혈병| 불응성 만성 림프모구성 백혈병| 불응성 비호지킨 림프종	생물학적: 자가 CD19/CD22 키메라 항원 수용체 T 세포| 약물: 사이클로포스파마이드| 약물: 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04029038
NCT03327285	HSCT 후 ALL이 있는 대상체의 C - CAR011 치료	급성 림프모구성 백혈병(ALL)	생물학적: C - CAR011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327285
NCT04796688	CD19+ 에 대한 범용 키메라 항원 수용체 변형 AT19 세포 재발성/불응성 혈액학적 악성종양	급성 림프모구성 백혈병| 만성 림프모구성 백혈병| B 세포 림프종	약물: 플루다라빈 + 사이클로포스파마이드 + CAR-NK-CD19 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04796688
NCT03980288	글리피칸 - 3를 표적화하는 4세대 키메라 항원 수용체 T 세포	진행성 간세포암종	약물: CAR - GPC3 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03980288
NCT04545762	재발성 또는 불응성 비호지킨 림프종 치료를 위한 항CD19 키메라 항원 수용체 T 세포	불응성 비호지킨 림프종| 버킷 림프종| 외투세포 림프종| 여포성 림프종| 림프형질구성 림프종| 원발성 종격동 거대 B 세포 림프종| 미만성 거대 B 세포 림프종| 소림프모구성 림프종| 형질전환 림프종	약물: 플루다라빈| 약물: 사이클로포스파마이드| 생물학적: 항CD19 CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04545762
NCT04231747	재발성 또는 불응성 B세포 비호지킨 림프종이 있는 대상체를 대상으로 한 CC - 97540, CD19 표적화 NEX - T 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포에 대한 연구	림프종 비호지킨| 공격성 림프종| 미만성 대형 B세포 림프종 (DLBCL)	생물학적: CC - 97540	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04231747
NCT04351022	재발성 또는 불응성 급성 골수성 질환의 CD38 표적화 키메라 항원 수용체 T 세포(CART) 백혈병	급성 골수성 백혈병	생물학적: CART - 38	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04351022
NCT04626908	재발성 또는 불응성 B 세포 비호지킨 림프종 치료에서 CD19 및 CD22 키메라 항원 수용체 T 림프구를 표적화하는 임상 연구	재발성 및 불응성| 림프성 혈액학적 악성종양	약물: GC022F CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626908
NCT02813837	불응성/재발성 B 세포 혈액학적 악성종양에 대한 키메라 항원 수용체 T 세포(CART) 요법	백혈병, B 세포| 림프종, B 세포	생물학적: CD19CART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813837

도면19f

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04702841	재발성 및 불응성 CD7 양성 T 세포 유래 악성 종양 치료에서 CAR - [illegible] T 세포	CAR|악성 종양	약물: 키메라 항원 수용체 변형 [illegible] T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04702841
NCT04691713	진행성 CD276+ 고형 종양이 있는 환자를 위한 CD276 CAR - T	CAR|고형 종양	약물: 표적화 CD276 자가 키메라 항원 수용체 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04691713
NCT04337606	키메라 항원 수용체 이후 재발된 비호지킨 림프종에서 데시타빈과 병용한 키다마이드	비호지킨 림프종	약물: 키다마이드|약물: 데시타빈|약물: 캄텔리주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04337606
NCT04692948	재발성/불응성 급성 골수성 백혈병이 있는 환자 치료에서 TAA6 세포 주사	CAR|급성 골수성 백혈병	기타: 키메라 항원 수용체 T 세포(car - t)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04692948
NCT02259556	재발성 및 불응성 CD30 양성 림프종에 대한 CD30 지향 키메라 항원 수용체 T(CART30) 요법	호지킨 림프종|비호지킨 림프종	생물학적: CART30	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259556
NCT02107963	GD2+ 고형 종양이 있는 아동 및 청소년에서 항GD2 키메라 항원 수용체를 발현하는 T 세포에 대한 1단계 시험	육종|골육종|신경모세포종|흑색종	생물학적: 항GD2 - CAR 조작된 T 세포|약물: AP1903|약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107963
NCT04404595	위암 또는 췌장암 환자의 Claudin18.2 CAR - T(CT041)	위암|췌장암	생물학적: CT041	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04404595
NCT01087294	동종이계 줄기 세포 이식 후 재발성 또는 지속성 B 세포 악성종양이 있는 환자에게 원래 이식 기증자의 항CD19 키메라 항원 수용체 형질도입 T 세포의 투여	백혈병, B 세포|림프종, 호지킨|림프종, 비호지킨|림프종, B 세포	절차: 동종 줄기세포 이식|생물학적: 항CD19 키메라 항원 수용체 형질도입 T 세포|절차: 백혈구성분채집술	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01087294
NCT04209829	종양 특성에 따른 혈액학적 악성종양이 있는 환자의 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 요법에 대한 반응	혈액학적 질환		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04209829
NCT03829540	CD4+ 백혈병 및 림프종에 대한 CD4CAR	T 세포 림프종|T 세포 백혈병	생물학적: CD4CAR	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03829540
NCT02209376	EGFRvIII+ 교모세포종이 있는 환자에서 키메라 항원 수용체를 사용하여 EGFRVIII로 재지향된 자가 T 세포	잔류 또는 재발성 EGFRvIII+ 신경교종이 있는 환자	생물학적: CART - EGFRvIII T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02209376

도면19g

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04394650	재발성 및/또는 불응성 다발성 골수종이 있는 대상체를 대상으로 한 BCMA 표적화 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포인 CC - 98633에 대한 연구	다발성 골수종	생물학적: CC - 98633	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04394650
NCT03076437	B 세포 악성종양이 있는 환자를 위한 항CD19 키메라 항원 수용체(CAR) 형질도입 T 세포 요법	급성 림프모구성 백혈병|만성 림프모구성 백혈병|림프종	조합 생성물: 약물 및 항CD19 - CAR 형질도입 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076437
NCT02203825	NKG2D-리간드를 표적화하는 키메라 항원 수용체 변형 T 세포의 안전성 연구	급성 골수성 백혈병|골수이형성 증후군|다발성 골수종	생물학적: CM - CS1 T 세포 주입	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203825
NCT03971799	재발성/불응성 급성 골수성 백혈병이 있는 아동 및 청소년의 항CD33 키메라 항원 수용체 발현 T 세포(CD33CART)에 대한 연구	급성 골수성 백혈병	생물학적: CD33CART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03971799
NCT02588456	화학요법 저항성 또는 불응성 급성 림프모구성 백혈병이 있는 환자의 자가 항CD22 키메라 항원 수용체 재지향 T 세포에 대한 준비 연구	재발성 또는 불응성 B 세포 급성 림프모구성 백혈병	생물학적: CART22 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588456
NCT02186860	급성 림프모구성 백혈병이 있는 환자 치료를 위한 키메라 항원 수용체(CAR) 변형 T 세포 요법	급성 림프모구성 백혈병	생물학적: CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186860
NCT04785833	CD7 양성 불응성 재발성 급성 백혈병 치료에서 CD7 CAR - T	T - ALL	약물: CD7 키메라 항원 수용체를 표적화하는 T 세포 주사	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04785833
NCT04555551	다발성 골수종 치료를 위한 MCARH109 키메라 항원 수용체(CAR) 변형 T 세포	다발성 골수종	생물학적: MCARH109 T 세포 주입	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04555551
NCT02905188	간세포암종에 대한 T 세포를 발현하는 글리피칸 3 특이적 키메라 항원 수용체(GLYCAR)	간세포암종	유전학적: GLYCAR T 세포|약물: 사이톡산|약물: 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02905188
NCT02932956	소아 고형 종양(GAP)이 있는 환자를 위한 T 세포에서 발현되는 글리피칸 3 특이적 키메라 항원 수용체	간암	유전학적: GAP T 세포|약물: 사이톡산|약물: 플루다라	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02932956
NCT04377932	소아 고형 종양에 대한 T 세포에서 발현되는 인터류킨 - 15 기갑 글리피칸 3 특이적 키메라 항원 수용체	간암|횡문근육종|악성 횡문근양 종양|지방육종|원퓸스 종양|난황낭 종양	유전학적: AGAR T 세포|약물: 사이톡산|약물: 플루다라	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04377932

도면19h

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02456350	B 세포 악성종양이 있는 환자를 위한 항CD19 키메라 항원 수용체(CAR) 형질도입 T 세포 요법	만성 림프모구성 백혈병|급성 림프모구성 백혈병|림프종	약물: 플루다라빈|약물: 사이클로포스파이드|생물학적: 항CD19 - CAR 형질도입 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02456350
NCT04715191	소아 고형 종양에 대한 T 세포에서 발현되는 인터류킨 - 15 및 - 21 기갑 글리피칸 - 3 특이적 키메라 항원 수용체	간암|횡문근육종|악성 횡문근양 종양|지방육종|윌름스 종양|난황낭 종양	유전학적: CARE T 세포|약물: 사이톡산|약물: 플루다라	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04715191
NCT04325841	백혈병 아동을 치료하는 항CD19 CAR - T 세포에 대한 2단계 연구	급성 림프모구성 백혈병, 소아|급성 림프모구성 백혈병, 재발|불응성 급성 림프모구성 백혈병	생물학적: 쥐과 자가 항CD19 키메라 항원 수용체 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04325841
NCT04093648	간암 환자를 위한 면역요법(TEGAR)으로 사이토카인 인터루킨 - 21 및 15와 함께 2세대 글리피칸 3 특이적 키메라 항원 수용체를 공동 발현하는 T 세포	간세포암종|간모세포종	유전학적: TEGAR T 세포|약물: 사이톡산|약물: 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04093648
NCT04340167	항CD22 CAR - T 연구 백혈병 아동을 치료하는 세포	급성 림프모구성 백혈병|급성 림프모구성 백혈병, 재발|불응성 급성 림프모구성 백혈병	생물학적: 자가 인간화 항CD22 키메라 항원 수용체 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04340167
NCT04500431	MM 치료에서 spCART - 269 주사의 안전성과 타당성을 평가하기 위한 임상 연구	다발성 골수종	생물학적: CD269 키메라 항원 수용체 조작 T 세포 표적화	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04500431
NCT03548207	재발성 또는 불응성 다발성 골수종이 있는 참가자의 B 세포 성숙 항원(BCMA) 지향한 키메라 항원 수용체 T 세포(CAR - T) 요법인 JNJ - 68284528에 대한 연구	다발성 골수종	생물학적: JNJ - 68284528	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03548207
NCT04452994	다발성 골수종이 있는 참가자를 위한 키메라 항원 수용체 T 세포(CAR - T) 요법인 JNJ - 68284528의 개별 환자 연구용 신약(IND) 동정적사용승인계획(Expanded Access Program)	다발성 골수종	약물: JNJ - 68284528	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04452994
NCT04151186	TM4SF1 및 EpCAM 양성 고형 종양에 대한 CAR - T 요법의 안전성 및 유효성에 관한 임상 연구	진행성 고형 종양|신생물	생물학적: TM4SF1 및 EpCAM 양성 키메라 항원 수용체 T세포 요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04151186
NCT03302403	악성 종양이 있는 환자에서 키메라 항원 수용체를 갖는 재지향된 자가 T 세포에 대한 임상 연구	B 세포 림프종|B 세포 백혈병|골수종|간세포암종|췌장 암종|식도위 접합부 선암종	유전학적: CAR - CD19 T 세포|유전학적: CAR - BCMA T 세포|유전학적: CAR - GPC3 T 세포|유전학적: CAR - CLD18 T 세포|약물: 플루다라빈|약물: 사이클로포스파이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03302403

도면19i

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT01822652	3세대 GD-2 키메라 항원 수용체 및 iCaspase 자살 안전 스위치, 신경모세포종, GRAIN	신경모세포종	유전학적: iC9-GD2 T 세포 - 냉동|유전학적: iC9-GD2 T 세포 - 신선|약물: 사이톡산|약물: 플루다라|약물: 키트루다|유전학적: iC9-GD2 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822652
NCT04778579	요법 저항성 또는 불응성 CD19+ 급성 림프성 백혈병이 있는 환자의 ARI-0001 세포 주입에 대한 연구	급성 림프성 백혈병	약물: ARI-0001 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04778579
NCT04767308	재발성/불응성 CD5+ 조혈 악성종양 치료를 위한 CT125A 세포의 안전성 및 유효성	CD5+ 재발성/불응성 조혈 악성종양|만성 림프모구성 백혈병(CLL)|외투 세포 림프종(MCL)|미만성 대형 B 세포 림프종(DLBCL)|여포성 림프종(FL)|말초 T 세포 림프종(PTCL)	생물학적: CT125A 세포|약물: 사이클로포스파마이드, 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04767308
NCT02723942	GPC3를 표적화하는 HCC를 위한 CAR-T 세포 면역요법	GPC3 양성 간세포암종|CAR - T 세포 면역요법	생물학적: CAR-T 세포 면역요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723942
NCT03500991	HER2 양성 재발성/불응성 소아 CNS 종양을 위한 HER2 특이적 CAR T 세포 국부 면역요법	중추신경계 종양, 소아|신경교종|신경막종|수모세포종|생식 세포 종양|비정형 기형/횡문근 종양|원시 신경외배엽 종양|맥락막 신경총 암종|송과모세포종	생물학적: HER2 특이적 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03500991
NCT00902044	진행성 육종에서 T 세포를 발현하는 Her2 키메라 항원 수용체	육종	유전학적: 자가 HER2-특이적 T 세포|약물: 플루다라빈|약물: 사이클로포스파마이드|유전학적: 자가 CAR 양성 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00902044
NCT03696030	재발성 뇌 또는 연수막 전이가 있는 환자 치료에서 HER2-CAR T 세포	악성 신생물|뇌의 전이성 악성 신생물|연수막의 전이성 악성 신생물|유방암|HER2 양성 유방암	생물학적: 키메라 항원 수용체 T 세포 요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696030
NCT03144583	요법에 불응성인 CD19+ 백혈병 또는 림프종이 있는 환자의 ARI-0001 세포 주입에 대한 준비 연구	백혈병|림프종	생물학적: 성인 분화된 자가 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144583
NCT02839954	MUC1 양성 재발성 또는 불응성 고형 종양의 CAR-pNK 세포 면역요법	간세포암종|비소세포폐암|췌장암종|삼중 음성 원발성 유방암|뇌의 악성 신경교종|대장암종|위암종	생물학적: 항MUC1 CAR - pNK 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02839954
NCT04892277	재발성/불응성 B 세포 악성종양 치료를 위한 CD19 지향 CAR-T 세포 요법	재발성 B 세포 비호지킨 림프종|재발성 만성 림프모구성 백혈병|재발성 소림프모구성 림프종|불응성 B 세포 비호지킨 림프종|불응성 만성 림프모구성 백혈병|불응성 소림프모구성 림프종|리히터 증후군	생물학적: 키메라 항원 수용체 T 세포 요법|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04892277
NCT03448978	골수종이 있는 환자에서 항BCMA CAR을 발현하는 자가 CD8+ T 세포	다발성 골수종	생물학적: Descartes-08|약물: 플루다라빈|약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03448978
NCT04817774	생체 기증자 신장 이식 수증자를 대상으로 한 키메라 항원 수용체 T-Reg 세포 요법의 안전성 및 내약성 연구	신장 이식 거부|말기 신장 질환	생물학적: TX200-TR101	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04817774

도면19j

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT03277729	재발성 또는 불응성 B세포 비호지킨 림프종이 있는 환자에 대한 CD20 특이적 키메라 항원 수용체를 발현하도록 조작된 자가 T 세포를 사용한 세포 면역요법의 안전성을 평가하기 위한 1/2단계 연구	재발성 B 세포 비호지킨 림프종 | 재발성 난성 림프모구성 백혈병 | 재발성 미만성 대형 B세포 림프종 | 재발성 여포성 림프종 | 재발성 림프형질구성 림프종 | 재발성 외투 세포 림프종 | 재발성 변연부 림프종 | 불응성 B 세포 비호지킨 림프종 | 불응성 미만성 대형 B 세포 림프종 | 불응성 여포성 림프종 | 불응성 림프형질구성 림프종 | 불응성 외투 세포 림프종 | 불응성 형질전환 비호지킨 림프종 | 재발성 형질전환 B 세포 비호지킨 림프종 | 재발성 형질전환 만성 림프모구성 백혈병 | 불응성 변연부 림프종 | 형질전환 불응성 B 세포 비호지킨 림프종 | 불응성 형질전환 만성 림프모구성 백혈병 | 재발성 소림프모구성 림프종 | 불응성 만성 림프모구성 백혈병 | 불응성 소림프모구성 림프종	생물학적: 키메라 항원 수용체 T 세포 요법 | 약물: 사이클로포스파마이드 | 기타: 실험실 바이오마커 분석 | 절차: 백혈구성분채집술 | 약물: 플루다라빈 포스페이트	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277729
NCT03294954	신경모세포종이 있는 아동을 치료하기 위한 자가 NKT 세포를 발현하는 GD2 특이적 CAR 및 인터류킨 - 15	신경모세포종	유전학적: GINAKIT 세포 | 약물: 사이클로포스파마이드 | 약물: 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03294954
NCT04025216	TnMUC1 양성 진행성 암이 있는 환자를 대상으로 한 CART - TnMUC1 연구	비소세포폐암 | 난소암 | 난관암 | 삼중 음성 유방암 | 다발성 골수종 | 췌장관선암종	생물학적: CART - TnMUC1 | 약물: 사이클로포스파마이드 | 약물: 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04025216
NCT02547961	키메라 항원 유방암을 위한 수용체 변형 T 세포	유방암	생물학적: HER - 2 표적화 CAR T 세포 주입	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02547961
NCT04240808	재발성/불응성(R/R) B 세포 비호지킨 림프종(B - NHL)이 있는 성인 대상체에서 UCD19 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포의 타당성 및 안전성에 대한 연구	비호지킨 림프종	생물학적: UCD19 CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04240808
NCT03614858	B세포 급성 림프모구성 백혈병의 CD19/CD22 표적화 키메라 항원 수용체 조작 T 세포(CART).	백혈병, B세포	생물학적: CART - 19/22	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03614858
NCT04089215	재발성 및 불응성(R/R) 비호지킨 림프종에 대한 CD19 표적화 CAR T 세포	림프종, 비호지킨 | 미만성 대형 B 세포 림프종 | 여포성 림프종	생물학적: CD19 표적화 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04089215
NCT04923919	골수성 백혈병 치료에서 키메라 항원 수용체 T 림프구(CAR - T)에 대한 임상 연구	급성 골수성 백혈병	약물: 항 - CLL1 CART 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04923919
NCT04718883	재발성 및 불응성(R/R) 외투 세포 림프종에 대한 CD19 표적화 CAR T 세포	외투 세포 림프종	생물학적: CD19 표적화 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04718883

도면19k

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT03999697	B 세포 악성종양에서 CD22 표적화 CAR - T에 대한 임상 연구	미만성 대형 B 세포 림프종|여포성 림프종|원발성 피부 여포 중심 림프종|점막 연관 림프 조직의 결절외 변연부 림프종|외투 세포 림프종|형질 세포 신생물|B 세포 림프종	약물: CD22를 표적화하는 자가 키메라 항원 수용체 T세포 수혈제	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03999697
NCT04007029	재발성 또는 불응성 B세포 림프종 또는 만성 림프모구성 백혈병 있는 환자 치료에서 변형된 면역 세포(CD19/CD20 CAR - T 세포)	CD19 양성|CD20 양성|재발성 만성 림프모구성 백혈병|재발성 미만성 대형 B세포 림프종|재발성 여포성 림프종|재발성 외투 세포 림프종|재발성 원발성 종격동(흉선) 대형 B세포 림프종|재발성 소림프모구성 림프종|불응성 만성 림프모구성 백혈병|불응성 미만성 대형 B 세포 림프종|불응성 여포성 림프종|불응성 외투 세포 림프종|불응성 원발성 종격동(흉선) 대형 B 세포 세포 림프종|불응성 소림프모구성 림프종	생물학적: 키메라 항원 수용체 T - 세포 요법|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈 포스페이트|생물학적: 토실리주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007029
NCT04409314	키메라 항원 수용체 T 세포 요법의 결과를 예측하기 위한 저산소증 특이적 영상화	재발성 공격성 비호지킨 림프종|재발성 미만성 대형 B 세포 림프종|재발성 고등급 B 세포 림프종|재발성 악성 신생물|재발성 형질 세포 골수종|재발성 원발성 종격동(흉선) 대형 B 세포 세포 림프종|불응성 공격성 비호지킨 림프종|불응성 미만성 대형 B 세포 림프종|불응성 고등급 B 세포 림프종|불응성 악성 신생물|불응성 형질 세포 골수종|불응성 원발성 종격동(흉선) 대형 B 세포 세포 림프종	약물: 불소 F 18 - 플루오로아조마이신 아라비노사이드|절차: 양전자 방출 단층촬영	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04409314
NCT04214886	재발성 또는 불응성 B 세포 악성종양이 있는 성인을 위한 CD19 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포	B 세포 급성 림프모구성 백혈병, 성인|B- 세포 림프종 불응성|B 세포 림프종 재발성	약물: 플루다라빈|약물: 사이클로포스파마이드|생물학적: CD19 - CD34 CAR 형질도입 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04214886
NCT04003649	재발성 또는 불응성 교모세포종 환자 치료에서 니볼루맙 및 이필리무맙이 있거나 없는 IL13R알파2 표적화 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포	재발성 교모세포종|불응성 교모세포종	생물학적: IL13R알파2 특이적 힌지 최적화 4-1BB 공동자극 CAR/절단된 CD19 발현자가 TN/MEM 세포|생물학적: 이필리무맙|생물학적: 니볼루맙|기타: 삶의 질 평가|기타: 설문지 관리	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04003649
NCT04897321	고형 종양이 있는 소아 환자를 위한 B7 - H3 - 특이적 키메라 항원 수용체 자가 T - 세포 요법(3CAR)	소아 고형 종양|골육종|횡문근육종|신경모세포종|유잉 육종|윌름스 종양|부신피질암|섬유조직형성 소형 원형 세포 종양|생식 세포암|횡문근양 종양|투명 세포 육종|간모세포종|흑색종|암종|악성 말초 신경초 종양|연조직 육종	약물: 플루다라빈|약물: 사이클로포스파마이드|약물: MESNA|약물: B7 - H3 CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04897321

도면191

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02765243	불응성 및/또는 재발성 신경모세포종을 표적화하는 항GD2 4세대 CART 세포	신경모세포종|면역요법의 효과	생물학적: 항GD2 CART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02765243
NCT04008251	B 세포 악성종양이 있는 환자 치료에서 인간화 CD19 키메라 항원 수용체(CAR) 변형 T 세포 요법	급성 림프모구성 백혈병|B 세포 림프종	유전학적: 2세대 인간화 CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04008251
NCT02965092	B 세포 악성종양이 있는 환자 치료에서 CD19 키메라 항원 수용체(CAR) 변형 T 세포 요법	급성 림프모구성 백혈병|B 세포 림프종	유전학적: 2세대 CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965092
NCT04464200	B 세포가 있는 사람의 19(T2)28z1xx 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 암	미만성 대형 B 세포 림프종|원발성 종격동 대형 B 세포 림프종|형질전환 여포성 림프종에서 미만성 대형 B 세포 림프종|만성 림프모구성 백혈병|무통성 비호지킨 림프종|변연부 림프종|월덴스트롬 마크로글로불린혈증|버킷 림프종|원발성 CNS 림프종	약물: 19(T2)28z1xx CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04464200
NCT03203369	BPDCN 환자에서 UCART123의 안전성과 임상 활성을 평가하기 위한 연구	모구 형질세포종 수지상 세포 신생물(BPDCN)	생물학적: UCART123	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03203369
NCT04732845	재발성 또는 불응성 림프종 악성종양에 대한 인간 항CD19 키메라 항원 수용체 T 세포	비호지킨 림프종|급성 림프모구성 백혈병|만성 림프모구성 백혈병	생물학적: 완전 인간 항CD19 CAR - T 세포 용량|약물: 플루다라빈|약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04732845
NCT04184414	CD19 양성 재발성 불응성 B 세포 유래 혈액학적 악성종양 치료에서 키메라 항원 수용체 T 세포의 임상적 적용	B 급성 림프모구성 백혈병|외투 세포 림프종|여포성 림프종	약물: CD19 - CART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04184414
NCT04614987	키메라 항원 수용체 변형 T 요법을 받는 개체의 뇌 손상 지표로서의 혈청 신경필라멘트 쇄(NfL)	신경독성		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04614987
NCT04712864	재발성 또는 불응성 T세포 림프종이 있는 대상체를 대상으로 한 CD4 표적 키메라 항원 수용체 T세포(CD4 - CAR - T)에 대한 연구	T 세포 림프종|말초 T 세포 림프종 불응성|피부 T 세포 림프종 불응성|피부 T 세포 림프종 재발성|말초 T 세포 림프종 재발성	생물학적: LB1901	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04712864
NCT02349724	CEA 양성암을 표적화하는 CAR T 세포의 임상 연구	폐암|결장직장암|위암|유방암|췌장암	생물학적: 항CEA - CAR T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349724
NCT04160195	B 세포 악성종양 및 호지킨 림프종 치료를 위한 완전 인간 항CD19 및 항CD20 키메라 항원 수용체를 발현하는 T 세포	림프종, B 세포|림프종, 비호지킨|만성 림프모구성 백혈병|B 세포 만성 림프모구성 백혈병	생물학적: 항CD19 - CAR 및 항CD20 - CAR T 세포|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04160195

도면19m

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04205409	혈액학적 악성종양이 있는 키메라 항원 수용체 T세포 치료 후 재발성, 불응성 또는 검출 가능 질환을 위한 니볼루맙	재발성 만성 림프모구성 백혈병 | 재발성 미만성 대형 B 세포 림프종 | 재발성 여포성 림프종 | 재발성 1등급 여포성 림프종 | 재발성 2등급 여포성 림프종 | 재발성 3등급 여포성 림프종 | 재발성 3a등급 여포성 림프종 | 재발성 변연부 림프종 | 재발성 비호지킨 림프종 | 재발성 형질 세포 골수종 | 불응성 만성 림프모구성 백혈병 | 불응성 미만성 대형 B세포 림프종 | 불응성 여포성 림프종 | 불응성 변연부 림프종 | 불응성 비호지킨 림프종 | 불응성 형질 세포 골수종 | 재발성 외투 세포 림프종 | 불응성 외투 세포 림프종	생물학적: 니볼루맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04205409
NCT03851146	고형 종양이 있는 환자의 항 루이스 Y 키메라 항원 수용체 T 세포(LeY - CAR - T)에 대한 연구	진행성 암	생물학적: LeY CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03851146
NCT04133636	다발성 골수종이 잇는 참가자의 B 세포 성숙 항원(BCMA)을 지향한 키메라 항원 수용체 T 세포(CAR - T) 요법인 JNJ - 68284528에 대한 연구	다발성 골수종	약물: JNJ - 68284528 | 약물: 레날리도마이드 | 약물: 다라투무맙 | 약물: 보르테조밉 | 약물: 덱사메타손	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04133636
NCT03448393	재발성 또는 불응성 CD19/CD22 발현 B 세포 악성종양이 있는 아동 및 청소년의 CD19/CD22 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포	급성 림프성 백혈병 | B 세포 백혈병 | 백혈병, 림프모구성, B 세포 | B 세포 림프종 | 림프종, 비호지킨	생물학적: CD19/CD22 CAR T 세포 | 약물: 플루다라빈 | 약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03448393
NCT02772198	B 세포 악성종양이 있는 소아 및 청소년에서 향CD19 CAR을 발현하는 T 세포	급성 림프모구성 백혈병, B 전구체 | 비호지킨 림프종, B 세포	생물학적: CD19 CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02772198
NCT02830724	CD70 발현 암이 있는 환자에게 CD70 결합 키메라 항원 수용체로 형질도입된 말초 혈액 림프구 투여	췌장암 | 신장세포암 | 유방암 | 흑색종 | 난소암	약물: 사이클로포스파마이드 | 약물: 플루다라빈 | 약물: 알데스류킨 | 생물학적: 향hCD70 CAR 형질도입 PBL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02830724
NCT03954106	키메라 항원 수용체-T-세포 연관 신경독성 예방에서 Defibrotide의 안전성 및 유효성 연구	DLBCL | 신경독성증후군	약물: Defibrotide	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03954106
NCT04121273	GPC3 양성 진행성 HCC 치료를 위한 GPC3 표적화 CAR - T 세포	간세포암종	생물학적: CAR - T 세포 면역요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04121273
NCT03638167	EGFR 양성 재발성 또는 불응성 소아 CNS 종양에 대한 EGFR806 특이적 CAR T 세포 국부 면역요법	중추신경계 종양, 소아 | 신경교종 | 신경막종 | 수모세포종 | 생식 세포 종양 | 비정형 기형/횡문근 종양 | 원시 신경외배엽 종양 | 맥락막 신경총 암종 | 송과모세포종	생물학적: EGFR806 특이적 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03638167

도면19n

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT03497819	췌장암에 대한 자가 CARTmeso/19	췌장암	생물학적: CARTmeso CART19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03497819
NCT01454596	EGFRvIII를 발현하는 악성 신경교종이 있는 환자를 위한 EGFRvIII를 표적화하는 CAR T 세포 수용체 면역요법	악성 신경교종|교모세포종|뇌암|신경교 육종	생물학적: 표피 성장 인자 수용체(EGFRvIII 키메라 항원 수용체(CAR) 형질도입 PBL|약물: 알데스류킨|약물: 플루다라빈|약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01454596
NCT03252171	GD2 양성 신경교종 환자를 위한 CAR - T 세포 면역요법	GD2 양성 신경교종|CAR - T 세포 면역요법	생물학적: CAR - T 세포 면역요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03252171
NCT03126864	재발성 또는 불응성 CD33 양성 급성 골수성 백혈병이 있는 환자에서 CD33 특이적 키메라 항원 수용체를 발현하기 위해 렌티바이러스로 형질도입된 자가 T 세포를 사용한 입양 세포 요법에 대한 연구	조혈/림프암|급성 골수성 백혈병	절차: 백혈구성분채집술|약물: 플루다라빈|약물: 사이클로포스파마이드|생물학적: CD33 - CAR - T 세포 주입	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126864
NCT03502577	재발성 또는 지속성 다발성 골수종을 치료하기 위해 감마 분비효소 억제제(JSMD194)와 결합된 BCMA 특이적 CAR T 세포	재발성 형질 세포 골수종|불응성 형질 세포 골수종	생물학적: BCMA 특이적 CAR 발현 T 림프구|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈|약물: 감마 분비효소 억제제 LY3039478|기타: 실험실 바이오마커 분석|기타: 약동학 연구	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502577
NCT02640209	재발성 또는 불응성 CD19+ 만성 림프모구성 백혈병(CLL) 또는 소림프모구성 림프종(SLL)이 있는 환자에서 이브루티닙 병용하여 항CD19 키메라 항원 수용체(CART19)를 발현하도록 조작된 자가 T 세포의 준비 시험	림프모구성 백혈병(CLL) 또는 소림프모구성 림프종(SLL)	생물학적: CART 19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640209
NCT03018093	r/r CD19+B - ALL이 있는 성인 대상체에서 C - CAR011 치료의 안전성 및 효능을 평가하는 1단계 연구	재발성 또는 불응성 급성 림프모구성 백혈병	생물학적: C - CAR - 011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03018093

도면19o

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04185038	미만성 내인성 뇌교 신경교종/미만성 정중선 신경교종 및 재발성 또는 불응성 소아 중추신경계 종양에 대한 B7 - H3 - 특이적 CAR T 세포 국부 면역요법에 대한 연구	중추신경계 종양|미만성 내인성 뇌교 신경교종|미만성 정중선 신경교종|신경막종|수모세포종, 아동기| 생식 세포 종양|비정형 기형/횡문근양 종양| 원시 신경외배엽 종양|맥락막 신경총 암종|송과모 세포종, 아동기| 신경교종	생물학적: SCRI - CARB7H3(s): B7H3 특이적 키메라 항원 수용 체(CAR) T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04185038
NCT02575261	EphA2 양성 악성 신경교종 환자를 위한 CAR - T 세포 면역요법	EphA2 양성 악성 신경교종|CAR - T 세포 면역요법	생물학적: CAR - T 세포 면역요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575261
NCT02919046	아동의 재발성 또는 불응성 신경모세포종에 대한 CAR - T의 효능과 안전성을 평가하는 연구	재발성 또는 불응성 신경모세포종	생물학적: GD2 표적 CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02919046
NCT02529813	진행성 림프종 악성종양이 있는 환자 치료에서 CD19 특이적 T 세포	급성 양표현형 백혈병|급성 림프모구성 백혈병| 골수 유핵 세포의 5% 이상 모구|CD19 양성| 미세 잔존 질환| 비호지킨 림프종|소림프모구성 림프종|[II]기 만성 림프모구성 백혈병|IV기 만성 림프모구성 백혈병	약물: 사이클로포스파마이드| 약물: 플루다라빈 포스페이트| 기타: 실험실 바이오마커 분석| 생물학적: 티사겐레클루셀	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02529813
NCT03355859	재발성 및 불응성 B 세포 비호지킨 림프종이 있는 성인 대상체에서 JWCAR029의 안전성과 유효성을 평가하는 연구	비호지킨 림프종	생물학적: JWCAR029	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03355859
NCT03344367	재발성 및 불응성 B 세포 비호지킨 림프종이 있는 성인 대상체에서 JWCAR029의 안전성과 유효성을 평가하는 연구	비호지킨 림프종	생물학적: JWCAR029	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344367
NCT01840566	재발성 및 불응성 공격성 B 세포 비호지킨 림프종에 대한 고용량 요법 및 자가 줄기 세포 이식 후 CD19+ B 세포를 지향하는 키메라 항원 수용 체(CAR) 변형 T 세포 주입	비호지킨 림프종	약물: 카르무스틴|약물: 에토포시드|약물: 시타라빈|약물: 멜팔란| 생물학적: 페그필그라스팀| 생물학적: 19 - 28z T CELLS| 절차: 자가 줄기 세포 이식	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01840566
NCT01747486	CD19 재지향 자가 T 세포의 용량 최적화 시험	재발성 또는 불응성 CLL(3차) 또는 SLL이 있는 성인 환자	생물학적: CART - 19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01747486
NCT04787263	재발성/불응성 CD19+ ALL 및 DLBCL 또는 PML의 영향을 받는 소아 환자의 CD19 - CAR_렌티 T 세포	급성 림프모구성 백혈병|미만성 대형 B 세포 림프종|원발성 종격동 림프종	생물학적: CD19 - CAR_렌티 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04787263

도면19p

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04186052	BCMA 양성 r/r 다발성 골수종이 있는 환자에서 BCMA CAR T 세포 주입에 대한 임상 시험	다발성 골수종	생물학적: BCMA - CART 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04186052
NCT03919240	R/R ALL에 대한 CD19를 표적화하는 CAR - T 세포 요법	관해에 실패한 급성 림프모구성 백혈병	생물학적: CAR T 세포 요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03919240
NCT03154775	B - NHL 환자에서 C - CAR011의 안전성 및 유효성에 대한 연구	불응성 또는 재발성 비호지킨 림프종	생물학적: C - CAR011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03154775
NCT02944162	재발성/불응성 CD33+ AML에 대한 CAR - pNK 세포 면역요법	급성 골수성 백혈병|급성 골수성 백혈병|성숙이 있는 급성 골수성 백혈병|성숙이 없는 급성 골수성 백혈병|ANLL	생물학적: 항CD33 CAR - NK 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02944162
NCT04768608	거세 저항성 전립선암이 있는 환자 치료에서 PD1 통합 항PSMA CART	거세저항성 전립선암	약물: PD1 - PSMA - CART 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04768608
NCT03483688	B - NHL 대상체에서 C - CAR011 치료의 안전성과 효능을 평가하는 a… b단계 연구	B 세포 비호지킨 림프종	생물학적: CD19 지향 CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03483688
NCT02915445	비인두암종 및 유방암 치료를 위한 EpCAM CAR - T	비인두 TNM의 악성 신생물 병기 원격 전이(M)|유방암 재발	생물학적: EpCAM을 인식하는 CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02915445
NCT04288726	재발성 또는 불응성 CD30 양성 림프종이 있는 환자의 동종이계 CD30.CAR- EBVST	결절외 자연 살해/T 세포 림프종, 비강 유형|고전적 호지킨 림프종	생물학적: CD30.CAR - EBVS T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04288726
NCT03373097	고위험 및/또는 재발성/불응성 신경모세포종 또는 기타 GD2 양성 고형 종양의 영향을 받는 소아 환자의 항GD2 CAR T 세포	신경모세포종|신경모세포종 재발성|GD2 양성 고형 종양	생물학적: GD2 - CART01	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03373097
NCT02892695	CD19 양성 백혈병 및 림프종이 잇는 환자 치료에서 줄기 세포 이식 전 PCAR - 119 가교 면역요법	급성 림프모구성 백혈병|만성 림프모구성 백혈병|여포성 림프종|외투 세포 림프종|B 세포 전림프모구성 백혈병|미만성 대형 세포 림프종	생물학적: 항CD19 CAR - NK 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02892695
NCT04227275	전이성 거세 저항성 전립선암이 있는 환자에서 CART - PSMA - TGFβRDN 연구	전이성 거세 저항성 전립선암	생물학적: CART - PSMA - TGFβRDN|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈|약물: 아나킨라	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04227275
NCT02664363	새로 진단된 WHO 4등급 악성 신경교종을 위한 EGFRvIII CAR T 세포	교모세포종|신경교육종	생물학적: EGFRvIII CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664363
NCT03373071	재발성/불응성 CD19+ ALL 및 NHL의 영향을 받는 소아 환자의 항CD19 CAR T 세포	CD19 - ALL|CD19 - LNH	생물학적: CD19 - CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03373071

도면19q

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04309981	프로테아좀 억제제, 면역조절제 및 항CD38 항체에 대한 재발성/불응성 다발성 골수종이 있는 환자에서 BCMA(ARI0002h)를 지향한 인간화 CART를 사용한 임상 시험.	재발성/불응성 다발성 골수종	생물학적: 항BCMA 특이성이 있는 성체 분화 자가 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04309981
NCT03344705	IM19 세포의 안전성 및 유효성 평가	혈액학적 악성종양	생물학적: IM19 CAR - T| 약물: 플루다라빈| 약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344705
NCT04206943	ALL 및 NHL에서 CD19 특이적 키메라 항원 수용체 양성 T 세포(CAR - T)에 대한 연구	급성 림프모구성 백혈병|비호지킨 림프종	생물학적: Car - T 세포 요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04206943
NCT03873805	PSCA+ 전이성 거세 저항성 전립선암이 있는 환자 치료에서 PSCA - CAR T 세포	거세 저항성 전립선암종|전이성 전립선암종|IV기 전립선암 AJCC v8|IVA기 전립선암 AJCC v8|IVB기 전립선암 AJCC v8	생물학적: 자가 항PSCA - CAR - 4 - 1B B/TCR제타 - CD19t 발현 T 림프구| 약물: 사이클로포스파마이드| 약물: 플루다라빈| 약물: 졸루다라빈 포스페이트	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03873805
NCT04792489	DLBCL용 DALY 2.0 USA/ MB - CART2019.1	DLBCL	생물학적: MB - CART2019.1	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04792489
NCT04835519	재발성 또는 불응성 급성 골수성 백혈병이 있는 대상체에서 기능적으로 강화된 CD33 CAR T 세포의 안전성과 내약성을 평가하기 위한 공개 표지 비무작위 단일군 1단계 연구	급성 골수성 백혈병|재발성 백혈병|불응성 급성 골수성 백혈병	생물학적: 키메라 항원 수용체 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04835519
NCT02706392	진행성 ROR1+ 악성종양이 있는 환자 치료에서 유전자 변형 T 세포 요법	조혈 및 림프 세포 신생물|악성 고형 신생물|전이성 폐 비소세포암종|전이성 삼중 음성 유방암| 재발성 급성 림프모구성 백혈병| 재발성 외투 세포 림프종|불응성 만성 림프모구성 백혈병|IIIA기 폐 비소세포암 AJCC v7|IIIA기 폐 비소세포암 AJCC v7|IIIB기 폐 비소세포암 AJCC v7|IV기 유방암 AJCC v6 및 v7|IV기 폐 비소세포암 AJCC v7| 절제 불가능한 폐 비소세포암종	기타: 실험실 바이오마커 분석| 생물학적: ROR1 CAR 특이적 자가 T 림프구	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706392
NCT03599375	B 세포 급성 림프모구성 백혈병에 대한 CD19 CART 세포를 사용한 면역요법	백혈병, B세포	생물학적: CD19 표적화 CART 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03599375
NCT04840875	고위험 급성 T 세포 백혈병/림프종 치료에서 자가 CD7 - CAR T 세포의 1단계 임상 시험	T 세포 림프종|T 세포 백혈병	생물학적: 키메라 항원 수용체 T 세포 치료	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04840875

도면19r

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04689659	재발성 또는 불응성 T 세포 악성종양이 있는 대상체에서 기증자 유래 CD7 CAR T 세포의 효능과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 공개 표지, 2단계 연구	T 세포 백혈병|불응성 백혈병|재발성 백혈병	생물학적: 키메라 항원 수용체 T 세포 치료	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04689659
NCT04142619	재발성/불응성 다발성 골수종이 있는 환자에서 CS1을 표적화하는 UCART의 안전성과 유효성을 평가하는 연구(MELANI - 01)	재발성/불응성 다발성 골수종	생물학적: UCARTCS1A	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04142619
NCT01683279	재발성 CD19+ 급성 림프모구성 백혈병에 대한 CD19를 지향한 유전자 변형 자가 T 세포의 소아 시험	B 세포 백혈병	생물학적: 자가 CD19 CAR+ EGFTt + T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01683279
NCT04237428	R/R CD19 양성 비호지킨 림프종 치료에서 CD19 - CART	비호지킨 림프종	생물학적: CD19 CAR - T 세포 주입	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04237428
NCT04556266	CD19 악성종양 치료를 위한 동종 이식 후 기증자 유래 19 - 28z CAR T 세포의 1단계 시험	백혈병|림프종|림프종, B 세포	생물학적: CAR T 세포 주입	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04556266
NCT03840317	r/r 급성 B 림프모구성 백혈병 치료에 사용되는 Senl_1904A 및 Senl_1904B 키메라 항원 수용체 T(CAR T) 세포	급성 림프모구성 백혈병	생물학적: 자가 CD19 표적화 CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03840317
NCT04780529	소화기계 종양에서 CART 요법	소화 기관의 악성 신생물	생물학적: gucy2c cart 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04780529
NCT04605666	CD19 양성 급성 림프모구성 백혈병을 위한 CD19 - CAR - T2 세포	급성 림프모구성 백혈병, 재발 중|관해에 도달하지 않은 급성 림프모구성 백혈병|급성 림프모구성 백혈병, 성인	생물학적: CD19 - CAR - T2 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04605666
NCT04762485	r/r CD7+ 급성 백혈병에 대한 인간화 CD7 CAR T 세포 요법	T 림프모구성 백혈병/림프종|혼합형 표현형 급성 백혈병|급성 골수성 백혈병	생물학적: 인간화 CD7 CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04762485
NCT04385173	재발성 및 불응성 교모세포종이 있는 환자 치료에서 B7 - H3 CAR - T에 대한 준비 연구	재발성 교모세포종|불응성 교모세포종	약물: B7 - H3 CAR - T|약물: 테모졸로마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04385173
NCT03114670	Allo - HSCT 후 재발성 AML에 대한 기증자 유래 형CD123 - CART 세포	성인 급성 골수성 백혈병	생물학적: CD123CAR-41BB - CD3제타 - EGFRt 발현 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03114670
NCT03240328	HIV 특이적 면역 기능의 재구성에 대한 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 요법의 효과	HIV/AIDS	생물학적: CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03240328

도면19s

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04150497	재발성 또는 불응성 CD22+ B 세포 급성 림프모구성 백혈병(BALL1 - 01)이 있는 환자에서 UCART22의 1단계 연구	B세포 급성 림프모구성 백혈병	생물학적: UCART22	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150497
NCT03190278	재발성/불응성 급성 골수성 백혈병이 있는 환자에서 UCART123의 안전성과 유효성을 평가하는 연구	재발성/불응성 급성 골수성 백혈병	생물학적: UCART123v1.2	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03190278
NCT04203459	장내 미생물총 조절에 따라 PC에 대한 CAR - T의 항종양 효과를 강화하는 메커니즘	췌장암|장내 미생물|CAR - T		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04203459
NCT03262298	B 세포 악성종양을 표적화하는 항CD22 CAR - T 세포 요법	백혈병|림프종	생물학적: 항CD22 - CAR 형질도입 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03262298

도면19t

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02761915	항GD2 T 세포(1RG - CART)에 대한 영국 암 연구 시험	재발성 또는 불응성 신경모세포종	유전학적: 1RG - CART/m^2(용량 수준 1)|유전학적: 1RG - CART/m^2(용량 수준 2)|유전학적: 1RG - CART/m^2(용량 수준 3)|유학학적: 1RG - CART /m^2(용량 수준 4)|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈|유전학적: 1RG - CART/m^2(용량 수준 5)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02761915
NCT03275493	r/r CD19+ 급성 림프모구성 백혈병에 대한 CRS 억제 기술이 있는 인간화 CD19 CAR - T 세포	급성 림프모구성 백혈병|CD19 양성|재발성|불응성	생물학적: 인간화 CD19 CAR - T 세포|생물학적: CRS 억제 기술이 있는 인간화 CD19 CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275493
NCT03298828	CD19 양성 악성 B 세포 유래 백혈병 및 림프종을 위한 CD19 CAR 및 PD - 1 녹아웃 조작 T 세포	급성 림프모구성 백혈병|비킷 림프종	생물학적: CD19 CAR 및 PD - 1 녹아웃 조작 T 세포|생물학적: CD19 CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03298828
NCT02844062	재발성 다형성 교모세포종에서 자가 항EGFRvIII CAR T 세포에 대한 준비 연구	다형성 교모세포종	생물학적: 항EGFRvIII CAR T 세포|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02844062
NCT03706547	R/R MM을 위한 항CD19/BCMA 이중특이적 CAR - T 세포 요법	재발 중 다발성 골수종|다발성 골수종 진행	생물학적: 항CD19/BCMA CAR - T 세포|약물: 플루다라빈|약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03706547
NCT03030001	메조텔린 양성 진행성 악성종양에 대한 CAR T 세포를 발현하는 PD - 1 항체	고형 종양, 성인|진행성 암	생물학적: 메조텔린 특이적 CAR - T 세포를 발현하는 PD - 1 항체	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03030001
NCT04884984	CLL1 양성 재발성/불응성 급성 골수성 백혈병(AML)에서의 항CLL1 CAR T 세포 요법	급성 골수성 백혈병	생물학적: 항CLL1 CART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04884984
NCT02799680	재발성/불응성 CD33+ AML을 위한 동종이계 CART - 33	재발성 및/또는 불응성 CD33+ AML	생물학적: 동종 CART - 33	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799680
NCT02799550	노인성 재발성/불응성 CD19+ ALL을 위한 동종이계 CART - 19	백혈병	생물학적: 동종 CART - 19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799550
NCT04106076	유해한 유전학적 위험이 있는 급성 골수성 백혈병이 있는 환자에서 UCART123의 1단계 연구	급성 골수성 백혈병	생물학적: UCART123	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04106076
NCT04020575	절단된 형태의 MUC1(MUC1*)을 표적화하는 유방암을 위한 자가 huMNC2 - CAR44 T 세포	전이성 유방암	생물학적: huMNC2 - CAR44 CAR T 세포|생물학적: huMNC2 - CAR44 CAR T 세포 @ RP2D	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04020575

도면19u

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT03710421	재발성 또는 불응성 CS1 양성 다발성 골수종이 있는 환자 치료에서 화학요법 후 CS1 - CAR T 요법	재발성 형질 세포 골수종|불응성 형질 세포 골수종	절차: CS1 - CAR T 요법|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈|절차: 백혈구성분채집술	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03710421
NCT03896854	CD19 양성 재발성 또는 불응성 급성 골수성 백혈병(AML)의 CART - 19 T 세포	급성 골수성 백혈병	생물학적: CART - 19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03896854
NCT04094766	R/R 급성 B 림프모구성 백혈병에서 이중 특이성 CD19 및 CD22 CAR - T 세포 면역요법의 안전성 및 유효성	불응성 B 급성 림프모구성 백혈병|재발성 B 급성 림프모구성 백혈병	약물: 이중 특이성 CD19 및 CD22 CAR - T 세포 면역요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094766
NCT03049449	CD30 발현 림프종 치료를 위한 완전 인간 항CD30 키메라 항원 수용체를 발현하는 T 세포	림프종, 대형 세포, 역형성|장병증 연관 T 세포 림프종|림프종, 대형 B 세포, 미만성|림프종, 결절외 NK-T 세포|림프종, T 세포, 말초	생물학적: 항CD30 - CAR T 세포|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03049449
NCT04923789	재발성/불응성 B 세포 림프종에서 ASCT 가교 CART 세포 요법에 대한 연구	재발성 비호지킨 림프종|불응성 비호지킨 림프종		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04923789
NCT04099797	GD2 발현 뇌종양이 있는 환자를 위한 C7R - GD2.CAR T 세포(GAIL - B)	미만성 내인성 뇌교 신경교종|고등급 신경교종|배아 종양|뇌실막 종양	유전학적: (C7R) - GD2.CART 세포|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04099797
NCT03545815	메조텔린 양성 다발성 고형 종양 환자이 있는 환자에서 CRISPR - Cas9 매개 PD - 1 및 TCR 유전자 녹아웃 메조텔린 지향 CAR - T 세포에 대한 연구.	고형 종양, 성인	생물학적: 항메조텔린 CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03545815
NCT04173988	재발성/불응성 B 세포 급성 림프모구성 백혈병이 있는 소아 환자들에서 alloCART - 19 세포 요법에 대한 연구	ALL, 아동 B 세포	유전학적: alloCART - 19|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04173988
NCT02706405	재발성 또는 불응성 B세포 비호지킨 림프종이 있는 환자 치료에서 JCAR014 및 더발루맙	미만성 대형 B 세포 림프종, 달리 명시되지 않음|재발성 미만성 대형 B 세포 림프종|재발성 원발성 종격동(흉선) 대형 B 세포 림프종|불응성 미만성 대형 B 세포 림프종|MYC, BCL2 및 BCL6 재배열이 있는 불응성 고등급 B-세포 림프종|불응성 원발성 종격동(흉선) 거대 B세포 림프종	생물학적: 자가 항CD19CAR-4-1BB-CD3제타- EGFRt 발현 CD4+/CD8+ 중추 기억 T 림프구 JCAR014| 약물: 사이클로포스파마이드|생물학: 더발루맙|약물: 플루다라빈 포스페이트|기타: 실험실 바이오마커 분석|기타: 약리학 연구	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706405
NCT03854994	재발성/불응성 B 세포 림프종 및 B 세포 급성 림프모구성 백혈병에 대한 CD19 CAR - T 세포 요법	B 세포 림프종|B 세포 급성 림프모구성 백혈병	생물학적: 항CD19 CAR - T 세포 주사	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03854994

도면19v

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02842138	재발성 또는 불응성 B 세포 림프종에서 자가 CD19 CAR T 세포	B 세포 림프종	생물학적: 자가 항CD19 CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02842138
NCT03473496	재발성/불응성 다발성 골수종에서 CAR - T 세포 요법	재발성/불응성 다발성 골수종(MM)	생물학적: 재발성/불응성 다발성 골수종에서 CART 요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473496
NCT02930993	재발성 또는 전이성 악성종양이 있는 환자를 위한 항메조텔린 CAR T 세포	메조텔린 양성 종양	생물학적: 항메조텔린 CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02930993
NCT03283631	재발성 GBM을 위한 뇌내 EGFR - vIII CAR - T 세포	재발성 교모세포종| 재발성 신경교육종	생물학적: EGFRvIII - CAR	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03283631
NCT04134325	재발성/불응성 호지킨 림프종에서 CD30.CAR T 세포 요법 후 PD - 1 억제제에 대한 연구	재발성 호지킨 림프종| 불응성 호지킨 림프종	생물학적: 니볼루맙| 생물학적: 펨브롤리주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04134325
NCT02431988	동종이계 이식에 대한 최적의 가교로서 CAR19 T 세포의 평가	미만성 대형 B 세포 림프종	절차: 백혈구성분채집술| 약물: 사이클로스파마이드| 약물: 플루다라빈| 생물학적: CAR19 T - 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431988
NCT02134262	CD19 CAR 유전자 형질도입 T 림프구를 사용한 B 세포 비호지킨 림프종에 대한 유전자 요법	재발성 또는 불응성 B 세포 비호지킨 림프종	약물: 사이클로스파마이드 또는 벤다무스틴| 유전학적: 용량 수준 - 1| 유전학적: 용량 수준 1| 유전학적: 용량 수준 2| 유전학적: 용량 수준 3	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02134262
NCT03635632	재발성 또는 불응성 신경모세포종 및 기타 GD2 양성 암(GAIL - N) 환자를 위한 C7R - GD2.CART 세포	재발성 신경모세포종| 불응성 신경모세포종| 재발성 골육종| 재발성 유잉 육종| 재발성 횡문근육종| 포도막 흑색종| 연상 유방 종양	유전학적: C7R - GD2.CART 세포| 약물: 사이클로스파마이드| 약물: 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03635632
NCT02935543	ALL에 대한 선행 치료 동안 미세 잔존 질환이 있는 성인 환자의 CART19	백혈병, 급성 림프모구성	생물학적: CART 19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935543
NCT04626739	재발성 또는 불응성 NHL가 있는 환자 치료에서 CAR - T 세포	불응성 무통성 성인 비호지킨 림프종	약물: CD19 CAR - T| 약물: CD22 CAR - T| 약물: CD19+ CD22 CAR - T| 약물: 플루다라빈| 약물: 사이클로스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626739
NCT02650414	ALL에 대한 CD22 재지향 자가 T 세포	B 세포 백혈병|B 세포 림프종	생물학적: 항CD22 scFv TCRz:41BB를 발현하기 위해 렌티바이러스 벡터로 형질도입된 CART22 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650414
NCT03721068	재발성/불응성 신경모세포종 또는 재발성/불응성 골육종에 대해 IL-15+iCaspase9를 사용하여 GD2를 표적화하는 CAR T - 세포에 대한 연구	신경모세포종| 골육종	생물학적: iC9.GD2.CAR.IL- 15 T 세포| 약물: 사이클로스파마이드| 약물: 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03721068

