(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116157125 A
(43)申请公布日 2023.05.23

(21)申请号 202180044791.6
(22)申请日 2021.04.27
(30)优先权数据
63/016,983 2020.04.28 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.12.22
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/029503 2021.04.27
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/222330 EN 2021.11.04
(71)申请人 朱诺治疗学股份有限公司
地址 美国华盛顿州
(72)发明人 M·波茨 O·巴图列维奇
N·索尼 J·M·威利福德
M·沃克斯
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴
(51)Int.Cl.
A61K 31/454(2006.01)

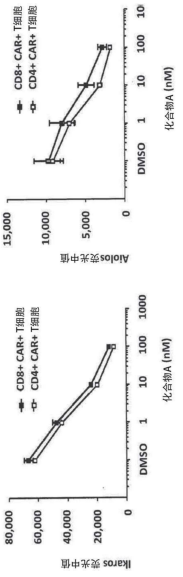
权利要求书10页 说明书140页
序列表159页 附图28页

(54)发明名称

针对BCMA的T细胞疗法与免疫调节化合物的组合

(57)摘要

本文提供了用于治疗患有疾病和病症如涉及B细胞成熟抗原(BCMA)或与之相关的疾病和病症的受试者的方法、组合物和用途,所述方法、组合物和用途涉及施用T细胞疗法与(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、互变异构体或外消旋混合物及其组合物或与(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、互变异构体或外消旋混合物及其组合物的组合,所述T细胞疗法如BCMA靶向T细胞疗法,例如抗BCMA CAR T细胞。所述T细胞疗法包括表达针对BCMA的重组受体如嵌合抗原受体(CAR)的细胞。在一些实施方案中,所述疾病或病症是多发性骨髓瘤,如复发性或难治性多发性骨髓瘤。

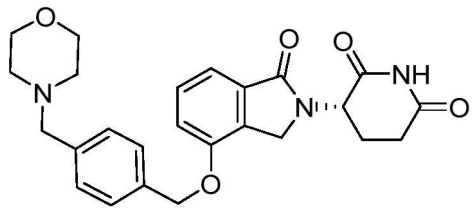


CN 116157125 A

1.一种治疗多发性骨髓瘤的方法,所述方法包括:

(a)向患有复发性或难治性多发性骨髓瘤(R/R MM)的受试者施用T细胞疗法,所述T细胞疗法包含一定剂量的表达与BCMA特异性结合的嵌合抗原受体(CAR)的基因工程化T细胞;以及

(b)向所述受试者施用免疫调节化合物,所述免疫调节化合物是具有以下结构的(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物,

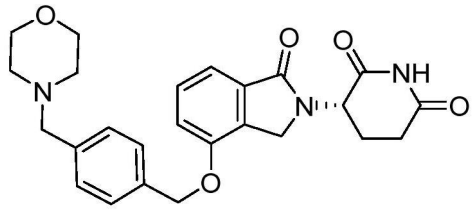
其中在施用所述T细胞疗法之后开始施用所述免疫调节化合物。

2.根据权利要求1所述的方法,其中在开始施用所述T细胞疗法和所述免疫调节化合物之前,所述受试者已经接受过一种或多种用于治疗所述R/R MM的先前疗法,所述一种或多种先前疗法包含免疫调节剂。

3.一种治疗多发性骨髓瘤的方法,所述方法包括:

(a)向患有复发性或难治性多发性骨髓瘤(R/R MM)的受试者施用T细胞疗法,所述T细胞疗法包含一定剂量的表达与BCMA特异性结合的嵌合抗原受体(CAR)的基因工程化T细胞;以及

(b)向所述受试者施用免疫调节化合物,所述免疫调节化合物是具有以下结构的(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物;

其中在开始施用所述T细胞疗法和所述免疫调节化合物之前,所述受试者已经接受过一种或多种用于治疗所述R/R MM的先前疗法,所述一种或多种先前疗法包含免疫调节剂。

4.根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述免疫调节化合物是或包含(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮的药学上可接受的盐。

5.根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述免疫调节化合物是或包含(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮的水合物。

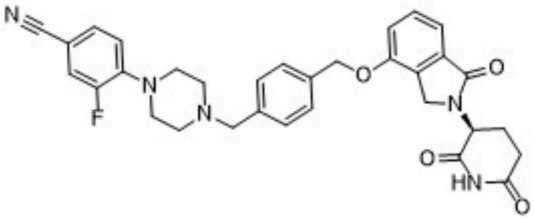
6.根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述免疫调节化合物是或包含(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮的溶剂化物。

7.根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述免疫调节化合物是或包含(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮。

8.一种治疗多发性骨髓瘤的方法,所述方法包括:

(a)向患有复发性或难治性多发性骨髓瘤(R/R MM)的受试者施用T细胞疗法,所述T细胞疗法包含一定剂量的表达与BCMA特异性结合的嵌合抗原受体(CAR)的基因工程化T细胞;以及

(b)向所述受试者施用免疫调节化合物,所述免疫调节化合物是具有以下结构的(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物,

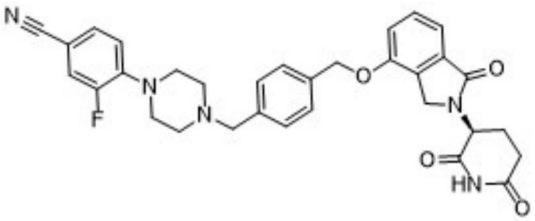
其中在施用所述T细胞疗法之后开始施用所述免疫调节化合物。

9.根据权利要求8所述的方法,其中在开始施用所述T细胞疗法和所述免疫调节化合物之前,所述受试者已经接受过一种或多种用于治疗所述R/R MM的先前疗法,所述一种或多种先前疗法包含免疫调节剂。

10.一种治疗多发性骨髓瘤的方法,所述方法包括:

(a)向患有复发性或难治性多发性骨髓瘤(R/R MM)的受试者施用T细胞疗法,所述T细胞疗法包含一定剂量的表达与BCMA特异性结合的嵌合抗原受体(CAR)的基因工程化T细胞;以及

(b)向所述受试者施用免疫调节化合物,所述免疫调节化合物是具有以下结构的(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物,其中在开始施用所述T细胞疗法和所述免疫调节化合物之前,所述受试者已经接受过一种或多种用于治疗所述R/R MM的先前疗法,所述一种或多种先前疗法包含免疫调节剂。

11.根据权利要求8-10中任一项所述的方法,其中所述免疫调节化合物是或包含(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈的药学上可接受的盐。

12.根据权利要求8-10中任一项所述的方法,其中所述免疫调节化合物是或包含(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-

基)-3-氟苄腈的水合物。

13.根据权利要求8-10中任一项所述的方法,其中所述免疫调节化合物是或包含(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈的溶剂化物。

14.根据权利要求8-10中任一项所述的方法,其中所述免疫调节化合物是或包含(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈。

15.根据权利要求1-14中任一项所述的方法,其中所述受试者在至少3种或至少4种针对多发性骨髓瘤的先前疗法后已经复发或是难治的。

16.根据权利要求1-15中任一项所述的方法,其中所述受试者已经接受过选自以下的三种或更多种疗法,并且已经复发或是难治的:

自体干细胞移植(ASCT);

免疫调节剂;

蛋白酶体抑制剂;以及

抗CD38抗体;除非所述受试者不是所述疗法中的一种或多种的候选者或者忌用所述疗法中的一种或多种。

17.根据权利要求2-7和9-16中任一项所述的方法,其中所述免疫调节剂选自沙利度胺、来那度胺和泊马度胺。

18.根据权利要求16所述的方法,其中所述蛋白酶体抑制剂选自硼替佐米、卡非佐米和伊沙佐米。

19.根据权利要求16所述的方法,其中所述抗CD38抗体是或包含达雷木单抗。

20.根据权利要求1-19中任一项所述的方法,其中,在施用时,所述受试者已经对硼替佐米、卡非佐米、来那度胺、泊马度胺和/或抗CD38单克隆抗体是难治的或无反应。

21.根据权利要求1-20中任一项所述的方法,其中,在施用时,所述受试者具有IMWG高风险细胞遗传学。

22.根据权利要求1-2、4-9和11-21中任一项所述的方法,其中在所述T细胞疗法在所述受试者中的峰值扩增时或之前,开始施用所述免疫调节化合物。

23.根据权利要求22所述的方法,其中所述T细胞疗法的峰值扩增是在施用所述T细胞疗法之后为或约11天与为或约15天之间。

24.根据权利要求1-2、4-9和11-23中任一项所述的方法,其中在施用所述T细胞疗法之后为或约1天与为或约15天-包含端值-之间开始施用所述免疫调节化合物。

25.根据权利要求1-2、4-9和11-24中任一项所述的方法,其中在施用所述T细胞疗法之后为或约1天与为或约11天-包含端值-之间开始施用所述免疫调节化合物。

26.根据权利要求1-2、4-9和11-25中任一项所述的方法,其中在施用所述T细胞疗法之后为或约8天与为或约15天-包含端值-之间开始施用所述免疫调节化合物。

27.根据权利要求1-2、4-9和11-26中任一项所述的方法,其中在施用所述T细胞疗法之后为或约1天开始施用所述免疫调节化合物。

28.根据权利要求1-2、4-9和11-26中任一项所述的方法,其中在施用所述T细胞疗法之后为或约8天开始施用所述免疫调节化合物。

29.根据权利要求1-2、4-9和11-26中任一项所述的方法，其中在施用所述T细胞疗法之后为或约15天开始施用所述免疫调节化合物。

30.根据权利要求1-2、4-9和11-21中任一项所述的方法，其中在开始施用所述T细胞疗法之后约14至约35天开始施用所述免疫调节化合物。

31.根据权利要求1-2、4-9、11-21和30中任一项所述的方法，其中在开始施用所述T细胞疗法之后约21至约35天开始施用所述免疫调节化合物。

32.根据权利要求1-2、4-9、11-21、30和31中任一项所述的方法，其中在开始施用所述T细胞疗法之后约21至约28天开始施用所述免疫调节化合物。

33.根据权利要求1-2、4-9、11-21和30-32中任一项所述的方法，其中在开始施用所述T细胞疗法之后为或约21天、为或约22天、为或约23天、为或约24天、为或约25天、为或约26天、为或约27天、或为或约28天开始施用所述免疫调节化合物。

34.根据权利要求1-2、4-9、11-21和30-33中任一项所述的方法，其中在开始施用所述T细胞疗法之后为或约28天开始施用所述免疫调节化合物。

35.根据权利要求3-7和10-21中任一项所述的方法，其中在开始所述T细胞疗法之前约0至30天、0至15天、0至6天、0至96小时、2小时至15天、2小时至6天、2小时至96小时、6小时至30天、6小时至15天、6小时至6天、6小时至96小时、12小时至30天、12小时至15天、12小时至6天、或12小时至96小时施用所述免疫调节化合物。

36.根据权利要求3-7、10-21和35中任一项所述的方法，其中在开始所述T细胞疗法之前不超过约96小时、72小时、48小时或24小时施用所述免疫调节化合物。

37.根据权利要求1-36中任一项所述的方法，其中将所述免疫调节化合物以循环方案每日施用至少一次。

38.根据权利要求37所述的方法，其中将所述免疫调节化合物以循环方案施用，所述循环方案包括连续多天施用所述免疫调节化合物，随后为不施用所述免疫调节化合物的休息期。

39.根据权利要求38所述的方法，其中所述连续多天为最多21天。

40.根据权利要求37-39中任一项所述的方法，其中所述循环方案是四周(28天)周期，其中在所述四周周期中，将所述免疫调节化合物每日施用持续连续三周并在最后一周不施用。

41.根据权利要求37-40中任一项所述的方法，其中所述循环方案是四周(28天)周期，其中将所述免疫调节化合物在每个四周周期的第1至21天每日施用。

42.根据权利要求37-41中任一项所述的方法，其中所述循环方案重复多次。

43.根据权利要求1-42中任一项所述的方法，其中在开始施用所述T细胞疗法之后最多为或约六个月施用所述免疫调节化合物。

44.根据权利要求1-43中任一项所述的方法，其中将所述免疫调节化合物以每天为或约0.1mg至约1.0mg的量施用。

45.根据权利要求1-44中任一项所述的方法，其中将所述免疫调节化合物以为或约0.3mg至约0.6mg的量施用。

46.根据权利要求1-45中任一项所述的方法，其中将所述免疫调节化合物以为或约0.3mg的量施用。

47.根据权利要求1-45中任一项所述的方法，其中将所述免疫调节化合物以为或约0.45mg的量施用。

48.根据权利要求1-45中任一项所述的方法，其中将所述免疫调节化合物以为或约0.6mg的量施用。

49.根据权利要求1-48中任一项所述的方法，其中口服施用所述免疫调节化合物。

50.根据权利要求1-49中任一项所述的方法，其中在开始施用所述免疫调节化合物时，所述受试者未展现出在所述T细胞疗法的施用后的重度毒性。

51.根据权利要求50所述的方法，其中：

所述重度毒性是重度细胞因子释放综合征(CRS)，任选地3级或更高分级、延长的3级或更高分级或4级或5级CRS；和/或

所述重度毒性是重度神经毒性，任选地3级或更高分级、延长的3级或更高分级或4级或5级神经毒性。

52.根据权利要求1-51中任一项所述的方法，其中如果所述受试者在所述免疫调节化合物的施用后展现毒性，任选地血液毒性，则暂停所述免疫调节化合物的施用和/或修改所述循环方案。

53.根据权利要求52所述的方法，其中所述毒性选自重度嗜中性粒细胞减少症，任选地发热性嗜中性粒细胞减少症，延长的3级或更高分级的嗜中性粒细胞减少症。

54.根据权利要求1-53中任一项所述的方法，其中所述免疫调节化合物的施用：

逆转所述受试者中CAR表达T细胞中的耗竭表型；

预防、抑制或延迟所述受试者中CAR表达T细胞中的耗竭表型的发作；

或降低所述受试者中CAR表达T细胞中的耗竭表型的水平或程度；或者

减少所述受试者中具有耗竭表型的CAR表达T细胞的总数量的百分比。

55.根据权利要求1-54中任一项所述的方法，其中在所述免疫调节化合物的施用或其开始后，所述受试者展现出所述受试者中CAR表达T细胞的抗原或肿瘤特异性活性或功能的恢复或挽救，任选地其中所述恢复、挽救和/或所述化合物的施用的开始是在所述受试者中或所述受试者的血液中的CAR表达T细胞已经展现耗竭的表型之后的时间点发生。

56.根据权利要求1-55中任一项所述的方法，其中所述免疫调节化合物的施用包括以有效于以下的量、频率和/或持续时间来施用：

(a)在幼稚或非耗竭T细胞暴露于BCMA或所述CAR的激动剂之后，与不进行所述化合物的所述施用的情况相比，在所述受试者中实现所述幼稚或非耗竭T细胞的抗原特异性或抗原受体驱动活性的增加，所述幼稚或非耗竭T细胞任选地包含表达所述CAR的T细胞，任选地其中所述激动剂是抗独特型抗体；或

(b)在幼稚或非耗竭T细胞暴露于BCMA或所述CAR的激动剂之后，与不进行所述化合物的所述施用的情况相比，在所述受试者中预防、抑制或延迟所述幼稚或非耗竭T细胞中的耗竭表型的发作，所述幼稚或非耗竭T细胞任选地包含表达所述CAR的T细胞，任选地其中所述激动剂是抗独特型抗体；或

(c)与不向所述受试者进行所述施用的情况相比，逆转所述受试者中耗竭的T细胞中的耗竭表型，所述耗竭的T细胞任选地包含表达所述CAR的T细胞。

57.根据权利要求1-56中任一项所述的方法，其中在施用所述免疫调节化合物时，已在

所述受试者中或在来自所述受试者的生物样品中检测或测量到所述CAR表达T细胞中的一种或多种的耗竭表型或者指示所述耗竭表型的标记或参数。

58.根据权利要求57所述的方法，其中在来自所述受试者的生物样品中，总CAR表达T细胞的至少或至少约10％、至少或至少约20％、至少或至少约30％、至少或至少约40％、或至少或至少约50％具有耗竭表型。

59.根据权利要求57或权利要求58所述的方法，其中在来自所述受试者的生物样品中，与在先前时间点在可比的生物样品中具有耗竭表型的CAR表达T细胞的百分比相比，大于或大于约10％、大于或大于约20％、大于或大于约30％、大于或大于约40％、或大于或大于约50％的CAR表达T细胞具有所述耗竭表型。

60.根据权利要求57-59中任一项所述的方法，其中关于T细胞或T细胞群，所述耗竭表型包括：

在相同条件下与参考T细胞群相比，所述T细胞或多个T细胞上一种或多种耗竭标记任选地2、3、4、5或6种耗竭标记的表面表达的水平或程度的增加，或者展现所述表面表达的所述T细胞群的百分比的增加；或者

在相同条件下与参考T细胞群相比，在暴露于BCMA或所述CAR的激动剂时，由所述T细胞或T细胞群展现出的活性水平或程度的降低，任选地其中所述激动剂是抗独特型抗体。

61.根据权利要求60所述的方法，其中所述水平、程度或百分比的增加是大于或大于约1.2倍、大于或大于约1.5倍、大于或大于约2.0倍、大于或大于约3倍、大于或大于约4倍、大于或大于约5倍、大于或大于约6倍、大于或大于约7倍、大于或大于约8倍、大于或大于约9倍、大于或大于约10倍或更多。

62.根据权利要求60所述的方法，其中所述水平、程度或百分比的降低是大于或大于约1.2倍、大于或大于约1.5倍、大于或大于约2.0倍、大于或大于约3倍、大于或大于约4倍、大于或大于约5倍、大于或大于约6倍、大于或大于约7倍、大于或大于约8倍、大于或大于约9倍、大于或大于约10倍或更多。

63.根据权利要求60-62中任一项所述的方法，其中所述参考T细胞群是已知具有非耗竭表型的T细胞群，是幼稚T细胞群，是中枢记忆T细胞群，或者是干细胞中枢记忆T细胞群，任选地来自衍生出具有所述耗竭表型的T细胞或多个T细胞的同一受试者或与所述受试者相同的物种。

64.根据权利要求60-63中任一项所述的方法，其中所述参考T细胞群(a)是受试者匹配的群体，其包含从衍生出具有所述耗竭表型的一个或多个T细胞的受试者的血液分离的大量T细胞，任选地其中所述大量T细胞不表达所述CAR，和/或(b)是在接受一定剂量的表达所述CAR的T细胞的施用之前，从衍生出具有所述耗竭表型的一个或多个T细胞的受试者获得。

65.根据权利要求60-64中任一项所述的方法，其中所述参考T细胞群在其被施用于所述受试者之前是包含所述T细胞疗法的样品的组合物，或者包含表达所述CAR的T细胞的药物组合物，任选地其中所述组合物是冷冻保存的样品。

66.根据权利要求60-65中任一项所述的方法，其中所述一种或多种耗竭标记中的一种或多种是抑制性受体。

67.根据权利要求60-66中任一项所述的方法，其中所述一种或多种耗竭标记中的一种或多种选自PD-1、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、BTLA、2B4、CD160、CD39、VISTA和TIGIT。

68.根据权利要求60-67中任一项所述的方法，其中所述活性或为炎性细胞因子之一或组合的增殖、细胞毒性或产生中的一种或多种，任选地其中所述细胞因子之一或组合选自IL-2、IFN-γ和TNF-α。

69.根据权利要求60-68中任一项所述的方法，其中暴露于BCMA或所述CAR的激动剂包括与BCMA或所述CAR的激动剂一起孵育，任选地其中所述激动剂是抗独特型抗体。

70.根据权利要求69所述的方法，其中所述抗原包含在抗原表达靶细胞、任选地多发性骨髓瘤细胞或细胞系的表面上。

71.根据权利要求1-70中任一项所述的方法，其中T细胞的所述剂量在为或约5x 10^7个CAR+T细胞与为或约1x 10^9个CAR+T细胞之间。

72.根据权利要求1-70中任一项所述的方法，其中T细胞的所述剂量在为或约1x 10^8个CAR+T细胞与为或约1x 10^9个CAR+T细胞之间。

73.根据权利要求1-70中任一项所述的方法，其中T细胞的所述剂量是为或约1.5x 10^8个细胞或CAR+T细胞。

74.根据权利要求1-70中任一项所述的方法，其中T细胞的所述剂量是为或约3x 10^8个细胞或CAR+T细胞。

75.根据权利要求1-70中任一项所述的方法，其中T细胞的所述剂量是为或约4.5x 10^8个细胞或CAR+T细胞。

76.根据权利要求1-70中任一项所述的方法，其中T细胞的所述剂量是为或约6x 10^8个细胞或CAR+T细胞。

77.根据权利要求1-76中任一项所述的方法，其中所述剂量包含$CD3^+$CAR表达T细胞。

78.根据权利要求1-77中任一项所述的方法，其中所述剂量包含$CD4^+$T细胞和$CD8^+$T细胞的组合和/或$CD4^+$CAR表达T细胞和$CD8^+$CAR表达T细胞的组合。

79.根据权利要求78所述的方法，其中$CD4^+$CAR表达T细胞与$CD8^+$CAR表达T细胞和/或$CD4^+$T细胞与$CD8^+$T细胞的比率为或为大约1:1或者在为或大约1:3与为或大约3:1之间。

80.根据权利要求1-79中任一项所述的方法，其中在施用所述剂量的T细胞之前，所述受试者已经接受过淋巴细胞耗尽疗法，包括每日施用为或约20-40mg/m^2受试者体表面积、任选为或约30mg/m^2的氟达拉滨，持续2-4天，和/或每日施用为或约200-400mg/m^2受试者体表面积、任选为或约300mg/m^2的环磷酰胺，持续2-4天。

81.根据权利要求1-80中任一项所述的方法，其中所述受试者已经接受过淋巴细胞耗尽疗法，包括每日施用为或约30mg/m^2受试者体表面积的氟达拉滨以及每日施用为或约300mg/m^2受试者体表面积的环磷酰胺，持续3天。

82.根据权利要求1-81中任一项所述的方法，其中所述CAR包含与BCMA结合的抗原结合结构域、跨膜结构域和包含CD3-zeta(CD3ζ)链的细胞内信号传导区。

83.根据权利要求82所述的方法，其中所述抗原结合结构域是单链可变片段(scFv)。

84.根据权利要求82或权利要求83所述的方法，其中所述抗原结合结构域包含V_H区和V_L区，其中所述V_H区包含SEQ ID NO:56中所示的CDR-H1、SEQ ID NO:57中所示的CDR-H2和SEQ ID NO:58中所示的CDR-H3，并且所述V_L区包含SEQ ID NO:59中所示的CDR-L1、SEQ ID NO:60中所示的CDR-L2和SEQ ID NO:61中所示的CDR-H3。

85.根据权利要求82-84中任一项所述的方法，其中所述抗原结合结构域包含V_H区和V_L

区，所述V_H区具有SEQ ID NO:36中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:36至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％序列同一性的氨基酸序列，所述V_L区具有SEQ ID NO:37中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:37至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％序列同一性的氨基酸序列。

86.根据权利要求82-84中任一项所述的方法，其中所述抗原结合结构域包含具有SEQ ID NO:36中所示的氨基酸的V_H区序列和具有SEQ ID NO:37中所示的氨基酸的V_L区序列。

87.根据权利要求82-86中任一项所述的方法，其中所述抗原结合结构域是具有SEQ IDNO:180中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:180至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％序列同一性的氨基酸序列的scFv。

88.根据权利要求82-87中任一项所述的方法，其中所述抗原结合结构域是具有SEQ ID NO:180中所示的氨基酸序列的scFv。

89.根据权利要求82或权利要求83所述的方法，其中所述抗BCMACAR包含V_H区和V_L区，其中所述V_H区包含SEQ ID NO:62中所示的CDR-H1、SEQ ID NO:63中所示的CDR-H2和SEQ ID NO:64中所示的CDR-H3，并且所述V_L区包含SEQ ID NO:65中所示的CDR-L1、SEQ ID NO:66中所示的CDR-L2和SEQ ID NO:67中所示的CDR-H3。

90.根据权利要求82、83和89中任一项所述的方法，其中所述抗原结合结构域包含V_H区和V_L区，所述V_H区具有SEQ ID NO:30中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:30至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％序列同一性的氨基酸序列，所述V_L区具有SEQ ID NO:31中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:31至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％序列同一性的氨基酸序列。

91.根据权利要求82、83、89和90中任一项所述的方法，其中所述抗原结合结构域包含具有SEQ ID NO:30中所示的氨基酸序列的V_H区和具有SEQ ID NO:31中所示的氨基酸序列的V_L区。

92.根据权利要求82、83和89-91中任一项所述的方法，其中所述抗原结合结构域是具有SEQ ID NO:68中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:68至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％序列同一性的氨基酸序列的scFv。

93.根据权利要求82、83和89-91中任一项所述的方法，其中所述抗原结合结构域是SEQ ID NO:68中所示的scFv。

94.根据权利要求82-93中任一项所述的方法，其中所述细胞内信号传导区进一步包含共刺激信号传导结构域。

95.根据权利要求94所述的方法，其中所述共刺激信号传导区包含CD28、4-1BB或ICOS的细胞内信号传导结构域或其信号传导部分。

96.根据权利要求94或权利要求95所述的方法，其中所述共刺激信号传导区包含4-1BB、任选人4-1BB的细胞内信号传导结构域。

97.根据权利要求94-96中任一项所述的方法，其中所述共刺激信号传导区位于所述跨

膜结构域与所述CD3-zeta(CD3ζ)链胞质信号传导结构域之间。

98.根据权利要求82-97中任一项所述的方法,其中所述跨膜结构域是或包含来自人CD28的跨膜结构域。

99.根据权利要求82-97中任一项所述的方法,其中所述跨膜结构域是或包含来自人CD8的跨膜结构域。

100.根据权利要求82-99中任一项所述的方法,其中所述CAR还包含在所述抗原结合结构域和所述跨膜结构域之间的细胞外间隔子。

101.根据权利要求100中任一项所述的方法,其中所述间隔子在为或约50个氨基酸与为或约250个氨基酸之间。

102.根据权利要求100或权利要求101所述的方法,其中所述间隔子在为或约125个氨基酸与为或约250个氨基酸之间,任选地其中所述间隔子是为或约228个氨基酸。

103.根据权利要求100-102中任一项所述的方法,其中所述间隔子是包含全部或部分免疫球蛋白恒定结构域或其修饰形式的免疫球蛋白间隔子。

104.根据权利要求100-103中任一项所述的方法,其中所述间隔子包含IgG4/2嵌合铰链或修饰的IgG4铰链;IgG2/4嵌合C_H2区;和IgG4 C_H3区。

105.根据权利要求100-104中任一项所述的方法,其中所述间隔子示于SEQ ID NO:29中,或由SEQ ID NO:179中所示的核苷酸序列编码。

106.根据权利要求100或权利要求101所述的方法,其中所述间隔子是CD8铰链。

107.根据权利要求1-106中任一项所述的方法,其中所述抗BCMACAR具有SEQ ID NO:126-177中任一个所示的序列或展现出与SEQ ID NO:126-177中任一个至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的氨基酸序列。

108.根据权利要求1-107中任一项所述的方法,其中所述抗BCMACAR具有SEQ ID NO:160中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:160至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的氨基酸序列。

109.根据权利要求1-108中任一项所述的方法,其中所述CAR由SEQ ID NO:69中所示的核苷酸序列编码。

110.根据权利要求1-107中任一项所述的方法,其中所述抗BCMACAR具有SEQ ID NO:161中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:161至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的氨基酸序列。

111.根据权利要求1-107中任一项所述的方法,其中所述抗BCMACAR具有SEQ ID NO:152中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:152至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的氨基酸序列。

112.根据权利要求1-107中任一项所述的方法,其中所述抗BCMACAR具有SEQ ID NO:168中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:168至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的氨基酸

序列。

113.根据权利要求1-107中任一项所述的方法，其中所述抗BCMACAR具有SEQ ID NO:171中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:171至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％或至少99％序列同一性的氨基酸序列。

114.根据权利要求1-113中任一项所述的方法，其中所述抗BCMACAR结合BCMA，任选地其中所述BCMA是人BCMA。

115.根据权利要求114所述的方法，其中所述BCMA是在细胞表面上表达的膜结合BCMA。

116.根据权利要求114或权利要求115所述的方法，其中所述抗BCMACAR对膜结合BCMA比对可溶性BCMA具有更大的结合亲和力，任选地其中对于可溶性BCMA的解离常数(K_D)与对于膜结合BCMA的K_D的比率大于10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100、200、500、1000、2000或更多。

针对BCMA的T细胞疗法与免疫调节化合物的组合

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求2020年4月28日提交的标题为“针对BCMA的T细胞疗法与免疫调节化合物的组合(COMBINATION OF BCMA-DIRECTED T CELL THERAPY AND AN IMMUNOMODULATORY COMPOUND)”的美国临时申请号63/016,983的优先权,将其内容通过引用以其整体并入。

通过引用并入序列表

[0002] 本申请是连同电子格式的序列表一起提交的。序列表以2021年4月26日创建的名为735042022940SeqList.txt的文件提供,其大小为331,776字节。将所述序列表的电子格式的信息通过引用以其整体并入。

技术领域

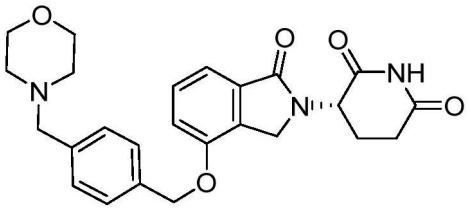
[0003] 本公开文本在一些方面涉及用于治疗患有疾病和病症如涉及B细胞成熟抗原(BCMA)或与之相关的疾病和病症的受试者的方法、组合物和用途,所述方法、组合物和用途涉及施用T细胞疗法与(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、互变异构体或外消旋混合物及其组合物或与(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、互变异构体或外消旋混合物及其组合物的组合,所述T细胞疗法如BCMA靶向T细胞疗法,例如抗BCMA CAR T细胞。所述T细胞疗法包括表达针对BCMA的重组受体如嵌合抗原受体(CAR)的细胞。在一些实施方案中,所述疾病或病症是多发性骨髓瘤,如复发性或难治性多发性骨髓瘤。

背景技术

[0004] 多种策略可用于免疫疗法,例如施用工程化T细胞用于过继疗法。例如,策略可用于工程化表达基因工程化抗原受体(如CAR)的T细胞,以及向受试者施用含有此类细胞的组合物。需要改进的策略来改善细胞的功效,例如,改善向受试者施用后细胞的持久性、活性和/或增殖。提供了满足此类需求的方法、组合物、试剂盒和系统。

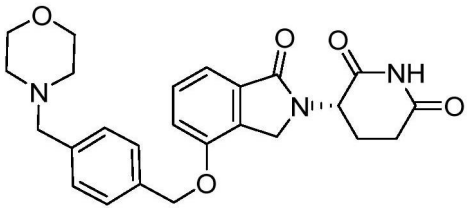
发明内容

[0005] 本文提供了治疗多发性骨髓瘤的方法,所述方法包括:(a)向患有复发性或难治性多发性骨髓瘤(R/R MM)的受试者施用T细胞疗法,所述T细胞疗法包含一定剂量的表达与BCMA特异性结合的嵌合抗原受体(CAR)的基因工程化T细胞;以及(b)向所述受试者施用免疫调节化合物,所述免疫调节化合物是具有以下结构的(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物，其中在施用所述T细胞疗法之后开始施用所述免疫调节化合物。

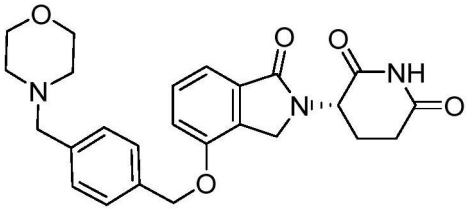
[0006] 还提供了治疗多发性骨髓瘤的方法，所述方法包括：向患有复发性或难治性多发性骨髓瘤(R/R MM)的已经被施用过细胞疗法的受试者施用免疫调节化合物，所述细胞疗法包含一定剂量的表达与BCMA特异性结合的嵌合抗原受体(CAR)的基因工程化T细胞，所述免疫调节化合物是具有以下结构的(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮：



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物，其中在施用所述T细胞疗法之后开始施用所述免疫调节化合物。

[0007] 在任何实施方案的一些中，在开始施用所述T细胞疗法和所述免疫调节化合物之前，所述受试者已经接受过一种或多种用于治疗R/R MM的先前疗法，所述一种或多种先前疗法包含免疫调节剂。

[0008] 本文提供了治疗多发性骨髓瘤的方法，所述方法包括：(a)向患有复发性或难治性多发性骨髓瘤(R/R MM)的受试者施用T细胞疗法，所述T细胞疗法包含一定剂量的表达与BCMA特异性结合的嵌合抗原受体(CAR)的基因工程化T细胞；以及(b)向所述受试者施用免疫调节化合物，所述免疫调节化合物是具有以下结构的(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮：

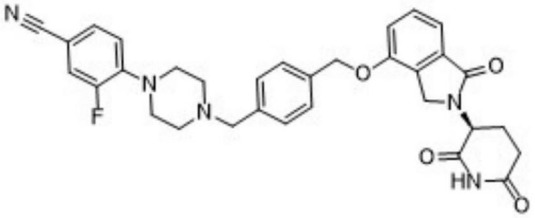


或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物；其中在开始施用所述T细胞疗法和所述免疫调节化合物之前，所述受试者已经接受过一种或多种用于治疗所述R/R MM的先前疗法，所述一种或多种先前疗法包含免疫调节剂。

[0009] 在任何实施方案的一些中，所述免疫调节化合物是或包含(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮的药学上可接受的盐。在任何实施方案的一些中，所述免疫调节化合物是或包含(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮的水合物。在任何实施方案的一些中，所述免疫调节化合物是或包含(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二

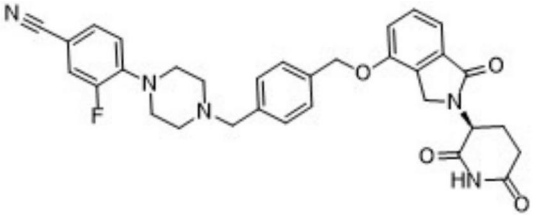
氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮的溶剂化物。在任何实施方案的一些中,所述免疫调节化合物是或包含(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮。

[0010] 本文提供了治疗多发性骨髓瘤的方法,所述方法包括:(a)向患有复发性或难治性多发性骨髓瘤(R/R MM)的受试者施用T细胞疗法,所述T细胞疗法包含一定剂量的表达与BCMA特异性结合的嵌合抗原受体(CAR)的基因工程化T细胞;以及(b)向所述受试者施用免疫调节化合物,所述免疫调节化合物是具有以下结构的(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物,其中在施用所述T细胞疗法之后开始施用所述免疫调节化合物。

[0011] 还提供了治疗多发性骨髓瘤的方法,所述方法包括:向患有复发性或难治性多发性骨髓瘤(R/R MM)的已经被施用过细胞疗法的受试者施用免疫调节化合物,所述细胞疗法包含一定剂量的表达与BCMA特异性结合的嵌合抗原受体(CAR)的基因工程化T细胞,所述免疫调节化合物是具有以下结构的(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌嗪哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物,其中在施用所述T细胞疗法之后开始施用所述免疫调节化合物。

[0012] 在任何实施方案的一些中,在开始施用所述T细胞疗法和所述免疫调节化合物之前,所述受试者已经接受过一种或多种用于治疗R/R MM的先前疗法,所述一种或多种先前疗法包含免疫调节剂。

[0013] 在任何实施方案的一些中,所述免疫调节化合物是或包含(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈的药学上可接受的盐。在任何实施方案的一些中,所述免疫调节化合物是或包含(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈的水合物。在任何实施方案的一些中,所述免疫调节化合物是或包含(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈的溶剂化物。在任何实施方案的一些中,所述免疫调节化合物是或包含(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈。

[0014] 在任何实施方案的一些中，所述受试者在至少3种或至少4种针对多发性骨髓瘤的先前疗法后已经复发或是难治的。在任何实施方案的一些中，所述受试者已经接受过选自以下的三种或更多种疗法，并且已经复发或是难治的：自体干细胞移植(ASCT)；免疫调节剂；蛋白酶体抑制剂；以及抗CD38抗体；除非受试者不是所述疗法中的一种或多种的候选者或者忌用所述疗法中的一种或多种。在任何实施方案的一些中，所述免疫调节剂选自沙利度胺、来那度胺和泊马度胺。在任何实施方案的一些中，所述蛋白酶体抑制剂选自硼替佐米、卡非佐米和伊沙佐米。在任何实施方案的一些中，所述抗CD38抗体是或包含达雷木单抗。在任何实施方案的一些中，在施用时，所述受试者已经对硼替佐米、卡非佐米、来那度胺、泊马度胺和/或抗CD38单克隆抗体是难治的或无反应。在任何实施方案的一些中，在施用时，所述受试者具有IMWG高风险细胞遗传学。

[0015] 在任何实施方案的一些中，在所述T细胞疗法在所述受试者中的峰值扩增时或之前，开始施用所述免疫调节化合物。在任何实施方案的一些中，所述T细胞疗法的峰值扩增是在施用所述T细胞疗法之后为或约11天与为或约15天之间。在任何实施方案的一些中，在施用所述T细胞疗法之后为或约1天与为或约15天(包含端值)之间开始施用所述免疫调节化合物。在任何实施方案的一些中，在施用所述T细胞疗法之后为或约1天与为或约11天(包含端值)之间开始施用所述免疫调节化合物。在任何实施方案的一些中，在施用所述T细胞疗法之后为或约8天与为或约15天(包含端值)之间开始施用所述免疫调节化合物。

[0016] 在任何实施方案的一些中，在施用所述T细胞疗法之后为或约1天开始施用所述免疫调节化合物。在任何实施方案的一些中，在施用所述T细胞疗法之后为或约8天开始施用所述免疫调节化合物。在任何实施方案的一些中，在施用所述T细胞疗法之后为或约15天开始施用所述免疫调节化合物。

[0017] 在任何实施方案的一些中，在开始施用所述T细胞疗法之后约14至约35天开始施用所述免疫调节化合物。在任何实施方案的一些中，在开始施用所述T细胞疗法之后约21至约35天开始施用所述免疫调节化合物。在任何实施方案的一些中，在开始施用所述T细胞疗法之后约21至约28天开始施用所述免疫调节化合物。

[0018] 在任何实施方案的一些中，在开始施用所述T细胞疗法之后为或约21天、为或约22天、为或约23天、为或约24天、为或约25天、为或约26天、为或约27天、或者为或约28天开始施用所述免疫调节化合物。在任何实施方案的一些中，在开始施用所述T细胞疗法之后为或约28天开始施用所述免疫调节化合物。

[0019] 在任何实施方案的一些中，在开始所述T细胞疗法之前约0至30天、0至15天、0至6天、0至96小时、2小时至15天、2小时至6天、2小时至96小时、6小时至30天、6小时至15天、6小时至6天、6小时至96小时、12小时至30天、12小时至15天、12小时至6天、或12小时至96小时施用所述免疫调节化合物。在任何实施方案的一些中，在开始所述T细胞疗法之前不超过约96小时、72小时、48小时或24小时施用所述免疫调节化合物。

[0020] 在任何实施方案的一些中，将所述免疫调节化合物以循环方案每日施用至少一次。在一些实施方案中，将所述免疫调节化合物以循环方案施用，所述循环方案包括连续多天施用所述免疫调节化合物，随后为不施用所述免疫调节化合物的休息期。在一些实施方案中，所述连续多天为最多21天。

[0021] 在任何实施方案的一些中，所述循环方案是四周(28天)周期，其中将所述免疫调

节化合物在四周周期中每日施用。在任何实施方案的一些中，所述循环方案是四周(28天)周期，其中在所述四周周期中，将所述免疫调节化合物每日施用持续连续三周并在最后一周不施用。在任何实施方案的一些中，所述循环方案是四周(28天)周期，其中将所述免疫调节化合物在每个四周周期的第1至21天每日施用。

[0022] 在任何实施方案的一些中，所述循环方案重复多次。在任何实施方案的一些中，所述多次是两次与12次循环方案之间。在任何实施方案的一些中，所述循环方案重复3次。在任何实施方案的一些中，所述循环方案重复4次。在任何实施方案的一些中，所述循环方案重复5次。在任何实施方案的一些中，所述循环方案重复6次。

[0023] 在任何实施方案的一些中，在开始施用所述T细胞疗法之后最多为或约三个月施用所述免疫调节化合物。在任何实施方案的一些中，在开始施用所述T细胞疗法之后最多为或约六个月施用所述免疫调节化合物。

[0024] 在任何实施方案的一些中，将所述免疫调节化合物以每天为或约0.1mg至约1.0mg的量施用。在任何实施方案的一些中，将所述免疫调节化合物以为或约0.3mg至约0.6mg的量施用。在任何实施方案的一些中，将所述免疫调节化合物以为或约0.3mg的量施用。在任何实施方案的一些中，将所述免疫调节化合物以为或约0.45mg的量施用。在任何实施方案的一些中，将所述免疫调节化合物以为或约0.6mg的量施用。

[0025] 在任何实施方案的一些中，口服施用所述免疫调节化合物。

[0026] 在任何实施方案的一些中，在开始施用所述免疫调节化合物时，所述受试者未展现出在所述T细胞疗法的施用后的重度毒性。在任何实施方案的一些中，所述重度毒性是重度细胞因子释放综合征(CRS)，任选地3级或更高分级、延长的3级或更高分级或者4级或5级CRS；和/或所述重度毒性是重度神经毒性，任选地3级或更高分级、延长的3级或更高分级或者4级或5级神经毒性。

[0027] 在任何实施方案的一些中，如果所述受试者在所述免疫调节化合物的施用后展现毒性，任选地血液毒性，则暂停所述免疫调节化合物的施用和/或修改所述循环方案。在任何实施方案的一些中，所述毒性选自重度嗜中性粒细胞减少症，任选地发热性嗜中性粒细胞减少症、延长的3级或更高分级嗜中性粒细胞减少症。

[0028] 在任何实施方案的一些中，所述免疫调节化合物的施用：逆转所述受试者中CAR表达T细胞的耗竭表型；预防、抑制或延迟所述受试者中CAR表达T细胞的耗竭表型的发作；或降低所述受试者中CAR表达T细胞的耗竭表型的水平或程度；或减少所述受试者中具有耗竭表型的CAR表达T细胞的总数量的百分比。

[0029] 在任何实施方案的一些中，在所述免疫调节化合物的施用或其开始后，所述受试者展现出所述受试者中CAR表达T细胞的抗原或肿瘤特异性活性或功能的恢复或挽救，任选地其中所述恢复、挽救和/或所述化合物的施用的开始是在所述受试者中或所述受试者的血液中的CAR表达T细胞已经展现耗竭的表型之后的时间点发生。

[0030] 在任何实施方案的一些中，所述免疫调节化合物的施用包括以有效于以下的量、频率和/或持续时间来施用：(a)在幼稚或非耗竭T细胞暴露于BCMA或所述CAR的激动剂之后，与不进行所述化合物的所述施用的情况相比，在所述受试者中实现所述幼稚或非耗竭T细胞的抗原特异性或抗原受体驱动活性的增加，所述幼稚或非耗竭T细胞任选地包含表达所述CAR的T细胞，任选地其中所述激动剂是抗独特型抗体；或(b)在幼稚或非耗竭T细胞暴

露于BCMA或所述CAR的激动剂之后，与不进行所述化合物的所述施用的情况相比，在所述受试者中预防、抑制或延迟所述幼稚或非耗竭T细胞中的耗竭表型的发作，所述幼稚或非耗竭T细胞任选地包含表达所述CAR的T细胞，任选地其中所述激动剂是抗独特型抗体；或(c)与不向所述受试者进行所述施用的情况相比，逆转所述受试者中耗竭的T细胞中的耗竭表型，所述耗竭的T细胞任选地包含表达所述CAR的T细胞。

[0031] 在任何实施方案的一些中，在施用所述免疫调节化合物时，已在所述受试者中或在来自所述受试者的生物样品中检测或测量到所述CAR表达T细胞中的一种或多种的耗竭表型或者指示所述耗竭表型的标记或参数。在任何实施方案的一些中，在来自所述受试者的生物样品中，总CAR表达T细胞的至少或至少约10％、至少或至少约20％、至少或至少约30％、至少或至少约40％、或至少或至少约50％具有耗竭表型。在任何实施方案的一些中，在来自所述受试者的生物样品中，与在先前时间点在可比的生物样品中具有耗竭表型的CAR表达T细胞的百分比相比，大于或大于约10％、大于或大于约20％、大于或大于约30％、大于或大于约40％、或大于或大于约50％的CAR表达T细胞具有所述耗竭表型。

[0032] 在任何实施方案的一些中，关于T细胞或T细胞群的耗竭表型包括：在相同条件下与参考T细胞群相比，所述T细胞或多个T细胞上一种或多种耗竭标记任选地2、3、4、5或6种耗竭标记的表面表达的水平或程度的增加，或者展现所述表面表达的所述T细胞群的百分比的增加；或在相同条件下与参考T细胞群相比，在暴露于BCMA或所述CAR的激动剂时，由所述T细胞或T细胞群展现出的活性水平或程度的降低，任选地其中所述激动剂是抗独特型抗体。在任何实施方案的一些中，所述水平、程度或百分比的增加是大于为或约1.2倍、为或约1.5倍、为或约2.0倍、为或约3倍、为或约4倍、为或约5倍、为或约6倍、为或约7倍、为或约8倍、为或约9倍、为或约10倍或更多。在任何实施方案的一些中，所述水平、程度或百分比的降低是大于为或约1.2倍、为或约1.5倍、为或约2.0倍、为或约3倍、为或约4倍、为或约5倍、为或约6倍、为或约7倍、为或约8倍、为或约9倍、为或约10倍或更多。

[0033] 在任何实施方案的一些中，所述参考T细胞群是已知具有非耗竭表型的T细胞群，是幼稚T细胞群，是中枢记忆T细胞群，或者是干细胞中枢记忆T细胞(stem central memory T cell)群，任选地来自与衍生出具有所述耗竭表型的一个或多个T细胞的受试者相同的受试者或者与所述受试者物种相同。在任何实施方案的一些中，所述参考T细胞群(a)是受试者匹配的群体，其包含从衍生出具有所述耗竭表型的一个或多个T细胞的受试者的血液分离的大量T细胞，任选地其中所述大量T细胞不表达所述CAR，和/或(b)是在接受一定剂量的表达所述CAR的T细胞的施用之前，从衍生出具有所述耗竭表型的一个或多个T细胞的受试者获得的。在任何实施方案的一些中，所述参考T细胞群在其被施用于所述受试者之前是包含所述T细胞疗法的样品的组合物，或者包含表达所述CAR的T细胞的药物组合物，任选地其中所述组合物是冷冻保存的样品。

[0034] 在任何实施方案的一些中，所述一种或多种耗竭标记中的一种或多种是抑制性受体。在任何实施方案的一些中，所述一种或多种耗竭标记中的一种或多种选自PD-1、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、BTLA、2B4、CD160、CD39、VISTA和TIGIT。在任何实施方案的一些中，所述活性或为一种炎性细胞因子或炎性细胞因子组合的增殖、细胞毒性或产生中的一种或多种，任选地其中所述一种细胞因子或细胞因子组合选自IL-2、IFN-γ和TNF-α。

[0035] 在任何实施方案的一些中，暴露于BCMA或所述CAR的激动剂包括与BCMA或所述CAR

的激动剂一起孵育，任选地其中所述激动剂是抗独特型抗体。在任何实施方案的一些中，所述抗原包含在抗原表达靶细胞、任选地多发性骨髓瘤细胞或细胞系的表面上。

[0036] 在任何实施方案的一些中，T细胞的剂量在为或约$5x10^7$个CAR+ T细胞与为或约$1x10^9$个CAR+ T细胞之间。在任何实施方案的一些中，T细胞的剂量在为或约$1x10^8$个CAR+ T细胞与为或约$1x10^9$个CAR+ T细胞之间。在任何实施方案的一些中，T细胞的剂量是为或约$1.5x10^8$个细胞或CAR+ T细胞。在任何实施方案的一些中，T细胞的剂量是为或约$3x10^8$个细胞或CAR+ T细胞。在任何实施方案的一些中，T细胞的剂量是为或约$4.5x10^8$个细胞或CAR+ T细胞。在任何实施方案的一些中，T细胞的剂量是为或约$6x10^8$个细胞或CAR+ T细胞。

[0037] 在任何实施方案的一些中，所述剂量包含$CD3^+$CAR表达T细胞。在任何实施方案的一些中，所述剂量包含$CD4^+$ T细胞和$CD8^+$ T细胞的组合和/或$CD4^+$CAR表达T细胞和$CD8^+$CAR表达T细胞的组合。在任何实施方案的一些中，$CD4^+$CAR表达T细胞与$CD8^+$CAR表达T细胞和/或$CD4^+$ T细胞与$CD8^+$ T细胞的比率为或为大约1:1或者在为或大约1:3与为或大约3:1之间。

[0038] 在任何实施方案的一些中，在施用所述剂量的T细胞之前，所述受试者已经接受过淋巴细胞耗尽疗法，包括每日施用为或约20-40mg/m^2受试者体表面积、任选为或约30mg/m^2的氟达拉滨，持续2-4天，和/或每日施用为或约200-400mg/m^2受试者体表面积、任选为或约300mg/m^2的环磷酰胺，持续2-4天。在任何实施方案的一些中，所述受试者已经接受过淋巴细胞耗尽疗法，包括每日施用为或约30mg/m^2受试者体表面积的氟达拉滨以及每日施用为或约300mg/m^2受试者体表面积的环磷酰胺，持续3天。

[0039] 在任何实施方案的一些中，所述CAR包含与BCMA结合的抗原结合结构域、跨膜结构域和包含CD3-zeta(CD3ζ)链的细胞内信号传导区。

[0040] 在任何实施方案的一些中，所述抗原结合结构域是单链可变片段(scFv)。

[0041] 在任何实施方案的一些中，所述抗原结合结构域包含V_H区和V_L区，其中所述V_H区包含SEQ ID NO:56中所示的CDR-H1、SEQ ID NO:57中所示的CDR-H2和SEQ ID NO:58中所示的CDR-H3，并且所述V_L区包含SEQ ID NO:59中所示的CDR-L1、SEQ ID NO:60中所示的CDR-L2和SEQ ID NO:61中所示的CDR-H3。在任何实施方案的一些中，所述抗原结合结构域包含V_H区和V_L区，所述V_H区具有SEQ ID NO:36中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:36至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％序列同一性的氨基酸序列，所述V_L区具有SEQ ID NO:37中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:37至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％序列同一性的氨基酸序列。在任何实施方案的一些中，所述抗原结合结构域包含具有SEQ ID NO:36中所示的氨基酸的V_H区序列和具有SEQ ID NO:37中所示的氨基酸的V_L区序列。在任何实施方案的一些中，所述抗原结合结构域是具有SEQ ID NO:180中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:180至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％序列同一性的氨基酸序列的scFv。在任何实施方案的一些中，所述抗原结合结构域是具有SEQ ID NO:180中所示的氨基酸序列的scFv。

[0042] 在任何实施方案的一些中，所述抗BCMA CAR包含V_H区和V_L区，其中所述V_H区包含SEQ ID NO:62中所示的CDR-H1、SEQ ID NO:63中所示的CDR-H2和SEQ ID NO:64中所示的CDR-H3，并且所述V_L区包含SEQ ID NO:65中所示的CDR-L1、SEQ ID NO:66中所示的CDR-L2

和SEQ ID NO:67中所示的CDR-H3。在任何实施方案的一些中，所述抗原结合结构域包含V_H区和V_L区，所述V_H区具有SEQ ID NO:30中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:30至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％序列同一性的氨基酸序列，所述V_L区具有SEQ ID NO:31中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:31至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％序列同一性的氨基酸序列。在任何实施方案的一些中，所述抗原结合结构域包含具有SEQ ID NO:30中所示的氨基酸序列的V_H区和具有SEQ ID NO:31中所示的氨基酸序列的V_L区。在任何实施方案的一些中，所述抗原结合结构域是具有SEQ ID NO:68中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:68至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％序列同一性的氨基酸序列的scFv。在任何实施方案的一些中，所述抗原结合结构域是SEQ ID NO:68中所示的scFv。

[0043] 在任何实施方案的一些中，所述细胞内信号传导区还包含共刺激信号传导结构域。在任何实施方案的一些中，所述共刺激信号传导区包含CD28、4-1BB或ICOS的细胞内信号传导结构域或其信号传导部分。在任何实施方案的一些中，所述共刺激信号传导区包含4-1BB、任选人4-1BB的细胞内信号传导结构域。在任何实施方案的一些中，所述共刺激信号传导区位于所述跨膜结构域与所述CD3-zeta(CD3ζ)链胞质信号传导结构域之间。

[0044] 在任何实施方案的一些中，所述跨膜结构域是或包含来自人CD28的跨膜结构域。在任何实施方案的一些中，所述跨膜结构域是或包含来自人CD8的跨膜结构域。

[0045] 在任何实施方案的一些中，所述CAR还包含在所述抗原结合结构域和所述跨膜结构域之间的细胞外间隔子。在任何实施方案的一些中，所述间隔子在为或约50个氨基酸与为或约250个氨基酸之间。在任何实施方案的一些中，所述间隔子在为或约125个氨基酸与为或约250个氨基酸之间，任选地其中所述间隔子是为或约228个氨基酸。在任何实施方案的一些中，所述间隔子是包含全部或部分免疫球蛋白恒定结构域或其修饰形式的免疫球蛋白间隔子。在任何实施方案的一些中，所述间隔子包含IgG4/2嵌合铰链或修饰的IgG4铰链；IgG2/4嵌合C_H2区；和IgG4 C_H3区。在任何实施方案的一些中，所述间隔子示于SEQ ID NO:29中，或由SEQ ID NO:179中所示的核苷酸序列编码。在任何实施方案的一些中，所述间隔子是CD8铰链。

[0046] 在任何实施方案的一些中，所述抗BCMA CAR具有SEQ ID NO:126-177中任一个所示的序列或展现出与SEQ ID NO:126-177中任一个至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％或至少99％序列同一性的氨基酸序列。

[0047] 在任何实施方案的一些中，所述抗BCMA CAR具有SEQ ID NO:160中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:160至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％或至少99％序列同一性的氨基酸序列。

[0048] 在任何实施方案的一些中，所述CAR由SEQ ID NO:69中所示的核苷酸序列编码。

[0049] 在任何实施方案的一些中，所述抗BCMA CAR具有SEQ ID NO:161中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:161至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％或至少99％序列同一性的氨基酸序列。

[0050] 在任何实施方案的一些中，所述抗BCMA CAR具有SEQ ID NO:152中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:152至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％或至少99％序列同一性的氨基酸序列。

[0051] 在任何实施方案的一些中，所述抗BCMA CAR具有SEQ ID NO:168中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:168至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％或至少99％序列同一性的氨基酸序列。

[0052] 在任何实施方案的一些中，所述抗BCMA CAR具有SEQ ID NO:171中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:171至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％或至少99％序列同一性的氨基酸序列。

[0053] 在任何实施方案的一些中，所述抗BCMA CAR结合BCMA，任选地其中所述BCMA是人BCMA。在任何实施方案的一些中，所述BCMA是在细胞表面上表达的膜结合BCMA。在任何实施方案的一些中，所述抗BCMA CAR对膜结合BCMA比对可溶性BCMA具有更大的结合亲和力，任选地其中对于可溶性BCMA的解离常数(K_D)与对于膜结合BCMA的K_D的比率大于10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100、200、500、1000、2000或更多。

[0054] 还提供了根据任何所提供的方法，免疫调节化合物和/或T细胞疗法用于治疗复发性或难治性多发性骨髓瘤(R/R MM)的用途。还提供了用于配制药物的免疫调节化合物和/或T细胞疗法，所述药物用于根据任何所提供的方法治疗复发性或难治性多发性骨髓瘤(R/R MM)。

[0055] 本文描述了任何所提供的方法的示例性特征，包括在示例性实施方案中进行了描述。

附图说明

[0056] 图1示出了与不同浓度的化合物A孵育之后，CD4+抗BCMA CAR表达T细胞和CD8+抗BCMA CAR表达T细胞中的细胞内Ikaros和Aiolos表达。

[0057] 图2示出了在将RPMI-8226靶细胞(图2A)和OPM-2(图2B)抗BCMA CAR T细胞在渐增浓度的化合物A的存在下孵育之后，在上清液中观察到的IFNγ、IL-2和TNF-α的量。

[0058] 图3A示出了在用RPMI靶细胞再激发并且在慢性激活期间并行用化合物A或化合物B处理之后，抗BCMA CAR+ T细胞的细胞溶解活性。图3B示出了在用RPMI靶细胞再激发并且在慢性激活期间并行用化合物A或化合物B处理之后，抗BCMA CAR+ T细胞的细胞因子产生。

[0059] 图4A示出了在用RPMI靶细胞再激发并且在再激发期间用化合物A或化合物B处理之后，抗BCMA CAR+ T细胞的细胞溶解活性。图4B示出了在用RPMI靶细胞再激发并且在再激发期间并行用化合物A或化合物B处理之后，抗BCMA CAR+ T细胞的细胞因子产生。

[0060] 图5A示出了在存在或不存在化合物A的情况下对两名供体的抗BCMA CAR+T细胞的群体倍增的分析。图5B示出了在连续刺激测定中，在用新鲜靶细胞重铺板后在第一次重设定之后24小时(第5天)或第二次重设定之后24小时(第9天)培养物中的细胞因子产生。

[0061] 图6A示出了小鼠的肿瘤体积，并且图6B示出了小鼠的存活，所述小鼠是经由并行或延迟给药被施用化合物A与抗BCMA CAR T细胞的组合的对艾柏度胺敏感的小鼠(NOD.Cg-Prkdc^{scid}IL-2rg^{tm1Wjl}/SzJ小鼠(NSG;Jackson Labs))。图6C示出了以并行方案接受抗BCMA CAR+ T细胞与化合物A的组合的小鼠的血液中在第6天和第14天CD3+CAR+ T细胞的数量。

[0062] 图7A示出了小鼠的肿瘤体积，并且图7B示出了小鼠的存活，所述小鼠是经由并行或延迟给药被施用化合物A与抗BCMA CAR T细胞的组合的对艾柏度胺有耐药性的小鼠(NOD.Cg-Prkdc^{scid}IL-2rg^{tm1Wjl}/SzJ小鼠(NSG;Jackson Labs))。图7C示出了以并行方案接受低剂量和高剂量抗BCMA CAR+ T细胞与化合物A的组合的小鼠的血液中在第12天和第19天CD3+CAR+ T细胞的数量。

[0063] 图8示出了在来那度胺(1000nM)或化合物A(0.1nM、1nM或10nM)的存在下在7天之后来自三名供体的抗BCMA CAR T细胞的活力和计数。

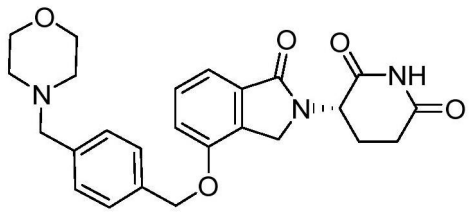
[0064] 图9A示出了在来那度胺(1000nM)或化合物A(1nM或10nM)的存在下的长期刺激期间，来自三名供体的抗BCMA CAR T细胞的细胞溶解活性。图9B-图9D示出了在来那度胺(1000nM)或化合物A(1nM或10nM)的存在下的长期刺激期间，来自三名供体的抗BCMA CAR T细胞中IFN-γ(图9B)、IL-2(图9C)和TNF-α(图9D)的产生。

[0065] 图10A示出了在化合物A(1nM或10nM)的存在下在用BCMA缀合的珠慢性刺激7天期间并用表达BCMA的RPMI-8226MM细胞再激发，来自三名供体的抗BCMA CAR T细胞的细胞溶解活性。图10B-图10D示出了在化合物A(1nM或10nM)的存在下的慢性刺激期间，来自三名供体的抗BCMA CAR T细胞中IFN-γ(图10B)、IL-2(图10C)和TNF-α(图10D)的产生。

[0066] 图11A示出了在IMiD/CELMoD耐药性细胞系DF-15R和化合物A(1nM或10nM)的存在下，在用BCMA缀合的珠慢性刺激7天期间来自三名供体的抗BCMA CAR T细胞的细胞溶解活性。图11B-图11D示出了在IMiD/CELMoD耐药性细胞系DF-15R和化合物A(1nM或10nM)的存在下的慢性刺激期间，来自三名供体的抗BCMA CAR T细胞中IFN-γ(图11B)、IL-2(图11C)、和TNF-α(图11D)的产生。

具体实施方式

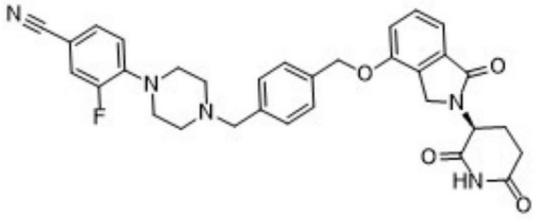
[0067] 本文提供了涉及施用以下的组合疗法：涉及T细胞功能或活性的免疫疗法(如T细胞疗法)与(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮



(I)

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、互变异构体或外消旋混合物(化合物A)及其组合物，用于治疗患有癌症或增殖性疾病的受试者。

[0068] 还提供了涉及施用以下的组合疗法：涉及T细胞功能或活性的免疫疗法(如T细胞疗法)与(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈



(II)

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、互变异构体或外消旋混合物(化合物B)及其组合物,用于治疗患有癌症或增殖性疾病的受试者。

[0069] 所提供的实施方案包括涉及靶向或针对BCMA以及BCMA表达细胞和疾病的T细胞疗法的组合治疗。观察到BCMA在某些疾病和病症(如恶性肿瘤或其组织或细胞,例如,恶性浆细胞(如来自所有复发性或新诊断的骨髓瘤患者))上表达,例如不同地表达,例如在正常组织上具有少量表达。所提供的实施方案包括可用于治疗此类疾病和病症和/或用于靶向此类细胞类型的途径,包括编码BCMA结合受体(包括嵌合抗原受体(CAR))的核酸分子和编码的受体(诸如编码的CAR)以及包含其的组合物和制品。所述受体通常可以含有抗原结合结构域,其包括对BCMA具有特异性的抗体(包括抗原结合抗体片段,诸如重链可变区(V_H)、单结构域抗体片段和单链片段,包括scFv)。还提供了用于所提供的方法中的细胞(如表达此类BCMA结合受体(例如,抗BCMA CAR)和/或含有编码此类受体的核酸的工程化或重组细胞)以及含有此类细胞的组合物和制品和治疗性剂量。

[0070] 要治疗的疾病包括与BCMA相关的任何疾病或障碍或者其中特异性表达BCMA和/或其中已经靶向BCMA以供治疗的任何疾病或障碍(本文中还可互换地称为"BCMA相关疾病或障碍")。与BCMA表达相关的癌症包括血液学恶性肿瘤,如多发性骨髓瘤、沃尔登斯特伦巨球蛋白血症,以及霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤二者。关于BCMA的综述,参见Coquery等人,Crit Rev Immunol.,2012,32(4):287-305。由于BCMA已经参与介导肿瘤细胞存活,因此它是癌症疗法的潜在靶标。先前已经描述过含有小鼠抗人BCMA抗体的嵌合抗原受体和表达此类嵌合受体的细胞。参见Carpenter等人,Clin Cancer Res.,2013,19(8):2048-2060。

[0071] 在一些方面,所提供的方法增强或调节与施用免疫疗法或免疫治疗剂(例如包括用于过继细胞疗法(例如像T细胞疗法)的细胞(例如CAR表达T细胞)的组合物)相关的T细胞活性的增殖和/或活性。在一些实施方案中,组合疗法涉及施用免疫调节化合物,如沙利度胺的结构或功能类似物和/或E3-泛素连接酶的抑制剂,并且施用T细胞疗法,例如包括用于过继细胞疗法(例如像T细胞疗法)的细胞(例如CAR表达T细胞)的组合物。

[0072] (S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮(化合物A)是一种赛拉隆蛋白(cereblon)E3连接酶调节化合物(CELMoD)。化合物A调节CRBN,其诱导转录因子Aiolos和Ikaros的泛素化,增加其蛋白酶体依赖性降解并增强T细胞功能。化合物A更强效地与CRBN结合,在降解Aiolos和Ikaros方面比来那度胺和泊马度胺更有效,并且具有对淋巴瘤细胞的强效直接抗增殖作用。化合物A对淋巴瘤细胞具有直接抗增殖作用。如本文所示,化合物A还增强T细胞功能。

[0073] (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈(化合物B)也是调节CRBN并诱导转录因子Aiolos和Ikaros泛素化的赛拉隆蛋白(cereblon)E3连接酶调节化合物(CELMoD)。化合物B诱导PBMC培养物中Aiolos和Ikaros的损失,并导致T细胞的激活和增加的IL-2和IFN-γ产生。

[0074] 基于T细胞的疗法如过继T细胞疗法(包括涉及施用表达对感兴趣的疾病或病症具特异性的嵌合受体(如嵌合抗原受体(CAR)和/或其他重组抗原受体)的细胞的那些过继细胞疗法,以及其他过继免疫细胞和过继T细胞疗法)可以有效地治疗癌症以及其他疾病和障碍。在T细胞表面上重组受体(如嵌合抗原受体(CAR))的工程化表达使得能够重定向T细胞特异性。

[0075] 在某些情境下,过继细胞疗法的可行途径可能并不总是完全令人满意。例如,在某些情况下,尽管可以在许多受试者中检测到CAR T细胞的持久性,但一些受试者中的反应是短暂的,并且已显示在存在持久性CAR T细胞的情况下受试者复发。

[0076] 在一些方面,对此的解释是循环CAR表达T细胞的免疫耗竭和/或T淋巴细胞群的变化。在一些情境下,最佳功效可取决于所施用细胞的以下能力:识别并结合靶标(例如,靶抗原),运输、定位至并成功进入受试者、肿瘤和其环境内的适当位点。在一些情境下,最佳功效可能取决于所施用细胞的以下能力:被激活,扩增,发挥各种效应子功能(包括细胞毒性杀伤和分泌各种因子如细胞因子),持续(包括长期),分化、转换或参与重编程为某些表型状态(如长期记忆、低分化和效应子状态),避免或减少疾病局部微环境中的免疫抑制条件,在清除并重新暴露于靶配体或抗原后提供有效且稳健的回忆反应,以及避免或减少耗竭、无反应性、外周耐受、终末分化和/或分化为抑制状态。

[0077] 在一些实施方案中,在施用于受试者后工程化细胞的暴露和持久性降低或下降。然而,观察结果表明,在一些情况下,增加表达重组受体的所施用细胞对于受试者的暴露(例如,随时间增加细胞数量或持续时间)可以改善过继细胞疗法的功效和治疗结局。

[0078] 在一些实施方案中,在长期刺激或暴露于抗原和/或在肿瘤微环境中的条件下暴露之后,T细胞可以随着时间变得功能减退和/或展现出与耗竭状态相关的特征。在一些方面,这降低了T细胞针对抗原的持久性和功效,并限制了它们有效的能力。需要改进CAR T细胞的功效和功能特别地从而最小化、减少、预防或逆转功能减退或耗竭状态的方法。

[0079] 已显示化合物A和B通过Ikaros家族转录因子的降解而直接影响恶性淋巴细胞存活。此类化合物的分子靶标已被鉴定为蛋白赛拉隆蛋白(CRBN),它是Cullin 4RING E3泛素连接酶复合物的底物受体。与CRBN内疏水性三色氨酸口袋的结合可促进若干蛋白质底物(包括Aiolos(IKZF3)和Ikaros(IKZF1))的募集、泛素化和随后的蛋白酶体降解。Ikaros在髓样分化的未成熟阶段表达,并调节早期嗜中性粒细胞分化(Dumortier等人(2003)Blood 101:2219)。因此,在一些情况下,例如通过向受试者施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)造成的Ikaros的耗尽在一些情形下可导致嗜中性粒细胞减少症。

[0080] E3连接酶调节化合物(如化合物A或化合物B)除了针对恶性B细胞具有其细胞自主活性外,还对免疫细胞(如T细胞和NK细胞)发挥共刺激作用。这种活性也已显示是通过CRBN介导的Aiolos和Ikaros的降解,所述Aiolos和Ikaros是激活分子和细胞因子如白细胞介素-2(IL-2)表达的负调节物。(Gandhi,Br J Haematol.2014年3月;164(6):811-21,Krönke,Oncoimmunology,2014;3(7):e941742.)。

[0081] 所提供的方法是基于如下观察结果:免疫调节化合物(如化合物A和化合物B)改进T细胞功能,包括与T细胞的产生一种或多种细胞因子的能力、细胞毒性、扩增、增殖和持久性相关的功能。在一些方面,所提供的方法增强或调节与所述T细胞疗法(例如CAR表达T细胞)的施用相关的T细胞的增殖和/或活性。发现此类方法和用途提供或实现了改善的或更

大的T细胞功能，并从而改善了抗肿瘤功效。

[0082] 本文还发现，此类免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)除了加强T细胞功能外，还展现出逆转、延迟或预防T细胞耗竭的作用，包括通过增加T细胞信号传导和/或改变在慢性(长期)刺激后被差异调节的一个或多个基因。因此，尽管在一些情况下，增加或加强T细胞活性的药剂可将细胞驱动至耗竭状态，但在本文中发现，此类免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)发挥对T细胞活性的加强作用的活性与T细胞耗竭不相关。在一些实施方案中，所提供的涉及此类免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的化合物施用的方法能够加强幼稚T细胞的活性并延迟、限制、减少、抑制或预防耗竭。值得注意的是，本文的结果显示，使已经进行慢性刺激并展现耗竭的T细胞的特征的T细胞暴露于本文所述的免疫调节化合物(如化合物A或化合物B)能够恢复活性或者使其活性恢复或部分恢复。本文的观察结果支持，与某些替代方法相比，所提供的方法还可以实现改善或更持久的反应，例如在特定的被治疗受试者组中如此。

[0083] 此外，本文的观察结果显示，免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)展现挽救T细胞免于T细胞耗竭的活性，如通过在细胞已经显示耗竭的特征后恢复或部分恢复一种或多种T细胞活性。值得注意的是，本文的结果显示，使已经进行慢性刺激并展现耗竭的T细胞的特征的T细胞暴露于本文所述的免疫调节化合物(如化合物A或化合物B)能够恢复活性或者使其活性恢复或部分恢复。在用白细胞介素2(IL-2)的情况下没有观察到这些结果，在一些情况下，白细胞介素2是由此类免疫调节化合物诱导的下游调节物。本文的观察结果支持，与某些替代方法相比，所提供的方法还可以实现改善或更持久的反应，例如在特定的被治疗受试者组中如此。

[0084] 这些观察是使用慢性刺激测定以使CAR T细胞功能减退(例如减少的细胞溶解和IL-2分泌)进行的。使用此模型，检查了CAR T细胞，以评估抑制E3连接酶的免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)在暴露于导致功能减退耗竭状态的条件下期间(并行)或之后(挽救)存在时对CAR T细胞功能的影响。在用抗原进行再激发时，本文提供的发现证明，在此类条件期间同时处理CAR T细胞可逆转与CAR T细胞功能减退相关的活性和表型(包括基因标签)，并保留更多的效应子功能。同样，结果显示，抑制E3连接酶的免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)可以挽救或恢复耗竭T细胞的T细胞功能，包括细胞因子产生和细胞溶解活性。另外，在不同的靶抗原和不同的CAR下观察结果。

[0085] 在一些实施方案中，如观察到的由免疫调节化合物(如化合物A或化合物B)对T细胞耗竭的作用并未由IL-2观察到或诱导。在一些实施方案中，这种作用，例如减少、预防或延迟T细胞耗竭或挽救或恢复耗竭T细胞中的T细胞活性的能力，不是由生理相关量或治疗有效量的IL-2诱导的。在一些实施方案中，由免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)诱导的作用，例如降低、预防或延迟T细胞耗竭或挽救或恢复耗竭T细胞中的T细胞活性的能力，比由IL-2(例如生理相关量或治疗有效量的IL-2)观察到的或诱导的高大于或大于或约1.2倍、2.0倍、3倍、4.0倍、5.0倍、6.0倍、7.0倍、10.0倍或更多。

[0086] 本文提供的观察结果还证明，抑制E3连接酶的免疫调节化合物展现出增加CAR T细胞的效应细胞因子产生的活性，然而同时减慢了它们的增殖速率。该结果不是由于化合物对T细胞活力的影响。在不同浓度下观察到对增殖的这种影响，并发现这是由于T细胞在G1期的积累所致。效应细胞因子产生与增殖速率的这种不相关在临床上可能是有益的，例

如通过限制体内T细胞的分化(这可能限制功效)。

[0087] 所提供的发现表明,免疫调节化合物(例如沙利度胺的结构或功能类似物或衍生物和/或E3泛素连接酶的抑制剂(例如化合物A或化合物B))的组合疗法或在涉及T细胞(例如涉及施用过继T细胞疗法)的方法中,实现了T细胞疗法的功能改善,例如通过加强T细胞活性并减少、预防或延迟T细胞耗竭或挽救细胞免于T细胞耗竭。在一些实施方案中,细胞疗法(例如,施用工程化T细胞)与免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的组合改善或增强了T细胞疗法的一种或多种功能和/或作用,如持久性、扩增、细胞毒性和/或治疗结局,例如杀死肿瘤或其他疾病或靶细胞或降低肿瘤或其他疾病或靶细胞负荷的能力。