도면19

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04067414	재발성 및 불응성 B 세포 림프종에 대한 CD19 표적화 키메라 항원 수용체 T 세포(BZ019)에 대한 탐색적 연구	미만성 대형 B 세포 림프종|고등급 B 세포 림프종|형질전환 림프종|원발성 종격동 대형 B 세포 림프종	생물학적: BZ019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04067414
NCT02537977	재발성/불응성 B 세포 악성종양에서 CD19 지향 CAR T 세포 요법	백혈병|림프종	생물학적: CD19 지향 CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02537977
NCT03602157	r/r CD30+ HL 및 CTCL에 대해 CD30 및 CCR4를 발현하는 CAR - T 세포에 대한 연구	림프종|면역계 질환|면역증식성 장애|림프성 질환|림프증식성 질환|신생물|피부 림프종|피부 역형성 대세포 림프종|진균증 식육종|세자리 증후군|림프종성 구진증|피부 T 세포 림프종|희석대 림프종	생물학적: ATLCAR.CD30.CCR4 세포|생물학적: ALTCAR.CD30 세포|약물: 벤다무스틴|약물: 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602157
NCT04289220	재발성/불응성 B 세포 림프종 또는 B 세포 급성 림프모구성 백혈병을 위한 FiggyBac 트랜스포존 조작 T 세포에서 향CD19 CAR	B 세포 림프종|B 세포 급성 림프모구성 백혈병	생물학적: 향CD19 CAR - T 세포 주사	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04289220
NCT04700319	진행성 CD19/CD20+ B 세포주 재발성 또는 불응성 혈액학적 악성종양이 있는 환자를 위한 CAR - T CD19/CD20	CAR	약물: CD19/CD20 CAR - T 세포 주입	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04700319
NCT04275154	CAR - T 세포 요법을 받는 환자의 면역학적 매개변수, 신경인지 변화, 활동 수준 및 운전 적합성 평가	혈액학적 신생물		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04275154
NCT04484012	재발성 또는 불응성 외투 세포 림프종 치료를 위한 변형된 면역 세포(CD19 CAR T 세포) 및 아칼라브루티닙	재발성 외투 세포 림프종|불응성 외투 세포 림프종	약물: 아칼라브루티닙|생물학적: CD19CAR - CD28 - CD3 제타 - EGFRt 발현 Tn/mem 농축 T 림프구	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04484012
NCT02976857	DLBCL 대상체에서 C - CAR011 치료의 안전성과 유효성을 평가하는 1단계 연구	불응성 미만성 대형 B세포 림프종	생물학적: C - CAR - 011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02976857
NCT02617134	MUC1 양성 고형 종양에서 CAR - T 세포 면역요법	뇌의 악성 신경교종|결장직장암종|위암종	생물학적: anti - MUC1 CAR - T cells	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02617134
NCT03473457	재발성/불응성 급성 골수성 백혈병의 CAR - T 세포 요법	재발성/불응성 급성 골수성 백혈병(AML)	생물학적: 급성 골수성 백혈병(AML)의 CART 요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473457
NCT04146051	전신성 중증 근무력증(MG)의 Descartes - 08 CAR - T 세포	중증 근무력증, 전신성	약물: Descartes - 08	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04146051

도면19x

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02851589	CD19 양성 재발성 또는 불응성 백혈병 및 림프종에서 PCAR - 019의 효능과 안전성을 평가하는 연구	급성 림프모구성 백혈병|만성 림프모구성 백혈병|여포성 림프종|외투 세포 림프종|B 세포 전림프모구성 백혈병|미만성 대형 세포 림프종	생물학적: PCAR - 019(항CD19 CAR - T 세포)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02851589
NCT02819583	CD19 양성 재발성 또는 불응성 백혈병 및 림프종에 대한 CAR - T 세포 면역요법	급성 림프모구성 백혈병|만성 림프모구성 백혈병|여포성 림프종|외투 세포 림프종|B 세포 전림프모구성 백혈병|미만성 대형 세포 림프종	생물학적: PCAR - 019(항CD19 CAR - T 세포)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02819583
NCT03904069	FLT3 양성 재발성/불응성 AML에서 FLT3 CAR - T AMG 553의 안전성, 내약성 및 유효성을 평가하는 연구	재발성/불응성 급성 골수성 백혈병	약물: AMG 553	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03904069
NCT02311621	조작 신경모세포종 세포 면역요법(ENCIT) - 01	신경모세포종|신경절신경모세포종	생물학적: EGFRt를 발현하는 환자 유래 CD171 특이적 CAR T 세포(2세대 T 세포)|생물학적: EGFRt를 발현하는 환자 유래 CD171 특이적 CAR T 세포(3세대 T 세포)|생물학적: EGFRt를 발현하는 환자 유래 CD171 특이적 CAR T 세포(긴 스페이서 2세대 T세포)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311621
NCT03617198	HIV 요법에서 CD4 CAR+ ZFN 변형 T 세포	Hiv	생물학적: CD4 CAR+ CCR5 ZFN T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617198
NCT04846439	AL이 있는 환자의 PTR을 개선하기 위한 CD19 및 BCMA CAR - T 세포의 순차적 주입	혈소판 수혈 불응성|관해 중 급성 백혈병	생물학적: CAR - T 주입	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04846439
NCT03030976	CD19 양성 전신 홍반 루푸스(SLE)에 대한 CD19 재지향 자가 T 세포에 대한 연구	전신 홍반 루푸스(SLE)	약물: 사이클로포스파마이드|약물: 항CD19 - CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03030976
NCT02672501	재발성 또는 불응성 CD19+ B 세포 백혈병이 있는 환자의 CD19 표적화 면역요법 T 세포를 평가하기 위한 연구	백혈병, B세포	약물: 항CD19 - CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02672501
NCT02690545	재발성/불응성 CD30+ HL 및 CD30+ NHL에 대한 CD30 CAR 연구	림프종|림프종, 비호지킨|면역계 질환|면역증식성 장애|림프성 질환|림프증식성 장애|신생물|조직학적 유형별 신생물	생물학적: ATLCAR.CD30 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02690545
NCT04633148	양성 PSMA 마커가 있는 암에서 표준 전신 요법 후 진행성 질환이 있는 환자에서 UniCAR02 - T 세포 및 PSMA 표적 모듈(TMpPSMA)을 사용한 용량 증량 시험	신장암|신우 및 요관의 이행 세포암|전립선암|비소세포폐암|유방암|결장직장암	약물: 사이클로포스파마이드(비IMP)|약물: 플루다라빈(비IMP)|약물: UniCAR02 - T - pPSMA|약물: UniCAR02 - T(IMP)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04633148

도면19y

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04230265	혈액학적 및 림프성 악성종양이 있는 환자에서 UniCAR02 - T 세포 및 CD123 표적 모듈(TM123)을 사용한 용량 증량 시험	급성 골수성 백혈병(AML)|B 세포 급성 림프모구성 백혈병(b-ALL)|모구 형질세포종 수지상 세포 신생물(BPDCN)	약물: 사이클로포스파마이드(비 - IMP)|약물: 플루다라빈(비IMP)|약물: TM123 (IMP)|약물: UniCAR02 - T(IMP)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04230265
NCT02933775	CD19 재지향 자가 세포(CAR-CD19 T 세포)	CD19 양성 악성 B세포 백혈병 및 림프종	유전학적: CAR - CD19 T 세포|약물: 플루다라빈|약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02933775
NCT01953900	iC9 - GD2 - CAR - VZV - CTL/불응성 또는 전이성 GD2 양성 육종 및 신경모세포종	골육종|신경모세포종	유전학적: GD2 T 세포|생물학적: VZV 백신|약물: 플루다라빈|약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953900
NCT02663297	림프종 재발 예방을 위한 T 림프구 투여	호지킨병|림프종|림프종, 비호지킨|면역계 질환|면역증식성 장애|림프성 질환|림프증식성 장애|신생물|조직학적 유형별 신생물	약물: ATLCAR.CD30 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02663297
NCT04539444	재발성/불응성 B세포 림프종에서 PD - 1 억제제와 조합된 CD19/22 CART 세포에 대한 연구	재발성 비호지킨 림프종|불응성 비호지킨 림프종	생물학적: CD19/22 CART|약물: 티슬레리주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04539444
NCT04844086	RPM CD19 - mbIL15 - CAR - T 진행성 림프성 악성종양이 있는 환자의 세포	B 세포 급성 림프모구성 백혈병|비호지킨 림프종, 재발성|비호지킨 림프종 불응성|원발성 종격동 대형 B 세포 림프종|미만성 대형 B 세포 림프종|여포성 림프종|외투 세포 림프종|고등급 B 세포 림프종	생물학적: RPM CD19 - mbIL15 - CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04844086
NCT03146234	불응성 간세포암종이 있는 환자의 CAR - GPC3 T 세포	간세포암종	유전학적: CAR - GPC3 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03146234
NCT03281551	r/r CD19+ B세포 급성 림프모구성 백혈병/B 세포 림프종이 있는 환자에서 PZ01 치료의 유효성 및 안전성	B 세포 급성 림프모구성 백혈병|B 세포 림프종	약물: PZ01 CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03281551
NCT03159819	진행성 위선암종 및 췌장선암종이 있는 환자의 CAR - CLD18 T 세포에 대한 임상 연구	진행성 위선암종|췌장선암종	유전학적: CAR - CLD18 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03159819
NCT03692429	alloSHRINK - 표준 화학요법 및 동종이계 NKG2D 기반 CYAD - 101 키메라 항원 수용체 T - 세포를 사용한 면역요법	절제 불가능한 전이성 결장직장암	약물: CYAD - 101|약물: FOLFOX|약물: FOLFIRI	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03692429
NCT03716856	불응성 또는 재발성 다발성 골수종이 있는 환자에서 CAR - BCMA T의 임상 연구	불응성 또는 재발성 다발성 골수종	유전학적: CAR - BCMA T 세포|약물: 플루다라빈|약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03716856

도면19z

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02050347	CAR을 발현하는 활성화된 T 림프구, Allo-HSCT(CARPASCIO) 후 재발된 CD19+ 악성종양	비호지킨 림프종|B-세포 ALL|B-세포 CLL	유전학적: CD19.CAR - CD28Z T 세포 - 용량 증량 2|유전학적: CD19.CAR - CD28Z T 세포 - 용량 증량 1	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02050347
NCT03380039	불응성 또는 재발성 다발성 골수종이 있는 환자에서 CAR - BCMA T 세포에 대한 임상 연구	불응성 또는 재발성 다발성 골수종	유전학적: CAR - BCMA T 세포| 약물: 플루다라빈| 약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03380039
NCT03685786	B 세포 악성종양에 MRD하 CART19 세포 치료 및 이후 자가 HSCT	백혈병, 림프모구성, 급성, B 세포|백혈병, 림프모구성, 만성, B 세포|림프종, B 세포	생물학적: CART19 세포 및 자가 HSCT	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685786
NCT01109095	GBM이 있는 환자에서 HER2를 표적화하는 CAR을 발현하는 CMV 특이적 세포독성 T 림프구	다형성 교모세포종(GBM)	생물학적: HER.CAR CMV 특이적 CTL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01109095
NCT03642626	MT2017 - 45: 혈액악성종양에 대한 CAR - T 세포 요법	급성 림프모구성 백혈병| 대형 B-세포 림프종	약물: KYMRIAH| 약물: YESCARTA| 약물: 플루다라빈 30mg/m2 4회 용량| 약물: 사이클로포스파마이드 500mg/m2: 2회 용량| 약물: 플루다라빈 30mg/m2 3회 용량| 약물: 사이클로포스파마이드 500mg/m2: 3회 용량| 약물: 플루다라빈 25mg/m2 3일| 약물: 사이클로포스파마이드 250mg/m2: 3일| 약물: 테라투스	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642626
NCT01316146	호지킨 림프종 및 비호지킨 림프종에 대한 T 림프구 투여(CART CD30)	비호지킨 림프종|호지킨 림프종	약물: CAR.CD30 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316146
NCT02081937	좌투 세포 림프종에서 CART - 19 면역요법	조혈/림프암|비호지킨 림프종, B 세포|좌투 세포 림프종	생물학적: 항CD19 - CAR 백혈병결도입 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02081937
NCT04923893	ASCT가 초기 요법으로 계획되지 않은 신규 진단된 다발성 골수종이 있는 참가자에서 보르테조밉, 레날리도마이드 및 덱사메타손(VRd) 후 BCMA에 대한 CAR-T 치료법 Cilta - cel 대 VRd 후 레날리도마이드 및 덱사메타손(RD) 요법의 연구	다발성 골수종	약물: 보르테조밉| 약물: 덱사메타손| 약물: 레날리도마이드| 약물: Cilta - cel| 약물: 사이클로포스파마이드| 약물: 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04923893
NCT04257175	t 8/21 및 CD19 발현이 있는 급성 골수성 백혈병을 위한 CAR - T CD19	급성 골수성 백혈병	생물학적: CAR - T CD19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04257175

도면19aa

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04181827	CAR - T인 JNJ - 68284528을 비교하는 연구 재발성 및 레날리도마이드 불응성 다발성 골수종이 있는 참가자의 B 세포 성숙 항원(BCMA)을 지향한 요법 대 포말리도마이드, 보르테조밉 및 덱사메타손(PVd) 또는 다라투무맙, 포말리도마이드 및 덱사메타손(DPd)	다발성 골수종	약물: JNJ - 68284528| 약물: 포말리도마이드| 약물: 보르테조밉| 약물: 덱사메타손| 약물: 다라투무맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04181827
NCT04318327	재발성 및/또는 불응성 다발성 골수종이 있는 성인 환자를 대상으로 한 BCMA 지향 CAR - T 세포 요법	다발성 골수종	생물학적: PHE885	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04318327
NCT04088890	재발성 또는 불응성 B 세포 악성종양이 있는 성인에서 자가 CD22 CAR T 세포	B - ALL| B - 세포 비호지킨 림프종| DLBCL	약물: 플루다라빈| 약물: 사이클로포스파마이드| 약물: CD22 CAR	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04088890
NCT04196413	미만성 내인성 뇌교 신경교종(DIPG) 및 척추 미만성 정중선 신경교종(DMG)에서 GD2 CAR T 세포	척수의 신경교종| 뇌간의 신경교종	약물: GD2 CAR T 세포| 약물: 플루다라빈| 약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04196413
NCT04088864	B 세포 악성종양이 있는 아동 및 청소년에서 CD22 - CAR T 세포	B 세포 림프종| 급성 림프모구성 백혈병, 소아| 림프종	약물: 플루다라빈| 약물: 사이클로포스파마이드| 약물: 자가 CD22 CAR T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04088864
NCT04257578	B 세포 림프종 치료를 위한 아칼라브루티닙 및 항CD19 CAR T 세포 요법	B 세포 비호지킨 림프종| 미만성 대형 B 세포 림프종, 달리 지정되지 않음| 고등급 B 세포 림프종| 원발성 종격동(흉선) 대형 B 세포 림프종| 형질전환 여포성 림프종에서 미만성 대형 B 세포 림프종	약물: 아칼라브루티닙| 생물학적: 악시카브타진 실로류셀	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04257578
NCT03093168	다발성 골수종에서 T 세포를 발현하는 BCMA 키메라 항원 수용체	다발성 골수종	생물학적: 항BCMA CAR - T 세포| 약물: 플루다라빈| 약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093168
NCT03774654	재발성 또는 불응성 B 세포 악성종양 환자를 위한 CD19.CAR 동종 NKT(ANCHOR)	불응성 B세포 비호지킨 림프종| 불응성 B세포 소림프모구성 림프종| 재발성 성인 ALL| 재발성 CLL| 재발성 비호지킨 림프종	유전학적: CD19.CAR - aNKT 세포| 약물: 사이클로포스파마이드| 약물: 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03774654
NCT03943472	재발성/불응성 다발성 골수종에 대한 T 세포 요법을 발현하는 BCMA 키메라 항원 수용체	다발성 골수종	생물학적: 항BCMA CAR - T 세포| 약물: 플루다라빈| 약물: 사이클로포스파마이드| 약물: 면역 억제제	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03943472
NCT04083495	재발성/불응성 CD30+ T 세포 림프종에 대한 CD30 CAR	말초 T 세포 림프종	생물학적: ATLCAR.CD30 T 세포| 약물: 벤다무스틴| 약물: 플루다라빈| 약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04083495

도면19ab

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT03593109	CD19 및/또는 CD22 양성 재발성/불응성 B세포 림프종이 있는 환자에서 CD19 및 CD22를 표적으로 하는 LCAR - L10D 세포 제제의 안전성, 내약성 및 유효성을 평가하기 위한 단일 센터 임상 연구	림프종, B 세포	약물: 이중 특이성 CD19 및 CD22 CAR - T 세포 면역요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03593109
NCT03070327	다발성 골수종 치료를 위한 레날리도마이드가 있거나 없는 BCMA 표적 CAR T 세포	다발성 골수종	생물학적: EGFRt/BCMA - 41BBz CAR T 세포| 약물: 사이클로포스파마이드| 약물: 레날리도마이드.	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070327
NCT03244306	CD22+ 백혈병 및 림프종에 대한 CD22 - CAR T 세포 면역요법에 대한 1단계 연구	백혈병	생물학적: EGFRt도 발현하는 환자 유래 CD22 특이적 CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244306
NCT03598179	재발성/불응성/고위험 B 세포 악성종양 대상체에서 XLCART001 치료	림프종, B 세포| 백혈병, B 세포	생물학적: 키메라 항원 수용체 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03598179
NCT04007978	재발성 불응성 B 세포 악성종양에 대한 항CD22 키메라 항원 수용체(CAR) 변형 T 세포 요법	B 세포 림프종| 급성 림프모구성 백혈병	유전학적: 3세대 CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007978
NCT04034446	B 세포 급성 림프모구성 백혈병(B - ALL) 치료를 위한 CD19 - CD22 키메라 항원 수용체 T(CAR- T) 세포	재발성 또는 불응성 B 세포 급성 림프모구성 백혈병	생물학적: CD19 - CD22 CAR - T - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034446
NCT04513431	CEA 양성 결장직장암을 표적화하는 CAR T 세포의 임상 연구 (CRC)	3기 결장직장암| 결장직장암 간 전이	생물학적: 항CEA - CAR T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04513431
NCT03585517	IM23 CAR - T 세포(IM23CAR - T)의 안전성 및 유효성 평가	AML	약물: IM23	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03585517
NCT04100187	B 세포 림프종에 대한 CD19 CAR T 세포를 사용한 면역요법	림프종	생물학적: 항CD19 - CAR	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04100187
NCT01716364	골수종, 급성 골수성 백혈병 또는 골수이형성 증후군에서 항 LewisY 키메라 항원 수용체의 안전성 연구	다발성 골수종| 급성 골수성 백혈병| 골수이형성 증후군	생물학적: 항LeY - scFv - CD28 - ¶ 벡터.	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01716364
NCT03186118	CD19+ 백혈병에 대한 CAR T 세포 면역요법 후 T - APC에 대한 준비 연구	CD 19+ 급성 백혈병	생물학적: 절단된 CD19(T - APC)를 발현하는 T 세포 항원 제시 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03186118
NCT03915184	재발성 및/또는 불응성 다발성 골수종이 있는 환자에서 CT053을 평가하기 위한 임상 시험(LUMMICAR 연구 2)	다발성 골수종	생물학적: CT053	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915184

도면19ac

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT03430011	재발성 및/또는 불응성 다발성 골수종이 있는 대상체에서 JCARH125의 안전성과 유효성을 평가하는 연구	다발성 골수종	생물학적: JCARH125| 생물학적: JCARH125 + 아나킨라	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03430011
NCT04650451	HER2 양성 고형 종양이 있는 대상체에서 HER2 표적 이중 스위치 CAR - T 세포(BPX-603)의 안전성 및 활성 연구	HER - 2 유전자 증폭|HER2 양성 위암|HER2 양성 유방암|HER - 2 단백질 과발현| 고형 종양, 성인	생물학적: 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04650451
NCT01865617	재발성 또는 불응성 만성 림프모구성 백혈병, 비호지킨 림프종 또는 급성 림프모구성 백혈병이 있는 환자 치료에서 실험실에서 처리된 T 세포	CD19 양성 신생물 세포 존재| 재발성 성인 급성 림프모구성 백혈병| 재발성 만성 림프모구성 백혈병| 재발성 미만성 대형 B 세포 림프종| 재발성 외투 세포 림프종| 재발성 비호지킨 림프종| 재발성 소림프모구성 림프종| 불응성 급성 림프모구성 백혈병| 불응성 만성 림프모구성 백혈병| 불응성 미만성 대형 B 세포 림프종| 불응성 외투 세포 림프종| 불응성 비호지킨 림프종| 불응성 소림프모구성 림프종	생물학적: 자가 항CD19CAR - 4 - 1BB - CD3제타 - EGFRt 발현 T 림프구| 기타: 실험실 바이오마커 분석	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865617
NCT03720496	CD19 - TriCART 세포 요법을 사용한 불응성/재발성 비호지킨 림프종의 치료	비호지킨 림프종, B 세포	생물학적: CD19 - TriCAR - T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03720496
NCT03497533	TriCAR - T_CD19를 사용한 불응성/재발성 비호지킨 림프종의 치료	비호지킨 림프종, B 세포	생물학적: TriCAR - T - CD19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03497533
NCT03056339	B 림프 악성종양을 위한 제대혈 및 제대혈(CB) 유래 CAR 조작 NK 세포	B 림프성 악성종양|급성 림프모구성 백혈병| 만성 림프모구성 백혈병| 비호지킨 림프종	약물: 플루다라빈| 약물: 사이클로포스파마이드| 약물: 메스나| 생물학적: iC9/CAR.19/IL15 - 형질도입 CB - NK 세포| 약물: AP1903	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03056339
NCT02631044	B 세포 비호지킨 림프종에서 JCAR017의 안전성 및 약동학을 평가하는 연구(TRANSCEND - NHL - 001)	비호지킨 림프종| 미만성 대형 B 세포 림프종| 여포성 림프종| 외투 세포 림프종| 원발성 종격동 B 세포 림프종	생물학적: JCAR017(lisocabtagene maraleucel) 단일 투여 일정| 생물학적: JCAR017(lisocabtagene maraleucel) 2회 투여 일정	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631044
NCT04011293	분화클러스터 19(CD19) 양성 재발성 또는 불응성 B 세포 악성종양의 치료에서 항CD19 키메라 항원 수용체 T 세포 주입(CNCT19)에 대한 임상 연구	재발성 또는 불응성 혈액학적 악성종양	생물학적: CNCT19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04011293

도면19ad

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02792114	진행성 유방암에 대한 T세포 요법	유방암| 전이성 HER2 음성 유방	약물: 사이클로포스파마이드| 생물학: 메소텔린 표적화 T 세포| 약물: AP1903	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792114
NCT04077866	재발성 또는 불응성 교모세포종을 위한 B7 - H3 CAR - T	재발성 교모세포종| 불응성 교모세포종	약물: 테모졸로마이드| 생물학적: B7 - H3 CAR - T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04077866
NCT04406610	CAR - T 세포 GD2 양성 신경교종 환자를 위한 면역요법	뇌신경교종|CAR - T 세포 면역요법	생물학적: GD2 CAR - T 면역요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04406610
NCT03060356	MET scFv CAR(RNA CART - cMET)을 발현하는 자가 T 세포	악성 흑색종|유방암	생물학적: RNA 향cMET CAR로 변형된 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03060356
NCT02277522	호지킨 림프종에 대한 CD19 재지향 자가 T 세포	이용 가능한 호지킨 림프종 없음 재한된 예후를 갖는 치료 옵션	생물학적: RNA 향CD19 CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277522
NCT02729493	간암에 대한 CAR - T의 효능과 안전성을 평가하는 연구	간 신생물	생물학적: EPCAM 표적 CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729493
NCT02725125	위암에 대한 CAR - T의 효능과 안전성을 평가하는 연구	위 신생물	생물학적: EPCAM 표적 CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02725125
NCT02735291	재발성 또는 불응성 급성 비T림프구 백혈병에 대한 CAR - T의 효능과 안전성을 평가하는 연구	백혈병	생물학적: CD19 표적 CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02735291
NCT04213469	r/r B세포 림프종이 있는 환자의 Quikin CD19 - CART	B 세포 림프종	생물학적: PD1 녹아웃이 있는 CD19 특이적 키메라 항원 수용체 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04213469
NCT01475058	동종이계 이식 후 B 세포 악성종양에 대한 CD19 CAR T 세포	필라델피아 염색체 음성 성인 전구체 급성 림프모구성 백혈병| 필라델피아 염색체 양성 성인 전구체 급성 림프모구성 백혈병| 재발성 성인 급성 림프모구성 백혈병| 재발성 성인 미만성 대세포 림프종| 재발성 성인 면역모구성 대세포 림프종| 재발성 외투 세포 림프종| 불응성 만성 림프모구성 백혈병	생물학적: 동종이계 거대세포바이러스 특이적 세포독성 T 림프구	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01475058
NCT04812691	원발성 불응성 미만성 대형 B 세포 림프종에 대한 CD19 표적화 CAR T 세포 대JWCAR029l%	미만성 대형 B 세포 림프종	생물학적: JWCAR029(CD19 표적화 키메라 항원 수용체 세포)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04812691
NCT02728882	재발성 또는 불응성 미만성 대형 B세포 림프종에 대한 CAR - T의 효능과 안전성을 평가하는 연구	림프종	생물학적: CD19 표적 CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02728882
NCT00924326	B 세포 림프종이 있는 환자를 위한 CAR T 세포 수용체 면역요법	원발성 종격동 B 세포 림프종| 대형 B 세포 림프종, 미만성| 여포성으로부터 변형된 미만성 대형 B 세포 림프종 림프종| 외투 세포	약물: 플루다라빈| 약물: 사이클로포스파마이드| 생물학적: 항분화클러스터 19(CD19) - CAR PBL| 약물: 알데스류킨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00924326

도면19ae

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04163575	B 세포 림프종, ALL 및 CLL에 대한 CD22 CAR T 세포를 사용한 면역요법	백혈병|림프종	생물학적: 항CD22 - CAR	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04163575
NCT02893189	동종이계 이식 후 재발된 CD19+ 악성종양에 대한 CAR19 기증자 림프구	CD19+ 악성종양: 동종이계 이식 후 재발	유전학적: 변형된 CAR19 T 세포(4G7-CARD T 세포) 주입	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02893189
NCT02546739	B 세포 림프종, ALL 및 CLL에 대한 CD19 CAR T 세포를 사용한 면역요법	백혈병|림프종	생물학적: 항CD19 - CAR	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546739
NCT02656147	B세포 림프종, ALL 및 CLL에 대한 CD19 CAR 변T 세포를 사용한 면역요법	백혈병|림프종	생물학적: 항CD19 - CAR 변T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656147
NCT03173417	IM19 CAR - T 세포(IM19CAR - T)의 안전성 및 유효성 평가	백혈병	생물학적: IM19 CAR - T| 약물: 플루다라빈 및 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173417
NCT01886976	CART - 138을 통한 화학요법 불응성 다발성 골수종의 치료	다발성 골수종	생물학적: CART - 138 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01886976
NCT03361748	재발성 및 불응성 다발성 골수종이 있는 대상체에서 bb2121의 효능 및 안전성 연구	다발성 골수종	생물학적: bb2121	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361748
NCT04026737	CART 세포 요법의 심혈관 효과	백혈병|림프종|심장독성|위험 인자, 심혈관|면역요법		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04026737
NCT04562298	재발성 및 불응성 상피성 난소암이 있는 환자에서 MSLN을 표적화하는 CAR - T 세포 요법인 LCAR - M23의 안전성, 내약성 및 유효성을 평가하기 위한 단일 센터, I단계 임상 연구	상피성 난소암	생물학적: LCAR - M23 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04562298
NCT03356795	자궁경부암에 대한 CAR - T의 개입	자궁경부암	생물학적: 자궁경부암 특이적 CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356795
NCT03081910	CD5 항원을 발현하는 T 세포 악성종양 치료를 위한 2세대 CAR을 발현하는 자가 T 세포	T 세포 급성 림프모구성 림프종|T-비-호지킨 림프종|T 세포 급성 림프모구성 백혈병	유전학적: 자가 CD5.CAR/28제타 CAR T 세포| 약물: 플루다라빈| 약물: 시토산|유전학적: 동종이계 CD5.CAR/28제타 CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03081910
NCT02159716	메조텔린 발현 암의 CART - 메조	전이성 췌장(관)선암종|상피성 난소암|악성 상피성 흉막 중피종	생물학적: CART - 메조	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159716
NCT03196830	R/R B - NHL를 위한 CAR - T	재발성 비호지킨 림프종|불응성 비호지킨 림프종|CAR - T CD19/CD20/CD22/CD30	생물학적: CAR - T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196830
NCT03323944	췌장암을 위한 CAR T 세포 면역요법	췌장암|췌장의 암	생물학적: huCART - 메조 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03323944

도면19af

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT03054298	메조텔린 발현 암의 CAR T 세포	폐선암종|난소암|복막암종|다발관암|흉막중피종|복막중피종	생물학적: huCART - 메조 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03054298
NCT04803929	R/R AML(M4/M5)에 대한 항LT3 CAR - T 요법에 대한 임상 연구	AML M4|AML M5	생물학적: 항LT3 CAR - T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04803929
NCT03207178	재발성 및 불응성 B세포 림프종에 대한 항CD19 및 항CD20 CAR - T 세포의 순차적 주입	재발성 또는 불응성 B세포 악성종양	생물학적: 혼합 CD19/CD20 CAR - T 전달	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207178
NCT04677452	RRMM를 위한 BCMA 표적화 CART인 JWCAR129의 용량 탐색 연구	안전성과 효능	생물학적: JWCAR129	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04677452
NCT02030847	화학요법 저항성 또는 불응성 급성 림프모구성 백혈병이 있는 환자의 TCR 및 4 - 1BB 신호 전달 도메인에 부착된 항CD19를 함유하도록 조작된 재지향 자가 T 세포에 대한 연구	B 세포 ALL, 재발 또는 불응성이 있고 이용 가능한 치료적 치료 옵션이 없는 환자	생물학적: CART - 19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030847
NCT03638193	전이성 췌장암이 있는 환자의 자가 T 세포에 대한 연구	췌장암	생물학적: CART - 메조 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03638193
NCT03815383	r/r 다발성 골수종이 있는 대상체에서 BCMA 지향 CAR - T 세포 치료에 대한 연구	재발성 또는 불응성 다발성 골수종	생물학적: C - CAR088	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03815383
NCT04134117	원발성 CNS 림프종의 티사젠레클루셀	원발성 CNS 림프종|불응성 원발성 CNS 림프종|재발성 원발성 CNS 림프종	생물학적: 티사젠레클루셀	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04134117
NCT04697940	r/r B - NHL에서 데시타빈 프라이밍된 탠덤 CD19/CD20 CAR T 세포 치료	재발성 및 불응성 B 세포 비호지킨 림프종|데시타빈 프라이밍된 탠덤 CD19/CD20 CAR T 세포	생물학적: 데시타빈 프라이밍된 탠덤 CAR19/20 조작 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04697940
NCT03751293	r/r 다발성 골수종이 있는 대상체에서 BCMA 지향 CAR - T 세포 치료에 대한 연구	재발성 또는 불응성 다발성 골수종	생물학적: C - CAR088	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03751293
NCT04863066	HIV - 1 감염이 있는 개체에서 3세대 CAR - T 세포 요법	HIV - 1	생물학적: CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04863066
NCT04250324	(R/R) 대형 B세포 림프종에서 BZ019의 안전성 및 유효성 연구	대형 B세포 림프종	생물학적: BZ019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04250324
NCT03993743	배우 진행성인 간세포암종에 대한 간동맥 주입을 통한 CD147 표적 CAR - T에 대한 연구	진행성 간세포암종	생물학적: CD147 - CART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03993743

도면19ag

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04045847	재발성 악성 신경교종이 있는 환자에서 CD147 - CART 세포.	재발성 교모세포종|CD147 양성	생물학적: CD147 - CART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04045847
NCT04661384	연수막 교모세포종, 신경막종 또는 수모세포종 치료를 위한 뇌 종양 특이적 면역 세포(IL13R알파2 - CAR T 세포)	연수막 전이	생물학적: IL13R알파2 - 특이적 힌지 최적화 41BB 공동 자극 CAR 절단 CD19 발현 자가 T 림프구	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04661384
NCT03299738	B - NHL가 있는 환자에서 C - CAR011의 안전성과 유효성을 평가하는 연구	불응성 또는 재발성 B 세포 비호지킨 림프종	생물학적: C - CAR011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299738
NCT03767725	재발성 다발성 골수종의 항BCMA 또는 항CD19 CART 세포 치료	재발 중 다발성 골수종	생물학적: 치료	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03767725
NCT04488354	CLBR001 CAR - T로 치료된 환자에 대한 장기 추적 연구	재발성/불응성 B세포 림프종|미만성 대형 B세포 림프종(DLBCL)|여포성 림프종(FL)|만성 림프모구성 백혈병(CLL)|변연부 림프종(MZL)|외투 세포 림프종(MCL)|소림프모구성 림프종(SLL)|원발성 종격동 대형 B 세포 림프종|형질전환 여포성 림프종	조합 생성물: CLBR001 및 SWI019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04488354
NCT03090659	재발성/불응성(R/R) 치료에서 LCAR - B38M 세포 다발성 골수종	불응성 또는 재발성 다발성 골수종	생물학적: LCAR - B38M CAR - T 세포 주입	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03090659
NCT04599556	재발성 또는 불응성 CD7 양성 혈액학적 악성종양이 있는 환자를 위한 항CD7 CAR - T 세포 요법의 안전성과 유효성에 대한 임상 시험	CD7+ 급성 백혈병|CD7+ 림프종	생물학적: 항CD7 CAR - T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04599556
NCT04412889	재발성 또는 불응성 MM에 대한 BCMA/CD19 이중 표적 CAR - T 세포 면역요법에 대한 연구	다발성 골수종	생물학적: BCMA/CD19 이중 표적 CAR - T 세포 면역요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04412889
NCT03792633	소아 B - ALL의 매우 고위험인(VHR) 하위 집합에 대한 huCART19 연구	급성 림프성 백혈병	생물학적: huCART19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03792633
NCT04182581	재발성 또는 불응성 다발성 골수종에 대한 BCMA/CD19 이중 표적 CAR - T 세포 면역요법에 대한 연구	다발성 골수종	생물학적: BCMA/CD19 이중 표적 CAR - T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04182581
NCT04276870	CD19 재지향 자가 T 세포의 2단계 시험	저배수체 또는 t(17;19) B - ALL가 있는 소아 및 청소년 환자|위험이 매우 높은 KMT2A B - ALL이 있는 영아|두개골 방사선 조사 또는 골수 이식을 받지 않은 중추신경계 재발이 있는 환자	생물학적: 쥐과 CART19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04276870

도면19ah

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02744287	선택된 진행성 고형 종양이 있는 대상체에서 PSCA 표적 CAR - T 세포(BPX - 601)의 안전성 및 활성 연구	전이성 거세저항성 전립선암 | 전이성 전립선암 | 전이성 췌장관선암종 | 전이성 췌장암 | 전이성 췌장선암종	생물학적: BPX - 601 | 약물: 리비듀시드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744287
NCT04660929	HER2 과발현 고형 종양 치료를 위한 CAR 대식세포	HER2 양성 | 선암종 | 담관암 | 담도암 | 방광암 | 유방암 | 유방 신생물 | 암종, 유관 | 암종, 간세포 | 암 | 폐암, 비소세포 | 암종, 난소 상피 | 암종, 소형 세포 | 암종, 편평 | 암종, 이행 세포 | 결장직장암 | 식도위 접합부 신생물 | 염증성 유방암 | 위 신생물 | 악성 신생물 | 난소 신생물 | 췌장암 | HER2 양성 고형 종양 | HER2 양성 유방암 | HER2 양성 위암 | HER - 2 단백질 과발현 | HER - 2 유전자 증폭 | 전립선암 | 두경부암 | 자궁내막암 | 폐암, 소세포	생물학적: CT - 0508	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04660929
NCT03960060	재발성 또는 불응성 고형 종양이 있는 성인 대상체에서 CCT301 - 59 CAR T 요법에 대한 연구	고형 종양 | 연조직 육종 | 위암 | 췌장암 | 방광암	생물학적: CCT301 - 59	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03960060
NCT03672305	HCC의 치료에서 c - Met/PD - L1 CAR - T 세포 주입의 유효성 및 안전성에 관한 임상 연구	원발성 간세포암종	생물학적: c - Met/PD - L1 CAR - T 세포 주입	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03672305
NCT02924753	B세포 급성 림프모구성 백혈병(B - ALL)에서 CART - 19 세포의 안전성과 효능.	B세포 급성 림프모구성 백혈병	약물: 사이클로포스파마이드 | 약물: 플루다라빈 | 생물학적: CART - 19 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924753
NCT02465983	전이성 췌장암이 있는 환자에서 자가 T 세포에 대한 준비 연구	췌장암	생물학적: CART - 메조 - 19 T 세포 | 약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465983
NCT04553393	엄청난 종양 부담이 있는 공격성 r/r B - NHL의 데시타빈 프라이밍된 탠덤 CD19/CD20 CAR T 세포 및 후생유전학적 작용제	엄청난 종양 부담이 있는 불응성 또는 재발성 공격성 r/r B - NHL	약물: 키다마이드 | 약물: 데시타빈 | 약물: 키다마이드 및 데시타빈 | 생물학적: 데시타빈 프라이밍된 탠덤 CAR19/20 조작 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04553393
NCT04601831	R/R NHL의 CAR - T에 대한 불완전 반응 후 '재프라이밍' RT	비호지킨 림프종	방사선: 국소 방사선 요법(RT)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04601831
NCT04626765	재발성 및 불응성 급성 림프모구성 백혈병이 있는 아동을 위한 CAR - T	아동 급성 림프모구성 백혈병	약물: CD19 CAR - T | 약물: CD22 CAR - T | 약물: CD 19+ 22 | 약물: 플루다라빈 | 약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626765

도면19ai

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04119024	IIIC기 또는 IV기 흑색종 치료를 위한 조건화 요법 후 유전자 변형 면역 세포(IL13Rα2 CAR T 세포)	임상 IV기 피부 흑색종 AJCC v8|IL13RA2 양성|전이성 흑색종|피부 흑색종, III기|피부 흑색종, IV기	약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈 포스페이트|생물학적: IL13Rα2 특이적 힌지 최적화 4-1BB-공동자극 CAR/절단된 CD19 발현자가 TN/MEM 세포|약물: 제조합 인터류킨-2	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04119024
NCT02903810	†±CD19 - TCRz - 41BB 및 †±CD22 - TCRz - 41BB CAR - T의 병용 전달 B세포 혈액학적 악성종양을 위한 세포	조혈/림프암	생물학적: 혼합 CAR - T 전달	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903810
NCT04384393	불응성 또는 재발성 B세포 악성종양이 있는 환자에서 ThisCART19의 안전성 및 유효성	B 세포 악성종양	생물학적: ThisCART19 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04384393
NCT03752541	BCMA- UCART의 유효성 및 안전성 평가	다발성 골수종	생물학적: BCMA - UCART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03752541
NCT03013712	EpCAM 양성 암을 표적화하는 CAR T 세포의 임상 연구	대장암|식도암종|췌장암|전립선암|위암|간암종	생물학적: CAR - T 세포 면역요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03013712
NCT04440436	재발성 또는 불응성(R/R) 비호지킨 림프종(NHL) 환자에 대한 IM19의 안전성 및 유효성 평가	NHL	약물: IM19 CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04440436
NCT02706782	진행성 췌장암종에 대한 메조텔린 재지향자가 T 세포에 대한 연구	췌장암	약물: TAI - 메조 - CART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706782
NCT04626752	재발성 또는 불응성 다발성 골수종이 있는 환자 치료에서 CAR - T 세포	재발성 또는 불응성 다발성 골수종	약물: BCMA CAR - T|약물: 플루다라빈|약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626752
NCT04511871	재발성 또는 불응성 HER2 양성 고형 종양이 있는 환자에서 CCT303-406의 1단계 시험	고형 종양|위암|유방암|난소암|육종	생물학적: CCT303 - 406	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04511871
NCT03768310	관련 동종이계 HSCT(CARMA)를 받은 CD19+ B-ALL 또는 NHL가 있는 환자를 위한 CD19.CAR - multiVST	비호지킨 림프종|급성 림프모구성 백혈병	생물학적: 그룹 A용 CD19.CAR-multiVST|생물학적: 그룹 B용 CD19.CAR-multiVST	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03768310
NCT03130712	진행성 HCC에 대한 종양내 주입을 통한 GPC3 표적 T 세포 연구(GPC3 - CART)	암종, 간세포	약물: GPC3 - CART 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03130712
NCT02992210	4SCAR-GD2에 의한 GD2 양성 고형 종양에 대한 연구	고형 종양	유전학적: 4SCAR - GD2	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02992210
NCT03085173	재발된 CD19+ 혈액학적 악성종양이 있는 환자를 위한 CD19를 표적으로 하는 "기갈" CAR T 세포 시험	만성 림프모구성 백혈병(CLL)|재발성|불응성	생물학적: EGFRt/19 - 28z/4 - 1BBL CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085173

도면19aj

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02876978	재발성 또는 불응성 폐 편평 세포 암종에 대한 항GPC3 CAR T	폐 편평 세포 암종	유전학적: CAR - GPC3 T 세포| 약물: 플루다라빈| 약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02876978
NCT04053062	거세 저항성 전립선암이 있는 환자 치료에서 LIGHT - PSMA - CART	거세저항성 전립선암	생물학적: LIGHT - PSMA - CART 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04053062
NCT03229876	CD19- UCART의 안전성 및 유효성 평가	급성 림프모구성 백혈병(ALL)|비호지킨 림프종(NHL)	생물학적: CD19 - UCART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229876
NCT02735083	이전에 UCART19를 투여받은 진행성 림프종 악성종양이 있는 환자의 장기 안전성을 평가하기 위한 연구	진행성 림프종 악성종양	생물학적: UCART19 후속 조치	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02735083
NCT02685670	B세포 백혈병/림프종을 위한 I±CD19 - TCRz - CD28 및 I±CD19 - TCRz - CD137 CAR - T 세포의 경쟁적 이점	조혈/림프암| 관해 중 성인 급성 림프모구성 백혈병|B 세포 성인 급성 림프모구성 백혈병|B 세포 만성 림프모구성 백혈병| 재발성 성인 미만성 대세포 림프종| 재발성 1등급 여포성 림프종| 재발성 2등급 여포성 림프종| 재발성 3등급 여포성 림프종| 재발성 외투 세포 림프종| 불응성 만성 림프모구성 백혈병|III기 성인 미만성 대세포 림프종|III기 만성 림프모구성 백혈병|III기 1등급 여포성 림프종|III기 2등급 여포성 림프종|III기 3등급 여포성 림프종|III기 외투 세포 림프종|IV기 성인 미만성 대세포 림프종|IV기 만성 림프모구성 백혈병|IV기 1등급 여포성 림프종|IV기 2등급 여포성 림프종|IV기 3등급 여포성 림프종|IV기 외투 세포 림프종	생물학적: 항CD19 CAR - T| 약물: 플루다라빈| 약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685670
NCT03110640	B 세포 백혈병/림프종에 대한 동종이계 줄기 세포 이식과 조합된 항CD19 CAR T 주입	B 세포 성인 급성 림프모구성 백혈병|B 세포 만성 림프모구성 백혈병| 관해 중 성인 급성 림프모구성 백혈병| 조혈/림프암| 불응성 만성 림프모구성 백혈병	생물학적: 항CD19 CAR - T| 약물: 플루다라빈| 약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110640
NCT04534634	재발성 및 불응성 급성 림프모구성 백혈병에서 CAR - T 세포 요법와 결합된 IFN - I±에 대한 연구R/R - ALL‰	B세포 급성 림프모구성 백혈병	조합 생성물: IFN - I±와 CAR - T 세포요법의 조합	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04534634
NCT04881240	재발성/불응성 CD19+ 백혈병에 대한 CD19 지향 동종이계 기억 T 세포 요법에 대한 연구	재발 중 급성 림프모구성 백혈병|급성 림프모구성 백혈병, 불응성|소아 ALL	생물학적: CD19 - CAR(Mem) T 세포| 약물: 사이클로포스파마이드| 약물: 플루다라빈| 약물: 메스나| 장치: CliniMACS| 절차: 백혈구성분채집술	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04881240

도면19ak

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT03765177	재발성/불응성 CD19 양성 혈액학적 악성종양이 있는 환자 치료를 위한 CLIC - 1901	급성 림프모구성 백혈병|비호지킨 림프종	생물학적: CLIC - 1901	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03765177
NCT03338972	BCMA 양성 재발성 또는 불응성 다발성 골수종이 있는 환자 치료에서 BCMA CAR - T 세포를 사용한 면역요법	재발성 형질 세포 골수종|불응성 형질 세포 골수종	생물학적: 자가 항BCMA - CAR 발현 CD4+/CD8+ T 림프구 FCARH143|약물: 사이클로스파마이드|약물: 플루다라빈|기타: 실험실 바이오마커 분석|절차: 백혈구성분채집술	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338972
NCT02715362	진행성 HCC를 위한 GPC3 재지향 자가 T 세포에 대한 연구	암종, 간세포	약물: TAI - GPC3 - CART 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715362
NCT02650999	재발성 또는 불응성 림프종에 대한 CAR T 세포 요법에 반응하지 않거나 재발한 환자에서 벨브폴리주맙	CD19+ 미만성 대형 B 세포 림프종|여포성 림프종|외투 세포 림프종	약물: 벨브폴리주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650999
NCT02794246	다발성 골수종에 대한 CART - 19 ASCT 후	다발성 골수종	생물학적: CART - 19 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02794246
NCT02862704	진행성 MG7 양성 간 전이에 대한 MG7 재지향 자가 T 세포에 대한 연구(MG7 - CART)	간 전이	생물학적: MG7 - CART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02862704
NCT03366324	항CD19 CAR - T 요법과 HSCT를 조합하여 MRD+ B세포 악성종양 치료	급성 림프모구성 백혈병|B 세포 림프종	유전학적: 2세대 CAR - T 세포|절차: 혈액학적 줄기세포 이식	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03366324
NCT04148430	CAR - T 세포 요법을 받는 환자의 심각한 부작용을 예방하거나 치료하기 위한 아나킨라 연구	B 세포 ALL|B 세포 림프종|B 세포 비호지킨 림프종	약물: 아나킨라	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04148430
NCT03366350	CD19+ B - 세포 악성종양에 대해 HSCT에 연결되는 항CD19 CAR - T 요법	급성 림프모구성 백혈병|B 세포 림프종	절차: 동종 혈액학적 줄기세포 이식	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03366350
NCT03060343	재발성 또는 불응성 비소세포폐암(NSCLC)을 위한 Zeushield 세포독성 T 림프구(Z - CTL)	비소세포폐암	생물학적: Zeushield 세포독성 T 림프구	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03060343
NCT01853631	2세대 또는 3세대 CD19 특이적 CAR, 진행성 B세포 NHL, ALL 및 CLL(SAGAN)을 발현하는 활성화된 T 세포	비호지킨 림프종|만성 림프모구성 백혈병|급성 림프모구성 백혈병	생물학적: CD19 CAR T 세포|약물: 플루다라빈|약물: 사이클로스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853631
NCT03393936	재발성 또는 불응성 IV기 신세포암종이 있는 성인 대상체에서 CCT301 CAR - T의 안전성 및 유효성	신장 세포 암종	생물학적: CCT301 - 381|생물학적: CCT301 - 59	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03393936

도면19a1

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT03103971	재발성 또는 불응성 B세포 비호지킨 림프종 또는 급성 림프모구성 백혈병에 있는 성인 환자 치료에서 huJCAR014 CAR - T 세포	재발성 성인 급성 림프모구성 백혈병| 재발성 B 세포 비호지킨 림프종| 재발성 미만성 대형 B 세포 림프종| 재발성 원발성 종격동(흉선) 대형 B 세포 림프종|불응성 성인 급성 림프모구성 백혈병|불응성 B 세포 비호지킨 림프종| 불응성 미만성 대형 B 세포 림프종|불응성 원발성 종격동(흉선) 대형 B 세포 림프종| 재발성 형질전환 비호지킨 림프종|MYC, BCL2 및 BCL6 재배열이 있는 재발성 고등급 B 세포 림프종|MYC, BCL2 및 BCL6 재배열이 있는 불응성 고등급 B-세포 림프종| 재발성 B 급성 림프모구성 백혈병| 재발성 미만성 대형 B 세포 림프종, 달리 명시되지 않음|MYC 및 BCL2 또는 BCL6 재배열이 있는 재발성 고등급 B 세포 림프종|불응성 B 급성 림프모구성 백혈병|불응성 확산성 대형 B세포 림프종, 달리 명시되지 않음|MYC 및 BCL2 또는 BCL6 재배열이 있는 불응성 고등급 B세포 림프종	생물학적: 자가 인간 항CD19CAR - 4 - 1BB - CD3제타 - EGFRt - 발현 CD4+/CD8+ T- 림프구| 약물: 사이클로스파이아미드| 약물: 플루다라빈| 기타: 심혈관 바이오마커 분석| 절차: 백혈구성분채집술| 기타: 약리학 연구	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03103971
NCT03620058	ALL에 대한 CART22 단독 또는 huCART19와 병용	화학요법 저항성 급성 림프모구성 백혈병|불응성 급성 림프모구성 백혈병	생물학적: CART22 - 65s 세포| 생물학적: huCART19 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03620058
NCT04287660	신규 진단 다발성 골수종(MM) 환자에서 BCMA CAR T 세포 요법과 조합된 BRd 요법에 대한 연구	다발성 골수종	약물: 클래리스로마이신, 레날리도마이드, 덱사메타손 및 자가 BCMA 지향 CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04287660
NCT04815356	재발성/불응성 모발 세포 백혈병 및 변이체가 있는 환자에서 항CD22 키메라 수용체 T 세포에 대한 1단계 연구	모발 세포 백혈병|털모발 세포 백혈병 변이체	생물학적: CD22CART 세포 주입	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04815356
NCT00881920	카파 - CD28 T 림프구, 안성 림프모구성 백혈병, B 세포 림프종 또는 다발성 골수종, CHARKALL	림프종|골수종|백혈병	생물학적: 카파 CD28 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00881920
NCT04381741	재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종에 대해 PD1 mAb와 조합된 IL7 및 CCL19를 발현하는 CD19 CAR - T	미만성 대형 B 세포 림프종	생물학적: CD19 - 7A—19 CAR - T + PD1 단일클론 항체	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04381741
NCT04499573	r/r B - ALL가 있는 아동 및 청소년 치료를 위한 이중특이성 CD19/CD22 CAR - T	B - ALL	약물: CD19/CD22 CAR - T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04499573
NCT01460901	재발성/불응성 신경모세포종에 대한 기증자 유래 다중 바이러스 특이적 세포독성 T 림프구에 대한 연구	신경모세포종	생물학적: GD2 CAR 변형된 삼중 바이러스 특이적 세포독성 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01460901

도면19am

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02159495	재발성/불응성 급성 골수성 백혈병 및 지속성/재발성 모구 형질세포종 수지상 세포 신생물이 있는 환자 치료에서 유전자 변형 T 세포 면역요법	관해 중 성인 급성 골수성 백혈병|급성 양표현형 백혈병|급성 골수성 백혈병의 조기 재발|급성 골수성 백혈병의 후기 재발|재발성 성인 급성 골수성 백혈병|2차 급성 골수성 백혈병|모세포 형질세포종 수지상 세포 신생물|급성 골수성 백혈병|성인 급성 림프모구성 백혈병 |인터류킨 - 3 수용체 소단위 알파 양성|미세 잔존 질환|불응성 급성 골수성 백혈병|치료되지 않은 성인 급성 골수성 백혈병	약물: 사이클로포스파마이드| 생물학적: 자가 CD123CAR - CD28 - CD3제타 - EGFR t - 발현 T 림프구|기타: 실험실 바이오마커 분석|생물학적: 동종이계 CD123CAR - CD28 - CD3제타 - EGFR t - 발현 T 림프구|약물: 플루다라빈 포스페이트	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159495
NCT02746952	재발성/불응성 B세포 급성 림프모구성 백혈병이 있는 성인 환자에서 UCART19의 용량 증량 연구	B세포 급성 림프모구성 백혈병	생물학적: UCART19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02746952
NCT04467853	진행성 위암 치료에서 CAR - T 세포 기반 의약품을 평가하기 위한 일상 연구	위암	생물학적: LCAR - C18S 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04467853
NCT03890198	진행성 위암 및 췌장관선암종 치료에서 LCAR - C182A 세포에 대한 1단계 연구	위암|췌장관선암종	생물학적: LCAR - C182A 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03890198
NCT03179007	MUC1 양성 진행성 고형 종양에 대한 MUC1 - CAR - T 세포를 발현하는 CTLA - 4 및 PD - 1 항체	진행성 고형 종양	생물학적: MUC1 - CAR - T를 발현하는 항CTLA - 4/PD - 1	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179007
NCT03182803	메조텔린 양성 진행성 고형 종양에 대한 메조텔린 - CAR - T 세포를 발현하는 CTLA - 4 및 PD - 1 항체	진행성 고형 종양	생물학적: 메조CAR - T를 발현하는 CTLA - 4/PD - 1 항체	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03182803
NCT03182816	EGFR 양성 진행성 고형 종양에 대한 EGFR - CAR - T 세포를 발현하는 CTLA - 4 및 PD - 1 항체	진행성 고형 종양	생물학적: EGFR - CAR - T를 발현하는 항CTLA - 4/PD - 1	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03182816
NCT01864902	CART - 33을 통한 재발성 및/또는 화학요법 불응성 CD33 양성 급성 골수성 백혈병의 치료	재발성 성인 골수성 백혈병|화학요법 불응성 성인 골수성 백혈병	생물학적: CART33 세포|생물학적: 항CD33 CART|생물학적: 항CD33 CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864902
NCT04653493	재발성/불응성 B 세포 급성 림프모구성 백혈병(ALL)이 있는 환자의 CD19 표적 CAR T 세포 요법	재발성 B 세포 급성 림프모구성 백혈병(ALL)|불응성 B 세포 급성 림프모구성 백혈병(ALL)	생물학적: CD19 CAR 조작된 자가 T 세포|약물: 사이클로포스파마이드| 약물: 플루다라빈|약물: 메스나	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04653493