[0088] 在特定方面,本文发现免疫调节化合物(例如沙利度胺的结构或功能类似物或衍生物和/或E3泛素连接酶的抑制剂(例如化合物A或化合物B))在激活之后(包括在遇到抗原之后)促进T细胞疗法的细胞(例如CAR-T细胞)的持续功能和/或存活。在一些方面,化合物A或化合物B例如通过预防耗竭或细胞死亡来增加此类T细胞长期持续或起作用的能力。在特定实施方案中,采用作为E3连接酶抑制剂的免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的组合疗法可通过改善CAR T细胞的持久性抗肿瘤功能,提供用于通过调节肿瘤微环境增强和延长CAR T细胞在B细胞恶性肿瘤中的活性的有用治疗方法。在一些情况下,所述化合物还可对淋巴瘤细胞具有直接的抗肿瘤作用。在一些实施方案中,此类改进可能导致组合疗法展现出与使用涉及单独施用T细胞疗法(例如CAR-T细胞)或免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的单一疗法治疗的受试者相比改进的总体反应(例如肿瘤负荷降低)和/或存活增加。在一些方面,与替代治疗相比,例如与涉及单独施用T细胞疗法(例如CAR-T细胞)或免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的单一疗法相比,所提供的方法将总体反应和/或存活增加或增加超过1.5倍、2.0倍、3.0倍、4.0倍、5.0倍、10倍或更多。

[0089] 所提供的方法包括以展现出T细胞调节作用的有效量施用如所述的免疫调节化合物,例如化合物A或化合物B。本文发现,特定剂量的如所述的示例性免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)增加或增强T细胞疗法(例如,CAR-T细胞疗法)的T细胞功能。在一些情况下,过高的剂量可能会对T细胞功能具有负面影响。如本文所示,在生理相关浓度(10或100nM)下化合物A的延长处理可增加CAR表达T细胞的长期增殖潜力,而较高浓度(例如在或约500mM)可能不利于长期产品性能。在一些实施方案中,施用的化合物A的剂量为从或从约1mg至约10mg,例如从或从约1mg至约5mg。可以在治疗或循环方案的历程中每日施用所述剂量。

[0090] 在特定实施方案中,化合物A或化合物B可用于任何所提供的方法中。在一些实施方案中,所提供的方法包括以展现出T细胞调节作用的有效量施用化合物A或化合物B。在一些实施方案中,施用的化合物A的剂量为从或从约0.1mg至约1mg,如从或从约0.3mg至约0.6mg。在一些实施方案中,施用的化合物B的剂量为从或从约0.1mg至约1mg,如从或从约0.3mg至约0.6mg。可以在治疗历程或循环方案中每日施用所述剂量。

[0091] 在一些实施方案中,与免疫调节化合物的组合在改善一种或多种结局或功能属性的同时不会影响T细胞中的一种或多种副作用或不想要的变化,例如与在其他方面相同但不存在免疫调节化合物的条件下培养的细胞相比,不会降低细胞被激活、分泌一种或多种所需细胞因子、扩增和/或持续的能力,例如如在体外测定中所测量的。因此,在一些实施方案中,提供了导致T细胞功能或表型(例如,固有T细胞功能性和/或固有T细胞表型)的改善

而通常不损害一种或多种其他所需功能性(例如,CAR-T细胞功能性)特性的方法和组合。

[0092] 在一些实施方案中,所提供的方法可以加强T细胞疗法,例如CAR-T细胞疗法,其在一些方面可以改善治疗结局。在一些实施方案中,所述方法在如下受试者中特别有利:其中T细胞疗法的细胞展现出弱的扩增、已经被耗尽、在受试者中展现出降低或减少的持久性的受试者,和/或患有如下癌症的受试者:对其他疗法有耐药性或是难治的、是侵袭性或高风险癌症、和/或与另一种类型的癌症相比或与施用不同的CAR-T细胞疗法相比对不使用免疫调节化合物的CAR-T细胞疗法具有相对较低的反应率或可能展现出相对较低的反应率。

[0093] 在一些实施方案中,所提供的方法在T细胞疗法(例如CAR T细胞)可展现出或可能展现出耗竭特征时使用。在一些实施方案中,在已达到峰值扩增的T细胞在受试者血液中的数量开始下降之后,耗竭表型是明显的。在一些实施方案中,将T细胞疗法的T细胞(CAR T细胞)暴露于或接触抑制E3连接酶的免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的方法是在与T细胞即将暴露于抗原之前的时间(基线)相比或与细胞已暴露于抗原但正继续增殖并且尚未达到峰值扩增的时间点相比,T细胞展现出功能减退或耗竭状态的增加时进行的。在一些实施方案中,功能减退或耗竭状态的增加可以通过与先前的较早时间点相比增加的耗竭标记表达来确定。在一些实施方案中,功能减退或耗竭状态的增加(如耗竭标记的表达的增加)是在将T细胞疗法(例如CAR T细胞)施用于患有与T细胞疗法所靶向抗原相关的疾病或病症的受试者之后的时间发生的。可以在施用于受试者之后,针对T细胞激活或耗竭的标记(如PD-1、TIM-3和LAG-3)监测T细胞,如外周血中的T细胞。

[0094] 在一些方面,例如在其中在开始施用T细胞疗法之后第12-15天或约第12-15天,在血液中可检测到少于10μL(例如少于5μL或少于1μL)的此类细胞或其CD8+或CD3+亚组的受试者中,所提供的方法可以增强、增加或加强T细胞疗法,例如以克服缺乏持久性和/或T细胞耗竭。在一些实施方案中,对已经接受T细胞疗法(例如CAR-T细胞)的施用的受试者监测受试者中(例如在受试者的生物样品中,例如在受试者的血液中)所述疗法的T细胞的存在、不存在或水平。在一些实施方案中,将免疫调节化合物(例如沙利度胺的结构或功能类似物或衍生物和/或E3泛素连接酶的抑制剂(例如化合物A或化合物B))施用于如下的受试者:所述受试者已经接受了T细胞疗法(例如CAR-T细胞),但是其中在当通常在施用过T细胞疗法(例如CAR-T)(在一些情况下,这种相同的T细胞疗法(例如相同CAR-T细胞))的多名受试者中观察到受试者中CAR-T细胞的强烈或稳健扩增的时候,此类细胞在受试者样品(例如血液样品)中具有弱的扩增和/或处于或低于阈值水平。在一些方面,如果在开始施用T细胞疗法之后第12-15天或约第12-15天,在血液中可检测到少于10μL(例如少于5μL或少于1μL)的此类细胞或其CD8+或CD3+亚组,则施用免疫调节化合物,例如沙利度胺的结构或功能类似物或衍生物和/或E3泛素连接酶的抑制剂(例如化合物A或化合物B)。

[0095] 在某些方面,在其中已经观察到对T细胞疗法的峰值反应但其中所述反应(例如T细胞的存在和/或肿瘤负荷的减少)已经变得减少了或不再可检测到的受试者中,所提供的方法可以增强、增加或加强T细胞疗法。在一些方面,将免疫调节化合物(例如沙利度胺的结构或功能类似物或衍生物和/或E3泛素连接酶的抑制剂(例如化合物A或化合物B))在以下各项之后一周内(例如1天、2天或3天内)施用于受试者:(i)在受试者的血液中可检测到T细胞疗法的细胞的峰值或最大水平;(ii)在血液中已经可检测到之后在血液中可检测到的T细胞疗法的细胞数量不可检测或减少了,任选地与在施用T细胞疗法之后的在前时间点相

比减少了;(iii)血液中可检测到的T细胞疗法的细胞数量减少了或减少超过在开始施用T细胞疗法之后在受试者血液中可检测到的T细胞疗法的峰值或最大细胞数量的1.5倍、2.0倍、3.0倍、4.0倍、5.0倍、10倍或更多;(iv)在受试者血液中可检测到T细胞疗法的细胞的峰值或最大水平之后的一个时间,在来自受试者的血液中可检测到的T细胞的细胞数量或源自所述T细胞的细胞数量为受试者血液中的总外周血单个核细胞(PBMC)的少于10%、少于5%、少于1%或少于0.1%;(v)受试者在用T细胞疗法治疗之后展现出疾病进展和/或在缓解后已经复发;和/或(iv)与在施用T细胞之前或之后以及在开始施用免疫调节化合物之前的一个时间的肿瘤负荷相比,受试者展现出增加的肿瘤负荷。

[0096] 在一些实施方案中,所述方法可用于治疗疾病或病症,例如多发性骨髓瘤,如复发性/难治性多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,所述方法可以用于治疗此类疾病、病症或恶性肿瘤,其中对单独用T细胞疗法(例如包括用于过继细胞疗法(例如像T细胞疗法)的细胞(例如CAR表达T细胞)的组合物)的治疗的反应(例如完全反应)与用其他T细胞疗法的治疗或者其他疾病或恶性肿瘤的治疗相比相对较低(例如在少于或少于约60%、少于约50%或少于约45%的如此治疗的受试者中的CR),和/或其中受试者对单独用免疫调节化合物(例如沙利度胺的结构或功能类似物或衍生物和/或E3泛素连接酶的抑制剂(例如化合物A或化合物B))的治疗无反应。

[0097] 在一些实施方案中,将本文提供的组合疗法用于在患有如下癌症的受试者中使用:其中在开始施用T细胞疗法(如包括用于过继细胞疗法的细胞(例如CAR表达T细胞)的组合物)之后,受试者在用T细胞疗法治疗之后缓解后已复发。在一些实施方案中,向在这种缓解后已复发的受试者施用免疫调节化合物,如沙利度胺的结构或功能类似物或衍生物和/或E3泛素连接酶的抑制剂(例如化合物A或化合物B)。在一些实施方案中,将本文提供的组合疗法用于在患有如下疾病或病症(例如癌症)的受试者中使用:其中作为单一药剂和/或在没有施用T细胞疗法的情况下所施用的免疫调节化合物的量不足以减轻、减少或预防所述疾病或病症或其症状或结局,如不足以减轻、减少或预防所述受试者的所述疾病或病症或其症状或结局。在一些实施方案中,所述方法由此将所述疾病或病症的症状或结局或负荷减少或减轻到大于以下的组合的程度:(i)任选地在患有所述疾病或病症的受试者群体中平均而言,通过单独施用所述免疫调节剂实现的减少或减轻的程度,和(ii)任选地在患有所述疾病或病症的受试者群体中平均而言,通过单独施用所述T细胞疗法而减少或减轻的程度。在一些实施方案中,所述方法将此类疾病症状、结局或负荷减少或减轻(例如与患有所述疾病或病症的受试者群体中的平均值相比)大于或大于约1.5倍、2.0倍、3.0倍、4.0倍、5.0倍、6.0倍、7.0倍、8.0倍、9.0倍、10.0倍、20.0倍、30.0倍、40.0倍、50.0倍或更多。

[0098] 在所提供的方法的一些实施方案中,与参考组合物的所施用细胞相比,所施用的基因工程化细胞的一种或多种特性可以被改善或增加或更高,例如这样施用的细胞在受试者体内增加或更长的扩增和/或持久性或者在用抗原再刺激后增加或更高的回忆反应。在一些实施方案中,与施用参考细胞组合物后的相同特性或特征相比,这种特性或特征的增加可以是至少1.2倍、至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍或至少10倍的增加。在一些实施方案中,在施用基因工程化细胞和开始施用免疫调节化合物(如沙利度胺的结构或功能类似物或衍生物和/或E3泛素连接酶的抑制剂(例如化合物A或化合物B))之后7天、14天、21天内、一个月、两个月、三个月、四个月、五个

月、六个月或12个月内可以观察到或存在一种或多种此类特性或特征的增加。

[0099] 在一些实施方案中，化合物A是以在为或约0.1mg与为或约1mg之间的量来施用。所述剂量可以按循环方案每日施用。在一些方面，所提供的方法是通过施用如下量的化合物来进行：为或小于1mg/天，如为或为约0.9mg、0.8mg、0.7mg、0.6mg、0.5mg、0.4mg、0.3mg、0.2mg或0.1mg，或者前述任何值之间的任何值。在一些实施方案中，化合物A是以为或为约0.3mg/天来施用。在一些实施方案中，化合物A是以为或为约0.45mg/天来施用。在一些实施方案中，化合物A是以为或约0.6mg/天来施用。

[0100] 在一些实施方案中，在接受淋巴细胞清除疗法之后足够时间将化合物A施用于受试者，使得化合物A和淋巴细胞清除疗法的骨髓抑制效应降至最低。

[0101] 在一些实施方案中，所提供的方法在T细胞疗法(例如CAR T细胞)可展现出或可能展现出耗竭特征时使用。在一些实施方案中，在已达到峰值扩增的T细胞在受试者血液中的数量开始下降之后，耗竭表型是明显的。在一些实施方案中，与紧临在T细胞暴露于抗原之前时(基线)或者与细胞已经暴露于抗原但是继续增殖并且尚未达到峰值扩增的时间点相比，使T细胞疗法的T细胞(CAR T细胞)暴露于或接触化合物A的方法是在所述T细胞展现功能减退或耗竭状态的增加时进行的。在一些实施方案中，功能减退或耗竭状态的增加可以通过与先前的较早时间点相比增加的耗竭标记表达来确定。在一些实施方案中，功能减退或耗竭状态的增加，例如耗竭标记的表达的增加，是在向患有与T细胞疗法所靶向的抗原相关的疾病或病症的受试者施用T细胞疗法(例如CAR T细胞)之后时发生的。可以在施用于受试者之后，针对T细胞激活或耗竭的标记(如PD-1、TIM-3和LAG-3)监测T细胞，如外周血中的T细胞。

[0102] 在一些实施方案中，化合物A的施用是在为或者怀疑或可能为在受试者的血液中存在峰值CAR-T细胞的时间之前或大致为所述时间(例如在开始施用T细胞之后21天内)的时间开始。在一些情况下，在CAR T细胞的施用之后11-15天内存在峰值CAR-T细胞。在一些实施方案中，在开始施用细胞疗法之后1至15天(例如为或约1天或8天或15天)的时间开始施用化合物A。在一些实施方案中，化合物A是当受试者未展现出在细胞疗法的施用后的重度毒性时的时间施用的。

[0103] 在一些方面，在任何所提供的方法中，所述化合物的施用在施用所述T细胞疗法之后21天内开始(或被起始)并且按循环方案来进行，所述循环方案包括：第一施用期，在此期间以约0.1mg至约1.0mg/天每日施用所述化合物持续长达连续三周；在所述第一施用期结束时开始持续至少一周的暂停期，在此期间不施用所述化合物；以及包含四周循环的第二施用期，在此期间以约0.1mg至约1.0mg/天每日施用所述化合物，在四周时间段中持续连续三周。在一些实施方案中，在所述第一施用期和所述第二施用期期间以约0.30mg、0.45mg或0.60mg/天施用所述化合物。

[0104] 在一些实施方案中，如与某些其他细胞疗法或免疫调节药物方案相比，所提供的方法不会导致毒性或毒性结局的高比率或可能性，或者降低毒性或毒性结局的比率或可能性，所述毒性或毒性结局如神经毒性(NT)、细胞因子释放综合征(CRS)或血液毒性，如嗜中性粒细胞减少症。

[0105] 在一些实施方案中，所述方法不导致或不增加某些血液毒性例如嗜中性粒细胞减少症或血小板减少症的风险。在一些实施方案中，不超过50％的受试者展现出高于3级的嗜

中性粒细胞减少症，例如延长的3级嗜中性粒细胞减少症或4级嗜中性粒细胞减少症，和/或高于3级的血小板减少症，例如3级或4级血小板减少症。在一些实施方案中，至少50％的根据所述方法治疗的受试者(例如至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或更多的所治疗受试者)未展现出3级或高于3级的重度嗜中性粒细胞减少症或重度血小板减少症。

[0106] 在一些实施方案中，所述方法不导致以下事件或不增加以下事件的风险：重度NT(sNT)、重度CRS(sCRS)、巨噬细胞激活综合征、肿瘤溶解综合征、至少或至少约38摄氏度发热三天或更多天、以及至少或至少约20mg/dL的血浆CRP水平。在一些实施方案中，大于或大于约30％、35％、40％、50％、55％、60％或更多的根据所提供方法治疗的受试者未展现出任何分级的CRS或任何分级的神经毒性。在一些实施方案中，不超过50％的所治疗受试者(例如至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或更多的所治疗受试者)展现出高于2级的细胞因子释放综合征(CRS)和/或高于2级的神经毒性。在一些实施方案中，至少50％的根据所述方法治疗的受试者(例如至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或更多的所治疗受试者)未展现出重度毒性结局(例如重度CRS或重度神经毒性)，如未展现出3级或更高分级的神经毒性和/或未展现出重度CRS，或者在所述治疗后的某个时间段内(如在施用细胞的一周、两周或一个月内)未展现出上述情况。

[0107] 在一些情况下，化合物A是在其可以高效地/有效地加强或引发所述细胞时施用的。在一些实施方案中，在受试者的血液中可检测到细胞疗法的细胞的峰值或最大水平时或之前开始施用化合物A。在一些实施方案中，所提供的方法可以加强T细胞疗法，例如CAR-T细胞疗法，其在一些方面可以改善治疗结局。在一些实施方案中，在其中T细胞疗法的细胞在受试者中展现弱扩增，已经变得耗竭，展现降低或减小的持久性的受试者中，和/或在患有对其他疗法具有耐药性或是其他疗法难治的癌症和/或作为侵袭性或高风险癌症的癌症的受试者中，所述方法是特别有利的。

[0108] 在一些实施方案中，对已经接受T细胞疗法(例如CAR-T细胞)的施用的受试者监测受试者中(例如在受试者的生物样品中，例如在受试者的血液中)所述疗法的T细胞的存在、不存在或水平。在一些实施方案中，所提供的方法导致基因工程化细胞在其所施用的受试者中具有增加的持久性和/或更好的效力。在一些实施方案中，如与通过替代性方法(如涉及T细胞疗法的施用但是不存在化合物A的施用的那些)可实现的持久性相比，基因工程化细胞如CAR表达T细胞在受试者中的持久性更高。在一些实施方案中，持久性增加了至少或约至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、30倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍或更多。

[0109] 在一些实施方案中，可以在施用受试者之后检测或定量所施用细胞的持久性的程度或范围。例如，在一些方面，使用定量PCR(qPCR)来评估在受试者的血液或血清或器官或组织(例如，疾病部位)中表达重组受体的细胞(例如，CAR表达细胞)的量。在一些方面，持久性被定量为每微克的DNA中编码受体(例如，CAR)的DNA或质粒的拷贝，或者定量为每微升的样品(例如，血液或血清)中受体表达(例如，CAR表达)细胞的数量，或者每微升的样品中外周血单个核细胞(PBMC)或白细胞或T细胞的总数量。在一些实施方案中，也可以进行流式细胞术测定，其通常使用对受体具特异性的抗体检测表达受体的细胞。还可以使用基于细胞的测定来检测功能细胞的数量或百分比，所述功能细胞是例如能够结合至和/或中和所述疾病或病症的细胞或表达由所述受体所识别抗原的细胞的细胞，和/或能够诱导针对所述

疾病或病症的细胞或表达由所述受体所识别抗原的细胞的反应(例如细胞毒性反应)的细胞。在任何此类实施方案中,与重组受体相关的另一种标记(例如CAR表达细胞)的表达范围或水平可以用于区分受试者体内的所施用细胞与内源细胞。

[0110] 在一些实施方案中,施用化合物A持续一定时间段以增强增加或优化反应的持久性。在一些方面,所提供的方法是基于如下观察:在3个月(如通常在6个月)实现或处于完全缓解(CR)的受试者更有可能更长期地维持反应,如在治疗结束后或在组合疗法的施用后首次实现完全反应(CR)后,存活或无进展存活大于或大于约三个月、四个月、五个月、六个月、七个月、八个月、九个月、十个月、十一个月或十二个月。在一些方面,进行所述方法以在开始施用所述T细胞疗法后施用化合物A,如按如所述的特定循环方案来施用,持续至少3个月,如至少四个月、至少五个月或至少六个月的时间段。在一些实施方案中,在开始施用所述T细胞疗法后施用化合物A,如按如所述的特定循环方案来施用,持续至少六个月或至少180天。在一些实施方案中,在所述时间段结束时,如果受试者展现CR或者如果受试者中疾病或病症已经在接受治疗(组合疗法)后进展或缓解后复发,则结束或停止化合物A的施用。在一些方面,可以在如下受试者中进行化合物A的持续施用,所述受试者在所述时间段(例如为或约6个月)结束时展现部分反应(PR)或疾病稳定(SD)。在其他方面,所述时间段是固定的持续时间,并且不再进行化合物A的施用。

[0111] 在一些方面,如与某些替代性方法相比,所提供的方法和用途提供或实现改进的或更持久的反应或功效,所述替代性方法例如包括T细胞疗法或化合物A作为单一疗法的施用或者没有它们如本文所述作为组合疗法一起施用的方法,如在所治疗受试者的特定组中。在一些实施方案中,所述方法凭借施用T细胞疗法(如包含用于过继细胞疗法的细胞(如T细胞疗法(例如CAR表达T细胞))的组合物)和化合物A是有利的。在一些实施方案中,在具有不良预后的高风险患者(如对于标准疗法是复发性或难治性(R/R)的或具有不良预后的多发性骨髓瘤)中观察到此类反应。

[0112] 在一些实施方案中,至少35%、至少40%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%或至少75%或更多的根据所提供的方法和/或用所提供的制品、试剂盒或组合物治疗的受试者实现完全反应(CR)。在一些实施方案中,所述受试者处于CR中并且展现微量残留病(MRD)。在一些实施方案中,所述受试者处于CR中并且是MRD-。在一些实施方案中,至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%的根据所提供的方法和/或用所提供的制品、试剂盒或组合物治疗的受试者实现部分反应(PR)的客观反应。在一些实施方案中,在开始施用细胞疗法之后,至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或更多的根据所提供的方法和/或用所提供的制品、试剂盒或组合物治疗的受试者在六个月、在七个月、在八个月、在九个月、在十个月、在十一个月或一年实现CR或PR。

[0113] 在一些实施方案中,截至开始施用细胞疗法之后三个月、四个月、五个月、六个月、七个月、八个月、九个月、十个月、十一个月或十二个月或更长时间,至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或更多的根据所提供的方法和/或用所提供的制品、试剂盒或组合物治疗的受试者保持反应,如保持CR或客观反应(OR)。在一些实施方案中,这样的反应如CR或OR可持续至少三个月、四个月、五个月、六个月、七个月、八个月、九个月、十个月、十一个月、十二个月或更长时间,如在至少或约至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或更多的根据所提供的方法治疗的受试者中或在截至三个月、四个月、五个月或六

个月实现CR的这样的受试者中。在一些实施方案中，至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少95％或更多的根据所提供的方法和/或用所提供的制品、试剂盒或组合物治疗的受试者或者截至三个月、四个月、五个月或六个月实现CR的这样的受试者存活或无进展存活大于或大于约六个月、七个月、八个月、九个月、十个月、十一个月、十二个月或更长时间。

[0114] 在一些实施方案中，参考细胞组合物可以是来自不患有或不怀疑患有癌症的受试者的血液的T细胞的组合物，或者是在相同或基本上相同的条件下(除了没有在免疫调节化合物的存在下孵育或施用)获得、分离、产生、生产、孵育和/或施用的T细胞的群体。在一些实施方案中，参考细胞组合物含有基本上相同的基因工程化细胞，包括相同重组受体(例如CAR)的表达。在一些方面，相同地或基本上相同地处理此类T细胞，例如类似地制造、类似地配制、以相同或大约相同的剂量施用以及其他类似因素。

[0115] 在一些实施方案中，所提供的方法导致基因工程化细胞在其所施用的受试者中具有增加的持久性和/或更好的效力。在一些实施方案中，与通过替代方法(如涉及施用参考细胞组合物的那些，例如施用T细胞疗法但没有施用免疫调节化合物)所实现的持久性相比，基因工程化细胞(如CAR表达T细胞)在受试者中的持久性更高。在一些实施方案中，持久性增加至少或约至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、30倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍或更多。

[0116] 在一些实施方案中，可以在施用受试者之后检测或定量所施用细胞的持久性的程度或范围。例如，在一些方面，使用定量PCR(qPCR)来评估在受试者的血液或血清或器官或组织(例如，疾病部位)中表达重组受体的细胞(例如，CAR表达细胞)的量。在一些方面，持久性被定量为每微克的DNA中编码受体(例如，CAR)的DNA或质粒的拷贝，或者定量为每微升的样品(例如，血液或血清)中受体表达(例如，CAR表达)细胞的数量，或者每微升的样品中外周血单个核细胞(PBMC)或白细胞或T细胞的总数量。在一些实施方案中，也可以进行流式细胞术测定，其通常使用对受体具特异性的抗体检测表达受体的细胞。还可以使用基于细胞的测定来检测功能细胞的数量或百分比，所述功能细胞是例如能够结合至和/或中和所述疾病或病症的细胞或表达由所述受体所识别抗原的细胞的细胞，和/或能够诱导针对所述疾病或病症的细胞或表达由所述受体所识别抗原的细胞的反应(例如细胞毒性反应)的细胞。在任何此类实施方案中，与重组受体相关的另一种标记(例如CAR表达细胞)的表达范围或水平可以用于区分受试者体内的所施用细胞与内源细胞。

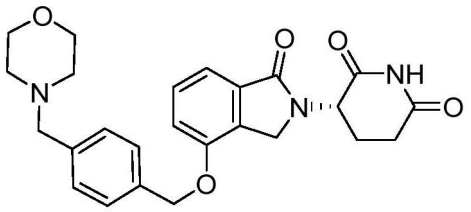
[0117] 还提供了用于工程化、制备和产生细胞的方法，含有细胞和/或免疫调节化合物的组合物，以及含有和例如根据所提供的组合治疗方法使用、产生和施用细胞和/或免疫调节化合物的试剂盒和装置。

[0118] 本申请中提及的所有出版物(包括专利文献、科学文章和数据库)出于所有目的通过引用以其整体并入，在程度上如同每个单独的出版物通过引用单独并入。如果本文所述的定义与通过引用并入本文的专利、申请、公开的申请和其他出版物中所述的定义相反或在其他方面不一致，则本文所述的定义优先于通过引用并入本文的定义。

[0119] 本文使用的章节标题仅用于组织目的，而不应解释为限制所描述的主题。

I.组合疗法

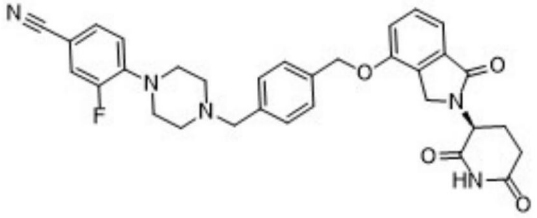
[0120] 提供了工程化细胞如T细胞(例如，CAR-T细胞)与(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮或式I的化合物



(式I)

[0121] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、互变异构体或外消旋混合物(化合物A)(包括其组合物)的组合用于治疗患有癌症的受试者的方法和用途。在特定实施方案中,所述方法用于治疗多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,所述多发性骨髓瘤是复发性或难治性多发性骨髓瘤。

[0122] 还提供了工程化细胞如T细胞(例如,CAR-T细胞)与(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈或式II的化合物



(式II)

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、互变异构体或外消旋混合物(化合物B)(包括其组合物)的组合用于治疗患有癌症的受试者的方法和用途。在特定实施方案中,所述方法用于治疗多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,所述多发性骨髓瘤是复发性或难治性多发性骨髓瘤。

[0123] 在一些实施方案中,细胞疗法是过继细胞疗法。在一些实施方案中,细胞疗法是或包括肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)疗法、转基因TCR疗法或表达重组受体的细胞疗法(任选地T细胞疗法),其任选地是表达嵌合抗原受体(CAR)的细胞疗法。在一些实施方案中,疗法是B细胞靶向疗法。在一些实施方案中,疗法靶向B细胞成熟抗原(BCMA)。在一些实施方案中,细胞和用于施用细胞的剂量方案可以包括如在“T细胞疗法的施用”下的以下小节A中描述的任何细胞和剂量方案。

[0124] 在一些实施方案中,用于施用免疫调节化合物的剂量方案可以包括如在“免疫调节化合物的施用”下的以下小节B中描述的任何剂量方案。

[0125] 在一些实施方案中,T细胞疗法(例如CAR表达T细胞)和免疫调节化合物提供为向受试者施用的药物组合物。在一些实施方案中,药物组合物含有治疗有效量的一种或两种用于组合疗法的药剂,例如用于过继细胞疗法的T细胞和如所述的免疫调节化合物。在一些实施方案中,将药剂配制成用于在单独的药物组合物中施用。在一些实施方案中,本文提供的任何药物组合物可以按适合于每种施用途径的剂型来配制。

[0126] 在一些实施方案中,将组合疗法(其包括施用T细胞疗法(包括工程化细胞,如CAR-T细胞疗法)和免疫调节化合物)施用于患有待治疗的疾病或病症(例如癌症)或有患上所述疾病或病症(例如癌症)的风险的受试者或患者。在一些方面,所述方法治疗疾病或病症(例如,减轻其一种或多种症状),例如通过减少表达由免疫疗法或免疫治疗剂识别(例如由工程化T细胞识别)的抗原的癌症中的肿瘤负荷来治疗。

[0127] 在一些实施方案中，所治疗的疾病或病症可以是任何疾病或病症，其中抗原的表达与疾病、病症或障碍的病因学相关和/或参与其中，例如导致、加剧这种疾病、病症或障碍或以其他方式参与其中。示例性疾病和病症可以包括与恶性肿瘤或细胞转化(例如癌症)、自身免疫或炎性疾病或例如由细菌、病毒或其他病原体引起的感染性疾病相关的疾病或病症。示例性抗原(其包括与可以治疗的各种疾病和病症相关的抗原)包括本文所述的任何抗原。在特定实施方案中，在组合疗法的工程化细胞上表达的重组受体(包括嵌合抗原受体或转基因TCR)特异性地结合与疾病或病症相关的抗原。

[0128] 在一些实施方案中，癌症或增殖性疾病表达BCMA。在一些实施方案中，所提供的方法采用靶向BCMA的重组受体表达T细胞(例如CAR-T细胞)。

[0129] 在一些实施方案中，所述方法和用途包括1)向受试者施用T细胞疗法，所述T细胞疗法涉及表达针对或靶向BCMA的基因工程化细胞表面受体(例如重组抗原受体)的T细胞，所述基因工程化细胞表面受体通常是嵌合受体，如嵌合抗原受体(CAR)，和2)向受试者施用化合物A。在一些实施方案中，在施用T细胞疗法后(以后)或在开始施用T细胞疗法后(以后)开始施用化合物A。在一些情况下，将化合物A施用于已经接受T细胞疗法的施用的受试者。所述方法通常涉及将一个或多个剂量的所述细胞和超过一个剂量的化合物A施用于受试者。

[0130] 在一些实施方案中，所述方法和用途包括1)向受试者施用T细胞疗法，所述T细胞疗法涉及表达针对或靶向BCMA的基因工程化细胞表面受体(例如重组抗原受体)的T细胞，所述基因工程化细胞表面受体通常是嵌合受体，如嵌合抗原受体(CAR)，和2)向受试者施用化合物B。在一些实施方案中，在施用T细胞疗法后(以后)或在开始施用T细胞疗法后(以后)开始施用化合物B。在一些情况下，将化合物B施用于已经接受T细胞疗法的施用的受试者。所述方法通常涉及将一个或多个剂量的所述细胞和超过一个剂量的化合物B施用于受试者。

[0131] 本文所述的组合疗法(例如，包括表达重组受体如嵌合抗原受体(CAR)的工程化细胞和免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B))或包含所述工程化细胞和/或免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的组合物可用于多种治疗、诊断和预防适应证中。例如，所述组合可用于治疗受试者的多种疾病和障碍。这样的方法和用途包括治疗性方法和用途，例如，其涉及将工程化细胞和免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)和/或含有一者或两者的组合物施用于患有疾病、病症或障碍(如肿瘤或癌症)的受试者。在一些实施方案中，将工程化细胞和免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)和/或含有一者或两者的组合物以有效量施用以实现疾病或障碍的治疗。用途包括工程化细胞和免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)和/或含有一者或两者的组合物在这样的方法和治疗中以及在用于进行这样的治疗性方法的药物的制备中的用途。在一些实施方案中，所述方法是通过将工程化细胞和免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)和/或含有一者或两者的组合物施用于患有或怀疑患有疾病或病症的受试者来进行的。在一些实施方案中，所述方法从而治疗所述受试者的所述疾病或病症或障碍。

[0132] 要治疗的疾病包括与BCMA相关的任何疾病或障碍或者其中特异性表达BCMA和/或其中已经靶向BCMA以供治疗的任何疾病或障碍(本文中还可互换地称为“BCMA相关疾病或障碍”)。与BCMA表达相关的癌症包括血液学恶性肿瘤，如多发性骨髓瘤、沃尔登斯特伦巨球

蛋白血症,以及霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤二者。关于BCMA的综述,参见Coquery等人,Crit Rev Immunol.,2012,32(4):287-305。由于BCMA已经参与介导肿瘤细胞存活,因此它是癌症疗法的潜在靶标。先前已经描述过含有小鼠抗人BCMA抗体的嵌合抗原受体和表达此类嵌合受体的细胞。参见Carpenter等人,Clin Cancer Res.,2013,19(8):2048-2060。

[0133] 在一些实施方案中,与BCMA相关的疾病或障碍是B细胞相关障碍。在一些实施方案中,与BCMA相关的疾病或障碍是选自以下中的一种或多种疾病或病症:胶质母细胞瘤、淋巴瘤样肉芽肿病、移植后淋巴增生性障碍、免疫调节性障碍、重链疾病、原发性或免疫细胞相关淀粉样变性、或意义不明的单克隆丙种球蛋白病。

[0134] 在一些实施方案中,与BCMA相关的疾病或障碍是自身免疫性疾病或障碍。此类自身免疫疾病或障碍包括但不限于系统性红斑狼疮(SLE)、狼疮性肾炎、炎性肠病、类风湿性关节炎(例如,幼年型类风湿性关节炎)、ANCA相关的血管炎、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、血栓性血小板减少性紫癜(TTP)、自身免疫性血小板减少症、恰加斯氏病(Chagas' disease)、格雷夫斯病(Grave's disease)、韦格纳肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)、结节性多动脉炎、舍格伦综合征(Sjogren's syndrome)、寻常型天疱疮、硬皮病、多发性硬化症、银屑病、IgA肾病、IgM多发性神经病变、血管炎、糖尿病、雷诺氏综合征(Reynaud's syndrome)、抗磷脂综合征、古德帕斯丘氏病(Goodpasture's disease)、川崎病、自身免疫性溶血性贫血、重症肌无力或进行性肾小球性肾炎。

[0135] 与BCMA相关的疾病、障碍或病症是癌症(例如,表达BCMA的癌症),可以被治疗的癌症,例如表达BCMA的癌症,包括但不限于神经母细胞瘤、肾细胞癌、结肠癌、结直肠癌、乳腺癌、上皮鳞状细胞癌、黑色素瘤、骨髓瘤(例如多发性骨髓瘤)、胃癌、脑癌、肺癌、胰腺癌、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、前列腺癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、肾上腺癌和头颈癌。

[0136] 在某些疾病和病症中,BCMA在恶性细胞和癌症上表达。在一些实施方案中,所述癌症(例如表达BCMA的癌症)是B细胞恶性肿瘤。在一些实施方案中,所述癌症(例如,表达BCMA的癌症)是淋巴瘤、白血病或浆细胞恶性肿瘤。本文所考虑的淋巴瘤包括但不限于伯基特淋巴瘤(例如,地方性伯基特淋巴瘤或散发性伯基特淋巴瘤)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、霍奇金淋巴瘤、沃尔登斯特伦巨球蛋白血症、滤泡性淋巴瘤、小无裂细胞淋巴瘤、黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(MALT)、边缘区淋巴瘤、脾淋巴瘤、结节单核细胞样B细胞淋巴瘤、免疫母细胞性淋巴瘤、大细胞淋巴瘤、弥漫性混合细胞淋巴瘤、肺B细胞血管中心性淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、原发性纵膈B细胞淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤(LPL)或套细胞淋巴瘤(MCL)。此处考虑的白血病包括但不限于慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、浆细胞白血病或急性淋巴细胞性白血病(ALL)。本文还考虑浆细胞恶性肿瘤,包括但不限于多发性骨髓瘤(例如,非分泌性多发性骨髓瘤、冒烟型多发性骨髓瘤)或浆细胞瘤。

[0137] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是浆细胞瘤,如髓外浆细胞瘤。在一些实施方案中,所述受试者不患有浆细胞瘤,如髓外浆细胞瘤。

[0138] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是多发性骨髓瘤(MM),如复发性和/或难治性多发性骨髓瘤(R/R MM)。

[0139] 在一些实施方案中,所述方法可以鉴定患有、怀疑患有或有风险患上与BCMA相关的疾病或障碍的受试者。因此,提供了用于鉴定患有与升高的BCMA表达相关的疾病或障碍的受试者并选择它们用于用针对BCMA的T细胞疗法(例如抗BCMA CAR T细胞)治疗的方法。

[0140] 在一些方面，例如，可以对受试者筛选与BCMA表达升高相关的疾病或障碍(如表达BCMA的癌症)的存在。在一些实施方案中，所述方法包括筛选或检测BCMA相关疾病(例如肿瘤或癌症，如多发性骨髓瘤)的存在。因此，在一些方面，可以从怀疑患有与BCMA表达升高相关的疾病或障碍的患者获得样品，并对其测定BCMA的表达水平。在一些方面，可以选择测试为对于BCMA相关的疾病或障碍呈阳性的受试者进行通过本发明方法的治疗，并且可以向所述受试者施用治疗有效量的如本文所述的针对BCMA的T细胞疗法(例如抗BCMA CAR T细胞)或其药物组合物。

[0141] 在一些方面，可以针对例如来自受试者的生物样品(如血液或血清)中的可溶性BCMA(sBCMA)水平筛选受试者。在一些方面，可以针对在用细胞疗法治疗之前的sBCMA水平筛选受试者。在一些方面，所述方法包括在患有与BCMA表达相关的疾病或障碍(例如，肿瘤或癌症，如多发性骨髓瘤)的受试者中筛选或检测sBCMA的水平或量。在一些方面，可以从怀疑患有与BCMA相关的疾病或障碍的患者获得样品，并且例如使用检测可溶性蛋白水平的测定(如酶联免疫吸附测定(ELISA))来测定sBCMA的水平或量。在一些方面，在患有多发性骨髓瘤(MM)的受试者中，sBCMA水平可能与骨髓活检中浆细胞的比例相关。在一些方面，在患有多发性骨髓瘤(MM)的受试者中，sBCMA水平可能与对治疗的反应降低或较短的总存活期或无进展存活期相关(参见例如，Ghermezi等人，Haematologica 2017,102(4):785-795)。在一些方面，可以选择测试为展现出低sBCMA水平的受试者进行通过本发明方法的治疗，并且可以向所述受试者施用治疗有效量的如本文所述的针对BCMA的T细胞疗法(例如抗BCMA CAR T细胞)或其药物组合物。

[0142] 在一些实施方案中，与BCMA相关的疾病或病症是在受试者中对于用于治疗所述疾病的一种或多种先前疗法已经复发的疾病或病症，和/或是其中受试者对用于治疗所述疾病的一种或多种其他先前疗法没有反应并且因此对用一种或多种先前疗法的治疗难治的疾病或病症。在特定实施方案中，所述疾病或病症是多发性骨髓瘤，其为复发性或难治性疾病(下文也称为复发性或难治性多发性骨髓瘤或R/R多发性骨髓瘤)。在一些实施方案中，例如在用另一种BCMA特异性抗体和/或表达靶向BCMA的嵌合受体的细胞和/或其他疗法(包括化疗、辐射和/或造血干细胞移植(HSCT)(例如同种异体HSCT或自体HSCT))治疗之后，受试者患有顽固性或复发性疾病。在一些实施方案中，受试者对用另一种BCMA特异性抗体和/或表达BCMA靶向嵌合受体的细胞的治疗和/或其他疗法具有耐药性或难治性，即在治疗后不反应。所提供的方法中的T细胞疗法(例如抗BCMA CAR T细胞)的施用有效地治疗受试者，尽管受试者已经对另一种BCMA靶向疗法具有耐药性或难治性。在一些实施方案中，受试者尚未复发，但是被确定为具有复发风险(例如具有高复发风险)，因此预防性地施用化合物或组合物，例如以降低复发的可能性或防止复发。

[0143] 在一些实施方案中，所述受试者是有资格进行移植，如有资格进行造血干细胞移植(HSCT)(例如，同种异体HSCT或自体HSCT)的受试者。在一些此类实施方案中，在施用如本文所提供的针对BCMA的T细胞疗法(例如抗BCMA CAR T细胞)和/或包含所述T细胞疗法的组合物之前，所述受试者虽然有资格，但先前也没有接受移植。

[0144] 在一些实施方案中，所述受试者是没有资格进行移植，如没有资格进行造血干细胞移植(HSCT)(例如，同种异体HSCT或自体HSCT)的受试者。在一些此类实施方案中，根据本文所提供的实施方案，向这样的受试者施用针对BCMA的T细胞疗法(例如抗BCMA CAR T细

胞)和/或包含所述T细胞疗法的组合物。

[0145] 在一些实施方案中,在开始施用所述工程化细胞之前,所述受试者已经接受了一种或多种用于治疗所述疾病或障碍(例如多发性骨髓瘤)的先前疗法。在一些实施方案中,所述受试者已经接受至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20或更多种先前疗法。在一些实施方案中,所述受试者已经接受至少3、4、5、6、7、8、9、10或更多种先前疗法。在一些实施方案中,所述受试者对用两种或更多种先前疗法的治疗已经复发或是难治的。在一些实施方案中,所述受试者对用三种或更多种先前疗法的治疗已经复发或是难治的。在一些实施方案中,所述受试者对用四种或更多种先前疗法的治疗已经复发或是难治的。在一些实施方案中,所述一种或多种先前疗法可包括自体干细胞移植(ASCT);抗CD38抗体,如达雷木单抗;免疫调节剂或化合物,如沙利度胺、来那度胺或泊马度胺;蛋白酶体抑制剂,如硼替佐米、卡非佐米或伊沙佐米;或上述这些的任何的一种或两种。在一些方面,所述受试者对一种或多种先前疗法已经复发或是难治的。例如,受试者患有R/R多发性骨髓瘤。

[0146] 在一些方面,所述先前疗法包括用以下进行的治疗:自体干细胞移植(ASCT);免疫调节剂;蛋白酶体抑制剂;和抗CD38抗体;除非受试者不是所述疗法中的一种或多种的候选者或者忌用所述疗法中的一种或多种。在一些方面,所述受试者对三种或更多种先前疗法已经复发或是难治的,所述先前疗法包括用选自以下的三种或更多种疗法的治疗:(1)自体干细胞移植、(2)单独或组合的蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂以及(3)作为组合疗法的一部分或单一疗法的抗CD38单克隆抗体;除非所述受试者不是一种或多种所述疗法的候选者或忌用一种或多种所述疗法。在一些实施方案中,所述免疫调节剂选自沙利度胺、来那度胺或泊马度胺。在一些实施方案中,所述蛋白酶体抑制剂选自硼替佐米、卡非佐米或伊沙佐米。在一些实施方案中,所述抗CD38抗体是或包含达雷木单抗。在一些实施方案中,除非疾病进展对方案有最佳反应,否则受试者必须已经经受每个方案的至少2个连续的治疗周期。

[0147] 在一些实施方案中,所述方法可涉及基于特定标准、诊断或适应证,包括或排除用针对BCMA的T细胞疗法(例如,抗BCMA CAR T细胞)或包含所述T细胞疗法的组合物进行治疗的特定受试者。在一些实施方案中,在施用所述细胞剂量或治疗前淋巴细胞耗尽化疗时,所述受试者未患有活跃的浆细胞白血病(PCL)或浆细胞白血病史。在一些实施方案中,如果受试者在施用时患有活跃的PCL或PCL病史,则可以根据所提供的方法将受试者排除在治疗之外。在一些实施方案中,如果所述受试者在施用时患上PCL(如继发性PCL),则可以根据所提供的方法将所述受试者排除在治疗之外。在一些实施方案中,对标准、诊断或适应证的评估可以在根据所提供的方法筛选受试者的治疗的资格或适用性时、在治疗方案的各个步骤、在接受淋巴细胞耗尽疗法时和/或在开始施用工程化细胞或其组合物时或之前立即进行。

[0148] 为了预防或治疗疾病,免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)和/或免疫疗法(例如T细胞疗法(例如CAR表达T细胞))的适当剂量可能取决于待治疗疾病的类型、特定的免疫调节化合物、细胞和/或在细胞上表达的重组受体、疾病的严重程度和病程、施用途径、施用免疫调节化合物和/或T细胞疗法是用于预防还是治疗目的、先前的疗法、施用频率、受试者的临床病史和对细胞的反应、以及主治医师的决断。在一些实施方案中,适合将组合物和细胞一次或在一系列治疗中施用于受试者。描述了用于所提供的组合疗法的示例性剂量方案和时间表。

[0149] 在一些实施方案中，T细胞疗法和免疫调节化合物作为另外的组合治疗的一部分进行施用，其可以按任何顺序与另一种治疗干预措施同时或依次施用。在一些情境下，将T细胞疗法(例如工程化T细胞，如CAR表达T细胞)与另一种疗法在时间上足够接近地共同施用，使得所述T细胞疗法增强一种或多种另外的治疗剂的效果，或反之亦然。在一些实施方案中，在所述一种或多种另外的治疗剂之前施用所述细胞。在一些实施方案中，在所述一种或多种另外的治疗剂之后施用T细胞疗法(例如工程化T细胞，如CAR表达T细胞)。在一些实施方案中，所述组合治疗方法还包括淋巴细胞清除疗法，如施用化学治疗剂。在一些实施方案中，组合疗法还包括施用另一种治疗剂，如抗癌剂、检查点抑制剂或另一种免疫调节剂。用途包括组合疗法在此类方法和治疗中的用途、以及此类组合物在制备实施此类组合治疗方法的药物中的用途。在一些实施方案中，所述方法和用途由此治疗受试者的疾病或病症或障碍，如癌症或增殖性疾病。

[0150] 在施用免疫疗法(例如T细胞疗法，如CAR-T细胞疗法)和/或免疫调节化合物之前、期间或之后，在一些实施方案中例如通过许多已知方法中的任何一种测量T细胞疗法的生物活性(例如工程化细胞群的生物活性)。待评估的参数包括工程化细胞破坏靶细胞的能力、持久性和T细胞活性的其他量度，例如使用本领域已知的任何合适的方法(如下面在第III节中进一步描述的测定)测量。在一些实施方案中，通过测定细胞毒性细胞杀伤、一种或多种细胞因子的表达和/或分泌、增殖或扩增(如用抗原再刺激后)来测量细胞(例如，基于T细胞的疗法所施用的T细胞)的生物活性。在一些方面，通过评估疾病负担和/或临床结局(如肿瘤负荷或负担的降低)来测量生物活性。在一些实施方案中，可以根据施用组合疗法的一种或两种药剂之前、期间、在过程中或之后的测定结果来确定组合疗法的一种或两种药剂的施用和/或疗法的任何重复施用。

[0151] 在一些实施方案中，与仅涉及免疫调节化合物或用细胞疗法的单一疗法相比，组合中的免疫调节化合物与细胞疗法的组合效果可以是协同的。例如，在一些实施方案中，本文提供的方法导致所需治疗效果的增加或改善，如与癌症相关的一种或多种症状的减少或抑制的增加或改善。

[0152] 在一些实施方案中，免疫调节化合物增加工程化T细胞(如CAR T细胞)的扩增或增殖。在一些实施方案中，在施用受试者后，观察到体内扩增或增殖的增加。在一些实施方案中，工程化T细胞(例如CAR-T细胞)数量的增加增加了大于或大于约1.2倍、1.5倍、2.0倍、3.0倍、4.0倍、5.0倍、6.0倍、7.0倍、8.0倍、9.0倍、10.0倍或更多。

A.T细胞疗法的施用

[0153] 在本文提供的方法、组合物、组合、试剂盒和用途的一些实施方案中，组合疗法包括向受试者施用免疫细胞疗法，如T细胞疗法(例如CAR表达T细胞)。在特定实施方案中，所述细胞疗法是针对BCMA的T细胞疗法。例如，T细胞疗法是抗BCMA CAR T细胞疗法。可以在施用如所述的一种或多种免疫调节化合物之前、之后、同时开始此类疗法的施用。

[0154] 在一些实施方案中，用于所提供的方法中或与所提供的方法结合施用的细胞含有或被工程化以含有工程化受体，例如工程化抗原受体(如嵌合抗原受体(CAR))或T细胞受体(TCR)。所述组合物包括用于施用(如用于过继细胞疗法)的药物组合物和配制品。还提供了用于根据所提供方法和/或用所提供制品或组合物将所述细胞和组合物施用于受试者(例如，患者)的治疗方法。

[0155] 在一些实施方案中，基于细胞的疗法是或包括施用靶向在病灶(如肿瘤或癌症)表面上表达的分子的细胞，如免疫细胞，例如T细胞或NK细胞。在一些实施方案中，所述细胞表达重组受体(例如CAR)，所述重组受体含有特异性结合抗原的细胞外配体结合结构域。在一些实施方案中，重组受体是CAR，其含有特异性结合抗原的细胞外抗原识别结构域。在一些实施方案中，重组受体特异性结合抗原，如与疾病或病症相关的抗原，例如与肿瘤或癌症相关的抗原或在肿瘤或癌症的细胞上表达的抗原。在特定实施方案中，所述抗原是BCMA。在一些实施方案中，免疫细胞表达重组受体，如转基因TCR或嵌合抗原受体(CAR)。在一些实施方案中，T细胞疗法包括施用被工程化以表达嵌合抗原受体(CAR)的T细胞。在特定实施方案中，所述细胞疗法(例如抗BCMA CAR T细胞疗法)用于治疗多发性骨髓瘤，如复发/难治性(R/R)多发性骨髓瘤。在一些实施方案中，细胞对受试者而言是自体的。在一些实施方案中，细胞对受试者而言是同种异体的。在所提供的方法中作为细胞疗法施用的示例性工程化细胞描述于章节II中。

[0156] 用于过继细胞疗法的细胞的施用方法是已知的，并且可以与所提供的方法、组合物和制品以及试剂盒组合使用。例如，过继T细胞治疗方法描述于例如Gruenberg等人的美国专利申请公开号2003/0170238;Rosenberg的美国专利号4,690,915;Rosenberg(2011)Nat Rev Clin Oncol.8(10):577-85)。参见例如，Themeli等人(2013)Nat Biotechnol.31(10):928-933;Tsukahara等人(2013)Biochem Biophys Res Commun 438(1):84-9;Davila等人(2013)PLoS ONE 8(4):e61338。

[0157] 在一些实施方案中，细胞疗法(例如，过继T细胞疗法)通过自体转移进行，其中从接受细胞疗法的受试者或从来源于这种受试者的样品中分离和/或以其他方式制备细胞。因此，在一些方面，细胞来源于需要治疗的受试者(例如，患者)，并且在分离和加工后将细胞施用同一受试者。

[0158] 在一些实施方案中，细胞疗法(例如，过继T细胞疗法)通过同种异体转移进行，其中从将要接受或最终接受细胞疗法的受试者以外的受试者(例如，第一受试者)分离和/或以其他方式制备细胞。在此类实施方案中，然后将所述细胞施用于相同物种的不同受试者，例如第二受试者。在一些实施方案中，所述第一和第二受试者在遗传上是相同的。在一些实施方案中，所述第一和第二受试者在遗传上是相似的。在一些实施方案中，所述第二受试者与所述第一受试者表达相同的HLA类别或超类型。

[0159] T细胞疗法的细胞可以在配制用于施用的组合物中施用，或可替代地在配制用于单独施用的多于一种组合物(例如两种组合物)中施用。细胞一个或多个剂量可以包括特定数量或相对数量的细胞或工程化细胞，和/或所述组合物内两种或更多种亚型(如CD4与CD8 T细胞)的限定比率或组合物。

[0160] 可以将所述细胞通过任何合适的方式施用，例如通过推注输注，通过注射例如静脉内或皮下注射、眼内注射、眼周注射、视网膜下注射、玻璃体内注射、经中隔注射、巩膜下注射、脉络膜内注射、前房注射、结膜下(subconjectval)注射、结膜下(subconjuntival)注射、眼球筋膜囊下(sub-Tenon)注射、眼球后注射、眼球周注射或后近巩膜(posterior juxtascleral)递送。在一些实施方案中，将它们通过肠胃外、肺内和鼻内以及(如果需要用于局部治疗的话)病灶内施用来施用。肠胃外输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。在一些实施方案中，给定剂量是通过所述细胞的单次推注施用来施用。在一些实施方

案中，给定剂量通过例如在不超过3天的时间段内细胞的多次推注施用，或通过细胞的连续输注施用来施用。在一些实施方案中，细胞剂量或任何其他疗法(例如，淋巴细胞清除疗法、干预疗法和/或组合疗法)的施用是经由门诊递送进行的。

[0161] 对于疾病的治疗，适当的剂量可以取决于要治疗的疾病类型、细胞或重组受体的类型、疾病的严重程度和病程、先前疗法、受试者的临床病史和对细胞的反应以及主治医师的决断。在一些实施方案中，适合将组合物和细胞一次或在一系列治疗中施用于受试者。

[0162] 在某些实施方案中，所述细胞或单独的细胞亚型群体以约100万至约1000亿个细胞和/或按每公斤体重所述细胞量的范围施用于受试者，例如，100万至约500亿个细胞(例如，约500万个细胞、约2500万个细胞、约5亿个细胞、约10亿个细胞、约50亿个细胞、约200亿个细胞、约300亿个细胞、约400亿个细胞或由任两个前述值定义的范围)，如约1000万至约1000亿个细胞(例如，约2000万个细胞、约3000万个细胞、约4000万个细胞、约6000万个细胞、约7000万个细胞、约8000万个细胞、约9000万个细胞、约100亿个细胞、约250亿个细胞、约500亿个细胞、约750亿个细胞、约900亿个细胞或由任两个前述值定义的范围)，并且在一些情况下约1亿个细胞至约500亿个细胞(例如，约1.2亿个细胞、约2.5亿个细胞、约3.5亿个细胞、约4.5亿个细胞、约6.5亿个细胞、约8亿个细胞、约9亿个细胞、约30亿个细胞、约300亿个细胞、约450亿个细胞)或在这些范围和/或每公斤体重的这些范围之间的任何值。剂量可以根据疾病或障碍和/或患者和/或其他治疗特有的属性而变化。

[0163] 在一些实施方案中，例如，当受试者是人时，剂量包括少于约$1x10^8$个表达重组受体(例如，CAR)的总细胞、T细胞或外周血单个核细胞(PBMC)，例如在约$1x10^6$至$1x10^8$个此类细胞(如$2x10^6$、$5x10^6$、$1x10^7$、$5x10^7$或$1x10^8$个)或总此类细胞的范围中，或前述任何两个值之间的范围。根据所提供的方法使用或施用的示例性剂量提供于下文的I.A.2节中。

[0164] 细胞可以通过任何合适的方式施用。将细胞以实现治疗效果(如降低肿瘤负荷)的给药方案施用。给药和施用可能部分取决于免疫调节化合物的施用时间表，所述抑制剂可以在开始施用T细胞疗法之前、之后和/或同时施用。T细胞疗法的各种给药时间表包括但不限于在不同时间点的单次或多次施用、推注施用和脉冲输注。

[0165] 在一些方面，用免疫清除(例如，淋巴细胞清除)疗法预调理受试者可以改善过继细胞疗法(ACT)的效果。

[0166] 因此，在一些实施方案中，所述方法包括在开始所述细胞疗法之前将预调理剂施用于受试者，所述预调理剂如淋巴细胞清除剂或化学治疗剂，如环磷酰胺、氟达拉滨或其组合。例如，可以在开始所述细胞疗法之前至少2天(如之前至少3、4、5、6或7天)，向所述受试者施用预调理剂。在一些实施方案中，在开始所述细胞疗法之前不超过7天(如之前不超过6、5、4、3或2天)，向所述受试者施用预调理剂。

[0167] 在一些实施方案中，用环磷酰胺以在或在约20mg/kg与100mg/kg之间，如在或在约40mg/kg与80mg/kg之间的剂量对受试者进行预调理。在一些方面，用或用约60mg/kg的环磷酰胺对受试者进行预调理。在一些实施方案中，可以将环磷酰胺按单剂量施用或者可以按多个剂量施用，如每日给予、每隔一天给予或每三天给予。在一些实施方案中，将环磷酰胺每日施用一次，持续一天或两天。在一些实施方案中，在淋巴细胞清除剂包含环磷酰胺的情况下，按如下剂量向受试者施用环磷酰胺：在或在约100mg/m^2与500mg/m^2之间，如在或在约200mg/m^2与400mg/m^2之间或者250mg/m^2与350mg/m^2之间，包含端值。在一些情形中，向受试

者施用约300mg/m^2的环磷酰胺。在一些实施方案中，可以将环磷酰胺按单剂量施用或者可以按多个剂量施用，如每日给予、每隔一天给予或每三天给予。在一些实施方案中，每日施用环磷酰胺，如持续1-5天，例如持续3至5天。在一些情形中，在开始细胞疗法之前每日向受试者施用约300mg/m^2的环磷酰胺，持续3天。

[0168] 在一些实施方案中，当淋巴细胞清除剂包含氟达拉滨时，向受试者施用剂量在或在约1mg/m^2与100mg/m^2之间、如在或在约10mg/m^2与75mg/m^2之间、15mg/m^2与50mg/m^2之间、20mg/m^2与40mg/m^2之间或24mg/m^2与35mg/m^2之间的氟达拉滨(包含端值)。在一些情形中，向受试者施用约30mg/m^2的氟达拉滨。在一些实施方案中，可以将氟达拉滨按单一剂量施用或者可以按多个剂量施用，如每日给予、每隔一天给予或每三天给予。在一些实施方案中，每日施用氟达拉滨，如持续1-5天，例如持续3至5天。在一些情形中，在开始细胞疗法之前每日向受试者施用约30mg/m^2的氟达拉滨，持续3天。

[0169] 在一些实施方案中，淋巴细胞清除剂包含药剂的组合，如环磷酰胺和氟达拉滨的组合。因此，药剂的组合可包括任何剂量或给药时间表(如上述那些剂量或给药时间表)下的环磷酰胺以及任何剂量或给药时间表(如上述那些剂量或给药时间表)下的氟达拉滨。例如，在一些方面，在第一剂量或后续剂量之前，向受试者施用60mg/kg(约2g/m^2)的环磷酰胺和3至5次剂量的25mg/m^2氟达拉滨。

[0170] 在一些实施方案中，在施用细胞后，例如通过许多已知方法中的任一种测量工程化细胞群的生物学活性。待评估的参数包括工程化或天然T细胞或其他免疫细胞与抗原的特异性结合，其在体内例如通过成像进行评估，或离体例如通过ELISA或流式细胞术进行评估。在某些实施方案中，工程化细胞破坏靶细胞的能力可以使用任何合适的已知方法来测量，所述方法例如描述于例如以下中的细胞毒性测定：Kochenderfer等人，J.Immunotherapy,32(7):689-702(2009)，和Herman等人J.Immunological Methods,285(1):25-40(2004)。在一些实施方案中，通过测定一种或多种细胞因子(如CD107a、IFNγ、IL-2和TNF)的表达和/或分泌来测量细胞的生物学活性。在一些方面，通过评估临床结局(如肿瘤负荷或负担的减少)来测量生物活性。

1.组合物和配制品

[0171] 在一些实施方案中，将T细胞疗法(如包含用重组抗原受体(例如CAR或TCR)工程化的细胞的T细胞疗法)的细胞剂量提供为组合物或配制品(如药物组合物或配制品)。此类组合物可以根据所提供的方法使用，如用于预防或治疗疾病、病症和障碍，如用于治疗多发性骨髓瘤，例如复发性或难治性多发性骨髓瘤。

[0172] 在一些实施方案中，用药学上可接受的载体配制T细胞疗法(如工程化T细胞(例如CAR T细胞))。在一些方面，载体的选择部分地由特定细胞或药剂和/或通过施用方法确定。因此，存在多种合适的配制品。例如，所述药物组合物可以含有防腐剂。合适的防腐剂可以包括例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠和苯扎氯铵。在一些方面，使用两种或更多种防腐剂的混合物。所述防腐剂或其混合物通常以按总组合物的重量计约0.0001％至约2％的量存在。载体描述于例如以下中：Remington's Pharmaceutical Sciences第16版,Osol,A.编辑(1980)。药学上可接受的载体在所用的剂量和浓度下通常对接受者无毒，并且包括但不限于：缓冲剂，如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸；抗氧化剂，包括抗坏血酸和甲硫氨酸；防腐剂(如十八烷基二甲基苄基氯化铵；六甲氯铵；苯扎氯铵；苄索

氯铵;苯酚、丁醇或苄醇;烷基对羟基苯甲酸酯,如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;和间甲酚);低分子量(少于约10个残基)多肽;蛋白质,如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖和其他碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,如EDTA;糖类,如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇;成盐抗衡离子,如钠;金属络合物(例如锌-蛋白质络合物);和/或非离子表面活性剂,如聚乙二醇(PEG)。

[0173] 在一些方面,在所述组合物中包括缓冲剂。合适的缓冲剂包括例如柠檬酸、柠檬酸钠、磷酸、磷酸钾和各种其他酸和盐。在一些方面,使用两种或更多种缓冲剂的混合物。所述缓冲剂或其混合物通常以按总组合物的重量计约0.001%至约4%的量存在。用于制备可施用的药物组合物的方法是已知的。示例性方法更详细地描述于例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,Lippincott Williams&Wilkins;21st ed.(2005年5月1日)中。

[0174] 配制品可以包括水溶液。配制品或组合物还可含有多于一种活性成分,其可用于用细胞或药剂预防或治疗的特定适应证、疾病或病症,其中各自的活性不会相互产生不利影响。此类活性成分以有效用于既定目的的量以合适的方式组合存在。因此,在一些实施方案中,药物组合物还包括其他药学活性剂或药物,如化学治疗剂,例如天冬酰胺酶、白消安、卡铂、顺铂、柔红霉素、多柔比星、氟尿嘧啶、吉西他滨、羟基脲、甲氨蝶呤、紫杉醇、利妥昔单抗、长春碱、长春新碱等。

[0175] 在一些实施方案中,药物组合物含有有效治疗或预防疾病或病症的量(如治疗有效量或预防有效量)的细胞。在一些实施方案中,通过定期评估所治疗的受试者来监测治疗或预防功效。对于数天或更长时间的重复施用,取决于病症,重复所述治疗直至出现所需疾病症状的抑制。然而,其他剂量方案可能是有用的并且可以被确定。所需剂量可以通过单次推注施用所述组合物、通过多次推注施用所述组合物或通过连续输注施用所述组合物来递送。

[0176] 可以使用标准施用技术、配制品和/或装置来施用所述细胞。提供了用于储存和施用所述组合物的配制品和装置(如注射器和小瓶)。关于细胞,施用可以是自体的或异源的。例如,免疫应答细胞或祖细胞可以获得自一名受试者,并且施用于同一受试者或不同的相容受试者。外周血衍生的免疫应答细胞或其后代(例如,体内、离体或体外衍生的)可以经由局部注射施用,包括导管施用、全身注射、局部注射、静脉内注射或肠胃外施用。在施用治疗性组合物(例如,含有遗传修饰的免疫应答细胞的药物组合物)时,通常将其配制成单位剂量可注射形式(溶液、悬浮液、乳液)。

[0177] 配制品包括用于口服、静脉内、腹膜内、皮下、经肺、透皮、肌内、鼻内、经颊、舌下或栓剂施用的那些。在一些实施方案中,肠胃外施用药剂或细胞群。如本文所用术语“肠胃外”包括静脉内、肌内、皮下、直肠、阴道和腹膜内施用。在一些实施方案中,使用通过静脉内、腹膜内或皮下注射的外周全身递送向受试者施用药剂或细胞群。

[0178] 在一些实施方案中,组合物作为无菌液体制剂提供,例如等渗水溶液、悬浮液、乳液、分散体或粘性组合物,其在一些方面可以缓冲至选择的pH。液体制剂一般比凝胶、其他粘性组合物和固体组合物制备起来更容易。另外地,液体组合物稍微更方便施用,特别是通过注射。在另一方面,粘性组合物可以配制在适当的粘度范围内,以提供与特定组织的更长

的接触时间。液体或粘性组合物可以包含载体，其可以是溶剂或分散介质，其含有例如水、盐水、磷酸盐缓冲盐水、多元醇(例如，甘油、丙二醇、液体聚乙二醇)及其合适的混合物。

[0179] 无菌可注射溶液可以通过将细胞掺入溶剂中来制备，例如与合适的载体、稀释剂或赋形剂(如无菌水、生理盐水、葡萄糖、右旋糖等)混合。所述组合物也可以是冻干的。所述组合物可以含有辅助物质，如润湿剂、分散剂或乳化剂(例如，甲基纤维素)、pH缓冲剂、胶凝或粘度增强添加剂、防腐剂、调味剂、颜料等，这取决于施用途径和所需的制剂。在一些方面，可以参考标准文本来制备合适的制剂。

[0180] 可以添加各种增强所述组合物的稳定性和无菌性的添加剂，包括抗微生物防腐剂、抗氧化剂、螯合剂和缓冲剂。防止微生物的作用可以通过不同的抗细菌和抗真菌剂(例如，对羟基苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯酚、抗坏血酸等)来确保。可以通过使用延迟吸收的药剂(例如单硬脂酸铝和明胶)实现可注射药物形式的延长吸收。

[0181] 用于体内施用的配制品通常是无菌的。可以例如通过经无菌滤膜过滤容易地实现无菌。

[0182] 对于疾病的预防或治疗，适当的剂量可能取决于待治疗的疾病类型、一种或多种药剂的类型、细胞或重组受体的类型、疾病的严重程度和病程、施用药剂或细胞是用于预防目的还是治疗目的、先前疗法、受试者的临床病史和对药剂或细胞的反应、以及主治医师的决断。在一些实施方案中，所述组合物适合一次或在一系列治疗中施用于受试者。

[0183] 在一些情况下，将细胞疗法作为包含细胞的单一药物组合物来施用。在一些实施方案中，给定剂量通过细胞或药剂的单次推注给药来施用。在一些实施方案中，其是通过例如在不超过3天的时间段内对细胞或药剂的多次推注施用或通过细胞或药剂的连续输注施用来施用。

2.剂量时间表和施用

[0184] 在一些实施方案中，根据所提供的组合治疗方法将细胞剂量施用于受试者。在一些实施方案中，剂量的大小或时间安排根据受试者的特定疾病或病症确定。鉴于所提供的描述，人们凭经验确定用于特定疾病的剂量的大小或时间安排。

[0185] 在某些实施方案中，向所述受试者施用约10万至约1000亿个细胞和/或每公斤受试者体重所述细胞量的范围的细胞或单独细胞亚型群体，如例如10万至约500亿个细胞(例如，约500万个细胞、约2500万个细胞、约5亿个细胞、约10亿个细胞、约50亿个细胞、约200亿个细胞、约300亿个细胞、约400亿个细胞或由任两个前述值定义的范围)、100万至约500亿个细胞(例如，约500万个细胞、约2500万个细胞、约5亿个细胞、约10亿个细胞、约50亿个细胞、约200亿个细胞、约300亿个细胞、约400亿个细胞或由任两个前述值定义的范围)，如约1000万至约1000亿个细胞(例如，约2000万个细胞、约3000万个细胞、约4000万个细胞、约6000万个细胞、约7000万个细胞、约8000万个细胞、约9000万个细胞、约100亿个细胞、约250亿个细胞、约500亿个细胞、约750亿个细胞、约900亿个细胞或由任两个前述值定义的范围)，并且在一些情况下，约1亿个细胞至约500亿个细胞(例如，约1.2亿个细胞、约2.5亿个细胞、约3.5亿个细胞、约4.5亿个细胞、约6.5亿个细胞、约8亿个细胞、约9亿个细胞、约30亿个细胞、约300亿个细胞、约450亿个细胞)或在这些范围和/或每公斤体重的这些范围之间的任何值。剂量可以根据疾病或障碍和/或患者和/或其他治疗特有的属性而变化。在一些实施方案中，这些值是指表达重组受体的细胞的数量；在其他实施方案中，它们是指施用的

T细胞或PBMC或总细胞的数量。

[0186] 在一些实施方案中，细胞疗法包括施用包含许多细胞的剂量，所述剂量为至少或至少约或者为或为约$0.1x10^6$个细胞/kg受试者体重、$0.2x10^6$个细胞/kg、$0.3x10^6$个细胞/kg、$0.4x10^6$个细胞/kg、$0.5x10^6$个细胞/kg、$1x10^6$个细胞/kg、$2.0x10^6$个细胞/kg、$3x10^6$个细胞/kg或$5x10^6$个细胞/kg。

[0187] 在一些实施方案中，细胞疗法包括施用包含许多细胞的剂量，所述剂量在或在约$0.1x10^6$个细胞/kg受试者体重与$1.0x10^7$个细胞/kg之间、在或在约$0.5x10^6$个细胞/kg与$5x10^6$个细胞/kg之间、在或在约$0.5x10^6$个细胞/kg与$3x10^6$个细胞/kg之间、在或在约$0.5x10^6$个细胞/kg与$2x10^6$个细胞/kg之间、在或在约$0.5x10^6$个细胞/kg与$1x10^6$个细胞/kg之间、在或在约$1.0x10^6$个细胞/kg受试者体重与$5x10^6$个细胞/kg之间、在或在约$1.0x10^6$个细胞/kg与$3x10^6$个细胞/kg之间、在或在约$1.0x10^6$个细胞/kg与$2x10^6$个细胞/kg之间、在或在约$2.0x10^6$个细胞/kg受试者体重与$5x10^6$个细胞/kg之间、在或在约$2.0x10^6$个细胞/kg与$3x10^6$个细胞/kg之间或者在或在约$3.0x10^6$个细胞/kg受试者体重与$5x10^6$个细胞/kg之间(每个都包含端值)。

[0188] 在一些实施方案中，细胞剂量包含在为或约$2x10^5$个细胞/kg与为或约$2x10^6$个细胞/kg之间，如在为或约$4x10^5$个细胞/kg与为或约$1x10^6$个细胞/kg之间或在为或约$6x10^5$个细胞/kg与为或约$8x10^5$个细胞/kg之间。在一些实施方案中，细胞剂量包含不超过$2x10^5$个细胞(例如抗原表达细胞，如CAR表达细胞)/公斤受试者体重(细胞/kg)，如不超过或不超过约$3x10^5$个细胞/kg、不超过或不超过约$4x10^5$个细胞/kg、不超过或不超过约$5x10^5$个细胞/kg、不超过或不超过约$6x10^5$个细胞/kg、不超过或不超过约$7x10^5$个细胞/kg、不超过或不超过约$8x10^5$个细胞/kg、不超过或不超过约$9x10^5$个细胞/kg、不超过或不超过约$1x10^6$个细胞/kg或者不超过或不超过约$2x10^6$个细胞/kg。在一些实施方案中，细胞剂量包含至少或至少约或为或约$2x10^5$个细胞(例如抗原表达细胞，如CAR表达细胞)/公斤受试者体重(细胞/kg)，如至少或至少约或为或约$3x10^5$个细胞/kg、至少或至少约或为或约$4x10^5$个细胞/kg、至少或至少约或为或约$5x10^5$个细胞/kg、至少或至少约或为或约$6x10^5$个细胞/kg、至少或至少约或为或约$7x10^5$个细胞/kg、至少或至少约或为或约$8x10^5$个细胞/kg、至少或至少约或为或约$9x10^5$个细胞/kg、至少或至少约或为或约$1x10^6$个细胞/kg、或者至少或至少约或为或约$2x10^6$个细胞/kg。

[0189] 在一些实施方案中，细胞剂量是细胞的平剂量或细胞的固定剂量，使得细胞剂量不依赖于或基于受试者的体表面积或体重。

[0190] 在一些实施方案中，细胞疗法包括施用一定剂量，所述剂量包含以下细胞数量：从或从约$1x10^5$至$2x10^9$个总重组受体表达细胞、总T细胞或总外周血单个核细胞(PBMC)，从或从约$5x10^5$至$1x10^9$个总重组受体表达细胞、总T细胞或总外周血单个核细胞(PBMC)，或从或从约$1x10^6$至$1x10^9$个总重组受体表达细胞、总T细胞或总外周血单个核细胞(PBMC)，每个都包含端值。在一些实施方案中，细胞疗法包括施用一定剂量的细胞，所述剂量包含以下细胞数量：至少或约至少$1x10^5$个总重组受体表达细胞、总T细胞或总外周血单个核细胞(PBMC)，如至少或至少$1x10^6$个、至少或约至少$1x10^7$个、至少或约至少$1x10^8$个、至少或约至少$1x10^9$个此类细胞。

[0191] 在一些实施方案中，基因工程化细胞的剂量包含至少或至少约$1x10^5$个CAR表达细

胞、至少或至少约2.5x10^{5}个CAR表达细胞、至少或至少约5x10^{5}个CAR表达细胞、至少或至少约1x10^{6}个CAR表达细胞、至少或至少约2.5x10^{6}个CAR表达细胞、至少或至少约5x10^{6}个CAR表达细胞、至少或至少约1x10^{7}个CAR表达细胞、至少或至少约2.5x10^{7}个CAR表达细胞、至少或至少约5x10^{7}个CAR表达细胞、至少或至少约1x10^{8}个CAR表达细胞、至少或至少约2.5x10^{8}个CAR表达细胞、或者至少或至少约5x10^{8}个CAR表达细胞。