도면19an

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT03579927	B 세포 림프종이 있는 참가자에서 CAR.CD19 - CD28 - 제타 - 2A - iCasp9 - IL15 - 형질도입 제대혈 NK 세포, 고용량 화학요법 및 줄기세포 이식	CD19 양성	희두 세포 림프종	재발성 비만성 대형 B 세포 림프종	재발성 여포성 림프종	불응성 B 세포 비호지킨 림프종	불응성 비만성 대형 B 세포 림프종	불응성 여포성 림프종	절차: 자가 조혈 줄기세포 이식	약물: 카무스틴	약물: 시타라빈	약물: 에토포시드	생물학적: 필그라스팀	약물: 멜팔란	생물학적: 리툭시맙	생물학적: 제대혈 유래 자연 살해 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03579927
NCT03155191	재발성 또는 불응성 급성 림프모구성 백혈병에 대한 TBI - 1501 연구	림프모구성 백혈병, 급성 성인	생물학적: TBI - 1501	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155191
NCT04561557	신경계의 재발성/불응성 항체 연관 특발성 염증 질환에 대한 CT103A 세포의 안전성 및 유효성	자가면역 질환	신경계의 자가면역 질환	시신경척수염 스펙트럼 장애	생물학적: CT103A 세포	약물: 사이클로포스파마이드 및 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04561557
NCT01818323	1단계 시험: T4 두경부암의 면역요법	두경부암	기타: 종양 내 T4 면역요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818323
NCT02315612	재발성 또는 불응성 CD22 발현 B 세포 악성종양이 있는 소아 및 청소년의 향CD22 키메라 수용체 T 세포	여포성 림프종	ALL	NHL	대세포 림프종	생물학적: CD22 - CAR	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315612
NCT04136275	혈액학적 악성종양의 CAR - 37 T 세포	혈액학적 악성종양	백혈병	림프종	림프 a, B-세포	림프종, T 세포	림프종, 비호지킨	생물학적: CAR - 37 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04136275
NCT02782351	B세포 악성종양 치료를 위한 인간화 CAR - T 요법	백혈병, 림프모구성, 만성, B세포	생물학적: CAR - T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02782351
NCT04789408	재발성/불응성 급성 골수성 백혈병이 있는 참가자에서 KITE - 222의 안전성을 평가하는 연구	급성 골수성 백혈병	약물: 사이클로포스파마이드	약물: 플루다라빈	생물학적: KITE - 222	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04789408
NCT02535364	성인 B세포 급성 림프모구성 백혈병(B - ALL)에서 JCAR015의 효능과 안전성을 평가하는 연구	급성 림프모구성 백혈병	생물학적: JCAR015(CD19 표적화 CAR T 세포)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02535364
NCT04499339	다발성 골수종에서 자가 SLAMF7 CAR - T 세포의 타당성, 안전성 및 항종양 활성을 평가하기 위한 I/IIa단계 임상 시험	다발성 골수종	약물: SLAMF7 CAR - T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04499339
NCT03166878	재발성 또는 불응성 CD19+ 백혈병 및 림프종이 있는 환자에서 UCART019를 평가하는 연구	B 세포 백혈병	B 세포 림프종	생물학적: UCART019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03166878
NCT02963038	불응성 B 세포 악성종양을 위한 CAR T 세포	B 세포 백혈병	B 세포 림프종	생물학적: 자가 CD19 표적화 CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963038

도면19ao

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT03573700	재발성/불응성 CD19+ 급성 림프모구성 백혈병 치료를 위한 CD19 특이적 CAR 조작 자가 T 세포 평가	급성 림프모구성 백혈병, 재발 중	급성 림프모구성 백혈병, 불응성	약물: 사이클로포스파마이드 | 약물: 플루다라빈 | 약물: 메스나 | 기기: CliniMACS | 생물학적: CD19 특이적 CAR 조작 자가 T 세포(SJCAR19 생성물)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03573700
NCT02028455	재발성/불응성 CD19+ 백혈병에 대한 CD19에 대한 유전자 변형 T 세포의 소아 및 청소년 시험	CD19+ 급성 백혈병	생물학적: EGFRt도 발현하는 환자 유래 CD19 특이적 CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028455
NCT04486872	자가 인간화 항분화클러스터 항원 19/20(CD19/CD20) 이중 특이적 CAR - T 세포 주입에 대한 탐색적 임상 시험	비만성 대형 B 세포 림프종	생물학적: 자가 인간화 항CD19 및 항CD20 이중 특이적 CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04486872
NCT03980691	HIV - 1 잠재 저장소에 대한 CAT - T 또는 TCR - T 세포 요법과 조합된 키다마이드의 효과	HIV/AIDS	생물학적: CAR - T 또는 TCR - T 세포 요법을 이용한 키다마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03980691
NCT03068416	불응성 B 세포 악성종양을 위한 CD19 표적화, 3세대 CAR T 세포	B 세포 백혈병 | B 세포 림프종	생물학적: CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068416
NCT03064269	중추신경계 B세포 급성 림프모구성 백혈병에 대한 CAR - T 요법	B세포 급성 림프모구성 백혈병	생물학적: CD19 CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03064269
NCT04303520	항CD19/CD22 이중특이적 CD19 양성 ALL에 대한 CAR - T 세포 요법	CD19 양성 ALL	생물학적: 항CD19/CD22 CAR - T 세포 | 약물: 플루다라빈 | 약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04303520
NCT03142646	IM19 CAR - T 세포의 안전성 및 유효성 평가	백혈병	생물학적: IM19 CAR - T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03142646
NCT03084380	GPC3 양성 진행성 간세포암종(HCC) 치료를 위한 항 - GPC3 CAR - T	간세포암종	생물학적: 항 GPC3 CAR을 발현하기 위한 레트로바이러스 벡터 형질도입 자가 T 세포 | 약물: 플루다라빈 | 약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03084380
NCT03814447	불응성 재발성 난소암을 위한 4세대 CART 세포 요법	난소암	약물: 항MESO CAR - T 세포 | 약물: 플루다라빈 | 약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03814447
NCT03271515	B 세포 림프종, ALL 및 CLL에 대한 이중특이적 CAR - T 세포를 사용한 면역요법	백혈병 | 림프종	생물학적: 항CD19 항CD20 이중특이적 CAR - T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03271515
NCT02958384	골수성 악성종양에서 LeY 표적 CAR - T의 임상 연구	골수성 악성종양	생물학적: 항LeY - CAR 형질도입 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02958384
NCT02958397	골수성 악성종양에서 CD33 표적 CAR - T에 대한 임상 연구	골수성 악성종양	생물학적: 항CD33 - CAR 형질도입 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02958397

도면19ap

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT03101709	CD19+ B세포 림프종이 있는 재발성 및 불응성 환자에서 CART - 19 세포의 안전성 및 유효성	B 세포 림프종	약물: 사이클로포스파이드| 약물: 플루다라빈| 생물학적: CART - 19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101709
NCT03879382	R/R POMES을 위한 항CD19/BCMA 이중특이적 CAR - T 세포 요법	POMES 증후군| 재발성 및 불응성 POMES 증후군	생물학적: 항CD19/BCMA CAR - T 세포| 약물: 플루다라빈| 약물: 사이클로포스파이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03879382
NCT02937103	골수성 악성종양에서 CD123 표적 CAR - T에 대한 임상 연구	백혈병	생물학적: 항CD123- CAR 형질도입 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02937103
NCT02710149	B 세포 악성종양에서 CD20 표적화 CAR - T에 대한 임상 연구	백혈병| 림프종	생물학적: 항CD20 - CAR 형질도입 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02710149
NCT04008394	불응성/재발성 림프구 악성종양이 있는 환자에서 항CD30 CAR - T 요법	성인 T 세포 림프종/백혈병| 역형성 대세포 림프종| 혈관면역모구 T 세포 림프종| NK/T 세포 림프종| 말초 T 세포 림프종| 호지킨 림프종	유전학적: 항CD30 CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04008394
NCT03375619	CAR - 20/19 - T 세포를 투여받은 환자에 대한 장기 추적 연구	만성 림프모구성 백혈병| 림프종 비호지킨 B 세포| 림프종, 소림프모구성	기타: CAR - 20/19 - T 세포를 받은 참가자의 장기 후속 조치	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03375619
NCT02954445	B 세포 악성종양에서 BCMA 표적 CAR - T의 임상 연구	백혈병| 림프종| 다발성 골수종	생물학적: 항BCMA - CAR 형질도입 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954445
NCT04627740	난소암 및 자궁내막암을 위한 항ALPP CAR - T 세포 면역요법	난소암| 자궁내막암	약물: 항ALPP CAR을 발현하기 위한 레트로바이러스 벡터 형질도입 자가 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04627740
NCT02958410	림프구 악성종양에서 CD30 표적화 CAR - T에 대한 임상 연구	백혈병| 림프종	생물학적: 항 - CD30 - CAR 형질도입 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02958410
NCT03994705	다발성 골수종에서 Descartes - 11	다발성 골수종	생물학적: Descartes - 11| 약물: 플루다라빈| 약물: 사이클로포스파이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03994705
NCT03467256	r/r B - ALL이 있는 아동 및 청소년 치료를 위한 CD19 T - CAR	B 세포 급성 림프모구성 백혈병| 급성 림프모구성 백혈병, 소아	생물학적: 키메라 항원 수용체 T 세포 요법| 약물: 플루다라빈| 약물: 사이클로포스파이드| 약물: 토실리주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467256
NCT03559439	재발성 또는 불응성 CD19 양성 B 세포 악성종양의 CD19 표적화 CAR T 세포	B 세포 악성종양| B 세포 림프종|B 세포 급성 림프모구성 백혈병	생물학적: CD19 CAR T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559439
NCT03542799	전이성 대장암이 있는 환자를 위한 EGFR - IL12 - CART 세포	전이성 대장암	생물학적: EGFR IL12 CART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03542799
NCT04626726	CART 세포 카로 동종이계 조혈 줄기 세포 이식으로 치료된 성인 B - ALL	성인 B 급성 림프모구성 백혈병	약물: CD19 CAR - T| 약물: CD22 CAR - T| 약물: CD19+ CD22 CAR - T| 약물: 플루다라빈| 약물: 사이클로포스파이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626726
NCT04796675	B 림프 악성종양을 위한 제대혈 유래 항CD19 CAR 조작 NK 세포	급성 림프모구성 백혈병| 만성 림프모구성 백혈병| 비호지킨 림프종	약물: 플루다라빈 + 사이클로포스파이드 + CAR-NK-CD19 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04796675

도면19aq

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04823091	T 림프성 악성종양을 위한 자가 세포 유래 항CD7 CAR 조작 T 세포	T 세포 림프모구성 백혈병|T 세포 만성 림프모구성 백혈병|T 세포 비호지킨 림프종	약물: 플루다라빈 + 사이클로포스파마이드 + CAR7 - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04823091
NCT03152435	전이성 결장직장암이 있는 환자를 위한 EGFR CART 세포	EGFR 양성 결장직장암	생물학적: EGFR CART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152435
NCT04420754	재발성/불응성 갑상선암에서 AIC100 연구	역형성 갑상선암|재발성/불응성 저분화 갑상선암	생물학적: AIC100 CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04420754
NCT02935153	B 세포 악성종양에서 CD22 표적화 CAR - T에 대한 임상 연구	백혈병|림프종	생물학적: 항 - CD22 - CAR 형질도입 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935153
NCT04404660	재발성 또는 불응성 B세포 급성 림프모구성 백혈병(ALL)이 있는 성인 환자에서 CD19 표적화 CAR T 세포 요법에 대한 연구	재발성 또는 불응성 B 세포 급성 림프모구성 백혈병	생물학적: AUTO1	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04404660
NCT02822326	화학요법 저항성 또는 불응성 CD19+ 급성 백혈병이 있는 환자를 위한 CD19- CAR-T2 세포에 대한 1단계 연구	급성 백혈병	생물학적: CD19 - CAR - T2 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02822326
NCT03146533	재발성 및 불응성 CD19+ B세포 림프종이 있는 환자를 위한 CD19 CART 세포.	B 세포 림프종	약물: 플루다라빈|약물: 사이클로포스파마이드|생물학적: CD19 CART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03146533
NCT02737085	미만성 대형 B 세포 림프종(DLBCL)에 대한 CD19 표적 및 CD20 표적 CAR - T 세포 요법의 순차적 요법	림프종, 대형 B 세포, 미만성	생물학적: 항CD19 CAR - T 세포 및 항CD20 CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02737085
NCT04503980	MSLN 양성 진행성 고형 종양 치료를 위한 ⁇PD1 - MSLN - CAR T 세포	결장직장암|난소암	생물학적: ⁇PD1 - MSLN - CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04503980
NCT04489862	MSLN 양성 진행성 고형 종양 치료를 위한 ⁇PD1 - MSLN - CAR T 세포	비소세포폐암|중피종	생물학적: ⁇PD1 - MSLN - CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04489862
NCT04215016	미만성 대형 B 세포 림프종이 있는 성인 환자에서 자가 인간화 항CD19 및 항CD20 이중 특이적 CAR - T 세포의 안전성	CD19 또는 CD20 양성인 재발성 또는 불응성 DLBCL 환자	생물학적: 자가 인간화 항CD19 및 항CD20 이중 특이적 CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215016
NCT02443831	CARPALL: CD19+ 혈액학적 악성종양에 대한 CD19 CAR T 세포를 사용한 면역요법	급성 림프모구성 백혈병|버킷 림프종	절차: 백혈구성분채집술|약물: 플루다라빈을 사용한 림프구 감소|약물: 사이클로포스파마이드를 사용한 림프구 감소|생물학적: CD19 CAR T - 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443831
NCT02587689	MUC1+ 진행성 불응성 고형 종양이 있는 환자를 위한 항튜신1 (MUC1) CAR T 세포에 대한 1/2단계 연구	간세포암종|비소세포폐암|췌장암종|삼중 음성 침윤성 유방암종	생물학적: 항MUC1 CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02587689
NCT02395250	진행성 HCC가 있는 환자 치료를 위한 항GPC3 CAR T	간세포암종	생물학적: 항GPC3 CAR T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395250

도면19ar

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02331693	EGFR을 과발현하는 악성 신경교종이 있는 환자 치료에서 CAR T 세포	진행성 신경교종	생물학적: 항EGFR CAR T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02331693
NCT04678336	소아 대상체에서 AML에 대한 CD123 재지향 T 세포	급성 골수성 백혈병, 재발 중|급성 골수성 백혈병, 소아|급성 골수성 백혈병, 불응성	생물학적: CART123 세포; 사이클로포스파마이드; 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04678336
NCT03766126	AML에서 렌티바이러스 재지향 CD123 자가 T 세포	급성 골수성 백혈병, 재발 중|급성 골수성 백혈병, 성인|급성 골수성 백혈병, 불응성	생물학적: CART123 세포; 사이클로포스파마이드; 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03766126
NCT03574168	R/R B - ALL가 있는 환자에서 CD19 - CAR - T 세포	B세포 급성 림프모구성 백혈병	생물학적: CD19 - CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574168
NCT04186520	재발성 불응성 B 세포 악성종양이 있는 환자에서 CAR - 20/19 - T 세포	비호지킨 림프종(NHL)|외투 세포 림프종(MCL)	생물학적: Car - T 세의 8/12일 생성|생물학적: Car - T 세포의 12일 생성	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04186520
NCT03747965	메조텔린 양성 다발성 고형 종양에서 PC 조건화를 사용한 PD-1 유전자 녹아웃 메조텔린 지향 CAR-T 세포에 대한 연구	고형 종양, 성인	생물학적: 메조텔린 지향 CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747965
NCT02623582	AML에 대한 CD123 재지향 자가 T 세포	재발성 또는 불응성 급성 골수성 백혈병	생물학적: 자가 항CD 123 CAR TCR/4 - 1BB 발현 T 림프구|약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623582
NCT02968472	재발성 및 불응성 B 세포 백혈병 치료에서 4SCAR19 세포의 1단계 시험	B 급성 림프모구성 백혈병	유전학적: 예방적 4SCAR19 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968472
NCT03796390	급성 골수성 백혈병이 있는 환자에서 CD123을 표적화하는 CAR - T 세포의 안전성과 유효성을 평가하는 연구	급성 골수성 백혈병	생물학적: CD123 CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03796390
NCT03885076	AML에서 감마 델타 T 세포	급성 골수성 백혈병	절차: 혈액 수집 및 골수 흡인물	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03885076
NCT03121625	재발성 또는 불응성 조혈 및 림프성 악성종양에 대한 CAR - T 요법	백혈병|림프종	생물학적: 자가 CAR - T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03121625
NCT03312205	재발성 또는 불응성 조혈 및 림프성 악성종양을 위한 CAR - T 세포	백혈병|림프종|뼈의 다발성 골수종(진단)	생물학적: 자가 CAR-T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03312205
NCT04390542	HSCT 또는 CAR T 세포 요법을 받는 환자의 간병인을 위한 개입	혈액암	행동학적 치료: 심리교육	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04390542
NCT02794961	B 세포 혈액학적 악성종양에 대한 CAR - T 요법를 표적으로 하는 CD22	재발성 또는 불응성 B세포 악성종양	생물학적: CD22 CAR - T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02794961
NCT04653649	재발성/불응성 호지킨 및 T 세포 림프종에 대한 CD30 (HSP-CAR30)에 대한 CAR T 세포.	호지킨 림프종, 성인|T 세포 림프종	생물학적: HSP - CAR30	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04653649
NCT03258047	재발성/불응성 B세포 림프종에 대한 신규 자가유래 CAR - T 요법	B 세포 림프종	조합 생성물: CAR - T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258047

도면19as

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT03191773	불응성/재발성 B 세포 악성종양에 대한 향CD19 CAR- T 세포 면역요법에 대한 연구	급성 림프모구성 백혈병|만성 림프모구성 백혈병|림프종	조합 생성물: 약물 및 향CD19 CAR 형질도입 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191773
NCT03318861	재발성/불응성 다발성 골수종이 있는 참가자에서 KITE-585의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 연구	재발성/불응성 다발성 골수종	유전학적: KITE - 585|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03318861
NCT03960840	CLL/SLL 및 DLBCL에서 CD19 특이적 CAR - T 세포	만성 림프모구성 백혈병; 소림프모구성 림프종; 미만성 대형 B 세포 림프종; 급성 림프모구성 백혈병	약물: YTB323 및 이브루티닙|약물: YTB323 단일제	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03960840
NCT04795882	골수종에 대한 모듈식 CAR T의 활성을 평가하는 신규 연구	다발성 골수종	생물학적: BCMA CAR T 세포|생물학적: BCMA/CD19 CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04795882
NCT02624258	불응성 또는 재발성 호지킨 림프종이 있는 환자에서 비바이러스성, RNA 재지향 자가 T 세포에 대한 준비 연구	호지킨 림프종	생물학적: CD19 RNA 재지향 자가 T 세포(RNA CART19 세포)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624258
NCT03907527	진행성, 재발성 백금 내성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암이 있는 환자 치료에서 변형된 면역 세포(자가 CAR T 세포)	암종|백금 저항성 난소암종|백금 저항성 원발성 복막암종|재발성 나팔관암종|재발성 난소암종|재발성 원발성 복막암종|불응성 나팔관암종|불응성 난소 암종|불응성 원발성 복막암종|IIII기 나팔관암 AJCC v8|IIII기 난소암 AJCC v8|IIII기 원발성 복막암 AJCC v8|IIIA기 나팔관암 AJCC v8|IIIA기 난소암 AJCC v8|IIIA기 원발성 복막암 AJCC v8|IIIA1기 나팔관암 AJCC v8|IIIA1기 난소암 AJCC v8|IIIA2기 나팔관암 AJCC v8|IIIA2기 난소암 AJCC v8|IIIB기 나팔관암 AJCC v8|IIIB기 난소암 AJCC v8|IIIB기 원발성 복막암 AJCC v8|IIIC기 나팔관암 AJCC v8|IIIC기 난소암 AJCC v8|IIIC기 원발성 복막암 AJCC v8|IV기 나팔관암 AJCC v8|IV기 난소암 AJCC v8|IV기 원발성 복막암 AJCC v8|IVA기 나팔관암 AJCC v8|IVA기	생물학적: PRGN - 3005 UltraCAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03907527
NCT02666248	암 연구에서 렌티바이러스 기반 CART- EGFRvIII 유전자 변형 세포 요법에 노출된 대상체의 장기 추적 조사	이 프로토콜에 참여하는 대상체는 최초 CART-EGFRvIII 주입 후 최대 15년 동안 추적된다		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666248
NCT04155749	다발성 골수종에서 세포 치료의 1단계 연구를 위한 마스터 프로토콜	재발성 및 불응성 다발성 골수종	약물: CART - ddBCMA	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04155749

도면19at

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02965157	화학요법 저항성 또는 불응성 CD20+ 림프종이 있는 환자에서 향CD20 CAR 조작 T 세포에 대한 준비 연구	림프종, B 세포	생물학적: CART20	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965157
NCT02713984	CAR의 임상 연구 HER2 양성 암을 표적화하는 T 세포	유방암|난소암|폐암|위암|결장직장암|신경교종|췌장암	생물학적: 항HER2 CAR - T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02713984
NCT04503538	사이토카인 방출 증후군 및 신경독성의 조기 발견을 위한 원격의료	대형 B 세포 림프종|미만성 대형 B 세포 림프종|원발성 종격동 대형 B 세포 림프종|고등급 B 세포 림프종|여포성 림프종	기타: 원격진료 방문	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04503538
NCT04670068	재발성 상피 난소에서 B7 - H3 항원을 표적화하는 자가 CAR T - 세포에 대한 1단계 연구	상피성 난소암	약물: CAR.B7 - H3| 약물: 플루다라빈| 약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04670068
NCT03050190	재발성 및 불응성 B 세포 악성종양 치료에 대한 4SCAR19 세포의 1/2단계 다중 센터 시험	B 세포 악성종양	유전학적: 치료용 4SCAR19 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050190
NCT02132624	불응성 B 세포 악성종양에 대한 CD19 표적화 3세대 CAR T 세포 - I/IIa단계 시험,	B 세포 림프종|B 세포 백혈병	생물학적: 자가 3세대 CD19 표적화 CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02132624
NCT04008524	재발성 및 불응성 혈액학적 악성종양 치료에서 CAR - T 세포에 대한 임상 연구	재발성 및 불응성 혈액학적 악성종양	생물학적: CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04008524
NCT04430530	4SCAR - T 요법 CD19 표적화 면역요법 이후	CD19 음성 B세포 악성종양	생물학적: CD22/CD123/CD38 /CD10/CD20에 특이적인 4SCAR - T 주입	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04430530
NCT04016129	CD19-ALL을 표적화하는 CAR - T 면역요법	B세포 백혈병	생물학적: 4SCAR - CD22/CD123/CD38/CD 10/ CD20/TSLPR	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04016129
NCT04359784	CD19 표적화 CAR-T 세포 요법을 받은 B 세포 림프종이 있는 환자의 사이토카인 방출 증후군 및 신경 독성 예방을 위한 아나킨라	B 세포 비호지킨 림프종	생물학적: 아나킨라| 생물학적: 악시카브타진 실로류셀	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04359784
NCT03125577	혈액학적 악성종양을 표적화하는 병용 CAR - T 세포 요법	B 세포 악성종양	생물학적: 4SCAR19 및 4SCAR22| 생물학적: 4SCAR19 및 4SCAR38| 생물학적: 4SCAR19 및 4SCAR20| 생물학적: 4SCAR19 및 4SCAR123| 생물학적: 4SCAR19 및 4SCAR70| 생물학적: 4SCAR19 및 4SCAR30	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125577
NCT02546167	다발성 골수종을 위한 CART - BCMA 세포	다발성 골수종	생물학적: CART - BCMA	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546167

도면19au

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02030834	화학요법 재발성 또는 불응성 CD19+ 림프종이 있는 환자에서 TCRz 및 4-신호전달 도메인에 부착된 항CD19를 함유하도록 조작된 재지향 자가 T 세포에 대한 IIa단계 연구	CD19+B 세포 림프종이 있는 비호지킨 림프종(NHL) 환자	생물학적: CART - 19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030834
NCT04429438	B 세포 림프종을 표적으로 하는 다중 CAR - T 세포	B세포 림프종(BCL)	생물학적: 4SCAR19 및 4SCAR20/22/70/PSMA/13/79b/GD2	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04429438
NCT03423706	신규 모델 반수체 조혈 줄기 세포 이식에 대한 임상 연구	CD19 키메라 항원 수용체 T 세포|재발성 및/또는 불응성 급성 림프모구성 백혈병|반수체 조혈 줄기 세포 이식	절차: r/r B - ALL에 대한 haplo - HSCT의 새로운 모델	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03423706
NCT02215967	이전에 치료받은 다발성 골수종에 대한 B 세포 성숙 항원을 표적화하는 T 세포 연구	골수종, 형질 세포|골수종 - 다발성	약물: 사이클로포스파마이드| 약물: 플루다라빈| 생물학적: 항B 세포 성숙 항원(BCMA) 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215967
NCT04893031	코로나19 폐렴이 있는 집중 치료 환자에 대한 토실리주맙의 효과, 후향적 코호트 연구	토실리주맙|코로나 - 19|중요 치료|사망	약물: 토실리주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04893031
NCT03601078	재발성 및 불응성 다발성 골수종이 있는 대상체 및 고위험 다발성 골수종이 있는 대상체에서 bb2121의 효능 및 안전성 연구	다발성 골수종	생물학적: bb2121	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601078
NCT04442022	재발성/불응성 미만성 대형 B세포 림프종이 있는 환자에서 셀리넥서가 있거나 없는 리툭시맙- 젬시타빈-덱사메타손-백금(R-GDP)에 대한 연구	재발성/불응성 미만성 대형 B 세포 림프종	약물: 셀리넥서(병용 요법)| 약물: 셀리넥서에 대한 위약 매칭(병용 요법)| 약물: 리툭시맙(병용 요법)| 약물: 젬시타빈(병용 요법)| 약물: 덱사메타손(병용 요법)| 약물: 시스플라틴(병용 요법) | 약물: 셀리넥서(지속 요법)| 약물: 셀리넥서(지속 요법)에 대한 위약 매칭	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04442022
NCT04051216	SMART CART 연구: 건강 정보 기술	백혈병, 급성| 백혈병, 림프모구성	행동: 교육 정보 시스템| 기타: 활동 모니터| 기타: 인터뷰| 기타: 설문조사 관리| 기타: 실험실 바이오마커 분석	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04051216

도면19av

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02247609	고위험 및 불응성 B 세포 림프종을 표적화하는 4 세대 안전 설계 CAR T 세포의 평가	B 세포 림프종	유전학적: 항 - CD19 CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02247609
NCT04608487	CNS 림프종의 Axi - cel	림프종|림프종 Cns	약물: 플루다라빈| 약물: 사이클로포스파아미드| 생물학적: 악시카브타겐 실로류셀	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04608487
NCT03117751	급성 림프모구성 백혈병 및 림프종이 있는 신규 진단 환자를 위한 중합 요법 XVII	급성 림프모구성 백혈병| 급성 림프모구성 림프종	약물: 프레드니손| 약물: 빈크리스틴| 약물: 다우노루비신| 약물: 페그아스파라게나제| 약물: Erwinase(R)| 약물: 사이클로포스파아미드| 약물: 시타라빈| 약물: 메캅토퓨린| 약물: 다사티닙| 약물: 메토트렉세이트| 약물: 칼리나루모맙| 약물: 옥소리비닙| 약물: 보르테조밉| 약물: 덱사메타손| 약물: 독소루비신| 약물: 에토포시드| 약물: 엘로타라빈| 약물: 보리노스타트| 약물: 이다루비신| 약물: 넬라라빈| 약물: 하이오구아닌	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03117751
NCT04410900	CAR - T 세포 요법 후 백신 반응성	B 세포 신생물	생물학적: Wistar 광견병 바이러스 균주 PM - 1503 - 3M 백신| 절차: 생물표본 수집	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04410900
NCT04264039	B 세포 혈액학적 악성종양에 대한 항CD19 U - CAR - T 세포 요법	B 세포 급성 림프모구성 백혈병|B 세포 림프종	생물학적: 항CD19 UCAR T 세포| 약물: 플루다라빈| 약물: 사이록산| 약물: 멜팔란	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04264039
NCT04747093	B 세포 악성종양에 대한 유도 T 세포 유사 NK 세포	B 세포 백혈병|B 세포 림프종|B 세포 급성 림프모구성 백혈병|B 세포 림프종 재발성|B 세포 림프종 불응성	생물학적: CAR - ITNK 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04747093
NCT04264078	T/NK 세포 혈액학적 악성종양에 대한 항CD7 U - CAR - T 세포 요법	T 세포 백혈병|T 세포 림프종	생물학적: CD7 UCAR - T 세포| 약물: 플루다라빈| 약물: 사이록산| 약물: 멜팔란	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04264078
NCT04892433	CAR - T 세포 요법을 받는 환자의 조직 연구(CAR_21_01)	CAR - T 요법 합병증		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04892433
NCT03468153	CD19+ CD22+ 재발성 및 불응성 림프종에 대한 이중 특이성 CD19 및 CD22 CAR - T 세포 면역요법	림프종	생물학적: 이중 특이성 CD19 및 CD22 CAR - T 세포 면역요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03468153
NCT04432649	4SCAR - 276에 의한 CD276(B7 - H3) 양성 고형 종양 표적화	고형 종양	생물학적: 4SCAR - 276	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04432649
NCT04571138	재발성/불응성 백혈병 또는 림프종에 대한 CD22에 재향된 유전자 변형 T 세포의 소아 및 청소년 시험	백혈병| 림프종	생물학적: SCRI - CAR22v2	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04571138

도면19aw

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02274584	CD30 양성 림프종을 표적화하는 CAR T 세포(4SCAR30273)	림프종	유전학적: 항CD30 CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02274584
NCT03330691	CD19+ CD22+ 백혈병에 대한 이중 특이성 CD19 및 CD22 CAR - T 세포 면역요법의 타당성 및 안전성 연구	백혈병|림프종	생물학적: 환자 유래 CD19 및 CD22 특이적 CAR	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03330691
NCT03684889	CD19+ 백혈병 또는 림프종에 대한 완전 인간 결합 도메인이 있는 CD19 특이적 CAR T 세포	백혈병|림프종	생물학적: SCRI - huCAR19v1| 생물학적: SCRI - huCAR19v2	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684889
NCT03484702	공격성 B 세포 비호지킨 림프종이 있는 성인 대상체에서 JCAR017의 효능과 안전성을 확인하기 위한 시험	림프종, 비호지킨	약물: JCAR017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03484702
NCT02786511	bb2121로 치료받은 대상체의 장기 추적 관찰	다발성 골수종	약물: 안전성 및 유효성 평가	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02786511
NCT02721407	CD19 불응성 또는 저항성 림프종 환자를 위한 항CD22 CAR - T 요법	재발성 성인 미만성 대세포 림프종| 재발성 여포성 림프종| 재발성 외투 세포 림프종| III/IV기 성인 미만성 대세포 림프종| III/IV기 여포성 림프종| III/IV기 외투 세포 림프종	약물: CD22 특이적 CAR을 발현하기 위한 레트로바이러스 벡터 형질도입 자가 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721407
NCT03208556	재발성 또는 불응성 B 세포 림프종에서 iPD1 CD19 eCAR T 세포의 안전성 및 유효성	재발성 또는 불응성 B세포 림프종	생물학적: iPD1 CD19 eCAR T 세포| 약물: 플루다라빈 및 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03208556
NCT04557436	B세포 급성 림프모구성 백혈병(B - ALL)에 대한 TT52CAR19 요법	B 급성 림프모구성 백혈병	약물: PBLTT52CAR19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04557436
NCT04690595	재발성 또는 불응성 B 세포 급성 림프모구성 백혈병 치료를 위한 백혈병 특이적 면역 세포(BAFFR - CAR T 세포)	재발성 또는 불응성 B 세포 급성 림프모구성 백혈병	생물학적: BAFFR - CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04690595
NCT04844866	림프종 환자에서 MB - CART2019.1 대 SoC의 유효성과 안전성	미만성 대형 B 세포 림프종	유전학적: MB - CART2019.1| 약물: R - GemOx 또는 BR + 폴라투주맙 베도틴	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04844866
NCT03594162	CD19 항원을 표적화하고 유도성 카스파제 9 안전 스위치를 함유하는 CAR T 세포의 동정적 사용	급성 림프모구성 백혈병| 면역계 질환| 면역중식성 질환	약물: iC9 - CAR19 세포| 약물: AP1903| 약물: 사이클로포스파마이드| 약물: 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03594162
NCT04483778	아동 및 청소년의 재발성/불응성 고형 종양에 대한 B7H3 CAR T 세포 면역요법	소아 고형 종양| 생식 세포 종양| 방막모세포종| 간모세포종| 윌름스 종양| 횡문근육 종양| 암종| 골육종| 유잉 육종| 횡문근육종| 윤활막 육종| 투명 세포 육종| 악성 말초 신경초 종양| 섬유조직형성 소형 원형 세포 종양| 연조직 육종| 신경모세포종| 흑색종	생물학적: 2세대 4 - 1BB¶ B7H3 - EGFRt - DHFR| 생물학적: 2세대 4 - 1BB¶ B7H3 - EGFRt - DHFR(선택됨) 및 2세대 4 - 1BB¶ CD19 - Her2tG	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04483778

도면19ax

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02652910	B 세포 림프종에 대한 기억 강화 CAR - T 세포 면역요법	재발성 성인 미만성 대세포 림프종| 재발성 여포성 림프종| 재발성 외부 세포 림프종|III기 성인 미만성 대세포 림프종|III기 여포성 림프종|III기 외부 세포 림프종|IV기 성인 미만성 대세포 림프종|IV기 여포성 림프종|IV기 외부 세포 림프종	약물: CD19.CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652910
NCT03740256	HER2 특이적 자가 CAR VST, 진행성 HER2 양성 고형 종양과 병용한 이원 종양용해성 아데노바이러스	방광암| 두경부 편평 세포 암종|타액선암| 폐암|유방암|위암| 식도암| 대장암| 췌장선암종| 고형 종양	생물학적: CAdVEC	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740256
NCT04684563	NHL/CLL 환자의 huCART19 - IL18	만성 림프모구성 백혈병|비호지킨 림프종	생물학적: huCART19 - IL18	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04684563
NCT03618381	아동 및 청소년의 재발성/불응성 고형 종양에 대한 EGFR806 CAR T 세포 면역요법	소아 고형 종양| 생식 세포 종양|망막모세포종|간모세포종|윌름스 종양|횡문근양 종양|암종|골육종|유잉 육종|횡문근육종|윤활막 육종|투명 세포 육종|악성 말초 신경초 종양|섬유조직형성 소형 원형 세포 종양|연조직 육종|신경모세포종	생물학적: 2세대 4 - 1BB¶ EGFR806 - EGFRt| 생물학적: 2세대 4 - 1BB¶ EGFR806 - EGFRt 및 2세대 4 1BB¶ CD19 - Her2tG	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03618381
NCT02388828	CART - 메조 장기 후속 조치	렌티바이러스 기반 CART-메조 요법을 받은 대상체	생물학적: 렌티바이러스 기반 CART 메조 요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388828
NCT02842320	만성 골수성 백혈병(CML)에서 IL-1RAP 단백질을 발현하는 백혈병 줄기세포 표적화	만성 골수성 백혈병	기타: 생물학적 검체	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02842320
NCT03488160	림프종의 재발성/불응성 유형에 대한 CAR - T 치료의 안전성과 유효성	림프종	생물학적: CD19 표적 CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03488160
NCT03492268	다발성 골수종 치료를 위한 BCMA - CART의 안전성 및 유효성 평가	다발성 골수종	생물학적: BCMA - CART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492268
NCT01722149	양성 악성 흉막 중피종의 치료를 위한 재지향 T 세포(FAP)	악성 흉막 중피종	유전학적: 재지향 T 세포의 입양 전달	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01722149
NCT03811457	재발성 또는 불응성 CD19+ 백혈병 및 림프종이 있는 환자에서 CD19 CAR T 세포를 사용한 면역요법	림프종 백혈병	유전학적: 웰제날퓨셀	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03811457
NCT03975907	재발성 및/또는 불응성 다발성 골수종이 있는 환자에서 CT053을 평가하기 위한 임상 시험(LUMMICAR 연구 1)	다발성 골수종	생물학적: CAR - BCMA T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03975907
NCT03914885	ATLCAR.CD30의 동정적 사용 재주입	호지킨 림프종, 성인	유전학적: ATLCAR.CD30| 약물: 벤다무스틴| 약물: 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03914885
NCT03672318	재발성/불응성 다발성 골수종에 대한 ATLCAR.CD138 세포 연구	다발성 골수종|면역계 질환	약물: CAR138 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03672318

도면19ay

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04903080	뇌실막종이 있는 아동을 위한 HER2 특이적 CAR T 세포	신경막종	생물학적: HER - 2 특이적 CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04903080
NCT04314843	재발성 또는 불응성 거대 B세포 림프종이 있는 참가자를 대상으로 렌질루맙 및 악시카브타진 실로류셀에 대한 연구	재발성/불응성 대형 B세포 림프종	약물: 사이클로포스파마이드| 약물: 플루다라빈| 생물학적: 렌질루맙| 생물학적: 악시카브타진 실로류셀	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04314843
NCT03696784	B 세포 림프종에 대한 유도성 카스파제 9 안전 스위치가 있는 항CD19 CAR-T 세포	림프종| 림프종, B 세포| 면역계 질환| 면역증식성 질환| 림프 질환	생물학적: iC9 - CAR19 T 세포| 약물: 벤다무스틴| 약물: 플루다라빈| 약물: AP1903| 약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696784
NCT01626495	화학요법 저항성 또는 불응성 CD19+ 백혈병 및 림프종이 있는 환자를 위한 CART19 세포에 대한 I/IIA단계 연구	B 세포 백혈병| B 세포 림프종	생물학적: CART - 19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626495
NCT04734678	코로나19 연관 사이토카인 폭풍 증후군이 있는 환자에서 토실리주맙 대 토실리주맙/인플릭시맙 비교	코로나19| 사이토카인 폭풍| 코로나 바이러스 감염	약물: 토실리주맙| 약물: 인플릭시맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04734678
NCT03226704	CAR 또는 일양 세포 요법 제조를 위한 백혈구성분채집술	백혈병| 림프종| 급성 림프모구성 백혈병| 미만성 대형 B세포 림프종| 비호지킨 림프종		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226704
NCT03321123	R/R ALL 환자의 MB - CART19.1	전구체 B 림프모구성 림프종/백혈병 불응성	약물: MB - CART19.1	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321123
NCT03016377	재발성/불응성 ALL이 있는 환자에서 유도성 안전 스위치가 있는 자가 CAR - T CD19 항원 투여	급성 림프모구성 백혈병| 면역계 질환| 면역증식성 질환	생물학적: iC9 - CAR19 세포| 약물: 리비두시드| 약물: 사이클로포스파마이드| 약물: 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016377
NCT03605238	CD19 및 CD20을 표적화하는 탠덤 CAR T 세포를 이용한 재발성 및/또는 불응성 AQP4-IgG 혈청양성 NMOSD의 치료	시신경척수염 스펙트럼 장애	생물학적: 코르티코스테로이드 및 tanCART19/20	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03605238
NCT03941626	고형 악성종양에 대한 자가 CAR - T/TCR - T 세포 면역요법	식도암| 간종| 신경교종| 위암	생물학적: CAR - T/TCR - T 세포 면역요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03941626
NCT03389035	HSCT 이후 r/r ALL이 있는 소아 및 성인 환자의 트랜스포존 조작 동종이계 CARCIK - CD19 세포	급성 림프모구성 백혈병, 재발 중	생물학적: CARCIK - CD19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389035
NCT03893019	MB - CART20.1 흑색종	흑색종(피부)	생물학적: MB - CART20.1	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03893019
NCT03638206	악성종양에 대한 자가 CAR - T/TCR - T 세포 면역요법	B 세포 급성 림프모구성 백혈병| 림프종| 골수성 백혈병| 다발성 골수종| 간종| 위암| 췌장암| 중피종 | 결장직장암| 식도암| 폐암| 신경교종| 흑색종| 황락육종| 난소암| 신장암종	생물학적: CAR - T 세포 면역요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03638206

도면19az

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04332913	SARS - Cov - 2 치료에서 토실리주맙의 효능 및 안전성 관련 패널	코로나19 패럼		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04332913
NCT03664635	MB - CART20.1 림프종	재발성 또는 불응성 B 세포 비호지킨 림프종|비호지킨 림프종|B 세포 림프종 불응성|B 세포 림프종 재발성	생물학적: MB - CART20.1	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03664635
NCT03853616	MB - CART19.1 r/r CD19+ B 세포 악성종양(BCM)	급성 림프모구성 백혈병 재발성|B세포 림프종 재발성|B세포 림프종 불응성|만성 림프모구성 백혈병 재발성|만성 림프모구성 백혈병 불응성	생물학적: MB - CART19.1	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03853616
NCT01318317	고위험, 중등급, B세포 비호지킨 림프종이 있는 환자 치료에서 말초혈액 줄기 세포 이식 후 유전자 조작 림프구 요법	재발성 성인 미만성 대세포 림프종|재발성 성인 미만성 혼합 세포 림프종|재발성 성인 미만성 소형 절단 세포 림프종|재발성 3등급 여포성 림프종|재발성 외투 세포 림프종	절차: 말초 혈액 줄기세포 이식(PBSCT)|생물학적 : 필그라스팀|유전학적: 중합효소 연쇄 반응|생물학적: 리툭시맙|생물학적: 유전자 조작 림프구 요법|기타: 실험실 바이오마커 분석|약물: 플레비사보르|절차: 자가 조혈 줄기 세포 이식	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01318317
NCT04419909	CTL019/CTL119를 사용한 재치료	림프종, B 세포	약물: CD19 재지향 자가 T 세포(CTL019 또는 CTL119 세포)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04419909
NCT03274219	다발성 골수종에서 bb21217 연구	다발성 골수종	생물학적: bb21217	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03274219
NCT03289455	B 세포 급성 림프모구성 백혈병(ALL) 치료를 위한 CD19/22 CAR T 세포(AUTO3)	B 급성 림프모구성 백혈병|재발성 소아 급성 림프모구성 백혈병|불응성 소아 급성 림프모구성 백혈병|B 세포 급성 림프모구성 백혈병	생물학적: AUTO3(CD19/22 CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289455
NCT03287817	미만성 대형 B 세포 림프종 치료를 위한 CD19/22 CAR T 세포(AUTO3)	미만성 대형 B 세포 림프종|재발성 미만성 대형 B 세포 림프종|불응성 미만성 대형 B 세포 림프종|DLBCL	생물학적: AUTO3	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287817
NCT02625480	재발성/불응성 B 전구 급성 림프모구성 백혈병 또는 재발성/불응성 B 세포 비호지킨 림프종이 있는 소아 및 청소년 참가자에서 브렉수카브타진 오토류셀(KTE - X19)을 평가하는 연구	급성 림프모구성 백혈병|재발성 비호지킨 림프종|불응성 비호지킨 림프종	생물학적: 브렉수카브타진 오토류셀(KTE - X19)|약물: 플루다라빈|약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625480
NCT04880434	재발성/불응성 외투 세포 림프종이 있는 참가자에서 브렉수카브타진 오토류셀(KTE - X19)의 효능을 평가하기 위한 연구(코호트 3)	재발성/불응성 외투 세포 림프종	약물: 플루다라빈|약물: 사이클로포스파마이드|생물학적: 브렉수카브타진 오토류셀	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04880434

도면19ba

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04888442	성인 CD19 양성 재발성/불응성 B - ALL 치료에서 pCAR - 19B에 대한 1단계 연구	급성 림프모구성 백혈병, 재발 중|불응성 급성 림프모구성 백혈병	생물학적: pCAR - 19B 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04888442
NCT03994913	재발성 및/또는 불응성 비호지킨 B 세포 림프종이 있는 환자에서 CD19 CAR T(CT032)를 평가하기 위한 임상 시험	불응성 B세포 비호지킨 림프종|재발성 B세포 비호지킨 림프종	생물학적: CAR - CD19 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03994913
NCT04720313	HB10101 다발성 골수종	용량 증량 및 안전성	약물: CART BCMA	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04720313
NCT03661554	불응성 및 재발성 다발성 골수종 환자를 위한 BCMA 나노 항체 CAR T 세포	재발성 및 불응성 다발성 골수종	생물학적: BCMA CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03661554
NCT04295018	r/r 다발성 골수종이 있는 대상체에서 BCMA 지향 CAR - T 세포 치료에 대한 연구	다발성 골수종	약물: C - CAR088	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04295018
NCT02601313	재발성/불응성 외투 세포 림프종이 있는 참가자에서 브렉수카브타진 오토류셀(KTE - X19)의 효능을 평가하기 위한 연구	재발성/불응성 외투 세포 림프종	생물학적: 브렉수카브타진 오토류셀|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈|약물: 악시카브타진 실로류셀	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601313
NCT02926833	불응성 미만성 대형 B세포 림프종(DLBCL)이 있는 성인에서 아테졸리주맙을 병용한 KTE - C19의 안전성 및 유효성	불응성 미만성 대형 B 세포 림프종	생물학적: KTE - C19|생물학적: 아테졸리주맙|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926833
NCT04706936	다발성 골수종을 위한 신규 BCMA 표적 CAR - T 세포 요법	재발성 또는 불응성 다발성 골수종	생물학적: 항BCMA CAR - T|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04706936
NCT04272151	재발성/불응성 다발성 골수종에 대한 BCMA 표적화 CAR - T 요법의 안전성 및 유효성	다발성 골수종|다발성 골수종, 재발 중|신생물, 형질 세포	생물학적: BCMA CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04272151
NCT04271644	재발성/불응성 다발성 골수종에 대한 BCMA 표적화 CAR - T 세포 요법	다발성 골수종|신생물, 형질 세포|다발성 골수종, 재발 중	생물학적: BCMA CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04271644
NCT03690011	자가 T 세포상에 발현된 CD7 특이적 CAR을 사용한 고위험 T 세포 악성종양에 대한 세포 요법	T 세포 급성 림프모구성 백혈병|T 세포 급성 림프모구성 림프종|T 비호지킨 림프종	유전학적: CD7.CAR/28제타 CAR T 세포|약물: 플루다라빈|약물: 사이독산	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03690011

도면19bb

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT03019055	재발성 불응성 B 세포가 있는 환자의 CAR - 20/19 - T 세포에 대한 연구	림프종, 비호지킨	림프종, B 세포	만성 림프모구성 백혈병	소림프모구성 림프종	생물학적: CAR - 20/19 - T 세포(1.0 x10^5 CAR - 20/19 - T 세포/kg)	생물학적: CAR - 20/19 - T 세포(2.5 x10^5 CAR - 20/19 - T 세포 /kg)	생물학적: CAR - 20/19 - T 세포(7.5 x10^5 CAR - 20/19 - T 세포/kg)	생물학적: CAR - 20/19 - T 세포(2.5 x10^6 CAR - 20/ 19 - T 세포/kg)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03019055
NCT00889954	Her2 양성 악성종양 치료에서 Her2 및 TGF베타 세포독성 T 세포	HER2 양성 악성종양	생물학적: TGF베타 내성 HER2/EBV - CTL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00889954
NCT04322292	r/r 다발성 골수종이 있는 대상체에서 BCMA 지향 CAR - T 세포 치료에 대한 연구	다발성 골수종	약물: C - CAR088	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04322292
NCT04776330	재발성/불응성 다발성 골수종에서 BCMA 표적화 프라임 CAR - T 세포 요법에 대한 임상 연구	다발성 골수종	신생물, 형질 세포	다발성 골수종, 재발 중	생물학적: BCMA 표적 프라임 CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04776330
NCT04836507	성인 거대 B 세포 림프종 환자에서 CRC01의 효능 및 안전성에 대한 연구	재발성 대형 B 세포 림프종	불응성 대형 B 세포 림프종	미만성 대형 B 세포 림프종(DLBCL)	원발성 종격동 대형 B 세포 림프종(PMBCL)	고등급 B 세포 림프종	형질전환 여포성 림프종(TFL)	생물학적: CRC01	약물: 플루다라빈	약물: 사이클로스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04836507
NCT02813252	JCAR015로 이전에 치료된 환자에 대한 장기 추적 연구	급성 림프모구성 백혈병	유전학적: JCAR015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813252
NCT03642496	불응성/재발성 B 세포 악성종양에 대한 ET019002- T 세포 요법에 대한 임상 연구	B 세포 악성종양	생물학적: 저용량 ET019002 - T 세포	생물학적: 중간 용량 ET019002 - T 세포	생물학적: 고용량 ET019002 - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642496
NCT04249947	전이성 거세 저항성 전립선암(mCRPC)이 있는 대상체의 치료에서 P - PSMA - 101 CAR - T 세포	전립선 신생물, 거세 저항성	조직학적 유형별 신생물	신생물, 전립선	전립선암	전이성 거세 저항성 전립선암	신생물	전립선 신생물	생식기 신생물, 남성	비뇨생식기 신생물	부위별 신생물	전립선 질환	생물학적: P - PSMA - 101 CAR - T 세포	약물: 리미투시드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04249947
NCT04637503	신경모세포종 치료를 위한 GD2, PSMA 및 CD276을 표적으로 하는 4SCAR - T 요법	신경모세포종	생물학적: GD2, PSMA 및 CD276 CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04637503
NCT03958656	다발성 골수종 치료를 위한 항 SLAMF7 CAR을 발현하는 T 세포	골수종-다발성	골수종, 형질 - 세포	약물: 사이클로스파마이드	약물: 플루다라빈	약물: 리미투시드	생물학적: 항SLAMF7 CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03958656
NCT04556669	고형 종양이 있는 환자를 표화하는 항PD - L1 기갑 항CD22 CAR - T/CAR - TIL	고형 종양, 성인	자궁경부암	육종	N SCLC	생물학적: 자가 aPD - L1 기갑 항CD22 CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04556669

도면19bc

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT03602612	다발성 골수종 치료를 위한 신규 완전 인간 항BCMA CAR을 발현하는 T 세포	골수종-다발성|골수종, 형지 - 세포	약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈|생물학적: 항BCMA CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602612
NCT01430390	B 세포 악성종양에서 CD19 항원을 유전적으로 표적화하는 시험관내 확장된 동종이계 엡스타인-바 바이러스 특이적 세포독성 T 림프구(EBV-CTL)	급성 림프모구성 백혈병|림프종	생물학적: 생물학적/유전자 변형 T 세포|약물: 사이클로포스파마이드 기반 화학요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01430390
NCT03288493	다발성 골수종(MM)이 있는 환자 치료에서 P - BCMA - 101 Tscm CAR - T 세포	다발성 골수종	생물학적: P - BCMA - 101 CAR - T 세포|약물: 리미두시드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288493
NCT03579888	AlloSCT 이후 CD19 특이적 T 세포	t(v;11q23.3)가 있는 B 급성 림프모구성 백혈병: KMT2A 재배열|재발성 B 급성 림프모구성 백혈병|재발성 만성 림프모구성 백혈병|재발성 미만성 대형 B세포 림프종, 달리 명시되지 않음|재발성 외투 세포 림프종|재발성 비호지킨 림프종|재발성 Ph-유사 급성 림프모구성 백혈병|재발성 원발성 종격동(흉선) 대형 B 세포 세포 림프종|재발성 소림프모구성 림프종|불응성 B 급성 림프모구성 백혈병|불응성 만성 림프모구성 백혈병|불응성 미만성 대형 B 세포 림프종, 달리 명시되지 않음|불응성 외투 세포 림프종|불응성 비호지킨 림프종|불응성 Ph-유사 급성 림프구모성 백혈병|불응성 원발성 종격동(흉선) 대형 B세포 세포 림프종|불응성 소림프모구성 림프종	생물학적: 자가 CD19 - CD8 - CD28 - CD3제타 - CAR - mbIL15 - HER1t T 세포|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03579888
NCT03563326	복막 전이가 있는 진행성 위암(WCH - GC - CART)에서 EpCAM CAR - T 세포의 복강내 주입	신생물, 위|전이, 신생물|신생물 시딩	생물학적: EpCAM을 표적화하는 CAR - T 세포|생물학적: 화학요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563326
NCT03436771	Juno CAR T - 세포 생물로 이전에 치료된 환자에 대한 장기 추적 연구	비호지킨 림프종|다발성 골수종|만성 림프모구성 백혈병|미만성 대형 B 세포 림프종|외투 세포 림프종|여포성 림프종	유전학적: JCAR017|유전학적: JCARH125	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03436771
NCT04613557	재발성 또는 불응성 다발성 골수종이 있는 환자에서 CYAD - 211의 안전성, 활성 및 세포 역학	재발성/불응성 다발성 골수종	생물학적: CYAD - 211|약물: 엔독산|약물: 플루다라	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04613557
NCT04167696	재발성/불응성 급성 골수성 백혈병 또는 골수이형성 증후군 환자에서 CYAD - 02의 권장 용량을 결정하기 위한 연구	급성 골수성 백혈병|골수이형성 증후군	생물학적: CYAD - 02|약물: ENDOXAN|약물: 플루다라	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04167696

도면19bd

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04162756	재발성/불응성 B세포 악성종양이 있는 개체의 치료를 위한 브렉수카브타진 오토류셀(KTE - X19)에 대한 연구	재발성/불응성 외투 세포 림프종	생물학적: 브렉수카브타진 오토류셀(KTE - X19)| 약물: 플루다라빈| 약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04162756
NCT03761056	고위험 거대 B세포 림프종이 있는 참가자에서 1차 요법으로서의 악시카브타진 실로류셀의 효능 및 안전성	B 세포 림프종	생물학적: 악시카브타진 실로류셀| 약물: 플루다라빈| 약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03761056
NCT03624036	재발성/불응성 만성 림프모구성 백혈병 및 소림프모구성 림프종이 있는 성인에서 브렉수카브타진 오토류셀(KTE - X19)의 안전성 및 내약성	재발성/불응성 만성 림프모구성 백혈병 및 재발성/불응성 소림프모구성 림프종	생물학적: 브렉수카브타진 오토류셀(KTE - X19)| 약물: 플루다라빈| 약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624036
NCT04355780	소아 조혈 세포 이식(HCT) 수증자 및 소아 종양 환자의 호흡부전의 면역학적 특징	호흡 부전| 호흡기 질환		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04355780
NCT04405778	이전에 치료된 고형 종양이 있는 성인에서 TAK - 102 연구	고형 종양	생물학적: TAK - 102	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04405778
NCT02348216	불응성 공격성 비호지킨 림프종이 있는 성인에서 KTE - C19의 안전성과 유효성	불응성 미만성 대형 B 세포 림프종(DLBCL)| 재발성 미만성 대형 B 세포 림프종| 형질전환 여포성 림프종(TFL)| 원발성 종격동 B 세포 림프종(PMBCL)| 고등급 B 세포 림프종(HGBCL)	생물학적: 악시카브타진 실로류셀| 약물: 플루다라빈| 약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02348216
NCT04109482	BPDCN 환자에서 MB-102의 안전성과 효능을 평가하기 위한 시험.	모구 형질세포종 수지상 세포 신생물(BPDCN)	생물학적: MB - 102| 약물: 플루다라빈| 약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04109482
NCT04163302	재발성/불응성 B 세포 림프종에서 CD19 - PD1 - CART 세포의 안전성 및 효율성 연구	림프종, B 세포	생물학적: CD19 - PD1 - CART 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04163302
NCT04236011	BCMA+ 불응성/재발성 다발성 골수종을 위한 BCMA 및 CD19 표적화 고속 이중 CAR - T	다발성 골수종	생물학적: GC012F 주사	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04236011
NCT01860937	재발성 B 세포 급성 림프모구성 백혈병이 있는 소아 및 청소년 환자의에서 B 세포 특이적 항원 CD19를 유전적으로 표적화하는 T 림프구	재발성 B세포 급성 림프모구성 백혈병	절차: 백혈구성분채집술 또는 PBMC 채취| 약물: 사이클로포스파마이드 기반 화학요법| 생물학적: 변형된 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01860937
NCT04002401	불응성 대형 B세포 림프종이 있는 환자에서 리툭시맙과 병용한 악시카브타진 실로류셀의 안전성 및 유효성	불응성 대형 B세포 림프종	생물학적: 악시카브타진 실로류셀| 약물: 리툭시맙| 약물: 플루다라빈| 약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04002401