[0192] 在一些实施方案中，例如在受试者是人的情况下，所述剂量包含大于或大于约1x10^{6}个总重组受体(例如，CAR)表达(CAR+)细胞、T细胞或外周血单个核细胞(PBMC)且少于或少于约2x10^{9}个总重组受体(例如，CAR)表达细胞、T细胞或外周血单个核细胞(PBMC)，例如在为或约1.0x10^{7}至为或约1.2x10^{9}个此类细胞的范围内(如为或约1.0x10^7、1.5x10^7、2.0x10^7、2.5x10^7、5x10^7、1.5x10^8、3x10^8、4.5x10^8、6x10^8、8x10^{8}或1.2x10^{9}个总此类细胞)，或任何两个前述值之间的范围内。在一些实施方案中，例如在受试者是人的情况下，所述剂量包含大于或大于约1x10^{6}个总重组受体(例如，CAR)表达(CAR+)细胞、T细胞或外周血单个核细胞(PBMC)且少于或少于约2x10^{9}个总重组受体(例如，CAR)表达细胞、T细胞或外周血单个核细胞(PBMC)，例如在为或约2.5x10^{7}至为或约1.2x10^{9}个此类细胞的范围内(如为或约2.5x10^7、5x10^7、1.5x10^8、3x10^8、4.5x10^8、6x10^8、8x10^{8}或1.2x10^{9}个总此类细胞)，或任何两个前述值之间的范围内。在一些实施方案中，例如，在受试者是人的情况下，所述剂量包含为或约1.0x10^{7}个总重组受体(例如，CAR)表达细胞、T细胞或外周血单个核细胞(PBMC)。在一些实施方案中，例如，在受试者是人的情况下，所述剂量包含为或约1.5x10^{7}个总重组受体(例如，CAR)表达细胞、T细胞或外周血单个核细胞(PBMC)。在一些实施方案中，例如，在受试者是人的情况下，所述剂量包含为或约2.0x10^{7}个总重组受体(例如，CAR)表达细胞、T细胞或外周血单个核细胞(PBMC)。在一些实施方案中，例如，在受试者是人的情况下，所述剂量包含为或约2.5x10^{7}个总重组受体(例如，CAR)表达细胞、T细胞或外周血单个核细胞(PBMC)。在一些实施方案中，例如，在受试者是人的情况下，所述剂量包含为或约5x10^{7}个总重组受体(例如，CAR)表达细胞、T细胞或外周血单个核细胞(PBMC)。在一些实施方案中，例如，在受试者是人的情况下，所述剂量包含为或约1.5x10^{8}个总重组受体(例如，CAR)表达细胞、T细胞或外周血单个核细胞(PBMC)。在一些实施方案中，例如，在受试者是人的情况下，所述剂量包含为或约3x10^{8}个总重组受体(例如，CAR)表达细胞、T细胞或外周血单个核细胞(PBMC)。在一些实施方案中，例如，在受试者是人的情况下，所述剂量包含为或约4.5x10^{8}个总重组受体(例如，CAR)表达细胞、T细胞或外周血单个核细胞(PBMC)。在一些实施方案中，例如，在受试者是人的情况下，所述剂量包含为或约6x10^{8}个总重组受体(例如，CAR)表达细胞、T细胞或外周血单个核细胞(PBMC)。在一些实施方案中，例如，在受试者是人的情况下，所述剂量包含为或约8x10^{8}个总重组受体(例如，CAR)表达细胞、T细胞或外周血单个核细胞(PBMC)。在一些实施方案中，例如，在受试者是人的情况下，所述剂量包含为或约1.2x10^{9}个总重组受体(例如，CAR)表达细胞、T细胞或外周血单个核细胞(PBMC)。

[0193] 在一些实施方案中，基因工程化细胞的剂量包含从为或约1x10^{5}至为或约2x10^{9}个总CAR表达(CAR+)T细胞、从为或约1x10^{5}至为或约5x10^{8}个总CAR表达T细胞、从为或约1x10^{5}至为或约2.5x10^{8}个总CAR表达T细胞、从为或约1x10^{5}至为或约1x10^{8}个总CAR表达T细胞、从为或约1x10^{5}至为或约5x10^{7}个总CAR表达T细胞、从为或约1x10^{5}至为或约2.5x10^{7}个总CAR表达T细胞、从为或约1x10^{5}至为或约1x10^{7}个总CAR表达T细胞、从为或约1x10^{5}至为或约5x10^6

个总CAR表达T细胞、从为或约1x10^{5}至为或约2.5x10^{6}个总CAR表达T细胞、从为或约1x10^{5}至为或约1x10^{6}个总CAR表达T细胞、从为或约1x10^{6}至为或约5x10^{8}个总CAR表达T细胞、从为或约1x10^{6}至为或约2.5x10^{8}个总CAR表达T细胞、从为或约1x10^{6}至为或约1x10^{8}个总CAR表达T细胞、从为或约1x10^{6}至为或约5x10^{7}个总CAR表达T细胞、从为或约1x10^{6}至为或约2.5x10^{7}个总CAR表达T细胞、从为或约1x10^{6}至为或约1x10^{7}个总CAR表达T细胞、从为或约1x10^{6}至为或约5x10^{6}个总CAR表达T细胞、从为或约1x10^{6}至为或约2.5x10^{6}个总CAR表达T细胞、从为或约2.5x10^{6}至为或约5x10^{8}个总CAR表达T细胞、从为或约2.5x10^{6}至为或约2.5x10^{8}个总CAR表达T细胞、从为或约2.5x10^{6}至为或约1x10^{8}个总CAR表达T细胞、从为或约2.5x10^{6}至为或约5x10^{7}个总CAR表达T细胞、从为或约2.5x10^{6}至为或约2.5x10^{7}个总CAR表达T细胞、从为或约2.5x10^{6}至为或约1x10^{7}个总CAR表达T细胞、从为或约2.5x10^{6}至为或约5x10^{6}个总CAR表达T细胞、从为或约5x10^{6}至为或约5x10^{8}个总CAR表达T细胞、从为或约5x10^{6}至为或约2.5x10^{8}个总CAR表达T细胞、从为或约5x10^{6}至为或约1x10^{8}个总CAR表达T细胞、从为或约5x10^{6}至为或约5x10^{7}个总CAR表达T细胞、从为或约5x10^{6}至为或约2.5x10^{7}个总CAR表达T细胞、从为或约5x10^{6}至为或约1x10^{7}个总CAR表达T细胞、从为或约1x10^{7}至为或约5x10^{8}个总CAR表达T细胞、从为或约1x10^{7}至为或约2.5x10^{8}个总CAR表达T细胞、从为或约1x10^{7}至为或约1x10^{8}个总CAR表达T细胞、从为或约1x10^{7}至为或约5x10^{7}个总CAR表达T细胞、从为或约1x10^{7}至为或约2.5x10^{7}个总CAR表达T细胞、从为或约2.5x10^{7}至为或约5x10^{8}个总CAR表达T细胞、从为或约2.5x10^{7}至为或约2.5x10^{8}个总CAR表达T细胞、从为或约2.5x10^{7}至为或约1x10^{8}个总CAR表达T细胞、从为或约2.5x10^{7}至为或约5x10^{7}个总CAR表达T细胞、从为或约5x10^{7}至为或约5x10^{8}个总CAR表达T细胞、从为或约5x10^{7}至为或约2.5x10^{8}个总CAR表达T细胞、从为或约5x10^{7}至为或约1x10^{8}个总CAR表达T细胞、从为或约1x10^{8}至为或约5x10^{8}个总CAR表达T细胞、从为或约1x10^{8}至为或约2.5x10^{8}个总CAR表达T细胞、从为或约或2.5x10^{8}至为或约5x10^{8}个总CAR表达T细胞。在一些实施方案中，所述剂量的基因工程化细胞包含从为或约1.0x10^{7}至为或约8x10^{8}个总CAR表达(CAR+)T细胞、从为或约1.0x10^{7}至为或约6.5x10^{8}个总CAR+ T细胞、从为或约1.5x10^{7}至为或约6.5x10^{8}个总CAR+ T细胞、从为或约1.5x10^{7}至为或约6.0x10^{8}个总CAR+ T细胞、从为或约2.5x10^{7}至为或约6.0x10^{8}个总CAR+ T细胞、或者从为或约5.0x10^{7}至为或约6.0x10^{8}个总CAR+ T细胞。

[0194] 在一些实施方案中，所述剂量的基因工程化细胞包含在为或约2.5x10^{7}个CAR表达(CAR+)T细胞、总T细胞或总外周血单个核细胞(PBMC)与为或约1.2x10^{9}个CAR表达T细胞、总T细胞或总PBMC之间，在为或约5.0x10^{7}个CAR表达T细胞、总T细胞或总外周血单个核细胞(PBMC)与为或约6.0x10^{8}个CAR表达T细胞、总T细胞或总PBMC之间，在为或约5.0x10^{7}个CAR表达T细胞与为或约4.5x10^{8}个CAR表达T细胞、总T细胞或总外周血单个核细胞(PBMC)之间，在为或约1.5x10^{8}个CAR表达T细胞与为或约3.0x10^{8}个CAR表达T细胞、总T细胞或总PBMC之间(每个都包含端值)。在一些实施方案中，所述数量是关于CD3+或CD8+的总数，在一些情况下也是关于CAR表达(例如CAR+)细胞。在一些实施方案中，所述剂量包含从或从约2.5x10^{7}至或至约1.2x10^{9}个CD3+或CD8+总T细胞或CD3+或CD8+CAR表达细胞、从或从约5.0x10^{7}至或至约6.0x10^{8}个CD3+或CD8+总T细胞或CD3+或CD8+CAR表达细胞、从或从约5.0x10^{7}至或至约4.5x10^{8}个CD3+或CD8+总T细胞或CD3+或CD8+CAR表达细胞、或从或从约1.5x10^{8}至或至约3.0x10^{8}个CD3+或CD8+总T细胞或CD3+或CD8+CAR表达细胞，每个都包含端值。

[0195] 在一些实施方案中，基因工程化细胞的剂量参考CD3+CAR表达(CAR+)细胞或CD4+/CD8+CAR表达(CAR+)细胞的总数。在一些实施方案中，所述剂量包含如下数量的基因工程化细胞：从或从约$1.0x10^7$至或至约$1.2x10^9$个CD3+或CD4+/CD8+总T细胞或CD3+CAR表达或CD4+/CD8+CAR表达细胞、从或从约$1.5x10^7$至或至约$1.2x10^9$个CD3+或CD4+/CD8+总T细胞或CD3+CAR表达或CD4+/CD8+CAR表达细胞、从或从约$2.0x10^7$至或至约$1.2x10^9$个CD3+或CD4+/CD8+总T细胞或CD3+CAR表达或CD4+/CD8+CAR表达细胞、从或从约$2.5x10^7$至或至约$1.2x10^9$个CD3+或CD4+/CD8+总T细胞或CD3+CAR表达或CD4+/CD8+CAR表达细胞、从或从约$5.0x10^7$至或至约$6.0x10^8$个CD3+或CD4+/CD8+总T细胞或CD3+CAR表达或CD4+/CD8+CAR表达细胞、从或从约$5.0x10^7$至或至约$4.5x10^8$个CD3+或CD4+/CD8+总T细胞或CD3+CAR表达或CD4+/CD8+CAR表达细胞、或从或从约$1.5x10^8$至或至约$3.0x10^8$个CD3+或CD4+/CD8+总T细胞或CD3+CAR表达或CD4+/CD8+CAR表达细胞，每个都包含端值。在一些实施方案中，所述剂量包含为或约$1.0x10^7$、$1.5x10^7$、$2.0x10^7$、$2.5x10^7$、$5x10^7$、$1.5x10^8$、$3x10^8$、$4.5x10^8$、$6x10^8$、$8x10^8$或$1.2x10^9$个CD3+或CD4+/CD8+个总T细胞或CD3+CAR表达或CD4+/CD8+CAR表达细胞。在一些实施方案中，所述剂量包含为或约$2.5x10^7$、$5x10^7$、$1.5x10^8$、$3x10^8$、$4.5x10^8$、$6x10^8$、$8x10^8$或$1.2x10^9$个CD3+CAR表达细胞。在一些实施方案中，所述剂量包含为或约$1.0x10^7$、$1.5x10^7$、$2.0x10^7$、$2.5x10^7$、$5x10^7$、$1.5x10^8$、$3x10^8$、$4.5x10^8$、$6x10^8$、$8x10^8$或$1.2x10^9$个CD4+/CD8+CAR表达细胞。

[0196] 在一些实施方案中，所述剂量是为或约$1.0x10^7$个CD4+/CD8+CAR表达细胞。在一些实施方案中，所述剂量是为或约$1.5x10^7$个CD4+/CD8+CAR表达细胞。在一些实施方案中，所述剂量是为或约$2.0x10^7$个CD4+/CD8+CAR表达细胞。在一些实施方案中，所述剂量是为或约$2.5x10^7$个CD4+/CD8+CAR表达细胞。在一些实施方案中，所述剂量是为或约$5x10^7$个CD4+/CD8+CAR表达细胞。在一些实施方案中，所述剂量是为或约$1.5x10^8$个CD4+/CD8+CAR表达细胞。在一些实施方案中，所述剂量是为或约$3x10^8$个CD4+/CD8+CAR表达细胞。在一些实施方案中，所述剂量是为或约$4.5x10^8$个CD4+/CD8+CAR表达细胞。在一些实施方案中，所述剂量是为或约$6x10^8$个CD4+/CD8+CAR表达细胞。在一些实施方案中，所述剂量是为或约$8x10^8$个CD4+/CD8+CAR表达细胞。在一些实施方案中，所述剂量是为或约$1.2x10^9$个CD4+/CD8+CAR表达细胞。在一些实施方案中，所述剂量是为或约$2.5x10^7$个CD4+或CD8+CAR表达细胞。在一些实施方案中，所述剂量是为或约$5x10^7$个CD4+或CD8+CAR表达细胞。在一些实施方案中，所述剂量是为或约$1.5x10^8$个CD4+或CD8+CAR表达细胞。在一些实施方案中，所述剂量是为或约$3x10^8$个CD4+或CD8+CAR表达细胞。在一些实施方案中，所述剂量是为或约$4.5x10^8$个CD4+或CD8+CAR表达细胞。在一些实施方案中，所述剂量是为或约$6x10^8$个CD4+或CD8+CAR表达细胞。在一些实施方案中，所述剂量是为或约$6.5x10^8$个CD4+或CD8+CAR表达细胞。在一些实施方案中，所述剂量是为或约$8x10^8$个CD4+或CD8+CAR表达细胞。在一些实施方案中，所述剂量是为或约$1.2x10^9$个CD4+或CD8+CAR表达细胞。

[0197] 在一些实施方案中，剂量的T细胞包括CD4+ T细胞、CD8+ T细胞或CD4+和CD8+ T细胞。

[0198] 在一些实施方案中，例如，在所述受试者是人的情况下，所述剂量的CD4+ T细胞和CD8+ T细胞的总量包含在为或约$1x10^6$与为或约$2x10^9$个之间的总CAR表达CD4+细胞和CAR表达CD8+细胞，例如在为或约$2.5x10^7$至为或约$1.2x10^9$个此类细胞的范围内，例如在为或约$5x10^7$至为或约$4.5x10^8$个此类细胞的范围内；如为或约$1.0x10^7$、为或约$2.5x10^7$、为或约

$2.0x10^7$、为或约$2.5x10^7$、为或约$5x10^7$、为或约$1.5x10^8$、为或约$3x10^8$、为或约$4.5x10^8$、为或约$6x10^8$、为或约$6.5x10^8$、为或约$8x10^8$、或为或约$1.2x10^9$个总此类细胞，或任何两个前述值之间的范围内。在一些实施方案中，例如，在所述受试者是人的情况下，所述剂量的CD8+ T细胞(包括在包括CD4+ T细胞和CD8+ T细胞的剂量中)包含在为或约$1x10^6$与为或约$2x10^9$个总重组受体(例如，CAR)表达CD8+细胞，例如在为或约$2.5x10^7$至为或约$1.2x10^9$个此类细胞的范围内，例如在为或约$5x10^7$至为或约$4.5x10^8$个此类细胞的范围内；如为或约$2.5x10^7$、为或约$5x10^7$、为或约$1.5x10^8$、为或约$3x10^8$、为或约$4.5x10^8$、为或约$6x10^8$、为或约$8x10^8$、或为或约$1.2x10^9$个总此类细胞，或任何两个前述值之间的范围内。

[0199] 在一些实施方案中，细胞(例如，重组受体表达T细胞)的剂量作为单一剂量施用于受试者，或者在两周、一个月、三个月、六个月、1年或更长的时间段内仅施用一次。在一些实施方案中，向患者施用多个剂量，并且每个剂量或总剂量可以在任何前述值内。在一些实施方案中，用于施用的工程化细胞或用于施用的工程化细胞的组合物展现出指示细胞健康或与细胞健康一致的特性。在一些实施方案中，这种剂量的为或约或至少或至少约70％、75％、80％、85％或90％的CAR+细胞展现出指示细胞健康或生物活性CAR细胞的一种或多种特性或表型，如不存在凋亡标记的表达。

[0200] 在特定实施方案中，所述表型是或包括凋亡的不存在和/或细胞正在经历凋亡过程的指征。凋亡是程序性细胞死亡的过程，其包括一系列刻板的形态和生化事件，所述事件导致特征性的细胞变化和死亡，包括起泡、细胞收缩、核分裂、染色质凝聚、染色体DNA片段化和整体mRNA衰变。在一些方面，凋亡的早期阶段可以由某些半胱天冬酶(例如2、8、9和10)的激活来指示。在一些方面，凋亡的中期至晚期阶段的特征在于膜完整性的进一步丧失、染色质浓缩和DNA片段化，包括生物化学事件诸如半胱天冬酶3、6和7的激活。

[0201] 在特定实施方案中，所述表型是与程序性细胞死亡相关的一种或多种因子的阴性表达，所述一种或多种因子例如已知启动凋亡的促凋亡因子，例如死亡受体途径的成员、线粒体(固有)途径的激活成员，如Bcl-2家族成员(例如Bax、Bad和Bid)以及半胱天冬酶。在某些实施方案中，所述表型是不存在指示物(例如膜联蛋白V分子或通过TUNEL染色)，其当与细胞组合物一起孵育或接触细胞组合物时优先结合经历凋亡的细胞。在一些实施方案中，表型是或包括指示细胞中的凋亡状态的一种或多种标记的表达。在一些实施方案中，所述表型是缺乏半胱天冬酶(如半胱天冬酶3)的表达和/或激活。在一些方面，半胱天冬酶-3的激活指示凋亡的增加或恢复。在某些实施方案中，半胱天冬酶激活可以通过已知方法检测。在一些实施方案中，与激活的半胱天冬酶特异性结合(即，与切割过的多肽特异性结合)的抗体可以用于检测半胱天冬酶激活。在特定实施方案中，所述表型是或包括活性半胱天冬酶3-。在一些实施方案中，凋亡标记是检测细胞中与凋亡相关的特征的试剂。在某些实施方案中，所述试剂是膜联蛋白V分子。

[0202] 在一些实施方案中，用于施用的含有工程化细胞的组合物包含一定数量或量的细胞，所述细胞展现出指示细胞健康或与细胞健康一致的表型。在任何实施方案的一些中，在所述剂量的工程化T细胞中少于约25％、20％、15％、10％、9％、8％、7％、6％、5％、4％、3％、2％或1％的CAR表达T细胞表达凋亡标记物、任选膜联蛋白V或活性半胱天冬酶3。在任何实施方案的一些中，在所述剂量的工程化T细胞中少于5％、4％、3％、2％或1％的CAR表达T细胞表达膜联蛋白V或活性半胱天冬酶3。

[0203] 在过继细胞疗法的情境下,给定细胞“剂量”的施用包括以单一组合物和/或单次不间断施用的方式(例如,以单次注射或连续输注的方式)施用给定量或数量的细胞,并且还包括在指定时间段内(其为不超过3天)以在多个单独组合物或输注中提供的分割剂量的方式施用给定量或数量的细胞。因此,在一些情境下,剂量是指定数量的细胞的单次或连续施用,在单个时间点给予或开始。然而,在一些情境下,剂量在不超过三天的时间段内以多次注射或输注的方式施用,例如每天一次持续三天或两天或者通过在一天的时间内多次输注。

[0204] 因此,在一些方面,所述剂量的细胞以单一药物组合物施用。在一些实施方案中,所述剂量的细胞以共同含有所述剂量的细胞的多种组合物施用。

[0205] 术语“分割剂量”是指分割的剂量,使其在超过一天的时间内施用。这种类型的给药包括在本方法中并且被认为是单一剂量。在一些实施方案中,分割剂量的细胞在不超过三天的时间段内以共同包含剂量的细胞的多个组合物来施用。

[0206] 因此,所述剂细胞可以以分割剂量的形式施用。例如,在一些实施方案中,剂量可以在2天或3天内施用受试者。用于分割给药的示例性方法包括在第一天施用25%的剂量并在第二天施用剩余的75%的剂量。在其他实施方案中,可以在第一天施用33%的剂量,并且在第二天施用剩余的67%。在一些方面,在第一天施用10%的剂量,在第二天施用30%的剂量,并且在第三天施用60%的剂量。在一些实施方案中,分割剂量不超过3天。

[0207] 在一些实施方案中,细胞的所述剂量通常足够大以有效减少疾病负荷。

[0208] 在一些实施方案中,细胞以所需剂量施用,所述所需剂量在一些方面包括所需剂量或数量的细胞或一种或多种细胞类型和/或所需比率的细胞类型。因此,在一些实施方案中,细胞剂量基于细胞总数(或每kg体重的细胞数量)和所需的单独群体或亚型的比率,如CD4+与CD8+的比率。在一些实施方案中,细胞剂量基于所需的单独群体中的细胞或单独细胞类型的总数(或每kg体重的细胞数量)。在一些实施方案中,剂量基于这种特征的组合,如所需的总细胞数量、所需比率和所需的单独群体中的细胞总数。

[0209] 在一些实施方案中,以所需剂量的总细胞(如所需剂量的T细胞)的耐受差异或在所述耐受差异之内施用细胞的群体或亚型如$CD8^+$和$CD4^+$ T细胞。在一些方面,所需剂量是所需细胞数量或被施用所述细胞的受试者的每单位体重的所需细胞数量(例如,细胞/kg)。在一些方面,所需剂量等于或高于最小细胞数量或每单位体重的最小细胞数量。在一些方面,在以所需剂量施用的总细胞中,单独群体或亚型以等于或接近所需输出比率(如$CD4^+$与$CD8^+$比率)存在,例如在这种比率的一定耐受差异或误差内。

[0210] 在一些实施方案中,细胞以所需剂量的一种或多种单独细胞群或亚型的耐受差异或在所述耐受差异之内施用,如所需剂量的CD4+细胞和/或所需剂量的CD8+细胞。在一些方面,所需剂量是所需的亚型或群体的细胞数量或所需的被施用所述细胞的受试者的每单位体重的此类细胞数量(例如,细胞/kg)。在一些方面,所需剂量等于或高于最小的群体或亚型的细胞数量或每单位体重的最小的群体或亚型的细胞数量。

[0211] 因此,在一些实施方案中,剂量基于所需的总细胞的固定剂量和所需比率,和/或基于所需的一种或多种单独亚型或亚群(例如,各自)的固定剂量。因此,在一些实施方案中,剂量基于所需的T细胞的固定或最小剂量和所需的$CD4^+$与$CD8^+$细胞的比率,和/或基于所需的$CD4^+$和/或$CD8^+$细胞的固定或最小剂量。

[0212] 在一些实施方案中，细胞在多种细胞群或亚型(如CD4+和CD8+细胞或亚型)的所需输出比率的耐受范围下或耐受范围内施用。在一些方面，所需比率可以是特定比率或可以是一系列比率。例如，在一些实施方案中，所需比率(例如，$CD4^+$与$CD8^+$细胞的比率)在等于或约1:5与等于或约5:1之间(或大于约1:5且小于约5:1)，或在等于或约1:3与等于或约3:1之间(或大于约1:3且小于约3:1)，如在等于或约2:1与等于或约1:5之间(或大于约1:5且小于约2:1)，或例如等于或约5:1、4.5:1、4:1、3.5:1、3:1、2.5:1、2:1、1.9:1、1.8:1、1.7:1、1.6:1、1.5:1、1.4:1、1.3:1、1.2:1、1.1:1、1:1、1:1.1、1:1.2、1:1.3、1:1.4、1:1.5、1:1.6、1:1.7、1:1.8、1:1.9、1:2、1:2.5、1:3、1:3.5、1:4、1:4.5或1:5。在一些方面，耐受差异在所需比率的约1％、约2％、约3％、约4％、约5％、约10％、约15％、约20％、约25％、约30％、约35％、约40％、约45％、约50％内，包括这些范围之间的任何值。

[0213] 在一些实施方案中，细胞的剂量或组合物包括定义的或目标比率的表达重组受体的CD4+细胞与表达重组受体的CD8+细胞和/或CD4+细胞与CD8+细胞，所述比率为约1:1，或者在大约1:3与大约3:1之间，如大约1:1。

[0214] 在特定实施方案中，细胞的数量和/或浓度是指表达重组受体(例如，CAR)的细胞的数量。在其他实施方案中，细胞的数量和/或浓度是指施用的所有细胞、T细胞或外周血单个核细胞(PBMC)的数量或浓度。

[0215] 在一些方面，剂量的大小基于一个或多个标准来确定，如受试者对先前治疗(例如化疗)的反应、受试者的疾病负荷(如肿瘤负担、体积、尺寸或程度)、转移的程度或类型、分期和/或受试者发生毒性结局(例如，CRS、巨噬细胞激活综合征、肿瘤溶解综合征、神经毒性和/或针对所施用的细胞和/或重组受体的宿主免疫应答)的可能性或发生率。

[0216] 在一些实施方案中，与细胞组合施用免疫调节化合物能够显著增加细胞的扩增或增殖，并且因此可以向受试者施用较低细胞剂量。在一些情况下，所提供的方法允许施用较低剂量的此类细胞，以实现与在不施用免疫调节化合物的情况下施用细胞疗法的方法中的剂量相同或更好的治疗功效，如比在不施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的情况下施用细胞疗法的方法中的剂量少至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍或10倍。

[0217] 在一些实施方案中，例如，所述剂量含有在或在约$5.0x10^6$与$2.25x10^7$、$5.0x10^6$与$2.0x10^7$、$5.0x10^6$与$1.5x10^7$、$5.0x10^6$与$1.0x10^7$、$5.0x10^6$与$7.5x10^6$、$7.5x10^6$与$2.25x10^7$、$7.5x10^6$与$2.0x10^7$、$7.5x10^6$与$1.5x10^7$、$7.5x10^6$与$1.0x10^7$、$1.0x10^7$与$2.25x10^7$、$1.0x10^7$与$2.0x10^7$、$1.0x10^7$与$1.5x10^7$、$1.5x10^7$与$2.25x10^7$、$1.5x10^7$与$2.0x10^7$、$2.0x10^7$与$2.25x10^7$之间。在一些实施方案中，细胞剂量含有一定数量的细胞，所述数量在至少或至少约$5x10^6$、$6x10^6$、$7x10^6$、$8x10^6$、$9x10^6$、$10x10^6$与约$15x10^6$个重组受体表达细胞(如呈CD8+的重组受体表达细胞)之间。在一些实施方案中，这种剂量(如这种目标数量的细胞)是指在所施用的组合物中的总重组受体表达细胞。

[0218] 在一些实施方案中，例如，较低剂量含有少于约$5x10^6$个细胞、表达重组受体(例如CAR)的细胞、T细胞和/或PBMC/公斤受试者体重，如少于约$4.5x10^6$、$4x10^6$、$3.5x10^6$、$3x10^6$、$2.5x10^6$、$2x10^6$、$1.5x10^6$、$1x10^6$、$5x10^5$、$2.5x10^5$或$1x10^5$个此类细胞/公斤受试者体重。在一些实施方案中，较低剂量含有少于约$1x10^5$、$2x10^5$、$5x10^5$或$1x10^6$个此类细胞/公斤受试者体重，或在前述任何两个值之间的范围内的值。在一些实施方案中，这些值是指表达重组受体的细胞的数量；在其他实施方案中，它们是指施用的T细胞或PBMC或总细胞的数量。

[0219] 在一些实施方案中，受试者接受细胞的多个剂量，例如，两个或更多个剂量或多个连续剂量。在一些实施方案中，向受试者施用两个剂量。在一些实施方案中，受试者接受连续剂量，例如，第二剂量是在第一剂量后约4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天或21天施用。在一些实施方案中，在第一剂量后施用多个连续剂量，使得在施用所述连续剂量后施用另外一个或多个剂量。在一些方面，在另外的剂量中施用于受试者的细胞数量与第一剂量和/或连续剂量相同或相似。在一些实施方案中，另外一个或多个剂量大于先前剂量。在一些实施方案中，可以向受试者施用一个或多个后续细胞剂量。在一些实施方案中，在开始施用第一细胞剂量后大于或大于约7天、14天、21天、28天或35天施用后续细胞剂量。后续细胞剂量可以大于、大致等于或小于第一剂量。在一些实施方案中，可以重复T细胞疗法的施用(如第一和/或第二细胞剂量的施用)。

[0220] 在一些实施方案中，在施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)之前(前)、同时或施用之后(随后或以后)施用(开始施用)细胞疗法(例如细胞剂量或分割细胞剂量的第一剂量)。

[0221] 在一些实施方案中，根据组合治疗方法，在开始施用免疫调节化合物的同时施用细胞剂量或后续细胞剂量。在一些实施方案中，根据组合治疗方法，在开始施用免疫调节化合物的同一天施用细胞剂量或后续细胞剂量。在一些实施方案中，根据组合治疗方法，在开始施用免疫调节化合物的1天之内、2天之内、3天之内、4天之内、5天之内、6天之内或7天之内施用细胞剂量或后续细胞剂量。

[0222] 在一些实施方案中，根据所提供的组合疗法，在起始或开始施用免疫调节化合物之前施用细胞剂量或后续细胞剂量。在一些实施方案中，根据所提供的组合疗法，在施用免疫调节化合物之前至少或至少约1小时、至少或至少约2小时、至少或至少约3小时、至少或至少约6小时、至少或至少约12小时、至少或至少约1天、至少或至少约2天、至少或至少约3天、至少或约至少4天、至少或至少约5天、至少或约至少6天、至少或至少约7天、至少或约至少12天、至少或至少约14天、至少或约至少15天、至少或至少约21天、至少或至少约28天、至少或约至少30天、至少或至少约35天、至少或至少约42天、至少或约至少60天或至少或约至少90天施用细胞剂量。

[0223] 在一些实施方案中，根据所提供的组合疗法施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)是在其中免疫疗法(例如T细胞疗法，如CAR-T细胞疗法)的先前施用与如下相关或可能与如下相关的时候：与正好在开始免疫疗法(例如T细胞疗法，如CAR-T细胞疗法)之前的时候或在开始T细胞疗法之后的在前时间点的T细胞功能性相比T细胞功能性下降。在一些实施方案中，所述方法涉及，在施用T细胞疗法(例如，过继T细胞疗法)的细胞剂量之后但在施用免疫调节化合物之前，评估来自受试者的样品的T细胞的一种或多种功能，如细胞的扩增或持久性，例如如通过血液中的水平或量或如本文所述的其他表型或所需结局(例如像第III节中所述的那些)确定的。在一些实施方案中，所述方法涉及，在施用T细胞疗法(例如，过继T细胞疗法)的细胞剂量之后但在施用免疫调节化合物之前，评估来自受试者的样品中的一种或多种耗竭标记的表达。用于确定或评估组合疗法的方案的各种参数在第III节中描述。

B.免疫调节化合物的施用

[0224] 所提供的组合治疗方法、组合物、组合、试剂盒和用途涉及施用免疫调节化合物，

如沙利度胺的结构或功能类似物或衍生物和/或E3泛素连接酶的抑制剂(例如化合物A(艾柏度胺,(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮)或化合物B((S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈),其可以在T细胞疗法的施用(例如表达嵌合抗原受体(CAR)的T细胞的施用)之前、之后、期间、同时或几乎同时、依次和/或间歇地施用。

1.组合物和配制品

[0225] 在本文提供的组合治疗方法、组合物、组合、试剂盒和用途的一些实施方案中,组合疗法能以一种或多种组合物(例如含有免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的药物组合物)施用。

[0226] 在一些实施方案中,组合物(例如含有免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的药物组合物)可以包括免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)和/或细胞与其一起施用的载体(如稀释剂、佐剂、赋形剂或媒介物)。合适的药物载体的例子由E.W.Martin描述于"Remington's Pharmaceutical Sciences"中。此类组合物将含有治疗有效量的通常呈纯化形式的免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)以及适量的载体,以便提供适当的施用于患者的形式。此类药物载体可以是无菌液体,如水和油,包括石油、动物、植物或合成源的那些油,如花生油、大豆油、矿物油和芝麻油。盐水溶液和水性右旋糖和甘油溶液也可以用作液体载体,特别是用于可注射溶液。药物组合物可以含有一种或多种稀释剂、一种或多种佐剂、一种或多种抗粘附剂、一种或多种粘合剂、一种或多种涂层、一种或多种填充剂、一种或多种调味剂、一种或多种颜料、一种或多种润滑剂、一种或多种助流剂、一种或多种防腐剂、一种或多种洗涤剂、一种或多种吸附剂、一种或多种乳化剂、一种或多种药物赋形剂、一种或多种pH缓冲剂或一种或多种甜味剂中的任何一种或多种及其组合。在一些实施方案中,药物组合物可以是液体、固体、冻干粉末、呈凝胶形式和/或其组合。在一些方面,载体的选择部分取决于特定抑制剂和/或施用方法。

[0227] 药学上可接受的载体在所用的剂量和浓度下通常对接受者无毒,并且包括但不限于:缓冲剂,如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和甲硫氨酸;防腐剂(如十八烷基二甲基苄基氯化铵;六甲氯铵;苯扎氯铵;苄索氯铵;苯酚、丁醇或苄醇;烷基对羟基苯甲酸酯,如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;和间甲酚);低分子量(少于约10个残基)多肽;蛋白质,如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖和其他碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,如EDTA;糖类,如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇;成盐抗衡离子,如钠;金属络合物(例如锌-蛋白质络合物);和/或非离子表面活性剂,如聚乙二醇(PEG);稳定剂和/或防腐剂。也可以将含有免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的组合物冻干。

[0228] 在一些实施方案中,可以将药物组合物配制成用于通过任何已知的途径施用,所述途径包括肌肉内、静脉内、皮内、病灶内、腹膜内注射、皮下、肿瘤内、硬膜外、经鼻、口服、经阴道、经直肠、外用(topical)、局部(local)、经耳、吸入、经颊(例如,舌下)以及透皮施用或任何途径。在一些实施方案中,也考虑了其他施用方式。在一些实施方案中,施用是通过推注输注,通过注射例如静脉内或皮下注射、眼内注射、眼周注射、视网膜下注射、玻璃体内注射、经中隔注射、巩膜下注射、脉络膜内注射、前房注射、结膜下(subconjectval)注射、结

膜下(subconjuntival)注射、眼球筋膜囊下(sub-Tenon)注射、球后注射、球周注射或后近巩膜(posterior juxtascleral)递送。在一些实施方案中,施用是通过肠胃外、肺内和鼻内施用,并且如果需要局部治疗,则通过病灶内施用。肠胃外输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。在一些实施方案中,给定剂量通过单次推注给药来施用。在一些实施方案中,给定剂量通过多次推注给药例如在不超过3天的时间段内来施用,或通过连续输注给药来施用。

[0229] 在一些实施方案中,施用可以是局部的、外用的或全身的,这取决于治疗位点。在一些实施方案中,局部施用于需要治疗的区域可以通过例如但不限于手术期间的局部输注、外用施用(例如,与手术后的伤口敷料结合)、通过注射、借助导管、借助栓剂或借助植入物来实现。在一些实施方案中,组合物还可以与其他生物活性剂一起施用,依次地、间歇地或在同一组合物中。在一些实施方案中,施用还可以包括控释系统,包括控释配制品和装置控释,如借助泵。在一些实施方案中,施用是口服的。

[0230] 在一些实施方案中,药学和治疗活性化合物及其衍生物通常以单位剂型或多剂型配制和施用。每个单位剂量含有预定量的足以产生所需治疗效果的治疗活性化合物,与所需的药物载体、媒介物或稀释剂结合。在一些实施方案中,单位剂型包括但不限于含有适量化合物或其药学上可接受的衍生物的片剂、胶囊剂、丸剂、散剂、颗粒剂、无菌肠胃外溶液或悬浮液以及口服溶液或悬浮液和油水乳液。单位剂型可以容纳在安瓿和注射器中或单独包装的片剂或胶囊剂中。单位剂型可以按其分数或倍数施用。在一些实施方案中,多剂量形式是包装在单个容器中的待以分离的单位剂型施用的多个相同的单位剂型。多剂量形式的例子包括小瓶、片剂或胶囊剂瓶或者品脱或加仑瓶。

[0231] 可以将活性成分包埋在微胶囊、胶体药物递送系统(例如,脂质体、白蛋白微球、微乳液、纳米颗粒和纳米胶囊)或粗乳液中。在某些实施方案中,将含有免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的药物组合物配制成包合物(如环糊精包合物)、或脂质体。脂质体可以用于将宿主细胞(例如,T细胞或NK细胞)靶向特定组织。许多方法可用于制备脂质体,如在例如Szoka等人,Ann.Rev.Biophys.Bioeng.,9:467(1980)以及美国专利4,235,871、4,501,728、4,837,028和5,019,369中所述的那些。

[0232] 在一些方面,含有免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的药物组合物可以采用定时释放、延迟释放和持续释放递送系统,使得所述组合物的递送发生在待治疗部位的致敏之前并且有足够的时间引起致敏。许多类型的释放递送系统是可用且已知的。此类系统可以避免重复施用所述组合物,从而增加对受试者和医师的便利性。

[0233] 也可以将含有免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的组合物冻干。所述组合物可以含有辅助物质,如润湿剂、分散剂或乳化剂(例如,甲基纤维素)、pH缓冲剂、胶凝或粘度增强添加剂、防腐剂、调味剂、颜料等,这取决于施用途径和所需的制剂。在一些方面,可以参考标准文本来制备合适的制剂。

[0234] 可以添加各种增强所述组合物的稳定性和无菌性的添加剂,包括抗微生物防腐剂、抗氧化剂、螯合剂和缓冲剂。防止微生物的作用可以通过不同的抗细菌和抗真菌剂(例如,对羟基苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯酚、抗坏血酸等)来确保。可以通过使用延迟吸收的药剂(例如单硬脂酸铝和明胶)实现可注射药物形式的延长吸收。

[0235] 可以制备持续释放制剂。持续释放制剂的合适例子包括含有抗体的固体疏水聚合

物的半透性基质,所述基质呈成型制品(例如薄膜)或微胶囊的形式。

[0236] 在一些实施方案中,含有免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的组合物以盐(例如药学上可接受的盐)的形式施用。合适的药学上可接受的酸加成盐包括源自无机酸(如盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸,硝酸和硫酸)和有机酸(如酒石酸、乙酸、柠檬酸、苹果酸、乳酸、富马酸、苯甲酸、乙醇酸、葡萄糖酸、琥珀酸和芳基磺酸,例如对甲苯磺酸)的那些盐。

2.免疫调节化合物剂量时间表

[0237] 在一些实施方案中,所提供的组合治疗方法涉及向受试者施用治疗有效量的免疫调节药物(免疫调节化合物)(例如化合物A或化合物B)和细胞疗法(如T细胞疗法(例如,CAR表达T细胞))。

[0238] 在一些实施方案中,在施用细胞疗法(如T细胞疗法(例如CAR表达T细胞))之前、之后、期间、在过程中、同时、几乎同时、依次和/或间歇地开始施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)。在一些实施方案中,所述方法涉及在施用T细胞疗法之前开始施用免疫调节化合物,例如化合物A或化合物B。在其他实施方案中,所述方法涉及在施用T细胞疗法之后开始施用免疫调节化合物,例如化合物A或化合物B。在一些实施方案中,剂量时间表包括与T细胞疗法的施用同时或并行开始施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)。

[0239] 在一些实施方案中,按周期施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)。在一些实施方案中,所述周期包括其中施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的施用期,随后是其中不施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的休息期。在一些实施方案中,周期的总天数,例如从开始施用免疫调节化合物开始,为大于或大于约或者为约21天、28天、30天、40天、50天、60天或更多。

[0240] 在一些实施方案中,开始施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)是在至少一个周期内进行,并且开始施用T细胞疗法是在同一天进行,任选地同时进行。在一些实施方案中,在至少一个周期中开始施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)是在开始施用T细胞疗法之前。在一些实施方案中,在至少一个周期中开始施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)与开始施用T细胞疗法是并行的或在开始施用T细胞疗法的同一天。在一些实施方案中,将免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)在开始T细胞疗法之前从或从约0至30天,例如0至15天、0至6天、0至96小时、0至24小时、0至12小时、0至6小时、或0至2小时、2小时至15天、2小时至6天、2小时至96小时、2小时至24小时、2小时至12小时、2小时至6小时、6小时至30天、6小时至15天、6小时至6天、6小时至96小时、6小时至24小时、6小时至12小时、12小时至30天、12小时至15天、12小时至6天、12小时至96小时、12小时至24小时、24小时至30天、24小时至15天、24小时至6天、24小时至96小时、96小时至30天、96小时至15天、96小时至6天、6天至30天、6天至15天、或15天至30天施用。在一些方面,在开始T细胞疗法之前不超过约96小时、72小时、48小时、24小时、12小时、6小时、2小时或1小时施用免疫调节化合物,例如化合物A或化合物B。

[0241] 在其中在细胞疗法(例如T细胞疗法,如CAR-T细胞疗法)之前给予免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的一些任何此类实施方案中,免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的施用以规则间隔继续直到开始细胞疗法和/或持续到开始细胞疗法之后的一定时间。

[0242] 在一些实施方案中,在施用细胞疗法(例如T细胞疗法,如CAR-T细胞疗法)之后施

用或进一步施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)。在一些实施方案中,在开始施用细胞疗法(例如T细胞疗法)之后1小时、2小时、6小时、12小时、24小时、48小时、96小时、4天、5天、6天或7天、14天、15天、21天、24天、28天、30天、36天、42天、60天、72天或90天内或者约1小时、2小时、6小时、12小时、24小时、48小时、96小时、4天、5天、6天或7天、14天、15天、21天、24天、28天、30天、36天、42天、60天、72天或90天内施用免疫调节化合物,例如化合物A或化合物B。在一些实施方案中,所提供的方法涉及在开始施用细胞疗法之后如以规则间隔持续施用免疫调节化合物(例如来那度胺)。

[0243] 在一些实施方案中,在开始施用细胞疗法(例如T细胞疗法,如CAR-T细胞疗法)之后至多或至多约1天、至多或至多约2天、至多或至多约3天、至多或至多约4天、至多或至多约5天、至多或至多约6天、至多或至多约7天、至多或至多约12天、至多或至多约14天、至多或至多约21天、至多或至多约24天、至多或至多约28天、至多或至多约30天、至多或至多约35天、至多或至多约42天、至多或至多约60天、或至多或至多约90天、至多或至多约120天、至多或至多约180天、至多或至多约240天、至多或至多约360天、或至多或至多约720天或更长时间施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)。

[0244] 在一些任何此类上述实施方案中,在开始施用细胞疗法(例如T细胞疗法,如CAR-T细胞疗法)之前和之后施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)。

[0245] 在一些实施方案中,开始施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)是在以下各项的时候或之后,任选地在以下各项之后立即或1至3天内进行:(i)在所述受试者的血液中可检测到所述T细胞疗法的细胞的峰值或最大水平;(ii)在所述血液中已经可检测到之后在所述血液中可检测到的所述T细胞疗法的细胞数量不可检测或减少了,任选地与在施用所述T细胞疗法之后的在前时间点相比减少了;(iii)所述血液中可检测到的所述T细胞疗法的细胞数量减少了或减少超过在开始施用所述T细胞疗法之后在所述受试者的血液中可检测到的所述T细胞疗法的峰值或最大细胞数量的1.5倍、2.0倍、3.0倍、4.0倍、5.0倍、10倍或更多;(iv)在所述受试者的血液中可检测到所述T细胞疗法的细胞的峰值或最大水平之后的一个时间,在来自所述受试者的血液中可检测到的所述T细胞的细胞数量或源自所述T细胞的细胞数量为所述受试者的血液中的总外周血单个核细胞(PBMC)的少于10%、少于5%、少于1%或少于0.1%;(v)所述受试者在用所述T细胞疗法治疗之后展现出疾病进展和/或在缓解后已经复发;和/或(iv)与在施用所述T细胞之前或之后以及在开始施用所述免疫调节化合物之前的一个时间的肿瘤负荷相比,所述受试者展现出增加的肿瘤负荷。

[0246] 在一些实施方案中,在至少一个周期中开始施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)是在开始施用T细胞疗法之后。在一些实施方案中,开始施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)是在开始施用T细胞疗法之后至少或约至少1天、至少或约至少2天、至少或约至少3天、至少或约至少4天、至少或约至少5天、至少或约至少6天、至少或约至少7天、至少或约至少8天、至少或约至少9天、至少或约至少10天、至少或至少约12天、至少或约至少14天、至少或至少约15天、至少或约至少21天、至少或至少约24天、至少或约至少28天、至少或约至少30天、至少或约至少35天或至少或约至少42天、至少或约至少60天、或至少或约至少90天。在一些实施方案中,开始施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)是在开始施用T细胞疗法之后至少2天、之后至少1周、之后至少2周、之后至少3周或之后至少4周进行。在一些实施方案中,在开始施用T细胞疗法之后2天至28天或7天至21天开始施用免疫

调节化合物(例如化合物A或化合物B)。在一些实施方案中,在开始施用T细胞疗法之后大于或大于约14天、15天、16天、17天、18天、19,天、20天、21天、24天或28天的时间开始施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)。在一些实施方案中,在开始细胞疗法之后,将免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)每天施用几次、每天施用两次、每日施用、每隔一天施用、每周施用三次、每周施用两次、或每周施用一次。在一些实施方案中,每日施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)。在一些实施方案中,每天两次施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)。在一些实施方案中,每天三次施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)。在其他实施方案中,每隔一天施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)。在一些实施方案中,每日施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)。在一些实施方案中,将免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)在施用期期间施用持续连续多天,例如持续至多约连续7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天、28天、29天、30天或超过30天。在一些实施方案中,将免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)施用持续大于或大于约连续7天、大于或大于约连续14天、大于或大于约连续21天、大于或大于约连续约21天、或大于或大于约连续28天。在一些实施方案中,将免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)在施用期期间施用持续至多连续21天。在一些实施方案中,将免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)在施用期期间施用持续至多连续21天,其中所述周期包括从开始施用免疫调节化合物开始大于30天。

[0247] 在一些实施方案中,将免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)在施用期期间施用持续不超过约连续7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天、28天、29天、30天或不超过30天。在某些实施方案中,将免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)在21天的治疗周期内每日施用一次,持续14天。在某些实施方案中,将免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)在28天的治疗周期内每日施用一次,持续21天。在一些实施方案中,将免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)在施用期期间施用持续不超过连续14天。

[0248] 在一些实施方案中,按周期施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B),其中所述周期包括施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)持续连续多天,随后是不施用免疫调节化合物的休息期。在一些实施方案中,休息期是大于约1天、大于约连续3天、大于约连续5天、大于约连续7天、大于约连续8天、大于约连续9天、大于约连续10天、大于约连续11天、大于约连续12天、大于约连续13天、大于约连续14天、大于约连续15天、大于约连续16天、大于约连续17天、大于约连续18天、大于约连续19天、大于约连续20天、或大于约连续21天或更多天。在一些实施方案中,休息期是大于连续7天、大于连续14天、大于21天或大于28天。在一些实施方案中,休息期是大于约连续14天。在一些实施方案中,施用免疫调节化合物的周期不包括休息期。

[0249] 在一些实施方案中,按周期施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B),其中将所述周期重复至少一次。在一些实施方案中,将免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)施用至少2个周期、至少3个周期、至少4个周期、至少5个周期、至少6个周期、至少7个周期、至少8个周期、至少9个周期、至少10个周期、至少11个周期或至少12个周期。在一些实施方案中,将免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)施用1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个

或24个周期。

[0250] 在一些实施方案中，在开始施用T细胞疗法之前或之后，将免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)每日施用六次、每日施用五次、每日施用四次、每日施用三次、每日施用两次、每日施用一次、每隔一天施用、每三天施用、每周施用两次、每周施用一次或仅施用一次。在一些实施方案中，在T细胞疗法的施用期之前、期间、过程中和/或之后，以规则间隔按多个剂量施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)。在一些实施方案中，在施用T细胞疗法之前，以规则间隔按一个或多个剂量施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)。在一些实施方案中，在施用T细胞疗法之后，以规则间隔按一个或多个剂量施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)。在一些实施方案中，免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的一个或多个剂量可以与细胞疗法的剂量的施用同时发生。

[0251] 在一些实施方案中，基于筛选步骤结果的特定阈值或标准和/或本文所述的治疗结局的评估(例如，本文第III节中所述的那些)来确定施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的剂量、频率、持续时间、时间安排和/或顺序。

[0252] 在一些实施方案中，所述方法涉及向先前已经被施用过治疗有效量的免疫调节化合物的受试者施用细胞疗法。在一些实施方案中，在向受试者施用一定剂量的表达重组受体的细胞之前，向所述受试者施用免疫调节化合物。在一些实施方案中，用免疫调节化合物治疗与细胞剂量的施用同时发生。在一些实施方案中，在施用细胞剂量之后施用免疫调节化合物。

[0253] 在一些实施方案中，将免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)每日施用，持续7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、或超过21天。在一些实施方案中，将免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)每天施用两次，持续7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、或超过21天。在一些实施方案中，将免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)每天施用三次，持续7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、或超过21天。在一些实施方案中，将免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)每隔一天施用，持续7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、或超过21天。

[0254] 在本文提供的方法的一些实施方案中，将免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)和T细胞疗法同时或几乎同时施用。

[0255] 在一些实施方案中，将免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)按以下的剂量施用：从或从约0.1mg至约100mg、从或从约0.1mg至50mg、从或从约0.1mg至25mg、从或从约0.1mg至10mg、从或从约0.1mg至5mg、从或从约0.1mg至1mg、从或从约1mg至100mg、从或从约1mg至50mg、从或从约1mg至25mg、从或从约1mg至10mg、从或从约1mg至5mg、从或从约5mg至100mg、从或从约5mg至50mg、从或从约5mg至25mg、从或从约5mg至10mg、从或从约10mg至100mg、从或从约10mg至50mg、从或从10mg至25mg、从或从约25mg至100mg、从或从约25mg至50mg或从或从约50mg至100mg，每个都包含端值。在一些实施方案中，所述量是免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的每日一次量。

[0256] 在一些实施方案中，将免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)以约1mg至约20mg，例如约1mg至约10mg、约2.5mg至约7.5mg、约5mg至约15mg，如约5mg、10mg、15mg或20mg

的剂量施用。在一些实施方案中，将免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)以约10μg/kg至5mg/kg，例如约100μg/kg至约2mg/kg、约200μg/kg至约1mg/kg、约400μg/kg至约600μg/kg，如约500μg/kg的剂量施用。在一些实施方案中，所述量是免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的每日一次量。在一些实施方案中，免疫调节化合物是化合物A。在一些实施方案中，免疫调节化合物是化合物B。在一些实施方案中，将免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)以至少或至少约0.1mg/天、0.5mg/天、1.0mg/天、2.5mg/天、5mg/天、10mg/天、25mg/天、50mg/天或100mg/天的总日剂量量施用。在一些实施方案中，免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的剂量为或为约25mg/天。在特定实施方案中，免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的剂量为或为约10mg/天。在一些实施方案中，免疫调节化合物是化合物A。在一些实施方案中，免疫调节化合物是化合物B。

[0257] 在一些实施方案中，将免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)以大于或大于约1mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg且小于25mg的量施用。在一些实施方案中，将免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)以大于或大于约1mg/天、2.5mg/天、5mg/天、7.5mg/天、10mg/天、15mg/天且小于25mg/天的量施用。在一些实施方案中，免疫调节化合物是化合物A。在一些实施方案中，免疫调节化合物是化合物B。

[0258] 在一些实施方案中，所提供的方法包括每天向受试者施用有效量的化合物A以调节所述T细胞疗法的活性和/或功能。在一些实施方案中，将化合物A以从或从约0.1mg至为或约1mg的剂量施用。在一些实施方案中，所述量是：为或约0.1mg、为或约0.2mg、为或约0.3mg、为或约0.4mg、为或约0.5mg、为或约0.6mg、为或约0.7mg、为或约0.8mg、为或约0.9mg、或者为或约1.0mg，或任何前述值之间的任何值。在一些实施方案中，将所述量的化合物A按循环方案施用，所述循环方案涉及在四周时间段或周期中每日施用，持续三周。化合物A的施用进行一定的时间段，如通常超过一周，如为或大于一个月、为或大于两个月、为或大于三个月、为或大于四个月、为或大于五个月、或者为或大于六个月。本文中描述了示例性的给药方案。

[0259] 在一些方面，所提供的方法最小化或避免了在向受试者施用T细胞疗法和/或免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)后的毒性。在一些方面，本文提供的方法涉及施用显著低于鉴定为所述化合物的MTD的剂量的剂量。

[0260] 在任何实施方案中的一些中，所述方法和用途包括施用化合物A或化合物B。在一些实施方案中，施用化合物A或化合物B是在开始细胞疗法例如T细胞疗法(例如，CAR表达T细胞)之后(以后)开始。在一些实施方案中，在所述受试者的血液中可检测到所述T细胞疗法的细胞的峰值或最大水平时或之后开始施用化合物A或化合物B。在一些情况下，在以下项之后一周时或一周内(如在1、2或3天内)开始施用化合物A或化合物B：(i)在所述受试者的血液中可检测到所述T细胞疗法的细胞的水平峰值或最大值时；(ii)在血液中已经可检测到之后，在血液中可检测的所述T细胞疗法的细胞数量不可检测或降低，任选地与施用所述T细胞疗法之后的在先时间点相比降低；(iii)与在开始施用所述T细胞疗法之后在所述受试者的血液中可检测的所述T细胞疗法的细胞数量峰值或最大值相比，血液中可检测的所述T细胞疗法的细胞数量减少或减少超过1.5倍、2.0倍、3.0倍、4.0倍、5.0倍、10倍或更多；(iv)在所述受试者的血液中可检测到所述T细胞疗法的细胞水平峰值或最大值之后的时间，所述受试者的血液中可检测的细胞的细胞数量或源自所述细胞的细胞数量是所述受

试者的血液中总外周血单个核细胞(PBMC)的小于10％、小于5％、小于1％或小于0.1％;(v)在用所述T细胞疗法治疗后,所述受试者展现出疾病进展和/或在缓解后已经复发;和/或(iv)与在施用细胞之前或之后以及在开始施用化合物A或化合物B之前的时间的肿瘤负荷相比,所述受试者展现出增加的肿瘤负荷。在某些方面,在如下受试者中进行所提供的方法以增强、增加或加强T细胞疗法:在所述受试者中已经观察到对所述T细胞疗法的峰值反应,但是其中所述反应(例如T细胞的存在和/或肿瘤负荷的降低)已经变得降低或者不再可检测。

[0261] 在一些实施方案中,在开始施用所述T细胞疗法之后为或约14至约35天开始施用化合物A或化合物B。在一些实施方案中,在开始施用所述T细胞疗法之后约21至约35天开始施用化合物A或化合物B。在一些实施方案中,在开始施用所述T细胞疗法之后约21至约28天开始施用化合物A或化合物B。在一些实施方案中,施用化合物A或化合物B是在开始施用所述T细胞疗法之后为或约14天、为或约15天、为或约16天、为或约17天、为或约18天、为或约19天、为或约20天、为或约21天、为或约22天、为或约23天、为或约24天、为或约25天、为或约26天、为或约27天、为或约28天、为或约29天、为或约30天、为或约31天、为或约32天、为或约33天、为或约34天、或为或约35天开始的。

[0262] 在一些实施方案中,在第一次向受试者施用化合物A或化合物B时,和/或在开始所述施用之后的任何随后的时间,所述受试者未展现重度毒性(如重度细胞因子释放综合征(CRS)或重度毒性)的体征或症状。在一些实施方案中,化合物A或化合物B的施用是在受试者未展现出重度CRS的体征或症状和/或未展现出3级或更高分级的CRS(如延长的3级CRS或者4级或5级CRS)时进行的。在一些实施方案中,化合物A或化合物B的施用是在受试者未展现出重度神经毒性的体征或症状和/或未展现出3级或更高分级的神经毒性(如延长的3级神经毒性或者4级或5级神经毒性)时进行的。在一些方面,在开始施用T细胞疗法的时间与施用化合物A或化合物B的时间之间,受试者未展现重度CRS和/或未展现3级或更高分级的CRS,如延长的3级CRS或者4级或5级CRS。在一些情况下,在开始施用T细胞疗法的时间与施用化合物A或化合物B的时间之间,受试者未展现重度神经毒性和/或未展现出3级或更高分级的神经毒性,如延长的3级神经毒性或者4级或5级神经毒性。

[0263] 在一些实施方案中,化合物A或化合物B的施用在施用其的每天是以从或从约0.1mg至5mg的量。在一些实施方案中,化合物A或化合物B的施用在施用其的每天是以约0.1mg至约5mg、约0.5mg至约5mg、约1mg至约5mg、约1.5mg至约5mg、约2mg至约5mg、约2.5mg至约5mg、约3mg至约5mg、约0.1mg至约4mg、约0.1mg至约4mg、约1mg至约4mg、约1.5mg至约4mg、约2mg至约4mg、约2.5mg至约4mg、约3mg至约4mg、约0.1mg至约3.5mg、约0.5mg至约3.5mg、约1mg至约3.5mg、约1.5mg至约3.5mg、约2mg至约3.5mg、约2.5mg至约3.5mg、约3mg至约3.5mg、约0.1mg至约3mg、约0.5mg至约3mg、约1mg至约3mg、约1.5mg至约3mg、约2mg至约3mg、约2.5mg至约3mg、约0.1mg至约2.5mg、约0.5mg至约2.5mg、约1mg至约2.5mg、约1.5mg至约2.5mg、约2mg至约2.5mg、约0.1mg至约2mg、约0.5mg至约2mg、约1mg至约2mg、约1.5mg至约2mg、约0.1mg至约1.5mg、约0.5mg至约1.5mg、约1mg至约1.5mg、约0.1mg至约1mg、或约0.5mg至约1mg的量。

[0264] 在一些实施方案中,化合物A或化合物B的施用在施用其的每天是以约或至少约、或为或至少为0.5mg的量。在一些实施方案中,化合物A或化合物B的施用在施用其的每天是

以约或至少约、或为或至少为1mg的量。在一些实施方案中，化合物A或化合物B的施用在施用其的每天是以约或至少约、或为或至少为1.5mg的量。在一些实施方案中，化合物A或化合物B的施用在施用其的每天是以约或至少约、或为或至少为2mg的量。在一些实施方案中，化合物A或化合物B的施用在施用其的每天是以约或至少约、或为或至少为2.5mg的量。在一些实施方案中，化合物A或化合物B的施用在施用其的每天是以约或至少约、或为或至少为3mg的量。在任何此类实施方案的一些中，化合物A或化合物B的施用在施用其的每天是以不超过约5mg的量。在一些实施方案中，化合物A或化合物B的施用在施用其的每天是以不超过约4.5mg的量。在一些实施方案中，化合物A或化合物B的施用在施用其的每天是以不超过约4mg的量。在一些实施方案中，化合物A或化合物B的施用在施用其的每天是以不超过约3.5mg的量。在一些实施方案中，化合物A或化合物B的施用在施用其的每天是以不超过约3mg的量。在一些实施方案中，化合物A或化合物B的施用在施用其的每天是以不超过约2.5mg的量。在一些实施方案中，化合物A或化合物B的施用在施用其的每天是以不超过约2mg的量。在一些实施方案中，化合物A或化合物B的施用在施用其的每天是以不超过约1.5mg的量。在一些实施方案中，化合物A或化合物B的施用在施用其的每天是以不超过约1mg的量。

[0265] 在一些实施方案中，化合物A或化合物B的施用在施用其的每天是以为或约3mg的量。在一些实施方案中，化合物A或化合物B的施用在施用其的每天是以为或约2.5mg的量。在一些实施方案中，化合物A或化合物B的施用在施用其的每天是以为或约2mg的量。在一些实施方案中，化合物A或化合物B的施用在施用其的每天是以为或约1.5mg的量。在一些实施方案中，化合物A或化合物B的施用在施用其的每天是以为或约1mg/天的量。

[0266] 在一些实施方案中，例如对于循环方案的每一周或对于循环方案的至少一周，将化合物A或化合物B以实现化合物A或化合物B在血液中最大浓度(C_{max})的在以下范围内的量施用：约10nM至约500nM、约40nM至约500nM、约60nM至约500nM、约80nM至约500nM、约100nM至约500nM、约150nM至约500nM、约200nM至约500nM、约250nM至约500nM、约300nM至约500nM、约350nM至约500nM、约400nM至约500nM、10nM至约400nM、约40nM至约400nM、约60nM至约400nM、约80nM至约400nM、约100nM至约400nM、约150nM至约400nM、约200nM至约400nM、约250nM至约400nM、约300nM至约400nM、约350nM至约400nM、10nM至约350nM、约40nM至约350nM、约60nM至约350nM、约80nM至约350nM、约100nM至约350nM、约150nM至约350nM、约200nM至约350nM、约250nM至约350nM、约300nM至约350nM、约10nM至约300nM、约40nM至约300nM、约60nM至约300nM、约80nM至约300nM、约100nM至约300nM、约150nM至约300nM、约200nM至约300nM、约250nM至约250nM、约10nM至约250nM、约40nM至约250nM、约60nM至约250nM、约80nM至约250nM、约100nM至约250nM、约150nM至约250nM、约200nM至约250nM、约10nM至约200nM、约40nM至约200nM、约60nM至约200nM、约80nM至约200nM、约100nM至约200nM、约150nM至约200nM、约10nM至约150nM、约40nM至约150nM、约60nM至约150nM、约80nM至约150nM、约100nM至约150nM、约10nM至约100nM、约40nM至约100nM、约60nM至约100nM、或约80nM至约100nM。在一些实施方案中，将化合物A或化合物B以保持C_{max}持续至少约30分钟、1小时、2小时、4小时、8小时、16小时或24小时的在所述范围内的量施用。

[0267] 在一些实施方案中，将化合物A或化合物B以实现化合物A或化合物B在血液中的C_{max}的为约或至少约40nM的量施用。在一些实施方案中，将化合物A或化合物B以实现化合物

A或化合物B在血液中的C_{max}的为约或至少约60nM的量施用。在一些实施方案中，例如对于循环方案的每一周或循环方案的至少一周，将化合物A或化合物B以实现化合物A或化合物B在血液中的C_{max}的为约或至少约80nM的量施用。在一些实施方案中，例如对于循环方案的每一周或循环方案的至少一周，将化合物A或化合物B以实现化合物A或化合物B在血液中的C_{max}的为约或至少约90nM的量施用。在一些实施方案中，例如对于循环方案的每一周或循环方案的至少一周，将化合物A或化合物B以实现化合物A或化合物B在血液中的C_{max}的为约或至少约100nM的量施用。在一些实施方案中，将化合物A或化合物B以保持C_{max}持续至少约30分钟、1小时、2小时、4小时、8小时、16小时或24小时的量施用。

[0268] 在一些实施方案中，例如对于循环方案的每一周或循环方案的至少一周，将化合物A或化合物B以实现化合物A或化合物B在血液中的C_{max}的不超过约500nM的量施用。在一些实施方案中，例如对于循环方案的每一周或循环方案的至少一周，将化合物A或化合物B以实现化合物A或化合物B在血液中的C_{max}的不超过约400nM的量施用。在一些实施方案中，例如对于循环方案的每一周或循环方案的至少一周，将化合物A或化合物B以实现化合物A或化合物B在血液中的C_{max}的不超过约350nM的量施用。在一些实施方案中，例如对于循环方案的每一周或循环方案的至少一周，将化合物A或化合物B以实现化合物A或化合物B在血液中的C_{max}的不超过约300nM的量施用。在一些实施方案中，例如对于循环方案的每一周或循环方案的至少一周，将化合物A或化合物B以实现化合物A或化合物B在血液中的C_{max}的不超过约250nM的量施用。在一些实施方案中，例如对于循环方案的每一周或循环方案的至少一周，将化合物A或化合物B以实现化合物A或化合物B在血液中的C_{max}的不超过约200nM的量施用。在一些实施方案中，例如对于循环方案的每一周或循环方案的至少一周，将化合物A或化合物B以实现化合物A或化合物B在血液中的C_{max}的不超过约150nM的量施用。

[0269] 在一些实施方案中，将化合物A或化合物B以循环方案施用，所述循环方案涉及重复给予所述化合物持续指定的时间段或持续时间。在一些实施方案中，将化合物A或化合物B以循环方案施用，其中，对于循环方案的每一周或对于循环方案的至少一周，将化合物以有效量(例如上述量)在每周不超过5天的每一天施用，持续超过一周的时间段。在一些实施方案中，化合物A或化合物B的量在每次施用时或在施用其的每天是不超过3mg(例如，不超过3mg、2.5mg、2mg、1.5mg、1mg、0.5mg)。在一些实施方案中，化合物A或化合物B的量在每次施用时或在施用其的每天是为或约3mg、为或约2.5mg、为或约2mg、为或约1.5mg、为或约1mg、为或约0.5mg。在一些实施方案中，化合物A或化合物B的量在每次施用时或在施用其的每天是约1mg至约2mg(例如，为或约1mg、为或约2mg)。

[0270] 在一些实施方案中，循环方案中的每一周包括在每周的不超过5天的每一天施用化合物A或化合物B。在一些实施方案中，循环方案中的每一周包括在每周的不超过4天的每一天施用化合物A或化合物B。在一些实施方案中，循环方案中的每一周包括在每周的不超过3天的每一天施用化合物A或化合物B。

[0271] 在一些实施方案中，循环方案中的每一周包括在每周的3至5天中施用化合物A或化合物B。在一些实施方案中，循环方案中的每一周包括在每周的4至5天中施用化合物A或化合物B。在一些实施方案中，循环方案中的每一周包括在每周的3至4天中施用化合物A或化合物B。

[0272] 在一些实施方案中，循环方案的每一周或循环方案的至少一周包括在每周不超过

连续5天的每一天施用化合物A或化合物B,随后为在所述周的剩余时间内的休息期,在所述休息期期间不施用所述化合物。在一些实施方案中,循环方案的每一周或循环方案的至少一周包括在每周的连续3至5天中施用化合物A或化合物B,随后为在所述周的剩余时间内的休息期,在所述休息期期间不施用所述化合物。在一些实施方案中,循环方案的每一周或循环方案的至少一周包括在每周连续3天的每一天施用化合物A或化合物B,随后为4天的休息期,在所述休息期期间不施用所述化合物。在一些实施方案中,循环方案的每一周或循环方案的至少一周包括在每周连续4天的每一天施用化合物A或化合物B,随后为3天的休息期,在所述休息期期间不施用所述化合物。在一些实施方案中,循环方案的每一周或循环方案的至少一周包括在每周连续5天的每一天施用化合物A或化合物B,随后为2天的休息期,在所述休息期期间不施用所述化合物。

[0273] 在一些实施方案中,用于施用化合物A或化合物B的循环方案在开始施用T细胞疗法之后进行一定的时间段。在一些实施方案中,化合物A或化合物B的施用在开始施用T细胞疗法之后延长超过一周的时间段。在一些实施方案中,化合物A或化合物B的施用在开始施用T细胞疗法之后延长约或至少约一个月的时间段。在一些实施方案中,化合物A或化合物B的施用在开始施用T细胞疗法之后延长约或至少约两个月的时间段。在一些实施方案中,化合物A或化合物B的施用在开始施用T细胞疗法之后延长约或至少约三个月的时间段。在一些实施方案中,化合物A或化合物B的施用在开始施用T细胞疗法之后延长约或至少约四个月的时间段。在一些实施方案中,化合物A或化合物B的施用在开始施用T细胞疗法之后延长约或至少约五个月的时间段。

[0274] 在一些实施方案中,化合物A或化合物B的施用延长至少三个月的时间段。在一些实施方案中,化合物A或化合物B的施用在开始施用T细胞疗法之后延长为或约90天、为或约100天、为或约105天、为或约110天、为或约115天、为或约120天、为或约125天、为或约130天、为或约135天、为或约140天、为或约145天、为或约150天、为或约155天、为或约160天、为或约165天、为或约170天、为或约175天、为或约180天、为或约185天、为或约190天、为或约195天、为或约200天或更久的时间段。

[0275] 在一些实施方案中,化合物A或化合物B的施用在开始施用T细胞疗法(例如,CAR T细胞疗法)之后延长为或约90天或者为或约三个月的时间段。在一些实施方案中,化合物A或化合物B的施用在开始施用T细胞疗法(例如,CAR T细胞疗法)之后延长为或约120天或者四个月的时间段。在一些实施方案中,化合物A或化合物B的施用在开始施用T细胞疗法(例如,CAR T细胞疗法)之后延长为或约150天或者五个月的时间段。在一些实施方案中,化合物A或化合物B的施用在开始施用T细胞疗法(例如,CAR T细胞疗法)之后延长为或约180天或者六个月的时间段。

[0276] 在一些实施方案中,如果所述受试者已经在为或约6个月之前实现所述治疗后的完全反应(CR)或者所述癌症(例如B细胞恶性肿瘤)在所述治疗之后已经进展或缓解后复发,则在开始施用所述T细胞疗法(例如CAR T细胞疗法)之后的所述时间段(例如为或约3、4、5或6个月)结束时结束或停止化合物A或化合物B的施用。在一些实施方案中,所述时间段具有固定的持续时间,使得即使所述受试者在所述时间段结束之前的某个时间点已经实现完全反应(CR),化合物A或化合物B的施用仍在所述时间段内继续进行。在一些实施方案中,所述受试者具有伴有微小残留病(MRD)的CR。在一些实施方案中,所述受试者具有呈MRD-的

CR。

[0277] 在一些实施方案中，如果所述受试者在所述治疗后展现出部分反应(PR)或疾病稳定(SD)，则化合物A或化合物B的施用在所述时间段结束之后继续进行，例如在开始施用所述T细胞疗法(例如CAR T细胞)之后继续进行长于或长于约3、4、5或6个月。在一些实施方案中，在开始施用所述T细胞疗法(例如CAR T细胞疗法)之后，继续施用化合物A或化合物B大于6个月。在一些实施方案中，对于在初始时间段结束时展现出PR或SD的受试者，继续施用化合物A或化合物B直到所述受试者在所述治疗后已经实现完全反应(CR)或直到所述癌症(例如多发性骨髓瘤，如复发性/难治性多发性骨髓瘤)在所述治疗之后已经进展或缓解后复发。

[0278] 在一些实施方案中，施用化合物A或化合物B是按循环方案进行，循环方案包括以每天不超过约3mg(例如，1至3mg、1mg、2mg、或3mg)的量施用化合物A或化合物B，每周不超过5天(例如3天、4天或5天)，持续超过一周的时间段。在一些实施方案中，循环方案的每一周涉及在连续3天、连续4天或连续5天的每一天施用所述化合物，随后为在所述周的剩余时间内的休息期，在所述休息期期间不施用所述化合物。在一些实施方案中，循环方案的每一周包括施用所述化合物5天，随后为两天的休息期，在所述休息期期间不施用所述化合物。在一些实施方案中，在开始施用细胞疗法之后大于约14至约35天(例如，约21至约35天)开始施用化合物A或化合物B。在一些实施方案中，在施用化合物A或化合物B时，受试者未展现出在T细胞疗法(例如CAR T细胞)的施用后的重度毒性。

[0279] 在一些实施方案中，施用化合物A或化合物B是以循环方案进行，所述循环方案包括每周施用有效量的化合物A或化合物B不超过5天(例如，3天、4天或5天)，持续一定的时间段，所述时间段在开始施用细胞疗法(例如，T细胞疗法)之后延长为或约或大于3个月、为或约或大于4个月、为或约或大于5个月、或者为或约或大于6个月。在一些实施方案中，所述时间段延长为或约3个月、为或约4个月、为或约5个月、或者为或约6个月。在一些实施方案中，循环方案的每一周涉及在连续3天、连续4天或连续5天的每一天施用所述化合物，随后为在所述周的剩余时间内的休息期，在所述休息期期间不施用所述化合物。在一些实施方案中，循环方案的每一周包括在连续5天的每一天施用所述化合物，随后为两天的休息期，在所述休息期期间不施用所述化合物。在一些实施方案中，在开始施用细胞疗法之后大于约14至约35天(例如，约21至约35天，如为或约28天)开始施用化合物A或化合物B。在一些实施方案中，在施用化合物A或化合物B时，受试者未展现出在细胞疗法的施用后的重度毒性。在一些实施方案中，如果所述受试者已经在所述时间段结束时或大致结束时实现所述治疗后的完全反应(CR)或者所述癌症(例如B细胞恶性肿瘤)在所述治疗之后已经进展或缓解后复发，则结束或停止化合物A或化合物B的施用。在一些实施方案中，即使所述受试者在所述时间段结束之前的某个时间点已经实现完全反应(CR)，化合物A或化合物B的施用仍在所述时间段内继续进行。在一些实施方案中，如果在开始施用所述T细胞疗法之后，所述受试者展现出所述治疗后的部分反应(PR)或疾病稳定(SD)，则在所述初始时间段结束之后继续化合物A或化合物B的施用。在一些实施方案中，重复施用化合物A或化合物B直到所述受试者在所述治疗后已经实现完全反应(CR)或直到所述癌症(例如多发性骨髓瘤，如复发性/难治性多发性骨髓瘤)在所述治疗之后已经进展或缓解后复发。