도면19be

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT03704298	불응성 대형 B 세포 림프종이 있는 성인에서 유토딜투맙과 병용한 악시카브타진 실로류셀의 안전성 및 유효성	재발성/불응성 대형 B세포 림프종	약물: 사이클로포스파마이드| 약물: 폴루다라빈| 생물학적 약물: 악시카브타진 실로류셀| 생물학적 약물: 유토딜투맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03704298
NCT03391466	재발성/불응성 미만성 대형 B 세포 림프종이 있는 대상체에서 표준 치료 요법과 비교한 악시카브타진 실로류셀의 유효성	재발성/불응성 미만성 대형 B세포 림프종(DLBCL)	생물학적: 악시카브타진 실로류셀| 약물: 백금 함유 구제 화학요법(예를 들어, R - ICE)에 이어 고용량 요법(예를 들어, BEAM) 및 반응자에 대한 자가 줄기 세포 이식.| 약물: 사이클로포스파마이드| 약물: 폴루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391466
NCT04074330	재발성 또는 불응성 CD20 양성 비호지킨 림프종이 있는 성인에서 리툭시맙과 함께 투여한 TAK - 981에 대한 연구	림프종, 비호지킨	약물: TAK - 981| 약물: 리툭시맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04074330
NCT04162119	재발성/불응성 다발성 골수종에서 BCMA - PD1 - CART 세포의 안전성 및 효율성 연구	다발성 골수종	생물학적: BCMA - PD1 - CART 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04162119
NCT03271632	다발성 골수종 치료에서 다중 CAR T 세포 요법	다발성 골수종	생물학적: CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03271632
NCT02917083	CD30 CAR T 세포, 재발성 CD30 발현 림프종(RELY - 30)	호지킨 림프종| 비호지킨 림프종	유전학적: CAR T 세포| 약물: 사이클로포스파마이드| 약물: 폴루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02917083
NCT04429451	PSMA 특이적 CAR - T 세포 요법	PSMA 양성 종양 또는 종양 조직	생물학적: 4SCAR - PSMA T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04429451
NCT04617704	염색체 이상 고위험군 BCMA+ 다발성 골수종에 대한 BCMA 및 CD19 표적 고속 이중 CART	다발성 골수종	생물학적: GC012F 주사	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04617704
NCT04234061	외투 세포 림프종에서 티사젠레룰루셀 및 이브루티닙 병용의 효능과 안전성을 평가하기 위한 임상 시험	외투 세포 림프종 재발성	조합 생성물: 이브루티닙 및 티사젠레룰루셀	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234061
NCT03389230	재발성 또는 불응성 III 내지 IV등급 신경교종이 있는 환자 치료에서 기억 강화 T 세포	교모세포종| 악성 신경교종| 재발성 신경교종| 불응성 신경교종| WHO 3등급 신경교종	생물학적: HER2(EQ)BBζ¶/CD19t + T 세포| 기타: 실험실 바이오마커 분석| 절차: 백혈구성분채집술	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389230
NCT03483103	2차 요법으로서의 리소캅타진 마라루셀(ZUMA-7)(TRANSCEND - PILOT - 017006)	림프종, 비호지킨| 림프종, 비호지킨| 림프종, B 세포| 림프종, 대형 B 세포, 미만성	생물학적: 리소캅타진 마라루셀	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03483103

도면19bf

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT03310619	재발성/불응성 B 세포 악성종양이 있는 대상체에서 JCAR017 병용의 안전성 및 유효성 시험(PLATFORM)	림프종, 비호지킨|림프종, 대형 B 세포, 미만성|림프종, 여포성	생물학적: JCAR017|약물: 더발루맙|약물: CC-122|약물: 이브루티닙|약물: CC-220|약물: 벨라플리맙|약물: 니볼루맙|약물: CC-99282	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310619
NCT03744676	외래 환자 환경에서 재발성 및 불응성(R/R) B세포 비호지킨 림프종(NHL)에 대한 리소캅타진 마라루셀(JCAR017)의 안전성 시험(TRANSCEND-OUTREACH-007)	림프종, 비호지킨|림프종|림프종, B 세포|림프종, 대형 B 세포, 미만성|신생물|조직 유형별 신생물|림프증식성 장애|림프 질환|면역증식성 장애|면역계 장애	생물학적: 리소캅타진 마라루셀	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03744676
NCT03601442	ALL 또는 DLBCL 환자에 대한 CTL019 사양 MAP 제외	급성 림프모구성 백혈병(ALL)|미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)	생물학적: CTL019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601442
NCT03568461	불응성 또는 재발성 여포성 림프종이 있는 성인 환자에서 티사겐레클루셀의 유효성 및 안전성	여포성 림프종	생물학적: 티사겐레클루셀	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568461
NCT02445248	성인 DLBCL 환자에서 CTL019의 효능 및 안전성에 대한 연구	미만성 대형 B 세포 림프종(DLBCL)	생물학적: CTL019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445248
NCT02858310	인간 유두종바이러스 연관 암을 위한 E7 TCR T 세포	유두종바이러스 감염|자궁경부 상피내 종양|원위치 암종|외음부 신생물|외음부 질환	생물학적: E7 TCR 세포|약물: 알데스류킨|약물: 플루다라빈|약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858310
NCT03181126	재발성/불응성 급성 림프모구성 백혈병 또는 재발성/불응성 림프모구성 림프종이 있는 대상체에서 나비토클락스 및 화학요법과 병용한 베네토클락스에 대한 연구	급성 림프모구성 백혈병(ALL)|림프모구성 림프종	약물: 나비토클락스|약물: 화학요법|약물: 베네토클락스	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03181126
NCT02208362	재발성 또는 불응성 악성 신경교종이 있는 환자 치료에서 유전자 변형 T 세포	재발성 교모세포종|재발성 악성 신경교종|재발성 WHO 등급 II 신경교종|재발성 WHO 등급 III 신경교종|불응성 교모세포종|불응성 악성 신경교종|불응성 WHO 등급 II 신경교종|불응성 WHO 등급 III 신경교종	생물학적: IL13R알파2 특이적 힌지 최적화 4-1BB 공동자극 CAR/절단된 CD19 발현 자가 TN/MEM 세포|생물학적: IL13R알파2 특이적 힌지 최적화 41BB 공동자극 CAR 절단 CD19 발현 자가 T 림프구|기타: 실험실 바이오마커 분석|절차: 자기 공명 영상|절차: 자기 공명 분광 영상|기타: 삶의 질 평가	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208362

도면19bg

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02303821	재발성 또는 불응성 급성 림프모구성 백혈병이 있는 아동에서 유도 화학요법과 병용한 카르필조밉에 대한 연구	급성 림프모구성 백혈병(ALL)	약물: 카르필조밉 | 약물: 덱사메타손 | 약물: 미토잔트론 | 약물: PEG - 아스파라기나제 | 약물: 빈크리스틴 | 약물: 척수강내(IT) 메토트렉세이트 | 약물: 척수강내 삼중 요법(척수강내 시타라빈, 하이드로코르티손 및 메토트렉세이트) | 약물: 6 - 머캅토퓨린 | 약물: 사이클로포스파마이드 | 약물: 다우노루비신	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303821
NCT04456959	InO - 백혈병이 있는 영국 환자에 대한 후향적 연구	천구 세포 림프모구성 백혈병-림프종	약물: 이노투주맙 오조가미신	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04456959
NCT03648372	재발성/불응성 고형 종양 또는 비호지킨 림프종(NHL)이 있는 참가자에서 TAK - 981 연구	신생물 | 림프종 | 혈액 신생물	약물: TAK - 981	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03648372
NCT01188343	대만 유아에서 홍역-볼거리-풍진 백신과 함께 투여된 일본 뇌염 키메라 바이러스 백신에 대한 연구	일본 뇌염 | 홍역 | 볼거리 | 풍진	생물학적: 일본 뇌염 키메라 바이러스: 홍역, 볼거리 및 풍진 생 약독화 바이러스	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01188343
NCT03651128	재발성 및 불응성 다발성 골수종(RRMM)이 있는 대상체에서 표준 요법과 비교한 bb2121의 효능 및 안전성 연구	다발성 골수종	생물학적: bb2121 | 약물: 다라투무맙 | 약물: 포말리도마이드 | 약물: 덱사메타손 | 약물: 보르테조밉 | 약물: 이사조밉 | 약물: 레날리도마이드 | 약물: 카르필조밉 | 약물: 엘로투주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03651128
NCT04539366	재발성/불응성 골육종 및 신경모세포종이 있는 아동, 청소년 및 청소년에서 신규 면역 세포 요법인 GD2 표적화 변형 T 세포(GD2CART) 시험, GD2 - CAR PERSIST 시험	재발성 신경모세포종 | 재발성 골육종 | 불응성 신경모세포종 | 불응성 골육종	약물: 사이클로포스파마이드 | 약물: 플루다라빈 포스페이트 | 생물학적: GD2 - CAR 발현 자가 T 림프구	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04539366
NCT01644565	ETEC 설사 예방을 위한 키메라 백신의 안전성 연구	대장균 감염	생물학적: 재조합 fimbrial adhesin dsc14CfaE sCTA2/LTB5 | 생물학적: 재조합 fimbrial adhesin dscCfaE | 생물학적: 열에 불안정한 변형 E. coli 장독소 LTR192G	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644565
NCT02580747	CART - 메조를 통한 재발성 및/또는 화학요법 불응성 진행성 악성종양의 치료	악성 중피종 | 췌장암 | 난소 종양 | 삼중 음성 유방암 | 자궁내막암 | 기타 메조텔린 양성 종양	생물학적: 항-메조-CAR 벡터가 형질도입된 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02580747

도면19bh

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT01935843	화학요법 불응성 인간 표피성장 인자 수용체 - 2(HER - 2) 양성 진행성 고형종양의 치료	진행성 HER - 2 양성 고형 종양|화학요법 불응성|HER - 2 항체 억제제 요법 불응성	생물학적: CART - HER - 2	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01935843
NCT01869166	화학요법 불응성 EGFR(표피 성장 인자 수용체) 양성 진행성 고형 종양(CART - EGFR)의 치료	진행성 EGFR 양성 고형 종양	생물학적: CART - EGFR	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01869166
NCT02541370	CART133에 의한 재발성 및/또는 화학요법 불응성 진행성 악성종양의 치료	간암|췌장암|뇌 종양|유방암|난소 종양|결장직장암|급성 골수성 및 림프성 백혈병	생물학적: 항CD133 - CAR 벡터 형질도입 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02541370
NCT01864889	CART19를 통한 재발성 및/또는 화학요법 불응성 B세포 악성종양의 치료	조혈/림프암|관해 중 성인 급성 림프모구성 백혈병|B 세포 성인 급성 림프모구성 백혈병|B 세포 만성 림프모구성 백혈병|전림프모구성 백혈병|재발성 성인 미만성 대세포 림프종|재발성 1등급 여포성 림프종|재발성 2등급 여포성 림프종|재발성 3등급 여포성 림프종|재발성 외투 세포 림프종|불응성 만성 림프모구성 백혈병|III기 성인 미만성 대세포 림프종|III기 만성 림프모구성 백혈병|III기 1등급 여포성 림프종|III기 2등급 여포성 림프종|III기 3등급 여포성 림프종| III기 외투 세포 림프종|IV기 성인 미만성 대세포 림프종|IV기 만성 림프모구성 백혈병|IV기 1등급 여포성 림프종|IV기 2등급 여포성 림프종|IV기 3등급 여포성 림프종|IV기 외투세포 림프종	생물학적: 항CD19 - CAR 벡터 형질도입 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864889
NCT00291447	806 항원을 발현하는 진행성 종양 환자의 111In - ch806	신생물	생물학적: ch806	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00291447
NCT02772822	치료받지 않은 CD20(분화클러스터 항원 20) 양성 DLBCL 환자에서 S - CHOP(사이클로포스파마이드, 하이드록시다우노마이신, 온코빈, 프레드니손) 대 R - CHOP의 효율성과 안전성을 비교하는 연구	미만성 대형 B 세포 림프종	약물: SCT400 + CHOP|약물: 리툭시맙 + CHOP	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02772822
NCT00433446	S0354, 호르몬 요법에 반응하지 않는 전이성 전립선암이 있는 환자의 항IL-6 키메라 단일클론항체	전립선암	생물학적: CNTO 328	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00433446

도면19bi

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT00735644	태국과 필리핀에서 유아에서 ChimeriVaxâ„¢ 일본 뇌염 백신에 대한 연구	일본 뇌염|A형 간염	생물학적: 일본 뇌염 백신|생물학적: 일본 뇌염 백신(Acambis)|생물학적: A형 간염 백신	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00735644
NCT03196414	화학요법 불응성 및 재발성 다발성 골수종에 대한 CD138/BCMA/CD19/추가 항원(CART - 138/BCMA/19/추가)을 표적화하는 T 세포 연구	다발성 골수종	생물학적: CART-138/BCMA/19/추가	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196414
NCT01140373	거세 전이성 전립선암(CMPC) 치료를 위한 전립선 특이성 막 항원(PSMA)을 표적화하는 자가 T 세포의 입양 전달	전립선암	생물학적: 조작된 자가 T 세포|약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01140373
NCT02973672	결장암, 직장암 또는 췌장암이 있는 환자에서 SGM - 101의 1단계	대장암|직장암|췌장암|전이성 대장암|재발성 결장직장암종	약물: SGM - 101	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973672
NCT01040000	QUILT - 3.019: 췌장암 및 결장직장암 치료를 위한 NPC - 1C 키메라 단일클론 항체의 2단계 연구	전이성 췌장암|전이성 결장직장암	약물: NPC - 1C/NEO - 102	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01040000
NCT01493453	CD19 양성 악성종양에서 CD19 특이적 T 세포에 대한 1단계 연구	CD19 양성 비호지킨 림프종	유전학적: aCD19z 세포, IL2, 전조건화 사이클로포스파마이드 및 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01493453
NCT01044069	B 세포 특이적 항원을 유전적으로 표적화하는 자가 T 세포로 치료된 전구체 B 세포 급성 림프모구성 백혈병(B - ALL) CD19	백혈병|급성 림프모구성 백혈병	생물학적: 유전자 변형 T 세포 표적화	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01044069

도면20a

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04729543	흑색종 및 두경부암 치료를 위한 MAGE - C2 TCR T 세포 시험	흑색종|흑색종, 포도막|두경부암	생물학적: 자가 MC2 TCR T 세포를 사용한 입양 요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04729543
NCT03925896	재발성 및 전이성 NPC 환자를 위한 LMP2 항원 특이적 TCR T 세포 요법의 1단계 시험	비인두암종	약물: LMP2 항원 특이적 TCR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03925896
NCT04476251	IIB3 - IVA기 자궁경부암에 대한 E7 TCR T 세포 유도 면역요법	자궁 경부 신생물	생물학적: E7 TCR	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04476251
NCT02654821	전이성 흑색종에서 T 세포 수용체 유전자 요법을 사용한 연구	IV기 피부 흑색종|안구: 흑색종	생물학적: TCR 형질도입 T 세포|절차: 생검|절차: 혈액 채취	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02654821
NCT04368182	절제 불가능한 간세포암종에서 AFP 특이적 T 세포 수용체 형질도입 T 세포 주입(C - TCR055)	간세포암종	생물학적: 자가조직 C - TCR055	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04368182
NCT04015336	2기 및 3기 HPV 연관 구강인두암에 대한 E7 TCR 세포 유도 면역요법	유두종바이러스 감염|구강인두 신생물	생물학적: E7 TCR	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04015336
NCT04044950	경계성 절제 가능 및 절제 불가능 1기 HPV 연관 구강인두암에 대한 신보강 E7 TCR T 세포 면역요법에 대한 2단계 연구	유두종바이러스 감염|구강인두 신생물	생물학적: E7 TCR	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04044950
NCT03326921	기증자 줄기세포 이식 후 재발성 또는 불응성 급성 백혈병이 있는 환자 치료를 위한 HA - 1 T TCR T 세포 면역요법	골수단구성 백혈병|재발성 급성 양표현형 백혈병|재발성 급성 미분화 백혈병|재발성 소아 급성 림프모구성 백혈병|재발성 소아 급성 골수성 백혈병|불응성 성인 급성 림프모구성 백혈병|재발성 성인 급성 림프모구성 백혈병|폭발기 만성 골수성 백혈병, BCR - ABL1 양성|재발성 모구 형질세포종	생물학적: CD8+ 및 CD4+ 기증자 기억 T 세포 발현 HA1 특이적 TCR|약물: 플루다라빈|기타: 실험실 바이오마커 분석	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03326921
NCT03971747	절제 불가능한 간세포암종에서 AFP 특이적 T 세포 수용체 형질도입 T 세포 주입(C - TCR055)	간세포암종	생물학적: AFP 특이적 T 세포 수용체 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03971747
NCT04677088	간 이식 후 재발성 HBV 관련 간세포암종이 있는 환자의 TCR 재지향 T 세포 치료	재발성 간세포암종	생물학적: TCR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04677088
NCT03778814	폐암 및 기타 고형 종양의 면역요법을 위한 TCR - T 세포	비소세포폐암|고형 종양, 성인	생물학적: TCR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03778814

도면20b

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02550535	MDS 및 AML 환자에서 유전자 변형 WT1 TCR 요법에 대한 1/2단계 연구	골수이형성 증후군(MDS)|급성 골수성 백혈병(AML)	유전학적: 자가 WT1 TCR 형질도입 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02550535
NCT04411134	고등급 자궁경부 상피내 종양에 대한 E7 TCR T 세포 면역요법	자궁경부 상피내 종양	생물학적: E7 TCR	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04411134
NCT02988258	Allo - HSCT 수증자를 위한 기증자 유래 CMV 특이적 T 세포를 사용한 입양 면역요법에 대한 연구	혈액학적 악성종양|CMV 감염	유전학적: CMV - TCR 형질도입 기증자 유래 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02988258
NCT04146298	진행성 췌장암을 위한 돌연변이 KRAS G12V 특이적 TCR 형질도입 T 세포 요법	췌장암|췌장 신생물|췌장관선암종|진행성 암	약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈|생물학적: 돌연변이 KRAS G12V 특이적 TCR 형질도입 자가 T 세포|약물: 항PD - 1 단일클론 항체	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04146298
NCT03462316	육종에서 NY - ESO - 1 - 특이적 T 세포 수용체(TCR) T 세포	골 육종|연조직 육종	생물학적: NY - ESO - 1‡'TCR 친화도 강화 특이적 T 세포 요법‡‰	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462316
NCT03029273	진행성 NSCLC가 있는 환자를 위한 NY - ESO - 1 TCR ‡‚'TAEST16001‡‰	폐암, 비소세포, 재발성	약물: 사이클로포스파마이드 및 플루다라빈|생물학적: 항NY - ESO - 1 TCR 형질도입 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029273
NCT03899415	HBV 관련 HCC가 있는 환자에서 TCR 재지향 T 세포 요법	간세포암종	생물학적: TCR 재지향 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899415
NCT03047811	진행성 고형 종양의 표적화 NY - ESO - 1 T 세포 수용체(TCR) 유전학적 변형 자가 T 세포 치료에 대한 연구	진행성 악성 고형 종양	기타: TCR - T 세포 요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03047811
NCT03937791	외음부 고등급 편평 상피내 병변에 대한 E7 T 세포 수용체 T 세포를 사용한 면역요법	외음부의 편평 상피내 병변|신생물, 편평세포|외음부 HSIL	생물학적: E7 T 세포 수용체(TCR)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03937791
NCT03648697	EBV 양성 재발성 또는 전이성 NPC가 있는 환자를 위한 EBV - TCR - T‡'YT - E001‡‰	비인두암종	생물학적: EBV - TCR - T(YT - E001) 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03648697
NCT02686372	간 이식 후 간세포암종 재발을 예방하기 위한 TCR 방향 T 세포 주입	간세포암종	기타: 생물학적: HBV 항원 특이적 TCR 재지향 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02686372
NCT01810120	ALL 또는 AML의 영향을 받고 HSCT를 받은 소아에서 TCR 알파 베타 고갈 이식편의 유효성을 평가하기 위한 시험	급성 림프모구성 백혈병|백혈병 급성 골수성 - AML|비호지킨 림프종|골수이형성 증후군	생물학적: TCR 알파 베타 T 세포 고갈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810120
NCT04153279	HSCT 후 CM 바이러스 감염을 위한 CMV - TCR - T 세포	동종이계 HSCT 후 CMV 감염 또는 재활성화	생물학적: CMV - TCR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04153279
NCT03197025	외음부 고등급 편평 상피내 병변에 대한 E6 T 세포 수용체(TCR) T 세포를 사용한 면역요법	인간 유두종바이러스|HPV - 16|고등급 편평 상피내 병변	약물: 알데스류킨|생물학적: E6 T 세포 수용체(TCR)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197025

도면20c

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02719782	간 이식 후 재발성 HBV 관련 HCC가 있는 대상체에서 TCR 재지향 T 세포 주입에 대한 연구	재발성 간세포암종	생물학적: 생물학적: TCR - T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02719782
NCT04156217	HSCT 후 EB 바이러스 감염을 위한 EBV - TCR - T 세포	동종이계 HSCT 후 EBV Emia 및 EBV 양성 PTLD	생물학적: EBV - TCR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04156217
NCT01621724	백혈병을 위한 WT1 TCR 유전자 요법: I/2단계 안전성 및 독성 연구	급성 골수성 백혈병|만성 골수성 백혈병	유전학적: WT1 TCR 형질도입 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621724
NCT03575767	Allo - HSCT 후 혈액학적 악성종양이 있는 환자에서 TCR 레퍼토리의 특성 및 역동성	혈액학적 신생물|조혈 줄기세포 이식|이식편 대 숙주 질환|재발	기타: 골수파괴 조혈 줄기세포 이식	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03575767
NCT02327351	PID 치료에서 반수체 및 비관련 기증자로부터 HSCT에 대한 TCR 알파/베타 고갈	원발성 면역 결핍 질환|조혈 줄기세포 이식	기타: 생물학적: TCR 알파 베타 T 세포 고갈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02327351
NCT04139057	EBV 양성 NHSCC 치료에서 EBV 특이적 항PD1 TCR-T 세포	두경부 편평 세포 암종	약물: 항PD1 자동 분비 요소가 있는 EBV 특이적 TCR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04139057
NCT04356469	소아에서 비악성 혈액학적 장애 치료에서 TCR 알파 베타 T 세포 고갈 반일치성 HCT	혈색소병증(장애)|중증 역형성 빈혈|골수 부전 증후군	생물학적: 반수체 조혈 세포 이식	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04356469
NCT04414046	소아에서 원발성 면역결핍 및 유전성 대사 장애 치료에서 TCR 알파 베타 T 세포 고갈 반수체 HCT	원발성 면역 결핍 질환|대사 질환	생물학적: 반수체 조혈 세포 이식	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04414046
NCT03980691	HIV - 1 잠재 저장소에 대한 CAT - T 또는 TCR - T 세포 요법과 조합된 키다마이드의 효과	HIV/AIDS	생물학적: CAR - T 또는 TCR - T 세포 요법을 이용한 키다마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03980691
NCT03891706	진행성 고형 종양 치료에서 개별화 종양 특이적 TCR - T 세포	고형 종양	약물: 종양 특이적 TCR - T 세포|약물: 인터류킨 - 2|약물: 플루다라빈|약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03891706
NCT03578406	HPV 양성 NHSCC 또는 자궁경부암 치료에서 HPV - E6 특이적 항PD1 TCR - T 세포	자궁경부암|두경부 편평 세포 암종	약물: HPV E6 특이적 TCR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03578406
NCT04745403	HBV 관련 간세포암종(SAFE - T - HBV) 환자의 재지향 HBV 특이적 T 세포	간세포암종	약물: mRNA HBV/TCR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04745403
NCT01694472	악성 종양 치료를 위한 MAGE - A4 TCR 유전자 변형 T 세포의 임상적 안전성 및 예비 효능	악성 고형 종양	생물학적: MAGE - A4 TCR 유전자 변형 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01694472
NCT02200718	소아 다발성 경화증을 위한 신규 치료용 TCR 펩타이드 백신인 NeuroVax™에 대한 연구	다발성 경화증	생물학적: NeuroVax|생물학적: IFA 불완전 프로인트 보조제	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200718
NCT04509726	EBV 양성 전이성/불응성 비인두암종 치료에서 LMP2 특이적 IL12 분비 TCR - T 세포	비인두암종	약물: IL12 자동분비 요소가 있는 LMBP2 특이적 TCR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04509726

도면20d

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT01982266	고관절 퇴행성 관절 질환 치료에서 GRADIONâ„¢ 고관절 전 연골 치환술(TCR)â„¢의 안전성과 성능에 대한 전향적, 다기관, 단일 아암 타당성 연구	고관절 퇴행성 관절 질환	장치: GRADIONâ„¢ 고관절 전 연골 치환술(TCR)â„¢	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01982266
NCT03747484	전이성 또는 절제 불가능한 메르켈 세포가 있는 환자 치료에서 유전자 변형 면역 세포(FH - MCVA2TCR) 암	기타 피부	생물학적: 자가 MCPyV 특이적 HLA - A02 제한 TCR 형질도입 CD4+ 및 CD8+ T 세포 FH - MCVA2TCR| 약물: 아벨루맙| 생물학적: 렐브롤리주맙| 방사선: 방사선 요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747484
NCT02858310	인간 유두종바이러스 연관 암을 위한 E7 TCR T 세포	유두종바이러스 감염| 자궁경부 상피내 종양| 제위치 암종| 외음부 신생물| 외음부 질환	생물학적: E7 TCR 세포| 약물: 알데스류킨| 약물: 플루다라빈| 약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858310
NCT02775292	NY - ESO - 1을 발현하는 IV기 또는 국소 진행성 고형 종양이 있는 환자 치료에서 유전자 변형 T 세포, 백신 요법 및 니볼루맙	성인 고형 신생물| 아동기 고형 신생물| 전이성 신생물	생물학적: 알데스류킨| 약물: 사이클로포스파마이드| 약물: 플루다라빈 포스페이트| 기타: 실험실 바이오마커 분석| 생물학적: 니볼루맙| 생물학적: NY - ESO - 1 반응성 TCR 레트로바이러스 벡터 형질도입 자가 PBL| 생물학적: NY - ESO - 1(157 - 165) 펩타이드 펄스 자가 수지상 세포 백신| 절차: 양전자 방출 단층촬영	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775292
NCT04809766	전이성 췌장관선암종 치료를 위한 메조텔린 특이적 T 세포(FH - TCR - Tá'sfŸÈ')	전이성 췌장관선암종| IV기 췌장암 AJCC v8	생물학적: 자가 메조텔린 특이적 TCR - T 세포| 약물: 사이클로포스파마이드| 약물: 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04809766
NCT03431311	전이성 결장직장암의 T 세포 수용체 기반 요법	결장직장암	생물학적: 입양 세포 요법(ACT)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03431311
NCT03717480	혈액학적 악성종양에 대한 불일치 기증자 말초 혈액 줄기 세포 이식에서 이식편 대 숙주 질환 예방을 위한 생체외 TCR Ì±Î² T 세포 고갈	혈액학적 악성종양	장치: ClinicMAC	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03717480
NCT04614571	글루텐 불린지를 겪는 성인 셀리악병 환자에서 T 세포 수용체(TCR) 서열분석 및 전사 프로파일링	셀리악병	식이 보조제: 글루텐 과우더	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04614571
NCT00910650	진행성 흑색종이 있는 환자에서 유전자 변형 면역 세포에 대한 연구	전이성 흑색종	생물학적: F5 TCR 이식유전자 세포 및 MART - 1 펩타이드 펄스 수지상 세포| 약물: 비골수파괴 조건화 화학요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910650

도면20e

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04464889	동종이계 줄기 세포 이식 후 재발성/지속성 혈액학적 악성종양을 위한 HA - 1H TCR T 세포	급성 골수성 백혈병|급성 림프성 백혈병|골수이형성 증후군|골수증식성 장애|만성 골수성 백혈병|골수섬유증|다발성 골수종|악성 림프종	약물: MDG1021 용량 1|약물: MDG1021 용량 2|약물: MDG1021 용량 3|약물: MDG1021 최적 용량	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04464889
NCT03545815	메조텔린 양성 다발성 고형 종양이 있는 환자에서 CRISPR - Cas9 매개 PD - 1 및 TCR 유전자 녹아웃 메조텔린 지향 CAR - T 세포에 대한 연구.	고형 종양, 성인	생물학적: 항메조텔린 CAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03545815
NCT03503968	고위험 골수성 및 림프성 신생물에서 TCR 변형 T 세포 MDG1011	안전성|내약성|타당성|치료 유효성	약물: MDG1011|기타: 연구자 선택 요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03503968
NCT03240861	진행성 암이 있는 환자 치료를 위한 골수파괴 조건화 요법 후 NY - ESO - 1 TCR을 발현하는 유전자 조작 PBMC 및 PBSC	HLA - A*0201 양성 세포 존재|국소 진행성 악성 신생물|NY - ESO - 1 양성|절제 불가능한 악성 신생물|육종	기타: 18F - FHBG|생물학적: 알데스류킨|약물: 부설판|생물학적: 세포 요법|절차: 컴퓨터 단층촬영|생물학적: 필그라스팀|약물: 플루다라빈|절차: 백혈구성분채집술|약물: 플레릭사포르|절차: 양전자 방출 단층촬영	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03240861
NCT03941626	고형 악성종양에 대한 자가 CAR - T/TCR - T 세포 면역요법	식도암|간종|신경교종|위암	생물학적: CAR - T/TCR - T 세포 면역요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03941626
NCT03228368	NSCLC 환자의 항PD - L1 치료에서 정량적 T 세포 레퍼토리(TCR)의 예측 잠재력	비소세포폐암	약물: 아테졸리주맙(MPDL3280A)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228368
NCT00393029	림프구 고갈 조건화 후 항 - P53 TCR - 유전자 조작 림프구 주입을 사용하여 P53을 과발현하는 전이성 암에 대한 2단계 연구	항p53 TCR - 유전자	생물학적: 항단백질 53 또는 종양 단백질 53(p53) T 세포 수용체 형질도입 말초 혈액 림프구|생물학적: 알데스류킨|생물학적: 필그라스팀|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈 포스페이트	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00393029
NCT03506802	재발성 및 불응성 다발성 골수종이 있는 참가자 치료에서 멜팔란 조건화 요법 후 TCR 유전자 조작 PBMC 및 PBSC	HLA - A*0201 양성 세포 존재|NY - ESO - 1 양성 종양 세포 존재|재발성 혈장 세포 골수종|불응성 혈장 세포 골수종	방사선: 18F - FHBG|생물학적: 알데스류킨|생물학적: 세포 요법|절차: 컴퓨터 단층촬영|생물학적: 필그라스팀|기타: 실험실 바이오마커 분석|약물: 레날리도마이드|절차: 백혈구성분채집술|약물: 멜팔란|약물: 플레릭사포르|절차: 양전자 방출 단층촬영	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506802
NCT04878484	진행성 고형 종양이 있는 대상체에서 NY - ESO - 1에 특이적인 TCR을 발현하는 TCRT - ESO - A2 자가 T 세포를 평가	진행성 고형 종양	생물학적: TCRT - ESO - A2	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04878484

도면20f

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT03691376	재발성 또는 불응성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암이 있는 환자 치료에서 멜팔란 조건화 요법 후 유전자 조작 세포(NY - ESO - 1 TCR 조작 T 세포 및 HSC)	나팔관암종 | 백금 m-저항성 난소암종 | 백금 m-저항성 원발성 복막암종 | 백금 m-민감성 나팔관암종 | 백금 m-민감성 난소암종 | 백금 m-민감성 원발성 복막암종 | 재발성 나팔관암종 | 재발성 난소암종 | 재발성 원발성 복막암종 | 불응성 나팔관암종 | 불응성 난소	생물학적: 알데스류킨 | 생물학적: 자가 NY - ESO - 1 특이적 CD8 양성 T 림프구 | 기타: 세포 요법 | 약물: 멜팔란	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03691376
NCT00509496	림프구 고갈 조건화 및 항 - gp100:154 - 162 TCR 유전자 조작 림프구를 사용한 전이성 흑색종에 대한 2단계 연구	뇌부암 | 흑색종	약물: 플루다라빈 포스페이트 | 약물: 사이클로포스파마이드 | 생물학적: 알데스류킨 | 생물학적: 자가 항 - gp 100:154 - 162 T 세포 수용체 유전자 조작 종양 침윤 림프구 | 생물학적: 자가 항 - gp 100:154 - 162 T 세포 수용체 유전자 조작 말초 혈액 림프구	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00509496
NCT02457650	NY - ESO - 1 발현 악성종양이 있는 환자 치료를 위한 NY - ESO - 1을 표적화하는 T 세포 수용체 형질도입 T 세포	방광암종 | 유방암 | 식도암종 | 폐암 | 흑색종 | 다발성 골수종 | 신경구 장루 | 난소암 | 활막육종 | 기타 전이성 고형암	약물: 사이클로포스파마이드 | 약물: 플루다라빈 | 생물학적: 항NY ESO - 1 TCR 형질도입 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02457650
NCT01967823	NY - ESO - 1 발현 암이 있는 환자를 위한 NY - ESO - 1을 표적화하는 T 세포 수용체 면역요법	흑색종 | 수막종 | 유방암 | 비소세포폐암 | 간세포암	생물학적: 항NY ESO - 1 mTCR PBL | 약물: 사이클로포스파마이드 | 약물: 플루다라빈 | 약물: 알데스류킨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967823

도면20g

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04639245	전이성 삼중 음성 유방암, 요로상피암 또는 비소세포폐암 치료를 위한 유전자 조작 세포(MAGE - A1 특이적 T 세포 수용체 형질도입 자가 T 세포) 및 아테졸리주맙	해부학적 IV기 유방암 AJCC v8|전이성 폐 비소세포암종|전이성 악성 고형 신생물|전이성 삼중 음성 유방암종|전이성 요로상피암종|예후 IV기 유방암 AJCC v8|IV기 폐암 AJCC v8|IVA기 폐암 AJCC v8|IVB기 폐암 AJCC v8	약물: 아테졸리주맙|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈|생물학적: MAGE - A1 특이적 T 세포 수용체 형질도입 자가 T 세포|생물학적: PD1 억제제	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04639245
NCT03301168	TCR 알파 베타 양성 고갈 줄기 세포 이식 후 유전자 변형 기증자 T 세포에 대한 연구	급성 림프모구성 백혈병|백혈병, 급성 골수성(AML), 소아|림프종, 비호지킨|골수성 이형성 증후군|일차 면역결핍 장애|골화석증|혈색소증|소아 혈색소병증|빈혈, 역형성	생물학적: BPX - 501 T 세포|약물: 리미두시드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03301168
NCT03939585	TCR + T 세포가 고갈된 기증자 림프구의 선제 주입 + ASCT 이후의 CD19+ B 세포	동종이계 줄기 세포 이식 후보|급성 골수성/림프모구성 백혈병|골수이형성 증후군|골수증식성 신생물|림프증식성 장애	생물학적: 세포 요법 생성물	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939585

도면20h

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02065869	TCR 알파 베타 고갈 줄기 세포 이식 후 유전자 변형 기증자 T 세포에 대한 안전성 연구	급성 림프모구성 백혈병|백혈병, 급성 골수성(AML), 소아|림프종, 비호지킨|골수이형성 증후군|일차 면역결핍|빈혈, 역형성|골화석증|헤모글로빈증|혈구감소증|펜코니 빈혈|다이아몬드 블랙팬 빈혈|지중해빈혈|빈혈, 낫적혈구	생물학적: BPX - 501 T 세포|약물: 리미투시드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02065869
NCT03391791	유전자 조작 T 세포 수용체에 노출된 대상체에 대한 장기 추적 조사	고형 및 혈액학적 악성종양	유전학적: 유전자 조작 T 세포 수용체	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391791
NCT00509288	림프구고갈 조건화 및 항MART - 1 F5 TCR 유전자 조작 림프구 주입을 사용한 전이성 흑색종의 2단계 연구	흑색종|피부암	생물학적: 자가 항MART - 1 F5 T 세포 수용체|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈|생물학적: 알데스류킨|생물학적: 자가 항MART - 1 F5 T 세포 수용체 유전자 조작 종양 침윤 림프구	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00509288
NCT03354390	전이성 투명 세포 신세포암종이 있는 사람에서 HERV - E TCR 형질도입 자가 T 세포	신장암	생물학적: 세포 주입	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03354390
NCT02030847	화학요법 저항성 또는 불응성 급성 림프모구성 백혈병이 있는 환자의 TCR 및 4 - 1BB 신호 전달 도메인에 부착된 항CD19를 함유하도록 조작된 재지향 자가 T 세포에 대한 연구	B 세포 ALL, 재발 또는 불응성이 있고 이용 가능한 치료적 치료 옵션이 없는 환자	생물학적: CART - 19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030847
NCT00991224	HIV 유전자 요법을 위한 재지향 고친화도 Gag 특이적 자가 T 세포	HIV 감염	생물학적: WT - gag - TCR 변형 T 세포|생물학적: Ⅰ±/6 - gag - TCR 변형 T 세포|기타: STI 또는 약물 휴지기	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00991224
NCT03047746	BMF이 있는 환자에 대한 TCR Ⅰ±Ⅱ² 고갈이 있는 비관련 및 부분 일치 관련 기증자 PSCT	후천성 역형성 빈혈|발작증|야간 혈색소뇨증|유전성 골수 부전 증후군	장치: CliniMACs	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03047746
NCT03019809	WAS 환자의 TCR 알파/베타 고갈 HSCT 전 조건화를 위한 추가 제제로서의 플레릭사포르/G - CSF 시험	윈스코드-알드리치 증후군|조혈 줄기 세포 이식|이식 실패	생물학적: HSCT 전 조건화를 위한 G - CSF.|생물학적: HSCT 전 조건화를 위한 플레릭사포르.	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03019809

도면20i

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02280811	HPV 연관 암에 대한 HPV-16 E6를 표적화하는 T 세포 수용체 면역요법	질암|자궁경부암|항문암|음경암|구강인두암	약물: 플루다라빈|약물: 사이클로포스파마이드|생물학적: E6 TCR|약물: 알데스류킨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280811
NCT04194190	단일 환자는 개별 환자 TCR 형질도입 PBL로 치료된다		약물: 개별 환자 TCR-형질도입 PBL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04194190
NCT02153905	HLA - A*01 양성인 전이성 암이 있는 환자를 위한 MAGE - A3를 표적화하는 T 세포 수용체 면역요법	유방암|자궁암|신장암|흑색종|방광암	약물: 알데스류킨|약물: 플루다라빈|약물: 사이클로포스파마이드|생물학적: HLA-A A 혈청형 그룹(HLA-A*01) 내의 항-MAGE-A3 인간 백혈구 항원 혈청형 제한된 T-세포 수용체(TCR)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02153905
NCT02057159	다발성 경화증의 SPMS를 위한 치료용 TCR 펩타이드 백신인 NeuroVaxâ„¢에 대한 연구	2차 진행 다발성 경화증|다발성 경화증	생물학적: NeuroVax|생물학적: IFA 위약	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057159
NCT00610311	진행성 흑색종을 치료하기 위한 항gp100 세포 및 ALVAC gp100 백신	전이성 흑색종|피부암	약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈 포스페이트|생물학적: 알데스류킨|생물학적: ALVAC gp100 백신|생물학적: 항 - gp100:154 - 162 T 세포 수용체(TCR) 말초 혈액 림프구(PBL)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00610311
NCT02070406	국소 진행성 또는 전이성 악성종양이 있는 환자 치료에서 유전자 변형 T 세포, 백신 요법 및 이필리무맙	불특정 성인 고형 종양, 프로토콜 특이적	약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈 포스페이트|생물학적: NY - ESO - 1 반응성 TCR 레트로바이러스 벡터 형질도입 자가 PBL|생물학적: 수지상 세포 백신 요법|생물학적: 알데스류킨|방사선: 플루데옥시글루코스 F 18|절차: 양전자 방출 단층촬영|기타: 실험실 바이오마커 분석	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070406
NCT02149706	다발성 경화증의 SPMS를 위한 신규 치료용 TCR 펩타이드 백신인 NeuroVaxâ„¢에 대한 연구	다발성 경화증	생물학적: NeuroVax|생물학적: IFA 불완전 프로인트 보조제	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02149706
NCT04616482	임차 진료 기술을 사용한 치료 영양	식이 변형	행동: 디지털 치료용 탄수화물 제한(TCR) 프로그램	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04616482
NCT00612222	항MART - 1 F5 셀 + ALVAC MART - 진행성 흑색종을 치료하는 1가지 백신	전이성 흑색종|피부암	생물학적: 자가 항MART - 1 F5 T 세포 수용체 유전자 조작 말초 혈액 림프구|생물학적: ALVAC MART - 1 백신|생물학적: 알데스류킨|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈 포스페이트	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612222
NCT02111850	HLA - DP0401 양성인 전이성 암이 있는 환자를 위한 MAGE - A3를 표적화하는 T 세포 수용체 면역요법	자궁경부암|신장암|요로상피암|흑색종|유방암	생물학적: 항MAGE - A3 - DP4 TCR PBL|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈|약물: 알데스류킨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02111850
NCT00923390	DR4 수용체에 결합된 TRAIL을 인식하는 T 세포 수용체로 형질도입 T 세포를 사용한 전이성 신장암에 대한 1/2단계 연구	신장암|신장암	유전학적: 2G - 1 TCR 레트로바이러스 벡터 - 형질도입 lyn|약물: 알데스류킨|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈|약물: (PG13 - AF/K - F - SGSG - T2a - B(opt)(2G - 1 TCR) 레트로바이러스 벡터 형질도입 림프구	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00923390

도면20j

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT01273181	항MAGE - A3/12 TCR 유전자 조작 림프구를 사용한 MAGE - A3/12 전이성 암 치료	전이성 암| 전이성 신장암| 전이성 흑색종	생물학적: PG13 - MAGE - A3 TCR9W11(항MAGE - A3/12 TCR) 형질도입된 자가 말초 혈액 림프구| 약물: 알데스류킨| 약물: 사이클로포스파마이드| 약물: 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01273181
NCT02623582	AML에 대한 CD123 재지향 자가 T 세포	재발성 또는 불응성 급성 골수성 백혈병	생물학적: 자가 항CD 123 CAR TCR/4 - 1BB 발현 T 림프구| 약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623582
NCT04379466	코로나 - 19의 영향을 받는 환자에서 효과기 및 조절 T 세포 수용체 레퍼토리 분석	코로나 - 19		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04379466
NCT02366546	연구자는 TBI - 1301에 대한 1단계 연구를 개시하였음	고형 종양	약물: TBI - 1301| 약물: 사이클로포스파마이드| 약물: 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02366546
NCT04665388	선택된 암에 대한 에피토프 및 T 세포 수용체의 랜드스케이프 매핑	고형 종양		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04665388
NCT02096614	연구자는 TBI - 1201에 대한 1단계 연구를 개시하였음	고형 종양	약물: TBI - 1201| 약물: 사이클로포스파마이드| 약물: 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02096614
NCT00670748	전이성 암 치료를 위한 ESO - 1 림프구 및 알데스류킨 전 화학요법	전이성 흑색종| 전이성 신세포암| 전이성 암	생물학적: 항NY ESO - 1 T 세포 수용체 PBL| 약물: 알데스류킨| 약물: 사이클로포스파마이드| 약물: 플루다라빈 포스페이트| 생물학적: ALVAC NY ESO - 1 백신	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00670748
NCT01697527	진행성 악성종양이 있는 환자 치료에서 유전자 및 백신 요법	악성 신생물	생물학적: 알데스류킨| 약물: 플루다라빈 포스페이트| 약물: 사이클로포스파마이드| 기타: 실험실 바이오마커 분석| 생물학적: NY - ESO - 1 반응성 TCR 레트로바이러스 벡터 형질도입 자가 PBL| 생물학적: 수지상 세포 백신 요법| 방사선: 플루데옥시글루코스 F 18| 절차: 양전자 방출 단층촬영	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01697527
NCT02869217	고형 종양이 있는 환자에서 TBI - 1301(NY - ESO - 1 특이적 TCR 유전자 형질도입 자가 T 림프구)에 대한 연구	HLA - A2 양성 환자에서 고형 종양을 발현하는 NY - ESO - 1| 활막 육종| 흑색종| 식도암| 난소암| 폐암| 방광암| 간암	약물: 사이클로포스파마이드| 생물학적: TBI - 1301| 약물: 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02869217
NCT01350401	전이성 흑색종에서 강화된 TCR 형질도입 자가 T 세포의 안전성과 활성을 평가하기 위한 1/2단계 연구	흑색종	유전학적: 자가 유전자 변형 T 세포, NY - ESO - 1å¶œÅ²âµá'T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01350401
NCT01306188	재발성 유방암 또는 폐암 환자에서 디브페닌아 및 CD4 수치의 예후 가치	유방암| 폐암	생물학적: 유방암 코호트| 생물학적: 폐암 코호트	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306188
NCT01350401	전이성 흑색종에서 강화된 TCR 형질도입 자가 T 세포의 안전성과 활성을 평가하기 위한 1/2단계 연구	흑색종	유전학적: 자가 유전자 변형 T 세포, NY - ESO - 1å¶œÅ²âµá'T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01350401

도면20k

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT01306188	재발성 유방암 또는 폐암 환자에서 디브페니아 및 CD4 수치의 예후 가치	유방암|폐암	생물학적: 유방암 코호트|생물학적: 폐암 코호트	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306188
NCT02646839	ALL/AML/MDS Allo - HCT 아동의 KIR 선호 불일치 Haplo 이식 및 KIR 다형성	급성 림프모구성 백혈병|급성 골수성 백혈병|골수성 경화성 증후군	장치: CliniMacs TCR 알파 - 베타 - 바이오틴 시스템	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646839
NCT04102436	비바이러스성 TCR 유전자 요법	교모세포종|비소세포폐암|유방암|위장암/비뇨생식기암|난소암	약물: 플루다라빈|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 알데스류킨|생물학적: 슬리핑 뷰티 전처 PBL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04102436
NCT02652468	재발성 림프종의 HSCT를 위한 Haplo 기증자의 TCR - ㅏ±/ㅏ² 및 CD19 고갈 줄기 세포 이식편	림프종	약물: 플루다라빈 포스페이트|약물: 메스나|약물: 사이클로포스파마이드|방사선: 전결절 조사|생물학적: T 세포 고갈 조혈 줄기 세포 이식|절차: 동종이계 조혈 줄기 세포 이식|절차: 말초 혈액 줄기 세포 이식|약물: 마이코페놀레이트 모페틸|약물: 타크로리무스|생물학적: 리툭시맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652468
NCT03159585	고형 종양에서 특이적 T 세포를 강화하는 NY - ESO - 1 특이적 T 세포 수용체 전화도의 효능을 평가하기 위해	간암 IV기|위암 IV기|식도암, IV기|뼈 및 연조직 종양|유방암 IV기|방광암종 IV기|전립선암종 IV기|갑상선암 IV기|난소암 IV기|고형 종양	약물: TAEST16001	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03159585
NCT03638206	악성종양에 대한 자가 CAR - T/TCR - T 세포 면역요법	B 세포 급성 림프모구성 백혈병|림프종|골수성 백혈병|다발성 골수종|간암|위암|췌장암|중피암|결장직장암|식도암|폐암|신경교종|흑색종|활막육종|난소암|신장 AFP 특이적 T 세포 수용체 형질도입 T 세포 주입(C - TCR055)	생물학적: CAR - T 세포 면역요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03638206

도면201

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02337595	TCR 알파/베타 고갈 조혈 줄기 세포 이식 후 면역력을 개선하기 위한 기억 T 세포 주입	전구체 T 세포 림프모구성 백혈병 - 림프종| 백혈병, 골수성, 급성| 면역 결핍 질환| 골수 부전 증후군| 기회 감염| 이식편 대 숙주 질환	생물학적: CD45RA 고갈 말초 혈액 단핵 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02337595
NCT04680416	면역 관문 억제제에 반응하는 신장 투명 세포 암종 환자의 ID TCR에 대한 조직 채취	신장 투명 세포 암종		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04680416
NCT04249830	아동 및 청소년의 알파 베타 세포 고갈 후 기증자로부터의 줄기 세포 이식	혈액학적 질환	생물학적: 동종이계 줄기 세포 이식| 장치: CliniMACS TCR ‡±/†+ 시약 키트 및 CliniMACS CD19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04249830
NCT00923806	전이성 암 요법을 위해 항CEA 세포를 사용한 유전자 요법	전이성 암	생물학적: PG13 - CEA_TCR(항CEA TCR PBL)| 약물: 알데스류킨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00923806
NCT02062359	NY - ESO - 1 발현 흑색종이 있는 환자를 위한 NY - ESO - 1을 표적화하는 T 세포 수용체 면역요법	전이성 암| 전이성 흑색종	생물학적: 항NY ESO - 1 T 세포 수용체(TCR) 분화클러스터 62L(CD62L)+ | 약물: 알데스류킨| 약물: 사이클로포스파마이드| 약물: 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02062359
NCT02743611	이전에 치료받은 AML/MDS 또는 전이성 포도막 흑색종에서 조절 가능한 PRAME - TCR 요법의 안전성 및 활성	급성 골수성 백혈병| 골수이형성 증후군| 포도막 흑색종	생물학적: BPX - 701| 약물: 리미듀시드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743611
NCT01029366	화학요법에 저항성 또는 불응성인 B세포 백혈병 또는 림프종을 치료하는 CART19	편도암| 관해 중 성인 급성 림프모구성 백혈병| B 세포 성인 급성 림프모구성 백혈병| B 세포 만성 림프모구성 백혈병| 전림프모구성 백혈병| 재발성 성인 미만성 대세포 림프종| 재발성 1등급 여포성 림프종| 재발성 2등급 여포성 림프종| 재발성 3등급 여포성 림프종| 재발성 외투 세포 림프종| 불응성	생물학적: CART - 19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029366

도면20m

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04520711	불응성 암에서 CD40 활성화 및 PD-1 차단 기능이 있는 입양 전달된 유전자 조작 T 세포에 대한 연구	악성 상피 신생물	생물학적: TCR 형질도입 T 세포|약물: CDX-1140|약물: 펨브롤리주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04520711
NCT04323657	재발성 또는 불응성 비호지킨 림프종 또는 급성 림프모구성 백혈병이 있는 성인에서 TC-110 T 세포	비호지킨 림프종|급성 림프모구성 백혈병|미만성 대형 B 세포 림프종|원발성 종격동 대형 B 세포 림프종|외투세포 림프종|여포성 림프종	약물: TC-110 T 세포|약물: 플루다라빈|약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04323657
NCT03907852	진행성 메조텔린 발현 암이 있는 환자를에서 Gavo-cel(TC-210)의 1/2단계 시험	중피종|중피종, 악성|중피종; 흉막|중피종 흉막|복막 중피종|담관암종|담관암종 재발성|난소암|비소세포폐암|비소세포폐암 전이성	약물: gavo-cel|약물: 플루다라빈|약물: 사이클로포스파마이드|생물학적: 항PD1	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03907852
NCT01892293	골수종을 위한 CT 항원 TCR 조작 T 세포	다발성 골수종	약물: NY-ESO-1c259-변형 T 세포를 사용한 치료	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892293
NCT04536922	전이성 암이 있는 환자의 돌연변이 또는 바이러스성 신생항원에 반응하는 T 세포 수용체를 발현하도록 유전자 조작 자가 T 세포 투여 및 펨브롤리주맙 투여	전이성 HPV-16 양성 편평 세포 항문암	약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈|약물: 알데스류킨|약물: 펨브롤리주맙(키트루다(R))|생물학적: 개별 환자 TCR-형질도입 PBL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04536922
NCT01352286	진행성 골수종을 위한 재지향 자가 T 세포	다발성 골수종	유전학적: 자가 유전자 변형 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01352286
NCT00704938	진행성 또는 재발성 전이성 암이 있는 환자 치료에서 유전자 변형 림프구, 고용량 알데스류킨 및 백신 요법	신장암|흑색종(피부)|특정되지 않은 성인 고형 종양, 프로토콜 특이적	생물학적: 알데스류킨|생물학적: 항p53 T 세포 수용체 형질도입 말초혈액 림프구|생물학적: 자가 수지상세포 아데노바이러스 p53 백신|생물학적: 필그라스팀|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈 포스페이트	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704938

도면20n

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02650986	NY-ESO-1을 발현하는 진행성 악성종양이 있는 환자 치료에서 데시타빈이 있거나 없는 유전자 변형 T 세포	관암종|진행성 악성 고형 신생물|진행성 흑색종|진행성 난소암종|진행성 원발성 복막암종|진행성 융활막 육종|임상 III기 피부 흑색종 AJCC v8|임상 IV기 피부 흑색종 AJCC v8|전이성 나팔관암종|전이성 흑색종|전이성 난소암종|전이성 원발성 복막	약물: 사이클로포스파마이드|약물: 데시타빈|기타: 실험실 바이오마커 분석|절차: 백혈구성분채집술|생물학적: TGFbDNRII 형질도입 자가 종양 침윤 림프구	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650986
NCT03399448	NY-ESO-1-재지향 CRISPR(TCRendo 및 PD1) 편집된 T 세포(NYCE T 세포)	다발성 골수종|흑색종|활막 육종|점액성/원형 세포 지방육종	생물학적: CRISPR 편집 내인성 TCR 및 PD-1을 사용한 자가 T 세포를 재지향 NY-ESO-1|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈|장치: NY-ESO-1 발현 시험	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399448
NCT02774291	NY-ESO-1을 발현하는 전이성 암이 있는 환자 치료에서 항ESO(암/시험 항원) mTCR 형질도입 자가 말초 혈액 림프구 및 병용 화학요법	HLA-A2 양성 세포 존재|전이성 악성 신생물|뇌의 전이성 악성 신생물	생물학적: 알데스류킨|생물학적: 항타이로글로불린 mTCR 형질도입 자가 말초 혈액 림프구|약물: 사이클로포스파마이드|생물학적: 필그라스팀|약물: 플루다라빈 포스페이트|기타: 실험실 바이오마커 분석	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02774291
NCT03297697	말초 T세포 림프종에서 미세 잔존 질환	말초 T 세포 림프종	절차: 종양 생검|절차: 말초 채혈|절차: Lymphotrack TCR 클론성 분석	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03297697
NCT01567891	난소암에 대한 CT 항원 TCR 재지향 T 세포	난소암	생물학적: NYESO-1c259 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01567891
NCT03970382	고형 종양이 있는 환자에서 항PD-1이 있거나 없는 유전자 편집 자가 신생항원 표적화 TCR T 세포에 대한 연구	고형 종양	생물학적: NeoTCR-P1 입양 세포 요법|생물학적: 니볼루맙|생물학적: IL-2	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03970382
NCT03579875	관코니 빈혈이 있는 환자에서 T 세포 수용체 ⍺/β TCD HCT	관코니 빈혈|심각한 재생불량성 빈혈|골수이형성증후군	약물: 전신 방사선 조사(TBI)(계획 1)|약물: 사이클로포스파마이드(CY)(계획 1)|약물: 플루다라빈(FLU)|약물: 메틸프레드니솔론(MP)|장치: 기증자 동원 PBSC 주입|약물: G-CSF|약물: 사이클로포스파마이드(CY)(계획 2)|약물: 리툭시맙|약물: 부설판	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03579875
NCT03412877	전이성 암이 있는 환자에서 신생항원에 대해 반응하는 T 세포 수용체를 발현하도록 유전자 조작 자가 T 세포 투여	내분비 종양|비소세포폐암|난소암|유방암|위장암/비뇨 생식기암|신경내분비 종양	약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈|약물: 알데스류킨|생물학적: 개별 환자 TCR-형질도입 PBL|약물: 펨브롤리주맙(키트루다)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03412877

도면20o

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT03441100	고형 종양에서 TCR 조작 T 세포: IMA202 - 101	고형 종양, 성인|암|간세포암종|간세포암|비소세포폐암|간암|폐암	약물: IMA202 생성물|장치: IMA_Detect	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03441100
NCT03247309	고형 종양에서 TCR 조작 T 세포(ACTengine IMA201 - 101)	고형 종양|암|두경부 편평 세포 암종|비소세포폐암	생물학적: IMA201 생성물|진단 시험: IMA_Detect	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03247309
NCT01457131	IL - 2를 분비하고 전이성 암을 위한 ESO - 1 종양 단백질을 표적화하는 단백질을 발현하는 변형된 백혈구	전이성 암|전이성 흑색종|전이성 신장암	약물: 플루다라빈|약물: 사이클로포스파마이드|기타: IL - 12 & 항NY ESO1 TCR PBL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457131
NCT00001350	자가면역 림프증식 증후군(ALPS)에 대한 연구	양성 림프증식성 장애		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001350
NCT03686124	고형 종양에서 TCR 조작 T 세포	불응성 암|재발성 암|고형 종양, 성인|암	생물학적: IMA203 생성물|장치: IMADetect|약물: 아테졸리주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03686124
NCT00411723	다발성 경화증이 있는 대상체에서 RTL1000(재조합 T 세포 수용체 리간드)에 대한 안전성 연구	다발성 경화증, 만성 진행성|다발성 경화증, 재발 - 완화	약물: RTL1000(재조합 T 세포 수용체 리간드)|약물: RTL1000 위약	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00411723
NCT00923195	전이성 흑색종이 있는 환자를 위한 방사선, 화학요법, 백신, 항MART - 1 및 항gp100 세포	흑색종|피부암	약물: MART - 1: 26 - 35(27L) 켐타이드|약물: 몬타나이드 ISA 51 VG|약물: gp100:154 - 162 켐타이드|절차: 방사선|약물: 알데스류킨|약물: 플루다라빈|약물: 사이클로포스파마이드|유전학적: 항gp 100:154 TCR PBL|유전학적: 항MART - 1 F5 TCR PBL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00923195
NCT00753051	클로자핀(CLZ) 저항성 조현병 치료 CLZ + 할로페리돌 대 CLZ + 전기경련 요법(ECT) 비교	조현병	약물: 클로자핀+할로페리돌|약물: 클로자핀, 전기경련 요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00753051
NCT03996018	동시 HIV 및 헤르페스바이러스 감염에 대한 T 세포 반응	HIV|HIV 감염	기타: T 세포 림프구 반응	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03996018
NCT00499070	치료에 반응하지 않는 혈구감소증이 있는 젊은 환자의 면역 기능 평가	선천성 각화증|콴코니 빈혈|골수이형성 증후군|피어슨 골수-췌장 증후군|슈와치 댄-다이아몬드 증후군	유전학적: 중합효소 연쇄 반응|기타: 유세포 분석|기타: 면역학적 기법|절차: 생검	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00499070
NCT03139370	진행성 암이 있는 HLA - DPB1*04:01 양성 성인에서 MAGE - A3/A6 T 세포 수용체 조작 T 세포(KITE - 718)의 안전성 및 유효성	고형 종양	약물: KITE - 718|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈|장치: MAGE - A3/A6 스크리닝 시험	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03139370

도면20p

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04135092	단일 환자 프로토콜: 관여성 암 환자의 동연맨이 신생항원에 반응하는 T 세포 수용체를 발현하도록 유전자 조작 자가 T 세포 투여와 펨브롤리주맙 투여를 사용한 2단계 연구		생물학적: 개별 환자 TCR 형질전환 PBL|약물: 사이클로스파마이드|약물: 플루다라빈|약물: 알데스류킨|약물: 펨브롤리주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04135092
NCT03709706	단독으로 또는 펨브롤리주맙과 병용하여 NY - ESO - 1/LAGE - 1a 양성 진행성 NSCLC에 특이적인 자가 T - 세포를 사용하는 준비 면역요법 연구	신생물	약물: 레테레스간 오토류셀|약물: 펨브롤리주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03709706
NCT02820259	간 이식 환자를 위한 타크로리무스 당도 농도의 최적 약물 모니터링(STABILE)	타크로리무스의 당도 농도	약물: 타크로리무스	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02820259
NCT04806347	아동 및 청소년의 혈액 질환에 대한 관련 또는 비관련 기증자로부터의 알파/베타 T 세포 고갈 조혈 줄기 세포 이식	혈액 질환	생물학적: TCRα/β+/CD19+ 고갈 조혈 줄기 세포(HSC) 이식편|장치: CliniMACS® 시스템	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04806347
NCT04746209	TCR 알파 베타/CD19가 고갈 HCT 후 블리나투모맙	B 세포 급성 림프모구성 백혈병|B - 세포 아동 급성 림프모구성 백혈병|B 세포 ALL, 아동	장치: 알파/베타 T 세포 및 B 세포 고갈 HCT|약물: 블리나투모맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04746209
NCT02870244	조작된 림프구를 사용한 긴행성 특색종에 대한 입양 T 세포 면역요법	특색종	생물학적: 복용량 증가	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02870244
NCT03615144	알치 또는 불알치, 관련 또는 비관련 기증자로부터 비악성 혈액학적 장애가 있는 환자를 위한 CliniMACS 시스템을 사용한 TCR 알파 베타 T 세포 및 CD19 B 세포 고갈 말초 혈액 줄기 세포 이식	비악성 혈액학적 장애	약물: 멜팔란|약물: 티오테파|약물: 플로파라빈|약물: 플루다라빈|약물: 항흉선세포 글로불린(토끼)(ThymoglobulinÂ ®)|절차: CliniMACS 시약	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03615144
NCT03236558	제1형 당뇨병에서 휴신의 역할.	제1형 당뇨병	절차: 혈액 채취	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236558
NCT03603002	폐암에서 정위 방사선 치료 후 생리학적 및 면역학적 반응	비소세포폐암 1기	진단 시험: SABR 후 생검	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03603002
NCT02508038	소아 혈액학적 악성종양 및 고형 종양에 대한 알파/베타 CD19+ 고갈 반수체 이식 + 조혈자	급성 골수성 백혈병|급성 림프모구성 백혈병|호지킨 림프종|비호지킨 림프종|골수이형성 증후군|골수증식 증후군|횡문근육종|유잉 육종|뇌사 신경외배엽 종양|골육종|신경모세포종	절차: TCRα/β+/CD19+ 고갈 반수체 HSCT|약물: 플레드로네이트	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508038

도면20q

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT03250325	윤활막 육종이 있는 환자의 TBI - 1301(NY - ESO - 1 T 세포 수용체 유전자 형질도입 자가 T 림프구)에 대한 연구	윤활막 육종	생물학적: TBI - 1301| 약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03250325
NCT02040337	제1형 당뇨병의 T 세포 서열분석	제1형 당뇨병| 제2형 당뇨병		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02040337
NCT03422224	신장 이식에서 동종작용 T 세포 수용체 레퍼토리	신장 이식 거부| 면역 레퍼토리| 이식; 합병증, 거부| 동종작용	진단 시험: 혼합성 림프구 반응	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422224
NCT01218867	전이성 암이 있는 환자를 위한 VEGFR2를 표적화하는 CAR T 세포 수용체 면역요법	전이성 암| 전이성 흑색종| 신장암	생물학적: 항VEGFR2 CAR CD8 + PBL| 약물: 사이클로포스파마이드| 생물학적: 알데스류킨| 약물: 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01218867
NCT01586403	흑색종 환자에서 유전자 조작 림프구 이식	흑색종	생물학적: 용량 1| 생물학적: 용량 2| 생물학적: 용량 3| 생물학적: 용량 4	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01586403
NCT00087594	메타돈 유지 치료 프로그램에 등록된 만성 C형 간염(CHC)이 있는 환자에서 코페거스(리바비린)와 병용한 PEGASYS(페그인터페론 알파-2a(40KD))에 대한 연구.	C형 간염, 만성	약물: 페그인터페론 알파 - 2a [Pegasys]| 약물: 리바비린	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087594
NCT04526509	NY - ESO - 1 및/또는 LAGE - 1a 양성 진행성 고형 종양에서 인간 차세대 조작 T 세포의 안전성과 최초 투여량을 평가하기 위한 마스터 프로토콜	신생물	약물: GSK3901961| 약물: GSK3845097| 약물: 플루다라빈| 약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04526509
NCT03745326	HLA - A*11:01 환자에서 돌연변이 RAS의 G12D 변종을 인식하는 쥐과 T 세포 수용체로 형질도입된 말초 혈액 림프구 투여	위장암| 췌장암| 위암| 결장암| 직장암	약물: 사이클로포스파마이드| 약물: 플루다라빈| 약물: 알데스류킨| 생물학적: 항KRAS G12D mTCR PBL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03745326
NCT03190941	HLA - A*11:01 환자에서 돌연변이 RAS의 G12V 변종을 인식하는 쥐과 T 세포 수용체로 형질도입된 말초 혈액 림프구 투여	췌장암| 위암| 위장암| 결장암| 직장암	약물: 사이클로포스파마이드| 약물: 플루다라빈| 생물학적: 항KRAS G12V mTCR PBL| 약물: 알데스류킨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03190941
NCT02390739	인간 타이로글로불린을 인식하는 쥐과 T 세포 수용체로 형질도입된 말초 혈액 림프구를 갑상선암을 발현하는 타이로글로불린이 있는 환자에게 투여	전이성 갑상선암	약물: 알데스류킨| 약물: 플루다라빈| 약물: 사이클로포스파마이드| 생물학적: 항타이로글로불린 mTCR PBL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390739
NCT04364828	코로나19 숙주의 NGS 진단 - 질환 진행 과정과 관련된 유전학적 원인	코로나 - 19	유전학적: 전체 게놈 분석| 유전학적: T - 세포 수용체(TCR) 레퍼토리| 유전학적: SARS - CoV - 2 바이러스 구성	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04364828
NCT03145545	알파/베타 T 및 CD19+ 고갈 PBSC를 사용한 확장 액세스 프로토콜	백혈병| 골수 부전 증후군| 면역 결핍	장치: CliniMACS 장치를 사용한 알파/베타 T 및 CD19+ 세포 고갈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03145545

도면20r

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02277522	호지킨 림프종에 대한 CD19 재지향 자가 T 세포	이용 가능한 치료적 치료 옵션이 없고 예후가 제한된 호지킨 림프종	생물학적: RNA 형CD19 CAR T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277522
NCT00085930	신경모세포종 환자에게 GD - 2 특이적 키메라 T 세포 수용체를 발현하는 혈액 T-세포 및 EBV 특이적 CTL	신경모세포종	생물학적: EBV 특이적 CTL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085930
NCT01583686	전이성 암 환자를 위한 메조텔린을 표적화하는 CAR T 세포 수용체 면역요법	자궁경부암|췌장암|난소암|중피종|폐암	약물: 플루다라빈|생물학적: 항메조텔린 키메라 T 세포 수용체(CAR) 형질도입 말초 혈액 림프구(PBL)|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 알데스류킨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01583686
NCT02748902	손의 일반적인 사마귀에 대한 인체놀 메부테이트 0.05% 겔의 효능 및 안전성에 대한 탐색적 연구.	보통 사마귀|일반적인 사마귀	약물: 인체놀 메부테이트 0.05% 겔	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02748902
NCT03733249	BP - 004 임상 연구에 등록된 환자에 대한 장기 추적 연구	급성 림프모구성 백혈병|백혈병, 급성 골수성(AML), 아동|림프종, 비호지킨|골수이형성 증후군|원발성 면역결핍|빈혈, 역형성|혈색소증|혈구감소증|판코니 빈혈|다이아몬드 블랙팬 빈혈|지중해빈혈|빈혈, 낫적혈구	약물: 리미두시드|생물학적: 리보겐테클루셀	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03733249
NCT03639844	BPU004 연구에 부적격한 비악성 질환이 있는 소아과 환자에서 줄기 세포 이식 후 주입된 BPX - 501 T 세포	혈러 증후군|유전성 대사 장애|리소좀|저장 장애|이염색성 백질이영양증|선천성 대사 이상	생물학적: 리보겐테클루셀|약물: 리미두시드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639844
NCT01747486	CD19 재지향 자가 T 세포의 용량 최적화 시험	재발성 또는 불응성 CLL(3차) 또는 SLL이 있는 성인 환자	생물학적: CART - 19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01747486
NCT02624258	불응성 또는 재발성 호지킨 림프종이 있는 환자에서 비바이러스성 RNA 재지향 자가 T 세포에 대한 준비 연구	호지킨 림프종	생물학적: CD19 RNA 재지향 자가 T 세포(RNA CART19 세포)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624258
NCT04640987	T - allo10 세포 애드백이 있는 아동 및 성인의 알파 베타 세포 고갈 후 기증자로부터의 줄기 세포 이식	혈액학적 질환	생물학적: 동종이계 줄기세포 이식|장치: CliniMACS Prodigy System|약물: T - allo10 세포 애드백	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04640987

도면20s

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT03017131	재발성 또는 불응성 난소암, 원발성 복막암 또는 나팔관암이 있는 환자 치료에서 유전자 변형 T 세포 및 데시타빈	재발성 나팔관암종|재발성 난소암종|재발성 원발성 복막암종	생물학적: 알데스류킨| 약물: 사이클로포스파마이드| 약물: 데시타빈| 생물학적: 유전자 조작 NY - ESO - 1 - 특이적 T 림프구| 기타: 실험실 바이오마커 분석	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03017131
NCT01154387	신장 이식 거부를 예방하기 위한 TOL101 유도 대 항흉선세포 글로불린의 안전성 및 유효성 평가	말기 신장 질환|신장 이식	약물: 항흉선세포 글로불린| 약물: TOL101| 약물: 스테로이드| 약물: 타크로리무스| 약물: 마이코페놀레이트 모페틸(MMF)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01154387
NCT01551043	Allo CART - 19 프로토콜	급성 림프모구성 백혈병	생물학적: CART - 19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551043
NCT03336567	암 치료를 위한 세포 및 유전자 치료법(CGT)에 대한 인식	신생물	기타: 전화 면접	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336567
NCT04558736	중증 역형성 빈혈에 대한 반수체 HCT	역형성 빈혈|골수 부전 증후군|선천성 각화증	약물: 항흉선세포 글로불린(토끼)| 약물: 플루다라빈| 약물: 사이클로포스파마이드| 약물: 메스나| 약물: G - CSF| 방사선: 총 림프 방사선 조사(TLD)| 장치: CliniMACS| 생물학적: HPC, A 주입| 생물학적: CD45RA 고갈 DLI	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04558736
NCT00852527	VA의 외상성 뇌 손상(TBI) 임상 알림의 평가 및 종합 TBI 평가(CTBIE)	외상성 뇌 손상		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00852527
NCT03587376	JNJ - 54861911(아타메세스타트)로 이전에 치료받은 참가자의 T 세포 반응 특성 규명	알츠하이머병	약물: 아타메세스타트	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587376
NCT02588612	NY - ESO - 1 양성 진행성 비소세포폐암(NSCLC)에서 레테레스진 오토류셀 조작 T 세포	신생물	약물: 레테레스진 오토류셀(GSK3377794)| 약물: 사이클로포스파마이드| 약물 : 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588612
NCT03634683	간 이식 후 재발성 HBV 관련 간세포암종이 있는 환자에서 LioCyx 연구	재발성 간세포암종	생물학적: LioCyx	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03634683
NCT01700192	집 먼지 진드기로 인한 알레르기성 비염/비결막염이 있는 아동 및 성인에 대한 SCH 900237/MK - 8237의 효능 및 안전성 연구(P05607)	비염, 알레르기성, 사계절| 비염, 알레르기, 비계절성	생물학적: MK - 8237 정제| 생물학적: 위약 정제| 약물: 구조 약물: 자가 주사 가능한 에피네프린| 약물: 구조 약물: 로라타딘 정제| 약물: 구조 약물: 올로파타딘 안약| 약물: 구조 약물: 모메타손 푸로에이트 비강 스프레이	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700192
NCT03912831	재발성/불응성 HPV16+ 암이 있는 HLA - A*02:01+ 성인에서 KITE - 439의 안전성 및 유효성	인간 유두종바이러스(HPV) 16+ 재발성/불응성 암	약물: KITE - 439| 약물: 사이클로포스파마이드| 약물: 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03912831
NCT04245124	경미한 외상성 뇌 손상에 대한 인지 향상 기술의 검증	경미한 외상성 뇌 손상	기타: 전략적 기억 고급 추론 훈련| 기타: 전통적 인지 재활	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04245124
NCT04402892	코로나 - 19: SARS - CoV - 2 특이적 메모리 B 및 T - CD4+ 세포	코로나 - 19| SARS - CoV - 2 감염	기타: 매회 혈액 35ml, 5튜브 LITHIUM HEPARINATE(입원 환자)| 기타: 혈액 35ml, 매회 5튜브 LITHIUM HEPARINATE(완치 환자)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04402892

도면20t

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02055521	혈관화된 복합 동종이식편의 내성 징후 검색	손 및 얼굴 동종이식	절차: 혈액 샘플, 생검	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02055521
NCT04650724	BCMA 키메라 항원 수용체를 표적화하는 T 세포 주입의 임상 연구	다발성 골수종	약물: BCMA 키메라 항원 수용체를 표적화하는 T 세포 주입제	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04650724
NCT01982890	시간 경과에 따른 정상 대상체에서 말초혈액으로부터의 텔로미어 및 T 세포 수용체 절제 원(TREC)	건강한 대조군에서 텔로미어 길이	기타: 제어	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01982890
NCT04858828	진행성 NSCLC에서 일선 면역화학요법의 유효성에 대한 예측 분자 마커에 대한 조사	바이오마커		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04858828
NCT04447053	SLE에서 순차적 벨리무맙 및 T 세포 기반 요법	전신 홍반 루푸스	약물: 벨리무맙 주사제 [벤리스타]	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04447053
NCT03649529	GPA - TriMAR - T 세포 요법을 사용한 악성 흑색종 치료	악성 흑색종	생물학적: GPA - TriMAR - T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03649529
NCT02770820	신규 진단 또는 재발성 급성 골수성 백혈병이 있는 환자 치료에서 실험실에서 처리된(중앙 기억/나이브) CD8+ T 세포	급성 골수성 백혈병|EBV 양성 신생물 세포 존재|HLA-A*0201 양성 세포 존재|골수 유핵 세포의 5% 미만에 모구|WT1 증가	생물학적: 알데스튜킨|생물학적: 자가 WT1 - TCRc4 유전자 도입 CD8 양성 Tcm/Tn 림프구|기타: 실험실 바이오마커 분석	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02770820
NCT03132792	진행성 HCC의 AFPâ¶œÂ³Â³Â²T	간세포암|AFP 발현 종양	유전학적: 자가 유전자 변형 AFPâ¶œÂ³Â³Â²T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132792
NCT03392545	악성 신경교종에 대한 면역화 및 방사선요법의 병용(InSituVac1)	고등급 신경교종|교모세포종|뇌간의 신경교종|신경교종, 악성	조합 생성물: 병용된 면역 보조제 및 방사선	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03392545
NCT04636047	면역요법을 사용하는 NSCLC의 NGS 기반 종합 게놈 ctDNA 패널	폐암	기타: 유전자 돌연변이 검출 방법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04636047
NCT04494893	ImmuneRACE - 코로나-19 사건에 대한 면역 반응 조치	코로나19		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04494893
NCT04906382	재발성 불일치 복구 결핍 자궁내막암 치료를 위한 티슬레리주맙	린치 증후군|재발성 자궁내막암|재발성 자궁내막 투명세포 선암종|재발성 자궁 체부 암육종|불일치 복구 결핍|재발성 자궁내막암|전이성 자궁내막암	절차: 생검|약물: 카보플라틴|약물: 파클리탁셀|생물학적: 티슬레리주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04906382
NCT00706992	고위험 흑색종 환자를 치료하기 위한 항MART - 1 F5 림프구	흑색종	생물학적: ALVAC - MART - 1 백신|생물학적: MART - 1:26 - 35(27L) 펩티드 백신|생물학적: 알데스튜킨|생물학적: 자가 항MART - 1 F5 T 세포 수용체 유전자 조작 말초 혈액 림프구|생물학적: 불완전 프로인트 보조제	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00706992

도면20u

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04201873	수술로 접근 가능한 재발성 교모세포종 치료를 위한 펩브롤리주맙 및 백신(ATL - DC)	재발성 교모세포종	생물학적: 수지상 세포 종양 세포 용해물 백신 | 생물학적: 펨브롤리주맙 | 기타: 위약 투여 | 약물: 폴리 ICLC	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04201873
NCT04692948	재발성/불응성 급성 골수성 백혈병이 있는 환자 치료에서 TAA6 세포 주사	CAR| 급성 골수성 백혈병	기타: 키메라 항원 수용체 T 세포(car - t)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04692948
NCT02636855	적격성 결정을 위한 종양 항원 발현 프로파일링 및 HLA 유형분석을 위한 스크리닝 프로토콜	고형 및 혈액학적 악성종양		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02636855
NCT03409796	글루텐 챌린지 동안 셀리악병의 면역 활성화 및 내성 평가	셀리악병	식이 보조제: 글루텐	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409796
NCT04318964	연조직 육종 치료에서 TAEST16001	연조직 육종	생물학적: TAEST16001 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04318964
NCT00091104	전이성 흑색종이 있는 환자 치료에서 사이클로포스파마이드 및 플루다라빈 후 백신 요법, 유전자 변형 백혈구 주입 및 알데스류킨	흑색종(피부)	생물학적: MART - 1:27 - 35 펩타이드 백신 | 생물학적: 알데스류킨 | 생물학적: 필그라스팀 | 생물학적: 불완전 프로인트 보조제 | 생물학적: 치료용 자가 림프구 | 생물학적: 치료용 종양 침윤 림프구 | 약물: 사이클로포스파마이드 | 약물: 플루다라빈 포스페이트 | 절차: 자가 조혈 줄기 세포 이식 | 절차: 시험관내 치료 말초 혈액 줄기 세포 이식 | 방사선: 전신 방사선 조사	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00091104
NCT00085462	전이성 흑색종이 있는 환자 치료에서 유전자 변형 백혈구 후 인터류킨 - 2 및 백신 요법	흑색종(피부)	생물학적: 알데스류킨 | 생물학적: 필그라스팀 | 생물학적: gp100 - fowlpox 백신 | 생물학적: 치료용 자가 림프구 | 생물학적: 치료용 종양 침윤 림프구 | 약물: 사이클로포스파마이드 | 약물: 플루다라빈 포스페이트	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085462
NCT01284504	결장암에서 수술 전후 염증 반응에 대한 세레콕시브의 효과	결장직장암| 결장암	약물: 세레콕시브 | 기타: 위약	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01284504

도면20v

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02408016	II 내지 IV기 비소세포폐암 또는 종괴종이 없는 환자 치료에서 유전자 변형 T 세포	악성 종괴종|HLA-A*0201 양성 세포 존재|재발성 비소세포폐암종|재발성 흉막 악성 종괴종|III기 비소세포폐암 AJCC v7|IIA기 흉막 악성 종괴종 AJCC v7|IIIA기 비소세포폐암 AJCC v7|IIIB기 비소세포폐암 AJCC v7|IV기 비소세포폐암 AJCC v7|IV기 흉막 악성	생물학적: 알데스류킨|생물학적: 자가 WT1-TCRc4 유전자 형질도입 CD8 양성 Tcm/Tn 림프구|약물: 사이클로포스파마이드|기타: 실험실 바이오마커 분석|절차: 치료적 전동맥 수술	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02408016
NCT01370213	급성 골수성 질환에서 NK 세포 기반 비골수파괴 이식	급성 골수성 백혈병|골수이형성 증후군	약물: 준비 요법|생물학적: NK 세포|약물: 인터류킨-2|생물학적: CD34 이식편/항흉선세포 글로불린|생물학적: 가공자 TCR 1&2- 고갈 이식편/ATG	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01370213
NCT03453801	백신접종 및 감염에서 CD4+ 기억 표현형, 기억 및 효과기 T 세포의 역할	안종두센터|건강	생물학적: FluzoneA®|생물학적: FluMistA®	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03453801
NCT03156101	R/R ALL 및 림프종 대상체에서 BinD19 치료의 안전성과 효능을 평가하는 임상 연구	재발성 B세포 급성 림프모구성 백혈병|불응성 B세포 급성 림프모구성 백혈병|재발성 불응성 B세포 림프종	생물학적: BinD19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03156101
NCT03265106	아동 R/R ALL 및 림프종 대상체에서 BinD19 치료의 안전성과 유효성을 평가하는 임상 연구	재발성 B 세포 급성 림프모구성 백혈병, 아동|불응성 B세포 급성 림프모구성 백혈병, 아동|재발성/불응성 B세포 림프종, 아동	생물학적: BinD19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03265106
NCT04222595	FluPRINT 연구: LAIV에 대한 면역 및 관사 반응의 특성 규명	면역화	기타: Fluenz Tetra 비강 스프레이 현탁액	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04222595
NCT02571166	HSV-2 혈청양성 성인에서 HSV529 백신	단순 포진 바이러스 2	생물학적: HSV529|약물: 할아사탈로버	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02571166

도면20w

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT01640301	기증자 줄기 세포 이식으로 이전에 치료된 고위험 재발성 급성 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군 또는 만성 골수성 백혈병이 있는 환자 치료에서 실험실에서 처리된 T 세포	재발성 성인 급성 골수성 백혈병 | 재발성 소아 급성 골수성 백혈병 | 2차 급성 골수성 백혈병 | 요법 관련 급성 골수성 백혈병 | 기증자 조혈 세포 이식 수증자 | HLA - A* 0201 양성 세포 존재 | 재발성 급성 골수성 백혈병	생물학적: 알데스류킨 | 약물: 사이클로포스파마이드 | 약물: 플루다라빈 포스페이트 | 기타: 실험실 바이오마커 분석 | 생물학적: WT1 감작 동종이계 T 림프구	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01640301
NCT02340845	인간에서 다양한 유형의 암 치료 및 예방을 위한 신약으로서의 브로멜라인, 코모사인	암	생물학적: 브로멜라인 및 코모사인	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02340845
NCT02942173	TCRab/CD19 고갈 Allo - HSCT 후 감염 예방을 위한 CD45RA 고갈 T 세포 주입	백혈병 | 림프종 | 골수이형성 증후군 | GvHD | 기회 감염 | 이식편대 숙주 질환	생물학적: CD45RA 고갈 말초 혈액 단핵 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02942173
NCT04534322	삼중 등급 불응성 다발성 골수종에서 멜팔란 플루페나미드(멜플루펜)에 대한 동정적사용승인 계획	재발성 및/또는 불응성 다발성 골수종	약물: 멜팔란 플루페나미드 | 약물: 덱사메타손	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04534322
NCT03738228	결절 양성 IB2, II, IIIB기 또는 IVA기 자궁경부암이 있는 환자에서 면역계 활성화 시 화학방사선요법 전 및/또는 이와 병용한 아테졸리주맙	자궁경부선암 | 자궁 선편평암종 | 자궁경부 편평 세포 암종, 달리 지정되지 않음 | IB2기 자궁경부암 AJCC v8 | II기 자궁경부암 AJCC v8 | IIA기 자궁경부암 AJCC v8 | IIA1기 자궁경부암 AJCC v8 | IIA2기 자궁경부암 AJCC v8 | IIB기 자궁경부암 AJCC v8 | IIIB기 자궁경부암 AJCC v8 | IVA기 자궁경부암 AJCC v8	약물: 아테졸리주맙 | 방사선: 근접요법 | 약물: 시스플라틴 | 방사선: 방사선 요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03738228

도면20x

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04877613	MTC 환자에서 GFRâ±4 CAR T 세포	전이성 수질 갑상선암	약물: CART - GFRa4 세포 단일 투여 | 약물: 플루다라빈 | 약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04877613
NCT03369353	염증성 장질환, 세포 요법 및 이식의 정밀 진단(PREDICT 시험)	이식편 대 숙주 질환 | 염증성 장 질환 | 기능성 위장관 장애		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03369353
NCT03365661	QUILT - 3.034: AML에 대한 ALT - 803 이후 비골수파괴 TCRa/b 고갈 Haplo HSCT	고위험 급성 골수성 백혈병 | 치료 관련 급성 골수성 백혈병 | 2차 급성 골수성 백혈병 | 골수이형성 증후군	생물학적: ALT - 803	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03365661
NCT04646837	다중 오믹스 모델 기반 비소세포폐암 환자의 IMFINZI 신보강 요법에 대한 반응 기전	비소세포폐암	약물: 더발루맙 | 약물: 알부민 파클리탁셀 | 약물: 카보플라틴/시스플라틴	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04646837
NCT02617108	자궁경 유착용해술 후 유착 재형성을 예방하기 위한 자궁내 풍선 및 수술 후 에스트로겐 요법	자궁 중격	장치: 폴리 풍선	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02617108
NCT02809560	천식 아동의 염증 세포에서 Cav1 칼슘 채널의 검출	천식	절차: 고장 혈청을 사용한 유도 객담 방법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02809560
NCT03391778	GSK3377794에 노출된 대상체의 장기 추적 조사	신생물	유전학적: GSK3377794(NY - ESO - 1á¶œÃªá µâ¹ T)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391778
NCT02133196	전이성 비소세포폐암이 있는 환자를 위한 T 세포 수용체 면역요법	진행성 비소세포폐암 | 편평 세포 암종 | 진행성 NSCLC | 선편평암종 | 선암종	약물: 알데스류킨 | 약물: 플루다라빈 | 약물: 사이클로포스파마이드 | 생물학적: Young TIL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02133196
NCT03397186	전이성 또는 절제 불가능한 육종이 있는 환자에서 트라벡테딘 투여 후 면역 변화	절액성 지방육종 | 원형 세포 지방육종 | III기 연조직 육종 AJCC v7 | IV기 연조직 육종 AJCC v7 | 전이성 연조직 육종 | 절제 불가능한 연조직 육종	절차: 생검 | 기타: 실험실 바이오마커 분석 | 약물: 트라벡테딘	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03397186

도면20y

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT03849651	혈액학적 악성종양에 대한 나이브 T 세포 고갈 반수체 기증자 조혈 세포 이식에서 추가 기억 T 세포 DLI와 블리나투모맙의 선별된 사용이 있는 TCRαβ+ 고갈 전구 세포 이식편	급성 림프모구성 백혈병(ALL) | 급성 골수성 백혈병(AML) | 골수이형성 증후군(MDS) | NK 세포 백혈병 | 호지킨 림프종 | 비호지킨 림프종(NHL) | 소아 골수단구성 백혈병(JMML) | 만성 골수성 백혈병(CML)	약물: 사이클로포스파마이드 | 생물학적: 플루다라빈 | 약물: 티오테파 | 약물: 멜팔란 | 생물학적: G - csf | 약물: 메스나 | 장치: CliniMACS | 생물학적: ATG(토끼) | 약물: 블리나투모맙 | 생물학적: TCRαβ+ | 생물학적: CD19+ | 생물학적: CD45RA 고갈 DLI	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849651
NCT03953599	B세포 악성종양 환자에서 CD19 - 합성 T 세포 항원 수용체(STAR) - T	B 세포 악성종양	생물학적: CD19 - STAR - T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03953599
NCT00924326	B 세포 림프종이 있는 환자를 위한 CAR T 세포 수용체 면역요법	원발성 종격동 B 세포 림프종 | 미만성 대형 B 세포 림프종 | 여포성 림프종으로부터 형질전환된 미만성 대형 B 세포 림프종 | 외투세포	약물: 플루다라빈 | 약물: 사이클로포스파마이드 | 생물학적: 항분화클러스터 19(CD19) - CAR PBL | 약물: 알데스류킨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00924326
NCT02719405	우유 알레르기 해결에 대한 유아용 조제분유의 영향	우유 알레르기	식이 보조제: 락토바실러스 GG | 식이 보조제: 광범위하게 가수분해된 카제인 포뮬러 | 식이 보조제: 아미노산 포뮬러	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02719405
NCT03118687	인간 면역 프로그램	건강함	기타: 생체검체 및 설문조사 수집	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03118687
NCT01454596	EGFRvIII를 발현하는 악성 신경교종이 있는 환자를 위한 EGFRvIII를 표적화하는 CAR T 세포 수용체 면역요법	악성 신경교종 | 교모세포종 | 뇌암 | 신경교육종	생물학적: 표피 성장 인자 수용체(EGFRv)III 키메라 항원 수용체(CAR) 형질도입 PBL | 약물: 알데스류킨 | 약물: 플루다라빈 | 약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01454596
NCT01209676	진행성 절제 불가능한 흑색종에서 IMCgp100	흑색종 | 진행성 질환 | 절제 불가능	약물: IMCgp100 주사	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209676
NCT03568058	진행성 암이 있는 성인에서 진행성 암 면역요법이 있는 성인에서 맞춤형 면역요법	진행성 암	약물: 맞춤형 백신 | 약물: 펨브롤리주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568058
NCT03551795	악성 고형 종양이 있는 결핵의 종합치료에 관한 임상 연구	악성 고형 종양	생물학적: iNKT 세포 주입	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03551795
NCT01723306	선암종의 2세대 항CEA 디자이너 T 세포에 대한 2단계/준비 연구	전이성 암	유전학적: 유전자 변형 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01723306
NCT02570308	진행성 포도막 흑색종이 있는 환자에서 IMCgp100을 사용한 환자 내 증량 투여 요법에 대한 연구	포도막 흑색종	약물: IMCgp100	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02570308

도면20z

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02776813	재발성 또는 불응성 B 세포 림프종이 있는 대상체에서 ACTR087에 대한 연구	림프종	생물학적: ACTR087| 생물학적: 리툭시맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02776813
NCT04713163	코로나19 백신으로 인한 면역	코로나19	약물: 코로나19 백신	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04713163
NCT03267641	절제된 간세포암종의 임상 궤적에 관한 전향적 코호트 연구	간세포암종		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267641
NCT02135406	다발성 골수종에 대한 CART - 19	다발성 골수종	생물학적: CART - 19 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135406
NCT02546167	다발성 골수종을 위한 CART - BCMA 세포	다발성 골수종	생물학적: CART - BCMA	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546167
NCT02030834	화학요법 재발성 또는 불응성 CD19+ 림프종이 있는 환자에서 TCRz 및 4 신호전달 도메인에 부착된 항CD19를 함유하도록 조작된 재지향 자가 T 세포에 대한 IIa단계 연구	CD19+B 세포 림프종이 있는 비호지킨 림프종(NHL) 환자	생물학적: CART - 19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030834
NCT02711696	셀리악병을 대상으로 제한된 글루텐 오염 제거 식단의 효과에 대한 부작위 임상 시험 [GluCED]	셀리악병	행동: GCED, 글루텐 오염 제거 식단	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02711696
NCT03093688	진행성 고형 종양 환자에서 iNKT 세포 및 CD8+ T 세포 주입에 대한 임상적 안전성 및 유효성 연구	비소세포폐암| 소세포폐암| 췌장암| 간세포암종| 위암| 신장세포암종	생물학적: iNKT 세포 및 CD8+ T 세포 주입	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093688
NCT02681302	이식 후 재발 위험이 높은 환자에서 자가 조혈 줄기 세포 이식 후 관문 억제	다발성 골수종| 림프종	약물: 이필리무맙| 약물: 니볼루맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681302
NCT02840110	ACTR T 세포 생성물로 치료된 대상체에 대한 장기 추적 연구	B 세포 림프종| 다발성 골수종| 고형 종양|HER - 2 단백질 과발현	기타: ACTR T 세포 생성물	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02840110
NCT00622232	VRX496 - USA - 05 - 002 시험에 참여한 대상체를 위한 롤오버 연구	HIV 감염	유전학적: VRX496 형질도입 자가 CD4 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00622232
NCT03921047	기증자 줄기 세포 이식을 받는 급성 골수성 백혈병 환자의 T 세포 레퍼토리 특성 규명	급성 골수성 백혈병	절차: 생체시료 채취| 기타: 실험실 바이오마커 분석	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03921047
NCT02333760	위스코드-알드리치 증후군에 대한 조혈 줄기 세포 유전자 요법의 장기 안전성 추적 조사	위스코드-알드리치 증후군	유전학적: WASP 렌티바이러스 벡터로 형질도입된 자가 CD34+ 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333760
NCT03515551	진행성 NY - ESO - 1 및/또는 LAGE - 1A 양성 암에서 IMCnyeso의 안전성 및 유효성	진행성 고형 종양 선택	약물: IMCnyeso	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515551
NCT01921036	심장 재활에서 복합 운동 훈련이 운동 능력에 미치는 영향	관상 동맥 질환	절차: 전통적인 심장 재활| 절차: 복합 운동	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01921036
NCT04556474	[미국 FDA의 승인 또는 허가를 받지 않은 기기의 시험]			https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04556474
NCT00004178	암이 있는 환자 치료에서 유전자 요법	암	생물학적: 치료용 자가 림프구	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004178

도면20aa

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04783038	다발성 골수종 환자의 환자 보고 QOL 및 면역력에 대한 원거리 Reiki 의 영향 결정	다발성 골수종|자가 줄기 세포 이식	기타: 원거리 Reiki | 기타: 가짜 거리 Reiki	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04783038
NCT02661659	1차 화학요법 후 진행이 없는 절제 불가능한 악성 흉막 중피종 환자에서 유지 다중펩타이드 백신(S - 588210)의 Ib단계 시험	악성 흉막 중피종(MPM)	생물학적: 다중펩타이드 백신 S - 588210	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661659
NCT01211262	악성 흑색종에서 이중특이적 표적화 생물학적 IMCgp100의 내약성을 평가하기 위한 연구	악성 흑색종	약물: IMCgp100	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01211262
NCT01036399	재발성/불응성 말초 T세포 림프종(PTCL)이 있는 환자에서 레날리도마이드(Revlimid)에 대한 연구	말초 T 세포 림프종	약물: 레날리도마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01036399
NCT04790409	일반적이지 않은 돌연변이가 있는 진행성 NSCLC에서 안로티닙과 병용한 신틸리맙	폐암	약물: PD - 1 억제제 및 알로티닙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04790409
NCT02244450	중증 복합 면역결핍에 대한 일반화된 신생아 스크리닝	중증 복합 면역결핍, 비정형	생물학적: SCID 검사	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02244450
NCT03559803	국소 진행성 자궁경부암의 면역반응 모니터링에 관한 전향적 연구	자궁경부암	약물: 시스플라틴	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559803
NCT02702427	동종이계 줄기 세포 이식 후 바이러스 특이적 면역요법	거대세포바이러스 감염|아데노바이러스 감염	생물학적: 바이러스 특이적 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02702427
NCT01884168	유전자 발현 프로파일링 및 면역학적 메커니즘에 대한 연구가 면역요법의 반응에 영향을 미친다	악성 종양	생물학적: Dc - CIK 면역요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01884168
NCT02941744	임상 시험: 흑색종 거대전이 절제 후 보조제 저용량 이필리무맙 + 니볼루맙	IIIC기 피부 흑색종|IV기 피부 흑색종	약물: 니볼루맙| 약물: 이필리무맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941744
NCT00019136	난소 상피암 환자 치료에 있어서 유전자 요법 및 생물학적 요법	난소암	생물학적: MOv - 감마 키메라 수용체 유전자| 생물학적: 알데스류킨| 생물학적: 치료 동종이계 림프구	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019136
NCT02472704	림프모구성 장염 및 의심되는 셀리악병: 글루텐 대 위약	셀리악병|비셀리악 글루텐 감도	식이 보조제: 글루텐 챌린지| 식이 보조제: 위약 챌린지	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02472704
NCT03541083	성인의 전구체 B 급성 림프모구성 백혈병의 진단계 및 공고 요법에 추가된 블리나투모맙.	ALL, 성인	약물: 블리나투모맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03541083
NCT01050296	고형 종양의 분자 분석	소아 고형 종양		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01050296
NCT04411043	전림프모구성 백혈병 T의 관측소	전림프모구성 백혈병|T 세포 백혈병	행동: 분자 특성화	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04411043
NCT00341146	비인두암종의 분자유전학적 연구: NCP 감수성의 특성 규명 유전자	비인두암종		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00341146
NCT03709719	고위험 B세포 전구체 급성 림프모구성 질환에 대한 블리나투모맙 백혈병	급성 림프모구성 백혈병, 성인 B세포	약물: 블리나투모맙 주사	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03709719
NCT04729452	SARS - CoV - 2에 대한 면역 반응의 특성 규명	코로나19	기타: 혈액 검사	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04729452

도면20ab

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02980146	결장직장암에서 TIL의 생물학에 대한 종양 세포의 HLA - E 파형별의 영향	결장직장암	기타: 비개입적 연구	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02980146
NCT03166878	재발성 또는 불응성 CD19+ 백혈병 및 림프종이 있는 환자에서 UCART019를 평가하는 연구	B 세포 백혈병|B 세포 림프종	생물학적: UCART019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03166878
NCT03038334	알츠하이머병이 있는 경우 환자의 인지 개선을 위한 마그네슘 설페이트	알츠하이머병	식이 보조제: 황산마그네슘	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03038334
NCT03644043	주기 아밀로이드 스캔 EEG 연구	알츠하이머병|경두 자력|경도 인지 손상	장치: EEG 스캔	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03644043
NCT03038282	알츠하이머병 환자의 인슐린 저항성에 대한 크롬의 영향	알츠하이머병	식이 보조제: 크롬 피콜리네이트|기타: 개별 운동	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03038282
NCT00172666	류마티스 관절염(RA) 및 전신 홍반 루푸스(SLE)의 미끼 수용체 3(DcR3) 다형성	류마티스 관절염|전신 홍반 루프스		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00172666
NCT02889861	IMCgp100 - 401 폴오버 연구	악성 흑색종	약물: IMCgp100	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02889861
NCT02102893	대만에서 위장관-췌장 신경내분비 종양	이 연구에는 600명의 GEP - NET 환자가 포함될 계획임.		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02102893
NCT03209245	노인 환자의 겹 연자 진드기 주사 면역요법.	노인 환자의 알레르기 항원 면역요법	생물학적: 순수 진드기|기타: 피부 주사|진단 시험: 알레르기 항원 특이적 IgE 모니터링|진단 시험: 알레르기 항원 특이적 IgG4 모니터링	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03209245
NCT01384201	위 장암 및 신생물의 공초점 내시경 검사 결과	위장화생		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01384201
NCT03523429	PET18EMA - BLIN - 01/PET0690 14(BLIN - 01)	림라텔파아 염색체 - 음성 또는 BCR - ABL - 음성, CD19 - 양성 ALL	약물: 블리나투모맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523429
NCT00396695	과상성 거역의 신경면역학적 모델	스트레스 장애, 와상후	검사: 혈액 검사	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00396695
NCT04908514	환상 견선 환자이 있는 대상체의 안전성, 내약성 및 유효성을 평가하기 위한 임상 시험	환상혈 견선	약물: ADX - 629	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04908514
NCT02590328	중증 복합 면역결핍에 대한 선별아 스크리닝	중증 복합 면역결핍|선별아 스크리닝		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02590328
NCT00924287	관아성 암 치료를 위해 Anti - Her - 2 세포를 사용한 유전자 요법	관아성 암	약물: 사염관내 종양 반응성, 키메라 T 세포 수용체(CAR) 유전자 형질도입 PBL + IV 알테스프린|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈|약물: 메스나	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00924287
NCT03088904	인플루엔자 백신 접종에 대한 반응의 유전학적 및 환경적 요인	인플루엔자|건강	생물학적: FluMist® 4가|생물학적: Fluzone® 4가 백신	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088904
NCT04262466	단일 제제 및 관문 억제제와 병용한 IMC -F106C의 안전성 및 유효성	진행성 고형 종양 신택	약물: IMC - F106C|약물: 형F(DL)1	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04262466
NCT01231841	중증 역형성 림형 환자 치료의 1차 요법인 항흉선세포 글로불린과 사이클로스포린	역형성 림형	약물: 사이클로스포린|생물학적: 항흉선세포 글로불린	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231841

도면20ac

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT01207388	B 전구체 급성 림프모구성 백혈병 백혈병(ALL)의 최소 잔존 질환이 있는 환자를 대상으로 한 블리나투모맙(MT103)의 확증 2단계 연구	B세포 급성 림프모구성 백혈병	약물: 블리나투모맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01207388
NCT04622423	간 전이에 대한 고급 요법	췌장관선암종(PDAC)|결장직장암(CRC)|간 전이	기타: 관찰연구	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04622423
NCT04034225	전이성/재발성 SCCHN의 관문 억제제 치료에 SNS - 301의 추가	두경부 편평 세포 암종	약물: SNS - 301|약물: 셀트볼리주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034225
NCT01020396	세균성 질염 치료에 있어 메트로니다졸 겔 0.75%의 생물학적 동등성	세균성 질염	약물: 메트로니다졸	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01020396
NCT01906632	악성 종양의 유전자 발현 프로파일링으로 DC - CIK 면역요법의 치료 반응 예측	악성 종양	생물학적: DC - CIK 면역요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01906632
NCT03325465	두경부 편평 세포 암종에 대한 선호장 수술 전 보조적 셀트볼리주맙 + 에파카도스타트	두경부 편평 세포 암종	약물: 셀트볼리주맙|약물: 에파카도스타트	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325465
NCT00894842	조현병이 있는 환자의 산경인자 강화제에 대한 연구	조현병	약물: 프레그네놀론|약물: 위약	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00894842
NCT04337515	줄기 세포 이식 시 알파/베타 T 세포 고갈을 위해 CLINIMACSÂ®를 사용한 타당성 연구	이식편 대 숙주 질환|이식편 대 숙주 질환	장치: CliniMacsÂ®	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04337515
NCT03397355	폐 결절 생검 전후의 종양 관련 바이오마커 변화 모니터링.	폐암		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03397355
NCT03070392	전행성 호도막 흑색종에 대한 IMCgp100과 연구자 선택의 안전성 및 유효성 비교	호도막 흑색종	생물학적: IMCgp100|약물: 다카르바진|생물학적: 이필리무맙|생물학적: 셀트볼리주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070392
NCT04206943	ALL 및 NHL에서 CD19 특이적 키메라 항원 수용체 양성 T 세포(CAR - T)에 대한 연구	급성 림프모구성 백혈병|비호지킨 림프종	생물학적: Car - T 세포 요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04206943
NCT04406272	화학적으로 접근 가능한 재발성/전행성 GBM의 VB - 111	교모세포종|재발성 교모세포종	약물: VB111|절차: 수술|기타: 위약|약물: 베바시주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04406272
NCT04691713	전행성 CD276+ 고형 종양이 있는 환자를 위한 CD276 CAR - T	CAR|고형 종양	약물: 표적화 CD276 자가 키메라 항원 수용체 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04691713
NCT04691349	아동의 r/r 악성 종양을 위한 CAR - T	CAR - T|아동만|악성 종양	약물: CAR - T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04691349
NCT03132922	다종양을 위한 MAGE - A4¶¤Â¹Â²Â³Â⁴T	요로 방광암|흑색종|두경부암|난소암|비소세포폐암|식도암|위암|활막육종|절제성 원형세포 지방육종|위식도 접합부	유전학적: 자가 유전자 변형 MAGE - A4¶¤Â¹Â²Â³Â⁴T 세포|방사선: 개선형 방사선과 결합된 자가 유전자 변형 MAGE - A4c1032T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132922
NCT02370212	간격 훈련과 크레아틴이 상능 및 호도당 내성에 미치는 영향	건강함	식이 보조제: 크레아틴|식이 보조제: 위약|기타: 고강도 간격 훈련	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370212

도면20ad

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04405154	국소 진행성 두경부암에 대한 화학방사선 요법과 칼텔리주맙 병용에 대한 연구	두경부 신생물	생물학적: 칼텔리주맙|약물: 시스플라틴|방사선: IMRT 또는 VMAT	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04405154
NCT00871481	전이성 흑색종 환자 치료에 실험실에서 처리한 T 세포 및 이필리무맙	재발성 흑색종|IV기 흑색종	생물학적: 이필리무맙|약물: 사이클로포스파마이드|절차: 생검|생물학적: 알데스류킨|기타: 면역조직화학 염색 방법|유전학적: 중합효소 연쇄 반응|기타: 면역효소 기법|생물학적: 치료적 세포독성 T 림프구	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00871481
NCT01077531	류마티스 관절염에 대한 GSK2136525 반복 투여의 안전성, 약력학 및 약동학	관절염, 류마티스	약물: 오텔릭시주맙|약물: 일치 위약	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077531
NCT03619551	조기 진단된 SCID 영아의 조건화	SCID	약물: 부설판|장치: TCRÍ±Ì²+/CD19+ 고갈을 위한 세포 처리	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03619551
NCT04844489	면역이 저하된 사람들의 SARS - CoV - 2 변종에 대한 체액 반응 및 코로나 - 19 백신 접종 후 세포 반응에 대한 연구	자가면역 또는 자가염증성 질환|HIV|다발성 경화증|고형 종양 또는 암|고형 장기 이식	기타: SARS - CoV - 2 변이체에 대한 체액 반응 및 코로나 - 19 백신 접종 후 세포 반응 연구를 위한 혈액 검체	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04844489
NCT01863888	다발성 경화증이 있는 환자의 혈액 내 면역 세포 하위 집합에 대한 테리플루노마이드의 효과	다발성 경화증	약물: 테리플루노마이드 HMR1726|약물: 폴레스티라민|약물: 숯	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863888
NCT01430390	B 세포 악성종양의 CD19 항원을 유전적으로 표적화하는 시험관내 확장된 동종이계 엡스타인-바 바이러스 특이적 세포독성 T 림프구(EBV-CTL)	급성 림프모구성 백혈병|림프종	생물학적: 생물학적/유전자 변형 T 세포|약물: 사이클로포스파마이드 기반 화학요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01430390
NCT03335605	공통 가변 면역 결핍증 진단 개선	CVI - 공통 가변 면역결핍증		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03335605
NCT03340155	피부질환에 대한 광(화학)요법의 기전	건선|피부 T 세포 림프종|림프 증식성 질환|습진|편평태선|소양증|가려움증|다형성 가벼운 발진|이식편 대 숙주병|비만세포증|백반증	기타: 광(화학)요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03340155
NCT04523376	혈색소병증에 대한 TCRab 고갈을 이용한 준비 연구 PBSCT	낫적혈구 질병|지중해빈혈 주요	장치: CliniMACS	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04523376
NCT00113464	원발성 면역결핍증이 있는 유아를 위한 신생아 선별검사 개발	면역계 질환		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00113464
NCT04913519	남성형 탈모증(AGA)이 있는 남성 대상체에서 TDM - 105795 국소 용액에 대한 1단계 연구	탈모증, 남성형	약물: TDM - 105795|약물: 위약	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913519
NCT01355965	자가 제지향 RNA Meso - CIR T 세포	악성 흉막 중피종	생물학적: 자가 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01355965

도면20ae

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02319226	인간의 내성 및 GvHD에 대한 면역 바이오마커에 대하여	골수 이식(이식편 대 숙주 질환) 조혈 줄기 세포 이식	기타: HLA 동일 형제자매 기증자로부터의 이식	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319226
NCT01440413	국소 유방암의 항종양 면역 반응에 기초한 신보강 화학요법 반응에 관한 연구	유방암	생물학적: 혈액 및 종양 샘플	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440413
NCT01175239	X 연관 중증 복합 면역결핍증(SCID - X1)에 대한 유전자 요법	X 연관 중증 복합 면역결핍증	유전학적: 자가 불활성화(SIN) 감마레트로바이러스 벡터 pSRS11.EFS.IL2RG.pre 로 형질도입된 자가 CD34+ 세포의 단일 주입	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01175239
NCT03973333	단독 요법 및 아테졸리주맙과의 병용 요법으로 BMC - C103C의 안전성 및 유효성	진행성 고형 종양 샘플	약물: BMC - C103C1 약물: 아테졸리주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03973333
NCT02028819	HIV 감염 치료를 위한 아벨리주맙의 동결적 사용	인간 면역결핍 바이러스(HIV)	약물: 동무테그라비르 소듐 모노하이드레이트	약물: 아벨리주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028819
NCT04195932	혈액성 심장 질환의 면역 위험 요인 조절제로서의 운동	심장 질환	기타: 운동 훈련	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04195932
NCT00560794	B 전구체 급성 림프모구성 백혈병(ALL)과 최소 잔존 질환이 있는 환자를 대상으로 한 BiTE® 블리나투모맙(MT103)의 2단계 연구	급성 림프모구성 백혈병	생물학적: 블리나투모맙(MT103)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00560794
NCT04326751	다발성 편발성 폐암의 진화(진화)	다발성 편발성 폐암 | 폐암 | 비소세포폐암		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04326751
NCT00845416	고위험군에서 중증 복합 면역결핍(SCID)에 대한 신생아 선별검사	중증 복합 면역결핍 | T 세포 림프구감소증		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00845416
NCT03587285	진행성 전립선암 환자를 위한 종양 기억 T 세포(Tcm)와 결합된 호르몬 요법에 대한 공피 연구	전립선 선상돌	생물학적: Tcm+ 고세멜린 아세테이트+ 비칼루타마이드 | 생물학적: Tcm+ 고세멜린 아세테이트+ 아비라테론 아세테이트	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587285
NCT01174875	건강한 결과를 향해 성가포르에서 살장	대사 질환 | 신경 및 정신 건강 상태		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174875
NCT04727151	HER2 양성 고형 종양 치료를 위한 TAC T 세포	HER2 양성 고형 종양	생물학적: TAC01 - HER2	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04727151
NCT03407170	진행성 흑색종(MK - 3475 - 161/KEYNOTE - 161)에서 펨브롤리주맙(MK - 3475)에 대한 반응의 면역학적 결정 요인	진행성 흑색종	생물학적: 펨브롤리주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407170
NCT04864379	고형 종양이 있는 환자에서 항PD - 1 및 RFA의 결합된 맞춤형 신생항원 암 백신에 대한 임상 연구	진행성 악성 고형 종양	생물학적: iNeo - Vac - P011 기타: GM - CSF1 약물: PD - 1 결하: RFA	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04864379
NCT03880279	R/R 거대 B 세포 림프종에서 CD19를 표적화하는 자가 TAC T 세포	림프종, B 세포	생물학적: TAC01 - CD19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03880279
NCT04134325	재발성/불응성 호지킨 림프종에서 CD30.CAR T 세포 요법 후 PD - 1 억제제에 대한 연구	재발성 호지킨 림프종 | 불응성 호지킨 림프종	생물학적: 나볼루맙 | 생물학적: 펨브롤리주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04134325