[0280] 在一些实施方案中，施用化合物A或化合物B是按循环方案进行，所述循环方案包

括在开始施用T细胞疗法(例如,CAR T细胞疗法)之后约或大于三个月的时间段内(例如,为或约三个月、四个月、五个月或六个月的时间段内),以每天不超过约3mg(例如,1至3mg、1mg、2mg、或3mg)的量在每周不超过5天(例如,3天、4天或5天)的每一天施用化合物A或化合物B。在一些实施方案中,循环方案的每一周涉及在连续3天、连续4天或连续5天的每一天施用所述化合物,随后为在所述周的剩余时间内的休息期,在所述休息期期间不施用所述化合物。在一些实施方案中,循环方案的每一周包括在5天的每一天施用所述化合物,随后为两天的休息期,在所述休息期期间不施用所述化合物。在一些实施方案中,在开始施用细胞疗法之后大于约14至约35天(例如,约21至约35天,例如为或约28天)开始施用化合物A或化合物B。在一些实施方案中,在施用化合物A或化合物B时,受试者未展现出在细胞疗法的施用后的重度毒性。在一些实施方案中,癌症是多发性骨髓瘤,如复发性/难治性多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,如果所述受试者已经在为或约6个月之前实现所述治疗后的完全反应(CR)或者所述癌症(例如B细胞恶性肿瘤)在所述治疗之后已经进展或缓解后复发,则在开始施用所述T细胞疗法之后为或约6个月结束或停止化合物A或化合物B的施用。在一些实施方案中,即使所述受试者在所述时间段结束之前的某个时间点已经实现完全反应(CR),所述循环方案仍在所述整个时间段内继续进行。在一些实施方案中,如果在为或约六个月时所述受试者展现出所述治疗之后的部分反应(PR)或疾病稳定(SD),则在所述时间段结束之后化合物A或化合物B的施用进一步继续,如在开始施用所述细胞疗法之后继续进行大于6个月。在一些实施方案中,继续施用化合物A或化合物B直到所述受试者在所述治疗后已经实现完全反应(CR)或直到所述癌症(例如多发性骨髓瘤,如复发性/难治性多发性骨髓瘤)在所述治疗之后已经进展或缓解后复发。

[0281] 在一些实施方案中,化合物A或化合物B的施用是按循环方案进行,所述循环方案包括在开始细胞疗法(例如,T细胞疗法)之后为或约或大于六个月的时间段内,以每天约1mg至约3mg(例如,1mg、2mg或3mg)的量在每周连续5天的每一天施用化合物A或化合物B,随后是2天的休息期,在所述休息期期间不施用所述化合物。在一些实施方案中,在开始施用细胞疗法之后大于约14至约35天(例如,约21至约35天,例如为或约28天)开始施用化合物A或化合物B。在一些实施方案中,在施用化合物A或化合物B时,受试者未展现出在细胞疗法的施用后的重度毒性。在一些实施方案中,如果所述受试者已经在为或约6个月实现所述治疗后的完全反应(CR)或者所述癌症(例如B细胞恶性肿瘤)在所述治疗之后已经进展或缓解后复发,则在开始施用所述细胞疗法之后为或约6个月停止化合物A或化合物B的施用。在一些实施方案中,即使所述受试者在为或约6个月之前的某个时间点已经实现完全反应(CR),化合物A或化合物B的施用仍在所述时间段内继续进行。在一些实施方案中,如果在为或约六个月时所述受试者展现出所述治疗之后的部分反应(PR)或疾病稳定(SD),则在开始施用所述T细胞疗法之后将化合物A或化合物B的施用进一步施用大于6个月。在一些实施方案中,继续施用直到所述受试者在所述治疗后已经实现完全反应(CR)或直到疾病或病症(例如多发性骨髓瘤,如复发性/难治性多发性骨髓瘤)在所述治疗之后已经进展或缓解后复发。

[0282] 在一些情况下,所述循环方案可以在任何时间中断和/或中断一次或多次。在一些情况下,如果所述受试者发生一个或多个不良事件、剂量限制性毒性(DLT)、嗜中性粒细胞减少症或发热性嗜中性粒细胞减少症、血小板减少症、细胞因子释放综合征(CRS)和/或神

经毒性(NT)(如第IV节中所述的那些),则中断或修改所述循环方案。在一些实施方案中,在所述受试者发生一个或多个不良事件、剂量限制性毒性(DLT)、嗜中性粒细胞减少症或发热性嗜中性粒细胞减少症、血小板减少症、细胞因子释放综合征(CRS)和/或神经毒性(NT)之后,改变一周的特定天数中的每次施用或每天的化合物A或化合物B的量。

[0283] 在任何前述实施方案中,可以口服施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)。在一些实施方案中,以片剂或胶囊施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)。

[0284] 在一些实施方案中,以一个或多个分剂量(如2、3或4个剂量)或以单一配制品施用剂量(如日剂量)。在药学上可接受的载体的存在下或在其他治疗剂的存在下,可以单独施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)。

[0285] 应当理解,例如取决于特定药剂和施用途径,可以使用更高或更低剂量的免疫调节化合物。在一些实施方案中,可以单独或以药物组合物的形式施用免疫调节化合物,在所述药物组合物中,化合物与一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂掺合或混合。在一些实施方案中,可以将免疫调节化合物全身地或局部地施用于待治疗的器官或组织。示例性施用途径包括但不限于外用、注射(如皮下、肌肉内、皮内、腹膜内、肿瘤内和静脉内)、口服、舌下、经直肠、透皮、鼻内、经阴道和吸入途径。在一些实施方案中,施用途径是口服、肠胃外、经直肠、经鼻、外用或眼部途径,或者通过吸入。在一些实施方案中,口服施用免疫调节化合物。在一些实施方案中,以固体剂型(如胶囊剂、片剂和散剂)或以液体剂型(如酏剂、糖浆剂和悬浮液)口服施用免疫调节化合物。

[0286] 一旦患者的疾病得到改善,便可以调整剂量用于预防或维持治疗。例如,施用剂量或频率或两者可以根据症状减少至维持所需治疗或预防效果的水平。如果症状已经缓解到适当的水平,可以停止治疗。然而,基于症状的任何复发,患者可能需要长期间歇治疗。患者可能还需要长期慢性治疗。

C.淋巴细胞清除治疗

[0287] 在一些方面,所提供的方法可以还包括,例如在开始施用T细胞疗法之前或同时,施用一种或多种淋巴细胞清除疗法。在一些实施方案中,淋巴细胞清除疗法包括施用磷酰胺,如环磷酰胺。在一些实施方案中,淋巴细胞清除疗法可以包括施用氟达拉滨。

[0288] 在一些方面,用免疫细胞清除(例如,淋巴细胞清除)疗法预调理受试者可以改善过继细胞疗法(ACT)的效果。用淋巴细胞清除剂(包括环孢霉素和氟达拉滨的组合)预调理已经有效地改善转移的肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)在细胞疗法中的功效,包括改善转移细胞的反应和/或持久性。参见例如,Dudley等人,Science,298,850-54(2002);Rosenberg等人,Clin Cancer Res,17(13):4550-4557(2011)。同样地,在CAR+ T细胞的情境下,几项研究已经掺入了淋巴细胞清除剂,最常见的是环磷酰胺、氟达拉滨、苯达莫司汀或其组合,有时伴有低剂量辐射。参见Han等人Journal of Hematology&Oncology,6:47(2013);Kochenderfer等人,Blood,119:2709-2720(2012);Kalos等人,Sci Transl Med,3(95):95ra73(2011);临床试验研究记录号:NCT02315612,NCT01822652。

[0289] 可以进行这种预调理,目的是降低可能抑制所述疗法的功效的各种结局中的一种或多种的风险。这些结果包括被称为“细胞因子吸收”的现象,通过所述现象,T细胞、B细胞、NK细胞与TIL竞争稳态的和激活的细胞因子,如IL-2、IL-7和/或IL-15;通过调节性T细胞、NK细胞或免疫系统的其他细胞抑制TIL;负调节物对肿瘤微环境的影响。Muranski等人,Nat

Clin Pract Oncol.12月;3(12):668-681(2006)。

[0290] 因此,在一些实施方案中,所提供的方法还涉及向受试者施用淋巴细胞清除疗法。在一些实施方案中,所述方法涉及在施用细胞剂量之前向受试者施用淋巴细胞清除疗法。在一些实施方案中,淋巴细胞清除疗法含有化学治疗剂,如氟达拉滨和/或环磷酰胺。在一些实施方案中,细胞剂量和/或淋巴细胞清除疗法的施用经由门诊递送进行。

[0291] 在一些实施方案中,所述方法包括在施用细胞剂量之前向受试者施用预调理剂,如淋巴细胞清除剂或化学治疗剂,如环磷酰胺、氟达拉滨或其组合。例如,可以在第一或后续剂量之前至少2天如至少3、4、5、6或7天向所述受试者施用预调理剂。在一些实施方案中,在施用细胞剂量之前不超过7天(如不超过6天、5天、4天、3天或2天),向受试者施用预调理剂。

[0292] 在一些实施方案中,用环磷酰胺以在或在约20mg/kg与100mg/kg之间,如在或在约40mg/kg与80mg/kg之间的剂量对受试者进行预调理。在一些方面,用或用约60mg/kg的环磷酰胺对受试者进行预调理。在一些实施方案中,可以将氟达拉滨按单一剂量施用或者可以按多个剂量施用,如每日给予、每隔一天给予或每三天给予。在一些实施方案中,将环磷酰胺每日施用一次,持续一天或两天。

[0293] 在一些实施方案中,当淋巴细胞清除剂包含氟达拉滨时,向受试者施用剂量在或在约1mg/m^2与100mg/m^2之间、如在或在约10mg/m^2与75mg/m^2之间、15mg/m^2与50mg/m^2之间、20mg/m^2与30mg/m^2之间、或24mg/m^2与26mg/m^2之间的氟达拉滨。在一些情形中,向受试者施用25mg/m^2的氟达拉滨。在一些实施方案中,可以将氟达拉滨按单一剂量施用或者可以按多个剂量施用,如每日给予、每隔一天给予或每三天给予。在一些实施方案中,每日施用氟达拉滨,如持续1-5天,例如持续3至5天。

[0294] 在一些实施方案中,淋巴细胞清除剂包含药剂的组合,如环磷酰胺和氟达拉滨的组合。因此,药剂的组合可包括任何剂量或给药时间表(如上述那些剂量或给药时间表)下的环磷酰胺以及任何剂量或给药时间表(如上述那些剂量或给药时间表)下的氟达拉滨。例如,在一些方面,在施用细胞剂量之前,向受试者施用60mg/kg(约2g/m^2)的环磷酰胺和3个至5个剂量的25mg/m^2氟达拉滨。

[0295] 在一个示例性剂量方案中,在接受第一剂量之前,受试者在施用细胞之前1天接受免疫调节化合物,并且接受环磷酰胺和氟达拉滨(CY/FLU)的淋巴细胞清除预调理化疗,其是在第一剂量的CAR表达细胞之前至少两天且通常在施用细胞之前不超过7天施用。在另一个示例性剂量方案中,受试者例如在同一天与细胞的施用同时接受免疫调节化合物。在又另一个示例性剂量方案中,受试者在施用细胞之后几天(例如之后7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天或超过14天)接受免疫调节化合物。在一些情况下,例如,在施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)后24至27天施用环磷酰胺。在预调理治疗之后,向受试者施用如上所述的CAR表达T细胞的剂量。

[0296] 在一些实施方案中,在输注细胞剂量之前施用预调理剂改善了治疗结局。例如,在一些方面,预调理改善了用剂量治疗的功效或者增加了重组受体表达细胞(例如,CAR表达细胞,如CAR表达T细胞)在受试者体内的持久性。在一些实施方案中,预调理治疗提高了无疾病存活率,如在细胞剂量后在一段给定的时间之后活着且没有展现出最少的残留或可分子检测的疾病的受试者的百分比。在一些实施方案中,增加了到中值无病存活率的时间。

[0297] 在将所述细胞施用于受试者(例如人)后,在一些方面工程化细胞群的生物活性通过许多已知方法中的任何一种来测量。待评估的参数包括工程化或天然T细胞或其他免疫细胞与抗原的特异性结合,其在体内例如通过成像进行评估,或离体例如通过ELISA或流式细胞术进行评估。在某些实施方案中,所述工程化细胞破坏靶细胞的能力可以使用本领域已知的任何合适的方法来测量,所述方法例如描述于例如以下中的细胞毒性测定:Kochenderfer等人,J.Immunotherapy,32(7):689-702(2009),和Herman等人J.Immunological Methods,285(1):25-40(2004)。在某些实施方案中,还可以通过测定某些细胞因子如CD107a、IFNγ、IL-2和TNF的表达和/或分泌来测量细胞的生物活性。在一些方面,通过评估临床结局(如肿瘤负荷或负担的减少)来测量生物活性。在一些方面,评估毒性结局、细胞的持久性和/或扩增和/或宿主免疫应答的存在或不存在。

[0298] 在一些实施方案中,在输注细胞剂量之前施用预调理剂改进了治疗的结局(例如通过改进用剂量治疗的功效),或增加了重组受体表达细胞(例如CAR表达细胞,如CAR表达T细胞)在受试者中的持久性。因此,在一些实施方案中,在作为用免疫调节化合物和细胞疗法的组合疗法的方法中给予的预调理剂的剂量高于在不用免疫调节化合物的方法中给予的剂量。

II.T细胞疗法和工程化细胞

[0299] 在一些实施方案中,用于根据所提供的组合治疗方法使用的T细胞疗法包括施用表达重组受体的工程化细胞,所述重组受体被设计用于识别和/或特异性结合与疾病或病症(如癌症,例如多发性骨髓瘤,例如复发性或难治性多发性骨髓瘤)相关的分子。在一些实施方案中,与所述抗原的结合导致应答,如在结合至此类分子后导致针对此类分子的免疫应答。在一些实施方案中,细胞含有或经工程化以含有工程化受体(例如工程化抗原受体,如嵌合抗原受体(CAR))或T细胞受体(TCR)。重组受体如CAR通常包括针对BCMA的细胞外抗原(或配体)结合结构域,其与一个或多个细胞内信号传导组分连接(在一些方面经由接头和/或一个或多个跨膜结构域)。在一些方面,工程化细胞作为适于施用于受试者、如适于过继细胞疗法的药物组合物和配制品来提供。还提供了用于向受试者(例如,患者)施用细胞和组合物的治疗方法。

[0300] 在一些实施方案中,所述细胞包括经由基因工程引入的一种或多种核酸,从而表达此类核酸的重组或基因工程化产物。在一些实施方案中,通过以下方式完成基因转移:首先刺激细胞,如通过将其与诱导反应(如增殖、存活和/或激活)的刺激物进行组合,例如如通过细胞因子或激活标记的表达测量的,然后转导激活的细胞,并且在培养中扩增至足以用于临床应用的数量。

A.重组受体,例如嵌合抗原受体(CAR)

[0301] 细胞通常表达重组受体如抗原受体(包括功能性非TCR抗原受体,例如嵌合抗原受体(CAR))和其他抗原结合受体如转基因T细胞受体(TCR)。受体还包括其他嵌合受体。

[0302] 在所提供的方法和用途的一些实施方案中,所述工程化细胞(如T细胞)表达嵌合受体(如嵌合抗原受体(CAR)),所述嵌合受体含有一个或多个结构域,所述一个或多个结构域使提供针对所期望抗原(例如肿瘤抗原)的特异性的配体结合结构域(例如抗体或抗体片段)与细胞内信号传导结构域组合。在一些实施方案中,所述细胞内信号传导结构域是激活细胞内结构域部分,如T细胞激活结构域,从而提供初级激活信号。在一些实施方案中,所述

细胞内信号传导结构域含有或另外含有共刺激信号传导结构域以促进效应子功能。在与分子例如抗原特异性结合后,受体通常将免疫刺激信号(如ITAM转导的信号)递送到细胞中,从而促进靶向所述疾病或病症的免疫应答。在一些实施方案中,嵌合受体在被基因工程化至免疫细胞中时,可以调节T细胞活性,并且在一些情况下可以调节T细胞分化或稳态,由此产生在体内具有改善的寿命、存活和/或持久性的基因工程化细胞,如用于过继细胞治疗方法。

[0303] 在一些实施方案中,CAR被构建为具有对特定抗原(或标记或配体)的特异性,所述特定抗原例如为在过继疗法靶向的特定细胞类型中表达的抗原(例如癌症标记)和/或旨在诱导衰减应答的抗原(例如在正常或未患病细胞类型上表达的抗原)。因此,CAR通常在其细胞外部分中包括一种或多种抗原结合分子,例如一种或多种抗原结合片段、结构域或部分,或一种或多种抗体可变结构域,和/或抗体分子。

[0304] 本文中的术语"抗体"在最广泛的意义上使用,并且包括多克隆和单克隆抗体,包括完整抗体和功能性(抗原结合)抗体片段,包括片段抗原结合(Fab)片段、$F(ab')_2$片段、Fab'片段、Fv片段、重组IgG(rIgG)片段、能够特异性地结合抗原的重链可变(V_H)区、单链抗体片段(包括单链可变片段(scFv))以及单结构域抗体(例如,sdAb、sdFv、纳米抗体)片段。所述术语涵盖免疫球蛋白的基因工程化的和/或以其他方式修饰的形式,如胞内抗体、肽体、嵌合抗体、全人抗体、人源化抗体和异缀合抗体、多特异性(例如,双特异性或三特异性)抗体、双抗体、三抗体和四抗体、串联双scFv、串联三scFv。除非另有说明,否则术语"抗体"应当理解为涵盖其功能抗体片段,在本文也称为"抗原结合片段"。所述术语还涵盖完整或全长抗体,包括任何类别或亚类(包括IgG及其亚类、IgM、IgE、IgA和IgD)的抗体。

[0305] 术语"互补决定区"和"CDR"与"高变区"或"HVR"同义,在本领域中是已知的,是指抗体可变区内的非连续氨基酸序列,其赋予抗原特异性和/或结合亲和力。通常,在每个重链可变区中有三个CDR(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3),并且在每个轻链可变区中有三个CDR(CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3)。"框架区"和"FR"在本领域中已知是指重链和轻链的可变区的非CDR部分。通常,在每个全长重链可变区中有四个FR(FR-H1、FR-H2、FR-H3和FR-H4),并且在每个全长轻链可变区中有四个FR(FR-L1、FR-L2、FR-L3和FR-L4)。

[0306] 给定CDR或FR的精确氨基酸序列边界可以使用许多熟知的方案中的任一种容易地确定,包括以下中所述的那些:Kabat等人(1991),"Sequences of Proteins of Immunological Interest,"第5版Public Health Service,National Institutes of Health,贝塞斯达,马里兰州("Kabat"编号方案);Al-Lazikani等人,(1997)JMB 273,927-948("Chothia"编号方案);MacCallum等人,J.Mol.Biol.262:732-745(1996),"Antibody-antigen interactions:Contact analysis and binding site topography,"J.Mol.Biol.262,732-745"。("Contact"编号方案);Lefranc MP等人,"IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains,"Dev Comp Immunol,2003年1月;27(1):55-77("IMGT"编号方案);Honegger A and Plückthun A,"Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains:an automatic modeling and analysis tool,"J Mol Biol,2001年6月8号;309(3):657-70("Aho"编号方案);以及Martin等人,"Modeling antibody hypervariable loops:a combined algorithm,"PNAS,1989,86(23):9268-9272

("AbM"编号方案)。

[0307] 给定CDR或FR的边界可能根据用于鉴定的方案而变化。例如,Kabat方案是基于结构比对,而Chothia方案是基于结构信息。Kabat和Chothia方案的编号都是基于最常见的抗体区域序列长度,其中通过插入字母(例如"30a")提供插入,并且在一些抗体中出现缺失。这两种方案将某些插入和缺失("插入缺失(indel)")放置在不同的位置,从而产生不同的编号。Contact方案是基于对复杂晶体结构的分析,并且在许多方面与Chothia编号方案相似。AbM方案是Kabat与Chothia定义之间的折衷,是基于Oxford Molecular's AbM抗体建模软件使用的方案。

[0308] 下表1列出了分别通过Kabat、Chothia、AbM和Contact方案鉴定的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3以及CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3的示例性位置边界。对于CDR-H1,使用Kabat和Chothia两种编号方案列出残基编号。FR位于CDR之间,例如,FR-L1位于CDR-L1之前,FR-L2位于CDR-L1与CDR-L2之间,FR-L3位于CDR-L2与CDR-L3之间,等等。应注意,因为所示的Kabat编号方案在H35A和H35B处放置插入,所以当使用所示的Kabat编号惯例进行编号时,Chothia CDR-H1环的末端根据环的长度在H32与H34之间变化。

表1.根据各种编号方案的CDR边界。

CDR	Kabat	Chothia	AbM	Contact
CDR-L1	L24--L34	L24--L34	L24--L34	L30--L36
CDR-L2	L50--L56	L50--L56	L50--L56	L46--L55
CDR-L3	L89--L97	L89--L97	L89--L97	L89--L96
CDR-H1 (Kabat编号[1])	H31--H35B	H26--H32.34	H26--H35B	H30--H35B
CDR-H1 (Chothia编号[2])	H31--H35	H26--H32	H26--H35	H30--H35
CDR-H2	H50--H65	H52--H56	H50--H58	H47--H58
CDR-H3	H95--H102	H95--H102	H95--H102	H93--H101

1-Kabat等人(1991),"Sequences of Proteins of Immunological Interest,"第5版Public Health Service,National Institutes of Health,马里兰州贝塞斯达

2-Al-Lazikani等人,(1997)JMB 273,927-948

[0309] 因此,除非另有规定,否则应当理解给定抗体或其区域(如其可变区)的"CDR"或"互补决定区"或单独指定的CDR(例如,CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)涵盖如由任何前述方案或其他已知方案所定义的一个(或特定的)互补决定区。例如,在声明特定的CDR(例如,CDR-H3)含有给定V_H或V_L区氨基酸序列中的相应CDR的氨基酸序列的情况下,应理解,这种CDR具有在可变区内的相应CDR(例如,CDR-H3)的序列,如由任何前述方案或其他已知方案所定义的。在一些实施方案中,指定了特定的CDR序列。使用各种编号方案描述所提供抗体的示例性CDR序列,但应当理解,所提供抗体可以包括如根据任何其他上述编号方案或熟练技术人员已知的其他编号方案所描述的CDR。

[0310] 同样,除非另有规定,否则给定抗体或其区域如其可变区的FR或单独指定的一个或多个FR(例如,FR-H1、FR-H2、FR-H3、FR-H4)应理解为涵盖如任何已知方案所定义的一个(或特定)框架区。在一些情形中,指定用于鉴定特定CDR、FR或多个特定FR或CDR的鉴定方案,如通过Kabat、Chothia、AbM、IMGT或Contact方法或其他已知方案定义的CDR。在其他情况下,给出了CDR或FR的特定氨基酸序列。

[0311] 术语“可变区”或“可变结构域”是指抗体重链或轻链中参与抗体与抗原的结合的结构域。天然抗体的重链和轻链的可变区(分别为V_H和V_L)通常具有相似的结构,其中每个结构域包含四个保守的框架区(FR)和三个CDR。(参见例如Kindt等人Kuby Immunology,第6版,W.H.Freeman and Co.,第91页(2007)。单一V_H或V_L结构域可能足以赋予抗原结合特异性。此外,可以使用来自结合抗原的抗体的V_H或V_L结构域分离结合所述特定抗原的抗体,以分别筛选互补的V_L或V_H结构域的文库。参见例如,Portolano等人,J.Immunol.150:880-887(1993);Clarkson等人,Nature 352:624-628(1991)。

[0312] 在CAR中包括的抗原结合结构域包括抗体片段。“抗体片段”或“抗原结合片段”是指除了完整抗体以外的分子,其包含完整抗体的结合完整抗体所结合的抗原的一部分。抗体片段的例子包括但不限于Fv、Fab、Fab’、Fab’-SH、F(ab’)$_2$;双抗体;线性抗体;重链可变(V_H)区、单链抗体分子(如scFv)和仅含有V_H区的单结构域抗体;和由抗体片段形成的多特异性抗体。在特定实施方案中,抗体是包含重链可变(V_H)区和/或轻链可变(V_L)区的单链抗体片段(例如scFv)。

[0313] 单结构域抗体(sdAb)是包含抗体的全部或部分重链可变区或者全部或部分轻链可变区的抗体片段。在某些实施方案中,单结构域抗体是人单结构域抗体。

[0314] 抗体片段可以通过各种技术制备,包括但不限于完整抗体的蛋白水解消化以及通过重组宿主细胞产生。在一些实施方案中,所述抗体是重组产生的片段,如包含天然不存在的排列的片段(如具有通过合成接头(例如,肽接头)连接的两个或更多个抗体区或链的那些),和/或可不通过酶消化天然存在的完整抗体产生的片段。在一些方面,所述抗体片段是scFv。

[0315] 在一些实施方案中,CAR包括抗体分子的一个或多个抗原结合部分,如源自单克隆抗体(mAb)的可变重链(V_H)和可变轻链(V_L)的单链抗体片段(scFv)、或单结构域抗体(sdAb)(如sdFv、纳米抗体、V_HH和V_{NAR})。在一些实施方案中,抗原结合片段包含通过柔性接头连接的抗体可变区。

[0316] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段是单链抗体片段,例如单链可变片段(scFv)或双抗体或单结构域抗体(sdAb)。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段是仅包含V_H区的单结构域抗体。在一些实施方案中,抗体或抗原结合片段是包含重链可变(V_H)区和轻链可变(V_L)区的scFv。

[0317] “人源化”抗体是如下抗体,其中所有或基本上所有CDR氨基酸残基都衍生自非人CDR并且所有或基本上所有FR氨基酸残基都衍生自人FR。人源化抗体任选地可以包括源自人抗体的抗体恒定区的至少一部分。非人抗体的“人源化形式”是指非人抗体的变体,其已经经历人源化以通常降低对人的免疫原性,同时保留亲代非人抗体的特异性和亲和力。在一些实施方案中,人源化抗体中的一些FR残基被来自非人抗体(例如,CDR残基所来源的抗体)的相应残基取代,例如以恢复或改善抗体特异性或亲和力。

[0318] 所提供的CAR中包含的抗BCMA抗体包括人抗体。“人抗体”是具有与人或人细胞或者利用人抗体库或其他人抗体编码序列(包括人抗体文库)的非人来源产生的抗体的氨基酸序列对应的氨基酸序列的抗体。所述术语不包括包含非人抗原结合区的非人抗体的人源化形式,如所有或基本上所有CDR都是非人的那些。所述术语包括人抗体的抗原结合片段。

[0319] 所述人抗体可以通过将免疫原施用于转基因动物来制备,所述转基因动物已经被

修饰以响应于抗原激发产生完整人抗体或具有人可变区的完整抗体。此类动物通常含有人免疫球蛋白基因座的全部或部分，其替代内源免疫球蛋白基因座或者其存在于在染色体外或随机整合到动物的染色体中。在此类转基因动物中，通常内源免疫球蛋白基因座已经失活。所述人抗体也可以来源于含有源自人库的抗体编码序列的人抗体文库，包括噬菌体展示和无细胞文库。

[0320] 所提供的CAR中包含的抗体包括作为单克隆抗体的那些，包括单克隆抗体片段。如本文所用的术语“单克隆抗体”是指从基本上同质抗体的群体(即，构成所述群体的单独抗体是相同的，但含有天然存在的突变或在单克隆抗体制剂的产生期间产生的可能变体除外，此类变体通常以少量存在)获得或在所述群体内的抗体。与通常包括针对不同表位的不同抗体的多克隆抗体制剂形成对比，单克隆抗体制剂的每种单克隆抗体针对抗原上的单一表位。所述术语不应解释为需要通过任何特定方法产生抗体。单克隆抗体可以通过多种技术制备，包括但不限于从杂交瘤产生、重组DNA方法、噬菌体展示和其他抗体展示方法。

[0321] 在一些实施方案中，所述CAR包含抗体分子的一个或多个BCMA结合部分，如抗体的重链可变(V_H)区和/或轻链可变(V_L)区(例如scFv抗体片段)。所述嵌合受体(如CAR)通常包括细胞外抗原结合结构域，如抗体分子的一部分，通常是抗体的可变重(VH)链区和/或可变轻(VL)链区，例如scFv抗体片段。在一些实施方案中，所提供的BCMA结合CAR含有赋予所提供的CAR的BCMA结合特性的抗体(如抗BCMA抗体)或其抗原结合片段。在一些实施方案中，所述抗体或抗原结合结构域可以是所述任何抗BCMA抗体或源自所述任何抗BCMA抗体。参见例如，Carpenter等人，Clin Cancer Res.，2013，19(8)：2048-2060；美国专利号9,034,324；美国专利号9,765,342；美国专利公开号US2016/0046724、US20170183418；以及国际公开PCT申请号WO 2016090320、WO2016090327、WO 2016094304、WO 2016014565、WO 106014789、WO 2010104949、WO2017/025038或WO 2017173256。任何此类抗BCMA抗体或抗原结合片段都可以用于所提供的CAR中。在一些实施方案中，所述抗BCMA CAR含有抗原结合结构域，其为含有可变重链(V_H)区和/或可变轻链(V_L)区的scFv。在一些实施方案中，含有可变重链(V_H)区和/或可变轻链(V_L)区的scFv源自WO 2016090320或WO 2016090327中所述的抗体。

[0322] 在一些实施方案中，所述抗体(例如，抗BCMA抗体或抗原结合片段)含有如所述的重链和/或轻链可变(V_H或V_L)区或其足够的抗原结合部分。在一些实施方案中，所述抗BCMA抗体(例如，抗原结合片段)含有V_H区序列或其足够的抗原结合部分，所述V_H区序列或其足够的抗原结合部分含有如所述的CDR-H1、CDR-H2和/或CDR-H3。在一些实施方案中，所述抗BCMA抗体(例如，抗原结合片段)含有V_L区序列或足够的抗原结合部分，所述V_L区序列或足够的抗原结合部分含有如所述的CDR-L1、CDR-L2和/或CDR-L3。在一些实施方案中，所述抗BCMA抗体(例如，抗原结合片段)含有V_H区序列，所述V_H区序列含有如所述的CDR-H1、CDR-H2和/或CDR-H3；并且含有V_L区序列，所述V_L区序列含有如所述的CDR-L1、CDR-L2和/或CDR-L3。所述抗体还包括具有与这样的序列至少或至少约90％、约91％、约92％、约93％、约94％、约95％、约96％、约97％、约98％或约99％相同的序列的那些。

[0323] 在一些实施方案中，所述抗体是单结构域抗体(sdAb)，所述sdAb仅包含V_H区序列或其足够的抗原结合部分，如任何上述V_H序列(例如，CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3和/或CDR-H4)。

[0324] 在一些实施方案中，包含V_H区的本文所提供的抗体(例如，抗BCMA抗体)或其抗原

结合片段还包含轻链或其足够的抗原结合部分。例如，在一些实施方案中，所述抗体或其抗原结合片段包含V_H区和V_L区、或V_H和V_L区的足够的抗原结合部分。在此类实施方案中，所述V_H区序列可以是任何上述V_H序列。在一些此类实施方案中，所述抗体是抗原结合片段，如Fab或scFv。在一些此类实施方案中，所述抗体是还含有恒定区的全长抗体。

[0325] 在一些实施方案中，CAR是对BCMA(例如人BCMA)具有特异性的抗BCMA CAR。先前已经描述了含有抗BCMA抗体(包括小鼠抗人BCMA抗体和人抗人BCMA抗体)的嵌合抗原受体，以及表达此类嵌合受体的细胞。参见Carpenter等人，Clin Cancer Res.，2013，19(8)：2048-2060，US 9，765，342、WO 2016/090320、WO 2016090327、WO2010104949A2、WO 2016/0046724、WO 2016/014789、WO 2016/094304、WO 2017/025038、和WO 2017173256。在一些实施方案中，抗BCMA CAR包含抗原结合结构域(如scFv)，所述抗原结合结构域含有源自WO 2016/090320或WO 2016090327中所述的抗体的可变重链(V_H)区和/或可变轻链(V_L)区。在一些实施方案中，抗原结合结构域是含有可变重链(V_H)区和可变轻链(V_L)区的抗体片段。在一些方面，V_H区是或包括与在SEQ ID NO:30、32、34、36、38、40、42、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、47、49、51和53中任一个所示的V_H区氨基酸序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列；和/或V_L区是或包括与在SEQ ID NO:31、33、35、37、39、41、43、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、48、50、52和54中任一个所示的V_L区氨基酸序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的氨基酸序列。

[0326] 在一些实施方案中，抗BCMA CAR中的抗原结合结构域，如scFv，包含V_H和V_L区。在一些实施方案中，V_H区包含含于SEQ ID NO:30所示V_H内的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3，并且V_L区包含含于SEQ ID NO:31所示V_L内的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中，V_H区包含含于SEQ ID NO:32所示V_H内的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3，并且V_L区包含含于SEQ ID NO:33所示V_L内的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中，V_H区包含含于SEQ ID NO:34所示V_H内的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3，并且V_L区包含含于SEQ ID NO:35所示V_L内的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中，V_H区包含含于SEQ ID NO:36所示V_H内的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3，并且V_L区包含含于SEQ ID NO:37所示V_L内的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中，V_H区包含含于SEQ ID NO:38所示V_H内的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3，并且V_L区包含含于SEQ ID NO:39所示V_L内的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中，V_H区包含含于SEQ ID NO:40所示V_H内的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3，并且V_L区包含含于SEQ ID NO:41所示V_L内的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中，V_H区包含含于SEQ ID NO:42所示V_H内的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3，并且V_L区包含含于SEQ ID NO:43所示V_L内的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中，V_H区包含含于SEQ ID NO:77所示V_H内的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3，并且V_L区包含含于SEQ ID NO:78所示V_L内的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中，V_H区包含含于SEQ ID NO:79所示V_H内的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3，并且V_L区包含含于SEQ ID NO:80所示V_L内的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中，V_H区包含含于SEQ ID NO:81所示V_H内的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3，并且V_L区包含含于SEQ ID NO:82所示V_L内的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中，V_H区包含含于SEQ ID NO:83所示V_H内的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3，并且V_L区包含含于SEQ ID NO:84所示V_L内的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些

实施方案中，V_H区包含含于SEQ ID NO:85所示V_H内的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3，并且V_L区包含含于SEQ ID NO:86所示V_L内的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中，V_H区包含含于SEQ ID NO:87所示V_H内的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3，并且V_L区包含含于SEQ ID NO:88所示V_L内的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中，V_H区包含含于SEQ ID NO:89所示V_H内的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3，并且V_L区包含含于SEQ ID NO:90所示V_L内的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中，V_H区包含含于SEQ ID NO:91所示V_H内的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3，并且V_L区包含含于SEQ ID NO:92所示V_L内的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中，V_H区包含含于SEQ ID NO:93所示V_H内的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3，并且V_L区包含含于SEQ ID NO:94所示V_L内的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中，V_H区包含含于SEQ ID NO:95所示V_H内的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3，并且V_L区包含含于SEQ ID NO:96所示V_L内的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中，V_H区包含含于SEQ ID NO:97所示V_H内的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3，并且V_L区包含含于SEQ ID NO:98所示V_L内的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中，V_H区包含含于SEQ ID NO:99所示V_H内的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3，并且V_L区包含含于SEQ ID NO:100所示V_L内的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中，V_H区包含含于SEQ ID NO:101所示V_H内的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3，并且V_L区包含含于SEQ ID NO:102所示V_L内的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中，V_H区包含含于SEQ ID NO:103所示V_H内的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3，并且V_L区包含含于SEQ ID NO:104所示V_L内的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中，V_H区包含含于SEQ ID NO:105所示V_H内的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3，并且V_L区包含含于SEQ ID NO:106所示V_L内的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中，V_H区包含含于SEQ ID NO:107所示V_H内的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3，并且V_L区包含含于SEQ ID NO:106所示V_L内的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中，V_H区包含含于SEQ ID NO:30所示V_H内的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3，并且V_L区包含含于SEQ ID NO:108所示V_L内的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中，V_H区包含含于SEQ ID NO:109所示V_H内的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3，并且V_L区包含含于SEQ ID NO:110所示V_L内的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中，V_H区包含含于SEQ ID NO:111所示V_H内的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3，并且V_L区包含含于SEQ ID NO:112所示V_L内的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。

[0327] 在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:30中所示的V_H和SEQ ID NO:31中所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:32中所示的V_H和SEQ ID NO:33中所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:34中所示的V_H和SEQ ID NO:35中所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:36中所示的V_H和SEQ ID NO:37中所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:38所示的V_H和SEQ ID NO:39所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:40中所示的V_H和SEQ ID NO:41中所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:42中所示的V_H和SEQ ID NO:43中所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:77中所示的V_H和SEQ ID NO:78中所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:79中所示的V_H和SEQ ID NO:80中所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:81中所示的V_H和SEQ ID NO:82中所示的V_L。在一些实施方案中，抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:83中所示的V_H和SEQ ID NO:84中所示的V_L。在一些实

施方案中,抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:85中所示的V_H和SEQ ID NO:86中所示的V_L。在一些实施方案中,抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:87中所示的V_H和SEQ ID NO:88中所示的V_L。在一些实施方案中,抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:89中所示的V_H和SEQ ID NO:90中所示的V_L。在一些实施方案中,抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:91中所示的V_H和SEQ ID NO:92中所示的V_L。在一些实施方案中,抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:93中所示的V_H和SEQ ID NO:94中所示的V_L。在一些实施方案中,抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:95中所示的V_H和SEQ ID NO:96中所示的V_L。在一些实施方案中,抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:97中所示的V_H和SEQ ID NO:98中所示的V_L。在一些实施方案中,抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:99中所示的V_H和SEQ ID NO:100中所示的V_L。在一些实施方案中,抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:101中所示的V_H和SEQ ID NO:102中所示的V_L。在一些实施方案中,抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:103中所示的V_H和SEQ ID NO:104中所示的V_L。在一些实施方案中,抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:105中所示的V_H和SEQ ID NO:106中所示的V_L。在一些实施方案中,抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:107中所示的V_H和SEQ ID NO:106中所示的V_L。在一些实施方案中,抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:30中所示的V_H和SEQ ID NO:108中所示的V_L。在一些实施方案中,抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:109中所示的V_H和SEQ ID NO:110中所示的V_L。在一些实施方案中,抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:111中所示的V_H和SEQ ID NO:112中所示的V_L。在一些实施方案中,抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:47中所示的V_H和SEQ ID NO:48中所示的V_L。在一些实施方案中,抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:49中所示的V_H和SEQ ID NO:50中所示的V_L。在一些实施方案中,抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:51中所示的V_H和SEQ ID NO:52中所示的V_L。在一些实施方案中,抗原结合结构域(如scFv)含有SEQ ID NO:53中所示的V_H和SEQ ID NO:54中所示的V_L。在一些实施方案中,V_H或V_L具有展现出与任何前述V_H或V_L序列至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高序列同一性并且保留与BCMA结合的氨基酸序列。在一些实施方案中,V_H区位于V_L区的氨基末端。在一些实施方案中,V_H区位于V_L区的羧基末端。在一些实施方案中,可变重链和可变轻链通过接头连接。在一些实施方案中,接头如SEQ ID NO:70、72、73、74或55所示。

[0328] 在一些实施方案中,抗体是包括一个或多个接头的抗原结合片段(如scFv),所述一个或多个接头连接两个抗体结构域或区域(如重链可变(V_H)区和轻链可变(V_L)区)。因此,抗体包括单链抗体片段,如scFv和双抗体,特别是人单链抗体片段,通常包含连接两个抗体结构域或区域(如V_H和V_L区)的一个或多个接头。接头通常是肽接头,例如柔性和/或可溶性肽接头,例如富含甘氨酸和丝氨酸的一种肽接头。接头包括富含甘氨酸和丝氨酸和/或在一些情况下苏氨酸的那些接头。在一些实施方案中,接头还包括带电荷的残基(如赖氨酸和/或谷氨酸),其可以改善溶解性。在一些实施方案中,接头还包括一个或多个脯氨酸。

[0329] 在一些方面,富含甘氨酸和丝氨酸(和/或苏氨酸)的接头包括至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的此类氨基酸。在一些实施方案中,它们包括至少或至少约50%、55%、60%、70%或75%的甘氨酸、丝氨酸和/或苏氨酸。在一些实施方案中,接头基本上完全由甘氨酸、丝氨酸和/或苏氨酸组成。接头的长度通常在约5个与约50个氨基酸之间,通常在为或约10个与为或约30个之间,例如10个、11个、12个、

13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个或30个，并且在一些例子中长度在10个与25个氨基酸之间。示例性接头包括具有各种数量的序列GGGGS(4GS;SEQ ID NO:19)或GGGS(3GS;SEQ ID NO:71)的重复的接头，例如在这样的序列的2个、3个、4个和5个重复之间。示例性接头包括具有SEQ ID NO:72(GGGGSGGGGSGGGGS)、SEQ ID NO:55(ASGGGGSGGRASGGGGS)、SEQ ID NO:73(GSTSGSGKPGSGEGSTKG)或SEQ ID NO:74(SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA)中所示的序列或由其组成的那些。

[0330] 在一些实施方案中，抗BCMA CAR中的抗原结合结构域，如scFv，包含V_H和V_L区。在一些实施方案中，所述V_H区包含SEQ ID NO:56中所示的CDR-H1、SEQ ID NO:57中所示的CDR-H2和SEQ ID NO:58中所示的CDR-H3，并且所述V_L区包含SEQ ID NO:59中所示的CDR-L1、SEQ ID NO:60中所示的CDR-L2和SEQ ID NO:61中所示的CDR-H3。在一些实施方案中，所述V_H区具有SEQ ID NO:36中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:36至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％序列同一性的氨基酸序列，并且所述V_L区具有SEQ ID NO:37中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:37至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述V_H区具有SEQ ID NO:36中所示的氨基酸序列，并且所述V_L区具有SEQ ID NO:37中所示的氨基酸序列。在一些实施方案中，V_H区位于V_L区的氨基末端。在一些实施方案中，V_H区位于V_L区的羧基末端。在一些实施方案中，所述抗原结合结构域是具有SEQ ID NO:180中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:180至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％序列同一性的氨基酸序列的scFv。在特定实施方案中，上述抗原结合结构域中的任一个结合BCMA。

[0331] 在一些实施方案中，抗BCMA CAR中的抗原结合结构域，如scFv，包含V_H和V_L区。在一些实施方案中，所述V_H区包含SEQ ID NO:62中所示的CDR-H1、SEQ ID NO:63中所示的CDR-H2和SEQ ID NO:64中所示的CDR-H3，并且所述V_L区包含SEQ ID NO:65中所示的CDR-L1、SEQ ID NO:66中所示的CDR-L2和SEQ ID NO:67中所示的CDR-H3。在一些实施方案中，所述V_H区具有SEQ ID NO:30中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:30至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％序列同一性的氨基酸序列，并且所述V_L区具有SEQ ID NO:31中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:31至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述V_H区具有SEQ ID NO:30中所示的氨基酸序列，并且所述V_L区具有SEQ ID NO:31中所示的氨基酸序列。在一些实施方案中，V_H区位于V_L区的氨基末端。在一些实施方案中，V_H区位于V_L区的羧基末端。在一些实施方案中，所述抗原结合结构域是具有SEQ ID NO:68中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:68至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％序列同一性的氨基酸序列的scFv。在特定实施方案中，上述抗原结合结构域中的任一个结合BCMA。

[0332] 在一些实施方案中，重组受体(如CAR)，例如重组受体(例如CAR)的抗体部分还包括间隔子，所述间隔子可以是或包括免疫球蛋白恒定区的至少一部分或其变体或经修饰形

式，例如铰链区(例如，IgG4铰链区、IgG1铰链区)、C_H1/C_L和/或Fc区。在一些实施方案中，重组受体还包含间隔子和/或铰链区。在一些实施方案中，恒定区或部分是人IgG如IgG4或IgG1的。在一些方面，恒定区的所述部分用作抗原识别组分(例如，scFv)与跨膜结构域之间的间隔子区。与不存在间隔子的情况下相比，间隔子的长度可以提供抗原结合后增强的细胞反应性。

[0333] 示例性间隔子(例如，铰链区)包括国际专利申请公开号WO 2014031687中所述的那些。在一些例子中，间隔子的长度为或为约12个氨基酸或者长度不超过12个氨基酸。示例性间隔子包括具有至少约10至229个氨基酸、约10至200个氨基酸、约10至175个氨基酸、约10至150个氨基酸、约10至125个氨基酸、约10至100个氨基酸、约10至75个氨基酸、约10至50个氨基酸，约10至40个氨基酸、约10至30个氨基酸、约10至20个氨基酸或约10至15个氨基酸(并且包括任何列出的范围的端点之间的任何整数)的那些。在一些实施方案中，间隔子区具有约12个或更少的氨基酸、约119个或更少的氨基酸或约229个或更少的氨基酸。在一些实施方案中，间隔子是具有至少特定长度的间隔子，例如具有至少100个氨基酸的长度，例如至少110个、125个、130个、135个、140个、145个、150个、160个、170个、180个、190个、200个、210个、220个、230个、240个或250个氨基酸的长度。示例性间隔子包括单独的IgG4铰链、与C_H2和C_H3结构域连接的IgG4铰链或与C_H3结构域连接的IgG4铰链。示例性间隔子包括单独的IgG4铰链、与C_H2和C_H3结构域连接的IgG4铰链或与C_H3结构域连接的IgG4铰链。示例性间隔子包括但不限于以下中所述的那些：Hudecek等人，Clin.Cancer Res.，19:3153(2013)；Hudecek等人(2015)Cancer Immunol Res.3(2):125-135；国际专利申请公开号WO 2014031687、美国专利号8,822,647或公开申请号US 2014/0271635。在一些实施方案中，间隔子包括免疫球蛋白铰链区、C_H2区和C_H3区的序列。在一些实施方案中，铰链、C_H2和C_H3中的一个或多个全部或部分源自IgG4或IgG2。在一些情况下，所述铰链、C_H2和C_H3源自IgG4。在一些方面，所述铰链、C_H2和C_H3中的一个或多个是嵌合的并且含有源自IgG4和IgG2的序列。在一些例子中，间隔子含有IgG4/2嵌合铰链、IgG2/4C_H2区、和IgG4 C_H3区。

[0334] 在一些实施方案中，可以是免疫球蛋白的恒定区或其一部分的间隔子是人IgG(如IgG4或IgG1)的。在一些实施方案中，间隔子具有序列ESKYGPPCPPCP(在SEQ ID NO:1中列出)。在一些实施方案中，间隔子具有SEQ ID NO:3中所示的序列。在一些实施方案中，间隔子具有SEQ ID NO:4中所示的序列。在一些实施方案中，编码的间隔子是或含有SEQ ID NO:29中所示的序列。在一些实施方案中，恒定区或部分是IgD的。在一些实施方案中，间隔子具有SEQ ID NO:5中所示的序列。在一些实施方案中，间隔子具有SEQ ID NO:125中所示的序列。

[0335] 在一些实施方案中，间隔子可以全部或部分源自IgG4和/或IgG2，并且可以含有突变，例如在一个或多个结构域中的一个或多个单氨基酸突变。在一些例子中，氨基酸修饰是在IgG4的铰链区中脯氨酸(P)对丝氨酸(S)的取代。在一些实施方案中，氨基酸修饰是减少糖基化异质性的谷氨酰胺(Q)对天冬酰胺(N)的取代，例如全长IgG4Fc序列C_H2区中位置177处的N177Q突变、或在全长IgG4 Fc序列CH2区中位置176处的N176Q。

[0336] 在一些实施方案中，所述间隔子可以具有这样的长度，与不存在所述间隔子和/或存在不同间隔子(如仅长度不同的间隔子)的情况相比，所述长度在抗原结合后提供增加的细胞反应性。在一些实施方案中，所述间隔子具有至少100个氨基酸的长度，诸如至少110、

125、130、135、140、145、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240或250个氨基酸的长度。在一些例子中，间隔子具有为或约12个氨基酸的长度或者具有不超过12个氨基酸的长度。示例性间隔子包括具有至少约10至300个氨基酸、约10至200个氨基酸、约50至175个氨基酸、约50至150个氨基酸、约10至125个氨基酸、约50至100个氨基酸、约100至300个氨基酸、约100至250个氨基酸、约125至250个氨基酸或约200至250个氨基酸(并且包括任何列出的范围的端点之间的任何整数)的那些。在一些实施方案中，所述间隔子或间隔子区域具有至少约12个氨基酸、至少约119个氨基酸、至少约125个氨基酸、至少约200个氨基酸、或至少约220个氨基酸或至少约225个氨基酸的长度。

[0337] 在一些实施方案中，所述间隔子具有125至300个氨基酸的长度、125至250个氨基酸的长度、125至230个氨基酸的长度、125至200个氨基酸的长度、125至180个氨基酸的长度、125至150个氨基酸的长度、150至300个氨基酸的长度、150至250个氨基酸的长度、150至230个氨基酸的长度、150至200个氨基酸的长度、150至180个氨基酸的长度、180至300个氨基酸的长度、180至250个氨基酸的长度、180至230个氨基酸的长度、180至200个氨基酸的长度、200至300个氨基酸的长度、200至250个氨基酸的长度、200至230个氨基酸的长度、230至300个氨基酸的长度、230至250个氨基酸的长度或250至300个氨基酸的长度。在一些实施方案中，所述间隔子具有至少或至少约或者具有或具有约130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、221、222、223、224、225、226、227、228或229个氨基酸的长度或者任何前述值之间的长度。

[0338] 示例性间隔子包括含有免疫球蛋白恒定区的一个或多个部分的那些，如含有Ig铰链(如IgG铰链结构域)的那些。在一些方面，所述间隔子包括单独的IgG铰链、与C_H2和C_H3结构域中的一个或多个连接的IgG铰链或者与C_H3结构域连接的IgG铰链。在一些实施方案中，IgG铰链、C_H2和/或C_H3可以全部或部分源自IgG4或IgG2。在一些实施方案中，所述间隔子可以是含有源自IgG4、IgG2和/或IgG2和IgG4的铰链、C_H2和/或C_H3序列中的一种或多种的嵌合多肽。在一些实施方案中，所述铰链区包含IgG4铰链区和/或IgG2铰链区的全部或一部分，其中IgG4铰链区任选地是人IgG4铰链区，并且IgG2铰链区任选地是人IgG2铰链区；C_H2区包含IgG4 C_H2区和/或IgG2 C_H2区的全部或一部分，其中IgG4 C_H2区任选地是人IgG4 C_H2区，并且IgG2 C_H2区任选地是人IgG2 C_H2区；和/或C_H3区包含IgG4C_H3区和/或IgG2 C_H3区的全部或一部分，其中IgG4 C_H3区任选地是人IgG4 C_H3区，并且IgG2 C_H3区任选地是人IgG2 C_H3区。在一些实施方案中，所述铰链C_H2和C_H3包含来自IgG4的铰链区C_H2和C_H3中的每一个的全部或一部分。在一些实施方案中，所述铰链区是嵌合的并且包含来自人IgG4和人IgG2的铰链区；所述C_H2区是嵌合的并且包含来自人IgG4和人IgG2的C_H2区；和/或所述C_H3区是嵌合的并且包含来自人IgG4和人IgG2的C_H3区。在一些实施方案中，所述间隔子包含IgG4/2嵌合铰链或含有与人IgG4铰链区相比的至少一个氨基酸替代的经修饰的IgG4铰链；人IgG2/4嵌合C_H2区；和人IgG4 C_H3区。

[0339] 在一些实施方案中，间隔子可以全部或部分源自IgG4和/或IgG2，并且可以含有突变，例如在一个或多个结构域中的一个或多个单氨基酸突变。在一些例子中，氨基酸修饰是在IgG4的铰链区中脯氨酸(P)对丝氨酸(S)的取代。在一些实施方案中，氨基酸修饰是用谷氨酰胺(Q)取代天冬酰胺(N)以降低糖基化异质性，如SEQ ID NO:182所示全长IgG4 Fc序列的C_H2区中的位置177处的N177Q突变，或者SEQ ID NO:181所示全长IgG2 Fc序列的C_H2区中

的位置176处的N176Q。在一些实施方案中，间隔子是或包含IgG4/2嵌合铰链或经修饰的IgG4铰链；IgG2/4嵌合C_H2区；和IgG4 C_H3区，并且任选地具有约228个氨基酸的长度；或SEQ ID NO:29中所示的间隔子。在一些实施方案中，所述间隔子包含氨基酸序列

ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN

WYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS

SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP

ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK(SEQ ID NO:29)

[0340] 在一些实施方案中，所述间隔子由已针对密码子表达和/或消除剪接位点(如隐秘的剪接位点)进行优化的多核苷酸编码的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述间隔子的编码序列包含SEQ ID NO:183中所示的核酸序列。在一些实施方案中，所述间隔子的编码序列包含SEQ ID NO:179中所示的核酸序列。

[0341] 其他示例性间隔子区包括源自CD8a、CD28、CTLA4、PD-1或Fcγ RIIIa的铰链区。在一些实施方案中，间隔子含有CD8a、CD28、CTLA4、PD-1或Fcγ RIIIa的截短的细胞外结构域或铰链区。在一些实施方案中，间隔子是截短的CD28铰链区。在一些实施方案中，短的寡肽或多肽接头(例如，长度在2与10个之间的氨基酸的接头，如含有丙氨酸或者丙氨酸和精氨酸的接头，例如丙氨酸三联体(AAA)或RAAA(SEQ ID NO:46))是存在的并形成在scFv与CAR的间隔子区之间的连接。

[0342] 在一些实施方案中，间隔子源自CD28。在一些实施方案中，间隔子是CD28铰链。在一些实施方案中，间隔子具有SEQ ID NO:114中所示的序列。在一些实施方案中，间隔子具有SEQ ID NO:116中所示的序列。

[0343] 在一些实施方案中，间隔子源自CD8。在一些实施方案中，间隔子是CD8铰链序列。在一些实施方案中，间隔子具有SEQ ID NO:117中所示的序列。在一些实施方案中，间隔子具有SEQ ID NO:118中所示的序列。在一些实施方案中，间隔子具有SEQ ID NO:119中所示的序列。

[0344] 在一些实施方案中，间隔子源自CTLA-4。在一些实施方案中，间隔子是CD28铰链。在一些实施方案中，间隔子具有SEQ ID NO:120中所示的序列。

[0345] 在一些实施方案中，间隔子源自PD-1。在一些实施方案中，间隔子是PD-1铰链。在一些实施方案中，间隔子具有SEQ ID NO:122中所示的序列。

[0346] 在一些实施方案中，间隔子源自Fc(γ)RIIIa。在一些实施方案中，间隔子是Fc(γ)RIIIa铰链。在一些实施方案中，间隔子具有SEQ ID NO:124中所示的序列。

[0347] 在一些实施方案中，间隔子具有展现出与SEQ ID NO:1、3、4、5、29、114、116、117、118、119、120、122、124或125中任一个至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高序列同一性的氨基酸序列。

[0348] 这个抗原识别结构域通常与一种或多种细胞内信号传导组分(如模拟通过抗原受体复合物(如TCR复合物)(在CAR的情况下)进行刺激和/或激活和/或经由另一种细胞表面受体传导信号的信号传导组分)连接。因此，在一些实施方案中，抗原结合组分(例如，抗体)连接至一个或多个跨膜和细胞内信号传导结构域。在一些实施方案中，所述跨膜结构域与细胞外结构域融合。在一个实施方案中，使用天然地与受体(例如CAR)中的结构域之一相关

的跨膜结构域。在一些情形中，通过氨基酸取代选择或修饰所述跨膜结构域以避免此类结构域与相同或不同表面膜蛋白的跨膜结构域结合，以最小化与所述受体复合物的其他成员的相互作用。

[0349] 在一些实施方案中，跨膜结构域源自天然或合成来源。当来源是天然的时，在一些方面，所述结构域可以源自任何膜结合蛋白或跨膜蛋白。跨膜区包括源自以下项的那些跨膜区(即，包含以下项的至少一个或多个跨膜区)：T细胞受体的α、β或ζ链，CD28，CD3ε，CD45，CD4，CD5，CD8，CD8a，CD9，CD16，CD22，CD33，CD37，CD64，CD80，CD86，CD134，CD137(4-1BB)，CD154，CTLA-4或PD-1。可替代地，在一些实施方案中，跨膜结构域是合成的。在一些方面，合成跨膜结构域主要包含疏水性残基，例如亮氨酸和缬氨酸。在一些方面，将在合成跨膜结构域的每个末端发现苯丙氨酸、色氨酸和缬氨酸的三联体。在一些实施方案中，所述连接是通过接头、间隔子和/或一个或多个跨膜结构域来实现。跨膜结构域的示例性序列是或包含SEQ ID NO:8、115、121、123、44、45、115或178中所示的序列。

[0350] 在一些实施方案中，跨膜结构域是来自CD8的跨膜结构域。在一些实施方案中，跨膜结构域具有SEQ ID NO:44中所示的序列。在一些实施方案中，跨膜结构域具有SEQ ID NO:45中所示的序列。在一些实施方案中，跨膜结构域具有SEQ ID NO:115中所示的序列。在一些实施方案中，跨膜结构域具有SEQ ID NO:178中所示的序列。

[0351] 细胞内信号传导结构域包括模拟或接近以下的那些：通过天然抗原受体的信号、通过这种受体与共刺激受体的组合的信号、和/或仅通过共刺激受体的信号。在一些实施方案中，短的寡肽或多肽接头(例如，长度在2与10个之间的氨基酸的接头，如含有甘氨酸和丝氨酸的接头，例如甘氨酸-丝氨酸双联体)存在并形成CAR的跨膜结构域与胞质信号传导结构域之间的连接。

[0352] 受体(例如，CAR)通常包括至少一种或多种细胞内信号传导组分。在一些实施方案中，受体包括TCR复合物的细胞内组分，例如介导T细胞刺激和/或激活和细胞毒性的TCR CD3链，例如，CD3ζ链。因此，在一些方面，所述抗原结合部分连接至一个或多个细胞信号传导模块。在一些实施方案中，细胞信号传导模块包括CD3跨膜结构域、CD3细胞内信号传导结构域和/或其他CD跨膜结构域。在一些实施方案中，受体(例如，CAR)还包括一种或多种其他分子(如Fc受体γ、CD8、CD4、CD25或CD16)的一部分。例如，在一些方面，CAR或其他嵌合受体包括CD3-zeta(CD3-ζ)或Fc受体γ与CD8、CD4、CD25或CD16之间的嵌合分子。

[0353] 在一些实施方案中，在连接CAR或其他嵌合受体后，受体的胞质结构域或细胞内信号传导结构域刺激和/或激活免疫细胞(例如，被工程化以表达CAR的T细胞)的至少一种正常效应子功能或反应。例如，在一些情境下，CAR诱导T细胞的功能，如细胞溶解活性或T辅助活性，如细胞因子或其他因子的分泌。在一些实施方案中，使用抗原受体组分或共刺激分子的细胞内信号传导结构域的截短部分(例如，如果其转导效应子功能信号的话)代替完整的免疫刺激链。在一些实施方案中，所述一个或多个细胞内信号传导结构域包括T细胞受体(TCR)的胞质序列，并且在一些方面还包括共受体(其在天然背景下与此类受体并行起作用以在抗原受体接合后启动信号转导)和/或此类分子的任何衍生物或变体的那些，和/或具有相同功能能力的任何合成序列。

[0354] 在天然TCR的情境下，完全激活通常不仅需要通过TCR进行信号传导，还需要共刺激信号。因此，在一些实施方案中，为了促进完全激活，用于生成次级或共刺激信号的组分

也被包括在所述CAR中。在其他实施方案中,所述CAR不包括用于生成共刺激信号的组分。在一些方面,另外的CAR在同一细胞中表达,并且提供用于生成次级或共刺激信号的组分。

[0355] 在一些方面,将T细胞刺激和/或激活描述为由两个类别的胞质信号传导序列来介导:通过TCR启动抗原依赖性初级刺激和/或激活的那些序列(初级胞质信号传导区域、结构域或序列)以及以非抗原依赖性方式作用以提供次级或共刺激信号的那些序列(次级胞质信号传导区域、结构域或序列)。在一些方面,CAR包括此类信号传导组分中的一种或两种。

[0356] 在一些方面,所述CAR包括调节所述TCR复合物的初级激活的初级胞质信号传导区域、结构域或序列。以刺激方式起作用的初级胞质信号传导区域、结构域或序列可以含有信号传导基序(其被称为基于免疫受体酪氨酸的激活基序或ITAM)。含有ITAM的初级胞质信号传导序列的例子包括源自以下的那些:TCRζ、FcRγ、FcRβ、CD3γ、CD3δ、CD3ε、CD8、CD22、CD79a、CD79b和CD66d。在一些实施方案中,所述CAR中的胞质信号传导分子含有源自CD3ζ的胞质信号传导结构域、其部分或序列。在一些实施方案中,CAR包括共刺激受体(例如CD28、4-1BB、OX40(CD134)、CD27、DAP10、DAP12、ICOS和/或其他共刺激受体)的信号传导区域和/或跨膜部分。在一些方面,相同的CAR包括初级胞质信号传导区域和共刺激信号传导组分。

[0357] 在一些实施方案中,一种或多种不同的重组受体可以含有一个或多个不同的细胞内信号传导区域或结构域。在一些实施方案中,初级胞质信号传导区域被包括于一个CAR内,而共刺激组分由另一种受体(例如,识别另一种抗原的另一种CAR)提供。在一些实施方案中,CAR包括在同一细胞上表达的激活或刺激CAR和共刺激CAR(参见WO2014/055668)。

[0358] 在一些方面,细胞包括一种或多种刺激或激活CAR和/或共刺激CAR。在一些实施方案中,细胞还包括抑制性CAR(iCAR,参见Fedorov等人,Sci.Transl.Medicine,5(215)(2013)),如识别除了与疾病或病症相关和/或对所述疾病或病症具特异性的抗原以外的抗原的CAR,由此通过靶向疾病的CAR递送的激活信号由于抑制性CAR与其配体的结合而有所减小或被抑制,例如以减小脱靶效应。

[0359] 在某些实施方案中,细胞内信号传导结构域包含与CD3(例如,CD3-ζ)细胞内结构域连接的CD28跨膜和信号传导结构域。在一些实施方案中,细胞内信号传导结构域包含连接至CD3ζ细胞内结构域的嵌合CD28和CD137(4-1BB,TNFRSF9)共刺激结构域。

[0360] 在一些实施方案中,CAR在胞质部分中包含一个或多个(例如两个或更多个)共刺激结构域和初级胞质信号传导区域。示例性CAR包括CD3-ζ、CD28、CD137(4-1BB)、OX40(CD134)、CD27、DAP10、DAP12、NKG2D和/或ICOS的细胞内组分,如一个或多个细胞内信号传导区或结构域。在一些实施方案中,嵌合抗原受体含有T细胞共刺激分子的细胞内信号传导区域或结构域,例如来自CD28、CD137(4-1BB)、OX40(CD134)、CD27、DAP10、DAP12、NKG2D和/或ICOS,在一些情况下,在跨膜结构域与细胞内信号传导区域或结构域之间。在一些方面,T细胞共刺激分子是CD28、CD137(4-1BB)、OX40(CD134)、CD27、DAP10、DAP12、NKG2D和/或ICOS中的一种或多种。

[0361] 在一些情况下,CAR被称为第一代、第二代和/或第三代CAR。在一些方面,第一代CAR是在抗原结合后仅提供CD3链诱导的信号的CAR;在一些方面,第二代CAR是提供这种信号和共刺激信号的CAR,例如包括来自共刺激受体(如CD28或CD137)的细胞内信号传导结构域的CAR;在一些方面,第三代CAR是包括不同共刺激受体的多个共刺激结构域的CAR。

[0362] 在一些实施方案中,嵌合抗原受体包括含有抗体或抗体片段的细胞外部分。在一

些方面，嵌合抗原受体包括含有抗体或片段的细胞外部分和细胞内信号传导结构域。在一些实施方案中，抗体或片段包括scFv，并且细胞内结构域含有ITAM。在一些方面，细胞内信号传导结构域包括CD3-ζ(CD3ζ)链的ζ链的信号传导结构域。在一些实施方案中，嵌合抗原受体包括连接细胞外结构域和细胞内信号传导结构域的跨膜结构域。在一些方面，跨膜结构域含有CD28的跨膜部分。在一些实施方案中，嵌合抗原受体含有T细胞共刺激分子的细胞内结构域。细胞外结构域和跨膜结构域可以直接或间接连接。在一些实施方案中，所述细胞外结构域和跨膜通过间隔子(如本文描述的任何间隔子)连接。在一些实施方案中，受体含有衍生出跨膜结构域的分子的细胞外部分，如CD28细胞外部分。在一些实施方案中，嵌合抗原受体含有源自T细胞共刺激分子的细胞内结构域或其功能变体，如位于跨膜结构域与细胞内信号传导结构域之间。在一些方面，T细胞共刺激分子是CD28或4-1BB。

[0363] 例如，在一些实施方案中，CAR含有抗体(例如抗体片段)、是或含有CD28的跨膜部分或其功能变体的跨膜结构域、以及含有CD28的信号传导部分或其功能变体和CD3ζ的信号传导部分或其功能变体的细胞内信号传导结构域。在一些实施方案中，CAR含有抗体(例如抗体片段)、是或含有CD28的跨膜部分或其功能变体的跨膜结构域、以及含有4-1BB的信号传导部分或其功能变体和CD3ζ的信号传导部分或其功能变体的细胞内信号传导结构域。在一些此类实施方案中，受体还包括间隔子，其含有Ig分子(如人Ig分子)的一部分，如Ig铰链，例如IgG4铰链，如仅铰链间隔子。

[0364] 在一些实施方案中，重组受体(例如，CAR)的跨膜结构域是或包括人CD28(例如，登录号P10747.1)或CD8a(登录号P01732.1)的跨膜结构域或其变体，如包含SEQ ID NO:8、115、44或45所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:8、115、44或45至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更高序列同一性的氨基酸序列的跨膜结构域；在一些实施方案中，重组受体的含有跨膜结构域的部分包含SEQ ID NO:9所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:9具有至少或至少约85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更高序列同一性的氨基酸序列。

[0365] 在一些实施方案中，重组受体(例如，CAR)的一种或多种细胞内信号传导组分含有人CD28的细胞内共刺激信号传导结构域或其功能变体或部分，如在天然CD28蛋白的位置186-187具有LL至GG取代的结构域。例如，细胞内信号传导结构域可以包含SEQ ID NO:10或11中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:10或11至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更高的序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，共刺激信号传导结构域示于SEQ ID NO:10中。在一些实施方案中，共刺激信号传导结构域示于SEQ ID NO:11中。

[0366] 在一些实施方案中，重组受体(例如，CAR)的一种或多种细胞内信号传导组分含有人4-1BB的细胞内共刺激信号传导结构域或其功能变体或部分。在一些实施方案中，细胞内结构域包含4-1BB(例如，登录号Q07011.1)的细胞内共刺激信号传导结构域或其功能变体或部分，如SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列或展现与SEQ ID NO:12至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更高序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，共刺激信号传导结构域示于SEQ ID NO:12中。

[0367] 在一些实施方案中，重组受体(例如，CAR)的细胞内信号传导结构域包含人CD3ζ刺

激信号传导结构域或其功能变体，如人CD3ζ的亚型3(登录号P20963.2)的112个AA的胞质结构域或如美国专利号7,446,190或美国专利号8,911,993中所述的CD3ζ信号传导结构域。例如，在一些实施方案中，细胞内信号传导结构域包含SEQ ID NO:13、14或15所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:13、14或15至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更高的序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，CD3ζ信号传导结构域示于SEQ ID NO:13中。在一些实施方案中，CD3ζ信号传导结构域示于SEQ ID NO:14中。在一些实施方案中，CD3ζ信号传导结构域示于SEQ ID NO:15中。

[0368] 在一些方面，间隔子仅含有IgG的铰链区，如仅IgG4或IgG1的铰链，如SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:125中所示的仅铰链间隔子。在其他实施方案中，间隔子是或含有任选地连接至CH2和/或CH3结构域的Ig铰链，例如IgG4源铰链。在一些实施方案中，间隔子是连接至CH2和CH3结构域的Ig铰链，例如IgG4铰链，如SEQ ID NO:4中所示。在一些实施方案中，间隔子是仅连接至CH3结构域的Ig铰链，例如IgG4铰链，如SEQ ID NO:3中所示。在一些实施方案中，间隔子是或包含富甘氨酸-丝氨酸的序列或其他柔性接头，如已知的柔性接头。在一些实施方案中，间隔子是CD8a铰链，如SEQ ID NO:117-119中任一个所示；FcγRIIIa铰链，如SEQ ID NO:124中所示；CTLA4铰链，如SEQ ID NO:120中所示；或PD-1铰链，如SEQ ID NO:122中所示。

[0369] 例如，在一些实施方案中，CAR包括抗体(如抗体片段，如scFv)、间隔子(如含有免疫球蛋白分子的一部分(如铰链区和/或重链分子的一个或多个恒定区)的间隔子，如含有Ig铰链的间隔子)、含有CD28衍生的跨膜结构域的全部或部分的跨膜结构域、CD28衍生的细胞内信号传导结构域和CD3ζ信号传导结构域。此类序列可以包括如本文所述的任何序列。在一些实施方案中，CAR具有SEQ ID NO:161中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:161至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％或至少99％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，CAR具有SEQ ID NO:161中所示的序列。在一些实施方案中，CAR包括抗体或片段(如scFv)、间隔子(如任何含Ig铰链的间隔子)、CD28衍生的跨膜结构域、4-1BB衍生的细胞内信号传导结构域和CD3ζ衍生的信号传导结构域。此类序列可以包括如本文所述的任何序列。在一些实施方案中，CAR具有SEQ ID NO:160中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:160至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％或至少99％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，CAR具有SEQ ID NO:160中所示的序列。在一些实施方案中，CAR由SEQ ID NO:69中所示的核苷酸序列编码。

[0370] 在一些实施方案中，CAR包括抗体(如抗体片段，如scFv)、间隔子(如含有CD8铰链的间隔子)、含有CD28衍生的跨膜结构域的全部或部分的跨膜结构域、4-1BB衍生的细胞内信号传导结构域和CD3ζ信号传导结构域。此类序列可以包括如本文所述的任何序列。在一些实施方案中，CAR具有SEQ ID NO:152中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:152至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％或至少99％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，CAR具有SEQ ID NO:152中所示的序列。在一些实施方案中，CAR具有SEQ ID NO:168中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:168至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％或至少99％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，CAR具有SEQ

ID NO:168中所示的序列。在一些实施方案中,CAR具有SEQ ID NO:171中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:171至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,CAR具有SEQ ID NO:171中所示的序列。

[0371] 由施用于受试者的细胞表达的重组受体(如CAR)通常识别或特异性结合至在所治疗的疾病或病症或其细胞中表达、与所治疗的疾病或病症或其细胞相关和/或为所治疗的疾病或病症或其细胞所特有的分子。在与分子例如抗原特异性结合后,受体通常将免疫刺激信号(如ITAM转导的信号)递送到细胞中,从而促进靶向所述疾病或病症的免疫应答。例如,在一些实施方案中,细胞表达CAR,其特异性结合由疾病或病症的细胞或组织表达的或与疾病或病症相关的抗原。非限制性示例性CAR序列示于SEQ ID NO:126-177的任一个中。

[0372] 在一些实施方案中,编码的CAR序列可以还包括将CAR引导或递送至表达CAR的细胞表面的信号序列或信号肽。在一些实施方案中,信号肽源自跨膜蛋白。在一些例子中,信号肽源自CD8a、CD33或IgG。示例性信号肽包括SEQ ID NO:21、75和76中所示的序列或其变体。

[0373] 在一些实施方案中,此类CAR构建体还包括例如CAR下游的T2A核糖体跳跃元件和/或tEGFR序列。

B.用于基因工程化的细胞和细胞的制备

[0374] 表达受体并通过所提供的方法施用的细胞包括工程化细胞。基因工程通常涉及将编码重组或工程化组分的核酸引入含有细胞的组合物中,如通过逆转录病毒转导、转染或转化。

[0375] 在一些实施方案中,核酸是异源的,即通常不存在于细胞或从细胞获得的样品中,如从另一种生物或细胞获得的核酸,例如,所述核酸通常不在被工程化的细胞和/或衍生这种细胞的生物中发现。在一些实施方案中,核酸不是天然存在的如自然界中未发现的核酸,包括包含编码来自多种不同细胞类型的各种结构域的核酸的嵌合组合的核酸。

[0376] 细胞通常是真核细胞,例如哺乳动物细胞,并且通常是人细胞。在一些实施方案中,所述细胞源自血液、骨髓、淋巴或淋巴器官,是免疫系统的细胞,如先天或适应性免疫的细胞,例如骨髓或淋巴细胞,包括淋巴细胞,通常为T细胞和/或NK细胞。其他示例性细胞包括干细胞,如多潜能干细胞和多能干细胞,包括诱导多能干细胞(iPSC)。细胞通常是原代细胞如直接从受试者分离和/或从受试者分离并冷冻的那些原代细胞。在一些实施方案中,细胞包括T细胞或其他细胞类型的一个或多个子集,如整个T细胞群、$CD4^+$细胞、$CD8^+$细胞及其亚群,如由以下各项所定义的那些亚群:功能、激活状态、成熟度、分化的可能性、扩增、再循环、定位和/或持久能力、抗原特异性、抗原受体类型、在特定器官或区室中的存在、标记或细胞因子分泌特征和/或分化程度。关于待治疗的受试者,细胞可以是同种异体的和/或自体的。所述方法包括现成的方法。在一些方面,如对于现有技术,所述细胞是多能的和/或多潜能的,如干细胞,如诱导多能干细胞(iPSC)。在一些实施方案中,所述方法包括从受试者分离细胞、制备、加工、培养和/或将它们工程化,并在冷冻保存之前或之后将它们重新引入同一受试者中。

[0377] T细胞和/或$CD4^+$和/或$CD8^+$ T细胞的亚型和亚群包括幼稚T(T_N)细胞、效应T细胞(T_{EFF})、记忆T细胞及其亚型(如干细胞记忆T(T_{SCM})、中枢记忆T(T_{CM})、效应记忆T(T_{EM})或终末

分化效应记忆T细胞)、肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)、未成熟T细胞、成熟T细胞、辅助T细胞、细胞毒性T细胞、粘膜相关恒定T(MAIT)细胞、天然存在和适应性调节T(Treg)细胞、辅助T细胞(如TH1细胞、TH2细胞、TH3细胞、TH17细胞、TH9细胞、TH22细胞、滤泡辅助T细胞)、α/βT细胞和δ/γT细胞。

[0378] 在一些实施方案中,所述细胞是自然杀伤(NK)细胞。在一些实施方案中,所述细胞是单核细胞或粒细胞,例如骨髓细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞、树突细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞和/或嗜碱性粒细胞。

[0379] 在一些实施方案中,所述细胞包括经由基因工程引入的一种或多种核酸,从而表达此类核酸的重组或基因工程化产物。在一些实施方案中,核酸是异源的,即通常不存在于细胞或从细胞获得的样品中,如从另一种生物或细胞获得的核酸,例如,所述核酸通常不在被工程化的细胞和/或衍生这种细胞的生物中发现。在一些实施方案中,核酸不是天然存在的如自然界中未发现的核酸,包括包含编码来自多种不同细胞类型的各种结构域的核酸的嵌合组合的核酸。

[0380] 在一些实施方案中,工程化细胞的制备包括一个或多个培养和/或制备步骤。用于引入编码转基因受体(如CAR)的核酸的细胞可以从样品(如生物样品,例如从受试者获得或源自受试者的生物样品)分离。在一些实施方案中,分离出细胞的受试者是患有疾病或病症或需要细胞疗法或将对其施用细胞疗法的受试者。在一些实施方案中,所述受试者是需要特定治疗性干预(如过继细胞疗法,其中细胞被分离、加工和/或工程化)的人。

[0381] 因此,在一些实施方案中,细胞是原代细胞,例如原代人细胞。样品包括直接取自受试者的组织、流体和其他样品,以及来自一个或多个加工步骤(如分离、离心、基因工程化(例如用病毒载体转导)、洗涤和/或孵育)的样品。所述生物样品可以是直接从生物来源获得的样品或经过加工的样品。生物样品包括但不限于体液(如血液、血浆、血清、脑脊液、滑液、尿液和汗液)、组织和器官样品,包括由其衍生的加工样品。

[0382] 在一些方面,细胞从其中衍生或分离的样品是血液或血液衍生的样品,或者是或源自单采术或白细胞单采术产物。示例性样品包括全血、外周血单个核细胞(PBMC)、白细胞、骨髓、胸腺、组织活检物、肿瘤、白血病、淋巴瘤、淋巴结、肠相关淋巴组织、粘膜相关淋巴组织、脾、其他淋巴组织、肝、肺、胃、肠、结肠、肾、胰腺、乳房、骨、前列腺、子宫颈、睾丸、卵巢、扁桃体或其他器官和/或由其衍生的细胞。在细胞疗法(例如,过继细胞疗法)的情境下,样品包括来自自体和同种异体来源的样品。

[0383] 在一些实施方案中,细胞源自细胞系,例如T细胞系。在一些实施方案中,细胞获得自异种来源,例如获得自小鼠、大鼠、非人灵长类动物和猪。

[0384] 在一些实施方案中,细胞的分离包括一个或多个制备和/或基于非亲和力的细胞分离步骤。在一些例子中,将细胞在存在一种或多种试剂的情况下洗涤、离心和/或孵育,例如以去除不需要的组分、针对所需组分进行富集、裂解或去除对特定试剂敏感的细胞。在一些例子中,基于一种或多种特性(如密度、粘附特性、尺寸、对特定组分的敏感性和/或抗性)分离细胞。

[0385] 在一些例子中,例如通过单采术或白细胞单采术获得来自受试者的循环血液的细胞。在一些方面,样品含有淋巴细胞,包括T细胞、单核细胞、粒细胞、B细胞、其他有核白细胞、红细胞和/或血小板,并且在一些方面含有除红细胞和血小板之外的细胞。

[0386] 在一些实施方案中，洗涤从受试者收集的血细胞以例如去除血浆级分，并将所述细胞置于适当缓冲液或介质中以用于后续的处理步骤。在一些实施方案中，用磷酸盐缓冲盐水(PBS)洗涤所述细胞。在一些实施方案中，所述洗涤溶液缺乏钙和/或镁和/或许多或所有二价阳离子。在一些方面，根据制造商的说明书，通过半自动“流通”离心机(例如，Cobe 2991细胞加工器，Baxter)完成洗涤步骤。在一些方面，根据制造商的说明书，通过切向流过滤(TFF)完成洗涤步骤。在一些实施方案中，洗涤后将细胞重悬于多种生物相容性缓冲液(例如像不含Ca^{++}/Mg^{++}的PBS)中。在某些实施方案中，去除血细胞样品的组分并将所述细胞直接重悬于培养基中。

[0387] 在一些实施方案中，所述方法包括基于密度的细胞分离方法，如通过裂解红细胞并通过Percoll或Ficoll梯度离心而从外周血制备白细胞。

[0388] 在一些实施方案中，分离方法包括基于一种或多种特定分子(如表面标记(例如，表面蛋白)、细胞内标记或核酸)在细胞中的表达或存在来分离不同的细胞类型。在一些实施方案中，可以使用任何已知的基于此类标记的用于分离的方法。在一些实施方案中，分开是基于亲和力或基于免疫亲和力的分开。例如，在一些方面，所述分离包括基于所述细胞的一种或多种标记(通常为细胞表面标记)的表达或表达水平来分离细胞和细胞群，例如通过和与此类标记特异性结合的抗体或结合配偶体一起孵育，然后通常是洗涤步骤和从那些未与所述抗体或结合配偶体结合的细胞中分离已结合所述抗体或结合配偶体的细胞。

[0389] 此类分离步骤可以基于阳性选择(其中保留已经结合所述试剂的细胞以供进一步使用)和/或阴性选择(其中保留未与所述抗体或结合配偶体结合的细胞)。在一些例子中，保留两种级分以供进一步使用。在一些方面，在没有可用于特异性鉴定异质群体中的细胞类型的抗体的情况下，阴性选择可能特别有用，使得最好基于由除所需群体之外的细胞表达的标记进行分离。

[0390] 所述分离不需要导致100％富集或去除特定细胞群或表达特定标记的细胞。例如，针对特定类型的细胞(如表达标记的那些)的阳性选择或富集是指增加此类细胞的数量或百分比，但不需要导致不表达所述标记的细胞的完全不存在。同样地，特定类型的细胞(如表达标记的那些)的阴性选择、去除或耗尽是指减少此类细胞的数量或百分比，但不需要导致所有此类细胞的完全去除。

[0391] 在一些例子中，进行多轮分离步骤，其中来自一个步骤的阳性或阴性选择的级分经受另一个分离步骤，如随后的阳性或阴性选择。在一些例子中，单个分离步骤可以同时耗尽表达多种标记的细胞，如通过将细胞与多种抗体或结合配偶体(每种抗体或结合配偶体对被靶向用于阴性选择的标记具特异性)一起孵育。同样地，通过将细胞与在各种细胞类型上表达的多种抗体或结合配偶体一起孵育，可以同时阳性选择多种细胞类型。

[0392] 例如，在一些方面，T细胞的特定亚群(如对一种或多种表面标记呈阳性或高水平表达的细胞(例如，$CD28^+$、$CD62L^+$、$CCR7^+$、$CD27^+$、$CD127^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD45RA^+$和/或$CD45RO^+$ T细胞))是通过阳性或阴性选择技术来分离。

[0393] 例如，可以使用抗CD3/抗CD28缀合的磁珠(例如，DYNABEADS®M-450CD3/CD28 T Cell Expander)阳性选择$CD3^+$、$CD28^+$ T细胞。

[0394] 在一些实施方案中，通过经由阳性选择富集特定细胞群，或经由阴性选择耗尽特定细胞群来进行分离。在一些实施方案中，通过将细胞与一种或多种抗体或其他结合剂一

起孵育来完成阳性或阴性选择，所述一种或多种抗体或其他结合剂与分别在阳性或阴性选择的细胞上表达或以相对较高水平(标记^{高})(标记$^{+}$)的一种或多种表面标记特异性结合。

[0395] 在一些实施方案中，通过阴性选择在非T细胞(如B细胞、单核细胞或其他白细胞，如CD14)上表达的标记，将T细胞与PBMC样品分离。在一些方面，$CD4^+$或$CD8^+$选择步骤用于分离$CD4^+$辅助T细胞和$CD8^+$细胞毒性T细胞。通过对在一种或多种幼稚、记忆和/或效应T细胞亚群上表达或以相对较高程度表达的标记的阳性或阴性选择，可以将此类$CD4^+$和$CD8^+$群体还分类成亚群。

[0396] 在一些实施方案中，如通过基于与相应子群体相关的表面抗原进行阳性或阴性选择，将$CD8^+$细胞针对幼稚、中枢记忆、效应子记忆和/或中枢记忆干细胞进一步富集或耗尽。在一些实施方案中，针对中枢记忆T(T_{CM})细胞进行富集以增加功效，如以改善施用后的长期存活、扩增和/或植入，这在一些方面在此类亚群中特别稳健。参见Terakura等人，Blood.1:72-82(2012)；Wang等人，J Immunother.35(9):689-701(2012)。在一些实施方案中，组合富含TCM的$CD8^+$ T细胞与$CD4^+$ T细胞进一步增强功效。

[0397] 在实施方案中，记忆T细胞存在于$CD8^+$外周血淋巴细胞的$CD62L^+$和CD62L-两个子集中。可以将PBMC针对CD62L-$CD8^+$和/或$CD62L^+CD8^+$级分进行富集或耗尽，如使用抗CD8和抗CD62L抗体。

[0398] 在一些实施方案中，中枢记忆T(T_{CM})细胞的富集是基于CD45RO、CD62L、CCR7、CD28、CD3和/或CD 127的阳性或高表面表达；在一些方面，它是基于对表达或高度表达CD45RA和/或颗粒酶B的细胞的阴性选择。在一些方面，通过表达CD4、CD14、CD45RA的细胞的耗尽和表达CD62L的细胞的阳性选择或富集来进行富含T_{CM}细胞的$CD8^+$群体的分离。在一个方面，中枢记忆T(T_{CM})细胞的富集从基于CD4表达所选择的阴性细胞级分开始进行，所述阴性细胞级分基于CD14和CD45RA的表达进行阴性选择且基于CD62L进行阳性选择。在一些方面这种选择是同时进行的，而在其他方面以任何顺序依序进行。在一些方面，用于制备$CD8^+$细胞群或亚群的相同的基于CD4表达的选择步骤也用于生成$CD4^+$细胞群或亚群，使得来自基于CD4的分离的阳性和阴性级分被保留并用于所述方法的后续步骤中，任选地在一个或多个其他阳性或阴性选择步骤之后。

[0399] 在特定例子中，PBMC样品或其他白细胞样品进行CD4+细胞的选择，其中保留了阴性和阳性级分。然后所述阴性级分基于CD14和CD45RA或CD19的表达进行阴性选择，并基于中枢记忆T细胞(如CD62L或CCR7)的标记特征进行阳性选择，其中以任何顺序进行所述阳性和阴性选择。

[0400] 通过鉴定具有细胞表面抗原的细胞群，将CD4+ T辅助细胞分类为幼稚、中枢记忆和效应细胞。$CD4^+$淋巴细胞可以通过标准方法获得。在一些实施方案中，幼稚$CD4^+$T淋巴细胞是CD45RO-、$CD45RA^+$、$CD62L^+$、$CD4^+$ T细胞。在一些实施方案中，中枢记忆$CD4^+$细胞是$CD62L^+$且$CD45RO^+$。在一些实施方案中，效应$CD4^+$细胞是CD62L-和CD45RO-。

[0401] 在一个例子中，为了通过阴性选择富集$CD4^+$细胞，单克隆抗体混合剂通常包括针对CD14、CD20、CD11b、CD16、HLA-DR和CD8的抗体。在一些实施方案中，所述抗体或结合配偶体与固体支持物或基质(如磁珠或顺磁珠)结合，以允许细胞分离以用于阳性和/或阴性选择。例如，在一些实施方案中，使用免疫磁性(或亲和磁性)分开技术来分开或分离细胞和细胞群(综述于Methods in Molecular Medicine，第58卷:Metastasis Research

Protocols,第2卷:Cell Behavior In vitro and In vivo,第17-25页S.A.Brooks和U.Schumacher编辑©Humana Press Inc.,新泽西州托托瓦)。

[0402] 在一些方面,将待分离的细胞的样品或组合物与小的可磁化或磁响应材料(如磁响应颗粒或微粒,如顺磁珠(例如像Dynalbeads或MACS珠))一起孵育。磁响应材料(例如,颗粒)通常直接或间接地附着于结合配偶体(例如,抗体),所述结合配偶体与希望分离(例如,希望阴性地或阳性地选择)的一个细胞、多个细胞或细胞群上存在的分子(例如,表面标记)特异性结合。

[0403] 在一些实施方案中,所述磁性颗粒或珠包含与特异性结合成员(如抗体或其他结合配偶体)结合的磁响应材料。有许多在磁分离方法中使用的熟知的磁响应材料。合适的磁性颗粒包括在Molday,美国专利号4,452,773和欧洲专利说明书EP 452342B中所述的那些,将所述专利通过引用特此并入。胶体大小的颗粒(例如在Owen美国专利号4,795,698和Liberti等人,美国专利号5,200,084中所述的那些)是其他的例子。

[0404] 孵育通常在这样的条件下进行,由此抗体或结合配偶体或者与附着于磁性颗粒或珠的此类抗体或结合配偶体特异性结合的分子(如二抗或其他试剂)与细胞表面分子(如果存在于所述样品内的细胞上的话)特异性结合。

[0405] 在一些方面,将样品置于磁场中,并且具有附着于其上的磁响应或可磁化颗粒的那些细胞将被吸引到磁体并与未标记的细胞分离。对于阳性选择,保留被磁铁吸引的细胞;对于阴性选择,保留未被吸引的细胞(未标记的细胞)。在一些方面,在同一选择步骤期间进行阳性和阴性选择的组合,其中保留阳性和阴性级分并进一步处理或经受另外的分离步骤。

[0406] 在某些实施方案中,磁响应颗粒被包被在一抗或其他结合伴侣、二抗、凝集素、酶或链霉亲和素中。在某些实施方案中,所述磁性颗粒通过对一种或多种标记具特异性的一抗的包被而附着于细胞。在某些实施方案中,用一抗或结合配偶体标记所述细胞而不是珠,并且然后添加细胞类型特异性二抗或其他结合配偶体(例如链霉亲和素)包被的磁性颗粒。在某些实施方案中,将链霉亲和素包被的磁性颗粒与生物素化的一抗或二抗结合使用。

[0407] 在一些实施方案中,磁响应颗粒保持附着于所述细胞,所述细胞随后被孵育,培养和/或工程化;在一些方面,所述颗粒保持附着于所述细胞以用于施用于患者。在一些实施方案中,从所述细胞中去除可磁化或磁响应颗粒。从细胞中去除可磁化颗粒的方法是已知的,并且包括例如使用竞争性非标记抗体和与可切割接头缀合的可磁化颗粒或抗体。在一些实施方案中,所述可磁化颗粒是可生物降解的。

[0408] 在一些实施方案中,基于亲和力的选择是经由磁激活细胞分选(MACS)(Miltenyi Biotec,加利福尼亚州奥本)。磁激活细胞分选(MACS)系统能够高纯度选择附着有磁化颗粒的细胞。在某些实施方案中,MACS以这样的模式操作,其中在施加外部磁场之后依序洗脱非靶标和靶标种类。也就是说,附着于磁化颗粒的细胞保持在适当的位置,而未附着的种类被洗脱。然后,在完成第一次洗脱步骤之后,以某种方式释放被捕获在磁场中并被阻止洗脱的种类,使得它们可以被洗脱和回收。在某些实施方案中,所述非靶细胞被标记并从异质细胞群中耗尽。

[0409] 在某些实施方案中,使用这样的系统、装置或设备进行分离或分开,所述系统、装置或设备进行所述方法的分离、细胞制备、分开、加工、孵育、培养和/或制备步骤中的一种

或多种。在一些方面，所述系统用于在封闭或无菌环境中进行这些步骤中的每一个，例如以最小化错误、用户操作和/或污染。在一个例子中，所述系统是如PCT公开号WO 2009/072003或US 20110003380 A1中所述的系统。

[0410] 在一些实施方案中，所述系统或设备在集成或独立系统中和/或以自动化或可编程方式进行分离、处理、工程化和配制步骤中的一个或多个(例如，全部)。在一些方面，所述系统或设备包括与所述系统或设备通信的计算机和/或计算机程序，其允许用户对加工、分离、工程化和配制步骤的各个方面进行编程、控制、评估其结局和/或调整。

[0411] 在一些方面，使用CliniMACS系统(Miltenyi Biotec)进行所述分离和/或其他步骤，例如以用于在封闭和无菌系统中在临床规模水平上自动分离细胞。部件可以包括集成微计算机、磁分离单元、蠕动泵和各种夹管阀。在一些方面，所述集成计算机控制所述仪器的所有部件并指示所述系统以标准化顺序执行重复程序。在一些方面，所述磁分离单元包括可移动的永磁体和用于选择柱的支架。所述蠕动泵控制整个管组的流速，并与夹管阀一起确保缓冲液通过所述系统的受控流动和细胞的连续悬浮。

[0412] 在一些方面，所述CliniMACS系统使用抗体偶联的可磁化颗粒，其在无菌，无热原的溶液中提供。在一些实施方案中，在用磁性颗粒标记细胞后，洗涤所述细胞以去除过量的颗粒。然后将细胞制备袋连接到管组，所述管组又连接到含有缓冲液的袋和细胞收集袋。所述管组由预装配的无菌管(包括预柱和分离柱)组成，并且仅供一次性使用。在启动分离程序后，所述系统自动将细胞样品施加到分离柱。标记的细胞保留在柱内，而未标记的细胞通过一系列洗涤步骤去除。在一些实施方案中，用于与本文描述的方法一起使用的细胞群是未标记的并且不保留在柱中。在一些实施方案中，用于与本文描述的方法一起使用的细胞群被标记并保留在柱中。在一些实施方案中，用于与本文描述的方法一起使用的细胞群在去除磁场后从柱中洗脱，并且收集在细胞收集袋内。

[0413] 在某些实施方案中，使用CliniMACS Prodigy系统(Miltenyi Biotec)进行分离和/或其他步骤。在一些方面，CliniMACS Prodigy系统配备有细胞加工联合体，其允许通过离心自动化洗涤和分级分离细胞。CliniMACS Prodigy系统还可以包括机载相机和图像识别软件，其通过辨别源细胞产物的宏观层来确定最佳的细胞分级分离终点。例如，外周血自动分离成红细胞、白细胞和血浆层。CliniMACS Prodigy系统还可以包括集成细胞培育室，其实现细胞培养方案例如细胞分化和扩增、抗原加载和长期细胞培养。输入端口可允许无菌移除和补充培养基，并且可以使用集成显微镜监测细胞。参见例如，Klebanoff等人，J Immunother.35(9):651-660(2012)；Terakura等人，Blood.1:72-82(2012)；和Wang等人，J Immunother.35(9):689-701(2012)。

[0414] 在一些实施方案中，通过流式细胞术收集和富集(或耗尽)本文描述的细胞群，其中针对多种细胞表面标记染色的细胞在流体流中载携。在一些实施方案中，通过制备规模(FACS)分类收集和富集(或耗尽)本文描述的细胞群。在某些实施方案中，通过使用微机电系统(MEMS)芯片与基于FACS的检测系统的组合收集和富集(或耗尽)本文所述的细胞群(参见例如，WO 2010/033140；Cho等人，Lab Chip 10,1567-1573(2010)；和Godin等人，J Biophoton.1(5):355-376(2008))。在两种情况下，细胞可以用多种标记来标记，允许以高纯度分离明确定义的T细胞子集。

[0415] 在一些实施方案中，用一种或多种可检测标记来标记抗体或结合配偶体，以促进

分离供阳性和/或阴性选择。例如,分离可以基于与荧光标记的抗体的结合。在一些例子中,基于对一种或多种细胞表面标记具有特异性的抗体或其他结合配偶体的结合来分离细胞携载于流体流中,如通过荧光激活细胞分选(FACS)(包括制备规模(FACS))和/或微机电系统(MEMS)芯片,例如与流式细胞检测系统组合。此类方法允许基于多种标记同时进行阳性和阴性选择。

[0416] 在一些实施方案中,制备方法包括在分离、孵育和/或工程化之前或之后冷冻(例如,冷冻保存)细胞的步骤。在一些实施方案中,所述冷冻和后续解冻步骤去除所述细胞群中的粒细胞,并且在一定程度上去除单核细胞。在一些实施方案中,例如在洗涤步骤之后将细胞悬浮在冷冻溶液中以去除血浆和血小板。在一些方面,可以使用多种已知的冷冻溶液和参数中的任何一种。一个例子涉及使用含有20% DMSO和8%人血清白蛋白(HSA)的PBS,或其他合适的细胞冷冻培养基。然后将其用培养基1:1稀释,使得DMSO和HSA的最终浓度分别为10%和4%。然后通常将细胞以1°/分钟的速率冷冻至-80℃并储存在液氮储罐的气相中。

[0417] 在一些实施方案中,在基因工程化之前或与其相连地孵育和/或培养细胞。所述孵育步骤可以包括培养、培育、刺激、激活和/或繁殖。孵育和/或工程化可以在培养容器中进行,所述培养容器是如单元、室、孔、柱、管、管组、阀、小瓶、培养皿、袋或其他用于培养或培育细胞的容器。在一些实施方案中,在存在刺激条件或刺激剂的情况下孵育所述组合物或细胞。此类条件包括设计为诱导群体中细胞的增殖、扩增、激活和/或存活,模拟抗原暴露和/或引发细胞用于基因工程化(如用于引入重组抗原受体)的那些。

[0418] 条件可以包括以下中的一种或多种:特定培养基、温度、氧含量、二氧化碳含量、时间、药剂(例如,营养素、氨基酸、抗生素、离子和/或刺激因子(如细胞因子、趋化因子、抗原、结合配偶体、融合蛋白、重组可溶性受体和任何其他旨在激活细胞的药剂))。

[0419] 在一些实施方案中,刺激条件或药剂包括一种或多种药剂(例如配体),其能够激活TCR复合物的细胞内信号传导结构域。在一些方面,所述药剂在T细胞中开启或启动TCR/CD3细胞内信号传导级联。此类药剂可包括抗体如对于TCR具有特异性的抗体,例如抗CD3。在一些实施方案中,刺激条件包括一种或多种药剂例如配体,其能够刺激共刺激受体,例如抗CD28。在一些实施方案中,这种药剂和/或配体可结合至固体支撑物如珠和/或一种或多种细胞因子。任选地,所述扩增方法还可以包括向培养基中(例如,以至少约0.5ng/ml的浓度)添加抗CD3和/或抗CD28抗体的步骤。在一些实施方案中,所述刺激剂包括IL-2、IL-15和/或IL-7。在一些方面,IL-2浓度为至少约10单位/mL。

[0420] 在一些方面,根据多种技术进行孵育,所述技术例如为在以下中所述的那些:授予Riddell等人的美国专利号6,040,177;Klebanoff等人J Immunother.35(9):651-660(2012);Terakura等人Blood.1:72-82(2012);和/或Wang等人J Immunother.35(9):689-701(2012)。

[0421] 在一些实施方案中,通过以下方式扩增T细胞:向培养起始组合物中添加饲养细胞(如非分裂外周血单个核细胞(PBMC))(例如,使得对于要扩增的初始群体中的每个T淋巴细胞,所得细胞群含有至少约5、10、20或40个或更多个PBMC饲养细胞);以及孵育培养物(例如,持续足以扩增所述T细胞数量的时间)。在一些方面,非分裂饲养细胞可以包含γ辐射的PBMC饲养细胞。在一些实施方案中,用约3000至3600拉德范围内的γ射线辐射PBMC以防止

细胞分裂。在一些方面，在添加T细胞群之前将饲养细胞加入到培养基中。

[0422] 在一些实施方案中，刺激条件包括适合于人T淋巴细胞生长的温度，例如至少约25摄氏度，通常为至少约30摄氏度，并且通常在或在约37摄氏度。任选地，孵育还可以包括加入非分裂的EBV转化的类淋巴母细胞(LCL)作为饲养细胞。可以用约6000至10,000拉德范围内的γ射线辐射LCL。在一些方面，所述LCL饲养细胞以任何合适的量(如LCL饲养细胞与初始T淋巴细胞的比率为至少约10:1)提供。

[0423] 在实施方案中，通过用抗原刺激幼稚或抗原特异性T淋巴细胞获得抗原特异性T细胞，如抗原特异性CD4+和/或CD8+ T细胞。例如，可以通过从被感染的受试者分离T细胞并在体外用相同抗原刺激所述细胞，针对巨细胞病毒抗原来产生抗原特异性T细胞系或克隆。

C.用于基因工程化的核酸、载体和方法

[0424] 在一些实施方案中，将细胞(例如T细胞)基因工程化以表达重组受体。在一些实施方案中，通过引入编码重组受体的核酸分子来进行工程化。还提供了编码重组受体的核酸分子，以及含有此类核酸和/或核酸分子的载体或构建体。

[0425] 在一些情况下，编码重组受体(例如嵌合抗原受体(CAR))的核酸序列含有编码信号肽的信号序列。在一些方面，信号序列可以编码源自天然多肽的信号肽。在其他方面，信号序列可以编码异源或非天然的信号肽。在一些实施方案中，信号肽源自跨膜蛋白。在一些例子中，信号肽源自CD8a、CD33或IgG。信号肽的非限制性示例性例子包括例如，SEQ ID NO:21中所示的CD33信号肽、SEQ ID NO:75中所示的CD8a信号肽、或SEQ ID NO:76中所示的信号肽或其经修饰的变体。

[0426] 在一些实施方案中，编码重组受体的核酸分子含有至少一个启动子，所述启动子可操作连接以控制重组受体的表达。在一些例子中，核酸分子含有两个、三个或更多个启动子，所述启动子可操作地连接以控制重组受体的表达。在一些实施方案中，核酸分子可以含有调节序列，如转录和翻译起始和终止密码子，其对引入核酸分子的宿主(例如，细菌、真菌、植物或动物)的类型具特异性，酌情并考虑所述核酸分子是基于DNA还是基于RNA。在一些实施方案中，核酸分子可以含有调节/控制元件，如启动子、增强子、内含子、聚腺苷酸化信号、Kozak共有序列、以及剪接受体或供体。在一些实施方案中，核酸分子可以含有与编码重组受体和/或一种或多种另外的多肽的核苷酸序列可操作连接的非天然启动子。在一些实施方案中，启动子选自RNA pol I、pol II或pol III启动子。在一些实施方案中，启动子由RNA聚合酶II识别(例如CMV、SV40早期区域或腺病毒主要晚期启动子)。在另一个实施方案中，启动子由RNA聚合酶III识别(例如U6或H1启动子)。在一些实施方案中，启动子可以是非病毒启动子或病毒启动子，如巨细胞病毒(CMV)启动子、SV40启动子、RSV启动子和在鼠干细胞病毒的长末端重复序列中发现的启动子。还设想其他已知的启动子。

[0427] 在一些实施方案中，启动子是或包含组成型启动子。示例性组成型启动子包括例如猿病毒40早期启动子(SV40)、巨细胞病毒立即早期启动子(CMV)、人泛素C启动子(UBC)、人延伸因子1α启动子(EF1α)、小鼠磷酸甘油酸激酶1启动子(PGK)、和与CMV早期增强子偶联的鸡β-肌动蛋白启动子(CAGG)。在一些实施方案中，组成型启动子是合成的或修饰的启动子。在一些实施方案中，启动子是或包含MND启动子，它是一种含有具有骨髓增生性肉瘤病毒增强子的经修饰的MoMuLV LTR的U3区的合成启动子(参见Challita等人(1995)J.Virol.69(2):748-755)。在一些实施方案中，启动子是组织特异性启动子。在另一个实施

方案中，启动子是病毒启动子。在另一个实施方案中，启动子是非病毒启动子。

[0428] 在另一个实施方案中，启动子是受调节的启动子(例如诱导型启动子)。在一些实施方案中，启动子是诱导型启动子或阻抑型启动子。在一些实施方案中，启动子包含Lac操纵子序列、四环素操纵子序列、半乳糖操纵子序列或多西环素操纵子序列，或者是其类似物或能够由Lac阻遏因子或四环素阻遏因子或其类似物结合或识别。在一些实施方案中，核酸分子不包括调节元件，例如启动子。

[0429] 在一些实施方案中，编码重组受体(例如CAR或其他抗原受体)的核酸分子还包括编码标记的核酸序列和/或表达CAR或其他抗原受体的细胞还包括标记(例如替代标记，如细胞表面标记)，所述标记可以用于确认使细胞表达受体(如细胞表面受体的截短形式，如截短的EGFR(tEGFR))的转导或工程化。在一些实施方案中，所述一种或多种标记是转导标记、替代标记和/或选择标记。

[0430] 在一些实施方案中，标记是转导标记或替代标记。转导标记或替代标记可以用于检测已经引入了核酸分子(例如编码重组受体的核酸分子)的细胞。在一些实施方案中，转导标记可以指示或确认对细胞的修饰。在一些实施方案中，替代标记是经制备在细胞表面上与重组受体(例如，CAR)共表达的蛋白质。在特定实施方案中，这种替代标记是已经修饰以具有极少或无活性的表面蛋白。在某些实施方案中，替代标记是由编码重组受体的同一核酸分子编码。在一些实施方案中，编码重组受体的核酸序列与编码标记的核酸序列可操作地连接，任选地由内部核糖体进入位点(IRES)或编码自我切割肽或引起核糖体跳跃的肽(如2A序列，如T2A、P2A、E2A或F2A)的核酸隔开。在一些情况下，外在标记基因可以结合工程化细胞用于允许检测或选择细胞，并且在一些情况下还可以用于促进细胞自杀。

[0431] 示例性替代标记可以包括截短形式的细胞表面多肽，如是非功能性的并且不转导或不能转导信号或通常被细胞表面多肽的全长形式转导的信号、和/或不内化或不能内化的截短形式。示例性截短的细胞表面多肽包括截短形式的生长因子或其他受体，如截短的人表皮生长因子受体2(tHER2)、截短的表皮生长因子受体(tEGFR，在SEQ ID NO:11或76中所示的示例性tEGFR序列)或前列腺特异性膜抗原(PSMA)或其修饰形式。tEGFR可以含有被抗体西妥昔单抗(Erbitux®)或其他治疗性抗EGFR抗体或结合分子识别的表位，其可以被用于鉴定或选择已经用tEGFR构建体和编码的外源蛋白质工程化的细胞，和/或用于消除或分离表达所编码的外源蛋白质的细胞。参见美国专利号8,802,374和Liu等人，Nature Biotech.2016年4月;34(4):430-434)。在一些方面，标记(例如替代标记)包括全部或部分(例如截短形式的)CD34、NGFR、CD19或截短的CD19(例如截短的非人CD19)或表皮生长因子受体(例如tEGFR)。在一些实施方案中，标记是或包含荧光蛋白，例如绿色荧光蛋白(GFP)、增强型绿色荧光蛋白(EGFP)(例如超折叠GFP(sfGFP))、红色荧光蛋白(RFP)(例如tdTomato、mCherry、mStrawberry、AsRed2、DsRed或DsRed2)、青色荧光蛋白(CFP)、蓝绿色荧光蛋白(BFP)、增强型蓝色荧光蛋白(EBFP)和黄色荧光蛋白(YFP)及其变体，包括荧光蛋白的物种变体、单体变体和密码子优化的和/或增强的变体。在一些实施方案中，标记是或包含酶(如萤光素酶)、来自大肠杆菌的lacZ基因、碱性磷酸酶、分泌的胚胎碱性磷酸酶(SEAP)、氯霉素乙酰转移酶(CAT)。示例性发光报告基因包括萤光素酶(luc)、β-半乳糖苷酶、氯霉素乙酰转移酶(CAT)、β-葡萄糖醛酸酶(GUS)或其变体。

[0432] 在一些实施方案中，标记是选择标记。在一些实施方案中，选择标记是或包含赋予

对外源药剂或药物的抗性的多肽。在一些实施方案中，选择标记是抗生素抗性基因。在一些实施方案中，选择标记是向哺乳动物细胞赋予抗生素抗性的抗生素抗性基因。在一些实施方案中，选择标记是或包含嘌呤霉素抗性基因、潮霉素抗性基因、杀稻瘟菌素抗性基因、新霉素抗性基因、遗传霉素抗性基因或博莱霉素抗性基因或其修饰形式。

[0433] 在一些方面，所述标记(例如替代标记)包括全部或部分(例如截短形式的)CD34、NGFR、或表皮生长因子受体(例如tEGFR)。在一些实施方案中，编码标记的核酸可操作地连接至编码接头序列(如可切割接头序列，例如T2A)的多核苷酸。例如，标记和任选地接头序列可以是如PCT公开号WO 2014031687。例如，标记可以是截短的EGFR(tEGFR)，其任选地连接至接头序列，如T2A可切割接头序列。截短的EGFR(例如tEGFR)的示例性多肽包含SEQ ID NO:7或28中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:7或28至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更高序列同一性的氨基酸序列。示例性T2A接头序列包含SEQ ID NO:6中所示的氨基酸序列或展现与SEQ ID NO:6至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更多序列同一性的氨基酸序列。

[0434] 在一些实施方案中，编码此类CAR构建体的核酸分子例如在编码CAR的序列的下游还包括编码T2A核糖体跳跃元件的序列和/或tEGFR序列。在一些实施方案中，序列编码SEQ ID NO:6中所示的T2A核糖体跳跃元件或展现与SEQ ID NO:6至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更高序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，还可以产生表达抗原受体(例如，CAR)的T细胞以表达截短的EGFR(EGFRt)作为非免疫原性选择表位(例如，通过引入编码由T2A核糖体开关隔开的CAR和EGFRt的构建体以从同一构建体表达两种蛋白质)，然后可以使用其作为标记来检测此类细胞(参见例如，美国专利号8,802,374)。在一些实施方案中，所述序列编码SEQ ID NO:7或28中所示的tEGFR序列或展现出与SEQ ID NO:7或28至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更高的序列同一性的氨基酸序列。

[0435] 在一些实施方案中，单一启动子可以指导RNA的表达，所述RNA在单个开放阅读框(ORF)中含有两个或三个基因(例如，编码参与调节代谢途径的分子和编码重组受体)，所述基因由编码自切割肽(例如2A序列)或蛋白酶识别位点(例如弗林蛋白酶(furin))的序列彼此分开。因此，ORF编码单一多肽，其在翻译期间(在2A的情况下)或翻译后被处理成单独蛋白质。在一些情况下，肽(如T2A)可导致核糖体跳过2A元件C末端处肽键的合成(核糖体跳跃)，导致2A序列末端与下游的下一个肽之间分开(参见例如de Felipe.Genetic Vaccines and Ther.2:13(2004)和deFelipe等人Traffic5:616-626(2004))。许多2A元件在本领域是已知的。可以用于本文公开的方法和核酸中的2A序列的例子包括但不限于来自口蹄疫病毒的2A序列(F2A，例如SEQ ID NO:27)、来自马鼻炎A病毒的2A序列(E2A，例如SEQ ID NO:26)、来自明脉扁刺蛾β四体病毒(Thosea asigna virus)的2A序列(T2A，例如SEQ ID NO:6或23)和来自猪捷申病毒(porcine teschovirus)-1的2A序列(P2A，例如SEQ ID NO:24或25)，如美国专利公开号20070116690中所述。

[0436] 在一些实施方案中，标记是并非在T细胞上天然发现或并非在T细胞表面上天然发现的分子(例如细胞表面蛋白)或其部分。在一些实施方案中，所述分子是非自身分子，例如非自身蛋白质，即并非被将细胞过继转移至其中的宿主的免疫系统识别为“自身”的分子。

[0437] 在一些实施方案中，标记不提供治疗功能和/或不产生除了用作基因工程化标记(例如，用于选择成功工程化的细胞)以外的作用。在其他实施方案中，标记可以是治疗性分子或原本发挥一定所需作用的分子，如在体内所遇到的细胞的配体，如共刺激或免疫检查点分子，以增强和/或减弱细胞在过继转移和遇到配体后的反应。

[0438] 将编码重组受体的核酸分子引入细胞中可以使用许多已知载体中的任何一种进行。此类载体包括病毒和非病毒系统，包括慢病毒和γ逆转录病毒系统，以及基于转座子的系统，如基于PiggyBac或Sleeping Beauty的基因转移系统。示例性方法包括用于转移编码受体的核酸的那些，包括通过病毒(如逆转录病毒或慢病毒)、转导、转座子和电穿孔来进行。

[0439] 在一些实施方案中，通过以下方式完成基因转移：首先刺激细胞，如通过将其与诱导反应(如增殖、存活和/或激活)的刺激物进行组合，例如如通过细胞因子或激活标记的表达测量的，然后转导激活的细胞，并且在培养中扩增至足以用于临床应用的数量。

[0440] 在一些实施方案中，在基因转移之前或期间，将细胞在免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B(包括本文所述的任何一种))的存在下孵育或培养。在一些实施方案中，在细胞制造过程期间(例如，在将CAR-T细胞工程化的过程期间)添加免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)。在一些方面，免疫调节化合物的存在可以改善所产生的细胞群的质量。在一些方面，免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)可以增加细胞的增殖或扩增，或者可以改变一个或多个信号传导途径，从而导致尽管展现出实质性的扩增和/或效应功能，但细胞仍具有较少分化的或较少激活的表面表型。

[0441] 在一些情境下，刺激因子(例如，淋巴因子或细胞因子)的过表达可能对受试者有毒性。因此，在一些情境下，工程化细胞包括导致细胞在体内(如在过继免疫疗法中施用时)对阴性选择易感的基因区段。例如，在一些方面，工程化细胞，使得它们可以由于施用它们的患者的体内状况的改变而被消除。阴性选择性表型可以由赋予对所施用的药剂(例如，化合物)的敏感性的基因的插入而产生。阴性选择性基因包括单纯疱疹病毒I型胸苷激酶(HSV-I TK)基因(Wigler等人，Cell 2:223,1977)，其赋予更昔洛韦敏感性；细胞次黄嘌呤磷酸核糖基转移酶(HPRT)基因；细胞腺嘌呤磷酸核糖基转移酶(APRT)基因；细菌胞嘧啶脱氨酶(Mullen等人，Proc.Natl.Acad.Sci.USA.89:33(1992))。

[0442] 在一些实施方案中，使用重组感染性病毒颗粒(例如源自猿猴病毒40(SV40)、腺病毒、腺相关病毒(AAV)的载体)将重组核酸转移到细胞中。在一些实施方案中，使用重组慢病毒载体或逆转录病毒载体(如γ-逆转录病毒载体)将重组核酸转移到T细胞中(参见例如，Koste等人(2014)Gene Therapy 2014年4月3日.doi:10.1038/gt.2014.25;Carlens等人(2000)Exp Hematol 28(10):1137-46;Alonso-Camino等人(2013)Mol Ther Nucl Acids 2,e93;Park等人，Trends Biotechnol.2011年11月29日(11):550-557。

[0443] 在一些实施方案中，逆转录病毒载体具有长末端重复序列(LTR)，例如源自莫洛尼鼠白血病病毒(MoMLV)、骨髓增生性肉瘤病毒(MPSV)、鼠胚胎干细胞病毒(MESV)、鼠干细胞病毒(MSCV)、脾病灶形成病毒(SFFV)或腺相关病毒(AAV)的逆转录病毒载体。大多数逆转录病毒载体源自鼠逆转录病毒。在一些实施方案中，逆转录病毒包括源自任何禽类或哺乳动物细胞来源的那些。所述逆转录病毒通常是双嗜性的，这意味着它们能够感染包括人在内的若干种物种的宿主细胞。在一个实施方案中，待表达的基因替代逆转录病毒gag、pol和/

或env序列。已经描述了许多例示性逆转录病毒系统(例如,美国专利号5,219,740、6,207,453、5,219,740;Miller和Rosman(1989)BioTechniques 7:980-990;Miller,A.D.(1990)Human Gene Therapy 1:5-14;Scarpa等人(1991)Virology 180:849-852;Burns等人(1993)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:8033-8037;以及Boris-Lawrie和Temin(1993)Cur.Opin.Genet.Develop.3:102-109。

[0444] 慢病毒转导的方法是已知的。示例性方法描述于例如以下中:Wang等人(2012)J.Immunother.35(9):689-701;Cooper等人(2003)Blood.101:1637-1644;Verhoeyen等人(2009)Methods Mol Biol.506:97-114;和Cavalieri等人(2003)Blood.102(2):497-505。

[0445] 在一些实施方案中,通过电穿孔将重组核酸转移到T细胞中(参见例如Chicaybam等人,(2013)PLoS ONE 8(3):e60298;和Van Tedeloo等人(2000)Gene Therapy7(16):1431-1437)。在一些实施方案中,通过转座将重组核酸转移到T细胞中(参见例如Manuri等人(2010)Hum Gene Ther 21(4):427-437;Sharma等人(2013)Molec Ther Nucl Acids 2,e74;以及Huang等人(2009)Methods Mol Biol 506:115-126)。在免疫细胞中引入和表达遗传物质的其他方法包括磷酸钙转染(例如,如在Current Protocols in Molecular Biology,John Wiley&Sons,纽约.纽约州中所述)、原生质体融合、阳离子脂质体介导的转染;钨粒子促进的微粒轰击(Johnston,Nature,346:776-777(1990));以及磷酸锶DNA共沉淀(Brash等人,Mol.Cell Biol.,7:2031-2034(1987))。

[0446] 用于转移编码重组产物的核酸的其他方法和载体是例如国际专利申请公开号WO 2014055668和美国专利号7,446,190中所述的那些。

[0447] 在一些实施方案中,可以在扩增期间或之后例如用T细胞受体(TCR)或嵌合抗原受体(CAR)对细胞(例如T细胞)进行转染。例如,这种用于引入所需受体的基因的转染可以用任何合适的逆转录病毒载体进行。然后可以使基因修饰的细胞群摆脱初始刺激物(例如CD3/CD28刺激物),并随后用第二种类型的刺激物例如经由从头引入的受体进行刺激。该第二类型的刺激物可以包括呈肽/MHC分子形式的抗原刺激物、遗传引入的受体的同源(交联)配体(例如CAR的天然配体)或在新受体的框架内直接结合(例如通过识别受体内的恒定区)的任何配体(如抗体)。参见例如,Cheadle等人,“Chimeric antigen receptors for T-cell based therapy”Methods Mol Biol.2012;907:645-66或Barrett等人,Chimeric Antigen Receptor Therapy for Cancer Annual Review of Medicine第65卷:333-347(2014)。

[0448] 在一些情况下,可以使用不需要激活细胞(例如,T细胞)的载体。在一些此类情形中,可以在激活之前选择和/或转导细胞。因此,可以在培养细胞之前或之后将细胞工程化,并且在一些情况下在培养的同一时间或至少一部分期间将细胞工程化。

[0449] 在一些方面,对细胞进一步工程化以促进细胞因子或其他因子的表达。另外的核酸(例如,用于引入的基因)包括:用于改进治疗功效的那些,如通过促进所转移细胞的活力和/或功能;用于提供用于选择和/或评价细胞(如用于评估体内存活或定位)的遗传标记的基因;用于改进安全性的基因,例如通过使细胞在体内对阴性选择易感,如以下中所述:Lupton S.D.等人,Mol.and Cell Biol.,11:6(1991)和Riddell等人,Human Gene Therapy 3:319-338(1992);还参见Lupton等人的PCT/US91/08442和PCT/US94/05601的出版物,其描述了使用通过将显性阳性选择性标记与阴性选择性标记融合而得到的双功能选择性融合

基因。参见例如,Riddell等人,美国专利号6,040,177,第14-17栏。

III.示例性治疗结局及其评估方法

[0450] 在本文所提供的方法、组合物、组合、试剂盒和用途的一些实施方案中,所提供的组合疗法产生一种或多种治疗结局,如与任何一种或多种与疗法或治疗相关的参数相关的特征,如下所述。在一些实施方案中,所述方法包括评估T细胞(例如基于T细胞的疗法所施用的T细胞)的暴露、持久性和增殖。在一些实施方案中,在本文所提供的方法中,细胞(例如,免疫疗法(例如T细胞疗法)所施用的细胞)的暴露、或延长的扩增和/或持久性,和/或所述细胞的细胞表型或功能活性的变化可以通过在体外或离体评估T细胞的特征来测量。在一些实施方案中,可以在施用本文所提供的组合疗法之前或之后使用此类测定来确定或确认T细胞(例如T细胞疗法)的功能。

[0451] 在一些实施方案中,组合疗法还可以包括一个或多个筛选步骤以鉴定用组合疗法治疗和/或继续组合疗法的受试者,和/或评估治疗结局和/或监测治疗结局的步骤。在一些实施方案中,评估治疗结局的步骤可以包括评价和/或监测治疗和/或鉴定施用疗法的进一步或剩余步骤和/或重复疗法的受试者的步骤。在一些实施方案中,筛选步骤和/或治疗结局的评估可以用于确定本文所提供的组合疗法的剂量、频率、持续时间、时机和/或顺序。

[0452] 在一些实施方案中,本文所述的任何筛选步骤和/或治疗结局的评估可以在所提供的组合疗法的一个或多个步骤的施用(例如,T细胞疗法(例如CAR表达T细胞)和/或免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的施用)之前、期间、过程期间或之后使用。在一些实施方案中,在进行本文提供的任何方法之前、期间、过程期间或之后进行评估。在一些实施方案中,在进行本文所提供的方法之前进行评估。在一些实施方案中,在进行本文所提供的方法的一个或多个步骤之后进行评估。在一些实施方案中,在施用所提供的组合疗法的一个或多个步骤之前进行评估,例如以筛选并鉴定适合于和/或易于接受组合疗法的患者。在一些实施方案中,在施用所提供的组合疗法的一个或多个步骤期间、在过程中或之后进行评估,例如以评估中间或最终治疗结局,例如以确定治疗功效和/或确定是否继续或重复治疗和/或确定是否施用组合疗法的剩余步骤。

[0453] 在一些实施方案中,治疗结局包括改善的免疫功能,例如基于细胞的疗法所施用的T细胞和/或体内内源T细胞的免疫功能。在一些实施方案中,示例性治疗结局包括但不限于增强的T细胞增殖、增强的T细胞功能活性、免疫细胞表型标记表达的变化,例如与施用受试者的工程化T细胞(例如,CAR-T细胞)相关的此类特征。在一些实施方案中,示例性治疗结局包括降低的疾病负担(例如肿瘤负荷)、改善的临床结局和/或增强的治疗功效。

[0454] 在一些实施方案中,筛选步骤和/或治疗结局的评估包括评估基于细胞的疗法所施用的T细胞的存活和/或功能。在一些实施方案中,筛选步骤和/或治疗结局的评估包括评估细胞因子或生长因子的水平。在一些实施方案中,筛选步骤和/或治疗结局的评估包括评估疾病负担和/或改善,例如评估肿瘤负荷和/或临床结局。在一些实施方案中,筛选步骤和/或治疗结局的评估中的任一个可以包括本文所述的和/或本领域已知的任何评估方法和/或测定,并且可以进行一次或多次,例如在施用组合疗法的一个或多个步骤之前、期间、在过程中或之后进行。与可以在本文所提供的方法的一些实施方案中评估的治疗结局相关的示例性参数集包括外周血免疫细胞群谱和/或肿瘤负荷。

[0455] 在一些实施方案中,所述方法影响细胞疗法在受试者体内的功效。在一些实施方

案中，与通过不施用免疫调节化合物的方法实现的持久性、扩增和/或存在相比，在所述方法中施用细胞剂量和免疫调节化合物之后，受试者体内重组受体表达(例如CAR表达)细胞的持久性、扩增和/或存在更大。在本文所提供的免疫疗法方法(如T细胞疗法(例如，CAR表达T细胞))的一些实施方案中，参数的评估包括评估与在不存在免疫调节化合物的情况下向受试者施用免疫疗法的方法相比，免疫疗法(例如，T细胞疗法)的所施用的T细胞在受试者体内的扩增和/或持久性。在一些实施方案中，与在不存在免疫调节化合物的情况下向受试者施用T细胞疗法的方法相比，所述方法导致所施用的T细胞在受试者体内展现出增加或延长的扩增和/或持久性。

[0456] 在一些实施方案中，与在不存在免疫调节化合物的情况下向受试者施用表达重组受体的细胞剂量的方法相比，施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)减少了受试者的疾病负荷，例如肿瘤负荷。在一些实施方案中，与在不存在免疫调节化合物的情况下向受试者施用表达重组受体的细胞剂量的方法相比，施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)减少了受试者的骨髓原始细胞。在一些实施方案中，与在不存在免疫调节化合物的情况下向受试者施用表达重组受体的细胞剂量的方法相比，施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)导致改善的临床结局，例如客观反应率(ORR)、无进展存活期(PFS)和总存活期(OS)。

[0457] 在一些实施方案中，可以在施用组合疗法的一个或多个步骤之前筛选受试者。例如，可以在施用组合治疗之前筛选受试者的疾病和/或疾病负担(例如肿瘤负荷)的特征，以确定施用组合疗法的适合性、反应性和/或易感性。在一些实施方案中，筛选步骤和/或治疗结局的评估可以用于确定本文所提供的组合疗法的剂量、频率、持续时间、时机和/或顺序。

[0458] 在一些实施方案中，可以在施用组合疗法的一个步骤之后筛选受试者，以确定和鉴定接受组合治疗的剩余步骤和/或监测治疗功效的受试者。在一些实施方案中，在施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)之前和/或之后评估所施用的T细胞的数量、水平或量和/或所施用的T细胞的增殖和/或活性。

[0459] 在一些实施方案中，施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)，直到工程化细胞在受试者的血液中的浓度或数量为(i)至少或至少约10个工程化细胞/微升，(ii)外周血单个核细胞(PBMC)总数的至少20％、30％、40％或50％，(iii)至少或至少约$1x10^5$个工程化细胞；或(iv)至少5,000个拷贝的编码重组受体的DNA/微克DNA；和/或在(a)中开始施用后第90天，CAR表达细胞在受试者的血液或血清中可检测到；和/或在(a)中开始施用后第90天，受试者的血液含有至少20％CAR表达细胞、至少10个CAR表达细胞/微升或至少$1x10^4$个CAR表达细胞。

[0460] 在一些实施方案中，施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)，直到存在治疗的临床益处，例如总肿瘤体积减少至少或大于50％、其中可检测肿瘤已经消失的完全反应(CR)、大于6个月或大于1年或者更长时间的无进展存活期或无疾病存活期。

[0461] 在一些实施方案中，确定或评估与不同的评估时间点、不同条件、参考点和/或不同受试者的相同参数或结局的水平、值或测量值相比的参数或结局的水平、值或测量值的变化和/或改变(例如，增加、升高、降低或减少)。例如，在一些实施方案中，可以确定与不同条件(例如，在施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)之前或之后)的相同参数相比的特定参数(例如，样品中的工程化T细胞数量)的倍数变化(例如，增加或减少)。在一些实

施方案中，确定两个或更多个参数的水平、值或测量值，并比较相对水平。在一些实施方案中，将所确定的参数的水平、值或测量值与来自对照样品或未处理样品的水平、值或测量值进行比较。在一些实施方案中，将所确定的参数的水平、值或测量值与在不同时间点来自同一受试者的样品的水平进行比较。可以将在单独参数的定量中获得的值组合用于疾病评估的目的，例如通过使用多参数分析对参数的水平、值或测量值形成算术或逻辑运算。在一些实施方案中，可以计算两个或更多个特定参数的比率。

A.T细胞暴露、持久性和增殖

[0462] 在一些实施方案中，与疗法或治疗结局相关的参数(其包括可以评估用于筛选步骤和/或评估治疗结局和/或监测治疗结局的参数)是或包括对T细胞(例如，基于T细胞的疗法所施用的T细胞)的暴露、持久性和增殖的评估。在一些实施方案中，可以通过在体外或离体评估T细胞的特征来测量本文所提供的方法中细胞的增加的暴露或延长的扩增/或持久性，和/或细胞的细胞表型或功能活性的变化，所述细胞是例如免疫疗法(例如，T细胞疗法)所施用的细胞。在一些实施方案中，可以在施用本文所提供的组合疗法的一个或多个步骤之前或之后，使用此类测定来确定或确认用于免疫疗法(例如，T细胞疗法)的T细胞的功能。

[0463] 在一些实施方案中，免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的施用被设计成例如通过促进细胞随时间的扩增和/或持久性而促进受试者对所述细胞(例如，基于T细胞的疗法所施用的T细胞)的暴露。在一些实施方案中，与在不存在免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的情况下向受试者施用T细胞疗法的方法相比，所述T细胞疗法在受试者体内展现出增加或延长的扩增和/或持久性。

[0464] 在一些实施方案中，所提供的方法增加受试者对所施用的细胞的暴露(例如，增加的细胞数量或随时间的持续时间)和/或改善免疫疗法(例如，T细胞疗法)的功效和治疗结局。在一些方面，与其他方法相比，所述方法的有利之处在于，对表达重组受体的细胞(例如，CAR表达细胞)的更大和/或更长程度的暴露改善治疗结局。即使在具有严重肿瘤负荷的个体中，此类结局也可以包括患者的存活和缓解。

[0465] 在一些实施方案中，与在不存在免疫调节化合物的情况下仅施用T细胞相比，免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的施用可以增加受试者中对细胞(例如基于T细胞的疗法所施用的T细胞)的暴露的最大值、总和、和/或持续时间。在一些方面，在高疾病负荷(因此抗原量较高)和/或更具侵袭性或耐药性的癌症的情况下，与在相同情况下在不存在免疫调节化合物的情况下仅施用T细胞(这可能导致免疫抑制、无反应性和/或耗竭，从而可能阻止细胞的扩增和/或持久性)相比，施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)增强了功效。

[0466] 在一些实施方案中，在施用T细胞后以及在施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)之前、期间和/或之后，检测表达重组受体的细胞(例如，基于T细胞的疗法所施用的CAR表达细胞)在受试者体内的存在和/或量。在一些方面，使用定量PCR(qPCR)评估表达重组受体的细胞(例如，基于T细胞的疗法所施用的CAR表达细胞)在受试者的血液或血清或器官或组织样品(例如，疾病部位，例如肿瘤样品)中的量。在一些方面，持久性被定量为每微克的DNA中编码受体(例如，CAR)的DNA或质粒的拷贝，或者定量为每微升的样品(例如，血液或血清)中受体表达(例如，CAR表达)细胞的数量，或者每微升的样品中外周血单个核细胞(PBMC)或白细胞或T细胞的总数量。

[0467] 在一些实施方案中，在施用T细胞(例如，CAR表达T细胞)之后，在或至少在4天、14天、15天、27天或28天，在受试者中检测细胞。在一些方面，在施用T细胞(例如，CAR表达T细胞)和/或免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)后，在或至少在2周、4周或6周，或3个月、6个月、或12个月、18个月、或24个月、或30个月、或36个月，或1年、2年、3年、4年、5年或更长时间，检测所述细胞。

[0468] 在一些实施方案中，与通过替代方法(如涉及在不存在免疫调节化合物的情况下仅施用免疫疗法，例如施用T细胞(例如，CAR表达T细胞)的那些方法)所实现的持久性相比，在施用T细胞(例如，CAR表达T细胞)和/或免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)后，通过所述方法在受试者体内实现的表达受体的细胞(例如CAR表达细胞)的持久性更大。

[0469] 指示扩增和/或持久性的细胞(例如，T细胞疗法所施用的T细胞)的暴露(例如，数量)可以根据以下方面来陈述：暴露至受试者的细胞的最大数量、可检测细胞或高于某一数量或百分比的细胞的持续时间、细胞数量相对于时间的曲线下面积和/或其组合和其指示物。此类结局可以使用已知方法来评估，例如使用qPCR来检测与特定样品(例如，血液、血清、血浆或组织，如肿瘤样品)中核酸或DNA的总量相比，编码重组受体的核酸的拷贝数；和/或使用流式细胞术测定，通常使用对受体具特异性的抗体来检测表达受体的细胞。还可以使用基于细胞的测定来检测功能细胞的数量或百分比，所述功能细胞是例如能够结合至和/或中和所述疾病或病症的细胞或表达由所述受体所识别抗原的细胞的细胞，和/或能够诱导针对所述疾病或病症的细胞或表达由所述受体所识别抗原的细胞的反应(例如细胞毒性反应)的细胞。

[0470] 在一些方面，增加的受试者对细胞的暴露包括增加的细胞扩增。在一些实施方案中，在T细胞(例如，CAR表达T细胞)的施用之后和/或在免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的施用之后，受体表达细胞(例如CAR表达细胞)在受试者中扩增。在一些方面，与其他方法相比，所述方法导致所述细胞更大的扩增，所述其他方法如涉及在不存在施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的情况下T细胞(例如，CAR表达T细胞)的施用的那些。

[0471] 在一些方面，所述方法导致所施用的细胞的高体内增殖，例如通过流式细胞术所测量的。在一些方面，检测细胞的高峰比例。例如，在一些实施方案中，在受试者的血液或疾病部位或其白细胞级分(例如，PBMC级分或T细胞级分)中，在施用T细胞(例如，CAR表达T细胞)和/或免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)后，在水平峰值或最大值时，至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％或至少约90％的细胞表达重组受体(例如，CAR)。

[0472] 在一些实施方案中，所述方法导致受试者的血液或血清或其他体液或器官或组织中的浓度最大值为至少100、500、1000、1500、2000、5000、10,000或15,000个拷贝的编码受体(例如，CAR)的核酸/微克DNA，或为每个外周血单个核细胞(PBMC)总数、单个核细胞总数、T细胞总数或微升总数至少0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8或0.9个表达受体(例如，表达CAR)的细胞。在一些实施方案中，表达受体的细胞被检测为受试者的血液中总PBMC的至少10％、20％、30％、40％、50％或60％，和/或在施用T细胞(例如，CAR表达T细胞)和/或免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)后在这个水平下持续至少1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、24周、36周、48周或52周，或在这种施用后持续1年、2年、3年、4年或5年或更长时间。

[0473] 在一些方面，所述方法导致例如受试者的血清、血浆、血液或组织(例如肿瘤样品)中，每微克DNA中编码重组受体(例如CAR)的核酸的拷贝数增加至少2倍、至少4倍、至少10倍或至少20倍。

[0474] 在一些实施方案中，在施用T细胞(例如，CAR表达T细胞)后或在施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)后至少20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天、28天、29天、30天、31天、32天、33天、34天、35天、36天、37天、38天、39天、40天、41天、42天、43天、44天、45天、46天、47天、48天、49天、50天、51天、52天、53天、54天、55天、56天、57天、58天、59天或60天或更长时间，在施用T细胞(例如，CAR表达T细胞)和/或免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)后至少或至少约2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、13周、14周、15周、16周、17周、18周、19周、20周、21周、22周、23周或24周或更长时间，受试者的血清、血浆、血液或组织(例如，肿瘤样品)中的表达受体的细胞可以例如通过指定方法(如qPCR或基于流式细胞术的检测方法)检测到。

[0475] 在一些方面，在受试者或其体液、血浆、血清、组织或隔室中，例如在其血液(例如外周血)或疾病部位(例如肿瘤)中，可检测到或存在至少约$1x10^2$、至少约$1x10^3$、至少约$1x10^4$、至少约$1x10^5$、或至少约$1x10^6$、或至少约$5x10^6$、或至少约$1x10^7$、或至少约$5x10^7$、或至少约$1x10^8$个重组受体表达(例如CAR表达)细胞，和/或每微升至少10个、25个、50个、100个、200个、300个、400个或500或1000个受体表达细胞(例如每微升至少10个细胞)。在一些实施方案中，在T细胞(例如，CAR表达T细胞)的施用之后和/或在免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的施用之后，在受试者中可检测到这样的数量或浓度的细胞，持续至少约20天、至少约40天或至少约60天，或者至少约3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月，或者至少2或3年。这样的细胞数量可以如通过基于流式细胞术或基于定量PCR的方法所检测，并且使用已知的方法外推至总细胞数量。参见例如，Brentjens等人，Sci Transl Med.20135(177)；Park等人，Molecular Therapy15(4):825-833(2007)；Savoldo等人，JCI121(5):1822-1826(2011)；Davila等人，(2013)PLoSONE8(4):e61338；Davila等人，Oncoimmunology1(9):1577-1583(2012)；Lamers，Blood 2011117:72-82；Jensen等人，Biol Blood Marrow Transplant 2010年9月；16(9):1245-1256；Brentjens等人，Blood 2011118(18):4817-4828。

[0476] 在一些方面，如通过免疫组织化学、PCR和/或流式细胞术测量的，在施用细胞(例如，CAR表达T细胞)和/或免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)后在约1周、约2周、约3周、约4周、约5周或至少约6周，或至少约2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月或12个月或者至少2年或3年，例如在外周血或骨髓或其他隔室中，每100个细胞中编码重组受体的核酸的拷贝数(例如载体拷贝数)是至少0.01、至少0.1、至少1或至少10。在一些实施方案中，在施用T细胞(例如，CAR表达T细胞)或免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)后约A周、约B周、约3周或至少约4周的时间，或在这种施用后至少2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月或12个月或者至少2年或3年，每微克基因组DNA中表达受体(例如，CAR)的载体的拷贝数为至少100、至少1000、至少5000、或至少10,000、或至少15,000或至少20,000。

[0477] 在一些方面，在施用细胞后(例如，在开始施用T细胞(例如，CAR表达T细胞)和/或免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)后)至少约3个月、至少约6个月、至少约12个月、

至少约1年、至少约2年、至少约3年或超过3年的时间，在受试者、其血浆、血清、血液、组织和/或疾病部位(例如，肿瘤部位)中，由细胞表达的受体(例如，CAR)可通过定量PCR(qPCR)或通过流式细胞术检测到。

[0478] 在一些实施方案中，与通过替代给药方案(其中在不施用免疫调节化合物的情况下向受试者施用T细胞(例如，CAR表达T细胞))所实现的曲线下面积相比，在施用T细胞(例如，CAR表达T细胞)和/或免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)后，在受试者的体液、血浆、血清、血液、组织、器官和/或疾病部位(例如肿瘤部位)中，表达受体(例如，CAR)的细胞的浓度随时间的曲线下面积(AUC)更大。

[0479] 在一些方面，所述方法导致所施用的细胞的高体内增殖，例如通过流式细胞术所测量的。在一些方面，检测细胞的高峰比例。例如，在一些实施方案中，在受试者的血液、血浆、血清、组织或疾病部位或其白细胞级分(例如，PBMC级分或T细胞级分)中，在T细胞(例如，CAR表达T细胞)和/或免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)后，在水平峰值或最大值时，至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％或至少约90％的细胞表达重组受体(例如，CAR)。

[0480] 在一些方面，在施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的受试者体内，细胞剂量的增加或延长的扩增和/或持久性与受试者体内肿瘤相关结局的益处相关。在一些实施方案中，肿瘤相关结局包括受试者体内肿瘤负荷的降低或骨髓原始细胞的减少。在一些实施方案中，在施用所述方法后，肿瘤负荷的降低量为或至少或至少约10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或100％。在一些实施方案中，与已经用不涉及施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的方法治疗的受试者相比，疾病负荷、肿瘤大小、肿瘤体积、肿瘤质量和/或肿瘤负担或体积在细胞剂量后降低至少或约50％、60％、70％、80％、90％或更多。

B.T细胞功能活性

[0481] 在一些实施方案中，与疗法或治疗结局相关的参数(其包括可以评估用于筛选步骤和/或评估治疗结局和/或监测治疗结局的参数)包括T细胞的活性、表型、增殖或功能中的一种或多种。在一些实施方案中，可以使用本领域中用于评估T细胞(例如，T细胞疗法所施用的T细胞)的活性、表型、增殖和/或功能的任何已知测定。在施用细胞和/或免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)之前和/或之后，在一些实施方案中，例如通过多种已知方法中的任一种测量工程化细胞群的生物活性。待评估的参数包括工程化或天然T细胞或其他免疫细胞与抗原的特异性结合，其在体内例如通过成像进行评估，或离体例如通过ELISA或流式细胞术进行评估。在某些实施方案中，可以使用本领域中已知的任何适宜方法测量工程化细胞破坏靶细胞的能力，所述方法是例如以下中所述的细胞毒性测定：例如，Kochenderfer等人，J.Immunotherapy，32(7)：689-702(2009)，和Herman等人，J.Immunological Methods，285(1)：25-40(2004)。

[0482] 在一些实施方案中，可以将T细胞例如重组表达(例如CAR)T细胞在施用所述细胞和/或免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)之前和/或之后进行评估，以评估或确定T细胞是否展现出耗竭的特征。在一些情况下，可以通过监测T细胞功能的丧失来评估耗竭，所述T细胞功能的丧失为例如减少或降低的抗原特异性或抗原受体驱动活性，例如减少或降低的产生细胞因子或驱动针对靶抗原的细胞溶解活性的能力。在一些情况下，还可以通

过监测在T细胞(例如CD4和/或CD4 T细胞)上与耗竭表型相关的表面标记的表达来评估耗竭。耗竭标记包括抑制性受体,如PD-1、CTLA-4、LAG-3和TIM-3。

[0483] 在一些实施方案中,在施用于受试者后和/或在长期暴露于抗原后随时间推移观察到这种减少或降低的活性。

[0484] 在特定实施方案中,所提供的方法(i)实现抗原特异性或抗原受体驱动活性的所述增加,并且(ii)预防、抑制或延迟耗竭表型的所述发作和/或逆转所述耗竭表型。在一些实施方案中,所述量、持续时间和/或频率有效于(i)实现抗原特异性或抗原受体驱动活性的所述增加,并且(ii)预防、抑制或延迟耗竭表型的所述发作。在其他实施方案中,所述量、持续时间和/或频率有效于(i)实现抗原特异性或抗原受体驱动活性的所述增加,并且(ii)预防、抑制或延迟耗竭表型的所述发作以及逆转所述耗竭表型。

[0485] 其中,关于T细胞或T细胞群的耗竭表型包括:在相同条件下与参考T细胞群相比,所述T细胞或多个T细胞上一种或多种耗竭标记任选地2、3、4、5或6种耗竭标记的表面表达的水平或程度的增加,或者展现所述表面表达的所述T细胞群的百分比的增加;或在相同条件下与参考T细胞群相比,在暴露于抗原或抗原受体特异性药剂时,由所述T细胞或T细胞群展现出的活性水平或程度的降低;在相同条件下与参考T细胞群相比,所述T细胞或多个T细胞上一种或多种耗竭标记任选地2、3、4、5或6种耗竭标记的表面表达的水平或程度的增加,或者展现所述表面表达的所述T细胞群的百分比的增加;或在相同条件下与参考T细胞群相比,在暴露于抗原或抗原受体特异性药剂时,由所述T细胞或T细胞群展现出的活性水平或程度的降低。

[0486] 在某些实施方案中,通过评估一种或多种细胞因子(如CD107a、IFNγ、IL-2、GM-CSF和TNFα)的表达和/或分泌和/或通过评估细胞溶解活性来测量细胞的生物活性。

[0487] 在一些实施方案中,对T细胞(例如,T细胞疗法所施用的T细胞)的活性、表型、增殖和/或功能的测定包括但不限于ELISPOT、ELISA、细胞增殖、细胞毒性淋巴细胞(CTL)测定、与T细胞表位、抗原或配体结合、或细胞内细胞因子染色、增殖测定、淋巴因子分泌测定、直接细胞毒性测定和有限稀释测定。在一些实施方案中,可以测量T细胞的增殖反应,例如通过将^{3}H-胸苷、BrdU(5-溴-2'-脱氧尿苷)或2'-脱氧-5-乙炔基尿苷(EdU)掺入T细胞的DNA中或使用诸如羧基荧光素二乙酸琥珀酰免疫调节化合物酯(CFSE)、CellTrace Violet或膜染料PKH26等染料的染料稀释测定。

[0488] 在一些实施方案中,评估T细胞(例如,T细胞疗法所施用的T细胞)的活性、表型、增殖和/或功能包括测量T细胞的细胞因子产生,和/或测量来自受试者的生物样品(例如血浆、血清、血液和/或组织样品,例如肿瘤样品)中的细胞因子产生。在一些情况下,此类所测量的细胞因子可以包括但不限于白细胞介素-2(IL-2)、干扰素-γ(IFNγ)、白细胞介素-4(IL-4)、TNF-α(TNFα)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-12(IL-12)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、CD107a和/或TGF-β(TGFβ)。测量细胞因子的测定是本领域所熟知的,并且包括但不限于ELISA、细胞内细胞因子染色、流式微珠阵列、RT-PCR、ELISPOT、流式细胞术和在存在测试样品的情况下测试对相关细胞因子有反应的细胞的反应性(例如,增殖)的生物测定。

[0489] 在一些实施方案中,评估T细胞(例如,T细胞疗法所施用的T细胞)的活性、表型、增殖和/或功能包括评估细胞表型,例如特定细胞表面标记的表达。在一些实施方案中,评估T

细胞(例如,T细胞疗法所施用的T细胞)中T细胞激活标记、T细胞耗竭标记和/或T细胞分化标记的表达。在一些实施方案中,在施用之前评估细胞表型。在一些实施方案中,在施用之后评估细胞表型。用于评估的T细胞激活标记、T细胞耗竭标记和/或T细胞分化标记包括本领域已知用于特定T细胞子集的任何标记,例如CD25、CD38、人白细胞抗原-DR(HLA-DR)、CD69、CD44、CD137、KLRG1、CD62L^{低}、CCR7^{低}、CD71、CD2、CD54、CD58、CD244、CD160、程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)、淋巴细胞激活基因3蛋白(LAG-3)、T细胞免疫球蛋白结构域和粘蛋白结构域蛋白3(TIM-3)、细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(CTLA-4)、B和T淋巴细胞衰减因子(BTLA)和/或基于T细胞免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸的抑制基序结构域(TIGIT)(参见例如,Liu等人,Cell Death and Disease(2015)6,e1792)。在一些实施方案中,所述耗竭标记是PD-1、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、BTLA、2B4、CD160、CD39、VISTA和TIGIT中的任何一种或多种。在一些实施方案中,所评估的细胞表面标记是CD25、PD-1和/或TIM-3。在一些实施方案中,所评估的细胞表面标记是CD25。

[0490] 在一些方面,检测表达水平包括进行体外测定。在一些实施方案中,体外测定是免疫测定、基于适配体的测定、组织学或细胞学测定或mRNA表达水平测定。在一些实施方案中,通过酶联免疫吸附测定(ELISA)、免疫印迹、免疫沉淀、放射免疫测定(RIA)、免疫染色、流式细胞术测定、表面等离子体共振(SPR)、化学发光测定、侧流免疫测定、抑制测定或亲合力测定来检测所述一种或多种因子、效应子、酶和/或表面标记各自的一种或多种的一个或多个参数。在一些实施方案中,细胞因子和/或表面标记的检测是使用特异性结合至少一种生物标记的结合试剂来确定的。在一些情况下,结合试剂是抗体或其抗原结合片段、适配体或核酸探针。

[0491] 在一些实施方案中,施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)增加了循环CAR T细胞的水平。

C.疾病负荷

[0492] 在一些实施方案中,与疗法或治疗结局相关的参数(其包括可以评估用于筛选步骤和/或评估治疗结局和/或监测治疗结局的参数)包括肿瘤或疾病负担。施用免疫疗法(如T细胞疗法(例如,CAR表达T细胞))和/或免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)可以降低或阻止受试者的疾病或病症的扩大或负荷。例如,在疾病或病症是肿瘤的情况下,所述方法通常降低肿瘤大小、体积、转移、骨髓中原始细胞的百分比或可分子检测的癌症,和/或改善预后或存活或与肿瘤负荷相关的其他症状。

[0493] 在一些实施方案中,与替代性方法相比,所提供的方法导致所治疗受试者中降低的肿瘤负荷,在所述替代性方法中,免疫疗法如T细胞疗法(例如CAR表达T细胞)是在不施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的情况下给予的。肿瘤负荷不一定在接受组合疗法的所有受试者中都实际上降低,但是如基于临床数据,肿瘤负荷在所治疗受试者中平均地降低,其中用这种组合疗法治疗的大多数受试者展现出降低的肿瘤负荷,如至少50%、60%、70%、80%、90%、95%或更多的用所述组合疗法治疗的受试者展现出降低的肿瘤负荷。

[0494] 疾病负担可以涵盖受试者体内或受试者的器官、组织或体液(如肿瘤的器官或组织或例如可指示转移的另一位置)中疾病细胞的总数。例如,在某些血液恶性肿瘤的情境下可以在血液、淋巴或骨髓中检测和/或定量肿瘤细胞。在一些实施方案中,疾病负荷可以包

括肿瘤的质量、转移的数量或程度和/或骨髓中存在的原始细胞的百分比。

[0495] 在MM的情况下，评估疾病负担程度的示例性参数包括诸如以下等参数：克隆血浆细胞数量(例如，在骨髓活检中>10％或在来自其他组织的活检中的任何量；浆细胞瘤)、单克隆蛋白(副蛋白)在血清或尿液中的存在、感觉与血浆细胞障碍相关的终末器官损害的证据(例如，高钙血症(校正钙>2.75mmol/l)；骨髓瘤引起的肾功能不全；贫血(血红蛋白<10g/dl)；和/或骨病灶(溶解性病灶或具有压缩性骨折的骨质疏松症))。

[0496] 用于评估疾病状态或疾病负荷的示例性方法包括：通过电泳和免疫固定测量生物液体(如血液和/或尿液)中的M蛋白；血液中sFLC(κ和λ)的定量；骨骼检查；并通过正电子发射断层扫描(PET)/计算机断层扫描(CT)对患有髓外疾病的受试者进行成像。在一些实施方案中，可以通过骨髓检查来评价疾病状态。在一些例子中，T细胞疗法在其施用于受试者之后的功效是通过细胞(例如，CAR表达细胞)在血液和/或骨髓中的扩增和持久性来确定的。在一些实施方案中，基于施用的细胞(例如，CAR表达细胞)的抗肿瘤活性来确定T细胞疗法的功效。在一些实施方案中，抗肿瘤活性通过总反应率(ORR)和/或国际骨髓瘤工作组(IMWG)统一反应标准来确定(参见Kumar等人(2016)Lancet Oncol 17(8):e328-346)。在一些实施方案中，使用微小残留病(MRD)评估来评价反应。在一些实施方案中，MRD可以通过诸如流式细胞术和高通量测序(例如，深度测序)的方法来评估。在一些方面，患有MRD阴性疾病的受试者包括那些在骨髓抽吸物中展现出不存在异常克隆浆细胞的受试者，其通过最低灵敏度为10^5有核细胞中的1个有核细胞或更高(即10^{-5}灵敏度)的测定(如流式细胞术(下一代流式细胞术;NGF)或高通量测序，例如深度测序或下一代测序(NGS))被排除。