도면20af

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04354038	난포성 섬유종 폐 악화 동안 숙주 및 박테리아 매커니즘	난포성 섬유종		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04354038
NCT03697824	뉴욕 식도 항원 - 1(NY - ESO - 1) 및/또는 LAGE - 1a를 발현하는 재발성 및 불응성 융합막 육종에서 유전자 조작 T 세포와 항암제를 병용한 안전성, 내약성 및 항종양 활성에 대한 임상 시험	신생물	약물: GSK3377794 | 약물: 펨브롤리주맙 | 약물: 플루다라빈 | 약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03697824
NCT02799901	진행성 흑색종에 대한 니볼루맙 + 방사선요법	흑색종	생물학적: 니볼루맙 | 방사선: 적분할 방사선요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799901
NCT00545493	라스무센 뇌염에서 타크로리무스와 I.V. 면역글로불린의 효능	라스무센 뇌염	약물: 타크로리무스 | 약물: i.v. 면역글로불린	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00545493
NCT03802955	진행성 또는 전이성 고형 종양 및/또는 비호지킨 림프종에 대한 ADG106 연구	고형 종양 | 비호지킨 림프종	약물: ADG106	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03802955
NCT00694551	초기 확정 치료 후 PSA가 상승된 HLA - A2(+) 환자의 폴리 IC - LC 보조제를 갖는 PSMA 및 TARP 펩타이드 백신	전립선암	생물학적: 펩타이드 백신 | 약물: Poly IC - LC	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00694551
NCT03707093	진행성 또는 전이성 고형 종양 및/또는 비호지킨 림프종에 대한 CD137 작용제 ADG106에 대한 연구	고형 종양, 비호지킨 림프종	약물: ADG106	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03707093
NCT04145232	AImmune - 면역요법에 대한 환자의 반응을 예측하고 향상시키기 위해 암의 면역원성 네오에피토프를 식별하는 인공지능 알고리즘.	비소세포폐암 | 신생에피토프 | 신생항원 | 면역요법 | 차세대 서열분석(NGS) | 말초형 신생항원 암 백신	생물학적: 생검(FFPE), 혈액(PBMC) 및 대변 수집	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04145232
NCT03878589	노인의 인지, 옥시토신 및 통증 이해	무릎 골관절염 | 골관절염	약물: 옥시토신(OT) | 약물: 위약(P)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03878589
NCT00785967	탈테그라비르로 치료받은 환자의 면역 반응	HIV 감염	생물학적: 다양한 백신	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00785967
NCT04397900	면역원성 바이러스 에피토프를 확인하기 위해 이전에 입원한 코로나19 회복기 환자의 혈액 수집 연구	SARS - CoV - 2 감염에서 회복된 개인의 기억 CD8 T 세포의 바이러스 에피토프 식별 | 다양한 HLA 유형을 가진 환자의 T 세포가 어떤 SARS - CoV - 2 단백질을 자주 인식하는지 결정		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04397900

도면20ag

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02706392	진행성 ROR1+ 악성종양이 있는 환자 치료를 위한 유전자 변형 T 세포 요법	림프 세포 신생물|악성 고형 신생물|전이성 폐 비소세포암종|전이성 삼중 음성 유방암|재발성 급성 림프모구성 백혈병|재발성 맨틀 세포 림프종|불응성 만성 림프모구성 백혈병|III기 폐 비소세포암 AJCC v7|IIIA기 폐 비소세포암 AJCC v7|IIIB기 폐 비소세포암 AJCC v7|IV기 유방	기타: 실험실 바이오마커 분석|생물학적: ROR1 CAR 특이적 자가 T 림프구	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706392
NCT03904069	FLT3 양성 재발성/불응성 AML에서 FLT3 CAR - T AMG 553의 안전성, 내약성 및 유효성을 평가하는 연구	재발성/불응성 급성 골수성 백혈병	약물: AMG 553	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03904069
NCT02210741	그레이브스병의 말초 혈액 면역 레퍼토리의 차세대 서열분석(NGS)	그레이브스병		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210741
NCT04362293	중증 낙적혈구질환에 대한 저장도 이식	낙적혈구 질환	약물: 하이드록시유레아, 아자싸이오프린, 알렘투주맙, 티오프테파, 저선량 전신 방사선 조사 및 시롤리무스|약물: 하이드록시유레아, 아자싸이오프린, 알렘투주맙, 티오테파, 플레릭사포르, 저선량 전신 방사선 조사, 사이클로포스파마이드 및 시롤리무스	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04362293
NCT01260532	대만의 자가면역 갑상선 질환과 보조자극 분자 및 PPAR 다형성의 연관성	다양한 다형성을 가진 AITd 환자		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260532
NCT00001688	리토나비르, 네비라핀 및 스타부딘 병용 요법을 통해 고도로 활동적인 항레트로바이러스 치료를 받는 HIV - 1 감염 아동의 면역학적 재구성에 대한 파일럿 연구	HIV 감염	약물: 리토나비르|약물: 네비라핀|약물: 스타부딘	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001688
NCT04340401	고위험 직장암을 위한 완전 신보조치료 + SHR1210 및 신생항원 바이오마커 스크리닝 기반	직장암	약물: SHR - 1210|약물: 옥살리플라틴|약물: 카페시타빈|방사선: 강도 변조 방사선 요법|절차: 중직장 전절제	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04340401
NCT00081783	비호지킨 림프종(NHL) 환자를 위한 Xcellerated T CellsTM	비호지킨 림프종	약물: Xcellerated T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00081783
NCT00327496	자가 간세포암종 세포에 대한 종양 용해물 펄스 수지상 세포에 의해 유발된 세포독성	암종, 간세포	생물학적: DC 백신	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00327496

도면20ah

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT01410019	X 연관 중증 복합 면역결핍에 대한 유전자 요법	X연관 중증 복합 면역결핍증	기타: 유전자 전달	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01410019
NCT04065776	저등급 신경교종에서 양성자 요법을 사용한 해마 회피의 평가	신경교종|모형성 성상세포종|필로믹소이드 성상세포종|다형성 황색성상세포종|신경교종|시신경교종|미만성 성상세포종	방사선: 해마회피 양성자 요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04065776
NCT00678886	새로 진단된 제1형 당뇨병(자가면역)이 있는 성인을 위한 오텔릭시주맙 시험: DEFEND - 1	당뇨병, 제1형	생물학적: 오텔릭시주맙 주입 + 의사가 결정한 치료 표준|생물학적: 위약 주입 + 의사가 결정한 치료 표준	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00678886
NCT04422314	ImmuneSense 라임 연구	라임병	진단 테스트: T - Detect 라임	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04422314
NCT04482699	코로나 - 19 - ARDS의 RAPA - 501 - Allo 요법	심각한 코로나19 질환	생물학적: 코로나19의 RAPA - 501 - Allo 기성 요법|기타: 위약	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04482699
NCT04207320	중증 낫적혈구질환 환자를 위한 반수체 조혈 줄기 세포 이식(HSCT)	낫적혈구 질환	장치: Miltenyi CliniMACS 시스템을 이용한 ‖±‖*+ T 세포 고갈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04207320
NCT02219165	독성 쇼크 증후군에서 정맥 내 면역글로불린의 효능: 소아 준비 연구	독성 쇼크 증후군	약물: 정맥내 인간 면역글로불린|약물: 알부민	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219165
NCT02466217	자가면역 및 염증성 질환의 현상학	건강한 자원자|류마티스 관절염|강직성 척추염|전신 홍반 루푸스/항인지질 증후군|FMF|크리오피린 연관 주기성 증후군/TNF 수용체 연관 주기성 증후군|혈관염|포도막염|근염|크론병|궤양성 직장대장염|제1형 당뇨병|분류되지 않은 IAD 무릎 및/또는 고관절 관절염, 근이영양증	기타: 1: AID 군|기타: 2: 대조군	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02466217
NCT02889016	PANS가 있는 청소년의 신경생물학적, 면역학적 및 류마티스학적 표지	소아 급성 발병 신경정신병적 증후군|소아 자가면역 신경정신병적 연쇄구균 감염 연관 장애|PANS|PANDAS		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02889016
NCT00342134	다발성 경화증에서 조혈 줄기 세포 이식의 면역학적 기전	다발성 경화증	절차: 줄기 세포 이식	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00342134

도면20ai

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT01982487	완해 중 상피성 난소암, 나팔관암 또는 원발성 복막암 환자 치료에 대한 백신 요법 및 IDO1 억제제 INCB024360	나팔관암|재발성 난소 상피암|재발성 원발성 복막암|IA기 나팔관암|IIA기 난소 상피암|IA기 원발성 복막암|IB기 나팔관암|IIB기 난소 상피암|IB기 원발성 복막암|IC기 나팔관암|IIC기 난소 상피암|IC기 일차 복막암	생물학적: ALVAC(2)-NY-ESO-1(M/TRICOM 백신)|약물: IDO1 억제제 INCB024360|기타: 실험실 바이오마커 분석|기타: 약리학 연구	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01982487
NCT02166905	완해 중 난소암, 나팔관암 또는 원발성 복막암 환자 치료를 위한 DEC-205/NY-ESO-1 융합 단백질 CDX-1401, 폴라 ICLC 및 IDO1 억제제 INCB024360	나팔관암|난소암|원발성 복막암|FIGO 3기 또는 4기 상피성 T 세포 수용체 형질도입 T 세포 주입	생물학적: DEC-205/NY-ESO-1 융합 단백질 CDX-1401|약물: 에파카도스타트|기타: 실험실 바이오마커 분석|기타: 약리학 연구|약물: Poly ICLC	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02166905
NCT02535078	피부에서 IMCgp100과 대항무암 및/또는 트레멜리무암의 병용에 대한 1b/2단계 연구	악성 흑색종	약물: IMCgp100|약물: 대항무암|약물: 트레멜리무암	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02535078
NCT04658303	이중 종 특색종에서 대사 및 면역 기능 장애의 검화	특색종	기타: 피모니다종	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04658303
NCT00001941	백혈병 치료를 위한 질권술	HTLV-1 감염|T 세포 백혈병	생물학적: 다클리주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001941
NCT02618109	소아기 B 계통 급성 림프모구성 백혈병의 재발에 차이가난 새로운 면역 요인과 식별	B 급성 림프모구성 백혈병|백혈병 재발	생물학적: 혈액 검체 수집	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02618109
NCT03948763	단일 요법 및 펨브롤리주맙(V941-601)과의 병용 요법으로서의 mRNA-5671/V941 연구	산생물|암종, 비소세포폐암|췌장 산생물|결장직장 산생물	생물학적: V941|생물학적: 펨브롤리주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03948763
NCT02761122	인간의 이색류 성리병리학(HPVLichen)에 인간 유두종 바이러스(HPV)가 미치는 영향	편평 태선	절차: 인간 생물학적 검체	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02761122
NCT01744223	부분적으로 불성지하는 골기 세포 이식 후 유권자 변병 기증자 T 세포의 안전성 연구	급성 림프모구성 백혈병|급성 골수성 백혈병|림프종|골수이형성 증후군	생물학적: BPX-501 용량 1|약물: 레미두세드|생물학적: BPX-501 용량 2|생물학적: BPX-501 용량 3|생물학적: BPX-501 용량 4|절차: SCT	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01744223

도면20aj

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT00839436	특발성 CD4 림프구감소증의 인터류킨 - 7(CYT107) 치료: CD4 T 세포 확장(ICICLE)	특발성 CD4+ T-림프구감소증	약물: CYT107	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00839436
NCT04451980	HIV, 지방 조직 면역학 및 대사 연구	Hiv|당뇨병, 2형	절차: 피하 지방조직 생검|방사선조사: CT 스캔|진단 검사: 경구 당 부하 검사|진단검사: 채혈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04451980
NCT04369963	건강한 내시경 연구	염증성 장 질환|기능성 위장관 장애	절차: 생검을 사용한 식도위십이지장내시경검사 및 대장내시경검사	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04369963
NCT00924001	전이성 흑색종 치료를 위한 화학요법 후 DMF5 세포 주입	흑색종|악성 흑색종|흑색종, 실험적	약물: DMF5 흑색종 반응성 TIL|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈|약물: 알데스류킨	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00924001
NCT03578185	면역요법을 위한 예측 바이오마커를 식별하기 위한 게놈 분석	폐암		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03578185
NCT01883804	제1형 당뇨병에서 MHC 클래스 II 항원 제시에 대한 메틸도파의 효과	당뇨병, 제1형	약물: 메틸도파	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01883804
NCT04697940	r/r B - NHL에서 데시타빈 프라이밍된 탠덤 CD19/CD20 CAR T 세포 치료	재발성 및 불응성 B 세포 비호지킨 림프종|데시타빈 프라이밍된 탠덤 CD19/CD20 CAR T 세포	생물학적: 데시타빈 프라이밍된 탠덤 CAR19/20 조작 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04697940
NCT00213629	염증성 근병증 진단을 위한 myoARRAY 및 TcLandscape 분석	다발성근염|피부근염	기타: 트랜스크립톰 분석|기타: T 세포 레퍼토리 분석	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00213629
NCT01192464	CD 30+ 림프종에 대한 CD30 키메라 수용체를 발현하는 EBV CTL	호지킨 림프종|비호지킨 림프종	약물: 자가 CAR.CD30 EBV 특이적 CTL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01192464
NCT00597441	제대혈 이식 후 제3자 흉선 이식에 대한 1단계 연구	줄기세포 이식	생물학적: UCB 이식 수혜자를 위한 흉선 이식	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00597441
NCT01413022	경계선 절제 가능하고 국소적으로 진행된 췌장 선암종 환자의 FOLFIRINOX Plus PF - 04136309	췌장 신생물	약물: 옥살리플라틴|약물: 이리노테칸|약물: 류코보린|약물: 플루오로유라실|기타: 실험실 바이오마커 분석|기타: 유세포분석|기타: 면역조직화학 염색 방법|기타: 약리학 연구|약물: PF - 04136309	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01413022
NCT03680560	HER2 양성 진행성 고형 종양 암 환자를 대상으로 트라스투주맙과 결합한 ACTR T 세포 생성물에 대한 연구	고형 종양|HER - 2 단백질 과발현	생물학적: ACTR T 세포 제품|약물: 트라스투주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03680560
NCT01114503	갑상선 안 질환에 대한 오텔릭시주맙의 안전성 및 내약성 연구	그레이브스 안병증	약물: 오텔릭시주맙 - 저용량|약물: 오텔릭시주맙 - 중간 저용량|약물: 오텔릭시주맙 - 중간 고용량|약물: 오텔릭시주맙 - 고용량|약물: 오텔릭시주맙|약물: 메틸프레드니솔론	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01114503
NCT04549142	주변 대기 오염 노출로 인한 임신 중 면역 관용 기능 장애	대기 오염|임신	기타: 개입이 없다	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04549142

도면20ak

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT00324623	전이성 흑색종이 있는 환자에서 사이클로포스파마이드 및 플루다라빈에 이어 세포 입양 면역요법 및 백신 요법	흑색종(피부)	생물학적: Melan - A VLP 백신, IMP321 보조제 | 생물학적: 입양 면역요법 | 생물학적: 치료용 자가 림프구 | 약물: 사이클로포스파마이드 | 약물: 플루다라빈 인산염	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324623
NCT04354584	기계 환기를 받는 코로나 - 19 환자의 구획 염증	코로나 - 19 | 호흡 부전		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04354584
NCT00379119	국소 전립선암으로 근치적 전립선절제술을 받은 노인 환자에서 안드로겐 차단 요법이 흉선 기능에 미치는 영향	전립선암	기타: 진단 실험실 바이오마커 분석 | 기타: 유세포 분석 | 기타: 생리학적 검사 | 절차: 컴퓨터 단층촬영	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00379119
NCT00471887	IIIC기 또는 IV기 흑색종 환자 치료에 대한 티실리무맙(CP - 675,206)	흑색종(피부)	생물학적: CP - 675,206	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00471887
NCT03795610	국소 진행성 HPV+ 및 HPV- 두경부 편평 세포 암종 환자를 대상으로 한 IPI- 549에 대한 기회 연구	두경부 편평 세포 암종 | 두경부암종 | 두경부암종 | 두경부암 IV기 | 두경부암 III기 | HPV 관련 암종 | HPV 관련 악성종양 | HPV 관련 편평 세포 암종	약물: IPI - 549	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03795610
NCT04903795	IV 등급 악성 신경교종이 있는 환자를 위한 이중특이성 T 세포 인게이저 BRiTE	악성 신경교종 | 교모세포종	약물: hEGFRvIII - CD3(BRiTE) | 생물학적: 활성화 세포 요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04903795
NCT03396575	국소 방사선요법 회복 동안 입양 세포 요법으로 단독으로 치료하거나 용량 강화 테모졸로마이드를 사용하여 치료한 뇌간 신경교종(1단계)	미만성 내인성 신경교종(DIPG) | 뇌간 신경교종	생물학적: GM - CSF가 있는 TTRNA - DC 백신 | 생물학적: TTRNA - xALT | 약물: 사이클로포스파마이드 + 플루다라빈 림프구 조건화 | 약물: 용량 강화 TMZ | 약물: Td 백신 | 생물학적: 자가 조혈 줄기 세포(HSC)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396575
NCT03129061	두경부 편평 세포 암종(SCCHN)의 PD - 1 억제에 대한 면역학적 반응을 평가하기 위한 연구	두경부 편평 세포 암종	약물: [18F]F - AraG PET 스캔, 기준선 + 항PD - 1 요법 후.	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03129061
NCT00520130	혈액암 및 면역암이 있는 환자를 위한 화학요법 및 비혈연 기증자 줄기세포 이식 전신	골수이형성 증후군 | 호지킨 림프종 | 비호지킨 질환 | 급성 백혈병 | 다발성 골수종	생물학적: 리툭시맙 | 약물: 사이클로스포린 | 약물: 동종이계 줄기 세포 이식(ASCT) | 약물: 조건화 화학요법 | 약물: TMS | 약물: FLAG | 약물: EPOCH - F | 생물학적: 알렘투주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00520130

도면20a1

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04445844	전이성 삼중 음성 유방암 치료를 위한 INCMGA00012 및 셀라레오렙, IRENE 연구	해부학적 IV기 유방암 AJCC v8|국소 진행성 유방암종|전이성 삼중 음성 유방암종|예후 IV기 유방암 AJCC v8|삼중 음성 유방암	생물학적: 펠라레오렙|기타: 삶의 질 평가|기타: 설문지 관리|생물학적: 레티판리맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04445844
NCT02846376	동종 줄기 세포 이식 후 단일 제제 및 복합 억제	급성 골수성 백혈병 및 골수이형성 증후군	약물: 니볼루맙|약물: 이필리무맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846376
NCT03159845	혈액암에 대한 줄기 세포 이식 후 면역 회복을 위한 강화제로서의 아연	줄기 세포 이식 합병증	약물: 황산 아연 경구 제품|약물: 레보플록사신 500Mg 경구 정제|약물: 플루코나졸 200mg 정|약물: 아시클로비르 400MG	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03159845
NCT04792437	다중오믹스 서열분석 데이터를 기반으로 한 신경교종의 정확한 면역 예방 및 치료에 관한 연구	전사체학|라디오믹스|신경교종	절차: 수술	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04792437
NCT01911065	수두 대상포진 바이러스(VZV) 백신 SLVP020에 대한 T 세포 반응	대상 포진	생물학적: Zostavaxâ„¢	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911065
NCT01583972	면역 기능 개선에 있어서 신생아 비타민 A 보충의 효능	비타민 A 결핍	식이 보조제: 레티닐 팔미테이트|식이보충제: 위약	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01583972
NCT04224558	크론병의 줄기세포 이식	크론병	약물: 메스나|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 필그라스팀|절차: 성분채집 카테터 배치|절차: 백혈구성분채집술|약물: 플루다라빈|약물: 메틸프레드니솔론|약물: 다이켐하이드라딘|약물: 아세트아미노펜|약물: 항흉선세포 글로불린(토끼)|약물: 림프구 면역글로불린|생물학적: 말초 혈액 줄기 세포 주입|약물: 사이톡산	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04224558
NCT00439465	다발성 골수종에 대한 자가 말초 혈액 줄기 세포 이식 후 입양 세포 면역요법	골수종|이식 적격 환자	생물학적: 생체외 확장된 효과기 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00439465
NCT04626440	차세대 서열분석(NGS)를 사용한 대만 유방암 환자의 이질성에 관한 연구 도구	차세대 서열분석(NGS)|유방암	절차: 진단 단계 또는 임상 결과	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626440
NCT03877250	PD-1 또는 PD-L1 요법에 대한 반응을 연구하기 위한 생검 표본 분석	비소세포폐암	진단 시험: 치료 전 생검|진단 시험: 치료 중 생검|진단 시험: 질병 진행 시 생검|진단 시험: 말초 혈액 기반 연구	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03877250
NCT03601286	X 연관 중증 복합 면역결핍증에 대한 렌티바이러스 유전자 요법	중증 복합 면역결핍, X 연관	약물: 렌티바이러스 벡터 형질도입 CD34+ 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601286

도면20am

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT00621452	재발성 또는 불응성 외투 세포 림프종 또는 무통성 B세포 비호지킨 림프종 환자 치료에 유전자 조작 림프구, 사이클로포스파마이드 및 알테스류킨	림프모구성 백혈병|점막 연관 림프 조직의 림프절 외 변연부 B세포 림프종|결절 변연부 B세포 림프종|재발성 1등급 여포성 림프종|재발성 2등급 여포성 림프종|재발성 외투 세포 림프종|재발성 변연부 림프종|재발성 소림프모구성 림프종|불응성 만성 림프모구성 백혈병|비장 변연부	생물학적: 치료용 자가 림프구|약물: 사이클로포스파마이드|생물학적: 알테스류킨|유전학적: 중합효소 연쇄 반응|유전학적: 유전자 재배열 분석|절차: 림프절 생검|생물학적: 유전자 조작 림프구 요법|절차: 골수 흡인|기타: 유세포 분석|기타: 실험실 바이오마커 분석|기타: 효소 결합 면역흡착 분석	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00621452
NCT04708535	내장 및 피하 지방의 적응형 면역 반응: 인간 인슐린 저항성의 역할	인슐린 저항성|인슐린 민감도|비만|염증		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04708535
NCT01670994	QUILT - 3.020: 재발성 또는 불응성 다발성 골수종 환자를 대상으로 한 ALT - 801 연구	재발성 또는 불응성 다발성 골수종	생물학적: ALT - 801	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01670994
NCT01625260	BCG(Bacillus Calmette - Guerin) 실패 비근육 침윤성 방광암 환자를 대상으로 한 ALT - 801 연구	비근육 침윤성 방광암	생물학적: ALT - 801|약물: 젬시타빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01625260
NCT02055196	재발성 고등급 신경교종 환자 치료를 위한 유전자 변형 줄기 세포 및 이리노테칸 염산염	성인 역형성 성상세포종|성인 역형성 희소돌기교종|성인 거대 세포 교모세포종|성인 교모세포종|성인 교모세포종|재발성 성인 뇌 종양	생물학적: 카복실에스터레이스 발현 동종 신경줄기세포|약물: 이리노테칸 하이드로클로라이드|기타: 실험실 바이오마커 분석	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02055196
NCT01326871	근육 침윤성 또는 전이성 요로상피암에서 ALT - 801과 시스플라틴 및 젬시타빈 병용에 대한 연구	방광의 이행 세포 암종|요도암|요관암|신우의 악성 종양	약물: 시스플라틴|약물: 젬시타빈|생물학적: ALT - 801	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326871
NCT01029873	QUILT - 2.008: 전이성 흑색종이 있는 환자를 대상으로 시스플라틴을 병용한 ALT - 801 연구	전이성 흑색종	약물: 시스플라틴|생물학적: ALT - 801	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029873
NCT00496860	진행성 전이성 악성종양 치료를 위한 ALT - 801의 안전성 및 유효성 연구	진행성 전이성 악성종양	생물학적: ALT - 801	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00496860

도면20an

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02737046	성인 T 세포 백혈병 림프종에 대한 자도부단을 이용한 벨리노스타트 요법	성인 T 세포 백혈병 림프종|ATLL	약물: 벨리노스타트|약물: 자도부단|약물: 인터페론 - 알파 - 2b|약물: 최강화 인터페론 - 알파 - 2b	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02737046
NCT04562623	수술 가능한 유방암 및 난소암종의 면역 변화에 대한 전향적 연구	난소암종|유방암종		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04562623
NCT02923180	국소 중등도 및 고위험 전립선암 남성의 선보강 에노블리투주맙(MGA271)	전립선암	약물: 에노블리투주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923180
NCT03168464	전이성 NSCLC의 방사선 및 면역 관문 차단(BMS # CA209 - 632)	비소세포폐암 전이성	약물: 이필리무맙|약물: 나볼루맙|방사선: 방사선 요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03168464
NCT04215471	절제 가능한 식도 편평 세포 암종에 대한 면역 시약(SHR - 1316)을 이용한 선보조 요법	식도 편평 세포 암종	약물: PD - L1 항체 SHR - 1316	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215471
NCT01750879	항종 결구 면역요법에 따른 내성	항종 알레르기	약물: 항종 가루|약: 리리 가루	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01750879
NCT04052334	면로지 육종이 있는 청소년 및 청소년 환자에서 고용량 IL - 2를 이용한 림프구 고갈과 입양 세포 요법	육종	약물: TIL|약물: 인터류킨 - 21약물: 플루다라빈|약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04052334
NCT01215682	청소년 수영선수의 비타민 D 보충 및 상부 호흡기 감염	상부 호흡기 감염	식이 보조제: 비타민 D|식이 보조제: 위약	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215682
NCT04042415	다발성 경화증의 압오리 제한	다발성 경화증, 재발성 - 관해|압오리 제한	기타: 압오리 제한|기타: 우유와 글루텐을 사용하지 않고 압오리 제한	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04042415
NCT03491683	신규로 진단된 교모세포종(GBM)에서 세미플리맙(REGN2810)과 병용하여 전기천공법(EP)으로 전달된 INO - 5401 및 INO - 9012	교모세포종	생물학적: INO - 5401|생물학적: INO - 9012|생물학적: 세미플리맙|방사선: 방사선 요법|약물: 테모졸로마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03491683
NCT04355780	소아 조혈 세포 이식(HCT) 수증자 및 소아 중앙 환자의 호흡부전의 면역학적 특성	호흡 부전|호흡기 질환		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04355780
NCT03168438	NY - ESO - 1 양성 다발성 골수종에서 레테레스진 오토류셀 조작 T 세포 단독 및 펨브롤리주맙과의 병용	신생물	약물: 레테레스진 오토류셀|약물: 펨브롤리주맙이 있는 레테레스진 오토류셀|약물: 플루다라빈|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 펨브롤리주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03168438
NCT02992743	전행성 절제성/원형 세포 지방육종이 있는 NY - ESO - 1 양성 참가자의 레테레스진 오토류셀 조작 T 세포	신생물	약물: 레테레스진 오토류셀(GSK3377794)|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02992743
NCT01827579	관련 없는 기증자 줄기 세포 이식(ICAT) 후 고급된 T 세포 주입	혈액학적 악성종양	생물학적: CD25/71 동종결합 기증자 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827579

도면20ao

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02921269	재발성, 지속성 또는 전이성 자궁경부암이 있는 환자 치료에 있어서 아테졸리주맙과 베바시주맙	자궁경부 선암|자궁 선편평 암종|자궁경부 편평 세포 암종, 달리 지정되지 않음|재발성 자궁경부 암종|IV기 자궁경부암 AJCC v6 및 v7|IVA기 자궁경부암 AJCC v6 및 v7|IVB기 자궁경부암 AJCC v6 및 v7	약물: 아테졸리주맙|생물학적: 베바시주맙|기타: 실험실 바이오마커 분석	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02921269
NCT01339000	화학요법을 받은 노년층의 인간 IL-7 백신을 통한 면역 체계 개선	유방암|대장암|방광암	약물: 당화된 재조합 인간 인터류킨 - 7|생물학적: 디프테리아/파상풍 백신|생물학적: 소아마비 백신|생물학적: 폐렴구균 백신|생물학적: A형 간염 백신|생물학적: B형 간염 백신	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01339000
NCT03318900	재발성 난소암이 있는 환자 치료에 T-세포 주입, 알데스류킨 및 우토밀루맙	COL6A3 양성|HLA - A*0201 양성 세포 존재|PRAME 양성|재발성 난소 암종	생물학적: 알데스류킨|약물: CD8 - 양성 T 림프구|약물: 사이클로포스파마이드|절차: 백혈구성분채집술|생물학적: 유토밀루맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03318900
NCT02015819	재발성 고등급 신경교종이 있는 환자 치료를 위한 유전자 변형 신경 줄기세포, 플루시토신 및 류코보린	성인 역형성 성상세포종|성인 역형성 희소돌기교종|성인 거대 세포 교모세포종|성인 교모세포종|성인 교육종|재발성 성인 뇌종양|역형성 희소성상세포종	생물학적: 대장균 CD 발현 유전자 변형 신경줄기세포|약물: 플루시토신|약물: 류코보린 칼슘|기타: 약리학적 연구|기타: 실험실 바이오마커 분석	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015819
NCT01446016	안트라사이클린 실패 후 진행성 또는 전이성 유방암에 대한 탁산 화학요법과 클로로퀸(CAT)	유방 신생물|유방암	약물: 탁산|약물: 도세탁셀|약물: 아브락산|약물: 익사베필론	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01446016
NCT03628859	BIOREN(전이성 신장암 예측 바이오마커)	신장암 전이성	생물학적: 면역학적 및 종양 특성 규명	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628859

도면20ap

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT03425461	III기 또는 IV기 흑색종 환자 치료에 니볼루맙 또는 이필리무맙을 병용한 항SEMA4D 단클론 항체 VX15/2503	전이성 흑색종|III기 피부 흑색종 AJCC v7|IIIA기 피부 흑색종 AJCC v7|IIIB기 피부 흑색종 AJCC v7|IIIC기 피부 흑색종 AJCC v7|IV기 피부 흑색종 AJCC v6 및 v7	생물학적: 항SEMA4D 단일클론 항체 VX15/2503|생물학적: 이필리무맙|기타: 실험실 바이오마커 분석|생물학적: 니볼루맙|기타: 약리학 연구	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425461
NCT04588038	수술을 받는 두경부 재발성 편평 세포 암종 치료를 위한 NT-17	재발성 두경부 편평 세포 암종|재발성 하인두 편평 세포 암종|재발성 후두 편평 세포 암종|재발성 구강 편평 세포 암종|재발성 구인두 편평 세포 암종|절제 가능한 구인두 편평 세포 암종	생물학적: 에피네프린 알파	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04588038
NCT03584828	원격 심장 재활 프로그램	심장 질환	행동: 원격 심장 재활	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03584828
NCT04086290	국립 덴마크 프로토콜, M1 전립선암 환자를 위한 수술+ SBRT	전립선암 전이성	절차: RARP|방사선: SBRT|약물: ADT	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04086290
NCT00004918	만성 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병 또는 골수이형성증후군 환자 치료에 백신 요법와 면역 보조제 추가	카속기 만성 골수성 백혈병|완화 중인 성인 급성 골수성 백혈병|만성기 만성 골수성 백혈병|이전에 치료받은 골수이형성 증후군|파도한 모구가 있는 불응성 빈혈|파도한 모구가 있는 불응성 빈혈|재발성 만성 골수성 백혈병	생물학적: PR1 백혈병 펩타이드 백신|약물: 몬타나이드 ISA 51 VG|생물학적: 사르그라모스팀|기타: 실험실 바이오마커 분석	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004918

도면20aq

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT03030352	아동의 정신 건강 증진: 양육 프로그램의 효과	아동 발달	행동: 육아 방법 프로그램	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03030352
NCT03714490	절제 불가능한 직장암에 대한 단기 수술 전 방사선 치료의 MRI 시뮬레이션 유도 강화	직장 신생물	방사선: SCPRT와 신보강 화학요법 | 방사선: 장기간 화학방사선 요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03714490
NCT04532944	MS에서 신경퇴행의 에너지적 기원	다발성 경화증	진단 시험: 에너지 기능 장애의 영상화	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04532944
NCT03879876	SCID 환자에서 부분적으로 HLA 호환 가능한 동종이계 조혈 줄기 세포 이식 후 인간 T 림프 전구 세포(HTLP) 주입에 대한 안전성 및 유효성 연구	소아 환자 | 임의의 유형의 중증 복합 면역결핍(SCID) | 부분 HLA 부적합 동종이계 조혈 줄기 세포 이식(HSCT)	약물: 인간 T 림프구 전구체(HTLP) 주사	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03879876
NCT02375711	만성 신장 질환 환자의 면역노화와 B형 간염 바이러스(HBV) 백신의 효능	만성 신장 질환	생물학적: 혈액 샘플	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02375711
NCT02864082	선천성 어린선에 대한 국소 PAT - 001의 안전성 및 내약성 연구	선천성 어린선	약물: PAT - 001, 0.1% | 약물: PAT - 001, 0.2% | 약물: 운반체	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02864082
NCT02682238	손바닥 다한증이 있는 대상체에서 한 BBI - 4000 겔의 안전성, 내약성 및 예비 효능 연구	다한증	약물: BBI - 4000, 15% | 기타: 운반체 겔	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02682238
NCT01368107	CD4 림프구감소증, 심각한 혈액학적 독성의 위험 및 전이성 유방의 종양 진행에 대한 IL - 7의 영향을 평가하는 연구 암 환자	전이성 유방암	약물: 위약 | 약물: 인터류킨 7	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01368107
NCT03978624	방광암에서 펨브롤리주맙 단독 및 병용에 대한 기회 연구의 범위	방광암	약물: 펨브롤리주맙 | 약물: 엔티노스타트	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03978624
NCT03223155	전이성 폐암 환자의 동시 또는 순차 면역요법 및 방사선 요법	IV기 소세포폐암	약물: 니볼루맙 | 약물: 이필리무맙 | 방사선: 정위 신체 방사선 요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03223155
NCT00451321	제1형 당뇨병(T1 DM)의 TRX4 단일클론 항체	당뇨병, 제1형	약물: 오텔릭시주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00451321
NCT02010203	TURBT 후 비근육 침윤성 방광암 환자를 대상으로 한 HS - 410의 1/2단계 연구	방광암	생물학적: HS - 410 | 생물학적: 위약 | 생물학적: BCG	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02010203
NCT01460160	소아 필라델피아 양성 급성 림프모구성 백혈병	백혈병, 소아	약물: 다사티닙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01460160
NCT03953794	염증성 장 질환 추적기(IBD 추적기)	염증성 장질환 | 궤양성 대장염 | 크론병	장치: Fitbit Charge 3	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03953794
NCT01280955	플래틱사포르 골수절제후 동종 이식을 통한 기증자 강화	골수이식 실패	약물: 플래틱사포르	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01280955
NCT03341143	흑색종 환자의 대변 미생물총 이식(FMT)	흑색종	약물: 펨브롤리주맙을 사용한 대변 미생물군 이식	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341143
NCT04373200	코로나 - 19 환자의 인간 Ab 반응 및 면역 모니터링	SARS - CoV - 2 코로나바이러스 | 급성 호흡곤란 증후군	생물학적: 혈액 검체 수집 | 기타: 타액 수집	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04373200

도면20ar

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT01536054	2기 내지 4기 난소 상피암, 나팔관암 또는 원발성 복막강암이 있는 환자 치료에서 시폴리투스 및 백신 요법	나팔관암|재발성 난소 상피암|재발성 원발성 복강암|IIA기 나팔관암|IIA기 난소 상피암|IIA기 원발성 복막암|IIB기 난관암|IIB기 난소 상피암|IIB기 원발성 복막암|IIC기 난관암|IIC기 난소 상피암|IIC기 원발성 복막 복막	생물학적: ALVAC(2) - NY - ESO - 1(M)/TRICOM 백신| 약물: 시폴리투스|기타: 실험실 바이오마커 분석| 생물학적: 사르그라모스팀	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536054
NCT03618641	임상적으로 명백한 림프절 질환이 있는 IIIB/C/D기 흑색종 환자의 니볼루맙과 병용하는 CMP - 001	흑색종|림프절암	약물: CMP - 001| 생물학적: 니볼루맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03618641
NCT00301990	전이성 신장암 환자 치료에 있어서 베바시주맙과 인터류킨 - 2	신장암	생물학적: 알데스류킨| 생물학적: 베바시주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301990
NCT03249870	필라델피아 염색체 음성 CD22+ B세포 전구체 ALL이 있는 노인 환자에서 화학요법과 이노투주맙 오조가미신을 병용한 연구	급성 림프모구성 백혈병(ALL) - 필라델피아 염색체(Ph) - 음성 CD22+ B - 세포 전구체(BCP)	약물: 이노투주맙 오조가미신(INO)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03249870
NCT04714983	절제 가능한 대장 간 전이를 위한 DNX - 2440	간 전이|간 전이 결장암|결장직장암|유방암|위암|유두 주위암|흑색종|신장 세포암|육종|편평세포 암종|위장 간질 종양에서 특이적 T 세포를 강화하는 NY - ESO - 1 특이적 T 세포 수용체 진화도의 효능을 평가하기 위해	생물학적: DNX - 2440	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04714983
NCT04495894	비소세포폐암 및 신세포 암종 수술을 받는 환자를 위한 절개 전 케토롤락	비소세포폐암|신세포 암종	약물: 수술 전 케토롤락	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04495894
NCT03167151	중간 위험 재발성 비근육 침윤성 방광암(NMIBC)에 대한 렘브롤리주맙	비근육 침윤성 방광암(NMIBC)	약물: 렘브롤리주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167151

도면20as

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04102150	재발성 또는 불응성 성인 T세포 백혈병/림프종에 대한 발레메토스타트 토실레이트(DS - 3201b) 2단계 연구	성인 T세포 백혈병/림프종	약물: 발레메토스타트 토실레이트	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04102150
NCT04196491	고위험, 새로 진단된 다발성 골수종(NDMM)이 있는 대상체에서 bb2121의 안전성을 평가하기 위한 연구	다발성 골수종	생물학적: bb2121 카르필조밉 | 약물: 플루다라빈 | 약물: 사이클로포스파마이드 | 약물: 에날리도마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04196491
NCT03927898	희소전이종이 있는 결장직장암 환자를 대상으로 토리팔리맙 + 정위 신체 방사선요법의 2단계 연구	전이성 대장암	약물: 토리팔리맙 | 방사선: 정위 신체 방사선요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03927898
NCT04765462	진행성 고형암이 있는 환자 치료를 위한 동종 'γδ' T 세포 요법	진행성 고형 종양	생물학적: 동종이계 γδ T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04765462
NCT04553393	엄청난 종양 부담이 있는 공격성 r/r B - NHL의 데시타빈 프라이밍된 직렬 CD19/CD20 CAR T 세포 및 후성유전 인자	엄청난 종양 부담이 있는 불응성 또는 재발성 공격성 r/r B - NHL	약물: 키다마이드 | 약물: 데시타빈 | 약물: 키다마이드 및 데시타빈 | 생물학적: 데시타빈 프라이밍된 탠덤 CAR19/20 조작된 T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04553393
NCT03971214	광범위 단계 소세포폐암에서 PD - 1 억제제 통합	확장기 소세포폐암 | 방사선요법 | 면역요법	약물: PD - 1 억제제 JS - 001	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03971214
NCT02116270	가속화된 면역노화 및 만성 신장 질환	신부전	생물학적: 혈액 샘플	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116270
NCT04286815	X 연관 중증 복합 면역결핍에 대한 유전자 요법	유전자 요법	장치: 렌티바이러스 벡터 유전자 요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04286815
NCT04330118	DRESS 증후군 동안 호산구성 다핵의 기원과 기능	약물 과민증 | DRESS 증후군		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04330118
NCT04394884	코로나 - 19에서 BTK 매개 고염증 반응의 발병기전(RESPOND)	코로나 - 19		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04394884
NCT04888611	재발성 교모세포종에 대한 신보조 PD - 1 항체 단독 또는 DC 백신과 결합	재발성 교모세포종	생물학적: 캄렐리주맙 + GSC - DCV | 생물학적: 캄렐리주맙 + 위약	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04888611
NCT01488552	진행성 췌장암 환자를 위한 젬시타빈+Nab - 파클리탁셀 및 FOLFIRINOX 및 분자 프로파일링 암	IV기 췌장암	약물: 젬시타빈 | 약물: nab - 파클리탁셀 | 약물: FOLFIRINOX | 유전학적: 면역조직화학(IHC) 분석 | 약물: 메트포르민 | 약물: mFOLFIRI	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01488552
NCT02741323	HIV+ 신장 이식 수증자에 대한 CCR5 차단의 영향	HIV 감염 | 신장 질환	약물: 마라비록 | 약물: 위약	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02741323
NCT02014506	소아 및 청소년의 반동일성 동종 조혈 줄기 세포 이식	반동일성 조혈 줄기 세포 이식 | 악성질환 | 비악성질환	약물: 플루다라빈 | 약물: 사이클로포스파마이드 | 생물학적: 항흉선세포 글로불린 | 생물학적: 필그라스팀 | 방사선: 전신 방사선 조사 | 절차: TCRαβ+ - 고갈 조혈 세포 이식 | 장치: CliniMACS	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02014506
NCT04133948	IFN-감마 시그니처-낮음 및 IFN-감마 시그니처-높음 RECIST 1.1-측정 가능 3기 피부 또는 알려지지 않은 원발성 흑색종에서 도마티노스타트, 나볼루맙 및 이필리무맙의 신보강 병용 요법을 시험하는 다기관 1b단계 시험	악성 흑색종 III기	약물: 도마티노스타트 | 약물: 니볼루맙 | 약물: 이필리무맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04133948

도면20at

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT03312244	HIV 감염자의 면역조절제인 피리도스티그민	HIV - 1 - 감염|CD4+ T 림프구 감소증|면역 결핍|면역 노화	약물: 피리도스티그민 브로마이드|약물: 위약	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03312244
NCT00361101	X4-트로픽 바이러스를 보유하고 있는 HIV 감염 환자에서의 AMD11070에 대한 연구	HIV 감염|X4 트로픽 바이러스	약물: AMD11070	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00361101
NCT03827967	결장암에서의 PalloV - CC 시험	결장암	생물학적: PalloV - CC	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03827967
NCT03784014	진행성 연조직 육종의 분자 프로파일링	연조직 육종	약물: 닐로티닙|약물: 세리티닙|약물: 캄마티닙|약물: 라파티닙|약물: 트라메티닙|조합 생성물: 트라메티닙 및 다브라페닙|조합 생성물: 올라파립 및 더발루맙 |약물: 팔보시십|약물: 글라스데깁|약물: TAS - 120|기타: 차세대 시퀀싱 액솜	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03784014
NCT01607216	과산소증 조산아의 호흡기 이환율에 대한 기능적 및 림프모구성 지표	미숙아|증상이 있는 호흡기 질환|기관지 이형성증		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01607216
NCT01343043	활액막육종이 있는 HLA - A2+ 환자를 대상으로 유전자 조작된 NY - ESO - 1 특이적 NY - ESO - 1á¶œÂªâ¶T에 대한 파일럿 연구	신생물	생물학적: NY - ESO - 1(c259)T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01343043
NCT01066377	PRIMAGE(프로바이오틱스, 면역력, 노화)	인플루엔자	식이 보조제: 프리바이오틱스와 프로바이오틱스 혼합	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01066377
NCT03967223	NY - ESO - 1 및/또는 LAGE - 1a 양성 고형 종양에서 유전자 조작 T 세포의 안전성 및 항종양 활성을 평가하기 위한 마스터 프로토콜	신생물	약물: 레테레스진 오토류셀(lete - cel, GSK3377794)|약물: 플루다라빈|약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03967223
NCT02989064	요로상피암, 흑색종 또는 두경부암을 위한 MAGE - A10á¶œâ¹á¶T	요로상피 암종|두경부암|흑색종|방광 요로상피 암종	유전학적: 자가 유전자 변형 MAGE A10á¶œâ¹á¶T 세포	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02989064
NCT02592577	진행성 NSCLC를 위한 MAGE A10á¶œâ¹á¶T	비소세포폐암|암종	생물학적: 자가 유전자 변형 T 세포, MAGEA10á¶œâ¹á¶T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592577
NCT02876510	고형암이 있는 환자의 ACTolog	암|고형 종양	약물: 플루다라빈|약물: 사이클로포스파마이드|생물학적: IMA101 제품|생물학적: 재조합 인간 인터류킨 - 2|진단 테스트: IMADetect|약물: 아테졸리주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02876510
NCT03260712	담도암에서의 펨브롤리주맙	담도암|전이성암|진행성 암|담낭암	약물: 펨브롤리주맙|약물: 시스플라틴|약물: 젬시타빈	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260712
NCT03738800	충상 어선증이 있는 성인 및 청소년을 대상으로 CD5789 크림의 안전성, 효능 및 전신 노출 연구	충상 어선증	약물: CD5789 크림 200 μg/g|약물: CD5789 크림 100 μg/g|약물: CD5789 크림 운반체	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03738800
NCT02842021	증상이 있는 염증성 족부 백선 환자에서 제품 S2G6T-1의 효능 및 안전성	족부 백선	약물: S2G6T - 1|약물: S2G6T - 2|약물: S2G6T - 3|약물: S2G6T - 4	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02842021
NCT02630901	건선이 있는 대상체에서 PRX003의 다중 상승 용량 연구	건선	약물: PRX003|기타: 위약	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630901

도면20au

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT00816413	혈액학적 암이 있는 환자 치료 시 가증자 줄기 세포 이식, 펜토스타틴 및 전신 방사선 조사	만성 골수증식성 질환|백혈병|림프종|골수이형성증후군|비악성 신생물	약물: 사클로스포린|약물: 아이오메놀레이즈 도세탐|약물: 펜토스타틴|유전학적: 세포유전학 분석|유전학적: 현장 혼성화 형광|유전학적: 단백질 분석|기타: 유세포 분석|기타: 면역효소 기술|기타: 질병설 바이오마커 분석|기타: 감소된 강도 이식 조건화 절차|절차: 비골수파괴 동종 조혈 줄기세포 이식|절차: 말초혈액 줄기세포 이식(PBSC)|방사선: 전신 방사선 조사	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00816413
NCT03139981	아토피성 피부염이 있는 피험자에서 ASN002를 평가하기 위한 연구	피부염, 아토피성|피부염 습진|피부염, 습진	약물: ASN0021약물: 위약 경구 정제	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03139981
NCT03349060	중등도 내지 중증 아토피성 피부염이 있는 12세 이상의 대상에게서 PF - 04965842의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 연구	피부염, 아토피성	약물: PF - 04965842 100mg|약물: PF - 04965842 200mg|약물: 위약	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03349060
NCT03259620	피부 사마귀가 있는 2세 이상 대상체를 대상으로 CLS006와 차량의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 연구	피부 일반 사마귀	약물: CLS006|약물: CLS006 차량	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259620
NCT03721172	경증 내지 중등도 환상 견선에 대한 직접 치료제로서의 아프레미라스트와 위약 비교: 임상적 안전성 및 효능 분석	견선	약물: 아프레미라스트|기타: 위약	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03721172
NCT02611804	혈굴 또는 데머리와 광선 각화증 치료에서 다클로페낙 나트륨 겔, 3%와 Solaraze® Gel, 3%를 비교하는 무작위, 이중 맹검, 병렬 그룹, 운반체 제어, 다기관 연구	광선 각화증	약물: 다클로페낙 나트륨|약물: 위약	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611804
NCT02303821	재발성 또는 불응성 급성 림프모구성 백혈병이 있는 아동에서 유도 화학요법과 병용한 카르필조밉에 대한 연구	급성 림프모구성 백혈병(ALL)	약물: 카르필조밉|약물: 덱사메타손|약물: 메토겐트론|약물: PEG - 아스파라기나제|약물: 빈크리스틴|약물: 척수강내(IT) 메토트렉세이트|약물: 척수강내 삼중 요법(척수강내 시타라빈, 하이드로코르티손 및 메토트렉세이트)|약물: 6 - 머캅토퓨린|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 시타라빈|약물: 다우노루비신	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303821
NCT03443024	중등도 내지 중증 아토피성 피부염 참가자를 대상으로 한 레브리키주맙(LY3650150) 연구	아토피성 피부염	생물학적: 레브리키주맙|약물: 위약	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03443024
NCT02780167	중등도 내지 중증 아토피성 피부염이 있는 피험자에서 PF - 04965842를 평가하기 위한 연구	아토피성 피부염	약물: PF - 04965842|약물: 위약	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780167
NCT03127956	심상성 여드름 환자를 대상으로 한 올루마르스타트 글라사레빌 겔의 장기 안전성 연구	심상성 여드름	약물: 올루마르스타트 글라사레빌 겔, 5.0%	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03127956

도면20av

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT03073486	심장성 에드윈 환자를 대상으로 한 룸루마코스타트 글라시레탈 설에 대한 연구	심장성 에드윈	약물: 룸루마코스타트 글라시레탈 설, 5.0㎎	기타: Chamacostat Glasaret 설, 운반체	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03073486
NCT04015700	새로 진단된 비세탐화 교모세포종이 맛는 환자를 위한 신항원 기반 맞춤형 DNA 백신	교모세포종	생물학적: Gencos Therapeutics	장치에서 제공하는 맞춤형 신생항원 DNA 백신: Gencos Therapeutics	장치에서 공급하는 CELLECTRAA®2000 EP 장치	약물: 플라스미드 인코딩 IL - 12	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04015700
NCT02640625	HIV 감염의 예후 개선	만체 면역 결핍 바이러스	사이 보조제: 프로바이오티 화합물	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640625
NCT03449108	재발성 또는 불응성 난소암, 역형성 갑상선암, 골육종 또는 기타 뼈 및 연조직 육종 환자 치료에 사용되는 LN - 145 또는 LN - 145 - S1	육종	암종	암화 암종	암종	연조직 육종	육종	갑상선 역형성 암종	갑상선 만재상피세포	생물학적: 알테스류진	생물학적: 검은 자가 종양 림프구 LN - 145	약물: 검은 자가 종양 림프구 LN - 145 - S11 약물: 사이클로포스파마이드	약물: 플루다라빈	기타: 삶의 질 평가	기타: 설문지 관리	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03449108
NCT03969446	새로 진단되었거나 재발되었거나 불응성인 급성 골수성 백혈병 또는 골수이형성 증후군 환자 치료에 있어 벨브몰리우입 및 테시타빈	급성 골수성 백혈병	고위험 골수이형성 증후군	재발성 급성 골수성 백혈병	재발성 고위험 골수이형성 증후군	불응성 급성 골수성 백혈병	불응성 고위험 골수이형성 증후군	2차 급성 골수성 백혈병	요법 관련 급성 골수성 백혈병	약물: 테시타빈	생물학적: 벨브몰리우입	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03969446
NCT02716233	소아 및 청소년의 급성 림프모구성 백혈병(ALL) 치료를 위한 트랜스프로토좀	급성 림프모구성 백혈병	약물: 페가스파가제 1250 IU/m2 x 2	약물: 페가스파가제 2500 IU/m2 x 1	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716233

도면20aw

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04419467	당뇨병성 신장 질환이 있는 피험자에서 단클론 항체 CSL346을 사용한 혈관 내피 성장 인자 - B(VEGF - B) 차단	당뇨병성 신장 질환(DKD)	생물학적: CSL346 | 약물: 위약	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04419467
NCT03921021	식도위 선암종에서 펨브롤리주맙과 병용한 텔로멜리신(OBP - 301)에 대한 2단계 연구	식도위 선암종	약물: 텔로멜리신	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03921021
NCT03361800	새로 진단된 I - IIIC기, TNBC 환자를 대상으로 한 엔티노스타트의 기회 시험 범위	유방암 | 침윤성 유방암 | ER- 음성 PR- 음성 HER2- 음성 유방암	약물: 엔티노스타트	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361800
NCT02965716	III - IV기 흑색종 환자 치료에 탈리모게네 라헤르파레프벡 및 펨브롤리주맙 사용	진행성 흑색종 | 재발성 흑색종 | III기 피부 흑색종 AJCC v7 | IIIA기 피부 흑색종 AJCC v7 | IIIB기 피부 흑색종 AJCC v7 | IIIC기 피부 흑색종 AJCC v7 | IV기 피부 흑색종 AJCC v6 및 v7 | 절제 불가능한 흑색종	생물학적: 펨브롤리주맙 | 생물학적: 탈리모게네 라헤르파레프벡	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965716
NCT04911621	고등급 신경교종 또는 미만성 내인성 교교종 소아 환자를 위한 보조 수지상 세포 면역요법	고등급 신경교종 | 미만성 내인성 교교종	생물학적: 수지상 세포 백신 접종 + 테모졸로마이드 기반 화학방사선 요법 | 생물학적: 수지상 세포 백신 접종 + 기존 차선 치료	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04911621
NCT04930055	신규 코로나바이러스 백신(IROC)에 대한 종양학 환자의 면역 반응	암	생물학적: 코로나19 예방접종	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04930055
NCT01712945	각질세포 성장인자 예방 다발성 경화증의 알렘투주맙 치료 후 자가면역	다발성 경화증	약물: 팔리페르민 | 약물: 알렘투주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01712945
NCT00521339	불응성 판상 건선에 대한 아프레미라스트 안전성 및 PK 연구	건선형 건선 | 플라크형 건선	약물: 아프레미라스트	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521339
NCT00217763	경증 내지 중등도 알츠하이머병 환자를 대상으로 한 3APS에 대한 유럽 연구	알츠하이머병	약물: 3APS	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217763