[0497] 在一些方面，持续的MRD阴性包括在骨髓中(NGF或NGS、或两者)并且通过以下定义的成像展现出MRD阴性的受试者，确认间隔最少1年。后续评价可以用于进一步指定阴性持续时间(例如，5年时MRD阴性)。在一些方面，流式MRD阴性包括使用在多发性骨髓瘤中的MRD检测的EuroFlow标准操作程序(或经过验证的等效方法)在骨髓抽吸物中通过NGF展现出不存在表型异常克隆浆细胞的受试者，其中最低灵敏度为在10^5个有核细胞中的1个有核细胞或更高。在一些方面，测序MRD阴性包括在骨髓抽吸物中通过NGS展现出不存在克隆浆细胞的受试者，其中克隆的存在被定义为使用LymphoSIGHT平台对骨髓抽吸物进行DNA测序(或经验证的等效方法)后获得的少于两个相同的测序读段，其中最低灵敏度为10^5个有核细胞中的1个有核细胞或更高。在一些方面，成像加MRD阴性包括展现出如通过NGF或NGS评估的MRD阴性以及在基线或先前的PET/CT时发现的示踪剂摄取增加的每个区域的消失或减少至较小的纵隔血池SUV或减少至小于周围正常组织的受试者(参见Kumar等人(2016)Lancet Oncol 17(8):e328-346)。

[0498] 在一些方面，评估受试者的存活、特定时间段内的存活、存活程度、无事件或无症状存活的存在或持续时间或无复发存活。在一些实施方案中，评估疾病或病症的任何症状。在一些实施方案中，规定肿瘤负荷的量度。在一些实施方案中，用于确定的示例性参数包括指示肿瘤的改良或改善的特定临床结局。此类参数包括：疾病控制的持续时间，所述疾病控制包括客观反应(OR)、完全反应(CR)、严格的完全反应(sCR)、非常好的部分反应(VGPR)、部分反应(PR)、最小反应(MR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)或复发(参见例如，国际骨髓瘤工作组(IMWG)统一反应标准；参见Kumar等人(2016)Lancet Oncol 17(8):e328-346)、客观反应率(ORR)、无进展存活期(PFS)和总存活期(OS)。在一些实施方案中，使用微小残留病

(MRD)评估来评价反应。可以设定参数的具体阈值以确定本文提供的方法的功效。在一些实施方案中,待治疗的疾病或障碍是多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,多发性骨髓瘤的可测量疾病标准可以包括:(1)血清M蛋白1g/dL或更高;(2)尿M蛋白200mg或更高/24小时;(3)涉及的血清游离轻链(sFLC)水平10mg/dL或更高,具有异常的κ与λ比率。在一些情况下,轻链疾病仅适用于血清或尿液中没有可测量疾病的受试者。

[0499] 在一些实施方案中,基于施用T细胞疗法(例如,CAR表达T细胞)后的反应持续时间来评价反应。在一些方面,例如,根据所提供的实施方案,对所述疗法的反应可以在开始施用所述细胞疗法之后的指定时间点测量。在一些实施方案中,所述指定时间点是在开始所述施用后为或约1、2、3、6、9、12、18、24、30或36个月或者在任何前述值限定的范围内。在一些实施方案中,所述指定时间点是在开始所述施用后4、8、12、16、20、24、28、32、36、48或52周月或者在任何前述值限定的范围内。在一些实施方案中,所述指定时间点是在开始所述施用后为或约1个月。在一些实施方案中,所述指定时间点是在开始所述施用后为或约3个月。在一些实施方案中,所述指定时间点是在开始所述施用后为或约6个月。在一些实施方案中,所述指定时间点是在开始所述施用后为或约9个月。在一些实施方案中,所述指定时间点是在开始所述施用后为或约12个月。

[0500] 在一些实施方案中,与在所述指定时间点测定的反应或结局相比,在初始指定时间点之后为或约3、6、9或12个月时测定的反应或结局是相等的或改善的。例如,在一些方面,如果在初始指定时间点确定的反应或结局是疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)或复发,则根据所提供的实施方案治疗的受试者可以在随后的时间点(在初始指定时间点之后为或约3、6、9或12个月之后)显示等同或改善的反应或结局(例如,根据国际骨髓瘤工作组(IMWG)统一反应标准,展现出更好的反应结局;参见Kumar等人(2016)Lancet Oncol 17(8):e328-346),即等同于初始指定时间点的反应或结局,或为客观反应(OR)、完全反应(CR)、严格完全反应(sCR)、非常好的部分反应(VGPR)或部分反应(PR)的反应或结局。在一些方面,根据所提供的实施方案治疗的受试者可以显示在两个确定时间点之间改善的反应或结局。在一些方面,所述受试者可以在用于评估的初始指定时间点(例如,在施用开始后4周)展现出PR或VGPR,然后在稍后的时间点(例如,开始施用后12周)展现出改善的反应,诸如CR或sCR。在一些方面,无进展存活期(PFS)被描述为治疗疾病(如癌症)期间和之后受试者伴随疾病存活但疾病不恶化的时间长度。在一些方面,客观反应(OR)被描述为可测量的反应。在一些方面,客观反应率(ORR;在一些情况下也称为总体反应率)被描述为实现CR或PR的患者的比例。在一些方面,总存活期(OS)被描述为从诊断日期或疾病(如癌症)治疗开始日期起,被诊断患有所述疾病的受试者仍然存活的时间长度。在一些方面,无事件存活期(EFS)被描述为在癌症治疗结束后,受试者保持没有所述治疗意图预防或延迟的某些并发症或事件的时间长度。这些事件可以包括癌症的复发或某些症状的发作,如已经扩散到骨骼的癌症引起的骨痛,或死亡。

[0501] 在一些实施方案中,反应持续时间(DOR)的量度包括从记录到肿瘤反应至疾病进展的时间。在一些实施方案中,用于评估反应的参数可以包括持久反应,例如,在从开始疗法起的一个时间段之后持续存在的反应。在一些实施方案中,持久反应是由在开始疗法后约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18或24个月的反应率来指示。在一些实施方案中,所述反应或结局可持续大于或大于约3、6、9或12个月。

[0502] 在一些实施方案中，东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态指示物可以用于评估或选择用于治疗的受试者，例如，因先前疗法而具有较差体能的受试者(参见例如，Oken等人(1982)Am J Clin Oncol.5:649-655)。ECOG体能状态量表描述患者在其自理能力、日常活动和体能(例如，步行、工作等)方面的机能水平。在一些实施方案中，ECOG体能状态为0指示，受试者可以进行正常活动。在一些方面，ECOG体能状态为1的受试者展现体力活动中的一些限制，但是所述受试者能完全走动。在一些方面，ECOG体能状态为2的患者能大于50％走动。在一些情况下，ECOG体能状态为2的受试者也可能能够自理；参见例如Sørensen等人，(1993)Br J Cancer 67(4)773-775。在一些实施方案中，将根据本文提供的方法或治疗方案施用的受试者包括ECOG体能状态为0或1的受试者。

[0503] 在一些实施方案中，与在紧邻免疫疗法(例如，T细胞疗法)和/或免疫调节化合物的施用之前的时候的疾病负荷相比，所述方法和/或施用免疫疗法(如T细胞疗法(例如，CAR表达T细胞))和/或和/或免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)减轻了疾病负荷。

[0504] 在一些方面，施用免疫疗法(例如T细胞疗法)和/或和/或免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)可以防止疾病负荷增加，并且这可以通过疾病负荷不变化来证明。

[0505] 在一些实施方案中，与使用替代疗法的可比较方法(例如其中在不没有施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的情况下受试者仅接受免疫疗法(例如T细胞疗法)的一种方法)观察到的降低相比，所述方法以更大的程度和/或在更长的时间段内减少疾病或病症的负荷，例如，肿瘤细胞的数量、肿瘤的大小、患者存活或无事件存活的持续时间。在一些实施方案中，与通过施用单独的每种药剂(例如，向未接受免疫疗法(例如T细胞疗法)的受试者施用免疫调节化合物或者向未接受免疫调节化合物的受试者施用免疫疗法(例如T细胞疗法))将实现的降低相比，在施用免疫疗法(例如T细胞疗法)和免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的组合疗法后以更大的程度或在更长的持续时间内减少疾病负荷。

[0506] 在一些实施方案中，检测、评估或测量受试者中疾病或病症的负荷。在一些方面，可以通过检测疾病细胞或疾病相关细胞(例如，肿瘤细胞)在受试者体内或在受试者的器官、组织或体液(如血液或血清)中的总数来检测疾病负担。在一些实施方案中，通过测量实体瘤的质量和/或转移的数量或程度来评估疾病负担(例如肿瘤负荷)。在一些方面，评估受试者的存活、特定时间段内的存活、存活程度、无事件或无症状存活的存在或持续时间或无复发存活。在一些实施方案中，评估疾病或病症的任何症状。在一些实施方案中，指定疾病或病症负荷的量度。在一些实施方案中，用于确定的示例性参数包括指示疾病或病症(例如肿瘤)的改善或改良的特定临床结局。此类参数包括：疾病控制的持续时间，所述疾病控制包括完全反应(CR)、部分反应(PR)或疾病稳定(SD)(参见例如，实体瘤中的反应评价标准(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors，RECIST)指南)、客观反应率(ORR)、无进展存活期(PFS)和总存活期(OS)。可以设定参数的具体阈值以确定本文所提供的组合疗法方法的功效。

[0507] 在一些实施方案中，根据所述方法治疗的受试者实现了更持久的反应。在一些情况下，反应持续时间(DOR)的度量包括从记录肿瘤反应到疾病进展的时间。在一些实施方案中，用于评估反应的参数可以包括持久反应，例如，在从开始疗法起的一个时间段之后持续存在的反应。在一些实施方案中，持久反应是由在开始疗法后约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18或24个月的反应率来指示。在一些实施方案中，反应可持续大于3个月、大于6个月

或大于12个月。在一些特定实施方案中，在受试者先前在响应于基因工程化细胞的施用缓解后复发之后，根据所述方法治疗的受试者实现了更持久的反应。

[0508] 在一些方面，在施用免疫疗法(例如，T细胞疗法)之前，在施用免疫疗法(例如，T细胞疗法)之后但在施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)之前，在施用免疫调节化合物之前但在施用免疫疗法(例如，T细胞疗法)之前，和/或在施用免疫疗法(例如，T细胞疗法)和免疫调节化合物二者之后，测量或检测疾病负荷。在多次施用组合疗法的一个或多个步骤的情境下，在一些实施方案中，可以在施用任何步骤、剂量和/或施用周期之前或之后，或者在施用任何步骤、剂量和/或施用周期之间的时间，测量疾病负担。

[0509] 在一些实施方案中，与紧邻免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)和免疫疗法(例如，T细胞疗法)的施用之前相比，通过所提供的方法，负荷的降低量为或至少或至少约10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或100％。在一些实施方案中，与紧邻免疫疗法(例如，T细胞疗法)和/或免疫调节化合物的施用之前相比，在施用免疫疗法(例如，T细胞疗法)和免疫调节化合物后，疾病负荷、肿瘤大小、肿瘤体积、肿瘤质量和/或肿瘤负担或体积减少至少或至少约10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更多。

[0510] 在一些实施方案中，通过所述方法减轻疾病负担包括诱导形态学完全缓解，例如如在施用(例如，开始)组合疗法后1个月、2个月、3个月或超过3个月时评估的。

[0511] 在一些方面，例如如通过多参数流式细胞术测量的，对微小残留病的测定是阴性的，或微小残留病的水平小于约0.3％、小于约0.2％、小于约0.1％或小于约0.05％。

[0512] 在一些实施方案中，与其他方法相比，所述方法提高受试者的无事件存活率或总体存活率。例如，在一些实施方案中，在本文所提供的组合疗法方法后6个月时，通过所述方法治疗的受试者的无事件存活率或概率大于约40％、大于约50％、大于约60％、大于约70％、大于约80％、大于约90％或大于约95％。在一些方面，总体存活率大于约40％、大于约50％、大于约60％、大于约70％、大于约80％、大于约90％或大于约95％。在一些实施方案中，用所述方法治疗的受试者展现出无事件存活、无复发存活或存活至少6个月或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10年。在一些实施方案中，进展的时间得到改善，如进展的时间大于或大于约6个月或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10年。

[0513] 在一些实施方案中，与其他方法相比，在通过所述方法治疗后，复发概率有所减小。例如，在一些实施方案中，在组合疗法方法后6个月时，复发概率小于约80％、小于约70％、小于约60％、小于约50％、小于约40％、小于约30％、小于约20％或小于约10％。

[0514] 在一些实施方案中，尽管受试者已经对另一种疗法产生耐药性，但所述施用可以治疗所述受试者。在一些实施方案中，当根据本文所述的实施方案施用于受试者时，所述剂量或所述组合物能够在至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、或至少95％被施用的受试者中实现客观反应(OR)。在一些实施方案中，OR包括实现严格的完全反应(sCR)、完全反应(CR)、非常好的部分反应(VGPR)、部分反应(PR)和最小反应(MR)的受试者。在一些实施方案中，当根据本文所述的实施方案施用于受试者时，所述剂量或所述组合物能够在至少50％、60％、70％、80％或85％被施用的受试者中实现严格的完全反应(sCR)、完全反应(CR)、非常好的部分反应(VGPR)或部分反应(PR)。在一些实施方案中，当根据本文所述的实施方案施用于受试者时，所述剂量或组合物能够在至少20％、30％、40％、50％、60％或70％被施用的受试者中实现严格的完全反应(sCR)或完全反应(CR)。在一些实施方案中，

示例性剂量包含约$1.0x10^7$、$1.5x10^7$、$2.0x10^7$、$2.5x10^7$、$5.0x10^7$、$1.5x10^8$、$3.0x10^8$、$4.5x10^8$、$6.0x10^8$或$8.0x10^8$个CAR表达(CAR+)T细胞。在一些实施方案中,示例性剂量包含约$5.0x10^7$、$1.5x10^8$、$3.0x10^8$、$4.5x10^8$、$6.0x10^8$或$8.0x10^8$个CAR表达(CAR+)T细胞。在一些实施方案中,示例性剂量包含约$5.0x10^7$、$1.5x10^8$、$3.0x10^8$或$4.5x10^8$个CAR表达(CAR+)T细胞。在一些方面,对例如根据本文提供的方法的治疗的特定反应可以基于国际骨髓瘤工作组(IMWG)统一反应标准来评估(参见Kumar等人(2016)Lancet Oncol 17(8):e328-346)。

IV.毒性和不良结局

[0515] 在所提供的方法的实施方案中,在被施用所提供的包括细胞疗法(例如,T细胞疗法)和免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的组合疗法的受试者中,监测受试者的毒性或其他不良结局,包括治疗相关结局,例如,嗜中性粒细胞减少症、细胞因子释放综合征(CRS)或神经毒性(NT)的发展。在一些实施方案中,进行所提供的方法以降低毒性结局或症状、促进毒性的概况、因子或特性(如与重度嗜中性粒细胞减少症、重度细胞因子释放综合征(CRS)或重度神经毒性相关或指示重度嗜中性粒细胞减少症、重度细胞因子释放综合征(CRS)或重度神经毒性的症状或结局)的风险。

[0516] 在一些实施方案中,所述方法不导致或不增加某些血液毒性例如嗜中性粒细胞减少症或血小板减少症的风险。在一些实施方案中,不超过50%的受试者展现出高于3级的嗜中性粒细胞减少症,例如延长的3级嗜中性粒细胞减少症或4级嗜中性粒细胞减少症,和/或高于3级的血小板减少症,例如3级或4级血小板减少症。在一些实施方案中,根据所述方法治疗的受试者中的至少50%(例如,治疗的受试者中的至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或更多)未展现出重度嗜中性粒细胞减少症或3级或高于3级的重度血小板减少症。

[0517] 在一些实施方案中,如与某些其他细胞疗法相比,所提供的方法不导致高比率或可能性的毒性或毒性结局,或者降低毒性或毒性结局(如重度神经毒性(NT)或重度细胞因子释放综合征(CRS))的比率或可能性。在一些实施方案中,所述方法不导致以下事件或不增加以下事件的风险:重度NT(sNT)、重度CRS(sCRS)、巨噬细胞激活综合征、肿瘤溶解综合征、至少或至少约38摄氏度发热三天或更多天、以及至少或至少约20mg/dL的血浆CRP水平。在一些实施方案中,大于或大于约30%、35%、40%、50%、55%、60%或更多的根据所提供方法治疗的受试者未展现出任何分级的CRS或任何分级的神经毒性。在一些实施方案中,不超过50%的所治疗受试者(例如至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或更多的所治疗受试者)高于2级的细胞因子释放综合征(CRS)和/或高于2级的神经毒性。在一些实施方案中,至少50%的根据所述方法治疗的受试者(例如至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或更多的所治疗受试者)未展现出重度毒性结局(例如重度CRS或重度神经毒性),如未展现出3级或更高分级的神经毒性和/或未展现出重度CRS,或者在治疗后某一时间段内(如在施用所述细胞的一周、两周或一个月内)未展现出上述情况。

A.细胞因子释放综合征(CRS)和神经毒性

[0518] 在一些方面,针对毒性结局的风险监测受试者和/或所述方法降低毒性结局的风险,所述毒性结局是细胞因子释放综合征(CRS)或重度CRS(sCRS),或与细胞因子释放综合征(CRS)或重度CRS(sCRS)相关,或指示细胞因子释放综合征(CRS)或重度CRS(sCRS)。在一些情况下,在过继T细胞疗法和向受试者施用其他生物产品后可能发生CRS,例如sCRS。参见Davila等人,Sci Transl Med 6,224ra25(2014);Brentjens等人,Sci.Transl.Med.5,

177ra38(2013);Grupp等人,N.Engl.J.Med.368,1509-1518(2013);和Kochenderfer等人,Blood 119,2709-2720(2012);Xu等人,Cancer Letters 343(2014)172-78。

[0519] 通常,CRS由例如通过T细胞、B细胞、NK细胞、单核细胞和/或巨噬细胞介导的过度的全身免疫应答引起。此类细胞可以释放大量炎性介质,如细胞因子和趋化因子。细胞因子可能引发急性炎症应答和/或诱导内皮器官损伤,所述内皮器官损伤可能导致微血管渗漏、心力衰竭或死亡。重度的危及生命的CRS可能导致肺浸润和肺损伤、肾衰竭或弥散性血管内凝血。其他重度的危及生命的毒性可以包括心脏毒性、呼吸窘迫、神经毒性和/或肝衰竭。可以使用抗炎疗法(如抗IL-6疗法,例如抗IL-6抗体,例如托珠单抗)或抗生素或如所述的其他药剂治疗CRS。

[0520] CRS的结局、体征和症状是已知的,并且包括本文所述的那些。在一些实施方案中,在特定剂量方案或施用实现或不实现给定的CRS相关结局、体征或症状的情况下,可以指定特定结局、体征和症状和/或其量或程度。

[0521] 在施用CAR表达细胞的情况下,CRS通常在输注CAR表达细胞后6-20天时发生。参见Xu等人,Cancer Letters 343(2014)172-78。在一些情况下,CRS在CAR T细胞输注后少于6天或超过20天时发生。CRS的发生率和时机可能与在输注时的基线细胞因子水平或肿瘤负荷有关。通常,CRS包括干扰素(IFN)-γ、肿瘤坏死因子(TNF)-α和/或白介素(IL)-2的血清水平升高。可在CRS中快速诱导的其他细胞因子是IL-1β、IL-6、IL-8和IL-10。

[0522] 与CRS相关的示例性结局包括发热、僵直、寒战、低血压、呼吸困难、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、脑病、ALT/AST升高、肾衰竭、心脏病、缺氧、神经紊乱和死亡。神经系统并发症包括谵妄、癫痫发作样活动、意识错乱、找词困难、失语和/或变得迟钝。与CRS相关的其他结局包括疲劳、恶心、头痛、癫痫发作、心动过速、肌痛、皮疹、急性血管渗漏综合征、肝功能损害和肾衰竭。在一些方面,CRS与一种或多种因子(如血清铁蛋白、d-二聚体、转氨酶、乳酸脱氢酶和甘油三酯)的增加相关,或与低纤维蛋白原血或肝脾肿大相关。

[0523] 在一些实施方案中,与CRS相关的结局包括以下中的一种或多种:持续发热,例如指定温度(例如大于或大于约38摄氏度)的发热持续两天或更多天,例如三天或更多天,例如四天或更多天或持续至少连续三天;大于或大于约38摄氏度的发热;细胞因子的升高,如至少两种细胞因子(例如,由以下组成的组中的至少两种:干扰素γ(IFNγ)、GM-CSF、IL-6、IL-10、Flt-3L、分形趋化因子和IL-5和/或肿瘤坏死因子α(TNFα))与治疗前水平相比例如至少或至少约75倍的最大倍数变化,或此类细胞因子中至少一种的例如至少或至少约250倍的最大倍数变化;和/或至少一种毒性临床体征,如低血压(例如,如通过至少一种静脉内血管作用加压药所测量);缺氧(例如,血浆氧(PO_2)水平低于或低于约90%);和/或一种或多种神经病学障碍(包括精神状态变化、迟钝和癫痫)。

[0524] 示例性CRS相关结局包括增加的或高的一种或多种因子(包括细胞因子和趋化因子和与CRS相关的其他因子)的血清水平。示例性结局进一步包括一种或多种此类因子的合成或分泌的增加。这种合成或分泌可以由T细胞或与T细胞相互作用的细胞(如先天免疫细胞或B细胞)进行。

[0525] 在一些实施方案中,CRS相关的血清因子或CRS相关的结局包括炎性细胞因子和/或趋化因子,包括干扰素γ(IFN-γ)、TNF-a、IL-1β、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、sIL-2Ra、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、巨噬细胞炎性蛋白(MIP)-1、肿瘤坏死因

子α(TNFα)、IL-6和IL-10、IL-1β、IL-8、IL-2、MIP-1、Flt-3L、分形趋化因子和/或IL-5。在一些实施方案中,所述因子或结局包括C反应蛋白(CRP)。除了作为CRS的早期且易于测量的风险因子外,CRP也是细胞扩增的标记。在一些实施方案中,被测量为具有高CRP水平(如≥15mg/dL)的受试者患有CRS。在一些实施方案中,被测量为具有高CRP水平的受试者未患CRS。在一些实施方案中,CRS的量度包括CRP的量度和指示CRS的另一因子。

[0526] 在一些实施方案中,在CAR治疗和/或用化合物A或化合物B治疗之前、期间或之后监测一种或多种炎性细胞因子或趋化因子。在一些方面,所述一种或多种细胞因子或趋化因子包括IFN-γ、TNF-α、IL-2、IL-1β、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、sIL-2Rα、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)或巨噬细胞炎性蛋白(MIP)。在一些实施方案中,监测IFN-γ、TNF-α和IL-6。

[0527] 已经研发出CRS标准,其显现出与CRS的发作相关联,以预测哪些患者更可能有发生sCRS的风险(参见Davilla等人Science translational medicine.2014;6(224):224ra25)。因素包括发热、缺氧、低血压、神经系统改变、升高的炎性细胞因子的血清水平,所述炎性细胞因子如一组七种细胞因子(IFNγ、IL-5、IL-6、IL-10、Flt-3L、分形趋化因子和GM-CSF),它们的治疗诱导的升高可能与治疗前肿瘤负荷和sCRS症状二者密切相关。关于CRS的诊断和管理的其他指南是已知的(参见例如,Lee等人,Blood.2014;124(2):188-95)。在一些实施方案中,反映CRS分级的标准是下表2中详述的那些标准。

表2:CRS的示例性分级标准

分级	症状描述
1 轻度	不危及生命,只需要对症治疗如退热剂和止吐药(例如,发热、恶心、疲劳、头痛、肌痛、不适)
2 中度	需要并响应中等干预: • 氧气需求<40%,或 • 低血压对流体或低剂量的单一血管加压药有反应,或 • 2级器官毒性(通过CTCAE v4.0)
3 重度	需要并响应积极干预: • 氧气需求≥40%,或 • 需要高剂量单一血管加压药的低血压(例如,去甲肾上腺素≥20 μg/kg/min、多巴胺≥10 μg/kg/min、去氧肾上腺素≥200 μg/kg/min或肾上腺素≥10 μg/kg/min),或 • 需要多种血管加压药的低血压(例如,加压素+上述药剂之一,或相当于≥20 μg/kg/min去甲肾上腺素的组合血管加压药),或 • 3级器官毒性或4级转氨酶升高(通过CTCAE v4.0)
4 危及生命	危及生命: • 需要呼吸机支持,或 • 4级器官毒性(不包括转氨酶升高)
5 致命的	死亡

[0528] 在一些实施方案中,认为受试者响应或继发于细胞疗法或其细胞剂量的施用而发生“重度CRS”(“sCRS”),条件是在施用后所述受试者展示:(1)在至少38摄氏度发热至少三天;(2)细胞因子升高,其包括(a)与刚刚施用后的水平相比,以下七种细胞因子的组中至少

两种的至少75倍的最大倍数变化:干扰素γ(IFNγ)、GM-CSF、IL-6、IL-10、Flt-3L、分形趋化因子(fracktalkine)和IL-5,和/或(b)与刚刚施用后的水平相比,以下七种细胞因子的组中至少一种的至少250倍的最大倍数变化:干扰素γ(IFNγ)、GM-CSF、IL-6、IL-10、Flt-3L、分形趋化因子(fracktalkine)和IL-5;和(c)至少一种毒性临床体征,如低血压(需要至少一种静脉内血管作用加压药)或缺氧(PO_2<90%)或一种或多种神经病学障碍(包括精神状态变化、迟钝和/或癫痫)。在一些实施方案中,重度CRS包括3级或更高分级的CRS,如表2中所列。

[0529] 在一些实施方案中,与重度CRS或3级或更高分级,如4级或更高分级的CRS相关的结局包括以下中的一种或多种:持续发热,例如在指定温度(例如大于或大于约38摄氏度)的发热两天或更多天,例如三天或更多天,例如四天或更多天或至少连续三天;大于或大于约38摄氏度的发热;细胞因子的升高,如与至少两种细胞因子(例如,由以下各项组成的组中的至少两种:干扰素γ(IFNγ)、GM-CSF、IL-6、IL-10、Flt-3L、分形趋化因子和IL-5和/或肿瘤坏死因子α(TNFα))的治疗前水平相比,例如至少或至少约75倍的最大倍数变化,或此类细胞因子中至少一种的例如至少或至少约250倍的最大倍数变化;和/或至少一种毒性临床体征,如低血压(例如,如通过至少一种静脉内血管作用加压药所测量);缺氧(例如,血浆氧(PO_2)水平低于或低于约90%);和/或一种或多种神经病学障碍(包括精神状态变化、迟钝和癫痫)。在一些实施方案中,重度CRS包括需要在重症监护病房(ICU)中进行管理或护理的CRS。

[0530] 在一些实施方案中,CRS(如重度CRS)包括以下的组合:(1)持续发热(至少38摄氏度的发热至少三天)和(2)CRP的血清水平为至少或至少约20mg/dL。在一些实施方案中,所述CRS涵盖需要使用两种或更多种血管加压药的低血压或需要机械通气的呼吸衰竭。在一些实施方案中,在第二次或后续施用中增加血管加压药的剂量。

[0531] 在一些实施方案中,重度CRS或3级CRS涵盖丙氨酸转氨酶的增加、天冬氨酸转氨酶的增加、寒战、发热性嗜中性粒细胞减少症、头痛、左心室功能不全、脑病、脑积水和/或震颤。

[0532] 可以指定测量或检测各种结局的方法。

[0533] 在一些方面,疗法(如细胞疗法)的毒性结局是神经毒性或重度神经毒性或与神经毒性或重度神经毒性相关或指示神经毒性或重度神经毒性。在一些实施方案中,与神经毒性的临床风险相关的症状包括意识错乱、谵妄、表达性失语、迟钝、肌阵挛、嗜睡、精神状态改变、惊厥、癫痫样活动、癫痫(任选地如通过脑电图[EEG]确认)、β淀粉样蛋白(Aβ)水平升高、谷氨酸水平升高和氧自由基水平升高。在一些实施方案中,基于严重程度对神经毒性进行分级(例如,使用1-5级量表(参见例如,Guido Cavaletti&Paola Marmiroli Nature Reviews Neurology 6,657-666(2010年12月);美国国家癌症研究所—常见毒性标准第4.03版(NCI-CTCAE v4.03))。

[0534] 在一些情形中,神经症状可能是sCRS的最早症状。在一些实施方案中,观察到神经病学症状在细胞疗法输注后5至7天开始。在一些实施方案中,神经病学变化的持续时间可能在3至19天的范围内。在一些情况下,神经病学变化的恢复是在sCRS的其他症状消退后发生。在一些实施方案中,用抗IL-6和/或一种或多种类固醇治疗不会加速神经病学变化消退的时间或程度。

[0535] 在一些实施方案中，认为受试者响应于或继发于细胞疗法或其细胞剂量的施用而发生“重度神经毒性”，条件是在施用后所述受试者展示以下中的限制自理(例如洗澡、穿衣和脱衣、进食、如厕、服药)的症状：1)外周运动神经病的症状，包括外周运动神经的炎症或退化；2)外周感觉神经病的症状，包括外周感觉神经的炎症或退化、感觉迟钝(如感官知觉失真，导致异常和不适感)、神经痛(如沿神经或神经组的剧烈疼痛感)，和/或感觉异常(如感觉神经元的功能紊乱，导致在没有刺激物的情况下刺痛、麻木、压迫、冷和温的异常皮肤感觉)。在一些实施方案中，重度神经毒性包括3级或更高分级的神经毒性，如表3中所列。在一些实施方案中，如果症状或3级神经毒性持续10天或更长时间，则认为重度神经毒性为延长的3级。

表3：神经毒性的示例性分级标准

分级	症状描述
1 无症状或轻度	轻度症状或无症状
2 中度	存在限制工具性日常生活活动（ADL）（如准备饭菜、购买杂货或衣服、使用电话、理财）的症状
3 重度	存在限制自理ADL（如洗澡、穿衣和脱衣、自己进食、如厕、服药）的症状
4 危及生命	危及生命的症状，需要紧急干预
5 致命的	死亡

[0536] 在一些实施方案中，与其他方法相比，所述方法减轻与CRS或神经毒性相关的症状。在一些方面，与其他方法相比，所提供的方法减轻与CRS相关的症状、结局或因素，包括与重度CRS或3级或更高分级的CRS相关的症状、结局或因素。例如，根据本方法治疗的受试者可能缺少可检测的CRS(例如，重度CRS或3级或更高分级的CRS)的症状、结局或因素和/或具有减少的所述症状、结局或因素，如所述的(例如表2中所列)任何症状、结局或因素。在一些实施方案中，与通过其他方法治疗的受试者相比，根据本方法治疗的受试者可能具有减轻的神经毒性症状，如四肢无力或麻木、记忆、视力和/或智力受损、无法控制的强迫性和/或强制性行为、妄想、头痛、认知和行为问题(包括丧失运动控制、认知退化和自主神经系统功能障碍)以及性功能障碍。在一些实施方案中，根据本方法治疗的受试者可具有减轻的与外周运动神经病、外周感觉神经病、感觉迟钝、神经痛或感觉异常相关的症状。

[0537] 在一些实施方案中，所述方法减轻与神经毒性相关的结局，包括对神经系统和/或脑的损伤，如神经元的死亡。在一些方面，所述方法降低与神经毒性相关的因子(如β淀粉样蛋白(Aβ)、谷氨酸和氧自由基)的水平。

[0538] 在一些实施方案中，所述毒性结局是剂量限制性毒性(DLT)。在一些实施方案中，毒性结局是剂量限制性毒性的不存在。在一些实施方案中，剂量限制性毒性(DLT)被定义为任何3级或更高分级的毒性，如通过任何已知或公开的用于评估特定毒性的指南所描述或评估，如上述任何指南并且包括国家癌症研究所(NCI)的不良事件通用术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events，CTCAE)4.0版。在一些实施方案中，当在施用所述细胞疗法(例如，T细胞疗法)和/或化合物A或化合物B后发生以下讨论的任何事件时，

定义了剂量限制性毒性(DLT),所述事件包括a)发热性嗜中性粒细胞减少症;b)4级嗜中性粒细胞减少症持续约或超过约7天;c)3级或4级血小板减少症伴有临床上显著的出血;和d)4级血小板减少症持续超过24小时。

[0539] 在一些实施方案中,所提供的实施方案导致毒性(例如CRS或神经毒性或重度CRS或神经毒性,例如3级或更高分级的CRS或神经毒性)的发生率或发生风险低,如通过根据所提供的组合疗法施用一定剂量的T细胞观察到的和/或通过所提供的制品或组合物观察到的。在一些情况下,这允许在门诊基础上施用所述细胞疗法。在一些实施方案中,根据所提供方法和/或用所提供制品或组合物施用所述细胞疗法(例如T细胞(例如CAR+ T细胞)的剂量)是在门诊基础上进行,或者不需要使所述受试者住院,如需要过夜停留的住院。

[0540] 在一些方面,在施用所述细胞剂量之前或与其同时没有向根据所提供方法和/或用所提供制品或组合物施用所述细胞疗法(例如T细胞(例如CAR+ T细胞)的剂量)的受试者(包括在门诊基础上治疗的受试者)施用用于治疗任何毒性的干预,除非或直到所述受试者展现毒性(如神经毒性或CRS)的体征或症状。

[0541] 在一些实施方案中,如果施用所述细胞疗法(例如T细胞(例如CAR+ T细胞)的剂量)的受试者(包括在门诊基础上治疗的受试者)展现发热,则给予所述受试者治疗或指示所述受试者接受或施用治疗,以减轻发热。在一些实施方案中,将所述受试者的发热表征为所述受试者的体温等于或高于某一阈值温度或水平(或在所述阈值温度或水平下测量)。在一些方面,所述阈值温度是与至少低度发热、与至少中度发热和/或与至少高度发热相关的温度。在一些实施方案中,所述阈值温度是特定的温度或范围。例如,所述阈值温度可以是为或约或至少或至少约38、39、40、41或42摄氏度,和/或可以是为或约38摄氏度至为或约39摄氏度的范围、为或约39摄氏度至为或约40摄氏度的范围、为或约40摄氏度至为或约41度的范围、或为或约41摄氏度至为或约42摄氏度的范围。

[0542] 在一些实施方案中,被设计为减轻发热的治疗包括用退热药治疗。退热药可以包括降低发热的任何药剂、组合物或成分,如已知具有退热作用的许多药剂中的一种,如NSAID(如布洛芬、萘普生、酮洛芬和尼美舒利)、水杨酸盐(如阿司匹林、水杨酸胆碱、水杨酸镁和水杨酸钠)、扑热息痛、对乙酰氨基酚、安乃近、萘丁美酮、Phenaxone、安替比林、解热药。在一些实施方案中,所述退热药是对乙酰氨基酚。在一些实施方案中,可以最多每四小时以12.5mg/kg的剂量口服或静脉内施用对乙酰氨基酚。在一些实施方案中,所述退热药是或包含布洛芬或阿司匹林。

[0543] 在一些实施方案中,如果所述发热是持续发热,则向所述受试者施用用于治疗毒性的替代性治疗。对于在门诊基础上治疗的受试者,如果所述受试者已经和/或被确定为患有或患有持续发热,则指示所述受试者返回医院。在一些实施方案中,如果所述受试者展现等于或高于相对阈值温度的发热,并且在指定治疗(如被设计为减轻发热的治疗,如使用退热药(例如NSAID或水杨酸盐,例如,布洛芬、对乙酰氨基酚或阿司匹林)的治疗)后,所述受试者的发热或体温不下降,或者不下降指定量或超过指定量(例如超过1℃,并且通常不会变动约或超过约0.5℃、0.4℃、0.3℃或0.2℃)的情况下,所述受试者已经和/或被确定为或认为患有持续发热。例如,如果受试者展现或被确定为展现至少或至少约38或39摄氏度的发热,所述发热即使在用诸如对乙酰氨基酚的退热药治疗后,在6小时时间段内、在8小时时间段内、或在12小时时间段内或在24小时时间段内,没有降低或没有降低超过或超过约0.5

℃、0.4℃、0.3℃或0.2℃，或降低或降低约1％、2％、3％、4％或5％，则所述受试者被认为具有持续发热。在一些实施方案中，所述退热药的剂量是通常在这种受试者中有效减轻发热或特定类型的发热的剂量，所述特定类型的发热如与细菌或病毒感染(例如，局部或全身感染)相关的发热。

[0544] 在一些实施方案中，如果受试者展现等于或高于相关阈值温度的发热，并且在受试者的发热或体温没有变动约或超过约1℃，并且通常没有变动约或超过约0.5℃、0.4℃、0.3℃或0.2℃的情况下，所述受试者已经患有和/或被确定为或认为患有持续发热。通常，高于或等于某一量的变动的这种不存在是在给定的时间段内测量(如，在24小时、12小时、8小时、6小时、3小时或1小时的时间段内，其可以从发烧的最初体征或最初高于所指示阈值的温度起测量)。例如，在一些实施方案中，如果受试者展现至少或至少约38或39摄氏度的发热，所述发热的温度在6小时时间段内、8小时时间段内、或12小时时间段内或24小时时间段内没有变动超过或超约0.5℃、0.4℃、0.3℃或0.2℃，则所述受试者被认为或被确定为展现持续发热。

[0545] 在一些实施方案中，所述发热是持续发热；在一些方面，有可能诱导所述毒性的初始疗法(如所述细胞疗法，如T细胞(例如CAR+ T细胞)的剂量)后，在已经确定受试者患有持续发热时，如在这种确定或首次这种确定的1、2、3、4、5、6小时或更短时间内，治疗所述受试者。

[0546] 在一些实施方案中，在例如，如根据任何前述实施方案所测量，在确定或确认(如首次确定或确认)所述受试者展现出持续发热时或此前不久的时间，施用用于治疗所述毒性的一种或多种干预或药剂(如靶向毒性的疗法)。在一些实施方案中，在这种确认或确定的某一时间段内，如在这种确认或确定的30分钟、1小时、2小时、3小时、4小时、6小时或8小时内，施用所述一种或多种靶向毒性的疗法。

B.血液毒性

[0547] 在一些方面，针对毒性结局的风险监测受试者和/或所述方法降低毒性结局的风险，所述毒性结局是血液毒性如血小板减少症和/或嗜中性粒细胞减少症，或与血液毒性如血小板减少症和/或嗜中性粒细胞减少症相关，或指示血液毒性如血小板减少症和/或嗜中性粒细胞减少症。在一些情况下，根据不良事件通用术语标准(4.03版；美国国家癌症研究所，美国马里兰州贝塞斯达)对血液毒性(包括血小板减少症和嗜中性粒细胞减少症)进行分级。在一些情况下，在一次或多次施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)之前、期间和之后监测血液毒性，如血小板减少症和/或嗜中性粒细胞减少症。在一些情况下，在每次施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)之前监测血液毒性，如血小板减少症和/或嗜中性粒细胞减少症。在一些情况下，在施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)之后至少每1、2、3、4、5、6或7天监测血液毒性，如血小板减少症和/或嗜中性粒细胞减少症。

[0548] 在一些实施方案中，进行全血细胞计数以监测受试者中白细胞(白血细胞)(包括嗜中性粒细胞和血小板)的水平。可以使用多种方法进行全血细胞(CBC)计数和/或白细胞分类计数。在一些实施方案中，使用血液分析仪。

[0549] 嗜中性粒细胞减少症的特征在于血液嗜中性粒细胞计数减少，通常导致对细菌和真菌感染的易感性增加。患者嗜中性粒细胞减少症的常见症状包括例如发热、口疮和耳部感染。患有严重嗜中性粒细胞减少症的患者通常患有化脓性感染如败血症、皮肤蜂窝织炎、

肝脓肿、疖病、肺炎、口腔炎、牙龈炎、直肠周炎症、结肠炎、鼻窦炎和中耳炎。

[0550] 在一些实施方案中，绝对嗜中性粒细胞计数(ANC)用于定义嗜中性粒细胞减少症的水平。可以从全血细胞计数的组分计算ANC。在一些实施方案中，嗜中性粒细胞减少症的严重程度基于每微升血液中测量的细胞中的绝对嗜中性粒细胞计数(ANC)进行分类:a)轻度嗜中性粒细胞减少症(1000至1500个细胞/mL)；b)中度嗜中性粒细胞减少症(3级；500至1000个细胞/mL)；c)重度嗜中性粒细胞减少症(4级；<500个细胞/mL)。在一些实施方案中，嗜中性粒细胞减少症可根据表4中所列的标准进行分级。

患有重度嗜中性粒细胞减少症的受试者通常具有重度感染风险。

表4：嗜中性粒细胞减少症分级	
分级	ANC
1级	$< 2.0 \times 10^9$/L ($< 2000/mm^3$)且$> 1.5 \times 10^9$/L ($> 1500/mm^3$)
2级	$< 1.5 \times 10^9$/L ($< 1500/mm^3$)且$> 1.0 \times 10^9$/L ($> 1000/mm^3$)
3级	$< 1.0 \times 10^9$/L ($< 1000/mm^3$)且$> 0.5 \times 10^9$/L ($> 500/mm^3$)
4级	$< 0.5 \times 10^9$/L ($< 500/mm^3$)

[0551] 在一些情况下，嗜中性粒细胞减少症是发热性嗜中性粒细胞减少症(也称为嗜中性粒细胞减少性发热或嗜中性粒细胞减少性脓毒症)。当患者的体温高于38℃且嗜中性粒细胞水平较低或患有嗜中性粒细胞减少症时，就会发生发热性嗜中性粒细胞减少症。

在一些实施方案中，发热性嗜中性粒细胞减少症可根据表5中所列的标准进行分级。

表5：发热性嗜中性粒细胞减少症的示例性分级标准	
分级	症状描述
3级	ANC $< 1000/mm^3$且单次温度> 38.3ºC（101°F）或持续温度>= 38ºC（100.4°F）超过一小时
4级	危及生命的后果且指示紧急干预
5级	死亡

[0552] 在一些实施方案中，监测受试者的血小板减少症。血小板减少症的特征在于血小板计数少于150,000个细胞/微升(μL)。血小板减少症的表现，特别是在具有更严重分级的患者中，可包括出血、瘀斑、瘀点、紫癜和脾功能亢进。血小板减少症可表征为1级血小板减少症(即血小板计数为75,000至150,000/μL)、2级(即血小板计数为50,000至<75,000/μL)、3级(血小板计数为25,000至<50,000/μL)、或4级(即血小板计数低于25,000/μL)。

[0553] 在所提供的方法的一些实施方案中，如果确定受试者展现出血液毒性，如血小板减少症和/或嗜中性粒细胞减少症或其特定分级，则可以改变使用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的循环疗法。在一些方面，如果在施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)之后，受试者具有3级或更高分级的血小板减少症；3级嗜中性粒细胞减少症；持续的3级嗜中性粒细胞减少症(例如至少超过3、5、或7天)；4级嗜中性粒细胞减少症；3级或更高分级的发热性嗜中性粒细胞减少症，则改变循环疗法。在一些实施方案中，永久停止或暂停施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)，直到毒性的体征或症状消退、减轻或减少。可以对所述受试者进行持续监测以评估毒性的一种或多种体征或症状，例如通过CBC或白细胞分类分析。在一些情况下，如果毒性消退或降低，则可以在暂停循环疗法之前以相同剂量或给药方案，以较低或降低的剂量和/或按包括较不频繁的给药的给药方案重新开始施

用化合物A或化合物B。在一些实施方案中，在重新开始循环疗法的情况下，将所述剂量减少或降低至少或至少约或约10％、15％、20％、25％、30％、40％、50％或60％。在一些实施方案中，如果在暂停所述细胞疗法之前的剂量是2mg(例如给予5/7天)，则将所述剂量降低至1mg(给予5/7天)。在一些方面，如果血液毒性的严重程度使得循环疗法的暂停大于4周，则可以永久中止循环疗法。

[0554] 在一些实施方案中，可以向所述受试者施用一种或多种药剂以治疗、改善或减轻与血液毒性相关的一种或多种症状。在一些情况下，向所述受试者施用髓样生长因子(例如G-CSF或GM-CSF)，直到血液毒性改善为止。此类疗法的例子包括非格司亭或培非格司亭。在一些方面，向经历重度嗜中性粒细胞减少症或发热性嗜中性粒细胞减少症(包括任何持续时间的任何3级或更高分级的嗜中性粒细胞减少症)的受试者施用此类药剂。

C.非血液毒性

[0555] 在一些方面，在施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)后，毒性结局是一种或多种非血液毒性，或与一种或多种非血液毒性相关，或指示一种或多种非血液毒性。非血液毒性的例子包括但不限于燃瘤反应、感染、肿瘤溶解综合征、心脏实验室异常、一个或多个血栓栓塞事件(如深静脉血栓形成和肺栓塞)和/或肺炎。

[0556] 在一些方面，所述非血液毒性是燃瘤反应(TFR)(有时也称为假性进展)。TFR是携带疾病部位(包括淋巴结、脾和/或肝)的大小突然增加，通常伴有低烧、压痛和肿胀、弥散性皮疹以及在一些情况下外周血淋巴细胞计数的增加。在一些实施方案中，根据不良事件通用术语标准(3.0版；美国国家癌症研究所，美国马里兰州贝塞斯达)对TFR进行分级。在一些实施方案中，TFR分级如下：1级，轻度疼痛，不妨碍功能；2级，中度疼痛，疼痛或镇痛药，妨碍功能但不妨碍日常生活活动(ADL)；3级，重度疼痛，疼痛或镇痛药，妨碍功能并且妨碍ADL；4级，残疾；5级，死亡。在一些实施方案中，可以向所述受试者施用一种或多种药剂(如皮质类固醇、NSAID和/或麻醉性镇痛药)以治疗、改善或减轻与TFR相关的一种或多种症状。

[0557] 在一些方面，所述非血液毒性是肿瘤溶解综合征(TLS)。在一些实施方案中，可以根据由Cairo-Bishop分级系统(Cairo和Bishop(2004)Br J Haematol,127:3-11)规定的标准对TLS进行分级。在一些实施方案中，可以向受试者给予静脉补液(hydration)以减少高尿酸血症。

[0558] 在一些实施方案中，可以例如通过监测ECGS、LVEF以及监测肌钙蛋白-T和BNP的水平来监测受试者的心脏毒性。在一些实施方案中，如果观察到在一种或多种心脏症状的情况下肌钙蛋白-T和/或BNP水平升高，则可能发生潜在地可能需要控制或暂停化合物A或化合物B的心脏毒性。

[0559] 在所提供的方法的一些实施方案中，如果确定受试者展现出非血液毒性(如TFR或其他非血液毒性或其特定分级)，则可以改变使用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)的循环疗法。在一些方面，如果在施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)之后所述受试者具有3级或更高分级的非血液毒性(如3级或更高分级的TFR)，则改变所述循环疗法。在一些实施方案中，永久停止或暂停施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)，直到毒性的体征或症状消退、减轻或减少。可以对所述受试者进行持续监测以评估毒性的一种或多种体征或症状。在一些情况下，如果毒性消退或降低，则可以在暂停循环疗法之前以相同剂量或给药方案，以较低或降低的剂量和/或按包括较不频繁的给药的给药方案重新

开始施用免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)。在一些实施方案中,在重新开始循环疗法的情况下,将所述剂量减少或降低至少或至少约或约10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%或60%。在一些实施方案中,对于化合物A或化合物B,如果在暂停所述细胞疗法之前的剂量是2mg(例如给予5/7天),则将所述剂量降低至1mg(给予5/7天)。在一些实施方案中,如果即使在降低剂量后仍再次发生3级毒性,则可以进一步降低剂量。在一些实施方案中,如果即使在降低剂量后仍再次发生4级毒性,则可以永久中止循环疗法。在一些方面,如果血液毒性的严重程度使得循环疗法的暂停大于4周,则可以永久中止循环疗法。

V.制品和试剂盒

[0560] 还提供了制品,所述制品含有免疫调节药物(免疫调节化合物)(如化合物A或化合物B)和免疫疗法的组分(例如抗体或其抗原结合片段或T细胞疗法,例如工程化细胞)和/或其组合物。所述制品可以包括容器和在所述容器上或与所述容器相关的标签或包装说明书。合适的容器包括例如瓶子、小瓶、注射器、IV溶液袋等。容器可以由各种材料(例如玻璃或塑料)形成。在一些实施方案中,容器容纳组合物自身或组合物与有效治疗、预防和/或诊断病症的另一种组合物的组合。在一些实施方案中,容器具有无菌入口。示例性容器包括静脉内溶液袋、小瓶(包括具有可被注射针刺穿的塞子的那些溶液袋、小瓶)或用于口服施用剂的瓶子或小瓶。标签或包装说明书可以指示将组合物用于治疗疾病或病症。

[0561] 所述制品可以包括(a)在其中含有组合物的第一容器,其中所述组合物包括用于免疫疗法(例如,T细胞疗法)的抗体或工程化细胞;和(b)在其中含有组合物的第二容器,其中所述组合物包括第二药剂,例如免疫调节化合物(例如化合物A或化合物B)。制品还可以包括包装说明书,其指示组合物可以用于治疗特定病症。可替代地或另外,所述制品还可以包括另一种或相同的容器,所述容器包含药学上可接受的缓冲剂。它还可以包括其他材料,如其他缓冲剂、稀释剂、过滤器、针头和/或注射器。

VI.定义

[0562] 除非另外定义,否则本文使用的所有领域术语、符号和其他技术和科学术语或命名旨在具有与所要求保护的主题所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同的含义。在一些情况下,为了清楚和/或为了便于参考而在本文中定义具有通常理解的含义的术语,并且本文中包含的此类定义不应被解释为表示与本领域通常理解的实质性差异。

[0563] 如本文所用,“受试者”是哺乳动物,如人或其他动物,并且通常是人。在一些实施方案中,向其施用免疫调节多肽、工程化细胞或组合物的受试者(例如,患者)是哺乳动物,通常是灵长类动物,如人。在一些实施方案中,所述灵长类动物是猴或猿。所述受试者可以是雄性或雌性,并且可以处于任何合适的年龄,包括婴儿、幼年、青春期、成年和老年受试者。在一些实施方案中,所述受试者是非灵长类哺乳动物,如啮齿动物。

[0564] 如本文所用,“治疗(treatment)”(及其语法变体如“治疗”(“treat”或“treating”))是指疾病或病症或障碍、或者与之相关的症状、不良效果或结局或表型的完全或部分改善或减轻。理想的治疗效果包括但不限于预防疾病的发生或复发、症状的缓解、疾病的任何直接或间接病理后果的减少、预防转移、降低疾病进展的速度、改善或缓解疾病状态以及缓解或改善预后。所述术语并不暗示完全治愈疾病或完全消除任何症状或对所有症状或结局的影响。

[0565] 如本文所用,“延迟疾病的发展”意指推迟、阻碍、减慢、延缓、稳定、抑制和/或延期

疾病(如癌症)的发展。此延迟可以具有不同的时间长度,这取决于病史和/或所治疗的个体。显而易见的是,足够或显著的延迟实际上可以涵盖预防,因为个体不会患上疾病。例如,可能延迟晚期癌症,如转移的发展。

[0566] 如本文所用,“预防”包括提供关于受试者的疾病的发生或复发的预防,所述受试者可能易患所述疾病但尚未被诊断患有所述疾病。在一些实施方案中,所提供的细胞和组合物用于延迟疾病的发展或延缓疾病的进展。

[0567] 如本文所用的,“抑制”功能或活性是当与除了目标条件或参数之外在其他方面相同的条件相比时,或者可替代地,与另一种情况相比时,减少功能或活性。例如,与不存在所述细胞的情况下的肿瘤生长速率相比,抑制肿瘤生长的细胞降低了肿瘤的生长速率。

[0568] 在施用的情境下,药剂(例如药物配制品、细胞或组合物)的“有效量”是指在必要的剂量/量下和必要的时间段内有效实现所需结果(例如治疗或预防结果)的量。

[0569] 药剂(例如药物配制品或工程化细胞)的“治疗有效量”是指在必要的剂量下和必要的时间段内有效实现所需治疗结果(如针对治疗疾病、病症或障碍)和/或治疗的药代动力学或药效动力学作用的量。治疗有效量可根据诸如以下等因素而变化:疾病状态、受试者的年龄、性别和体重、以及所施用的免疫调节多肽或工程化细胞。在一些实施方案中,所提供的方法涉及以有效量(例如,治疗有效量)施用免疫调节多肽、工程化细胞或组合物。

[0570] “预防有效量”是指在必要的剂量和持续必要的时间段的情况下能有效实现所需预防结果的量。通常但不是必须的,因为预防剂量是在疾病之前或早期在受试者体内使用的,所以预防有效量将小于治疗有效量。

[0571] 术语“药物配制品”是指这样的制剂,其处于使得其中所含活性成分的生物活性有效的形式,并且不含对施用配制品的受试者具有不可接受的毒性的另外的组分。

[0572] “药学上可接受的载体”是指药物配制品中除了活性成分之外对受试者无毒的成分。药学上可接受的载体包括但不限于缓冲液、赋形剂、稳定剂或防腐剂。

[0573] 如本文所用,“受试者”或“个体”是哺乳动物。在一些实施方案中,“哺乳动物”包括人、非人灵长类动物、家畜和农场动物,以及动物园、运动或宠物动物,如狗、马、兔、牛、猪、仓鼠、沙鼠、小鼠、雪貂、大鼠、猫、猴等。在一些实施方案中,受试者是人。

[0574] 如本文所用,叙述核苷酸或氨基酸位置“对应于”所公开序列中的核苷酸或氨基酸位置(例如序列表中所示)是指,在使用标准比对算法(例如GAP算法)与所公开序列比对以使同一性最大化之后,所鉴定的核苷酸或氨基酸位置。通过比对序列,人们员可以例如使用保守和相同的氨基酸残基作为指导来鉴定相应的残基。通常,为了鉴定对应位置,比对氨基酸序列使得获得最高阶匹配(参见例如:Computational Molecular Biology,Lesk,A.M.编辑,Oxford University Press,New York,1988;Biocomputing:Informatics and Genome Projects,Smith,D.W.编辑,Academic Press,New York,1993;Computer Analysis of Sequence Data,Part I,Griffin,A.M.和Griffin,H.G.编辑,Humana Press,New.Jersey,1994;Sequence Analysis in Molecular Biology,von Heinje,G.,Academic Press,1987;和Sequence Analysis Primer,Gribskov,M.和Devereux,J.编辑,M Stockton Press,New York,1991;Carrillo等人(1988)SIAM J Applied Math 48:1073)。

[0575] 如本文所用,术语“载体”是指能传播其所连接的另一核酸分子的核酸分子。所述术语包括作为自我复制核酸结构的载体以及掺入已引入其的宿主细胞基因组中的载体。某

些载体能够指导它们可操作地连接的核酸的表达。此类载体在本文中称为“表达载体”。载体包括病毒载体,例如逆转录病毒(例如γ逆转录病毒和慢病毒)载体。

[0576] 术语“宿主细胞”、“宿主细胞系”和“宿主细胞培养物”可互换使用,并且是指已引入外源核酸的细胞,包括此类细胞的后代。宿主细胞包括“转化体”和“转化细胞”,其包括原代转化细胞和源自其的后代,不考虑传代次数。后代的核酸含量可能与亲代细胞不完全相同,但可能含有突变。本文包括如在初始转化细胞中所筛选或选择,具有相同功能或生物活性的突变体后代。

[0577] 如本文所用,细胞或细胞群对特定标记呈“阳性”的陈述是指特定标记(通常为表面标记)在细胞上或细胞中的可检测的存在。当提及表面标记时,所述术语是指如通过流式细胞术检测到的,表面表达的存在,例如通过用与所述标记特异性结合的抗体进行染色并检测所述抗体,其中所述染色通过流式细胞术以如下水平是可检测的,所述水平基本上高于在其他方面相同的条件下用同种型匹配对照进行相同程序检测到的染色,和/或所述水平基本上与已知对所述标记呈阳性的细胞的水平相似,和/或所述水平基本上高于已知对所述标记呈阴性的细胞的水平。

[0578] 如本文所用,细胞或细胞群对特定标记呈“阴性”的陈述是指特定标记(通常为表面标记)在细胞上或细胞中不存在实质上可检测的存在。当提及表面标记时,所述术语是指如通过流式细胞术检测到的,表面表达的不存在,例如通过用与所述标记特异性结合的抗体进行染色并检测所述抗体,其中所述染色通过流式细胞术以如下水平没有检测到,所述水平基本上高于在其他方面相同的条件下用同种型匹配对照进行相同程序检测到的染色,和/或所述水平基本上低于已知对所述标记呈阳性的细胞的水平,和/或所述水平与已知对所述标记呈阴性的细胞的水平相比是基本上相似的。

[0579] 氨基酸取代可以包括用另一种氨基酸替代多肽中的一个氨基酸。所述取代可以是保守氨基酸取代或非保守氨基酸取代。可以将氨基酸取代引入感兴趣的结合分子(例如抗体)、和针对所希望的活性(例如保留/改进的抗原结合、降低的免疫原性或改进的ADCC或CDC)筛选的产物中。

[0580] 通常可以根据以下常见的侧链特性将氨基酸进行分组:

[0581] (1)疏水性:正亮氨酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile;

[0582] (2)中性亲水性:Cys、Ser、Thr、Asn、Gln;

[0583] (3)酸性:Asp、Glu;

[0584] (4)碱性:His、Lys、Arg;

[0585] (5)影响链取向的残基:Gly、Pro;

[0586] (6)芳香族:Trp、Tyr、Phe。

[0587] 在一些实施方案中,保守取代可能涉及将这些类别之一的成员交换为同一类别的另一个成员。在一些实施方案中,非保守氨基酸取代可能涉及将这些类别之一的成员交换为另一个类别。

[0588] 如本文所用,在关于氨基酸序列(参考多肽序列)使用时,“氨基酸序列同一性百分比(%)”和“同一性百分比”定义为,在比对序列并在必要时引入空位以实现最大序列同一性百分比并且不将任何保守取代视作序列同一性的一部分之后,候选序列(例如,主题抗体或片段)中与参考多肽序列中的氨基酸残基相同的氨基酸残基的百分比。用于确定氨基酸

序列同一性百分比的比对可以以多种方式来实现，例如，使用公众可获得的计算机软件，如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign(DNASTAR)软件。可以确定用于比对序列的适当参数，包括在所比较序列的全长上实现最大比对所需的任何算法。

[0589] 除非上下文明确指示其他含义，否则如本文所用的单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数指示物。例如，“一种/个(a或an)”意指“至少一种/个”或“一种/个或多种/个”。应理解，本文描述的方面和变化包括“由方面和变化组成”和/或“基本上由方面和变化组成”。

[0590] 贯穿本公开文本，所要求保护的主题的各个方面以范围形式呈现。应当理解，范围形式的描述仅仅是为了方便和简洁，并且不应被解释为对所要求保护的主题的范围的僵硬限制。因此，应当认为范围的描述具体公开了所有可能的子范围以及所述范围内的各个数值。例如，在提供一系列值的情况下，应当理解，在所述范围的上限和下限之间的每个中间值以及在所述范围内的任何其他所述或中间值包含在所要求保护的主题内。这些较小范围的上限和下限可以独立地被包括在所述较小范围内，并且也涵盖在所要求保护的主题内，受制于在所陈述范围内任何确切排除的限制。在所陈述范围包括限制中的一者或两者的情况下，排除了那些包括的限制中的任一者或两者的范围也包括在所要求保护的主题内。无论范围的广度如何，这都适用。

[0591] 如本文所用术语“约”是指本技术领域中容易知道的相应值的通常误差范围。本文对“约”某一值或参数的提及包括(并描述)针对所述值或参数本身的实施方案。例如，涉及“约X”的描述包括“X”的描述。

[0592] 如本文所用，组合物是指两种或更多种产物、物质或化合物(包括细胞)的任何混合物。其可以是溶液、悬浮液、液体、粉末、糊剂、水性、非水性或其任何组合。

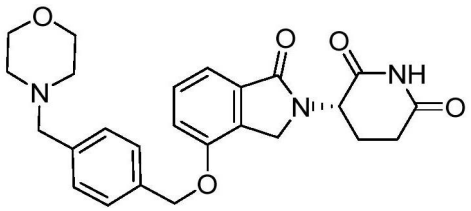
VII.示例性实施方案

[0593] 所提供的实施方案包括：

1.一种治疗多发性骨髓瘤的方法，所述方法包括：

(a)向患有复发性或难治性多发性骨髓瘤(R/R MM)的受试者施用T细胞疗法，所述T细胞疗法包含一定剂量的表达与BCMA特异性结合的嵌合抗原受体(CAR)的基因工程化T细胞；以及

(b)向所述受试者施用免疫调节化合物，所述免疫调节化合物是具有以下结构的(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮：



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物，

其中在施用所述T细胞疗法之后开始施用所述免疫调节化合物。

2.根据实施方案1所述的方法，其中所述化合物是或包含(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮的药学上可接受的盐。

3.根据实施方案1所述的方法，其中所述化合物是或包含(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基

甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮的水合物。

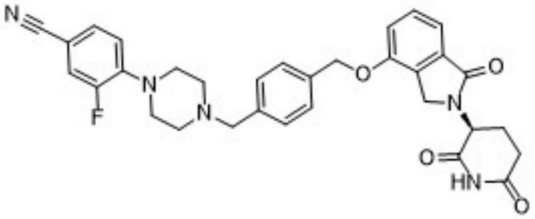
4.根据实施方案1所述的方法,其中所述化合物是或包含(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮的溶剂化物。

5.根据实施方案1所述的方法,其中所述化合物是或包含(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮。

6.一种治疗多发性骨髓瘤的方法,所述方法包括:

(a)向患有复发性或难治性多发性骨髓瘤(R/R MM)的受试者施用T细胞疗法,所述T细胞疗法包含一定剂量的表达与BCMA特异性结合的嵌合抗原受体(CAR)的基因工程化T细胞;以及

(b)向所述受试者施用免疫调节化合物,所述免疫调节化合物是具有以下结构的(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶、包合物或多晶型物,

其中在施用所述T细胞疗法之后开始施用所述免疫调节化合物。

7.根据实施方案6所述的方法,其中所述化合物是或包含(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈的药学上可接受的盐。

8.根据实施方案6所述的方法,其中所述化合物是或包含(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈的水合物。

9.根据实施方案6所述的方法,其中所述化合物是或包含(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈的溶剂化物。

10.根据实施方案7所述的方法,其中所述化合物是或包含(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈。

11.根据实施方案1-10中任一项所述的方法,其中所述受试者在至少3种或至少4种针对多发性骨髓瘤的先前疗法后已经复发或是难治的。

12.根据实施方案1-11中任一项所述的方法,其中所述受试者已经接受过选自以下的三种或更多种疗法,并且已经复发或是难治的:

自体干细胞移植(ASCT);

免疫调节剂;

蛋白酶体抑制剂;以及

抗CD38抗体;除非所述受试者不是所述疗法中的一种或多种的候选者或者忌用所述疗法中的一种或多种。

13.根据实施方案12所述的方法,其中所述免疫调节剂选自沙利度胺、来那度胺和泊马度胺。

14.根据实施方案12所述的方法,其中所述蛋白酶体抑制剂选自硼替佐米、卡非佐米和伊沙佐米。

15.根据实施方案12所述的方法,其中所述抗CD38抗体是或包含达雷木单抗。

16.根据实施方案1-15中任一项所述的方法,其中在施用时,所述受试者已经对硼替佐米、卡非佐米、来那度胺、泊马度胺和/或抗CD38单克隆抗体是难治的或无反应。

17.根据实施方案1-16中任一项所述的方法,其中在施用时,所述受试者具有IMWG高风险细胞遗传学。

18.根据实施方案1-17中任一项所述的方法,其中在所述T细胞疗法在所述受试者中的峰值扩增时或之前开始施用所述化合物。

19.根据实施方案18所述的方法,其中所述T细胞疗法的峰值扩增是在施用所述T细胞疗法之后为或约11天与为或约15天之间。

20.根据实施方案1-19中任一项所述的方法,其中所述化合物的施用在施用所述T细胞疗法之后为或约1天与为或约15天之间开始,包含端值。

21.根据实施方案1-20中任一项所述的方法,其中所述化合物的施用在施用所述T细胞疗法之后为或约1天与为或约11天之间开始,包含端值。

23.根据实施方案1-21中任一项所述的方法,其中所述化合物的施用在施用所述T细胞疗法之后为或约8天与为或约15天之间开始,包含端值。

24.根据实施方案1-23中任一项所述的方法,其中所述化合物的施用在施用所述T细胞疗法之后为或约1天开始。

25.根据实施方案1-23中任一项所述的方法,其中所述化合物的施用在施用所述T细胞疗法之后为或约8天开始。

26.根据实施方案1-23中任一项所述的方法,其中所述化合物的施用在施用所述T细胞疗法之后为或约15天开始。

27.根据实施方案1-17中任一项所述的方法,其中在开始施用所述T细胞疗法之后约14至约35天开始施用所述化合物。

28.根据实施方案1-17和27中任一项所述的方法,其中在开始施用所述T细胞疗法之后约21至约35天开始施用所述化合物。

29.根据实施方案1-17、27和28中任一项所述的方法,其中在开始施用所述T细胞疗法之后约21至约28天开始施用所述化合物。

30.根据实施方案1-17和27-29中任一项所述的方法,其中在开始施用所述T细胞疗法之后为或约21天、为或约22天、为或约23天、为或约24天、为或约25天、为或约26天、为或约27天、或者为或约28天开始施用所述化合物。

31.根据实施方案1-17和27-30中任一项所述的方法,其中在开始施用所述T细胞疗法之后为或约28天开始施用所述化合物。

32.根据实施方案1-31中任一项所述的方法,其中将所述化合物以循环方案每日施用至少一次。

33.根据实施方案32所述的方法,其中所述循环方案是四周(28天)周期,其中将所

述化合物在四周周期中每日施用。

34.根据实施方案32所述的方法,其中所述循环方案是四周(28天)周期,其中将所述化合物在四周周期中每日施用连续三周。

35.根据实施方案32所述的方法,其中所述循环方案是四周(28天)周期,其中将所述化合物在每个四周周期的第1天至21天每日施用。

36.根据实施方案32-35中任一项所述的方法,其中所述循环方案重复多次。

37.根据实施方案36所述的方法,其中所述多次是两次与12次循环方案之间。

38.根据实施方案36或实施方案37所述的方法,其中所述循环方案重复3次。

39.根据实施方案36或实施方案37所述的方法,其中所述循环方案重复4次。

40.根据实施方案36或实施方案37所述的方法,其中所述循环方案重复5次。

41.根据实施方案36或实施方案37所述的方法,其中所述循环方案重复6次。

42.根据实施方案1-41中任一项所述的方法,其中在开始施用所述T细胞疗法之后最多为或约三个月施用所述免疫调节化合物。

43.根据实施方案1-41中任一项所述的方法,其中在开始施用所述T细胞疗法之后最多为或约六个月施用所述免疫调节化合物。

44.根据实施方案1-43中任一项所述的方法,其中将所述免疫调节化合物以每天为或约0.1mg至约1.0mg的量施用。

45.根据实施方案1-44中任一项所述的方法,其中将所述免疫调节化合物以为或约0.3mg至约0.6mg的量施用。

46.根据实施方案1-45中任一项所述的方法,其中将所述免疫调节化合物以为或约0.3mg的量施用。

47.根据实施方案1-45中任一项所述的方法,其中将所述免疫调节化合物以为或约0.45mg的量施用。

48.根据实施方案1-45中任一项所述的方法,其中将所述免疫调节化合物以为或约0.6mg的量施用。

49.根据实施方案1-48中任一项所述的方法,其中所述化合物是口服施用的。

50.根据实施方案1-49中任一项所述的方法,其中在开始施用所述化合物时,所述受试者未展现出在所述T细胞疗法的施用后的重度毒性。

51.根据实施方案50所述的方法,其中:

所述重度毒性是重度细胞因子释放综合征(CRS),任选地3级或更高分级、延长的3级或更高分级或4级或5级CRS;和/或

所述重度毒性是重度神经毒性,任选地3级或更高分级、延长的3级或更高分级或4级或5级神经毒性。

52.根据实施方案1-51中任一项所述的方法,其中如果所述受试者在施用所述化合物后展现出毒性,任选地血液毒性,则暂停施用所述化合物和/或修改所述循环方案。

53.根据实施方案52所述的方法,其中所述毒性选自重度嗜中性粒细胞减少症,任选地发热性嗜中性粒细胞减少症,延长的3级或更高分级的嗜中性粒细胞减少症。

54.根据实施方案1-53中任一项所述的方法,其中所述化合物的施用:

逆转所述受试者中CAR表达T细胞中的耗竭表型;

预防、抑制或延迟所述受试者中CAR表达T细胞中的耗竭表型的发作；

或降低所述受试者中CAR表达T细胞中的耗竭表型的水平或程度；或者

减少所述受试者中具有耗竭表型的CAR表达T细胞的总数量的百分比。

55.根据实施方案1-54中任一项所述的方法，其中在所述化合物的施用或其开始后，所述受试者展现出所述受试者中CAR表达T细胞的抗原或肿瘤特异性活性或功能的恢复或挽救，任选地其中所述恢复、挽救和/或所述化合物的施用的开始是在所述受试者中或所述受试者的血液中的CAR表达T细胞已经展现耗竭的表型之后的时间点发生。

56.根据实施方案1-55中任一项所述的方法，其中施用所述化合物包括以有效于以下的量、频率和/或持续时间施用：

(a)在幼稚或非耗竭T细胞暴露于BCMA或所述CAR的激动剂之后，与不进行所述化合物的所述施用的情况相比，在所述受试者中实现所述幼稚或非耗竭T细胞的抗原特异性或抗原受体驱动活性的增加，所述幼稚或非耗竭T细胞任选地包含表达所述CAR的T细胞，任选地其中所述激动剂是抗独特型抗体；或

(b)在幼稚或非耗竭T细胞暴露于BCMA或所述CAR的激动剂之后，与不进行所述化合物的所述施用的情况相比，在所述受试者中预防、抑制或延迟所述幼稚或非耗竭T细胞中的耗竭表型的发作，所述幼稚或非耗竭T细胞任选地包含表达所述CAR的T细胞，任选地其中所述激动剂是抗独特型抗体；或

(c)与不向所述受试者进行所述施用的情况相比，逆转所述受试者中耗竭的T细胞中的耗竭表型，所述耗竭的T细胞任选地包含表达所述CAR的T细胞。

57.根据实施方案1-56中任一项所述的方法，其中在施用所述化合物时，已在所述受试者中或在来自所述受试者的生物样品中检测或测量到所述CAR表达T细胞中的一种或多种的耗竭表型或者指示所述耗竭表型的标记或参数。

58.根据实施方案57所述的方法，其中在来自所述受试者的生物样品中，总CAR表达T细胞的至少或至少约10％、至少或至少约20％、至少或至少约30％、至少或至少约40％、或至少或至少约50％具有耗竭表型。

59.根据实施方案57或实施方案58所述的方法，其中在来自所述受试者的生物样品中，与在先前时间点在可比的生物样品中具有耗竭表型的CAR表达T细胞的百分比相比，大于或大于约10％、大于或大于约20％、大于或大于约30％、大于或大于约40％、或大于或大于约50％的CAR表达T细胞具有所述耗竭表型。

60.根据实施方案57-59中任一项所述的方法，其中关于T细胞或T细胞群，所述耗竭表型包括：

在相同条件下与参考T细胞群相比，所述T细胞或多个T细胞上一种或多种耗竭标记任选地2、3、4、5或6种耗竭标记的表面表达的水平或程度的增加，或者展现所述表面表达的所述T细胞群的百分比的增加；或者

在相同条件下与参考T细胞群相比，在暴露于BCMA或所述CAR的激动剂时，由所述T细胞或T细胞群展现出的活性水平或程度的降低，任选地其中所述激动剂是抗独特型抗体。

61.根据实施方案60所述的方法，其中所述水平、程度或百分比的增加是大于或大于约1.2倍、大于或大于约1.5倍、大于或大于约2.0倍、大于或大于约3倍、大于或大于约4倍、大于或大于约5倍、大于或大于约6倍、大于或大于约7倍、大于或大于约8倍、大于或大于

约9倍、大于或大于约10倍或更多。

62.根据实施方案60所述的方法，其中所述水平、程度或百分比的降低是大于或大于约1.2倍、大于或大于约1.5倍、大于或大于约2.0倍、大于或大于约3倍、大于或大于约4倍、大于或大于约5倍、大于或大于约6倍、大于或大于约7倍、大于或大于约8倍、大于或大于约9倍、大于或大于约10倍或更多。

63.根据实施方案60-62中任一项所述的方法，其中所述参考T细胞群是已知具有非耗竭表型的T细胞群，是幼稚T细胞群，是中枢记忆T细胞群，或者是干细胞样中枢记忆T细胞群，任选地来自衍生出具有所述耗竭表型的T细胞或多个T细胞的同一受试者或与所述受试者相同的物种。

64.根据实施方案60-63中任一项所述的方法，其中所述参考T细胞群(a)是受试者匹配的群体，其包含从衍生出具有所述耗竭表型的一个或多个T细胞的受试者的血液分离的大量T细胞，任选地其中所述大量T细胞不表达所述CAR，和/或(b)是在接受一定剂量的表达所述CAR的T细胞的施用之前，从衍生出具有所述耗竭表型的一个或多个T细胞的受试者获得的。

65.根据实施方案60-64中任一项所述的方法，其中所述参考T细胞群在其被施用于所述受试者之前是包含所述T细胞疗法的样品的组合物，或者包含表达所述CAR的T细胞的药物组合物，任选地其中所述组合物是冷冻保存的样品。

66.根据实施方案60-65中任一项所述的方法，其中所述一种或多种耗竭标记中的一种或多种是抑制性受体。

67.根据实施方案60-66中任一项所述的方法，其中所述一种或多种耗竭标记中的一种或多种选自PD-1、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、BTLA、2B4、CD160、CD39、VISTA和TIGIT。

68.根据实施方案60-67中任一项所述的方法，其中所述活性或为炎性细胞因子之一或组合的增殖、细胞毒性或产生中的一种或多种，任选地其中所述细胞因子之一或组合选自IL-2、IFN-γ和TNF-α。

69.根据实施方案60-68中任一项所述的方法，其中暴露于BCMA或所述CAR的激动剂包括与BCMA或所述CAR的激动剂一起孵育，任选地其中所述激动剂是抗独特型抗体。

70.根据实施方案69所述的方法，其中所述抗原包含在抗原表达靶细胞、任选地多发性骨髓瘤细胞或细胞系的表面上。

71.根据实施方案1-70中任一项所述的方法，其中T细胞的剂量在为或约$5x10^7$个CAR+T细胞与为或约$1x10^9$个CAR+ T细胞之间。

72.根据实施方案1-70中任一项所述的方法，其中T细胞的剂量在为或约$1x10^8$个CAR+T细胞与为或约$1x10^9$个CAR+ T细胞之间。

73.根据实施方案1-70中任一项所述的方法，其中T细胞的剂量是为或约$1.5x10^8$个细胞或CAR+ T细胞。

74.根据实施方案1-70中任一项所述的方法，其中T细胞的剂量是为或约$3x10^8$个细胞或CAR+ T细胞。

75.根据实施方案1-70中任一项所述的方法，其中T细胞的剂量是为或约$4.5x10^8$个细胞或CAR+ T细胞。

76.根据实施方案1-70中任一项所述的方法，其中T细胞的剂量是为或约$6x10^8$个

细胞或CAR+ T细胞。

77.根据实施方案1-76中任一项所述的方法，其中所述剂量包含$CD3^+$CAR表达T细胞。

78.根据实施方案1-77中任一项所述的方法，其中所述剂量包含$CD4^+$ T细胞和$CD8^+$ T细胞的组合和/或$CD4^+$CAR表达T细胞和$CD8^+$CAR表达T细胞的组合。

79.根据实施方案78所述的方法，其中$CD4^+$CAR表达T细胞与$CD8^+$CAR表达T细胞和/或$CD4^+$ T细胞与$CD8^+$ T细胞的比率为或为大约1:1或者在为或大约1:3与为或大约3:1之间。

80.根据实施方案1-79中任一项所述的方法，其中在施用所述剂量的T细胞之前，所述受试者已经接受过淋巴细胞耗尽疗法，包括每日施用为或约20-40mg/m^2受试者体表面积、任选为或约30mg/m^2的氟达拉滨，持续2-4天，和/或每日施用为或约200-400mg/m^2受试者体表面积、任选为或约300mg/m^2的环磷酰胺，持续2-4天。

81.根据实施方案1-80中任一项所述的方法，其中所述受试者已接受过淋巴细胞清除疗法，所述淋巴细胞清除疗法包括每天施用为或约30mg/m^2受试者体表面积的氟达拉滨以及每天施用为或约300mg/m^2受试者体表面积的环磷酰胺，持续3天。

82.根据实施方案1-81中任一项所述的方法，其中所述CAR包含与BCMA结合的抗原结合结构域、跨膜结构域和包含CD3-zeta(CD3ζ)链的细胞内信号传导区。

83.根据实施方案82所述的方法，其中所述抗原结合结构域是单链可变片段(scFv)。

84.根据实施方案82或实施方案83所述的方法，其中所述抗原结合结构域包含V_H区和V_L区，其中所述V_H区包含SEQ ID NO:56中所示的CDR-H1、SEQ ID NO:57中所示的CDR-H2和SEQ ID NO:58中所示的CDR-H3，并且所述V_L区包含SEQ ID NO:59中所示的CDR-L1、SEQ ID NO:60中所示的CDR-L2和SEQ ID NO:61中所示的CDR-H3。

85.根据实施方案82-84中任一项所述的方法，其中所述抗原结合结构域包含V_H区和V_L区，所述V_H区具有SEQ ID NO:36中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:36至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％序列同一性的氨基酸序列，所述V_L区具有SEQ ID NO:37中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:37至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％序列同一性的氨基酸序列。

86.根据实施方案82-84中任一项所述的方法，其中所述抗原结合结构域包含具有SEQ ID NO:36中所示的氨基酸的V_H区序列和具有SEQ ID NO:37中所示的氨基酸的V_L区序列。

87.根据实施方案82-86中任一项所述的方法，其中所述抗原结合结构域是具有SEQ ID NO:180中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:180至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％序列同一性的氨基酸序列的scFv。

88.根据实施方案82-87中任一项所述的方法，其中所述抗原结合结构域是具有SEQ ID NO:180中所示的氨基酸序列的scFv。

89.根据实施方案82或实施方案83所述的方法，其中所述抗BCMA CAR包含V_H区和V_L区，其中所述V_H区包含SEQ ID NO:62中所示的CDR-H1、SEQ ID NO:63中所示的CDR-H2和SEQ

ID NO:64中所示的CDR-H3，并且所述V_L区包含SEQ ID NO:65中所示的CDR-L1、SEQ ID NO:66中所示的CDR-L2和SEQ ID NO:67中所示的CDR-H3。

90.根据实施方案82、83或89所述的方法，其中所述抗原结合结构域包含V_H区和V_L区，所述V_H区具有SEQ ID NO:30中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:30至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％序列同一性的氨基酸序列，所述V_L区具有SEQ ID NO:31中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:31至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％序列同一性的氨基酸序列。

91.根据实施方案82、83、89或90所述的方法，其中所述抗原结合结构域包含具有SEQ ID NO:30中所示的氨基酸序列的V_H区和具有SEQ ID NO:31中所示的氨基酸序列的V_L区。

92.根据实施方案82、83和89-91中任一项所述的方法，其中所述抗原结合结构域是具有SEQ ID NO:68中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:68至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％序列同一性的氨基酸序列的scFv。

93.根据实施方案82、83和89-91中任一项所述的方法，其中所述抗原结合结构域是SEQ ID NO:68中所示的scFv。

94.根据实施方案82-93中任一项所述的方法，其中所述细胞内信号传导区还包含共刺激信号传导结构域。

95.根据实施方案94所述的方法，其中所述共刺激信号传导区包含CD28、4-1BB或ICOS的细胞内信号传导结构域或其信号传导部分。

96.根据实施方案94或实施方案95所述的方法，其中所述共刺激信号传导区包含4-1BB、任选人4-1BB的细胞内信号传导结构域。

97.根据实施方案94-96中任一项所述的方法，其中所述共刺激信号传导区位于所述跨膜结构域与CD3-zeta(CD3ζ)链的胞质信号传导结构域之间。

98.根据实施方案82-97中任一项所述的方法，其中所述跨膜结构域是或包含来自人CD28的跨膜结构域。

99.根据实施方案82-97中任一项所述的方法，其中所述跨膜结构域是或包含来自人CD8的跨膜结构域。

100.根据实施方案82-99中任一项所述的方法，其中所述CAR还包含在所述抗原结合结构域和所述跨膜结构域之间的细胞外间隔子。

101.根据实施方案100所述的方法，其中所述间隔子在为或约50个氨基酸与为或约250个氨基酸之间。

102.根据实施方案100或实施方案101所述的方法，其中所述间隔子在为或约125个氨基酸与为或约250个氨基酸之间，任选地其中所述间隔子是为或约228个氨基酸。

103.根据实施方案100-102中任一项所述的方法，其中所述间隔子是包含全部或部分免疫球蛋白恒定结构域或其修饰形式的免疫球蛋白间隔子。

104.根据实施方案100-103中任一项所述的方法，其中所述间隔子包含IgG4/2嵌合铰链或修饰的IgG4铰链；IgG2/4嵌合C_H2区；和IgG4 C_H3区。

105.根据实施方案100-104中任一项所述的方法，其中所述间隔子示于SEQ ID NO:29中，或由SEQ ID NO:179中所示的核苷酸序列编码。

106.根据实施方案100或实施方案101所述的方法，其中所述间隔子是CD8铰链。

107.根据实施方案1-106中任一项所述的方法，其中所述抗BCMA CAR具有SEQ ID NO:126-177中任一个所示的序列或展现出与SEQ ID NO:126-177中任一个至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％或至少99％序列同一性的氨基酸序列。

108.根据实施方案1-107中任一项所述的方法，其中所述抗BCMA CAR具有SEQ ID NO:160中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:160至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％或至少99％序列同一性的氨基酸序列。

109.根据实施方案1-108中任一项所述的方法，其中所述CAR示于SEQ ID NO:160中。

110.根据实施方案1-109中任一项所述的方法，其中所述CAR由SEQ ID NO:69中所示的核苷酸序列编码。

111.根据实施方案1-107中任一项所述的方法，其中所述抗BCMA CAR具有SEQ ID NO:161中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:161至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％或至少99％序列同一性的氨基酸序列。

112.根据实施方案1-107中任一项所述的方法，其中所述抗BCMA CAR具有SEQ ID NO:152中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:152至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％或至少99％序列同一性的氨基酸序列。

113.根据实施方案1-107中任一项所述的方法，其中所述抗BCMA CAR具有SEQ ID NO:168中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:168至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％或至少99％序列同一性的氨基酸序列。

114.根据实施方案1-107中任一项所述的方法，其中所述抗BCMA CAR具有SEQ ID NO:171中所示的氨基酸序列或展现出与SEQ ID NO:171至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％或至少99％序列同一性的氨基酸序列。

115.根据实施方案1-114中任一项所述的方法，其中所述抗BCMA CAR结合BCMA，任选地其中所述BCMA是人BCMA。

116.根据实施方案115所述的方法，其中所述BCMA是在细胞表面上表达的膜结合BCMA。

117.根据实施方案115或实施方案116所述的方法，其中所述抗BCMA CAR对膜结合BCMA比对可溶性BCMA具有更大的结合亲和力，任选地其中对于可溶性BCMA的解离常数(K_D)与对于膜结合BCMA的K_D的比率大于10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100、200、500、1000、2000或更多。

VIII.实施例

[0594] 仅出于说明性目的包括以下实施例,并不意图限制本发明的范围。

实施例1在细胞免疫调节化合物的存在下在抗BCMA CAR表达T细胞中Aiolos和Ikaros转录因子的药效学反应的评估

[0595] 从供体的T细胞中产生含有抗BCMA CAR表达细胞的T细胞组合物。示例性抗BCMA CAR由多核苷酸构建体编码,所述多核苷酸构建体含有编码以下的核酸:人IgG-κ信号传导序列、人抗BCMA scFv、修饰的IgG4-铰链C_H2-C_H3(SEQ ID NO:29,由SEQ ID NO:179或183编码)间隔子(所述间隔子在一些情形下可称为"LS");人CD28跨膜结构域;人4-1BB衍生的细胞内共信号传导序列;和人CD3-ζ衍生的细胞内信号传导结构域。示例性人抗BCMA scFv含有具有以下序列的scFv:

表E1.示例性scFv的序列标识符 (SEQ ID NO)

抗原结合结构域	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	V_H	V_L	scFv
BCMA-55	56	57	58	59	60	61	36	37	180

[0596] 将编码此类CAR的cDNA克隆连接至下游核糖体跳跃元件(如T2A),接着连接至截短的受体编码序列以用作替代标记,并将其克隆至慢病毒表达载体中。

[0597] 为了产生抗BCMA CAR T细胞,收集了来自供体的白细胞单采术样品并低温冷冻。通过基于免疫亲和力的选择从样品中单独选择CD4+和CD8+ T细胞,产生两种分别富集CD8+和CD4+细胞的组合物。随后使所选择的细胞组合物解冻并以1:1的活CD4+T细胞与活CD8+ T细胞的比率混合。在含有重组IL-2、IL-7和IL-15的无血清培养基中,在附着有抗CD3和抗CD28抗体的顺磁性聚苯乙烯包被的珠的存在下以1:1的珠与细胞的比率将混合组合物的大约300×10^6个T细胞(150×10^6个CD4和150×10^6个CD8+ T细胞)刺激18至30小时之间的时间。在所述孵育后,将来自受刺激的细胞组合物的大约100×10^6个活细胞在含有重组IL-2、IL-7和IL-15的无血清培养基中浓缩。通过用编码抗BCMA CAR的慢病毒载体以大约1600g旋转接种60分钟来转导细胞。在旋转接种后,将细胞重悬于含有重组IL-2、IL-7和IL-15的无血清培养基中,并且在约37℃下孵育约18至30小时。然后,通过转移到生物反应器(例如摇摆运动生物反应器)中的约500mL无血清培养基中来培育细胞进行扩增,所述无血清培养基含有两倍于在孵育和转导步骤期间所用的浓度的IL-2、IL-7和IL-15。当实现设定的活细胞密度时,开始灌注,其中在持续混合下通过半连续灌注更换培养基。第二天在生物反应器中培育细胞,直至实现约$3x10^6$个细胞/mL的阈值细胞密度为止,这通常发生在涉及6-7天扩增的过程中。通过暴露于磁场从细胞组合物中去除抗CD3和抗CD28抗体缀合的顺磁珠。然后收集细胞,对其进行配制和冷冻保护。

[0598] 将抗BCMA CAR+ T细胞用50μg BCMA包被的珠以1:1的T细胞与珠比率在以下的存在下在37℃在5% CO_2下刺激24小时或72小时:来那度胺(1000nM)、(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮)(艾柏度胺,化合物A)(1nM、10nM或100nM)、(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈(化合物B)(0.1nM、1nM或10nM)或媒介物对照。使含有人BCMA的细胞外结构域和人IgG1Fc的BCMA-Fc融合蛋白通过共价偶联至可商购的直径为大约4.5μM的甲苯磺酰基激活的磁珠(M-450珠,ThermoFisher,沃尔瑟姆,马萨诸塞州)的表面而缀合至珠(参见例如国际公开PCT申请号WO 2019/027850)。孵育后,将抗BCMA CAR表达

T细胞用抗体染色，并通过流式细胞术分析，以评估CD4+CAR+或CD8+CAR+细胞中Ikaros和Aiolos的细胞内水平，如通过中值荧光强度(MFI)所测量。将Ikaros和Aiolos的中值荧光强度(MFI)值归一化并计算为相对于媒介物对照的百分比。

[0599] 在与来那度胺、化合物A或化合物B孵育之后，在抗BCMA刺激的CAR表达T细胞中观察到细胞内Ikaros和Aiolos表达的浓度依赖性降低。结果表明，化合物A和化合物B比来那度胺更有效。如图1所示，艾柏度胺在来自供体的经刺激CD4+ T细胞和CD8+ T细胞中导致相似的Ikaros和Aiolos降解水平。

实施例2细胞免疫调节化合物对急性CAR T细胞功能的作用

[0600] 在两种不同的BCMA表达靶多发性骨髓瘤细胞系RPMI-8226或OPM-2中评估了仅抗BCMA CAR T细胞以及与细胞免疫调节化合物化合物A(艾柏度胺，(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮)或化合物B((S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈)组合时的抗肿瘤作用。如实施例1所述产生抗BCMA CAR+ T细胞。

[0601] 将抗BCMA CAR表达T细胞与靶细胞RPMI 8226(BCMA^{中}人多发性骨髓瘤细胞系)或OPM2细胞(BCMA^{中}人多发性骨髓瘤细胞系)靶细胞以1:1的E:T比率孵育。在化合物A(0.01nM、0.1nM、1nM、10nM、100nM、1000nM或10,000nM)或化合物B(0.01nM、0.1nM、1nM、10nM、100nM、1000nM或10,000nM)的存在下进行与靶细胞的共培养孵育。

[0602] 为了评估细胞溶解活性，将靶细胞用NucLight Red(NLR)标记，以允许通过荧光显微镜检查来追踪。如通过动力学荧光显微镜检查(使用INCUCYTE®活细胞分析系统，Essen Bioscience)随时间变化的荧光信号损失所确定，通过测量200小时内活靶细胞的损失来评估杀伤活性。确定目标荧光随时间的曲线下面积(AUC)。结果表明，在急性测定中，细胞免疫调节化合物的存在并未导致抗BCMA CAR+ T细胞杀伤的改善。

[0603] 在与靶细胞孵育24小时后，测定共培养物的细胞培养上清液中IL-2、TNFα和IFN-γ细胞因子的细胞因子分泌。抗BCMA CAR+ T细胞与化合物A的共培养增强了针对RPMI-8226靶细胞(图2A)和OPM2靶细胞(图2B)的CAR T细胞因子产生。类似的研究还表明，化合物B的添加也增加了CAR T细胞细胞因子产生。值得注意的是，与化合物A相比，化合物B在更低的浓度下展现出增强的作用。

实施例3在慢性激活期间，用细胞免疫调节化合物并行处理后再激发后抗BCMACAR T细胞的功能

[0604] 将基本上如实施例1所述产生并以1:1比率的CD4+和CD8+ T细胞配制的低温冷冻的抗BCMA CAR T细胞解冻。为了使细胞处于慢性刺激条件下，将抗BCMA CAR+ T细胞用50μg BCMA缀合的珠(直径约4.5μm，来自50μg/ml BCMA缀合的珠组合物，如实施例2中所述产生)以1:1的T细胞与珠比率在存在或不存在化合物A(艾柏度胺，(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮)(1nM或10nM)、化合物B((S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈)(0.1nM或1nM)或DMSO媒介物对照的情况下刺激。然后将细胞在37℃、5% CO_2下孵育7天。

[0605] 在第7天，使用细胞计数仪(cellometer)机器对所有样品的抗BCMA CAR细胞进行计数，并进行染色以用于流式细胞术分析。将细胞用活性染料染色，并通过流式细胞术分

析。在化合物A或化合物B的存在下，抗BCMA CAR T细胞的活力和计数增加。

[0606] 将已在存在细胞免疫调节化合物的情况下并行地用50μg BCMA包被的磁珠培养刺激7天的CAR T细胞洗涤至不含化合物，并使细胞脱离珠。将已在化合物的存在下用BCMA缀合的珠刺激7天的抗BCMA CAR T细胞与RPMI-8226靶细胞(用NucLightRed标记，如实施例2中所述)以1:1(效应子:靶标)比率共培养。通过测量NucLightRed(NLR)阳性靶细胞，在200小时内监测杀伤活性。表达NLR的RPMI靶标细胞的总细胞数是通过将随时间的细胞数相对于每个相应条件下的共培养开始时(t＝0)的细胞数归一化来确定的。

[0607] 对于细胞因子测量，在铺板之后24小时从上述细胞溶解测定中收集无细胞上清液。测量上清液中IFNg、IL-2和TNFα(TNFa)的细胞因子水平。

[0608] 如图3A和图3B中所示，在慢性激活期间用细胞免疫调节化合物并行处理分别改善了用靶细胞再激发后抗BCMA CAR+ T细胞的细胞溶解活性和细胞因子产生。

实施例4在存在细胞免疫调节化合物的情况下再激发后慢性激活的抗BCMA CAR T细胞的功能

[0609] 基本上如实施例3中所述，将如实施例1中所述产生的抗BCMA CAR表达T细胞用50μg BCMA缀合的珠(直径约4.5μm，来自50μg/ml BCMA缀合的珠组合物)刺激，以诱导慢性刺激(以产生功能减退的耗竭的T细胞)。在慢性刺激后，将CAR-T细胞用RPMI-8226靶细胞(用NucLightRed标记，如实施例2中所述)以1:1(效应子:靶标)比率在存在(用以下挽救)化合物A(艾柏度胺，(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮)(1nM或10nM)、化合物B((S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈)(0.1nM或1nM)或DMSO媒介物对照的情况下再激发。

[0610] 如实施例3中所述对杀伤活性和细胞因子产生进行评估。

[0611] 如图4A和图4B中所示，在用表达抗原的靶细胞再激发抗BCMA CAR T细胞期间用细胞免疫调节化合物处理分别改善了抗BCMA CAR T细胞的细胞溶解活性和细胞因子产生。该结果表明，细胞免疫调节化合物化合物A和化合物B能够挽救慢性激活的CAR T细胞以改善功能。

实施例5在连续刺激测定中细胞免疫调节化合物对抗BCMA CAR T细胞的作用

[0612] 在重复多轮的抗原刺激后CAR T细胞离体扩增并展现抗原特异性功能的能力可能与(例如，在施用和响应于遇到抗原的初始激活后)体内功能和/或细胞在体内持续存在的能力相关(Zhao等人(2015)Cancer Cell,28:415-28)。在存在和不存在化合物A(艾柏度胺，(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮)的情况下，使用连续刺激测定或连续再激发测定来评估在重复多轮的抗原刺激后抗BCMA CAR T细胞的活性。

[0613] 将抗BCMA CAR+ T细胞(如实施例1中所述产生)一式三份以$1x10^5$个细胞/孔铺板在96孔板上。经辐射的DF-15R靶细胞，这是一种产生为对细胞免疫调节化合物的作用有耐药性的多发性骨髓瘤(MM)细胞系(Lopez-Girona等人Leukemia,2012;26:2326-2335)，将其在存在或不存在各种浓度(10nM)的艾柏度胺的情况下以1:2的效应子与靶标(E:T)比率添加。

[0614] 每3-4天(每个新轮的开始)对CAR T细胞计数。然后将细胞收获并在初始接种密度

下用新鲜培养基、新添加的艾柏度胺(在适用时,以相同浓度)和新解冻的经辐射的靶细胞重新铺板。在19天的培养期期间进行五轮刺激。在第5天和第9天(重新铺板(重设定)后24小时),评估上清液中的细胞因子产生。评估了在两名不同供体中的结果。

[0615] 示于图5A中的结果表明,化合物A的添加提高了培养物中的抗BCMA CAR细胞计数,如当添加化合物A时(与不存在时相比)在连续刺激期间群体倍增的数量增加所证明。如图5B中所示,化合物A的添加还增加了在连续刺激测定中,在用新鲜靶细胞重铺板后在第一次重设定之后24小时(第5天)或第二次重设定之后24小时(第9天)培养物中的IL-2和TNF-α细胞因子产生。这些结果进一步与以下观察结果一致:通过添加细胞免疫调节化合物化合物A,抗BCMA CAR T细胞的药理性能得到了增强。

实施例6艾柏度胺对CAR T细胞体内功能的作用

[0616] 在弥散性肿瘤模型中评估了仅抗BCMA CAR T细胞以及与化合物A(艾柏度胺,(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮)的并行或延迟施用组合时的抗肿瘤作用。在对免疫调节化合物敏感和耐药的两种肿瘤模型中均评估了组合效应。如实施例1中所述产生研究中使用的抗BCMA CAR T细胞。

A.对细胞免疫调节化合物敏感的肿瘤模型

[0617] 在使用OPM-2细胞的鼠原位肿瘤模型中评估了抗BCMA CAR-T细胞与化合物A的组合的作用,所述模型是对免疫调节化合物敏感的肿瘤模型。向小鼠(NOD.Cg-Prkdc^{scid}IL-2rg^{tm1Wjl}/SzJ小鼠(NSG;Jackson Labs))静脉内(i.v.)注射2x10^{6}个用萤火虫萤光素酶转染的OPM2(多发性骨髓瘤)细胞(OPM2-ffluc)。在分期之前(在CAR-T细胞施用之前14天)允许肿瘤植入发生13天,并使用生物发光成像进行验证。

[0618] 在一项研究中,从施用0.5x10^{6}个抗BCMA CAR T细胞的前一天开始,通过每天一次经由口服施用向小鼠施用化合物A(1mg/kg或3mg/kg),并且继续每天一次施用化合物A直到施用CAR T细胞后32天(并行给药)。在另一项研究中,向小鼠施用0.5x10^{6}个抗BCMA CAR T细胞,并且然后从施用抗CAR T细胞后12天(这是在CAR表达T细胞扩增峰值之后)开始每天一次经由口服施用来施用化合物A(1mg/kg或3mg/kg),并且继续施用21天直到施用CAR T细胞后32天(延迟给药)。

[0619] 对于生物发光成像(BLI),小鼠接受了重悬于PBS(15μg/g体重)的萤光素底物(CaliperLife Sciences,霍普金顿,马萨诸塞州)的腹膜内(i.p.)注射。确定平均辐射度(p/s/cm^2/sr)。评估并比较如上所述处理的小鼠随输注CAR表达T细胞后的时间的存活率。使用卡普兰-迈耶方法(GraphPad Prism 7.0,GraphPad Software,拉荷亚)生成存活曲线。

[0620] 结果示于图6A(肿瘤体积)和图6B(存活率)中。化合物A在OPM-2肿瘤模型中展现出一定的单药剂抗肿瘤活性。与仅施用抗BCMA CAR表达T细胞相比,在“并行”组和“延迟”组中都观察到抗BCMA CAR T细胞施用与化合物A的组合降低了肿瘤负荷并改善了存活数据。例如,与仅接受抗BCMA CAR-T细胞施用的小鼠相比,以低剂量和高剂量延迟施用或与抗BCMA CAR-T细胞并行施用化合物A导致如通过BLI测量的肿瘤的更大减少(图6A)以及小鼠的更高存活百分比(图6B)。

[0621] 在第6天和第14天,使用针对CD3的抗体和CAR表达细胞上的替代标记,通过流式细胞术测定血液中CD3+CAR T细胞的数量。如图6C中所示,存在以下趋势:以并行方案接受抗BCMA CAR+ T细胞与化合物A的组合的小鼠的血液中CD3+CAR+ T细胞的数量增加。

B.对细胞免疫调节化合物有耐药性的肿瘤模型

[0622] 在使用DF-15(R)细胞的鼠原位肿瘤模型中评估了抗BCMA CAR-T细胞与化合物A的组合的作用,所述模型是对免疫调节化合物有耐药性的肿瘤模型。向小鼠(NOD.Cg-Prkdc^{scid}IL-2rg^{tmlWjl}/SzJ小鼠(NSG;Jackson Labs))静脉内(i.v.)注射2x10^{6}个用萤火虫萤光素酶转染的DF-15(R)(多发性骨髓瘤)细胞(OPM2-ffluc)。在分期之前(在CAR-T细胞施用之前14天)允许肿瘤植入发生13天,并使用生物发光成像进行验证。

[0623] 在一项研究中,从施用0.5x10^{6}个抗BCMA CAR T细胞的前一天开始,通过每天一次经由口服施用向小鼠施用化合物A(1mg/kg或3mg/kg),并且继续每天一次施用化合物A直到施用CAR T细胞后32天(并行给药)。在另一项研究中,向小鼠施用0.5x10^{6}个抗BCMA CAR T细胞,并且然后从施用抗CAR T细胞后12天(这是在CAR表达T细胞扩增峰值之后)开始每天一次经由口服施用来施用化合物A(1mg/kg或3mg/kg),并且继续施用21天直到施用CAR T细胞后32天(延迟给药)。

[0624] 对于生物发光成像(BLI),小鼠接受了重悬于PBS(15μg/g体重)的萤光素底物(CaliperLife Sciences,霍普金顿,马萨诸塞州)的腹膜内(i.p.)注射。确定平均辐射度(p/s/cm^2/sr)。评估并比较如上所述处理的小鼠随输注CAR表达T细胞后的时间的存活率。使用卡普兰-迈耶方法(GraphPad Prism 7.0,GraphPad Software,拉荷亚)生成存活曲线。

[0625] 结果示于图7A(肿瘤体积)和图7B(存活率)中。在该肿瘤耐药性模型中,与仅施用抗BCMA CAR表达细胞相比,在"并行"组中观察到抗BCMA CAR T细胞施用与化合物A的组合降低了肿瘤负荷并改善了存活数据。

[0626] 在第6天和第14天,使用针对CD3的抗体和CAR表达细胞上的替代标记,通过流式细胞术测定血液中CD3+CAR T细胞的数量。如图7C中所示,以并行方案接受低剂量和高剂量抗BCMA CAR+ T细胞与化合物A的组合的小鼠的血液中CD3+CAR+ T细胞的数量存在统计学显著增加。

实施例7在细胞免疫调节化合物的存在下,慢性刺激的抗BCMA CAR T细胞对表达BCMA的MM靶细胞的细胞溶解功能和细胞因子产生

[0627] 将基本上如实施例1所述产生并以1:1比率的CD4+和CD8+ T细胞配制的低温冷冻的抗BCMA CAR T细胞解冻。将抗BCMA CAR T细胞用BCMA缀合的珠(直径约4.5μm,来自50μg/ml BCMA缀合的珠组合物,如实施例9中所述产生)以1:1的T细胞与珠比率在存在或不存在来那度胺(1000nM)、化合物A(艾柏度胺,(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮)(0.1nM、1nM或10nM)或DMSO媒介物对照的情况下刺激。然后将细胞在37℃、5% CO2下孵育7天。

[0628] 在第7天,使用细胞计数仪(cellometer)机器对所有样品的抗BCMA CAR细胞进行计数,并进行染色以用于流式细胞术分析。将细胞用活性染料染色,并通过流式细胞术分析。如图8中所示,在来那度胺或化合物A的存在下,抗BCMA CAR T细胞的活力和计数增加。

[0629] 使用用NucLight Red(一种通过显微镜可检测的红色荧光蛋白)转导的OPM-2和RPMI-8226BCMA表达靶细胞来评估细胞溶解活性,以允许测量靶细胞死亡。将已在化合物的存在下用BCMA缀合的珠刺激7天的抗BCMA CAR T细胞与RPMI-8226靶细胞以0.3:1(效应子:靶标)或1:1比率共培养。将培养物在37℃、5% CO2下孵育,并在5-7天内每2小时使用Essen IncuCyte Zoom活细胞分析系统拍摄图像,以追踪NucLightRed阳性靶细胞。当在来那度胺

或化合物A的存在下进行长期刺激时，抗BCMA CAR T细胞显示出增加的细胞溶解活性(图9A，显示的是0.3:1E:T比下的结果)。

[0630] 对于细胞因子测量，在铺板之后24小时从上述细胞溶解测定中收集无细胞上清液。根据制造商说明，使用IFNg、IL-2和TNFαMeso Scale Discovery细胞因子试剂盒(Mesoscale)测量细胞因子水平。使用GraphPad Prism分析数据，以计算相对于DMSO媒介物对照的细胞因子绝对变化。如图9B-图9D所示，当在来那度胺或化合物A的存在下进行长期刺激时，抗BCMA CAR T细胞显示IFN-γ(图9B)、IL-2(图9C)或TNF-α(图9D)的产生增加。

[0631] 这些结果证明，慢性刺激过程中存在的来那度胺或化合物A增加了在抗原再激发(并且在再激发过程中不存在所述化合物)后的抗BCMA CAR T细胞的细胞溶解活性和细胞因子产生。这些结果进一步支持，细胞免疫调节化合物(例如来那度胺或化合物A)能够减少或预防响应于慢性刺激的耗竭表型发展，从而改善CAR-T细胞功能并限制CAR T细胞耗竭。

实施例8细胞免疫调节化合物挽救在抗BCMA CAR T细胞经慢性刺激后的细胞溶解功能和细胞因子产生

[0632] 进行了研究以确定化合物A(艾柏度胺，(S)-3-[4-(4-吗啉-4-基甲基-苄氧基)-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-哌啶-2,6-二酮)在慢性刺激后挽救了抗BCMA CAR T细胞功能。为了通过CAR接合直接刺激以诱导对细胞的慢性刺激，将抗BCMA CAR T细胞用BCMA缀合的珠(直径约4.5μm，来自50μg/ml BCMA缀合的珠组合物，如实施例9中所述产生)以1:1的T细胞与珠之比刺激。然后将细胞在37℃、5% CO_2下孵育7天。

[0633] 将已用BCMA缀合的珠刺激7天的抗BCMA CAR T细胞在化合物A(1nm或10nM)的存在下用表达BCMA的RPMI-8226MM细胞以0.3:1E:T比再激发。将培养物在37℃、5% CO2下孵育，并在5-7天内每2小时使用Essen IncuCyte Zoom活细胞分析系统拍摄图像，以追踪NucLightRed阳性靶细胞。如图10A所示，与不存在化合物的情况(对照)相比，当在化合物A的存在下用表达BCMA的细胞对慢性刺激的细胞进行再激发时，细胞溶解活性有所改善。在铺板后24小时从上述细胞溶解测定中收集无细胞上清液，并用于通过MSD测量IFNg、IL-2和TNF，如实施例30中所述。如图10B-图10D所示，抗BCMA CAR T细胞显示出，当与不存在化合物的情况(对照)相比，在化合物A的存在下用表达BCMA的细胞再激发慢性刺激的细胞时，IFN-γ(图10B)、IL-2(图10C)或TNF-α(图10D)的产生增加。

[0634] 为了进一步阐明与CAR T细胞内在效应相比化合物A对靶细胞的作用，还使用IMiD/CELMoD耐药性细胞系DF-15R对已慢性刺激7天的抗BCMA CAR T细胞进行再激发。如上所述评估了再激发后的细胞溶解活性和细胞因子产生。抗BCMA CAR T细胞在DF-15R的存在下显示出增加的细胞溶解活性(图11A)和细胞因子产生(图11B-D)，表明在功能方面的CAR T-内在增加。

[0635] 这些结果进一步证明，在慢性刺激后，在抗原再激发期间添加细胞免疫调节化合物(如化合物A)可挽救耗竭的抗BCMA CAR T细胞，如细胞溶解活性和细胞因子产生增加所示。

[0636] 本发明并不旨在限于具体公开的实施方案的范围，所提供的实施例例如是为了说明本发明的各个方面。根据本文的描述和传授，对组合物和方法的各种修改将变得清楚。可以在不脱离本公开文本的真实范围和精神的情况下实践这些变化，并且这些变化旨在落入本公开文本的范围内。

序列

SEQ ID NO.	序列	描述
1	ESKYGPPCPPCP	间隔子(IgG4铰链)(aa) 智人（Homo sapiens）
2	GAATCTAAGTACGGACCGCCCTGCCCCCCTTGCCCT	间隔子(IgG4铰链)(nt) 智人（Homo sapiens）
3	ESKYGPPCPPCPGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	铰链-CH3间隔子 智人（Homo sapiens）
4	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLGK	铰链-CH2-CH3间隔子 智人（Homo sapiens）
5	RWPESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPATTRNTGRGG EEKKKEKEKEEQEERETKTPECPSHTQPLGVYLLTPAVQDL WLRDKATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGGVEEGLL ERHSNGSQSQHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPSLPPQRLM ALREPAAQAPVKLSLNLLASSDPPEAASWLLCEVSGFSPPNIL LMWLEDQREVNTSGFAPARPPPQPGSTTFWAWSVLRVPAPP SPQPATYTCVVSHEDSRTLLNASRSLEVSYVTDH	IgD-铰链-Fc 智人（Homo sapiens）
6	LEGGGEGRGSLLTCGDVEENPGPR	T2A 人工的
7	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTSISGDLHILPVAFR GDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAF ENLEIIRGRTKQHGQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVIIS GNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQV CHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEP REFVENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGP HCVKTCPAGVMGENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGC TGPGLEGCPTNGPKIPSIATGMVGALLLLLVVALGIGLFM	tEGFR 人工的
8	FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	CD28（登录号P10747的氨基酸153-179） 智人（Homo sapiens）
9	IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVL VVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	CD28（登录号P10747的氨基酸114-179） 智人（Homo sapiens）
10	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS	CD28(P10747的氨基酸180-220) 智人（Homo sapiens）
11	RSKRSRGGHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS	CD28（LL至GG） 智人（Homo sapiens）
12	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL	4-1BB（Q07011.1的氨基酸214-255） 智人（Homo sapiens）
13	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG RDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEA YSEIGMKGER RRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALP PR	CD3ζ 智人（Homo sapiens）
14	RVKFSRSAEPPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGR DPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEA YSEIGMKGER RRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALP PR	CD3ζ 智人（Homo sapiens）
15	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG	CD3ζ

	RDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEA YSEIGMKGER RRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALP PR	智人（Homo sapiens）
16	PGGG-(SGGGG)5-P-，其中P是脯氨酸，G是甘氨酸并且S是丝氨酸	接头
17	GSADDAKKDAAKKDGKS	接头
18	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYC NASVTNSVKGTNA	人BCMA的细胞外结构域（GenBank编号NP_001183.2）
19	GGGGS	接头序列
20	PKSSDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	经修饰的人IgG1 Fc
21	MPLLLLLPLLWAGALA	CD33信号肽
22	MPLLLLLPLLWAGALAMLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQ LRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAGGGGSPKSSDKT HTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK	BCMA-Fc构建体
23	EGRGSLLTCGDVEENPGP	T2A
24	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP	P2A
25	ATNFSLLKQAGDVEENPGP	P2A
26	QCTNYALLKLAGDVESNPGP	E2A
27	VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP	F2A
28	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTSISGDLHILPVAFR GDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAF ENLEIIRGRTKQHGQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVIIS GNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQV CHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEP REFVENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGP HCVKTCPAGVMGENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGC TGPGLEGCPTNGPKIPSIATGMVGALLLLLVVALGIGLFM	tEGFR 人工的
29	ESKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLGK	铰链-CH2-CH3间隔子智人（Homo sapiens）
30	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPG KGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQI NNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSS	可变重链（VH）抗BCMA
31	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIHWYQQK PGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDD VAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	可变轻链（VL）抗BCMA
32	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQAP GKGFKWMAWINTYTGESYFADDFKGRFAFSVETSATTAYL QINNLKTEDTATYFCARGEIYYGYDGGFAYWGQGTLVTVSA	可变重链（VH）抗BCMA
33	DVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSWYQQKP GQSPKLLIFSASYRYTGVPDRFTGSGSGADFTLTISSVQAEDL AVYYCQQHYSTPWTFGGGTKLDIK	可变轻链（VL）抗BCMA
34	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMP	可变重链（VH）抗

	GKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYYCARYSGSFDNWGQGTLVTVSS	BCMA
35	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNWYQQLPG TAPKLLIYTNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEA DYYCAAWDGSLNGLVFGGGTKLTVLG	可变轻链（VL）抗 BCMA
36	EVQLVQSGAEMKKPGASLKLSCKASGYTFIDYYVYWMRQA PGQGLESMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYM ELSRLRSDDTAMYYCARSQRDGYMDYWGQGTLVTVSS	可变重链（VH）抗 BCMA
37	QSALTQPASVSASPGQSIAISCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKL MIYEDSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC SSNTRSSTLVFGGGTKLTVLG	可变轻链（VL）抗 BCMA
38	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAP GQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSGYSKSIVSYMDYWGQGTLVTVSS	可变重链（VH）抗 BCMA
39	LPVLTQPPSTSGTPGQRVTVSCSGSSSNIGSNVVFWYQQLPG TAPKLVIYRNNQRPSGVPDRFSVSKSGTSASLAISGLRSEDEA DYYCAAWDDSLSGYVFGTGTKVTVLG	可变轻链（VL）抗 BCMA
40	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAP GQGLEWMGRIIPILGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARSGYGSYRWEDSWGQGTLVTVSS	可变重链（VH）抗 BCMA
41	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVFWYQQLPG TAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEA DYYCAAWDDSLSASYVFGTGTKVTVLG	可变轻链（VL）抗 BCMA
42	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQ APGQRLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQDRITVTRDTSSNTGY MELTRLRSDDTAVYYCARSPYSGVLDKWGQGTLVTVSS	可变重链（VH）抗 BCMA
43	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQQLP GTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDE ADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLG	可变轻链（VL）抗 BCMA
44	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN	CD8a TM
45	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT	CD8a TM
46	RAAA	连接肽
47	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAP GKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKVDGDYTEDYWGQGTLVTVSS	可变重链（VH）抗 BCMA
48	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDVGKYNLVSWYQQPP GKAPKLIIYDVNKRPSGVSNRFSGSKSGNTATLTISGLQGDDE ADYYCSSYGGSRSYVFGTGTKVTVL	可变轻链（VL）抗 BCMA
49	EVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAP GKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYL QMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQGTLVTVSS	可变重链（VH）抗 BCMA
50	DIQMTQSPAFLSASVGDRVTVTCRASQGISNYLAWYQQKPG NAPRLLIYSASTLQSGVPSRFRGTGYGTEFSLTIDSLQPEDFAT YYCQQSYTSRQTFGPGTRLDIK	可变轻链（VL）抗 BCMA
51	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAP GKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGTMVTVSS	可变重链（VH）抗 BCMA
52	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGANNIGSKSVHWYQQKPGQ APMLVVYDDDDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGVEAGDEA DYFCHLWDRSRDHYVFGTGTKLTVL	可变轻链（VL）抗 BCMA
53	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAP GQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYME LSSLRSEDTAVYYCARSGYSKSIVSYMDYWGQGTLVTVSS	可变重链（VH）抗 BCMA
54	LPVLTQPPSTSGTPGQRVTVSCSGSSSNIGSNVVFWYQQLPG TAPKLVIYRNNQRPSGVPDRFSVSKSGTSASLAISGLRSEDEA DYYCAAWDDSLSGYVFGTGTKVTVLG	可变轻链（VL）抗 BCMA
55	ASGGGGSGGRASGGGGS	接头
56	DYYVY	BCMA-55 CDR-H1（aa）

		-Kabat编号
57	WINPNSGGTNYAQKFQG	BCMA-55 CDR-H2(aa) -Kabat编号
58	SQRDGYMDY	BCMA-55 CDR-H3(aa) -Kabat、Chothia和AbM编号
59	TGTSSDVG	BCMA-55 CDR-L1(aa) -Kabat、Chothia和AbM编号
60	EDSKRPS	BCMA-55 CDR-L2(aa) -Kabat、Chothia和AbM编号
61	SSNTRSSTLV	BCMA-55 CDR-L3(aa) -Kabat、Chothia和AbM编号
62	DYSIN	CDR-H1
63	WINTETREPAYAYDFRG	CDR-H2
64	DYSYAMDY	CDR-H3
65	RASESVTILGSHLIH	CDR-L1
66	LASNVQT	CDR-L2
67	LQSRTIPRT	CDR-L3
68	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIHWYQQK PGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDD VAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTK GQIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAP GKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQ INNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSS	scFv
69	cagtctgccctgacacagcctgccagcgttagtgctagtcccggacagtctatcgccatcagctg taccggcaccagctctgacgttggctggtatcagcagcaccctggcaaggcccctaagctgatg atctacgaggacagcaagaggcccagcggcgtgtccaatagattcagcggcagcaagagcg gcaacaccgccagcctgacaattagcggactgcaggccgaggacgaggccgattactactgc agcagcaacacccggtccagcacactggtttttggcggaggcaccaagctgacagtgctggga tctagaggtggcggaggatctggcggcggaggaagcggaggcggcggatctcttgaaatggc tgaagtgcagctggtgcagtctggcgccgagatgaagaaacctggcgcctctctgaagctgag ctgcaaggccagcggctacaccttcatcgactactacgtgtactggatgcggcaggcccctgga cagggactcgaatctatgggctggatcaaccccaatagcggcggcaccaattacgcccagaaa ttccagggcagagtgaccatgaccagagacaccagcatcagcaccgcctacatggaactgag ccggctgagatccgacgacaccgccatgtactactgcgccagatctcagcgcgacggctacat ggattattggggccagggaaccctggtcaccgtgtccagcgagtctaaatacggaccgccttgt cctccttgtcccgctcctcctgttgccggaccttccgtgttcctgtttcctccaaagcctaaggaca ccctgatgatcagcaggacccctgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccaagaggatcc cgaggtgcagttcaactggtatgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcctag agaggaacagttccagagcacctacagagtggtgtccgtgctgacagtgctgcaccaggattg gctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctgcctagcagcatcgaga aaaccatctccaaggccaagggccagccaagagagccccaggtttacacactgcctccaagc caagaggaaatgaccaagaatcaggtgtccctgacatgcctggtcaagggcttctaccctccg atatcgccgtggaatgggagagcaatggccagcctgagaacaactacaagaccacacctcctg tgctggacagcgacggcagtttcttcctgtatagtagactcaccgtggataaatcaagatggcaa gagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaa aagcctgagcctgtctctgggcaagatgttctgggtgctcgtggtcgttggcggagtgctggcct gttacagcctgctggttaccgtggccttcatcatcttttgggtcaagcggggcagaaagaagctg ctctacatcttcaagcagcccttcatgcggcccgtgcagaccacacaagaggaagatggctgct cctgcagattccccgaggaagaagaaggcggctgcgagctgagagtgaagttcagcagatcc gccgacgctccagcctatcagcagggccaaaaccagctgtacaacgagctgaacctggggag aagagaagagtacgacgtgctggataagcggagaggcagagatcctgaaatgggcggcaag cccagacggaagaatcctcaagagggcctgtataatgagctgcagaaagacaagatggccga	抗BCMA CAR

	ggcctacagcgagatcggaatgaagggcgagcgcagaagaggcaagggacacgatggactgtaccagggcctgagcaccgccaccaaggatacctatgacgcactgcacatgcaggccctgccacctaga	
70	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	接头
71	GGGS	接头
72	GGGGSGGGGSGGGGS	接头
73	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	接头
74	SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA	接头
75	MALPVTALLLPLALLLHAARP	CD8a信号肽
76	METDTLLLWVLLLWVPGSTG	信号肽
77	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAEMGAVFDIWGQGTMVTVSS	可变重链（VH）抗BCMA
78	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRISWPFTFGGGTKVEIK	可变轻链（VL）抗BCMA
79	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGTYLGGLWYFDLWGRGTLVTVSS	可变重链（VH）抗BCMA
80	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLGLPLTFGGGTKVEIK	可变轻链（VL）抗BCMA
81	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPGGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARESWPMDVWGQGTTVTVSS	可变重链（VH）抗BCMA
82	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYAAYPTFGGGTKVEIK	可变轻链（VL）抗BCMA
83	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSISYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGRGYATSLAFDIWGQGTMVTVSS	可变重链（VH）抗BCMA
84	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRHVWPPTFGGGTKVEIK	可变轻链（VL）抗BCMA
85	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSTISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSQEHLIFDYWGQGTLVTVSS	可变重链（VH）抗BCMA
86	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRFYYPWTFGGGTKVEIK	可变轻链（VL）抗BCMA
87	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTDFWSGSPPGLDYWGQGTLVTVSS	可变重链（VH）抗BCMA
88	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIYTFPFTFGGGTKVEIK	可变轻链（VL）抗BCMA
89	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARTPEYSSSIWHYYYGMDVWGQGTTVTVSS	可变重链（VH）抗BCMA
90	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQFAHTPFTFGGGTKVEIK	可变轻链（VL）抗BCMA
91	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQA	可变重链（VH）抗

	PGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVKGPLQEPPYDYGMDVWGQGTTVTVSS	BCMA
92	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYSASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQHHVWPLTFGGGTKVEIK	可变轻链（VL）抗BCMA
93	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYYSHDMWSEDWGQGTLVTVSS	可变重链（VH）抗BCMA
94	LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGRSSNIGSNSVNWYRQLPGAAPKLLIYSNNQRPPGVPVRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEATYYCATWDDNLNVHYVFGTGTKVTVLG	可变轻链（VL）抗BCMA
95	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSINWVRQAPGQGLEWMGWINTETREPAYAYDFRGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARDYSYAMDYWGQGTLVTVSS	可变重链（VH）抗BCMA
96	DIVLTQSPASLAVSLGERATINCRASESVSVIGAHLIHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLETGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDAAIYYCLQSRIFPRTFGQGTKLEIK	可变轻链（VL）抗BCMA
97	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS	可变重链（VH）抗BCMA
98	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIK	可变轻链（VL）抗BCMA
99	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLGWVSGISRSGENTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCARSPAHYYGGMDVWGQGTTVTVSS	可变重链（VH）抗BCMA
100	DIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKLEIK	可变轻链（VL）抗BCMA
101	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS	可变重链（VH）抗BCMA
102	DIRLTQSPSPLSASVGDRVTITCQASEDINKFLNWYHQTPGKAPKLLIYDASTLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTYYCQQYESLPLTFGGGTKVEIK	可变轻链（VL）抗BCMA
103	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS	可变重链（VH）抗BCMA
104	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGSSSLAWYQQKPGQAPRLLMYGASSRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYAGSPPFTFGQGTKVEIK	可变轻链（VL）抗BCMA
105	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTESGVPIYADDFKGRFAFSVETSASTAYLVINNLKDEDTASYFCSNDYLYSLDFWGQGTALTVSS	可变重链（VH）抗BCMA
106	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	可变轻链（VL）抗BCMA
107	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTETGEPLYADDFKGRFAFSLETSASTAYLVINNLKNEDTATFFCSNDYLYSCDYWGQGTTLTVSS	可变重链（VH）抗BCMA
108	DIVLTQSPASLAMSLGKRATISCRASESVSVIGAHLIHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLETGVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEEDDVAIYSCLQSRIFPRTFGGGTKLEIK	可变轻链（VL）抗BCMA
109	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSINTAYMELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS	可变重链（VH）抗BCMA
110	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYL	可变轻链（VL）抗

	QKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGIYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK	BCMA
111	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQA PGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTAY MELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSS	可变重链（VH）抗BCMA
112	DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVHSNGNTYLHWYL QKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGADFTLKISRVEA EDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEIK	可变轻链（VL）抗BCMA
113	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCEASGFTLDYYAIGWFRQAP GKEREGVICISRSDGSTYYADSVKGRFTISRDNAKKTVYLQM ISLKPEDTAAYYCAAGADCSGYLRDYEFRGQGTQVTVSS	抗BCMA sdAb
114	IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKP	CD28间隔子
115	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCN	CD8a TM
116	LDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKP	CD28间隔子（截短的）
117	PTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF ACD	CD8a铰链
118	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA CD	CD8a铰链
119	FVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGA VHTRGLDFACD	CD8a铰链
120	DTGLYICKVELMYPPPYYLGIGNGTQIYVIDPEPCPDSD	CTLA4铰链
121	FLLWILAAVSSGLFFYSFLLTAVS	CTLA4 TM
122	QIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPSPRPAGQFQTLV	PD-1铰链
123	VGVVGGLLGSLVLLVWVLAVI	PD-1 TM
124	GLAVSTISSFFPPGYQ	FcγRIIIa铰链
125	EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	IgG1铰链
126	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARAEMGAVFDIWGQGTMVTVSSGSTS GSGKPGSGEGSTKGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSV SRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDF TLTISSLEPEDFAVYYCQQRISWPFTFGGGTKVEIKRAAALDN EKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYS LLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPY APPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR	抗BCMA CAR
127	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQRISWPFTFGGGTKVEIKRGSTSGSGKPGSGEGSTKGEV QLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARAEMGAVFDIWGQGTMVTVSSAAALDN EKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYS LLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPY APPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR	抗BCMA CAR
128	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQA PGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARDGTYLGGLWYFDLWGRGTLVTV	抗BCMA CAR

	SSGSTSGSGKPGSGEGSTKGDIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCR SSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLGLPLTFGGGT KVEIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWV LVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTP RRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQ NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR	
129	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCMQGLGLPLTFGGGTKVEIKRGSTSGSGKPGSGE GSTKGQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGTYLGGLWYFDLWGRGT LVTVSSAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWV LVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTP RRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQ NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
130	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQ APGQGLEWMGIINPGGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARESWPMDVWGQGTTVTVSSGSTS GSGKPGSGEGSTKGEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQS VSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTE FTLTISSLQSEDFAVYYCQQYAAYPTFGGGTKVEIKRAAALD NEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACY SLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQP YAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRR EEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR	抗BCMA CAR
131	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQ APRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVY YCQQYAAYPTFGGGTKVEIKRGSTSGSGKPGSGEGSTKGQV QLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPG QGLEWMGIINPGGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCARESWPMDVWGQGTTVTVSSAAALDNE KSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSL LVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPY APPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR	抗BCMA CAR
132	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPP GKGLEWIGSISYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARGRGYATSLAFDIWGQGTMVTVSSGSTS GSGKPGSGEGSTKGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSV SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDF TLTISSLEPEDFAVYYCQQRHVWPPTFGGGTKVEIKRAAALD NEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACY SLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQP YAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRR EEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR	抗BCMA CAR
133	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY	抗BCMA CAR

	YCQQRHVWPPTFGGGTKVEIKRGSTSGSGKPGSGEGSTKGQ LQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPG KGLEWIGSISYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARGRGYATSLAFDIWGQGTMVTVSSAAALD NEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACY SLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQP YAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRR EEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR	
134	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAP GKGLEWVSTISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARGSQEHLIFDYWGQGTLVTVSSGSTSG SGKPGSGEGSTKGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVS RYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFT LTISSLEPEDFAVYYCQQRFYYPWTFGGGTKVEIKRAAALDN EKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYS LLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPY APPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR	抗BCMA CAR
135	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQRFYYPWTFGGGTKVEIKRGSTSGSGKPGSGEGSTKGE VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPG KGLEWVSTISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARGSQEHLIFDYWGQGTLVTVSSAAALDN EKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYS LLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPY APPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR	抗BCMA CAR
136	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQA PGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARTDFWSGSPPGLDYWGQGTLVTVS SGSTSGSGKPGSGEGSTKGDIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCR ASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIYTFPFTFGGGTKVEIKRA AALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGV LACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRK HYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL NLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR	抗BCMA CAR
137	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQIYTFPFTFGGGTKVEIKRGSTSGSGKPGSGEGSTKGQV QLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPG KGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCARTDFWSGSPPGLDYWGQGTLVTVSSA AALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGV LACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRK HYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL NLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR	抗BCMA CAR
138	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAP	抗BCMA CAR

	GQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARTPEYSSSIWHYYYGMDVWGQGTTVT VSSGSTSGSGKPGSGEGSTKGDIVMTQSPDSLAVSLGERATIN CKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQFAHTPFTFG GGTKVEIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPF WVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMN MTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQ QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLS TATKDTYDALHMQALPPR	
139	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAW YQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSL QAEDVAVYYCQQFAHTPFTFGGGTKVEIKRGSTSGSGKPGS GEGSTKGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAIS WVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCARTPEYSSSIWHYYYGMDVWG QGTTVTVSSAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPF WVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMN MTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQ QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLS TATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
140	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQA PGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCVKGPLQEPPYDYGMDVWGQGTTVT VSSGSTSGSGKPGSGEGSTKGEIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYSASTRATGIPARFSG SGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQHHVWPLTFGGGTKVEI KRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVV GGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGP TRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTY DALHMQALPPR	抗BCMA CAR
141	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQ APRLLIYSASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVY YCQQHHVWPLTFGGGTKVEIKRGSTSGSGKPGSGEGSTKGQ VQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAP GKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCVKGPLQEPPYDYGMDVWGQGTTVTV SSAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVV GGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGP TRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTY DALHMQALPPR	抗BCMA CAR
142	QSALTQPASVSASPGQSIAISCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKL MIYEDSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC SSNTRSSTLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEM AEVQLVQSGAEMKKPGASLKLSCKASGYTFIDYYVYWMRQ APGQGLESMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAY MELSRLRSDDTAMYYCARSQRDGYMDYWGQGTLVTVSSA AAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFW VLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMT PRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQG QNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTA TKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR

143	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQQLP GTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDE ADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSG GGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDY YMHWVRQAPGQRLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQDRITVT RDTSSNTGYMELTRLRSDDTAVYYCARSPYSGVLDKWGQG TLVTVSSAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLF PGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLH SDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGL YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
144	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNWYQQLPG TAPKLLIYTNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEA DYYCAAWDGSLNGLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGG GGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIG WVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSIS TAYLQWSSLKASDTAMYYCARYSGSFDNWGQGTLVTVSSA AAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFW VLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMT PRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQG QNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTA TKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
145	LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGRSSNIGSNSVNWYRQLPGA APKLLIYSNNQRPPGVPVRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEAT YYCATWDDNLNVHYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSG GGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYA ISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITADKS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYYSHDMWSEDWGQGT LVTVSSAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFP GPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHS DYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADA PAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
146	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVFWYQQLPG TAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEA DYYCAAWDDSLSASYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSG GGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYA ISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGTANYAQKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGYGSYRWEDSWGQGTL VTVSSAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPG PSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSD YMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAP AYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRR KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQ GLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
147	LPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGRSSNIGSNSVNWYRQLPGA APKLLIYSNNQRPPGVPVRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEAT YYCATWDDNLNVHYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSG GGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYA ISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITADKS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYYSHDMWSEDWGQGT LVTVSSAAAPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGG AVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS RSAEPPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEM GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG	抗BCMA CAR

	HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	
148	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNWYQQLPG TAPKLLIYTNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEA DYYCAAWDGSLNGLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGG GGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIG WVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSIS TAYLQWSSLKASDTAMYYCARYSGSFDNWGQGTLVTVSSA AAPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNKRGRKKLLYIFK QPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAEPPA YQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRK NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQG LSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
149	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVFWYQQLPG TAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEA DYYCAAWDDSLSASYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSG GGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYA ISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGTANYAQKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGYGSYRWEDSWGQGTL VTVSSAAAPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGA VHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNKRGRKK LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS AEPPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHD GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
150	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQQLP GTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDE ADYYCQSYDSSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSG GGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDY YMHWVRQAPGQRLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQDRITVT RDTSSNTGYMELTRLRSDDTAVYYCARSPYSGVLDKWGQG TLVTVSSAAAPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNKRGR KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKF SRSAEPPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
151	QSALTQPASVSASPGQSIAISCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKL MIYEDSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC SSNTRSSTLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEM AEVQLVQSGAEMKKPGASLKLSCKASGYTFIDYYVYWMRQ APGQGLESMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAY MELSRLRSDDTAMYYCARSQRDGYMDYWGQGTLVTVSSA AAPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNKRGRKKLLYIFK QPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAEPPA YQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRK NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQG LSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
152	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIHWYQQK PGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDD VAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTK GQIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAP GKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQ INNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSSAAATT TPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPV QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQN QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL	抗BCMA CAR

	YNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR	
153	DIVLTQSPASLAVSLGERATINCRASESVSVIGAHLIHWYQQK PGQPPKLLIYLASNLETGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLQAED AAIYYCLQSRIFPRTFGQGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKG QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSINWVRQAP GQGLEWMGWINTETREPAYAYDFRGRFVFSLDTSVSTAYLQ ISSLKAEDTAVYYCARDYSYAMDYWGQGTLVTVSSAAATT TPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPV QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQN QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL YNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
154	DIVLTQSPASLAVSLGERATINCRASESVSVIGAHLIHWYQQK PGQPPKLLIYLASNLETGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLQAED AAIYYCLQSRIFPRTFGQGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKG QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSINWVRQAP GQGLEWMGWINTETREPAYAYDFRGRFVFSLDTSVSTAYLQ ISSLKAEDTAVYYCARDYSYAMDYWGQGTLVTVSSAAADT GLYICKVELMYPPPYYLGIGNGTQIYVIDPEPCPDSDFLLWIL AAVSSGLFFYSFLLTAVSKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQE EDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDA LHMQALPPR	抗BCMA CAR
155	DIVLTQSPASLAVSLGERATINCRASESVSVIGAHLIHWYQQK PGQPPKLLIYLASNLETGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLQAED AAIYYCLQSRIFPRTFGQGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKG QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSINWVRQAP GQGLEWMGWINTETREPAYAYDFRGRFVFSLDTSVSTAYLQ ISSLKAEDTAVYYCARDYSYAMDYWGQGTLVTVSSAAAQI KESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPSPRPAGQFQTLVVGVVGG LLGSLVLLVWVLAVICSKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE DGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL NLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR	抗BCMA CAR
156	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAP GKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKVDGDYTEDYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDVGKY NLVSWYQQPPGKAPKLIIYDVNKRPSGVSNRFSGSKSGNTAT LTISGLQGDDEADYYCSSYGGSRSYVFGTGTKVTVLESKYGP PCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLGKMFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFII FWVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEG GCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
157	EVQLVQSGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFKQAP GKGLEWVGFIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYL QMNSLKTEDTAVYYCAAWSAPTDYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPAFLSASVGDRVTVTCRASQGISN YLAWYQQKPGNAPRLLIYSASTLQSGVPSRFRGTGYGTEFSL	抗BCMA CAR

	TIDSLQPEDFATYYCQQSYTSRQTFGPGTRLDIKESKYGPPCP PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSLGKMFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVK RGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELR VKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGR DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	
158	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAP GKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKVDGPPSFDIWGQGTMVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGANNIGSKSV HWYQQKPGQAPMLVVYDDDDRPSGIPERFSGSNSGNTATLT ISGVEAGDEADYFCHLWDRSRDHYVFGTGTKLTVLESKYGP PCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLGKMFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFII FWVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEG GCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGM KGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
159	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNWYQQLPG TAPKLLIYTNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEA DYYCAAWDGSLNGLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGG GGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIG WVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGHVTISADKSIS TAYLQWSSLKASDTAMYYCARYSGSFDNWGQGTLVTVSSE SKYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGKMFWVLVVVGGVLACYSLLVTV AFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEE EGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDV LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
160	QSALTQPASVSASPGQSIAISCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKL MIYEDSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC SSNTRSSTLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEM AEVQLVQSGAEMKKPGASLKLSCKASGYTFIDYYVYWMRQ APGQGLESMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAY MELSRLRSDDTAMYYCARSQRDGYMDYWGQGTLVTVSSES KYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGKMFWVLVVVGGVLACYSLLVTV AFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEE EGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDV LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR

161	QSALTQPASVSASPGQSIAISCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKL MIYEDSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC SSNTRSSTLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEM AEVQLVQSGAEMKKPGASLKLSCKASGYTFIDYYVYWMRQ APGQGLESMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAY MELSRLRSDDTAMYYCARSQRDGYMDYWGQGTLVTVSSES KYGPPCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGKMFWVLVVVGGVLACYSLLVTV AFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRD FAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDV LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
162	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAP GKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQM NSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSG GRASGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAP TIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT CGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLG RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM AEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR	抗BCMA CAR
163	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAP GKGLGWVSGISRSGENTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRDEDTAVYYCARSPAHYYGGMDVWGQGTTVTVSSA SGGGGSGGRASGGGGSDIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS QSISSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRRATGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKLEIKTTT PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDI YIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPV QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQN QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL YNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
164	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRA PGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGS GGRASGGGGSDIRLTQSPSPLSASVGDRVTITCQASEDINKFL NWYHQTPGKAPKLLIYDASTLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTI NSLQPEDIGTYYCQQYESLPLTFGGGTKVEIKTTTPAPRPPTP APTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA GTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELN LGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR	抗BCMA CAR
165	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAP GKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQM NSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSG GRASGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGSSSLA WYQQKPGQAPRLLMYGASSRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQYAGSPPFTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTP APTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA	抗BCMA CAR

	GTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELN LGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR	
166	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQAP GKGFKWMAWINTYTGESYFADDFKGRFAFSVETSATTAYL QINNLKTEDTATYFCARGEIYYGYDGGFAYWGQGTLVTVSA GGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRAS QDVNTAVSWYQQKPGQSPKLLIFSASYRYTGVPDRFTGSGS GADFTLTISSVQAEDLAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKLDIKTT TPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPV QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQN QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL YNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
167	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPG KGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQI NNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYS INWVKRAPGKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLE TSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSV TVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG LDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFK QPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA YKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRK NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQG LSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
168	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPG KGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQI NNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIVLTQSPASLAMSLGKRATISCRASESVSVIG AHLIHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLETGVPARFSGSGSGTDF TLTIDPVEEDDVAIYSCLQSRIFPRTFGGGTKLEIKTTTPAPRP PTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAP LAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQE EDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDA LHMQALPPR	抗BCMA CAR
169	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAP GKGLKWMGRINTESGVPIYADDFKGRFAFSVETSASTAYLVI NNLKDEDTASYFCSNDYLYSLDFWGQGTALTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGS HLIYWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFT LTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIKTTTPAPRP PTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAP LAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQE EDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDA LHMQALPPR	抗BCMA CAR
170	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVKQAP GKGLKWMGRINTETGEPLYADDFKGRFAFSLETSASTAYLVI NNLKNEDTATFFCSNDYLYSCDYWGQGTTLTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGS HLIYWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFT LTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIKTTTPAPRP	抗BCMA CAR

	PTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAP LAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQE EDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDA LHMQALPPR	
171	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIHWYQQK PGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDD VAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTK GQIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAP GKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQ INNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSSFVPVFL PAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG LDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRSKRSRLL HSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSA DAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHD GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
172	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQA PGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSINTAY MELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQS LVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK GLAVSTISSFFPPGYQIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRG RKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVK FSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRG KGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
173	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQA PGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSINTAY MELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQS LVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFM RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQG QNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTA TKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
174	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQA PGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSINTAY MELSSLTSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQS LVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCSQSSIYPWTFGQGTKLEIK EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLLSL VITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEE EGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDV LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
175	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQA PGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTAY	抗BCMA CAR

	MELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSL VHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGS GSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEI KGLAVSTISSFFPPGYQIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKR GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRV KFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRD PEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	
176	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQA PGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTAY MELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSL VHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGS GSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEI KTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF ACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPF MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQ QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLS TATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
177	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFPDYYINWVRQA PGQGLEWMGWIYFASGNSEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTAY MELSSLRSEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSL VHSNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGS GSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCAETSHVPWTFGQGTKLEI KEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLLS LVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEE EEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYD VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSE IGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	抗BCMA CAR
178	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC	CD8 TM
179	gaatctaagtacggaccgccctgccctccctgccctgctcctcctgtggctggaccaagcgtgtt cctgtttccacctaagcctaaagataccctgatgatttcccgcacacctgaagtgacttgcgtggtc gtggacgtgagccaggaggatccagaagtgcagttcaactggtacgtggacggcgtggaagt ccacaatgctaagactaaaccccgagaggaacagtttcagtcaacttaccgggtcgtgagcgtg ctgaccgtcctgcatcaggattggctgaacgggaaggagtataagtgcaaagtgtctaataagg gactgcctagctccatcgagaaaacaattagtaaggcaaaagggcagcctcgagaaccacag gtgtataccctgcccccctagccaggaggaaatgaccaagaaccaggtgtccctgacatgtctgg tcaaaggcttctatccaagtgacatcgccgtggagtgggaatcaaatgggcagcccgagaaca attacaagaccacaccacccgtgctggactctgatggaagtttctttctgtattccaggctgaccgt ggataaatctcgctggcaggagggcaacgtgttctcttgcagtgtcatgcacgaagccctgcac aatcattatacacagaagtcactgagcctgtccctgggcaaa	经修饰的IgG4铰链-IgG2/IgG4 CH2- IgG4 CH3间隔子（nt）
180	QSALTQPASVSASPGQSIAISCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKL MIYEDSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC SSNTRSSTLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEM AEVQLVQSGAEMKKPGASLKLSCKASGYTFIDYYVYWMRQ APGQGLESMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAY MELSRLRSDDTAMYYCARSQRDGYMDYWGQGTLVTVSS	BCMA-55 scFv（aa）
181	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCN VDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNA	人IgG2 Fc（Uniprot P01859）

	KTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDISVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
182	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCN VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	人IgG4 Fc（Uniprot P01861）
183	gagtctaaatacggaccgccttgtcctccttgtcccgctcctcctgttgccggaccttccgtgttcct gtttcctccaaagcctaaggacaccctgatgatcagcaggacccctgaagtgacctgcgtggtg gtggatgtgtcccaagaggatcccgaggtgcagttcaactggtatgtggacggcgtggaagtgc acaacgccaagaccaagcctagagaggaacagttccagagcacctacagagtggtgtccgtg ctgacagtgctgcaccaggattggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaag ggcctgcctagcagcatcgagaaaaccatctccaaggccaagggccagccaagagagcccc aggtttacacactgcctccaagccaagaggaaatgaccaagaatcaggtgtccctgacatgcct ggtcaagggcttctaccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaatggccagcctgagaa caactacaagaccacacctcctgtgctggacagcgacggcagtttcttcctgtatagtagactca ccgtggataaatcaagatggcaagagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccc tgcacaaccactacacccagaaaagcctgagcctgtctctgggcaag	优化的经SSE修饰的IgG4铰链-IgG2/IgG4 C_H2- IgG4 C_H3间隔子（nt）

序列表

<110> 朱诺治疗学股份有限公司
<120> 针对BCMA的T细胞疗法与免疫调节化合物的组合
<130> 735042022940
<140> 尚未分配
<141> 与此一起
<150> US 63/016,983
<151> 2020-04-28
<160> 183
<170> 用于Windows的FastSEQ 4.0版
<210> 1
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> 间隔子(IgG4铰链)
<400> 1
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10
<210> 2
<211> 36
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> 间隔子(IgG4铰链)
<400> 2
gaatctaagt acggaccgcc ctgccccct tgccct 36
<210> 3
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223>铰链-CH3 间隔子
<400> 3
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Gly Gln Pro Arg
1 5 10 15
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
20 25 30

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
35 40 45
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
50 55 60
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
65 70 75 80
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
85 90 95
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
100 105 110
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
115

<210> 4
<211> 229
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223>铰链-CH2-CH3间隔子
<400> 4
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220
Leu Ser Leu Gly Lys
225

<210> 5
<211> 282
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> IgD-铰链-Fc
<400> 5
Arg Trp Pro Glu Ser Pro Lys Ala Gln Ala Ser Ser Val Pro Thr Ala
1 5 10 15
Gln Pro Gln Ala Glu Gly Ser Leu Ala Lys Ala Thr Thr Ala Pro Ala
20 25 30
Thr Thr Arg Asn Thr Gly Arg Gly Gly Glu Glu Lys Lys Lys Glu Lys
35 40 45
Glu Lys Glu Glu Gln Glu Glu Arg Glu Thr Lys Thr Pro Glu Cys Pro
50 55 60
Ser His Thr Gln Pro Leu Gly Val Tyr Leu Leu Thr Pro Ala Val Gln
65 70 75 80
Asp Leu Trp Leu Arg Asp Lys Ala Thr Phe Thr Cys Phe Val Val Gly
85 90 95
Ser Asp Leu Lys Asp Ala His Leu Thr Trp Glu Val Ala Gly Lys Val
100 105 110
Pro Thr Gly Gly Val Glu Glu Gly Leu Leu Glu Arg His Ser Asn Gly
115 120 125
Ser Gln Ser Gln His Ser Arg Leu Thr Leu Pro Arg Ser Leu Trp Asn
130 135 140
Ala Gly Thr Ser Val Thr Cys Thr Leu Asn His Pro Ser Leu Pro Pro
145 150 155 160
Gln Arg Leu Met Ala Leu Arg Glu Pro Ala Ala Gln Ala Pro Val Lys
165 170 175

Leu Ser Leu Asn Leu Leu Ala Ser Ser Asp Pro Pro Glu Ala Ala Ser
180 185 190
Trp Leu Leu Cys Glu Val Ser Gly Phe Ser Pro Pro Asn Ile Leu Leu
195 200 205
Met Trp Leu Glu Asp Gln Arg Glu Val Asn Thr Ser Gly Phe Ala Pro
210 215 220
Ala Arg Pro Pro Pro Gln Pro Gly Ser Thr Thr Phe Trp Ala Trp Ser
225 230 235 240
Val Leu Arg Val Pro Ala Pro Pro Ser Pro Gln Pro Ala Thr Tyr Thr
245 250 255
Cys Val Val Ser His Glu Asp Ser Arg Thr Leu Leu Asn Ala Ser Arg
260 265 270
Ser Leu Glu Val Ser Tyr Val Thr Asp His
275 280

<210> 6
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> T2A
<400> 6
Leu Glu Gly Gly Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp
1 5 10 15
Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Arg
20

<210> 7
<211> 335
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> tEGFR
<400> 7
Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu
1 5 10 15
Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile
20 25 30
Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe
35 40 45
Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr

50 55 60

Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn
65 70 75 80
Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg
85 90 95
Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile
100 105 110
Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val
115 120 125
Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp
130 135 140
Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn
145 150 155 160
Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu
165 170 175
Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser
180 185 190
Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu
195 200 205
Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln
210 215 220
Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly
225 230 235 240
Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro
245 250 255
His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr
260 265 270
Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His
275 280 285
Pro Asn Cys Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro
290 295 300
Thr Asn Gly Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala
305 310 315 320
Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met
325 330 335

<210> 8
<211> 27
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> CD28 (登录号P10747的氨基酸153-179)
<400> 8
Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu
1 5 10 15
Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val
20 25
<210> 9
<211> 66
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> CD28 (登录号P10747的氨基酸114-179)
<400> 9
Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn
1 5 10 15
Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu
20 25 30
Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly
35 40 45
Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe
50 55 60
Trp Val
65
<210> 10
<211> 41
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> CD28 (P10747的氨基酸180-220)
<400> 10
Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
1 5 10 15
Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
20 25 30
Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
35 40
<210> 11
<211> 41

<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> CD28 (LL变为GG)
<400> 11
Arg Ser Lys Arg Ser Arg Gly Gly His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
1 5 10 15
Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
20 25 30
Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
35 40
<210> 12
<211> 42
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> 4-1BB (Q07011.1的氨基酸214-255)
<400> 12
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
1 5 10 15
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
20 25 30
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
35 40
<210> 13
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> CD3ζ
<400> 13
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
1 5 10 15
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
20 25 30
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
35 40 45
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
65 70 75 80
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
85 90 95
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110

<210> 14
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> CD3ζ
<400> 14

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Glu Pro Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
1 5 10 15
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
20 25 30
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
35 40 45
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
50 55 60
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
65 70 75 80
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
85 90 95
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110

<210> 15
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> CD3ζ
<400> 15

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly
1 5 10 15
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
20 25 30
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys

35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
85 90 95

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110

<210> 16
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<220>
<221> 重复
<222> (5)...(9)
<223> SGGGG重复5次
<400> 16
Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Pro
1 5 10

<210> 17
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 17
Gly Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys Asp Ala Ala Lys Lys Asp Gly Lys
1 5 10 15
Ser

<210> 18
<211> 54
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223> 人BCMA (GenBank号
NP_001183.2)的细胞外结构域