도면20ax

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT03357757	바이러스 관련 암에서 발프로산과 아벨루맙 병용	만성 바이러스 감염과 관련된 암|p16 양성 SCCHN| 경부 편평 세포 암종|p16 양성 질 또는 외음부 편평 세포 암종|p16 양성 음경 편평 세포 암종|p16 양성 항문 편평 세포 암종 또는 항문관|EBER 양성 NPC|EBER 양성 호지킨 및 비호지킨 림프종	약물: 발프로산| 생물학적: 아벨루맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03357757
NCT03082534	재발성/전이성 두경부 편평세포암종 치료를 위해 세툭시맙과 병용된 펨브롤리주맙	HNSCC| 입술 SCC| 구강암| 구인두암| 후두암| 하인두암| 비인두암| 비강암종| 피부 편평 세포 암종| 두경부 신생물| 두경부암| 두경부 편평 세포 암종	약물: 펨브롤리주맙, 세툭시맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03082534
NCT04858607	면역이 저하되고 건강한 개인의 코로나19 백신에 대한 체액 및 세포 면역 반응	코로나19|면역억제	진단 시험: 혈액 검체| 진단 시험: 타액 검체	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04858607
NCT03615105	HLA 불일치 기증자의 $\alpha\beta^{+}$ T-림프구 고갈 이식편을 사용한 기증자 줄기 세포 이식	급성 림프성 백혈병(ALL)| 급성 골수성 백혈병(AML)| 만성 골수성 백혈병(CML)| 호지킨 림프종| 비호지킨 림프종| 만성 림프모구성 백혈병	방사선: 파분할 전신 방사선 조사| 약물: 티오테파| 약물: 사이클로포스파마이드| 약물: 부설판| 약물: 플루다라빈| 약물: 멜팔란| 약물: 클로파라빈| 절차: HPC(A) 줄기 세포 동종이식| 약물: 리툭시맙| 장치: 토끼 항흉선 세포 글로불린	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03615105

도면20ay

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT01757639	재발성 또는 불응성 고위험 골수이형성증후군 또는 급성 골수성 백혈병 환자 치료를 위한 이필리무맙	이전 골수이형성 증후군에서 발생한 급성 골수성 백혈병|만성 골수단구성 백혈병|골수이형성 증후군|이전에 치료받은 골수이형성 증후군|재발성 성인 급성 골수성 백혈병|2차 골수이형성 증후군	생물학적: 이필리무맙|기타: 실험실 바이오마커 분석	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01757639
NCT00852618	A5248의 집중적인 바이러스 역학 하위 연구	HIV 감염|치료 순응		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00852618
NCT02963610	비소세포폐암으로 확장된 고형 종양 환자를 대상으로 레날리도마이드와 펨브롤리주맙을 병용한 1/2단계 연구	재발성 또는 불응성 고형 종양|비소세포폐암	약물: 레날리도마이드|약물: 펨브롤리주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963610
NCT02027610	방글라데시 유아의 비타민 A, 대변 미생물군 및 백신 반응	비타민 A 결핍		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027610
NCT03601455	절제 불가능하거나 국소적으로 진행된 또는 전이성 방광암 환자를 치료할 때 트레멜리무맙을 포함하거나 포함하지 않는 방사선 요법 및 더발루맙	방광 요로상피암종|IV기 방광암 AJCC v8|IVA기 방광암 AJCC v8|IVB기 방광암 AJCC v8	생물학적: 더발루맙|방사선: 외부 빔 방사선 요법|생물학적: 트레멜리무맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601455
NCT03634332	HA 고전이성 PDAC에 대한 PEGPH20 및 Pembro의 2차 연구	췌장관 선암종|췌장암|췌장 신생물	약물: PEGPH20|생물학적: 펨브롤리주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03634332
NCT02536794	전이성 HER2 음성 유방암 환자 치료에 있어서 MEDI4736 및 트레멜리무맙	에스트로겐 수용체 음성|에스트로겐 수용체 양성|HER2/Neu 음성|재발성 유방암종|4기 유방암	생물학적: 항 - B7H1 단클론 항체 MEDI4736|기타: 실험실 바이오마커 분석|기타: 약리학적 연구|생물학적: 트레멜리무맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02536794
NCT01579318	피부 림프종의 2단계 종양내 IL12 플라스미드 전기천공	피부 T 세포 림프종(CTCL)|진균증식육종(MF)	생물학적: 타보키노게네 텔세플라스미드(tavo)|장치: OncoSec Medical System(OMS)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579318

도면20az

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT02978625	불응성 림프종 또는 진행성 또는 불응성 비흑색종 피부암 환자 치료에 T탈리모게네 라헤르파레프벡 및 니볼루맙 사용	암종|부속기 암종|역형성 대세포 림프종, ALK-음성|역형성 대세포 림프종, ALK-양성|아포크린 암종|원통형 암종|지유두선암|내분비 점액 생성 탈샘 암종|유방외 파제트병|안구외 피부 피지선 암종|히드라데노암|각질아칸토마|악성 탈샘 신생물|메르켈 세포 암종|마이크로시	기타: 실험실 바이오마커 분석|생물학적: 니볼루맙|생물학적: 탈리모게네 라헤르파레프벡	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978625
NCT04301076	성인 T세포 백혈병 림프종(ATL)에 대한 일반적인 병용 화학요법 치료("EPOCH")에 항암제 레날리도마이드 추가 시험	급성 성인 T 세포 백혈병/림프종|성인 T 세포 백혈병/림프종|만성 성인 T 세포 백혈병/림프종|HTLV - 1 감염	약물: 사이클로포스파마이드|약물: 독소루비신 염산염|약물: 에토포사이드|약물: 레날리도마이드|약물: 프레드니손|약물: 빈크리스틴 황산염	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04301076
NCT02860559	중증 복합 면역결핍이 있는 환자를 대상으로 한 TBX-1400의 안전성 및 조기 유효성 연구	중증 복합 면역결핍	생물학적: TBX - 1400	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02860559
NCT02981914	동종이계 줄기 세포 이식 후 질환 재발에 대한 펨브롤리주맙 치료에 대한 예비 연구	고전적 호지킨 림프종|B 세포 비호지킨 림프종|급성 골수성 백혈병|골수이형성 증후군	약물: 펨브롤리주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981914
NCT02215707	건강한 말라리아 - 순응 성인에서 직접 정맥 접종으로 투여되는 PfSPZ 백신의 임상 시험: 이종 대 동종 통제 인간 말라리아 감염 및 투여량 감소	말라리아	생물학적: PfSPZ 백신	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215707
NCT03852823	진행성 종양 환자의 재조합 인간 항PD - 1 단클론 항체에 대한 연구	진행성 고형 종양|자궁경부암|악성 중피종|림프종|비소세포폐암	약물: SG001	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03852823

도면20ba

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04300244	악성 종양 환자의 2차 치료법으로 니볼루맙 및 이필리무맙 +/- UV1 백신 접종	암| 암, 폐| 폐암| 중피종| 중피종; 폐| 중피종; 흉막| 중피종	생물학적: UV1 백신 + 튜카인| 생물학적: 이필리무맙| 생물학적: 니볼루맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04300244
NCT03812549	IV기 NSCLC 환자에서 방사선과 병용한 신틸리맙의 안전성 및 내약성 평가	IV기 NSCLC	약물: 신틸리맙| 방사선: 정위 신체 방사선 요법| 방사선: 저선량 방사선 요법	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03812549
NCT04120454	EGFR 돌연변이 재발성 또는 전이성 비소세포폐암 치료를 위한 라무시루맙 및 펨브롤리주맙	전이성 폐 비소세포암종| 재발성 폐 비소세포암종| IV기 폐암 AJCC v8| IVA기 폐암 AJCC v8| IVB기 폐암 AJCC v8	생물학적: 펨브롤리주맙| 생물학적: 라무시루맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04120454
NCT03526185	단기 배양된 항종양 자가 림프구를 사용한 준비 연구	전이성 흑색종	약물: 종양 침윤 림프구| 약물: 니볼루맙 및 이필리무맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526185
NCT04630353	새로 진단된 HPV16+ 구인두암 또는 국소 진행성 자궁경부암 환자를 대상으로 한 연구 HB - 201	HPV 16+ 확인된 구강인두암 및 자궁경부암	약물: HB - 201 IT| 약물: HB - 201 IV	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04630353
NCT01479296	HIV에 감염되지 않은 건강한 성인을 대상으로 세 가지 다른 방식으로 투여된 rAd5 HIV 백신에 대한 면역 반응 평가	HIV 감염	생물학적: VRC rAd5 백신(rAd5 gag - pol/env A/B/C)| 생물학적: rAd5 env A| 생물학적: rAd5 env B| 생물학적: rAd5 env C| 생물학적: rAd5 gag - pol| 생물학적: 위약 백신	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01479296
NCT03007147	새로 진단된 필라델피아 염색체 양성 급성 환자 치료에 있어 이마티닙 메실레이트 및 병용 화학요법	급성 림프모구성 백혈병| B 급성 림프모구성 백혈병| 혼합 표현형 급성 백혈병| T 급성 림프모구성 백혈병	절차: 동종 조혈 줄기 세포 이식| 약물: 사이클로 포스 파미드| 약물: 시타 라빈| 약물: 덱사메타손| 약물: 덱스라조산 염산염| 독소루비신| 약물: 생물학적: 필그러스트| 약물: 이마토르스파미드| 기타: 실험실 바이오마커 분석| 약물: 튜코보린 칼슘| 약물: 머캅토퓨린| 약물: 메토트렉세이트| 약물: 메틸프레드니솔론| 약물: 페가스파가제| 약물: 프레드니솔론| 기타: 설문지 관리| 약물: 치료용 하이드로코르티손| 약물: 싸이오구아닌| 약물: 빈크리스틴 황산염	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03007147

도면20bb

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT03389802	소아 CNS 종양에 대한 APX005M의 1단계 연구	다형교모세포종|고등급 성상세포종 NOS|CNS 원발성 종양, Nos|뇌실막종, NOS|미만성 내인성 교교종(DIPG)|수질 장루	생물학적: 제발성 또는 불응성 원발성 악성 중추신경계 종양 환자를 위한 APX005M 치료제|생물학적: 새로 진단된 DIPG 환자를 위한 APX005M 치료제	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389802
NCT02129075	IIB - IV기 환자 치료에서 CDX - 301 유무에 관계없이 CDX - 1401 및 폴리 - ICLC 백신 요법 흑색종	피부 흑색종|점막 흑색종|눈 흑색종|IIB기 피부 흑색종 AJCC v6 및 v7|IIC기 피부 흑색종 AJCC v6 및 v7|III기 피부 흑색종 AJCC v7|IIIA기 피부 흑색종 AJCC v7|IIIB기 피부 흑색종 AJCC v7|단계 IIIC 피부 흑색종 AJCC v7|IV기 피부 흑색종 AJCC v6 및 v7	생물학적: DEC - 205/NY - ESO - 1 융합 단백질 CDX - 1401|기타: 실험실 바이오마커 분석|생물학적: 신생항원 기반 흑색종 - ICLC 백신|기타: 약리학적 연구|생물학적: 제조합 Flt3 리간드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129075
NCT03220022	HIV 양성 2기 내지 4기 미만성 대형 B세포 림프종 환자 치료에 사용되는 이브루티닙, 리툭시맙, 에토포사이드, 프레드니손, 빈크리스틴 황산염, 시클로포스파미드 및 독소루비신 염산염	에이즈 관련 림프종|엔아버 II기 미만성 대형 B세포 림프종|엔아버 III기 미만성 대형 B세포 림프종|엔아버 IV기 미만성 대형 B세포 림프종	약물: 시클로포스파미드|약물: 독소루비신 염산염|약물: 에토포사이드|생물학적: Filgrastim|약물: 이브루티닙|기타: 실험실 바이오마커 분석|생물학적: 페그필그라스팀|기타: 약리학 연구|약물: 프레드니손|생물학적: 리툭시맙|약물: 빈크리스틴 황산염	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03220022
NCT01976182	거대 과립 림프구 백혈병에서 두 가지 면역억제제(메토트렉세이트, 시클로포스파미드)의 효능을 비교하는 두 개의 병렬 그룹에 대한 전향적, 다심, 2단계 무작위 대조 시험	대형 과립형 림프구 백혈병	약물: 메토트렉세이트|약물: 사이클로포스파마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01976182
NCT03083158	B형 간염 백신에 대한 면역	B형 간염 B|면역화; 감염	약물: B형 간염 백신	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03083158
NCT00086359	HIV의 모자간 전파를 예방하기 위한 항HIV 약물 조합의 비교	HIV 감염	약물: 아바카비르 황산염, 라미부딘, 지도부딘|약물: 라미부딘/지도부딘|약물: 로피나비르/리토나비르	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086359
NCT03475134	전이성 흑색종(mMEL)에서 IL - 2 및 Nivo Rescue를 사용한 NMA 화학요법 후 TIL - ACT	전이성 흑색종	기타: TIL|약물: 사이클로포스파마이드|약물: 플루다라빈|약물: 인터류킨 - 2|약물: 니볼루맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475134

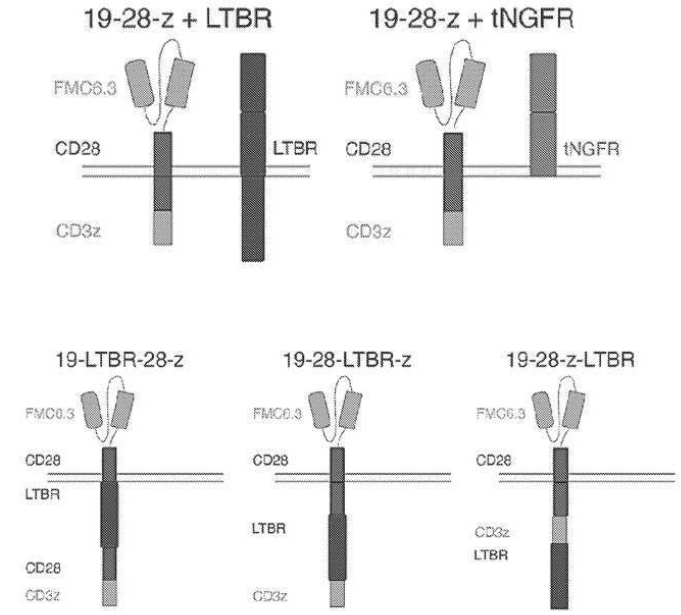
도면20bc

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04659486	HCFMUSP의 코로나 - 19/MIS - C 청소년	코로나19|코로나 바이러스 감염|SARS(중증 급성호흡기증후군) |SARS - CoV 감염	행동: 가정 기반 운동 훈련	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04659486
NCT02869295	국소 진행성 또는 전이성 고형 종양이 있는 대상체에서 NKTR - 214의 1/2단계 다기관 용량 증량 및 확장 연구	불특정 성인 고형 종양, 프로토콜 특이적	약물: NKTR - 214	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02869295
NCT04810910	수술적 절제 및 보조 화학요법 후 췌장암 환자의 맞춤형 신생항원 백신	절제 가능한 췌장암	생물학적: iNeo - Vac - P01|기타: GM - CSF	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04810910
NCT03662815	진행성 악성 종양 환자 치료를 위한 맞춤형 신생항원 암 백신의 임상 연구	진행성 악성 고형종양	생물학적: iNeo - Vac - P01|기타: GM - CSF	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03662815
NCT03645148	진행성 췌장암 환자 치료를 위한 맞춤형 신생항원 암 백신에 대한 임상 연구	췌장 암|췌장암종	생물학적: iNeo - Vac - P01|기타: GM - CSF	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03645148
NCT02775851	수술로 제거할 수 있거나 제거할 수 없는 섬유조직형성 흑색종 환자 치료에서 펨브롤리주맙	섬유조직형성 흑색종	생물학적: 펨브롤리주맙|절차: 치료적 전통적 수술	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775851
NCT04193189	B - HIV(BEe - HIVe) 감염자의 HBV 예방접종 강화: HEPLISAV - B 평가	HIV 감염|B형 간염	생물학적: HEPLISAV - B|생물학적: ENGERIX - B	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04193189
NCT03739996	HIV - 1에 감염된 성인의 바이러스 억제를 위한 지속성 카보테그라비르 플러스 VRC - HIVMAB075 - 00 - AB(VRC 07 - 523LS)	HIV 감염	약물: 경구용 카보테그라비르(CAB)|약물: 뉴클레오시드 역전사효소 억제제(NRTI)|약물: 지속성 주사용 카보테그라비르(CAB LA)|생물학적: VRC07 - 523LS|약물: 표준 치료(SOC) 경구 ART	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03739996
NCT03705169	SAR441236의 약동학	HIV - 1 - 감염	생물학적: SAR441236|생물학적: 위약|약물: 항레트로바이러스 치료	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03705169
NCT03635788	LATITUDE 연구: 일상 생활에서 치료 성공률을 향상시키기 위한 장기간 지속되는 요법	HIV 감염	약물: 표준 치료(SOC) 경구 ART|약물: 경구 RPV|약물: 경구 CAB|약물: RPV - LA 부하 용량|약물: CAB - LA 부하 용량|약물: RPV - LA 유지 용량|약물: CAB - LA 유지 용량	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03635788
NCT03560258	항레트로바이러스 요법에 대한 바이러스 억제가 있는 HIV 감염자의 치료 예방접종으로서의 HIV - 1 - Gag 보존 요소 DNA 백신	HIV 감염	생물학적: p24CE1/2 pDNA 백신|생물학적: p24CE1/2 pDNA 백신과 전체 길이 p55^gag pDNA 백신|생물학적: 전체 길이 p55^gag pDNA 백신|생물학적: 위약	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03560258
NCT03003676	프로그래밍된 세포 사멸 단백질 1(PD1) 차단 후 진행되는 진행성 또는 절제 불가능한 흑색종 환자를 대상으로 순차적 ONCOS - 102, GMCSF를 발현하는 조작된 종양 용해성 아데노바이러스 및 펨브롤리주맙에 대한 파일럿 연구	PD1 차단 후 진행되는 진행성 또는 절제 불가능한 흑색종	생물학적: ONCOS - 102|약물: 시클로포스파미드|약물: 펨브롤리주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003676

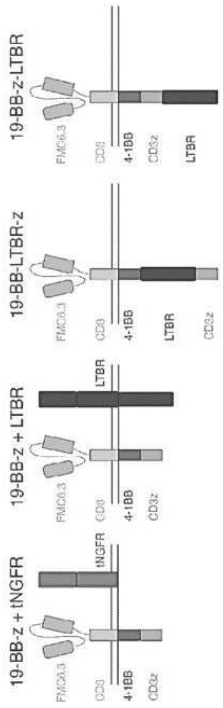
도면20bd

NCT 번호	명칭	조건	개입	URL
NCT04375527	국소적으로 진행된 절제 불가능 또는 전이성 BRAF V600 야생형 흑색종 치료를 위한 비니메티닙 및 니볼루맙	피부 흑색종 AJCC v8| 임상 IV기 피부 흑색종 AJCC v8| 국소적으로 진행된 피부 흑색종| 전이성 피부 흑색종| 병리학 III기 피부 흑색종 AJCC v8| 병리학 IIIA기 피부 흑색종 AJCC v8| 병리학 IIIB기 피부 흑색종 AJCC v8| 병리학 IIIC기 피부 흑색종 AJCC v8| 병리학	약물: 비니메티닙| 생물학적: 니볼루맙| 기타: 설문지 관리	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04375527
NCT03123055	국소 진행성 또는 전이성 요로상피 세포 암종 치료에서 B - 701과 펨브롤리주맙을 병용한 연구	국소 진행성 또는 전이성 요로상피 세포 암종| 요로 방광 질환| 비뇨기과 질환	약물: B - 701| 약물: 펨브롤리주맙	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123055
NCT02344290	HIV 감염 성인의 심혈관 질환 위험을 줄이기 위한 피타바스타틴 사용 평가	HIV 감염| 심혈관 질환	약물: 피타바스타틴| 약물: 위약	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02344290
NCT01949116	ARV 약물 치료를 받는 HIV 감염 성인의 염증 감소를 위한 적용량 메토트렉세이트의 안전성 및 유효성	HIV 감염	약물: LDMTX| 약물: 위약| 식이 보충제: 엽산	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949116
NCT01266616	HIV - 1에 감염된 성인의 인터류킨 - 12(IL - 12) 유무에 관계없이 시험용 HIV - 1 백신의 안전성 및 면역 반응	HIV 감염	생물학적: 프로젝투스 HIV MAG pDNA 백신| 생물학적: IL - 12| 기타: 위약	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01266616
NCT01482767	HIV 및 HCV 감염 성인의 C형 간염 바이러스(HCV) 감염 치료에서 보세프레비르, 페길화 인터페론 알파 2b 및 리바비린의 효과 평가	HIV 감염| C형 간염	약물: 페길화 인터페론 알파 2b(PEG - IFN)| 약물: 리바비린(RBV)| 약물: 보세프레비르(BOC)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01482767
NCT00660972	랄테그라비르(RAL) 및 엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마르산염(TDF) 치료를 시작하는 HIV 감염 참가자의 바이러스 부하 감소율에 대한 연구	HIV 감염	약물: 랄테그라비르| 약물: 엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마르산염	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00660972
NCT00537394	치료 경험이 있는 HIV 감염자를 위한 치료 최적화	HIV 감염	약물: 엔푸비르티드| 약물: 랄테그라비르| 약물: 다루나비르| 약물: 티프라나비르| 약물: 에트라비린| 약물: 마라비록	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537394
NCT04212416	스테로이드 의존성 만성 이식편 대 숙주병 환자 치료에 있어 레플루노마이드	만성 이식편 대 숙주 질환| 스테로이드 불응성 이식편 대 숙주 질환	약물: 레플루노마이드	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04212416

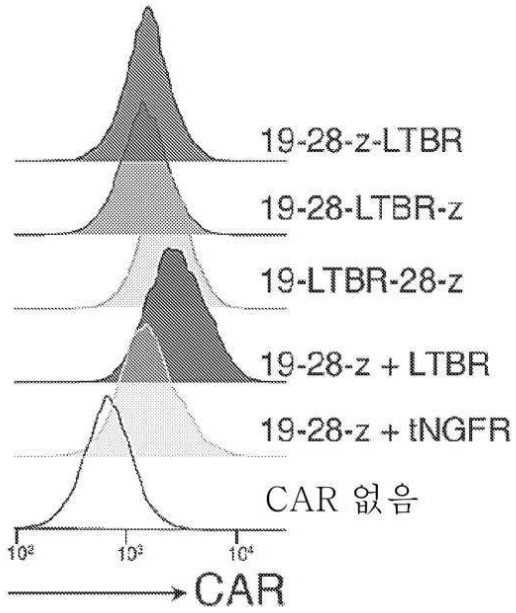
도면21a


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

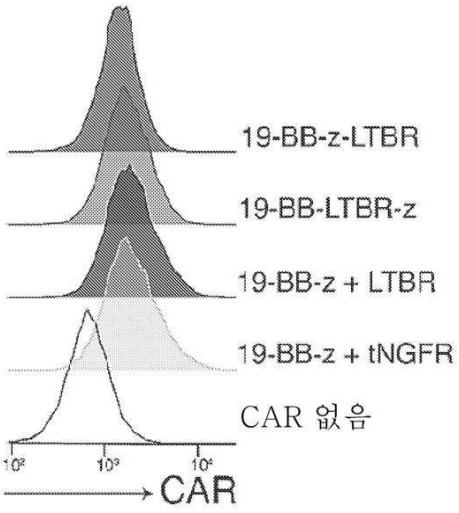
도면21b


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

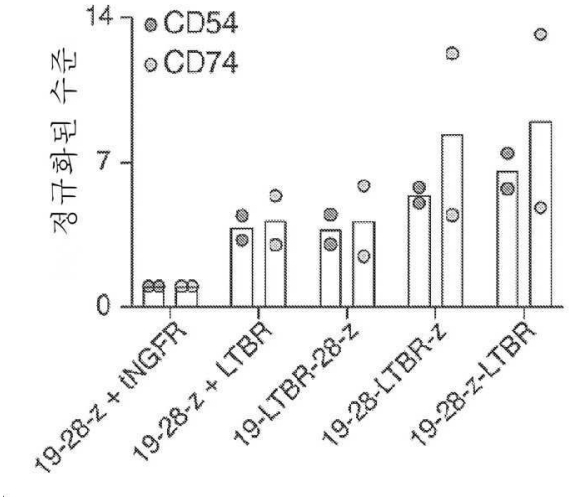
도면21c


19-28-z-LTBR
19-28-LTBR-z
19-LTBR-28-z
19-28-z + LTBR
19-28-z + tNGFR
CAR 없음
CAR

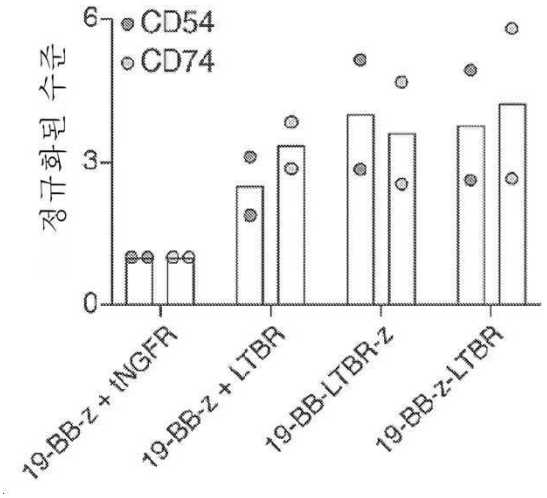
도면21d


19-BB-z-LTBR
19-BB-LTBR-z
19-BB-z + LTBR
19-BB-z + tNGFR
CAR 없음
CAR

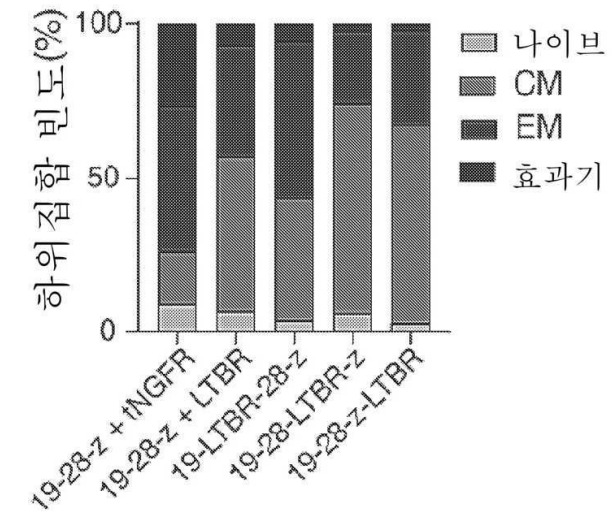
도면21e



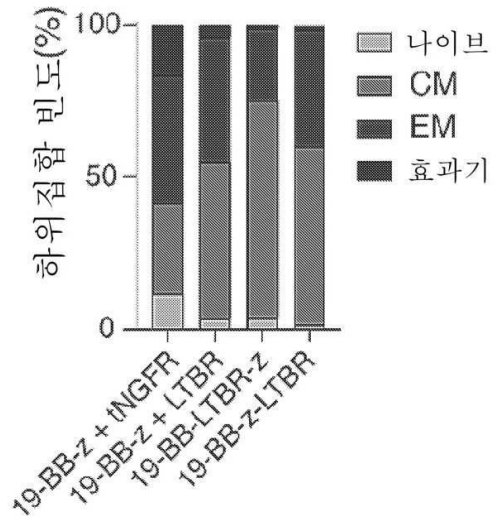
도면21f



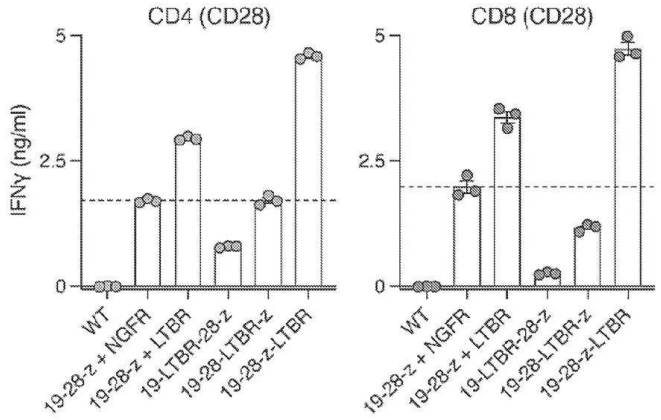
도면21g



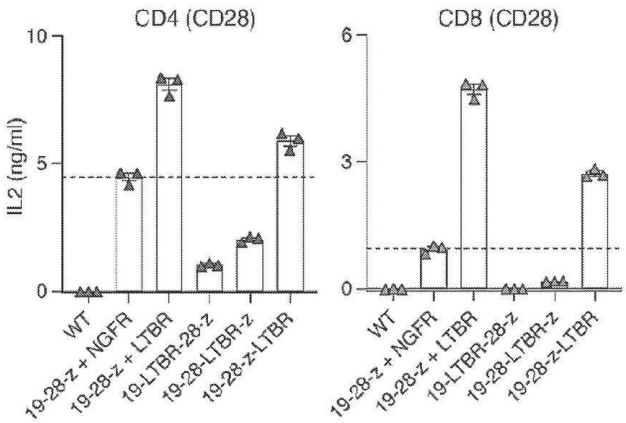
도면21h



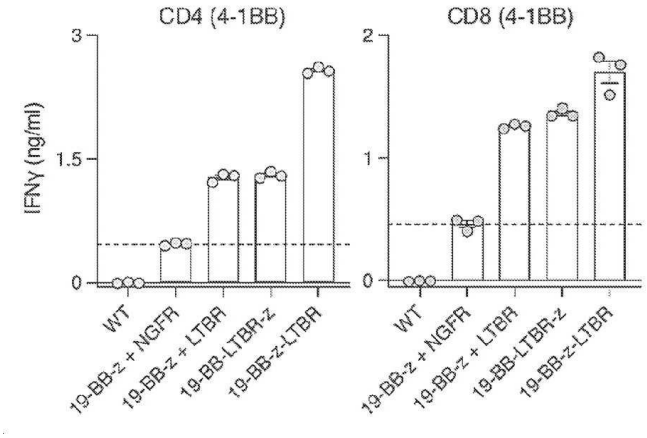
도면21i



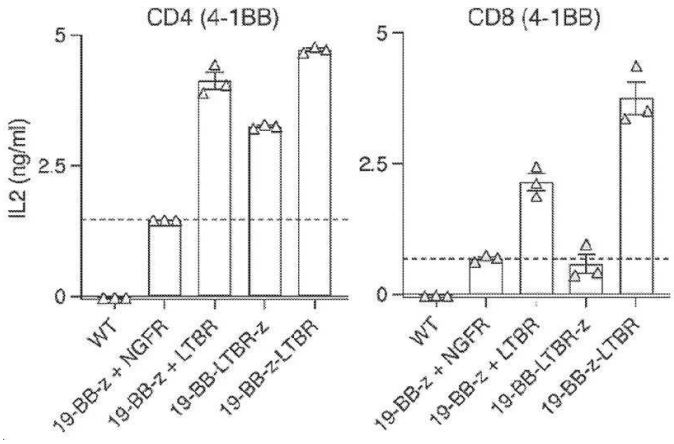
도면21j



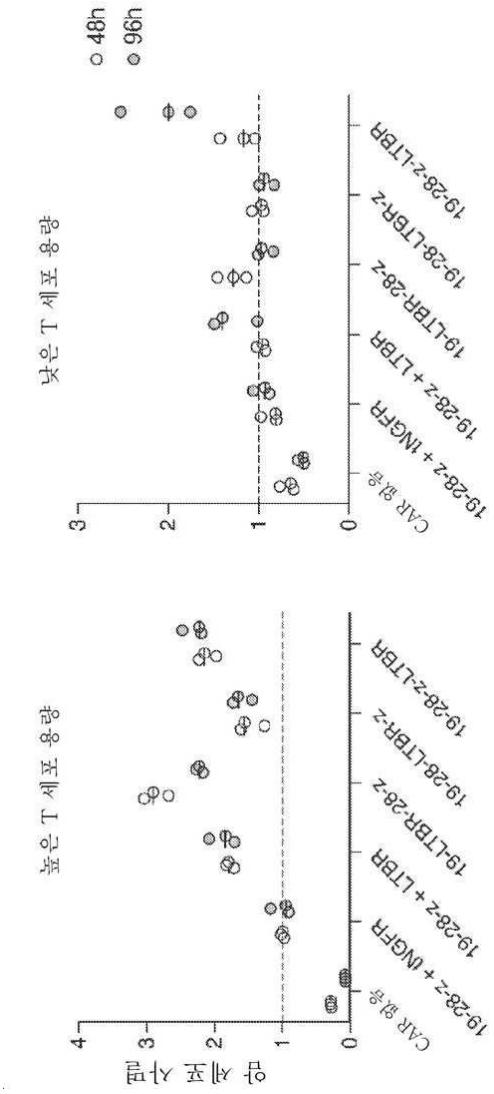
도면21k


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

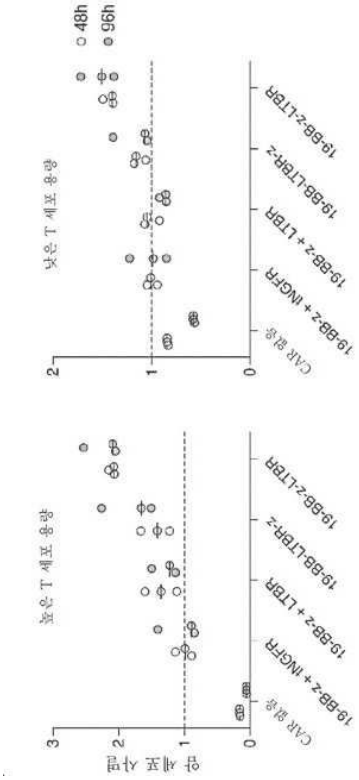
도면211


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

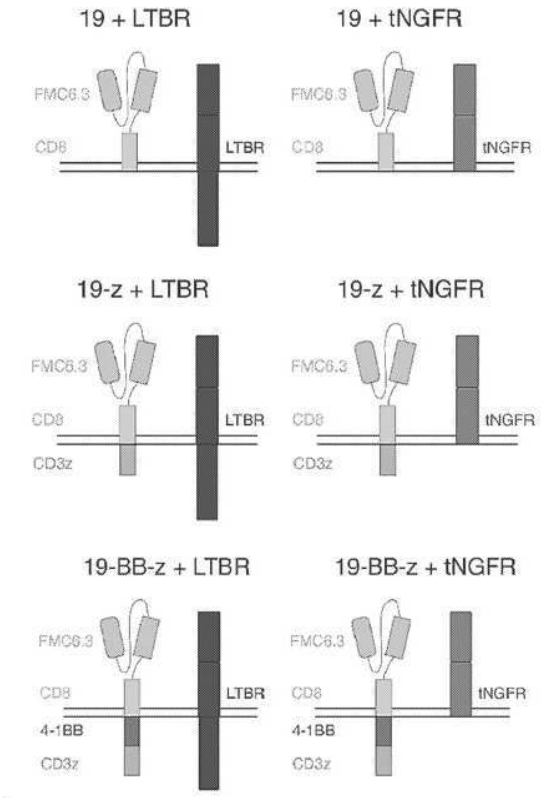
도면21m


48h
96h
낮은 T 세포 용량
높은 T 세포 용량
암 세포 사멸
CAR 없음
19-28-z + iNGFR
19-28-z + LTBR
19-LTBR-28-z
19-28-LTBR-z
19-28-z-LTBR

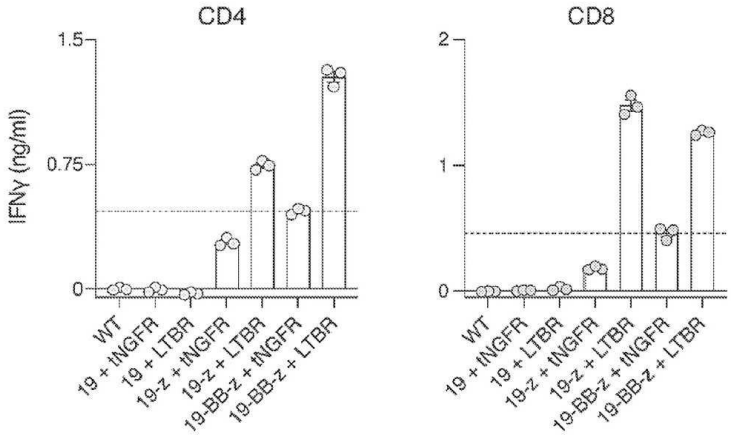
도면21n


48h
96h
낮은 T 세포 용량
높은 T 세포 용량
CAR 발현
19-BB-z-LTBR
19-BB-LTBR-z
19-BB-z + LTBR
19-BB-z + hNGFR

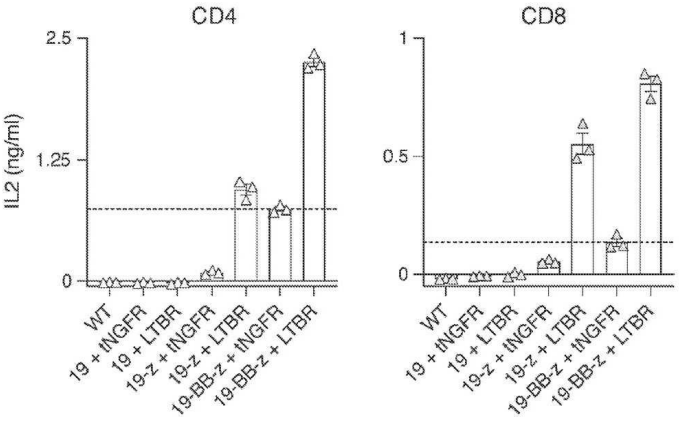
도면22a


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

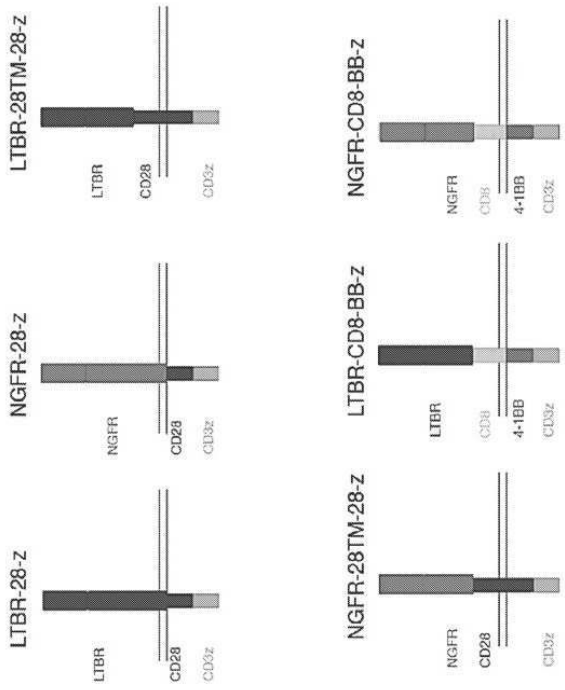
도면22b



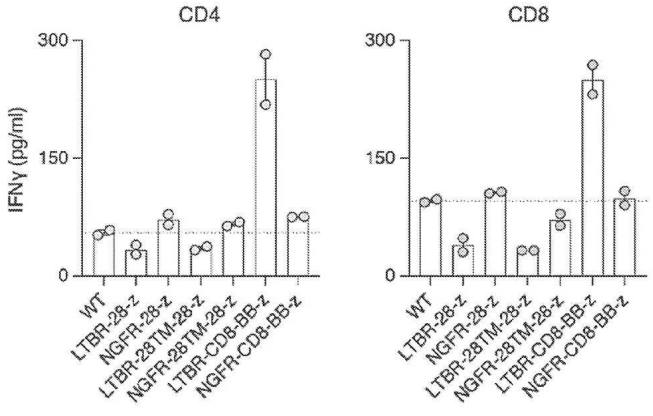
도면22c



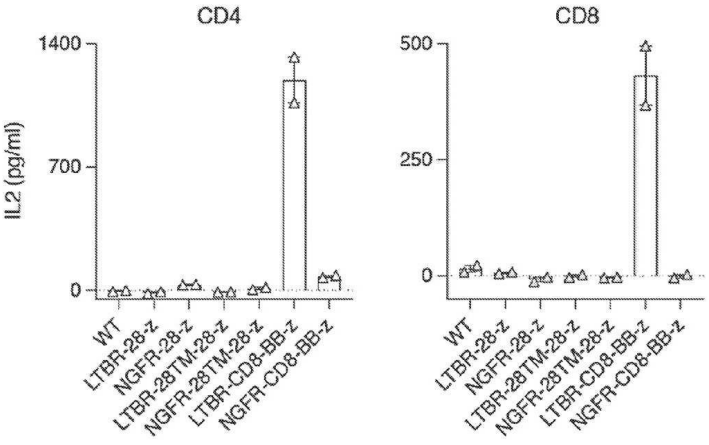
도면23a



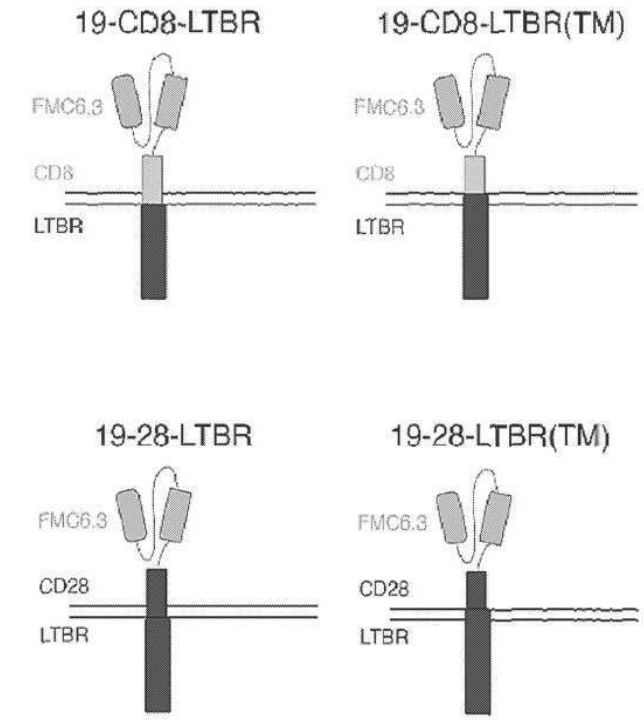
도면23b


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

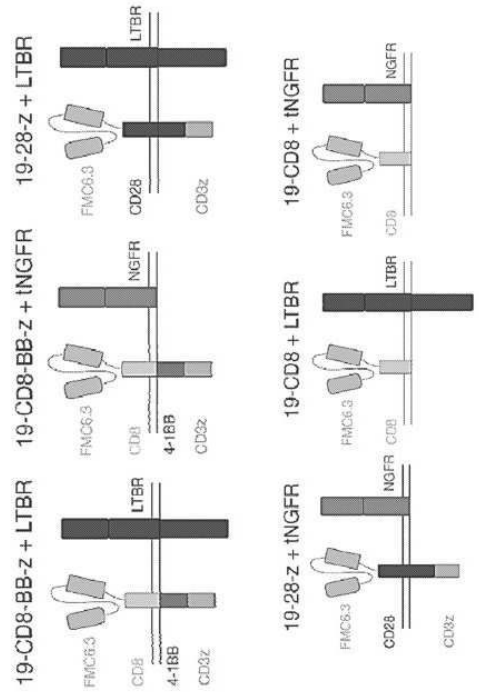
도면23c


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

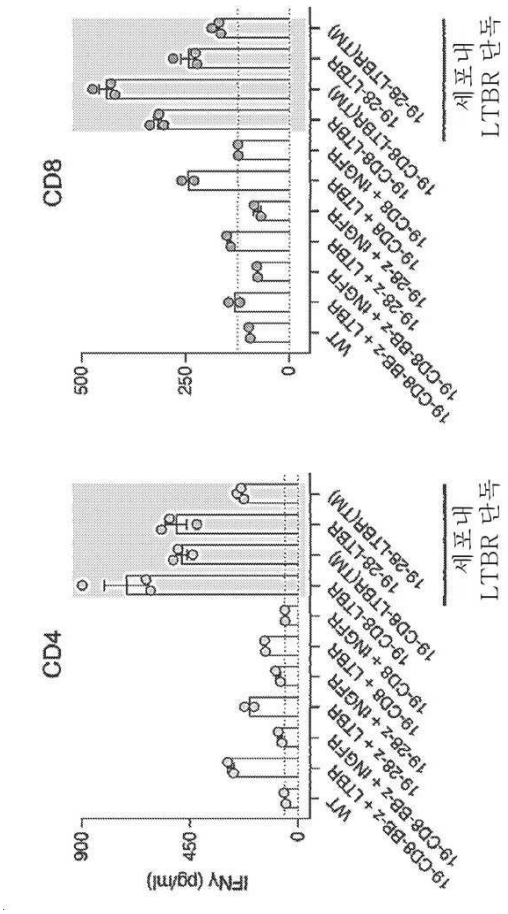
도면24a


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

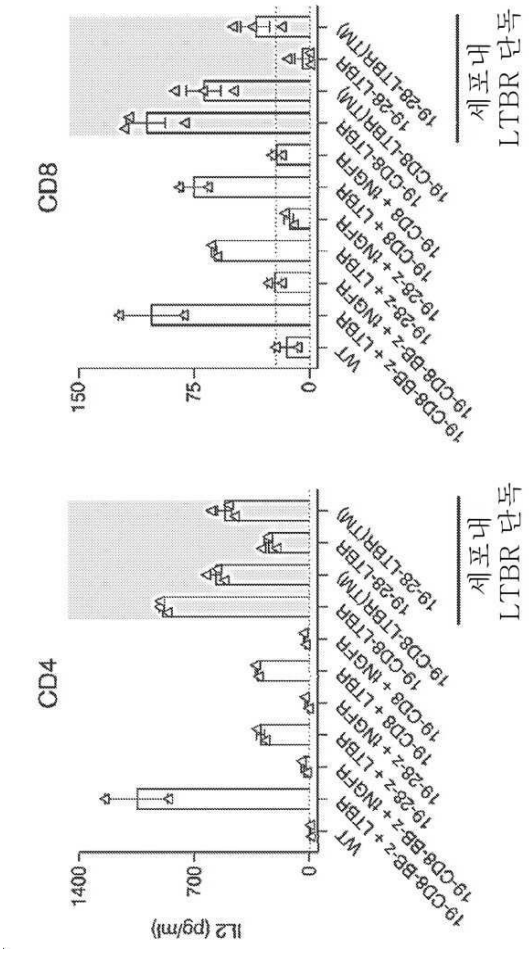
도면24b


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

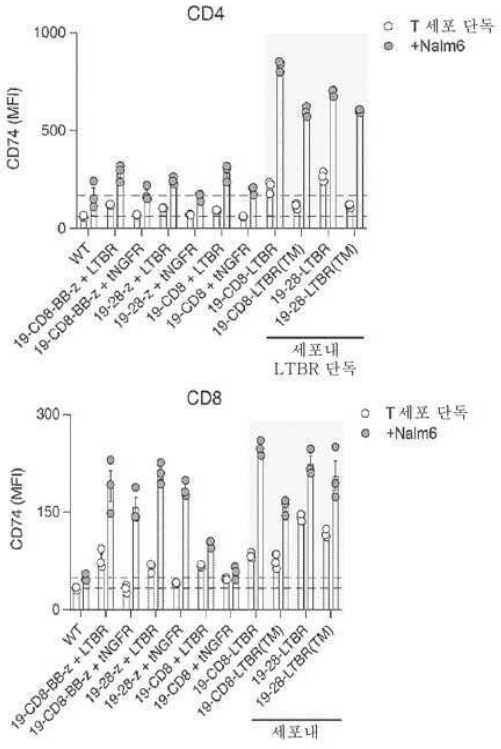
도면24c


CD8
CD4
IFNγ (pg/ml)
0
250
500
450
900
세포내 LTBR 단독
WT
19-CD8-BB-z + LTBR
19-28-z + INGFR
19-28-z + LTBR
19-CD8 + INGFR
19-CD8 + LTBR
19-CD8-LTBR(TM)
19-28-LTBR

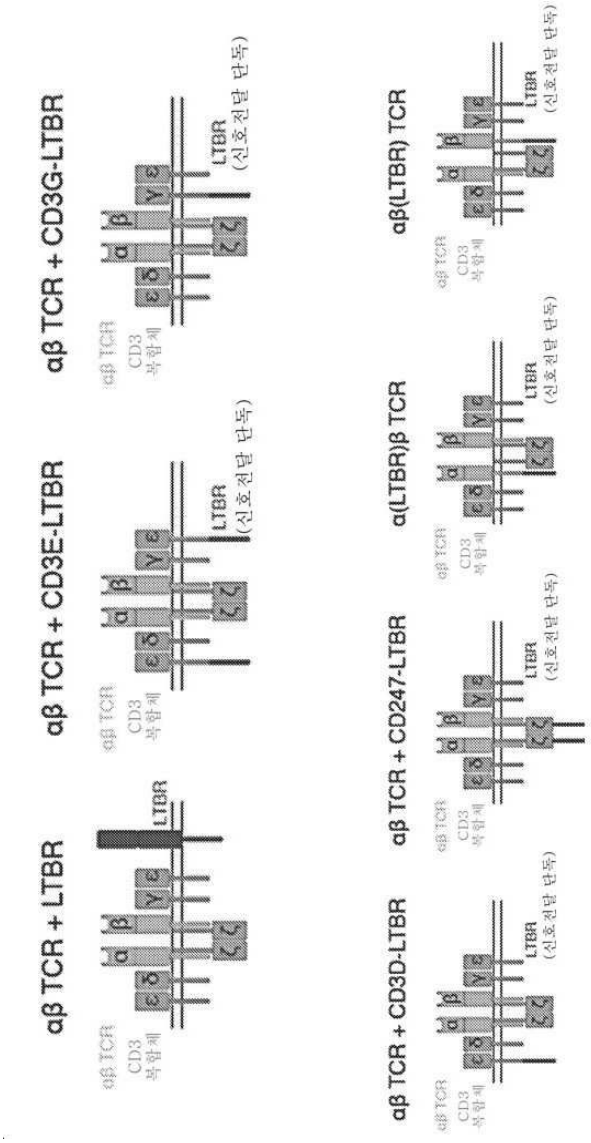
도면24d


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

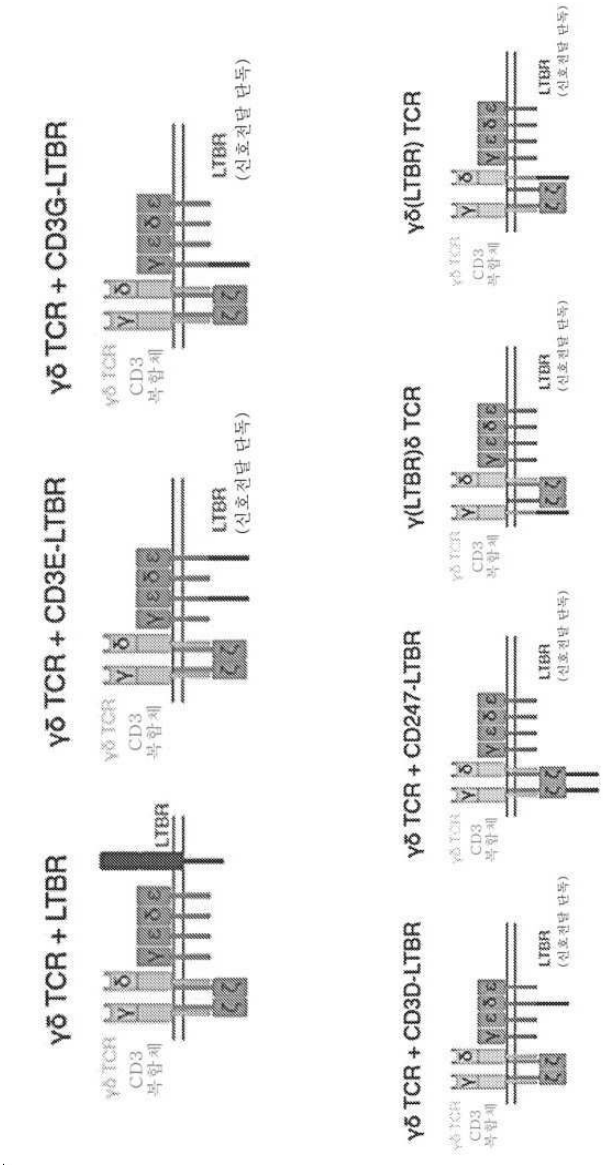
도면24e


CD4
T 세포 단독
+Nalm6
CD74 (MFI)
1000
500
0
WT
19-CD8-BB-z + LTBR
19-CD8-BB-z + tNGFR
19-28-z + LTBR
19-28-z + tNGFR
19-CD8 + LTBR
19-CD8 + tNGFR
19-CD8-LTBR
19-CD8-LTBR(TM)
19-28-LTBR
19-28-LTBR(TM)
세포내
LTBR 단독
CD8
T 세포 단독
+Nalm6
CD74 (MFI)
300
150
0
WT
19-CD8-BB-z + LTBR
19-CD8-BB-z + tNGFR
19-28-z + LTBR
19-28-z + tNGFR
19-CD8 + LTBR
19-CD8 + tNGFR
19-CD8-LTBR
19-CD8-LTBR(TM)
19-28-LTBR
19-28-LTBR(TM)
세포내

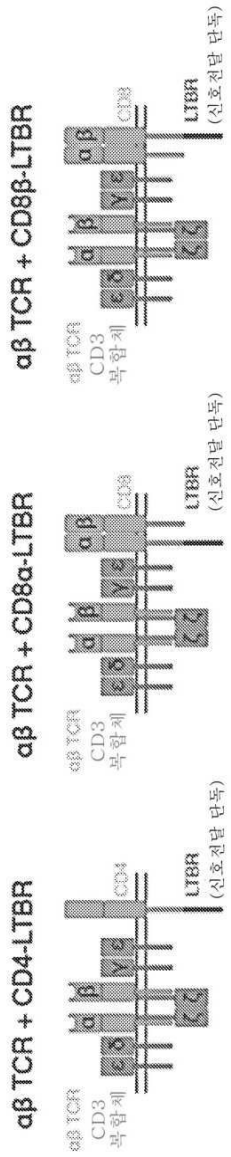
도면25a


αβ TCR + LTBR
αβ TCR + CD3E-LTBR
αβ TCR + CD3G-LTBR
αβ TCR + CD3D-LTBR
αβ TCR + CD247-LTBR
α(LTBR)β TCR
αβ(LTBR) TCR
αβ TCR
CD3
복합체
LTBR
(신호전달 단독)

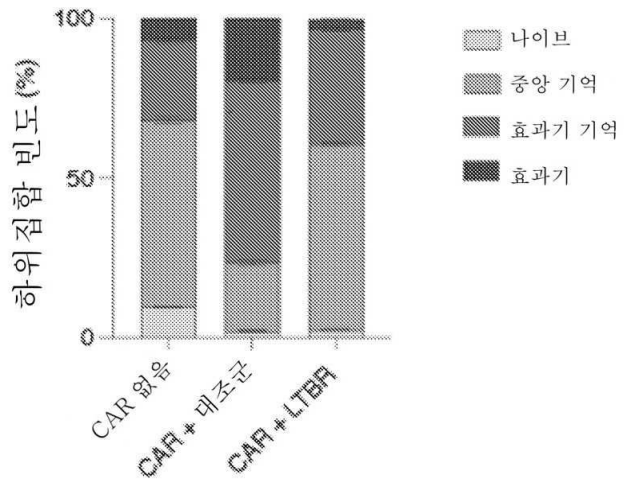
도면25b


γδ TCR + LTBR
γδ TCR + CD3E-LTBR
γδ TCR + CD3G-LTBR
γδ TCR + CD3D-LTBR
γδ TCR + CD247-LTBR
γ(LTBR)δ TCR
γδ(LTBR) TCR
γδ TCR
CD3
복합체
LTBR
(신호전달 단독)

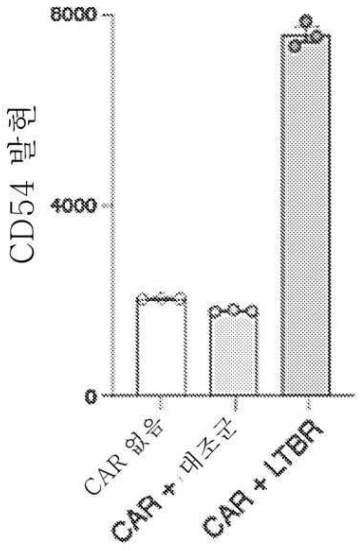
도면25c


αβ TCR + CD4-LTBR
αβ TCR + CD8α-LTBR
αβ TCR + CD8β-LTBR
αβ TCR
CD3
복합체
CD4
CD8
LTBR
(신호전달 단독)

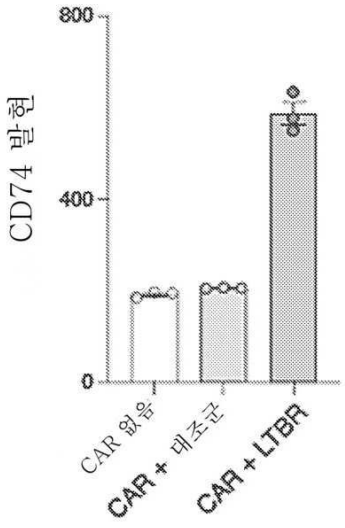
도면26a


하위 집합 빈도 (%)
100
50
0
CAR 없음
CAR + 대조군
CAR + LTBR
나이브
중앙 기억
효과기 기억
효과기

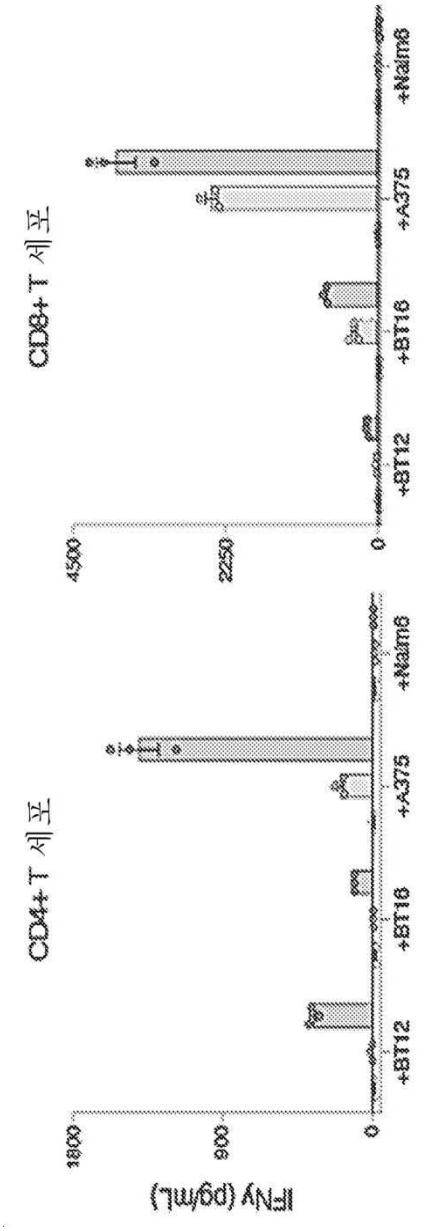
도면26b


8000
4000
0
CD54 발현
CAR 없음
CAR + 대조군
CAR + LTBR

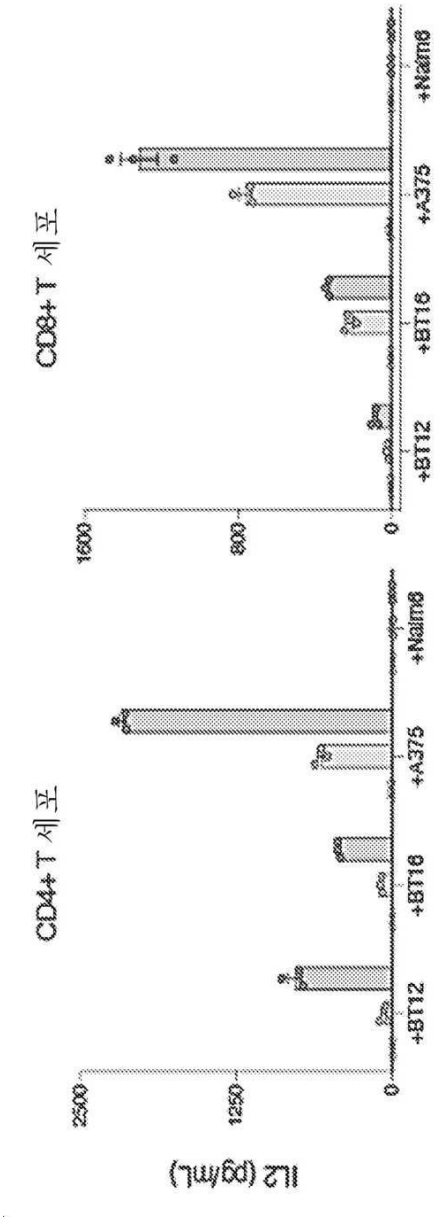
도면26c


800
400
0
CD74 발현
CAR 없음
CAR + 대조군
CAR + LTBR

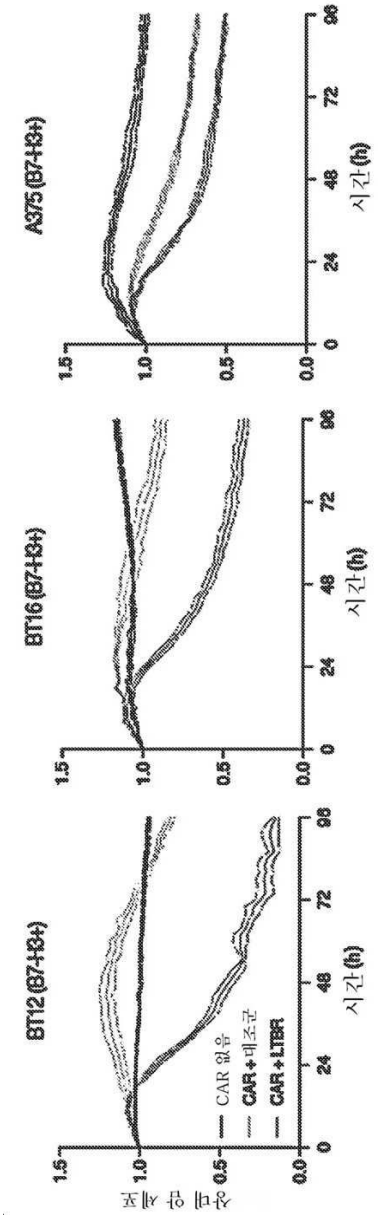
도면26d


CD4+ T 세포
CD8+ T 세포
IFNγ (pg/mL)
1800
900
0
4500
2250
0
+BT12
+BT16
+A375
+Naïm6

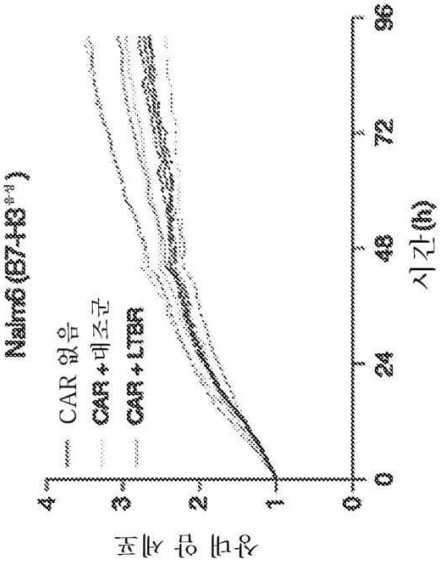
도면26e


CD4+ T 세포
CD8+ T 세포
IL2 (pg/mL)
2500
1250
0
1600
800
0
+BT12
+BT16
+A375
+Naim6

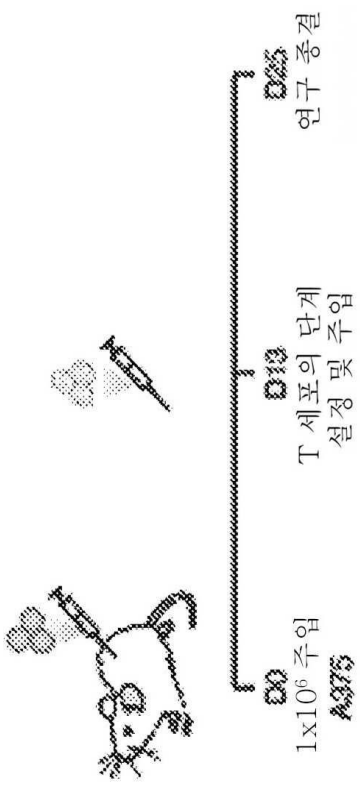
도면26f


A375 (B7-H3+)
BT16 (B7-H3+)
BT12 (B7-H3+)
시간 (h)
생세포 상대 수
CAR 없음
CAR+대조군
CAR+LTBR
0.0
0.5
1.0
1.5
0
24
48
72
96

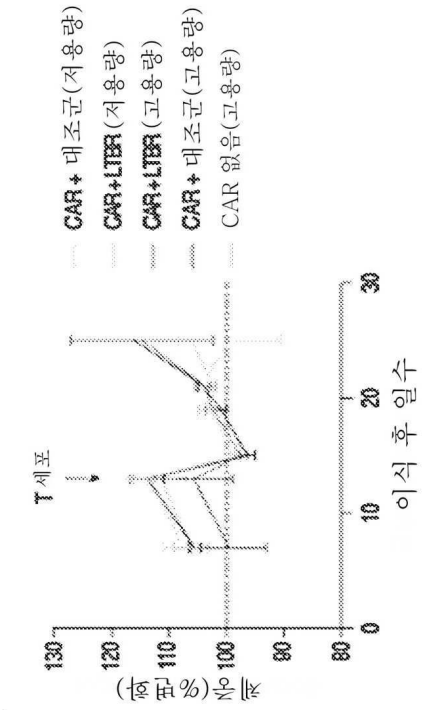
도면26g


Nalm6 (B7-H3 ko)
CAR 없음
CAR + 대조군
CAR + LTBR
생existing 암 세포
0
1
2
3
4
0
24
48
72
96
시간 (h)

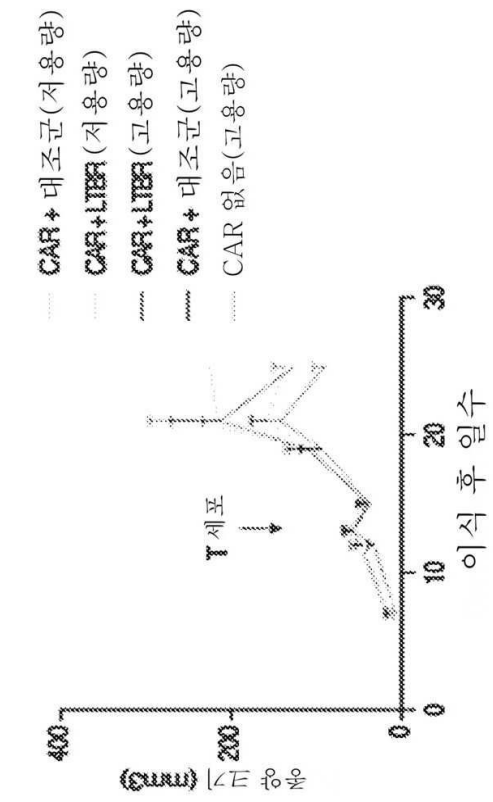
도면26h


D0
1x10^6 주입
A375
D13
T 세포의 단계
설정 및 주입
D35
연구 종결

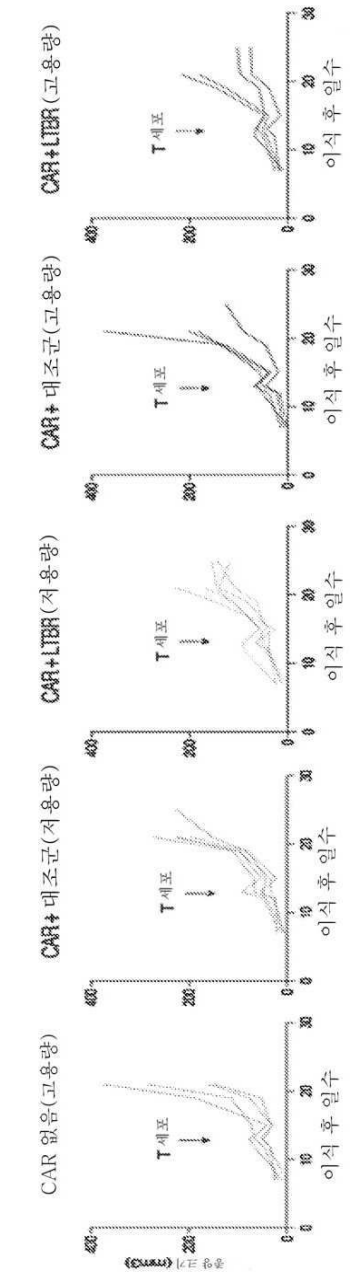
도면26i


CAR + 대조군(저용량)
CAR+LTBR (저용량)
CAR+LTBR (고용량)
CAR + 대조군(고용량)
CAR 없음(고용량)
T 세포
130
120
110
100
90
80
0
10
20
30
체수(% 변화)
이식 후 일수

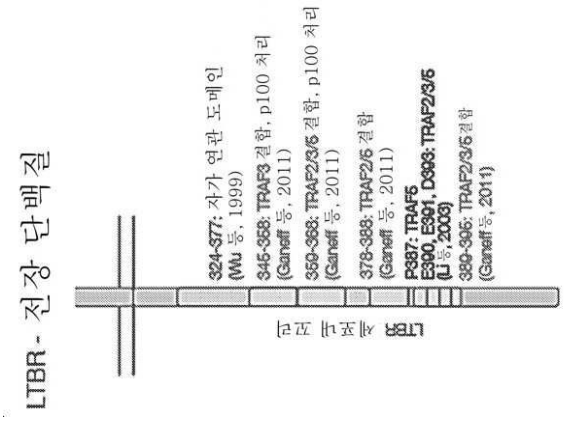
도면26j


CAR + 대조군(저용량)
CAR+LTBR (저용량)
CAR+LTBR (고용량)
CAR + 대조군(고용량)
CAR 없음(고용량)
T 세포
400
200
0
0
10
20
30
종양 크기 (mm3)
이식 후 일수

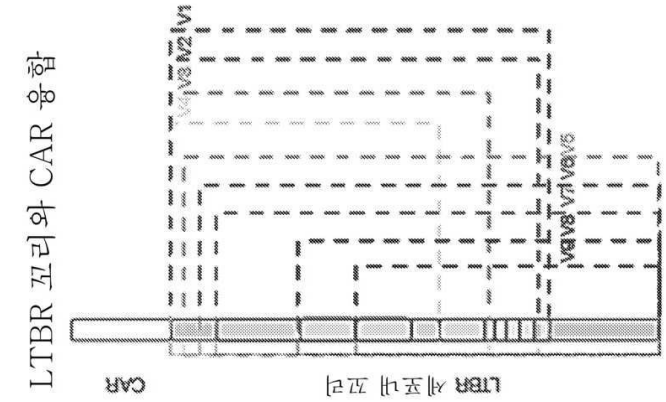
도면26k


CAR 없음(고용량)
CAR+ 대조군(저용량)
CAR+LTBR(저용량)
CAR+ 대조군(고용량)
CAR+LTBR(고용량)
T 세포
이식 후 일수

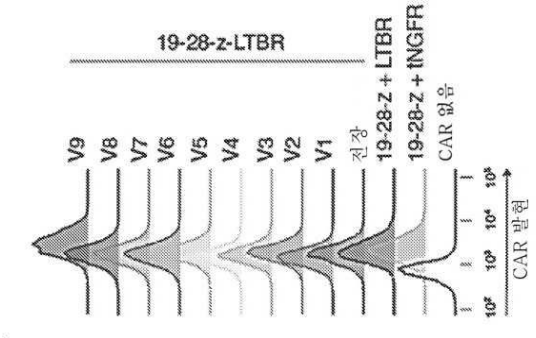
도면27a



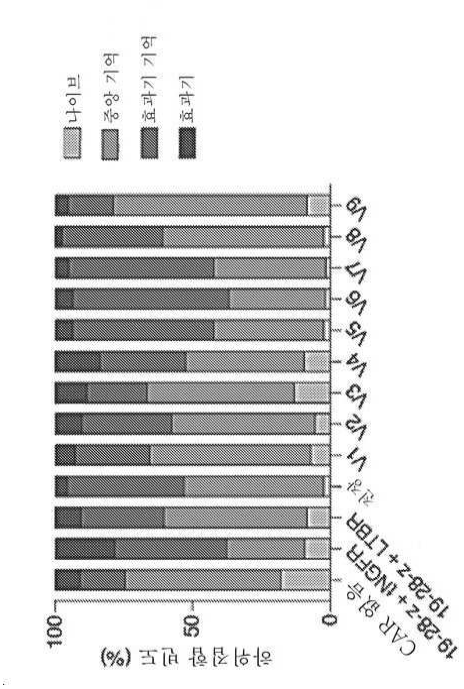
도면27b



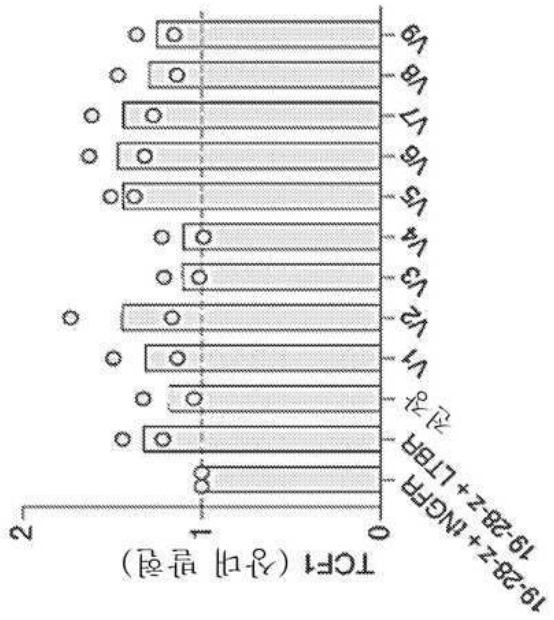
도면27c



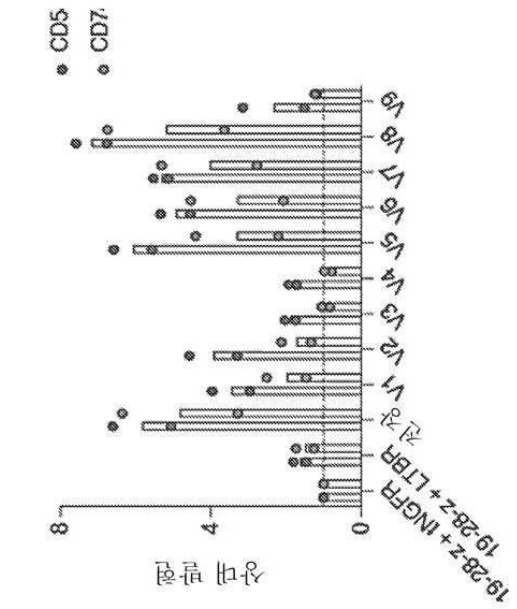
도면27d


나이브
중앙 기억
효과기 기억
효과기
V9
V8
V7
V6
V5
V4
V3
V2
V1
전체
19-28-z + LTBR
19-28-z + UNGFR
CAR 없음
100
50
0
하위 집합 빈도 (%)

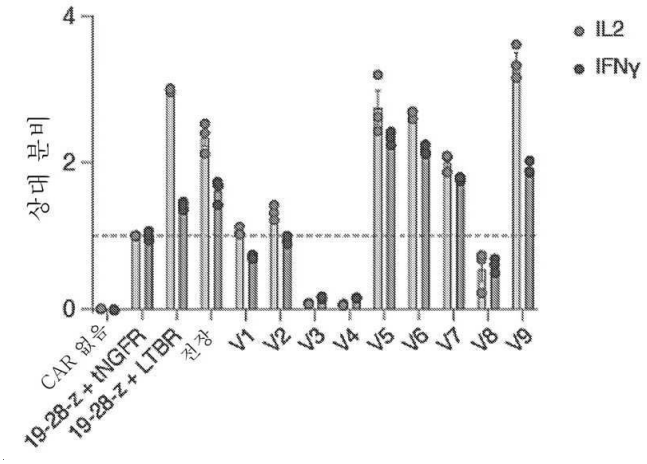
도면27e


V9
V8
V7
V6
V5
V4
V3
V2
V1
전체
19-28-z + LTBR
19-28-z + UNGFR
2
1
0
TCF1 (상대 발현)

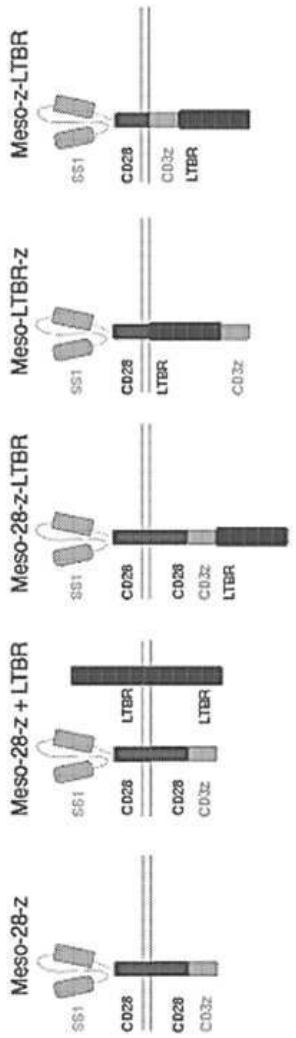
도면27f


CD5
CD7
V9
V8
V7
V6
V5
V4
V3
V2
V1
전장
19-28-z + tNGFR
19-28-z + LTBR
8
4
0
상대 발현

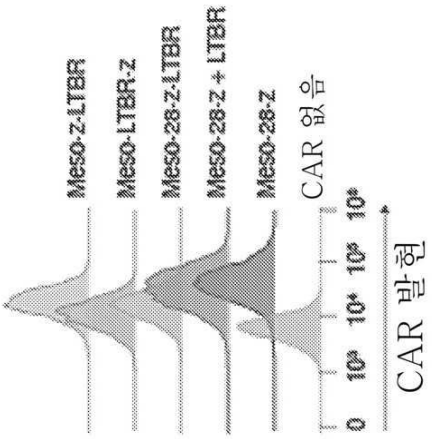
도면27g


IL2
IFNγ
4
2
0
상대 분비
CAR 없음
19-28-z + tNGFR
19-28-z + LTBR
전장
V1
V2
V3
V4
V5
V6
V7
V8
V9

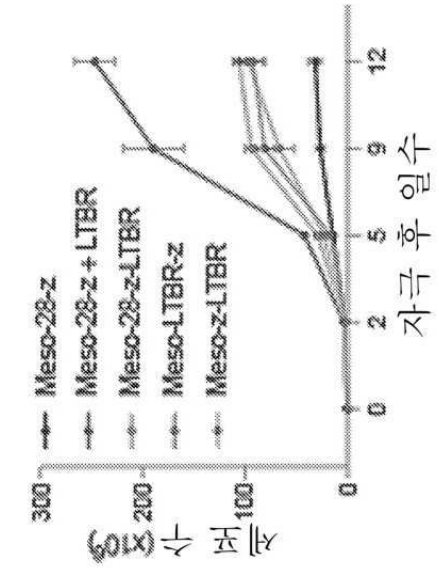
도면28a


Meso-z-LTBR
Meso-LTBR-z
Meso-28-z-LTBR
Meso-28-z + LTBR
Meso-28-z
SS1
CD28
CD3z
LTBR

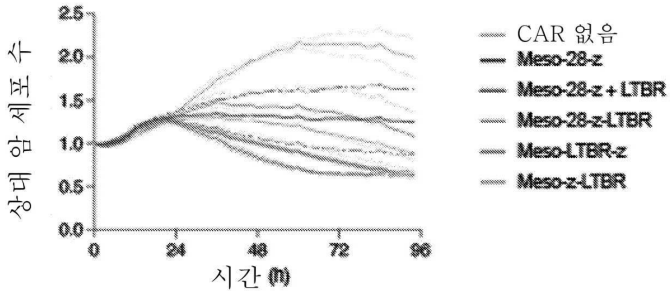
도면28b


Meso-z-LTBR
Meso-LTBR-z
Meso-28-z-LTBR
Meso-28-z + LTBR
Meso-28-z
CAR 없음
0
10³
10⁴
10⁵
10⁶
CAR 발현

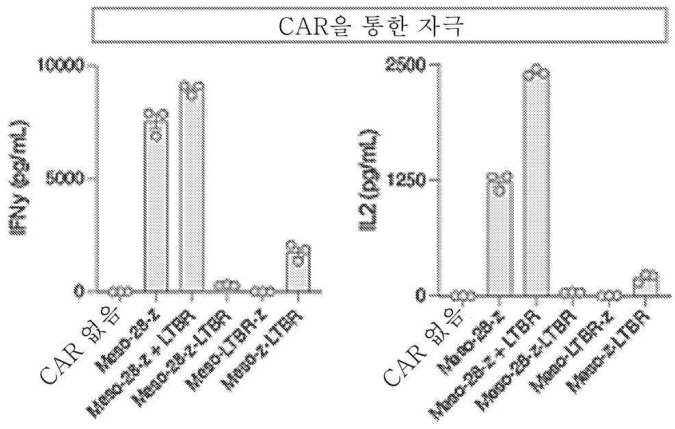
도면28c



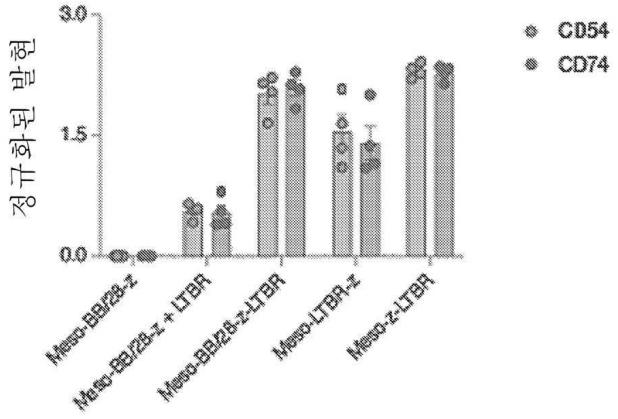
도면28d



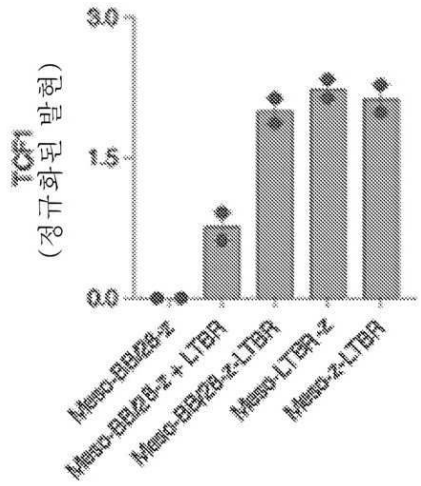
도면28e



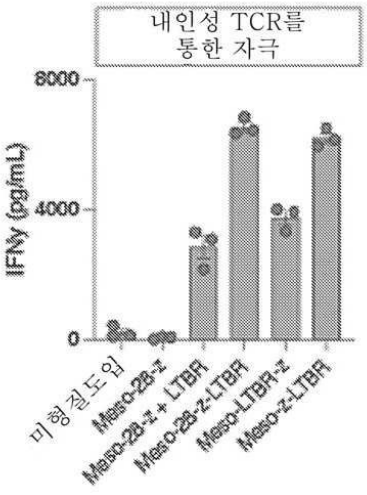
도면28f



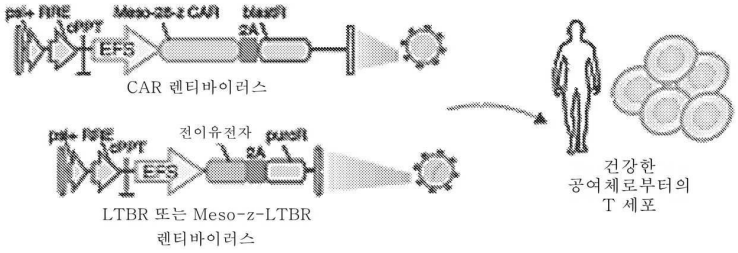
도면28g



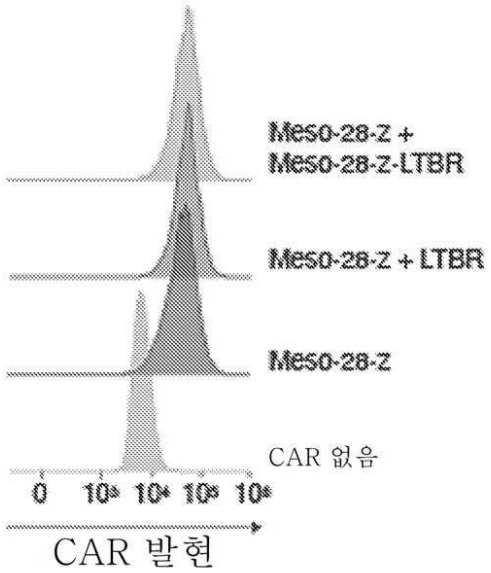
도면28h



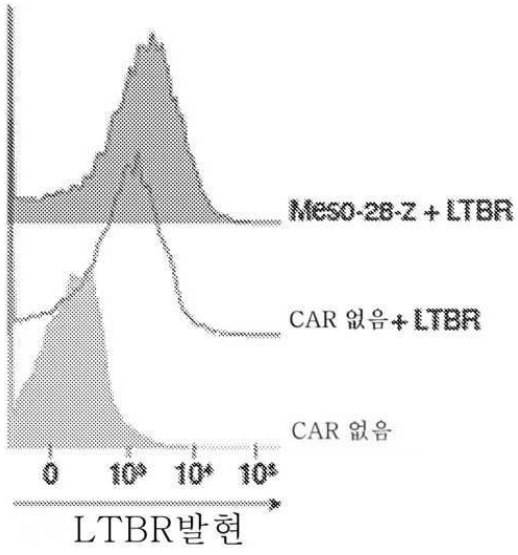
도면28i



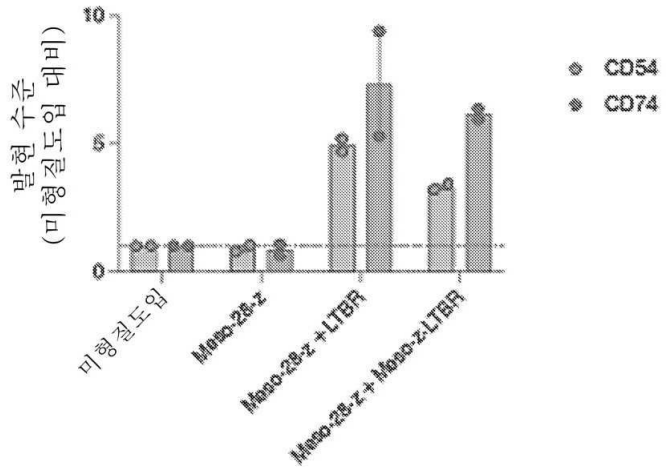
도면28j



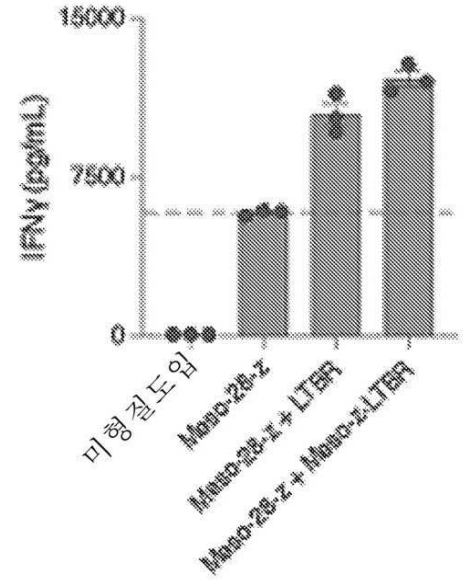
도면28k



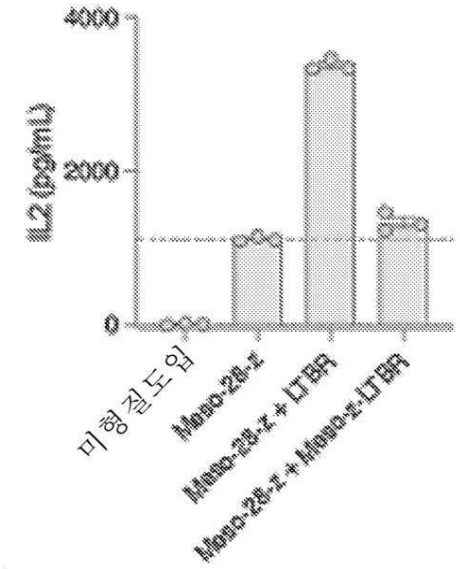
도면281


발현 수준
(미형질도입 대비)
10
5
0
CD54
CD74
미형질도입
Meso-28-z
Meso-28-z +LTBR
Meso-28-z + Meso-zLTBR

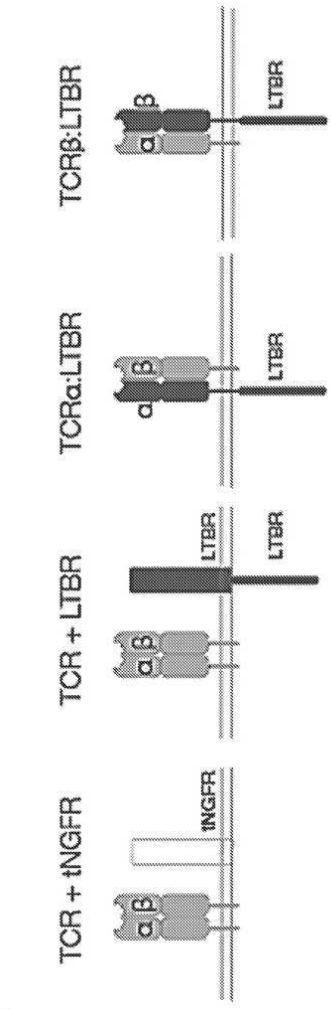
도면28m


IFNγ (pg/mL)
15000
7500
0
미형질도입
Meso-28-z
Meso-28-z + LTBR
Meso-28-z + Meso-zLTBR

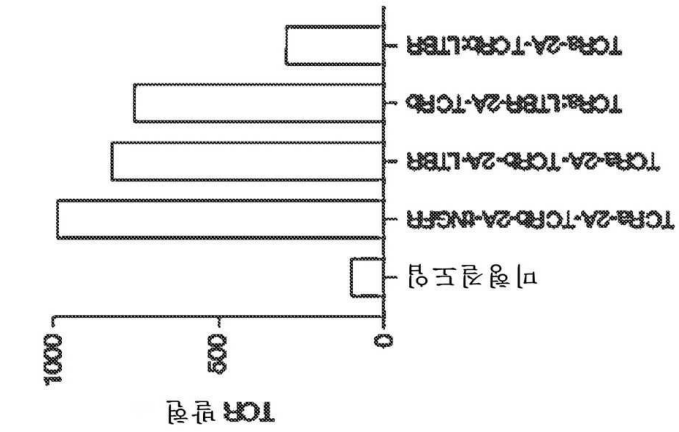
도면28n


4000
2000
0
IL2 (pg/mL)
미형질도입
Meso-28-z
Meso-28-z + LTBR
Meso-28-z + Meso-z-LTBR

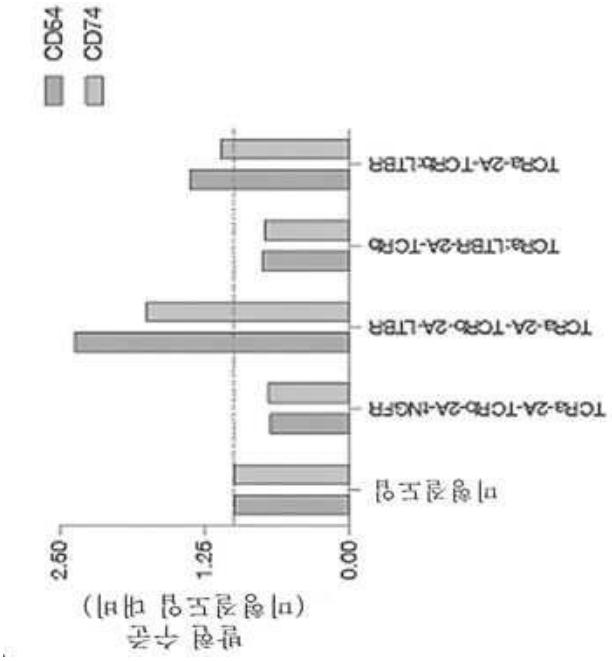
도면29a


TCRβ:LTBR
TCRα:LTBR
TCR + LTBR
TCR + tNGFR
α
β
LTBR
tNGFR

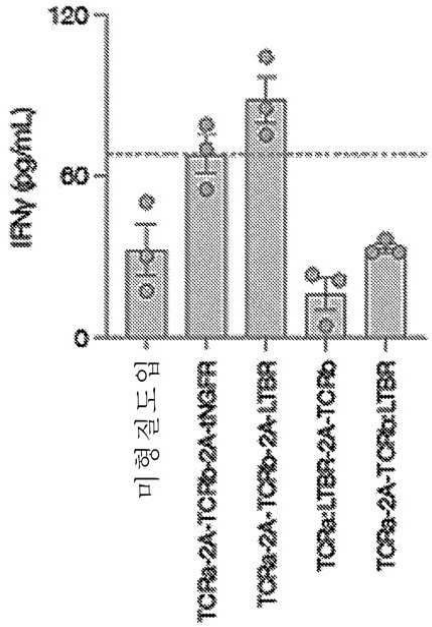
도면29b


TCR 발현
1000
500
0
미형질도입
TCRa-2A-TCRb-2A-hNGFR
TCRa-2A-TCRb-2A-LTBR
TCRa:LTBR-2A-TCRb
TCRa-2A-TCRb:LTBR

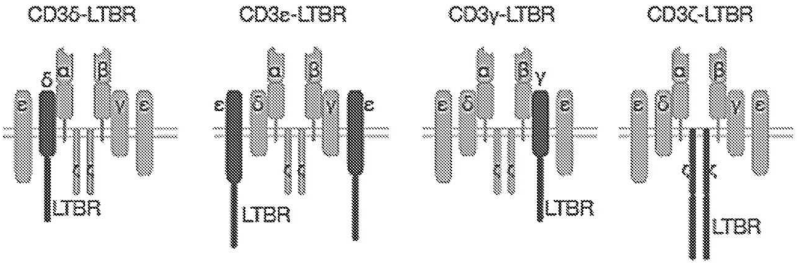
도면29c


CD64
CD74
발현 수준
(미형질도입 대비)
2.50
1.25
0.00
미형질도입
TCRa-2A-TCRb-2A-hNGFR
TCRa-2A-TCRb-2A-LTBR
TCRa:LTBR-2A-TCRb
TCRa-2A-TCRb:LTBR

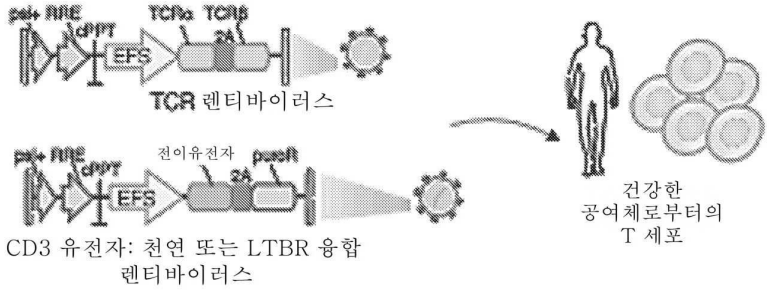
도면29d



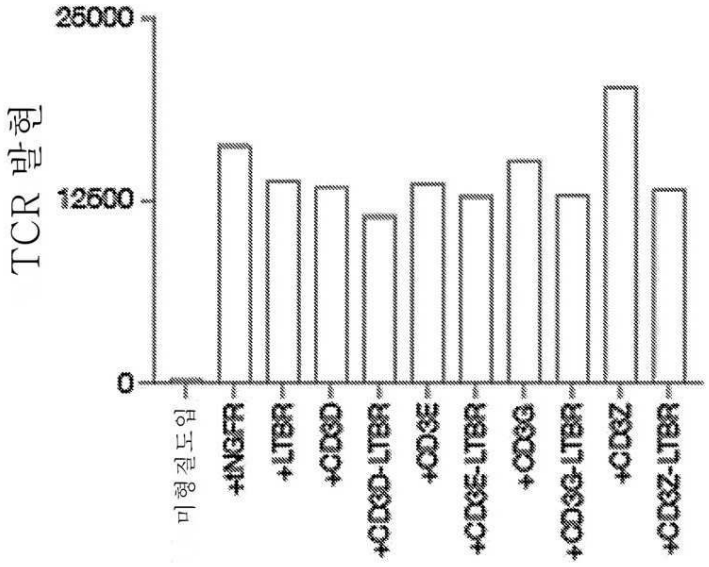
도면29e



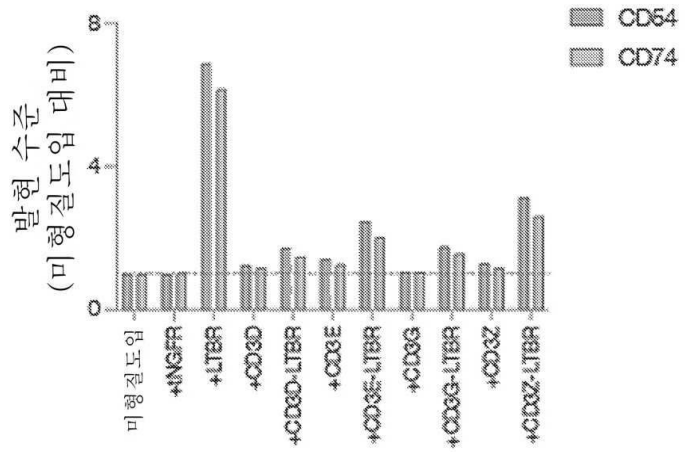
도면29f



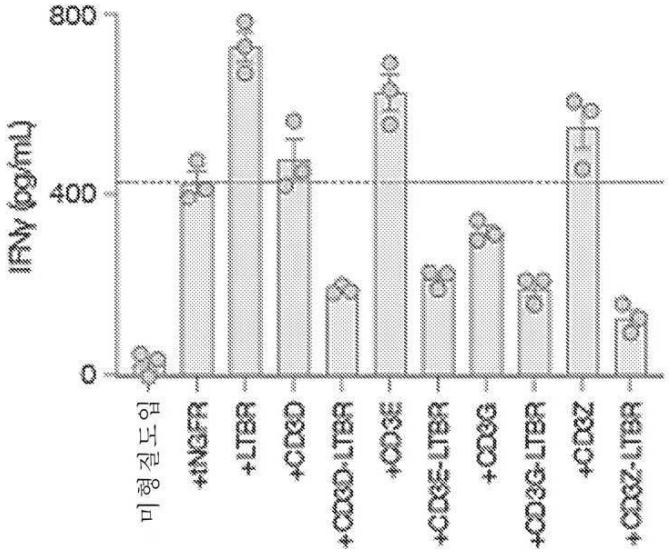
도면29g


TCR 발현
25000
12500
0
미형질도입
+NGFR
+LTBR
+CD3D
+CD3D-LTBR
+CD3E
+CD3E-LTBR
+CD3G
+CD3G-LTBR
+CD3Z
+CD3Z-LTBR

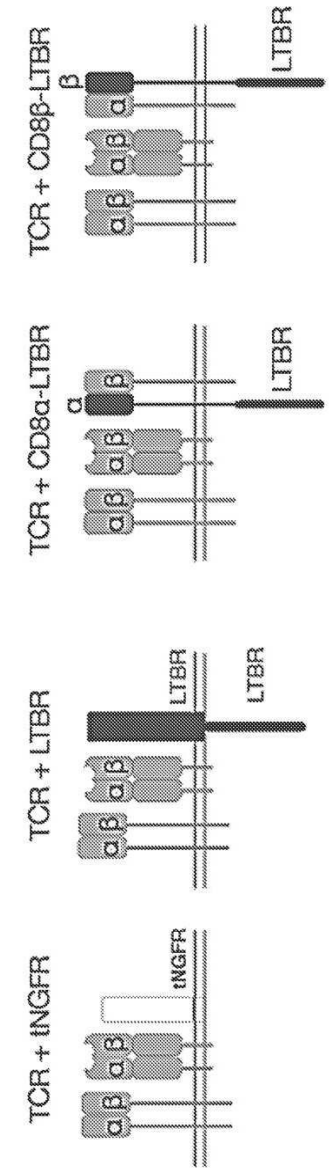
도면29h


CD64
CD74
발현 수준
(미형질도입 대비)
8
4
0
미형질도입
+NGFR
+LTBR
+CD3D
+CD3D-LTBR
+CD3E
+CD3E-LTBR
+CD3G
+CD3G-LTBR
+CD3Z
+CD3Z-LTBR

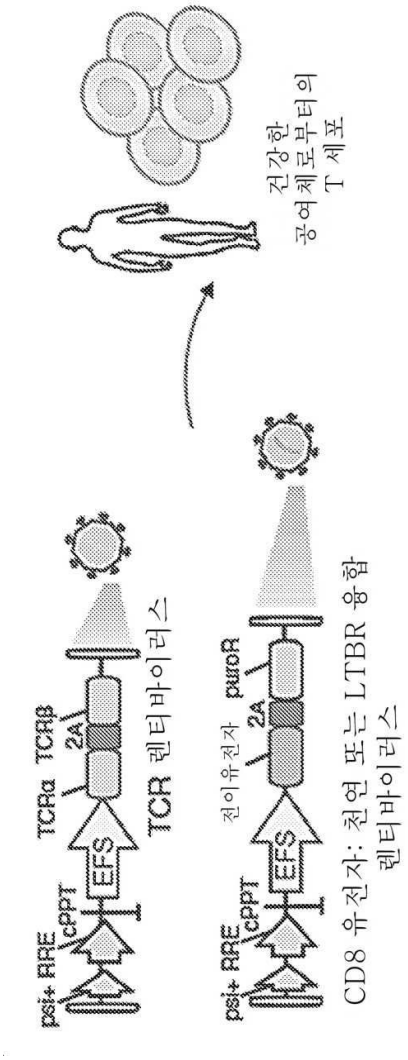
도면29i


800
400
0
IFNγ (pg/mL)
미형질도입
+NGFR
+LTBR
+CD3D
+CD3D-LTBR
+CD3E
+CD3E-LTBR
+CD3G
+CD3G-LTBR
+CD3Z
+CD3Z-LTBR

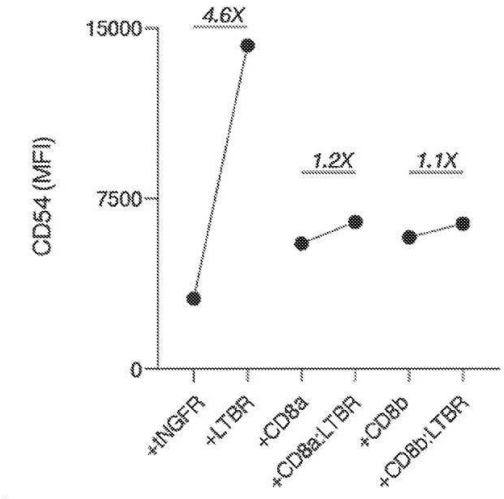
도면30a


TCR + CD8β-LTBR
β
α
αβ
αβ
αβ
LTBR
TCR + CD8α-LTBR
α
β
αβ
αβ
αβ
LTBR
TCR + LTBR
LTBR
LTBR
αβ
αβ
αβ
TCR + tNGFR
tNGFR
αβ
αβ
αβ

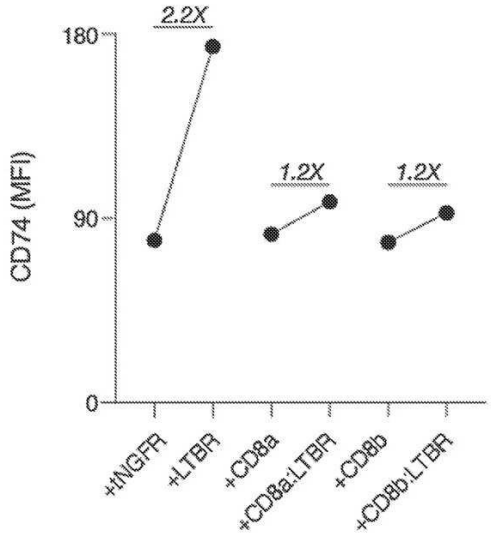
도면30b


건강한
공여체로부터의
T 세포
TCR 렌티바이러스
psi+ RRE cPPT EFS TCRα 2A TCRβ
CD8 유전자: 천연 또는 LTBR 융합
렌티바이러스
psi+ RRE cPPT EFS 전이유전자 2A puroR

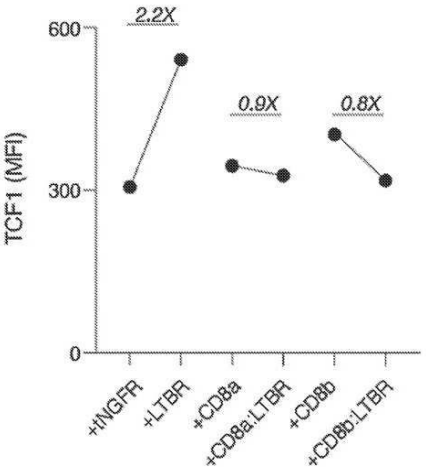
도면30c


CD54 (MFI)
15000
7500
0
4.6X
1.2X
1.1X
+INGFR
+LTBR
+CD8a
+CD8a:LTBR
+CD8b
+CD8b:LTBR

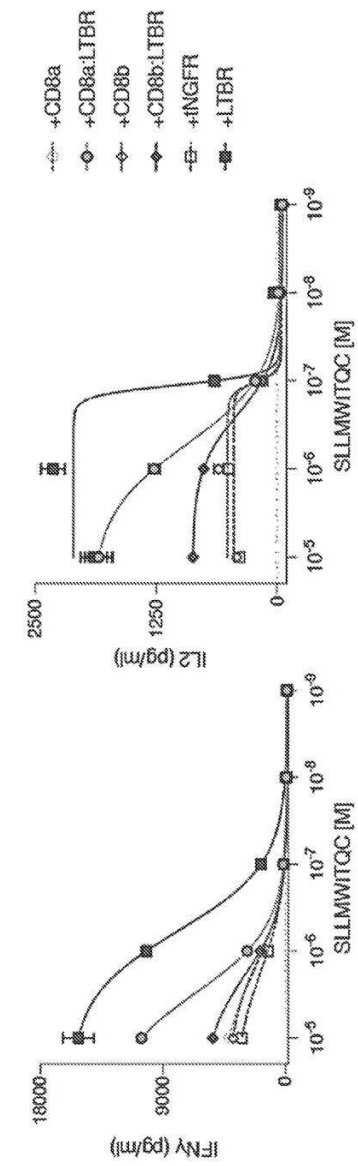
도면30d


2.2X
1.2X
1.2X
180
90
0
CD74 (MFI)
+tNGFR
+LTBR
+CD8a
+CD8a:LTBR
+CD8b
+CD8b:LTBR

도면30e


2.2X
0.9X
0.8X
600
300
0
TCF1 (MFI)
+tNGFR
+LTBR
+CD8a
+CD8a:LTBR
+CD8b
+CD8b:LTBR

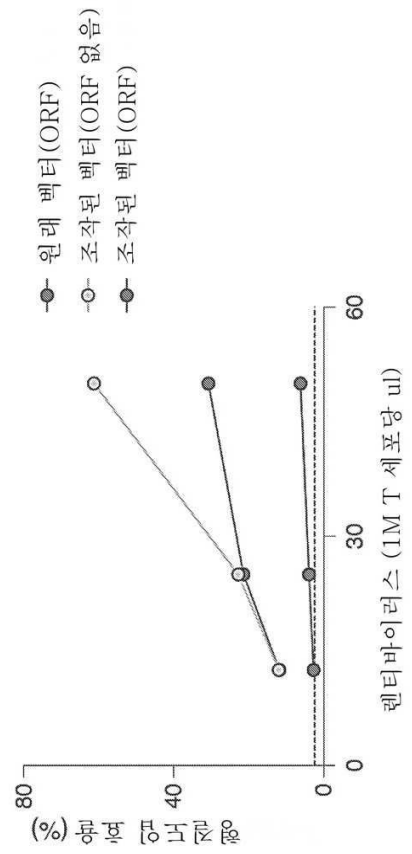
도면30f


+CD8a
+CD8a:LTBR
+CD8b
+CD8b:LTBR
+hNGFR
+LTBR
IL2 (pg/ml)
2500
1250
0
SLLMWITQC [M]
IFNγ (pg/ml)
18000
9000
0

도면30g

샘플 / IC_{50} [M]	IFNγ	IL2
+CD8a	$2x10^{-8}$	$1x10^{-7}$
+CD8a:LTBR	$3x10^{-8}$	$5x10^{-7}$
+CD8b	$1x10^{-8}$	$1x10^{-7}$
+CD8b:LTBR	$2x10^{-8}$	$2x10^{-7}$
+NGFR	$2x10^{-8}$	$1x10^{-7}$
+LTBR	$6x10^{-7}$	$1x10^{-7}$

도면31



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.