<400> 18

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

<210> 19
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 19

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 20
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 修饰的人IgG1 Fc
<400> 20

Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
1 5 10 15
Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
130 135 140
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 21
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CD33信号肽
<400> 21
Met Pro Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Trp Ala Gly Ala Leu Ala
1 5 10 15

<210> 22
<211> 306
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> BCMA-Fc构建体
<400> 22
Met Pro Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Trp Ala Gly Ala Leu Ala
1 5 10 15
Met Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser
20 25 30
Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr
35 40 45
Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser

50 55 60

Val Lys Gly Thr Asn Ala Gly Gly Gly Gly Ser Pro Lys Ser Ser Asp
65 70 75 80
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala
85 90 95
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
100 105 110
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
115 120 125
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
130 135 140
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
145 150 155 160
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
165 170 175
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu
180 185 190
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
195 200 205
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
210 215 220
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
225 230 235 240
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
245 250 255
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
260 265 270
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
275 280 285
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
290 295 300
Gly Lys
305

<210> 23
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> T2A

<400> 23
Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro
1 5 10 15
Gly Pro
<210> 24
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> P2A
<400> 24
Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val
1 5 10 15
Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20
<210> 25
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> P2A
<400> 25
Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn
1 5 10 15
Pro Gly Pro
<210> 26
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> E2A
<400> 26
Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser
1 5 10 15
Asn Pro Gly Pro
20
<210> 27
<211> 22
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> F2A
<400> 27
Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val
1 5 10 15
Glu Ser Asn Pro Gly Pro
20
<210> 28
<211> 335
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> tEGFR
<400> 28
Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu
1 5 10 15
Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile
20 25 30
Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe
35 40 45
Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr
50 55 60
Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn
65 70 75 80
Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg
85 90 95
Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile
100 105 110
Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val
115 120 125
Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp
130 135 140
Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn
145 150 155 160
Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu
165 170 175
Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser
180 185 190

Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu
195 200 205
Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln
210 215 220
Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly
225 230 235 240
Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro
245 250 255
His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr
260 265 270
Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His
275 280 285
Pro Asn Cys Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro
290 295 300
Thr Asn Gly Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala
305 310 315 320
Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met
325 330 335

<210> 29
<211> 228
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<223>铰链-CH2-CH3 间隔子
<400> 29

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15
Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Gln Ser Thr
65 70 75 80
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
180 185 190
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220
Ser Leu Gly Lys
225

<210> 30
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重(VH) 抗BCMA
<400> 30

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe
50 55 60
Arg Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 31
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻 (VL) 抗BCMA
<400> 31

```
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala Met Ser Leu Gly
1               5                  10                  15
Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu
            20                  25                  30
Gly Ser His Leu Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45
Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr Gly Val Pro Ala
    50                  55                  60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65                  70                  75                  80
Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg
                85                  90                  95
Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 32
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重(VH) 抗BCMA
<400> 32

```
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Asp Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                  10                  15
Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
            20                  25                  30
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Phe Lys Trp Met
        35                  40                  45
Ala Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Tyr Phe Ala Asp Asp Phe
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Val Glu Thr Ser Ala Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
```

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

<210> 33
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻 (VL) 抗BCMA
<400> 33
Asp Val Val Met Thr Gln Ser His Arg Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30
Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Phe Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys
100 105

<210> 34
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重(VH) 抗BCMA
<400> 34
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Ser Gly Ser Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 35
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻 (VL) 抗BCMA
<400> 35
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Met Ser Cys Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Ser His
20 25 30
Ser Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu
85 90 95
Asn Gly Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 36
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重(VH) 抗BCMA
<400> 36
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Ser Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Gln Arg Asp Gly Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 37
<211> 105
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻 (VL) 抗BCMA
<400> 37

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Ala Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Ala Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Trp Tyr
20 25 30
Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Asp Ser
35 40 45
Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly
50 55 60
Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala
65 70 75 80
Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Asn Thr Arg Ser Ser Thr Leu Val Phe Gly
85 90 95
Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 38
<211> 122
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重(VH) 抗BCMA
<400> 38

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Lys Ser Ile Val Ser Tyr Met Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 39
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻 (VL) 抗BCMA
<400> 39

Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Thr Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Val Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Val Val Phe Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Val
35 40 45
Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Val Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 40
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重(VH) 抗BCMA
<400> 40

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Arg Trp Glu Asp Ser Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 41
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻 (VL) 抗BCMA
<400> 41

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Tyr Val Phe Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Ser Ala Ser Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 42
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重(VH) 抗BCMA
<400> 42
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Asp Arg Ile Thr Val Thr Arg Asp Thr Ser Ser Asn Thr Gly Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Thr Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Pro Tyr Ser Gly Val Leu Asp Lys Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 43
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻 (VL) 抗BCMA
<400> 43
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30
Phe Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
85 90 95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 44
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CD8a TM
<400> 44
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
1 5 10 15
Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn
20 25

<210> 45
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CD8a TM
<400> 45
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
1 5 10 15
Ser Leu Val Ile Thr
20

<210> 46
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 连接肽
<400> 46
Arg Ala Ala Ala
1
<210> 47
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重(VH) 抗BCMA
<400> 47
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Val Asp Gly Asp Tyr Thr Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 48
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻 (VL) 抗BCMA
<400> 48
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asp Val Gly Lys Tyr
20 25 30
Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln Pro Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45
Ile Ile Tyr Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Gly Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Gly Gly Ser
85 90 95
Arg Ser Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 49
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重(VH) 抗BCMA
<400> 49
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile
65 70 75 80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Ala Ala Trp Ser Ala Pro Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 50
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻 (VL) 抗BCMA
<400> 50

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg Gly
50 55 60
Thr Gly Tyr Gly Thr Glu Phe Ser Leu Thr Ile Asp Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Arg Gln
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Asp Ile Lys
100 105

<210> 51
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重(VH) 抗BCMA
<400> 51
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Val Asp Gly Pro Pro Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 52
<211> 108

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻 (VL) 抗BCMA
<400> 52

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Ala Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Met Leu Val Val Tyr
35 40 45
Asp Asp Asp Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Ala Gly
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys His Leu Trp Asp Arg Ser Arg Asp His
85 90 95
Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 53
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重(VH) 抗BCMA
<400> 53

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Lys Ser Ile Val Ser Tyr Met Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 54
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻 (VL) 抗BCMA
<400> 54

Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Thr Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Val Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Val Val Phe Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Val
35 40 45
Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Val Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 55
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 55

Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15
Ser

<210> 56
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> BCMA-55 CDR-H1 (aa) - Kabat编号
<400> 56
Asp Tyr Tyr Val Tyr
1 5
<210> 57
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> BCMA-55 CDR-H2 (aa) - Kabat编号
<400> 57
Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 58
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> BCMA-55 CDR-H3 (aa) - Kabat、Chothia和AbM
编号
<400> 58
Ser Gln Arg Asp Gly Tyr Met Asp Tyr
1 5
<210> 59
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> BCMA-55 CDR-L1 (aa) - Kabat、Chothia和AbM
编号
<400> 59
Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly
1 5
<210> 60
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> BCMA-55 CDR-L2 (aa) - Kabat、Chothia和AbM
编号
<400> 60
Glu Asp Ser Lys Arg Pro Ser
1 5
<210> 61
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> BCMA-55 CDR-L3 (aa) - Kabat、Chothia和AbM
编号
<400> 61
Ser Ser Asn Thr Arg Ser Ser Thr Leu Val
1 5 10
<210> 62
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDR-H1
<400> 62
Asp Tyr Ser Ile Asn
1 5
<210> 63
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDR-H2
<400> 63
Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe Arg
1 5 10 15
Gly
<210> 64
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> CDR-H3
<400> 64
Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5
<210> 65
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDR-L1
<400> 65
Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu Gly Ser His Leu Ile His
1 5 10 15
<210> 66
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDR-L2
<400> 66
Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr
1 5
<210> 67
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDR-L3
<400> 67
Leu Gln Ser Arg Thr Ile Pro Arg Thr
1 5
<210> 68
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> scFv
<400> 68
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala Met Ser Leu Gly

1 5 10 15
Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu
20 25 30
Gly Ser His Leu Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65 70 75 80
Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95
Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110
Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly
130 135 140
Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp
145 150 155 160
Tyr Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp
165 170 175
Met Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp
180 185 190
Phe Arg Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala
195 200 205
Tyr Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
210 215 220
Cys Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240
Ser Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 69
<211> 1962
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 69
cagtctgccc tgacacagcc tgccagcgtt agtgctagtc ccggacagtc tatcgccatc 60

agctgtaccg gcaccagctc tgacgttggc tggtatcagc agcaccctgg caaggcccct 120
aagctgatga tctacgagga cagcaagagg cccagcggcg tgtccaatag attcagcggc 180
agcaagagcg gcaacaccgc cagcctgaca attagcggac tgcaggccga ggacgaggcc 240
gattactact gcagcagcaa cacccggtcc agcacactgg tttttggcgg aggcaccaag 300
ctgacagtgc tgggatctag aggtggcgga ggatctggcg gcggaggaag cggaggcggc 360
ggatctcttg aaatggctga agtgcagctg gtgcagtctg gcgccgagat gaagaaacct 420
ggcgcctctc tgaagctgag ctgcaaggcc agcggctaca ccttcatcga ctactacgtg 480
tactggatgc ggcaggcccc tggacaggga ctcgaatcta tgggctggat caaccccaat 540
agcggcggca ccaattacgc ccagaaattc cagggcagag tgaccatgac cagagacacc 600
agcatcagca ccgcctacat ggaactgagc cggctgagat ccgacgacac cgccatgtac 660
tactgcgcca gatctcagcg cgacggctac atggattatt ggggccaggg aaccctggtc 720
accgtgtcca gcgagtctaa atacggaccg ccttgtcctc cttgtcccgc tcctcctgtt 780
gccggacctt ccgtgttcct gtttcctcca aagcctaagg acaccctgat gatcagcagg 840
acccctgaag tgacctgcgt ggtggtggat gtgtcccaag aggatcccga ggtgcagttc 900
aactggtatg tggacggcgt ggaagtgcac aacgccaaga ccaagcctag agaggaacag 960
ttccagagca cctacagagt ggtgtccgtg ctgacagtgc tgcaccagga ttggctgaac 1020
ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac aagggcctgc ctagcagcat cgagaaaacc 1080
atctccaagg ccaagggcca gccaagagag ccccaggttt acacactgcc tccaagccaa 1140
gaggaaatga ccaagaatca ggtgtccctg acatgcctgg tcaagggctt ctacccctcc 1200
gatatcgccg tggaatggga gagcaatggc cagcctgaga acaactacaa gaccacacct 1260
cctgtgctgg acagcgacgg cagtttcttc ctgtatagta gactcaccgt ggataaatca 1320
agatggcaag agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1380
tacacccaga aaagcctgag cctgtctctg ggcaagatgt tctgggtgct cgtggtcgtt 1440
ggcggagtgc tggcctgtta cagcctgctg gttaccgtgg ccttcatcat cttttgggtc 1500
aagcggggca gaaagaagct gctctacatc ttcaagcagc ccttcatgcg gcccgtgcag 1560
accacacaag aggaagatgg ctgctcctgc agattccccg aggaagaaga aggcggctgc 1620
gagctgagag tgaagttcag cagatccgcc gacgctccag cctatcagca gggccaaaac 1680
cagctgtaca acgagctgaa cctggggaga agagaagagt acgacgtgct ggataagcgg 1740
agaggcagag atcctgaaat gggcggcaag cccagacgga agaatcctca agagggcctg 1800
tataatgagc tgcagaaaga caagatggcc gaggcctaca gcgagatcgg aatgaagggc 1860
gagcgcagaa gaggcaaggg acacgatgga ctgtaccagg gcctgagcac cgccaccaag 1920
gatacctatg acgcactgca catgcaggcc ctgccaccta ga 1962

<210> 70
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 70

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
1 5 10 15
Lys Gly
<210> 71
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 71
Gly Gly Gly Ser
1
<210> 72
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 72
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15
<210> 73
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 73
Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
1 5 10 15
Lys Gly
<210> 74
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头
<400> 74
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Glu Met Ala
20
<210> 75
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CD8a signal peptide
<400> 75
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro
20
<210> 76
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> signal peptide
<400> 76
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15
Gly Ser Thr Gly
20
<210> 77
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重(VH) 抗BCMA
<400> 77
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ala Glu Met Gly Ala Val Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 78
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻 (VL) 抗BCMA
<400> 78

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ile Ser Trp Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 79
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重(VH) 抗BCMA
<400> 79

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Thr Tyr Leu Gly Gly Leu Trp Tyr Phe Asp Leu Trp
100 105 110
Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 80
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻 (VL) 抗BCMA
<400> 80

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95
Leu Gly Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 81
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 可变重(VH) 抗BCMA
<400> 81
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Gly Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Ser Trp Pro Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115
<210> 82
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻 (VL) 抗BCMA
<400> 82
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala Ala Tyr Pro Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 83
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重(VH) 抗BCMA
<400> 83

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Gly Arg Gly Tyr Ala Thr Ser Leu Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 84
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻 (VL) 抗BCMA
<400> 84

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg His Val Trp Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 85
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重(VH) 抗BCMA
<400> 85
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ser Gln Glu His Leu Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 86
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻 (VL) 抗BCMA
<400> 86
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr

20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Phe Tyr Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 87
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重(VH) 抗BCMA
<400> 87
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Thr Asp Phe Trp Ser Gly Ser Pro Pro Gly Leu Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 88
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 可变轻 (VL) 抗BCMA
<400> 88

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Tyr Thr Phe Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 89
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重(VH) 抗BCMA
<400> 89

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Thr Pro Glu Tyr Ser Ser Ser Ile Trp His Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 90
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻 (VL) 抗BCMA
<400> 90

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30
Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Phe Ala His Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 91
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重(VH) 抗BCMA
<400> 91

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Gly Pro Leu Gln Glu Pro Pro Tyr Asp Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 92
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻 (VL) 抗BCMA
<400> 92
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His His Val Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 93
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重(VH) 抗BCMA
<400> 93
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Ser His Asp Met Trp Ser Glu Asp Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 94
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻 (VL) 抗BCMA
<400> 94

Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Arg Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Ser Val Asn Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Pro Gly Val Pro Val Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Asn Leu
85 90 95

Asn Val His Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 95
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重(VH) 抗BCMA
<400> 95

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Ser Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe
50 55 60
Arg Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 96
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻 (VL) 抗BCMA
<400> 96

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Val Ile
20 25 30
Gly Ala His Leu Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Ala Ala Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95
Ile Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 97
<211> 115

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重(VH) 抗BCMA
<400> 97

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95
Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 98
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻 (VL) 抗BCMA
<400> 98

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr

85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 99
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重(VH) 抗BCMA
<400> 99
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gly Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Arg Ser Gly Glu Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Pro Ala His Tyr Tyr Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 100
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻 (VL) 抗BCMA
<400> 100
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30
Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro
85 90 95
Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 101
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重(VH) 抗BCMA
<400> 101
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95
Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 102
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻 (VL) 抗BCMA
<400> 102
Asp Ile Arg Leu Thr Gln Ser Pro Ser Pro Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Asn Lys Phe
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr His Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Ser Leu Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 103
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重(VH) 抗BCMA
<400> 103
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95
Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 104
<211> 109
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻 (VL) 抗BCMA
<400> 104

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser
20 25 30
Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Met Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala Gly Ser Pro
85 90 95
Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 105
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重(VH) 抗BCMA
<400> 105

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Arg His Tyr
20 25 30
Ser Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Asn Thr Glu Ser Gly Val Pro Ile Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Val Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Val Ile Asn Asn Leu Lys Asp Glu Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys
85 90 95
Ser Asn Asp Tyr Leu Tyr Ser Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Ala
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 106
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻 (VL) 抗BCMA
<400> 106

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala Met Ser Leu Gly
1 5 10 15
Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu
20 25 30
Gly Ser His Leu Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65 70 75 80
Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95
Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 107
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重(VH) 抗BCMA
<400> 107

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

65 70 75 80
Leu Val Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Phe Phe Cys
85 90 95
Ser Asn Asp Tyr Leu Tyr Ser Cys Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Leu Thr Val Ser Ser
115
<210> 108
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻 (VL) 抗BCMA
<400> 108
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Met Ser Leu Gly
1 5 10 15
Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Val Ile
20 25 30
Gly Ala His Leu Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65 70 75 80
Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Ile Tyr Ser Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95
Ile Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 109
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重(VH) 抗BCMA
<400> 109
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Pro Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Tyr Phe Ala Ser Gly Asn Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Thr Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 110
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变轻 (VL) 抗BCMA
<400> 110

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95
Ser Ile Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 111
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 可变重(VH) 抗BCMA

<400> 111

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Pro Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Tyr Phe Ala Ser Gly Asn Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Thr Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 112

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 可变轻 (VL) 抗BCMA

<400> 112

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Glu Thr
85 90 95
Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 113

<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA sdAb
<400> 113

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10						15
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Glu	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Leu	Asp	Tyr	Tyr
			20					25					30		
Ala	Ile	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Gly	Val
		35					40					45			
Ile	Cys	Ile	Ser	Arg	Ser	Asp	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Lys	Thr	Val	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Ile	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Ala	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Ala	Gly	Ala	Asp	Cys	Ser	Gly	Tyr	Leu	Arg	Asp	Tyr	Glu	Phe	Arg
			100					105					110		
Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
		115					120								

<210> 114
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CD28 间隔子
<400> 114

Ile	Glu	Val	Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Leu	Asp	Asn	Glu	Lys	Ser	Asn
1				5					10						15
Gly	Thr	Ile	Ile	His	Val	Lys	Gly	Lys	His	Leu	Cys	Pro	Ser	Pro	Leu
			20					25					30		
Phe	Pro	Gly	Pro	Ser	Lys	Pro									
		35													

<210> 115
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CD8a TM
<400> 115
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
1 5 10 15
Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn
20 25
<210> 116
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CD28 间隔子 (截短)
<400> 116
Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys
1 5 10 15
His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro
20 25 30
<210> 117
<211> 46
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CD8a铰链
<400> 117
Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
1 5 10 15
Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
20 25 30
Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
35 40 45
<210> 118
<211> 45
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CD8a铰链
<400> 118
Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala

1 5 10 15
Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
20 25 30
Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
35 40 45
<210> 119
<211> 55
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CD8a铰链
<400> 119
Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro
1 5 10 15
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
20 25 30
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
35 40 45
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
50 55
<210> 120
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CTLA4铰链
<400> 120
Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro
1 5 10 15
Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro
20 25 30
Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
35
<210> 121
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CTLA4 TM

<400> 121
Phe Leu Leu Trp Ile Leu Ala Ala Val Ser Ser Gly Leu Phe Phe Tyr
1 5 10 15
Ser Phe Leu Leu Thr Ala Val Ser
20
<210> 122
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> PD-1铰链
<400> 122
Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
1 5 10 15
Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
20 25 30
Gln Phe Gln Thr Leu Val
35
<210> 123
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> PD-1 TM
<400> 123
Val Gly Val Val Gly Gly Leu Leu Gly Ser Leu Val Leu Leu Val Trp
1 5 10 15
Val Leu Ala Val Ile
20
<210> 124
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> FcgRIIIa铰链
<400> 124
Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln
1 5 10 15
<210> 125

<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> IgG1铰链
<400> 125

Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30
Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
130 135 140
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 126
<211> 457
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗BCMA CAR

<400> 126

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ala Glu Met Gly Ala Val Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Met Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly
115 120 125
Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
130 135 140
Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
145 150 155 160
Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175
Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
180 185 190
Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220
Gln Gln Arg Ile Ser Trp Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
225 230 235 240
Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr
245 250 255
Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro
260 265 270
Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu

275 280 285
Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val
290 295 300
Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
305 310 315 320
Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
325 330 335
Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
340 345 350
Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
355 360 365
Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
370 375 380
Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
385 390 395 400
Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
405 410 415
Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
420 425 430
Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
435 440 445
Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455

<210> 127
<211> 457
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 127
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ile Ser Trp Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Ser Thr Ser
100 105 110
Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val
115 120 125
Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
130 135 140
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met
145 150 155 160
Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala
165 170 175
Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
210 215 220
Ala Glu Met Gly Ala Val Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
225 230 235 240
Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr
245 250 255
Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro
260 265 270
Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu
275 280 285
Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val
290 295 300
Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
305 310 315 320
Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
325 330 335
Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
340 345 350
Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
355 360 365
Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
370 375 380

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
385 390 395 400
Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
405 410 415
Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
420 425 430
Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
435 440 445
Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455

<210> 128
<211> 466
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 128

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Thr Tyr Leu Gly Gly Leu Trp Tyr Phe Asp Leu Trp
100 105 110
Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser
115 120 125
Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Asp Ile Val Met
130 135 140
Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
145 150 155 160
Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn
165 170 175

Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu
180 185 190
Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
195 200 205
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu
210 215 220
Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Leu Gly Leu Pro
225 230 235 240
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala
245 250 255
Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys
260 265 270
His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp
275 280 285
Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val
290 295 300
Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu
305 310 315 320
Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr
325 330 335
Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr
340 345 350
Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln
355 360 365
Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
370 375 380
Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
385 390 395 400
Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
405 410 415
Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
420 425 430
Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
435 440 445
Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
450 455 460
Pro Arg
465

<210> 129

<211> 466
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 129

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95
Leu Gly Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser
115 120 125
Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
130 135 140
Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
145 150 155 160
Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
165 170 175
Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala
180 185 190
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
195 200 205
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
210 215 220
Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gly Thr Tyr Leu Gly Gly Leu Trp Tyr Phe
225 230 235 240
Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala
245 250 255
Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys

260 265 270
His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp
275 280 285
Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val
290 295 300
Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu
305 310 315 320
Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr
325 330 335
Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr
340 345 350
Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln
355 360 365
Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
370 375 380
Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
385 390 395 400
Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
405 410 415
Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
420 425 430
Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
435 440 445
Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
450 455 460
Pro Arg
465

<210> 130
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 130
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Gly Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Ser Trp Pro Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly
115 120 125

Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr
130 135 140

Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
145 150 155 160

Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile
180 185 190

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
195 200 205

Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
210 215 220

Tyr Ala Ala Tyr Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
225 230 235 240

Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His
245 250 255

Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser
260 265 270

Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr
275 280 285

Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys
290 295 300

Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg
305 310 315 320

Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp
325 330 335

Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
340 345 350

Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
355 360 365
Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
370 375 380
Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
385 390 395 400
Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
405 410 415
Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
420 425 430
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
435 440 445
Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450

<210> 131
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 131

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala Ala Tyr Pro Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110
Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln
115 120 125
Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys
130 135 140

Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
145 150 155 160
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile
165 170 175
Asn Pro Gly Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg
180 185 190
Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu
195 200 205
Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu
210 215 220
Ser Trp Pro Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
225 230 235 240
Ser Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His
245 250 255
Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser
260 265 270
Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr
275 280 285
Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys
290 295 300
Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg
305 310 315 320
Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp
325 330 335
Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
340 345 350
Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
355 360 365
Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
370 375 380
Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
385 390 395 400
Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
405 410 415
Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
420 425 430
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
435 440 445
Gln Ala Leu Pro Pro Arg

450

<210> 132

<211> 461

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗BCMA CAR

<400> 132

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Gly Arg Gly Tyr Ala Thr Ser Leu Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser
115 120 125
Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Ile Val Leu
130 135 140
Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160
Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
165 170 175
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser
180 185 190
Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
210 215 220
Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg His Val Trp Pro Pro Thr Phe Gly Gly
225 230 235 240
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys

245 250 255
Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser
260 265 270
Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val
275 280 285
Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile
290 295 300
Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr
305 310 315 320
Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln
325 330 335
Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys
340 345 350
Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
355 360 365
Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
370 375 380
Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
385 390 395 400
Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
405 410 415
Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
420 425 430
Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
435 440 445
Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455 460

<210> 133
<211> 461
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 133
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg His Val Trp Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Ser Thr Ser
100 105 110
Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Leu
115 120 125
Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu
130 135 140
Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr
145 150 155 160
Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
165 170 175
Gly Ser Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
180 185 190
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
195 200 205
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220
Arg Gly Arg Gly Tyr Ala Thr Ser Leu Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
225 230 235 240
Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys
245 250 255
Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser
260 265 270
Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val
275 280 285
Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile
290 295 300
Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr
305 310 315 320
Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln
325 330 335
Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys
340 345 350

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
355 360 365
Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
370 375 380
Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
385 390 395 400
Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
405 410 415
Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
420 425 430
Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
435 440 445
Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455 460

<210> 134
<211> 458
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 134

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ser Gln Glu His Leu Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro
115 120 125
Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
165 170 175
Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala
180 185 190
Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
195 200 205
Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
210 215 220
Cys Gln Gln Arg Phe Tyr Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
225 230 235 240
Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly
245 250 255
Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe
260 265 270
Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val
275 280 285
Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp
290 295 300
Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met
305 310 315 320
Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala
325 330 335
Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg
340 345 350
Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
355 360 365
Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
370 375 380
Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
385 390 395 400
Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
405 410 415
Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
420 425 430
Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
435 440 445
Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

450 455

<210> 135
<211> 458
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 135

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Phe Tyr Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Ser Thr Ser
100 105 110
Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val
115 120 125
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
130 135 140
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met
145 150 155 160
Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Thr
165 170 175
Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
195 200 205
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
210 215 220
Gly Ser Gln Glu His Leu Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly

245 250 255
Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe
260 265 270
Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val
275 280 285
Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp
290 295 300
Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met
305 310 315 320
Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala
325 330 335
Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg
340 345 350
Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
355 360 365
Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
370 375 380
Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
385 390 395 400
Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
405 410 415
Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
420 425 430
Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
435 440 445
Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455

<210> 136
<211> 461
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 136
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Thr Asp Phe Trp Ser Gly Ser Pro Pro Gly Leu Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser
115 120 125
Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Asp Ile Gln Leu
130 135 140
Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
145 150 155 160
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr
165 170 175
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser
180 185 190
Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
210 215 220
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Tyr Thr Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gly
225 230 235 240
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys
245 250 255
Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser
260 265 270
Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val
275 280 285
Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile
290 295 300
Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr
305 310 315 320
Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln
325 330 335
Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys
340 345 350

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
355 360 365
Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
370 375 380
Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
385 390 395 400
Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
405 410 415
Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
420 425 430
Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
435 440 445
Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455 460

<210> 137
<211> 461
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 137

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Tyr Thr Phe Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Ser Thr Ser
100 105 110
Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val
115 120 125
Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met
145 150 155 160
His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val
165 170 175
Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
195 200 205
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
210 215 220
Thr Asp Phe Trp Ser Gly Ser Pro Pro Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys
245 250 255
Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser
260 265 270
Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val
275 280 285
Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile
290 295 300
Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr
305 310 315 320
Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln
325 330 335
Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys
340 345 350
Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
355 360 365
Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
370 375 380
Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
385 390 395 400
Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
405 410 415
Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
420 425 430
Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
435 440 445
Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

450 455 460

<210> 138
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 138

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Thr Pro Glu Tyr Ser Ser Ser Ile Trp His Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser
115 120 125
Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly
130 135 140
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
145 150 155 160
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
165 170 175
Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
180 185 190
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
195 200 205
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
210 215 220
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
225 230 235 240
Phe Ala His Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

245 250 255
Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile
260 265 270
His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro
275 280 285
Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys
290 295 300
Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser
305 310 315 320
Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg
325 330 335
Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg
340 345 350
Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365
Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380
Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400
Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415
Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430
Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445
Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460
Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 139
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 139
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser

20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Phe Ala His Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys Arg Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly
115 120 125
Ser Thr Lys Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140
Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr
145 150 155 160
Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
165 170 175
Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr
180 185 190
Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr
195 200 205
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
210 215 220
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Pro Glu Tyr Ser Ser Ser Ile Trp His
225 230 235 240
Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
245 250 255
Ser Ser Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile
260 265 270
His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro
275 280 285
Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys
290 295 300
Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser
305 310 315 320
Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg
325 330 335

Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg
340 345 350
Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
355 360 365
Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
370 375 380
Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
385 390 395 400
Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
405 410 415
Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
420 425 430
Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
435 440 445
Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
450 455 460
Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 140
<211> 462
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 140

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Gly Pro Leu Gln Glu Pro Pro Tyr Asp Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly
115 120 125
Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Ile Val
130 135 140
Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala
145 150 155 160
Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp
165 170 175
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ser Ala
180 185 190
Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205
Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe
210 215 220
Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His His Val Trp Pro Leu Thr Phe Gly
225 230 235 240
Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu
245 250 255
Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro
260 265 270
Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val
275 280 285
Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe
290 295 300
Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp
305 310 315 320
Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr
325 330 335
Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val
340 345 350
Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
355 360 365
Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
370 375 380
Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
385 390 395 400
Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
405 410 415
Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg

420 425 430

Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys

435 440 445

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

450 455 460

<210> 141

<211> 462

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗BCMA CAR

<400> 141

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His His Val Trp Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Ser Thr Ser

100 105 110

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Gln Val

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val

165 170 175

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Lys

210 215 220

Gly Pro Leu Gln Glu Pro Pro Tyr Asp Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu
245 250 255
Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro
260 265 270
Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val
275 280 285
Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe
290 295 300
Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp
305 310 315 320
Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr
325 330 335
Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val
340 345 350
Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
355 360 365
Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
370 375 380
Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
385 390 395 400
Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
405 410 415
Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
420 425 430
Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
435 440 445
Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455 460

<210> 142
<211> 466
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 142
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Ala Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15
Ser Ile Ala Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Trp Tyr
20 25 30
Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Asp Ser
35 40 45
Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly
50 55 60
Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala
65 70 75 80
Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Asn Thr Arg Ser Ser Thr Leu Val Phe Gly
85 90 95
Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val
115 120 125
Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Ala Ser Leu
130 135 140
Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr Tyr Val
145 150 155 160
Tyr Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Ser Met Gly Trp
165 170 175
Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
180 185 190
Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu
195 200 205
Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
210 215 220
Ser Gln Arg Asp Gly Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
225 230 235 240
Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr
245 250 255
Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys
260 265 270
His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp
275 280 285
Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val
290 295 300
Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu
305 310 315 320

Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr
325 330 335
Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr
340 345 350
Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln
355 360 365
Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
370 375 380
Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
385 390 395 400
Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
405 410 415
Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
420 425 430
Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
435 440 445
Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
450 455 460
Pro Arg
465

<210> 143
<211> 473
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 143

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30
Phe Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
130 135 140
Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
145 150 155 160
Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
165 170 175
Arg Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn
180 185 190
Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Asp Arg Ile Thr Val Thr Arg Asp Thr Ser
195 200 205
Ser Asn Thr Gly Tyr Met Glu Leu Thr Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr
210 215 220
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Tyr Ser Gly Val Leu Asp Lys
225 230 235 240
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Ile Glu
245 250 255
Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr
260 265 270
Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro
275 280 285
Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu
290 295 300
Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val
305 310 315 320
Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
325 330 335
Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
340 345 350
Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
355 360 365
Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
370 375 380
Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
385 390 395 400
Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln

405 410 415
Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
420 425 430
Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
435 440 445
Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
450 455 460
Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 144
<211> 470
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 144
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Met Ser Cys Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Ser His
20 25 30
Ser Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu
85 90 95
Asn Gly Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
100 105 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser
145 150 155 160
Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
165 170 175
Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr

180 185 190

Ser Pro Ser Phe Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile

195 200 205

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala

210 215 220

Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Ser Gly Ser Phe Asp Asn Trp Gly Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr

245 250 255

Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His

260 265 270

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

275 280 285

Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr

290 295 300

Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys

305 310 315 320

Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg

325 330 335

Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp

340 345 350

Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala

355 360 365

Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu

370 375 380

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp

385 390 395 400

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu

405 410 415

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile

420 425 430

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr

435 440 445

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met

450 455 460

Gln Ala Leu Pro Pro Arg

465 470

<210> 145

<211> 476

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 145

Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Arg Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Ser Val Asn Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Pro Gly Val Pro Val Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Asn Leu
85 90 95
Asn Val His Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
130 135 140
Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly
145 150 155 160
Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
165 170 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn
180 185 190
Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser
195 200 205
Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
210 215 220
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Ser His Asp Met Trp
225 230 235 240
Ser Glu Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala
245 250 255
Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser
260 265 270

Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro
275 280 285
Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly
290 295 300
Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile
305 310 315 320
Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met
325 330 335
Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro
340 345 350
Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe
355 360 365
Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
370 375 380
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
385 390 395 400
Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
405 410 415
Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
420 425 430
Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
435 440 445
Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
450 455 460
Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470 475

<210> 146
<211> 475
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 146

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Tyr Val Phe Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Ser Ala Ser Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
130 135 140
Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly
145 150 155 160
Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
165 170 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn
180 185 190
Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser
195 200 205
Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
210 215 220
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Arg Trp Glu
225 230 235 240
Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala
245 250 255
Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn
260 265 270
Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu
275 280 285
Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly
290 295 300
Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe
305 310 315 320
Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn
325 330 335
Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr
340 345 350
Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser

355 360 365
Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
370 375 380
Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
385 390 395 400
Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
405 410 415
Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
420 425 430
Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
435 440 445
His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
450 455 460
Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470 475

<210> 147
<211> 482
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 147

Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Arg Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Ser Val Asn Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Pro Gly Val Pro Val Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Asn Leu
85 90 95
Asn Val His Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

130 135 140

Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly
145 150 155 160
Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
165 170 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn
180 185 190
Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser
195 200 205
Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
210 215 220
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Ser His Asp Met Trp
225 230 235 240
Ser Glu Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala
245 250 255
Ala Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
260 265 270
Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
275 280 285
Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
290 295 300
Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
305 310 315 320
Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu
325 330 335
Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu
340 345 350
Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys
355 360 365
Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Glu Pro Pro Ala Tyr Gln
370 375 380
Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
385 390 395 400
Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
405 410 415
Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
420 425 430
Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
435 440 445

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
450 455 460
Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
465 470 475 480
Pro Arg

<210> 148
<211> 476
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 148

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Met Ser Cys Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Ser His
20 25 30
Ser Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu
85 90 95
Asn Gly Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
100 105 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser
145 150 155 160
Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
165 170 175
Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
180 185 190
Ser Pro Ser Phe Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
195 200 205
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala

210 215 220

Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Ser Gly Ser Phe Asp Asn Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Pro Thr Thr Thr Pro
245 250 255

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
260 265 270

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
275 280 285

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
290 295 300

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
305 310 315 320

Cys Asn Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
325 330 335

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
340 345 350

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
355 360 365

Ser Arg Ser Ala Glu Pro Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
370 375 380

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
385 390 395 400

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
405 410 415

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
420 425 430

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
435 440 445

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
450 455 460

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470 475

<210> 149

<211> 481

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗BCMA CAR

<400> 149

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Tyr Val Phe Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Ser Ala Ser Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
130 135 140
Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly
145 150 155 160
Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
165 170 175
Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala Asn
180 185 190
Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser
195 200 205
Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
210 215 220
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Arg Trp Glu
225 230 235 240
Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala
245 250 255
Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
260 265 270
Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
275 280 285
Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
290 295 300

Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
305 310 315 320
Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
325 330 335
Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
340 345 350
Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
355 360 365
Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Glu Pro Pro Ala Tyr Gln Gln
370 375 380
Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
385 390 395 400
Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
405 410 415
Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
420 425 430
Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
435 440 445
Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
450 455 460
Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
465 470 475 480
Arg

<210> 150
<211> 479
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 150

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

65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
85 90 95
Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110
Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
130 135 140
Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
145 150 155 160
Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
165 170 175
Arg Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn
180 185 190
Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Asp Arg Ile Thr Val Thr Arg Asp Thr Ser
195 200 205
Ser Asn Thr Gly Tyr Met Glu Leu Thr Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr
210 215 220
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Tyr Ser Gly Val Leu Asp Lys
225 230 235 240
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Pro Thr
245 250 255
Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
260 265 270
Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
275 280 285
Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
290 295 300
Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
305 310 315 320
Thr Leu Tyr Cys Asn Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
325 330 335
Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
340 345 350
Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg
355 360 365
Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Glu Pro Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln
370 375 380

Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
385 390 395 400
Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
405 410 415
Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
420 425 430
Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
435 440 445
Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
450 455 460
Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470 475

<210> 151
<211> 472
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 151

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Ala Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Ala Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Trp Tyr
20 25 30
Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Asp Ser
35 40 45
Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly
50 55 60
Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala
65 70 75 80
Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Asn Thr Arg Ser Ser Thr Leu Val Phe Gly
85 90 95
Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val
115 120 125
Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Ala Ser Leu
130 135 140
Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr Tyr Val
145 150 155 160

Tyr Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Ser Met Gly Trp
165 170 175
Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
180 185 190
Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu
195 200 205
Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
210 215 220
Ser Gln Arg Asp Gly Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
225 230 235 240
Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro
245 250 255
Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
260 265 270
Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
275 280 285
Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
290 295 300
Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn Lys Arg
305 310 315 320
Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
325 330 335
Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
340 345 350
Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
355 360 365
Glu Pro Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
370 375 380
Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
385 390 395 400
Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
405 410 415
Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
420 425 430
Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
435 440 445
Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
450 455 460
His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

465 470

<210> 152

<211> 472

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗BCMA CAR

<400> 152

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala Met Ser Leu Gly
1 5 10 15
Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu
20 25 30
Gly Ser His Leu Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65 70 75 80
Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95
Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110
Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly
130 135 140
Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp
145 150 155 160
Tyr Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp
165 170 175
Met Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp
180 185 190
Phe Arg Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala
195 200 205
Tyr Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
210 215 220
Cys Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240
Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg

245 250 255
Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
260 265 270
Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
275 280 285
Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
290 295 300
Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
305 310 315 320
Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
325 330 335
Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
340 345 350
Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
355 360 365
Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
370 375 380
Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
385 390 395 400
Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
405 410 415
Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
420 425 430
Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
435 440 445
Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
450 455 460
His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 153
<211> 472
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 153
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Val Ile

20 25 30

Gly Ala His Leu Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Ala Ala Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95
Ile Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110
Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly
130 135 140
Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp
145 150 155 160
Tyr Ser Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
165 170 175
Met Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp
180 185 190
Phe Arg Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala
195 200 205
Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220
Cys Ala Arg Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
245 250 255
Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
260 265 270
Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
275 280 285
Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
290 295 300
Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
305 310 315 320
Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
325 330 335

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
340 345 350
Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
355 360 365
Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
370 375 380
Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
385 390 395 400
Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
405 410 415
Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
420 425 430
Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
435 440 445
Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
450 455 460
His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 154
<211> 466
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 154

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Val Ile
20 25 30
Gly Ala His Leu Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Ala Ala Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95
Ile Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly
130 135 140
Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp
145 150 155 160
Tyr Ser Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
165 170 175
Met Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp
180 185 190
Phe Arg Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala
195 200 205
Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220
Cys Ala Arg Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys
245 250 255
Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn
260 265 270
Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
275 280 285
Phe Leu Leu Trp Ile Leu Ala Ala Val Ser Ser Gly Leu Phe Phe Tyr
290 295 300
Ser Phe Leu Leu Thr Ala Val Ser Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu
305 310 315 320
Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu
325 330 335
Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys
340 345 350
Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln
355 360 365
Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
370 375 380
Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
385 390 395 400
Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
405 410 415
Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly

420 425 430
Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
435 440 445
Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
450 455 460
Pro Arg
465

<210> 155
<211> 464
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 155

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Val Ile
20 25 30
Gly Ala His Leu Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Ala Ala Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95
Ile Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110
Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly
130 135 140
Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp
145 150 155 160
Tyr Ser Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
165 170 175
Met Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp
180 185 190
Phe Arg Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala

195 200 205

Tyr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg
245 250 255

Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His
260 265 270

Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val Val
275 280 285

Gly Val Val Gly Gly Leu Leu Gly Ser Leu Val Leu Leu Val Trp Val
290 295 300

Leu Ala Val Ile Cys Ser Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile
305 310 315 320

Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp
325 330 335

Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
340 345 350

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
355 360 365

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
370 375 380

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
385 390 395 400

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
405 410 415

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
420 425 430

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
435 440 445

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455 460

<210> 156
<211> 653
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR

<400> 156

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Val Asp Gly Asp Tyr Thr Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser
130 135 140
Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser
145 150 155 160
Asp Val Gly Lys Tyr Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln Pro Pro Gly
165 170 175
Lys Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly
180 185 190
Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu
195 200 205
Thr Ile Ser Gly Leu Gln Gly Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser
210 215 220
Ser Tyr Gly Gly Ser Arg Ser Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val
225 230 235 240
Thr Val Leu Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
245 250 255
Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
260 265 270
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
275 280 285
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
290 295 300

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
305 310 315 320
Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
325 330 335
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
340 345 350
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
355 360 365
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
370 375 380
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
385 390 395 400
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
405 410 415
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
420 425 430
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
435 440 445
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
450 455 460
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Met Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly
465 470 475 480
Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile
485 490 495
Phe Trp Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
500 505 510
Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
515 520 525
Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
530 535 540
Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
545 550 555 560
Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
565 570 575
Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
580 585 590
Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
595 600 605
Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly

610 615 620
Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
625 630 635 640
Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
645 650

<210> 157
<211> 650
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 157
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Phe Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile
65 70 75 80
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Ala Ala Trp Ser Ala Pro Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu
130 135 140
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Gln
145 150 155 160
Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala
165 170 175
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
180 185 190
Ser Arg Phe Arg Gly Thr Gly Tyr Gly Thr Glu Phe Ser Leu Thr Ile
195 200 205
Asp Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser

210 215 220
Tyr Thr Ser Arg Gln Thr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Asp Ile Lys
225 230 235 240
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
245 250 255
Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
260 265 270
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
275 280 285
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
290 295 300
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Gln Ser Thr
305 310 315 320
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
325 330 335
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
340 345 350
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
355 360 365
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
370 375 380
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
385 390 395 400
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
405 410 415
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
420 425 430
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
435 440 445
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
450 455 460
Ser Leu Gly Lys Met Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu
465 470 475 480
Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val
485 490 495
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
500 505 510
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
515 520 525

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
530 535 540
Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
545 550 555 560
Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
565 570 575
Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
580 585 590
Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
595 600 605
Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
610 615 620
Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
625 630 635 640
Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
645 650

<210> 158
<211> 651
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 158
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Val Asp Gly Pro Pro Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser
130 135 140
Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Ala Asn Asn Ile
145 150 155 160
Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
165 170 175
Met Leu Val Val Tyr Asp Asp Asp Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu
180 185 190
Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205
Gly Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys His Leu Trp Asp
210 215 220
Arg Ser Arg Asp His Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val
225 230 235 240
Leu Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
245 250 255
Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
260 265 270
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
275 280 285
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
290 295 300
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Gln Ser
305 310 315 320
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
325 330 335
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
340 345 350
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
355 360 365
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
370 375 380
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385 390 395 400
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
405 410 415
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
420 425 430
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

435 440 445

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

450 455 460

Leu Ser Leu Gly Lys Met Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val

465 470 475 480

Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp

485 490 495

Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe

500 505 510

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg

515 520 525

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser

530 535 540

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr

545 550 555 560

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys

565 570 575

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn

580 585 590

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu

595 600 605

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly

610 615 620

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr

625 630 635 640

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

645 650

<210> 159

<211> 658

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗BCMA CAR

<400> 159

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Met Ser Cys Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Ser His

20 25 30

Ser Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu
85 90 95
Asn Gly Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
100 105 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser
145 150 155 160
Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
165 170 175
Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
180 185 190
Ser Pro Ser Phe Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
195 200 205
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
210 215 220
Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Ser Gly Ser Phe Asp Asn Trp Gly Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
245 250 255
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
260 265 270
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
275 280 285
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
290 295 300
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
305 310 315 320
Arg Glu Glu Gln Phe Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
325 330 335
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
340 345 350

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
355 360 365
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
370 375 380
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
385 390 395 400
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
405 410 415
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
420 425 430
Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
435 440 445
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
450 455 460
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Met Phe Trp Val
465 470 475 480
Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr
485 490 495
Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu
500 505 510
Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu
515 520 525
Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys
530 535 540
Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln
545 550 555 560
Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
565 570 575
Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
580 585 590
Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
595 600 605
Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
610 615 620
Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
625 630 635 640
Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
645 650 655
Pro Arg

<210> 160
<211> 654
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 160

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Ala Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Ala Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Trp Tyr
20 25 30
Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Asp Ser
35 40 45
Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly
50 55 60
Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala
65 70 75 80
Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Asn Thr Arg Ser Ser Thr Leu Val Phe Gly
85 90 95
Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val
115 120 125
Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Ala Ser Leu
130 135 140
Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr Tyr Val
145 150 155 160
Tyr Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Ser Met Gly Trp
165 170 175
Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
180 185 190
Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu
195 200 205
Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
210 215 220
Ser Gln Arg Asp Gly Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
225 230 235 240
Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
245 250 255

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
260 265 270
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
275 280 285
Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
290 295 300
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
305 310 315 320
Phe Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
325 330 335
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
340 345 350
Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
355 360 365
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
370 375 380
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385 390 395 400
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
405 410 415
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
420 425 430
Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
435 440 445
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
450 455 460
Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Met Phe Trp Val Leu Val Val Val
465 470 475 480
Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile
485 490 495
Ile Phe Trp Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
500 505 510
Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
515 520 525
Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
530 535 540
Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
545 550 555 560
Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val

565 570 575

Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
580 585 590

Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
595 600 605

Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
610 615 620

Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
625 630 635 640

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
645 650

<210> 161
<211> 653
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 161

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Ala Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Ala Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Trp Tyr
20 25 30

Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Asp Ser
35 40 45

Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly
50 55 60

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

Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Asn Thr Arg Ser Ser Thr Leu Val Phe Gly
85 90 95

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val
115 120 125

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

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

Tyr Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Ser Met Gly Trp

165 170 175
Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
180 185 190
Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu
195 200 205
Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
210 215 220
Ser Gln Arg Asp Gly Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
225 230 235 240
Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
245 250 255
Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
260 265 270
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
275 280 285
Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
290 295 300
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
305 310 315 320
Phe Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
325 330 335
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
340 345 350
Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
355 360 365
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
370 375 380
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385 390 395 400
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
405 410 415
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
420 425 430
Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
435 440 445
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
450 455 460
Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Met Phe Trp Val Leu Val Val Val
465 470 475 480

Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile
485 490 495
Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr
500 505 510
Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln
515 520 525
Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys
530 535 540
Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
545 550 555 560
Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
565 570 575
Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
580 585 590
Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
595 600 605
Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
610 615 620
Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
625 630 635 640
Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
645 650

<210> 162
<211> 462
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 162
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95
Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160
Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr
210 215 220
Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr
225 230 235 240
Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
245 250 255
Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
260 265 270
Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
275 280 285
Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
290 295 300
Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
305 310 315 320
Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
325 330 335
Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
340 345 350
Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn
355 360 365
Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
370 375 380
Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg

385 390 395 400
Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
405 410 415
Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
420 425 430
Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
435 440 445
Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455 460

<210> 163
<211> 469
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 163

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gly Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Arg Ser Gly Glu Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Pro Ala His Tyr Tyr Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140
Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Arg Arg

180 185 190

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

195 200 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr

210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly

225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr

245 250 255

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala

260 265 270

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

275 280 285

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val

290 295 300

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys

305 310 315 320

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr

325 330 335

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu

340 345 350

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro

355 360 365

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly

370 375 380

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro

385 390 395 400

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr

405 410 415

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly

420 425 430

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln

435 440 445

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln

450 455 460

Ala Leu Pro Pro Arg

465

<210> 164

<211> 462

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 164

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95
Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Arg Leu Thr Gln Ser Pro Ser Pro Leu Ser
130 135 140
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asp
145 150 155 160
Ile Asn Lys Phe Leu Asn Trp Tyr His Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175
Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser
180 185 190
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
195 200 205
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu
210 215 220
Ser Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr
225 230 235 240
Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
245 250 255
Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
260 265 270

Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
275 280 285
Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
290 295 300
Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
305 310 315 320
Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
325 330 335
Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
340 345 350
Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn
355 360 365
Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
370 375 380
Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
385 390 395 400
Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
405 410 415
Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
420 425 430
Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
435 440 445
Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455 460

<210> 165
<211> 464
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 165

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

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95
Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
130 135 140
Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160
Ile Gly Ser Ser Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
165 170 175
Pro Arg Leu Leu Met Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ser Gly Ile Pro
180 185 190
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
195 200 205
Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
210 215 220
Ala Gly Ser Pro Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
225 230 235 240
Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
245 250 255
Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
260 265 270
Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
275 280 285
Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
290 295 300
Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile
305 310 315 320
Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp
325 330 335
Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
340 345 350
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly
355 360 365
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr

370 375 380
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
385 390 395 400
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
405 410 415
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
420 425 430
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
435 440 445
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455 460

<210> 166
<211> 467
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 166

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Asp Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Phe Lys Trp Met
35 40 45
Ala Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Tyr Phe Ala Asp Asp Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Val Glu Thr Ser Ala Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Glu Ile Tyr Tyr Gly Tyr Asp Gly Gly Phe Ala Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser
130 135 140
His Arg Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys
145 150 155 160
Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys

165 170 175
Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Phe Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr
180 185 190
Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe
195 200 205
Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr
210 215 220
Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
225 230 235 240
Leu Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
245 250 255
Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
260 265 270
Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
275 280 285
Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
290 295 300
Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
305 310 315 320
Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
325 330 335
Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
340 345 350
Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
355 360 365
Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
370 375 380
Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
385 390 395 400
Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
405 410 415
Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
420 425 430
Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
435 440 445
Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
450 455 460
Pro Pro Arg
465

<210> 167
<211> 472
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 167

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe
50 55 60
Arg Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys
130 135 140
Lys Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
145 150 155 160
Phe Thr Asp Tyr Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175
Leu Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr
180 185 190
Ala Tyr Asp Phe Arg Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala
195 200 205
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala
210 215 220
Thr Tyr Phe Cys Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
245 250 255

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
260 265 270
Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
275 280 285
Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
290 295 300
Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
305 310 315 320
Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
325 330 335
Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
340 345 350
Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
355 360 365
Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
370 375 380
Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
385 390 395 400
Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
405 410 415
Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
420 425 430
Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
435 440 445
Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
450 455 460
His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 168
<211> 466
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 168

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe
50 55 60
Arg Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala
130 135 140
Met Ser Leu Gly Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser
145 150 155 160
Val Ser Val Ile Gly Ala His Leu Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175
Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Thr
180 185 190
Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205
Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Ile Tyr Ser Cys
210 215 220
Leu Gln Ser Arg Ile Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240
Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
245 250 255
Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
260 265 270
Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
275 280 285
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
290 295 300
Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu
305 310 315 320
Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu
325 330 335
Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys

340 345 350
Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys
355 360 365
Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
370 375 380
Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
385 390 395 400
Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
405 410 415
Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
420 425 430
Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
435 440 445
Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
450 455 460
Pro Arg
465

<210> 169
<211> 466
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 169
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Arg His Tyr
20 25 30
Ser Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Asn Thr Glu Ser Gly Val Pro Ile Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Val Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Val Ile Asn Asn Leu Lys Asp Glu Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys
85 90 95
Ser Asn Asp Tyr Leu Tyr Ser Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Ala
100 105 110
Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala

130 135 140

Met Ser Leu Gly Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Gln Pro Pro Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr

180 185 190

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr

195 200 205

Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro

245 250 255

Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro

260 265 270

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

275 280 285

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu

290 295 300

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu

305 310 315 320

Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu

325 330 335

Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys

340 345 350

Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys

355 360 365

Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu

370 375 380

Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly

385 390 395 400

Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu

405 410 415

Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly

420 425 430

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
435 440 445
Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
450 455 460
Pro Arg
465

<210> 170
<211> 466
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 170

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr
20 25 30
Ser Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Leu Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Val Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Phe Phe Cys
85 90 95
Ser Asn Asp Tyr Leu Tyr Ser Cys Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala
130 135 140
Met Ser Leu Gly Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser
145 150 155 160
Val Thr Ile Leu Gly Ser His Leu Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175
Gly Gln Pro Pro Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr
180 185 190
Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220
Leu Gln Ser Arg Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240
Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
245 250 255
Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
260 265 270
Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
275 280 285
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
290 295 300
Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu
305 310 315 320
Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu
325 330 335
Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys
340 345 350
Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys
355 360 365
Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
370 375 380
Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
385 390 395 400
Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
405 410 415
Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
420 425 430
Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
435 440 445
Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
450 455 460
Pro Arg
465

<210> 171
<211> 482
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 抗BCMA CAR

<400> 171

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala Met Ser Leu Gly
1 5 10 15
Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu
20 25 30
Gly Ser His Leu Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65 70 75 80
Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95
Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110
Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly
130 135 140
Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp
145 150 155 160
Tyr Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp
165 170 175
Met Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp
180 185 190
Phe Arg Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala
195 200 205
Tyr Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
210 215 220
Cys Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240
Ser Val Thr Val Ser Ser Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro
245 250 255
Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
260 265 270
Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
275 280 285
Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile

290 295 300
Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
305 310 315 320
Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu
325 330 335
Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr
340 345 350
Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr
355 360 365
Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln
370 375 380
Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
385 390 395 400
Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
405 410 415
Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
420 425 430
Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
435 440 445
Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
450 455 460
Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
465 470 475 480
Pro Arg

<210> 172
<211> 440
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 172
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Pro Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Tyr Phe Ala Ser Gly Asn Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser
130 135 140
Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser
145 150 155 160
Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu
165 170 175
Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn
180 185 190
Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205
Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile
210 215 220
Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser Ser Ile Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe
245 250 255
Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
260 265 270
Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
275 280 285
Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
290 295 300
Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
305 310 315 320
Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
325 330 335
Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
340 345 350
Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
355 360 365
Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu

370 375 380
Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
385 390 395 400
Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
405 410 415
Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
420 425 430
His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
435 440

<210> 173
<211> 469
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 173
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Pro Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Tyr Phe Ala Ser Gly Asn Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Thr Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser
130 135 140
Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser
145 150 155 160
Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu
165 170 175
Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn

180 185 190

Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

195 200 205

Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile

210 215 220

Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser Ser Ile Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly

225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr

245 250 255

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala

260 265 270

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

275 280 285

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val

290 295 300

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys

305 310 315 320

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr

325 330 335

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu

340 345 350

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro

355 360 365

Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly

370 375 380

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro

385 390 395 400

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr

405 410 415

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly

420 425 430

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln

435 440 445

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln

450 455 460

Ala Leu Pro Pro Arg

465

<210> 174

<211> 655

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 174

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Pro Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Tyr Phe Ala Ser Gly Asn Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Thr Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser
130 135 140
Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser
145 150 155 160
Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu
165 170 175
Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn
180 185 190
Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205
Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile
210 215 220
Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser Ser Ile Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Lys Leu Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr
245 250 255
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
260 265 270

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu
275 280 285
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
290 295 300
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
305 310 315 320
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
325 330 335
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
340 345 350
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
355 360 365
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
370 375 380
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
385 390 395 400
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
405 410 415
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
420 425 430
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
435 440 445
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
450 455 460
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Tyr Ile
465 470 475 480
Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
485 490 495
Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
500 505 510
Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
515 520 525
Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg
530 535 540
Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln
545 550 555 560
Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
565 570 575
Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro

580 585 590

Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp

595 600 605

Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg

610 615 620

Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr

625 630 635 640

Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

645 650 655

<210> 175

<211> 440

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗BCMA CAR

<400> 175

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Pro Asp Tyr

20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Phe Ala Ser Gly Asn Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Thr Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser

130 135 140

Leu Ser Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser

145 150 155 160

Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu

165 170 175

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

180 185 190

Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala

195 200 205

Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val

210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Glu Thr Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr

260 265 270

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg

275 280 285

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro

290 295 300

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu

305 310 315 320

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala

325 330 335

Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu

340 345 350

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly

355 360 365

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu

370 375 380

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser

385 390 395 400

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly

405 410 415

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu

420 425 430

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

435 440

<210> 176

<211> 469

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗BCMA CAR

<400> 176

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Pro Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Tyr Phe Ala Ser Gly Asn Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Thr Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser
130 135 140
Leu Ser Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser
145 150 155 160
Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu
165 170 175
Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn
180 185 190
Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala
195 200 205
Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val
210 215 220
Tyr Tyr Cys Ala Glu Thr Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
245 250 255
Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
260 265 270
Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
275 280 285
Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
290 295 300

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
305 310 315 320
Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
325 330 335
Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
340 345 350
Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
355 360 365
Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
370 375 380
Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
385 390 395 400
Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
405 410 415
Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
420 425 430
Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
435 440 445
Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
450 455 460
Ala Leu Pro Pro Arg
465

<210> 177
<211> 655
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗BCMA CAR
<400> 177

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Pro Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Tyr Phe Ala Ser Gly Asn Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Thr Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Ser Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser
130 135 140
Leu Ser Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser
145 150 155 160
Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu
165 170 175
Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn
180 185 190
Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala
195 200 205
Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val
210 215 220
Tyr Tyr Cys Ala Glu Thr Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Lys Leu Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr
245 250 255
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
260 265 270
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu
275 280 285
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
290 295 300
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
305 310 315 320
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
325 330 335
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
340 345 350
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
355 360 365
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
370 375 380
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

385 390 395 400
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
405 410 415
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
420 425 430
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
435 440 445
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
450 455 460
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Tyr Ile
465 470 475 480
Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
485 490 495
Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
500 505 510
Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
515 520 525
Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg
530 535 540
Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln
545 550 555 560
Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
565 570 575
Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
580 585 590
Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
595 600 605
Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
610 615 620
Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
625 630 635 640
Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
645 650 655

<210> 178
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CD8 TM

<400> 178
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
1 5 10 15
Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
20
<210> 179
<211> 684
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 修饰的IgG4铰链- IgG2/IgG4 CH2- IgG4 CH3
间隔子
<400> 179
gaatctaagt acggaccgcc ctgccctccc tgccctgctc ctcctgtggc tggaccaagc 60
gtgttcctgt ttccacctaa gcctaaagat accctgatga tttcccgcac acctgaagtg 120
acttgcgtgg tcgtggacgt gagccaggag gatccagaag tgcagttcaa ctggtacgtg 180
gacggcgtgg aagtccacaa tgctaagact aaaccccgag aggaacagtt tcagtcaact 240
taccgggtcg tgagcgtgct gaccgtcctg catcaggatt ggctgaacgg gaaggagtat 300
aagtgcaaag tgtctaataa gggactgcct agctccatcg agaaaacaat tagtaaggca 360
aaagggcagc ctcgagaacc acaggtgtat accctgcccc ctagccagga ggaaatgacc 420
aagaaccagg tgtccctgac atgtctggtc aaaggcttct atccaagtga catcgccgtg 480
gagtgggaat caaatgggca gcccgagaac aattacaaga ccacaccacc cgtgctggac 540
tctgatggaa gtttctttct gtattccagg ctgaccgtgg ataaatctcg ctggcaggag 600
ggcaacgtgt tctcttgcag tgtcatgcac gaagccctgc acaatcatta tacacagaag 660
tcactgagcc tgtccctggg caaa 684
<210> 180
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> BCMA-55 scFv
<400> 180
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Ala Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Ala Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Trp Tyr
20 25 30
Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Asp Ser
35 40 45
Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly

50 55 60

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

Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Asn Thr Arg Ser Ser Thr Leu Val Phe Gly
85 90 95

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val
115 120 125

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

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

Tyr Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Ser Met Gly Trp
165 170 175

Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
180 185 190

Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu
195 200 205

Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
210 215 220

Ser Gln Arg Asp Gly Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
225 230 235 240

Thr Val Ser Ser

<210> 181

<211> 326

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<220>

<223> 人IgG2 Fc (Uniprot P01859)

<400> 181

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ser Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 182
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>

<223> 人IgG4 Fc (Uniprot P01861)

<400> 182

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 183
<211> 684
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 优化的SSE 修饰的IgG4铰链- IgG2/IgG4 CH2-IgG4 CH3 间隔子
<400> 183

gagtctaaat acggaccgcc ttgtcctcct tgtcccgctc ctcctgttgc cggaccttcc 60
gtgttcctgt ttcctccaaa gcctaaggac accctgatga tcagcaggac ccctgaagtg 120
acctgcgtgg tggtggatgt gtcccaagag gatcccgagg tgcagttcaa ctggtatgtg 180
gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagcctagag aggaacagtt ccagagcacc 240
tacagagtgg tgtccgtgct gacagtgctg caccaggatt ggctgaacgg caaagagtac 300
aagtgcaagg tgtccaacaa gggcctgcct agcagcatcg agaaaaccat ctccaaggcc 360
aagggccagc caagagagcc ccaggtttac acactgcctc caagccaaga ggaaatgacc 420
aagaatcagg tgtccctgac atgcctggtc aagggcttct acccctccga tatcgccgtg 480
gaatgggaga gcaatggcca gcctgagaac aactacaaga ccacacctcc tgtgctggac 540
agcgacggca gtttcttcct gtatagtaga ctcaccgtgg ataaatcaag atggcaagag 600
ggcaacgtgt tcagctgcag cgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta cacccagaaa 660
agcctgagcc tgtctctggg caag 684

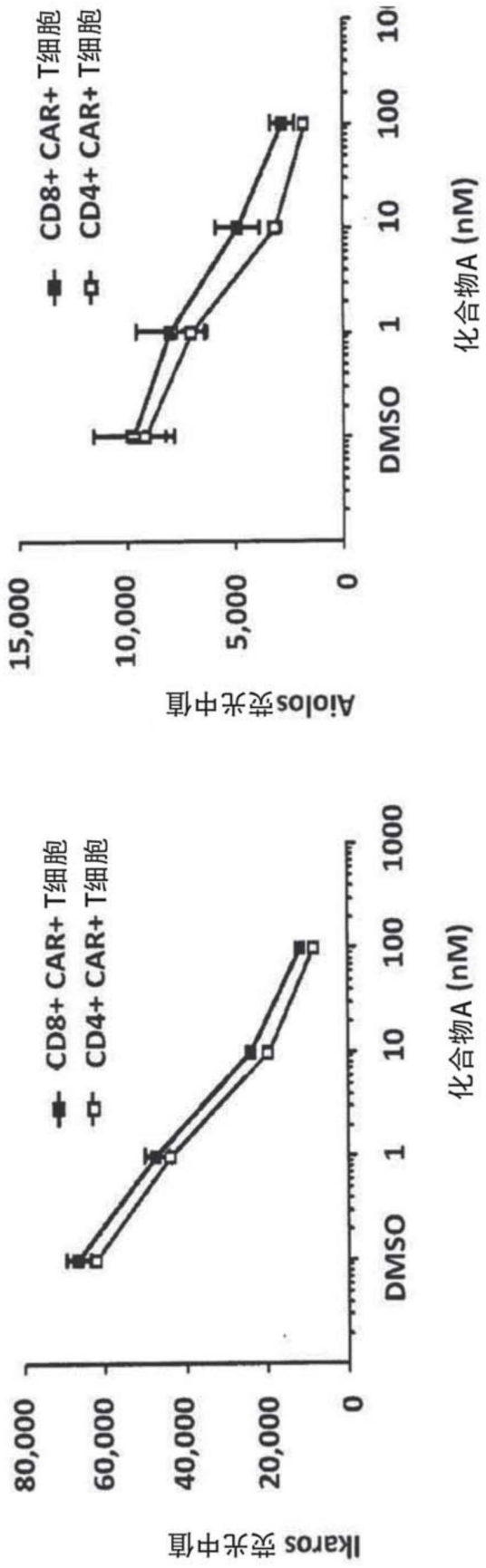

CD8+ CAR+ T细胞
CD4+ CAR+ T细胞
Aiolos荧光中值
15,000
10,000
5,000
0
DMSO
1
10
100
化合物A (nM)
CD8+ CAR+ T细胞
CD4+ CAR+ T细胞
Ikaros 荧光中值
80,000
60,000
40,000
20,000
0
DMSO
1
10
100
1000
化合物A (nM)

图1

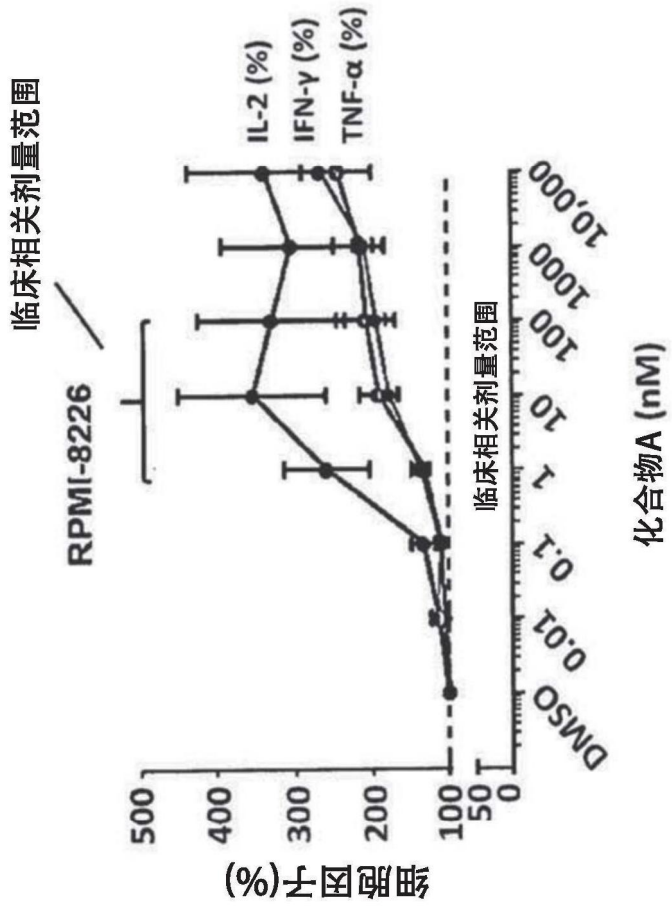

临床相关剂量范围
RPMI-8226
IL-2 (%)
IFN-γ (%)
TNF-α (%)
细胞因子(%)
500
400
300
200
100
50
0
临床相关剂量范围
DMSO
0.01
0.1
1
10
100
1000
10,000
化合物A (nM)

图2A

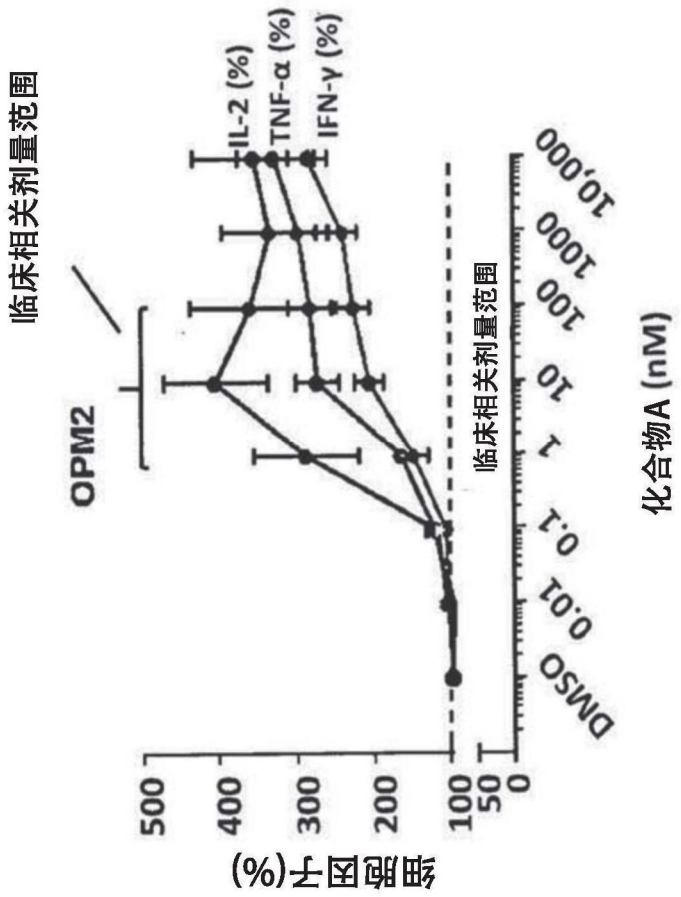

临床相关剂量范围
OPM2
IL-2 (%)
TNF-α (%)
IFN-γ (%)
细胞因子(%)
500
400
300
200
100
50
0
临床相关剂量范围
DMSO
0.01
0.1
1
10
100
1000
10,000
化合物A (nM)

图2B

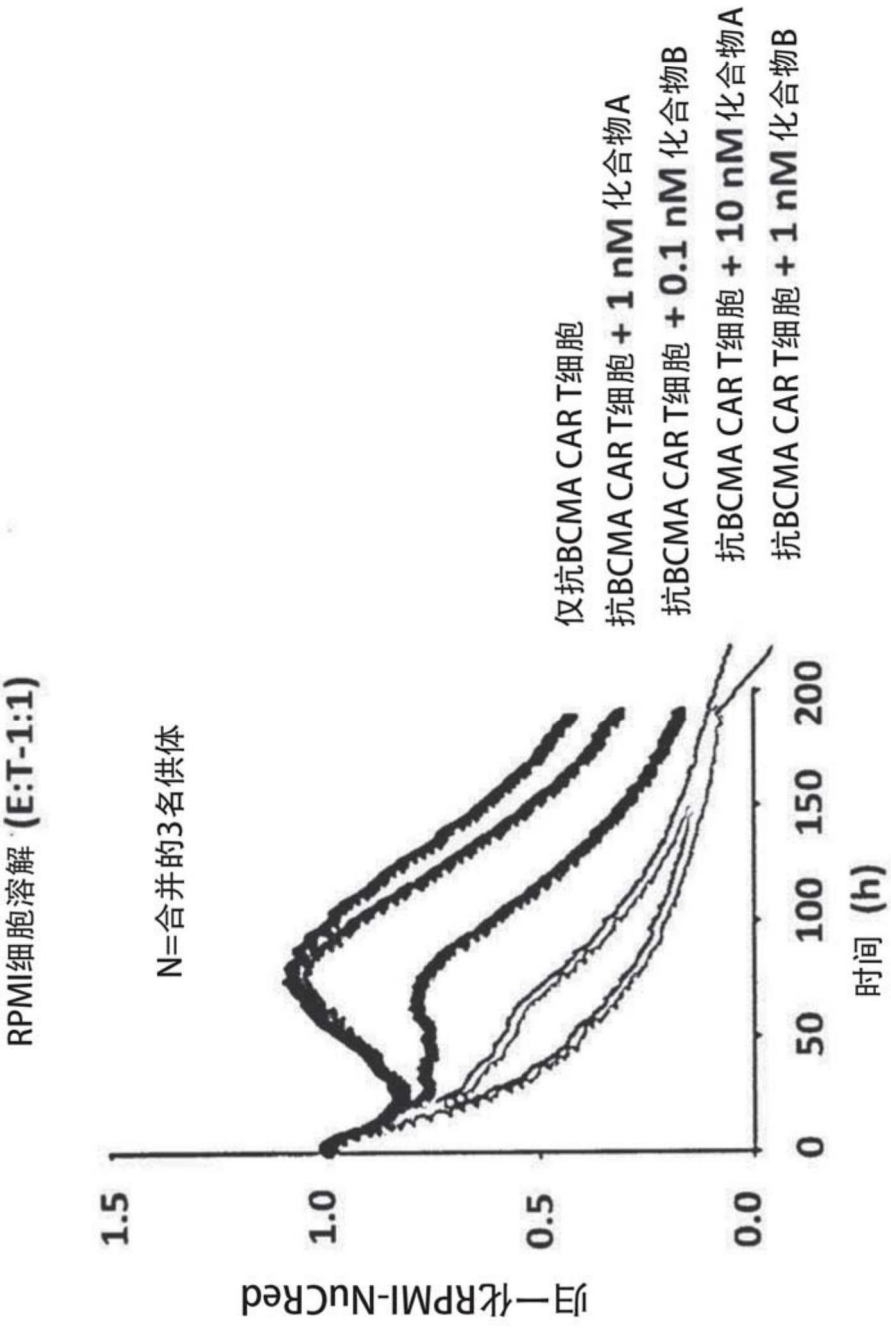

RPMI细胞溶解 (E:T-1:1)
N=合并的3名供体
仅抗BCMA CAR T细胞
抗BCMA CAR T细胞 + 1 nM 化合物A
抗BCMA CAR T细胞 + 0.1 nM 化合物B
抗BCMA CAR T细胞 + 10 nM 化合物A
抗BCMA CAR T细胞 + 1 nM 化合物B
归一化RPMI-NuCRed
1.5
1.0
0.5
0.0
0
50
100
150
200
时间 (h)

图3A

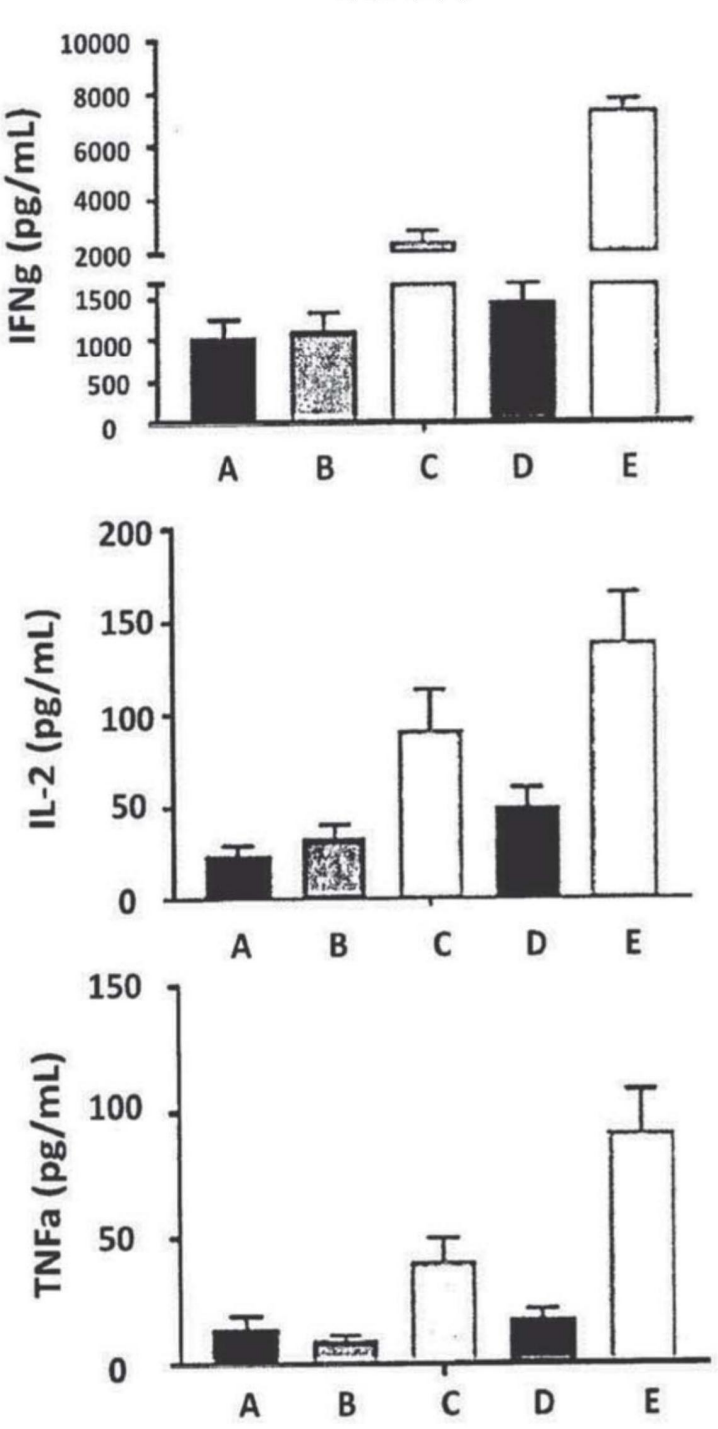

细胞因子
IFNg (pg/mL)
10000
8000
6000
4000
2000
1500
1000
500
0
A
B
C
D
E
IL-2 (pg/mL)
200
150
100
50
0
A
B
C
D
E
TNFa (pg/mL)
150
100
50
0
A
B
C
D
E
A – 仅抗BCMA CAR T细胞
B – 1 nM 化合物A
C – 10 nM 化合物A
D – 0.1 nM 化合物B
E – 1 nM 化合物B

图3B

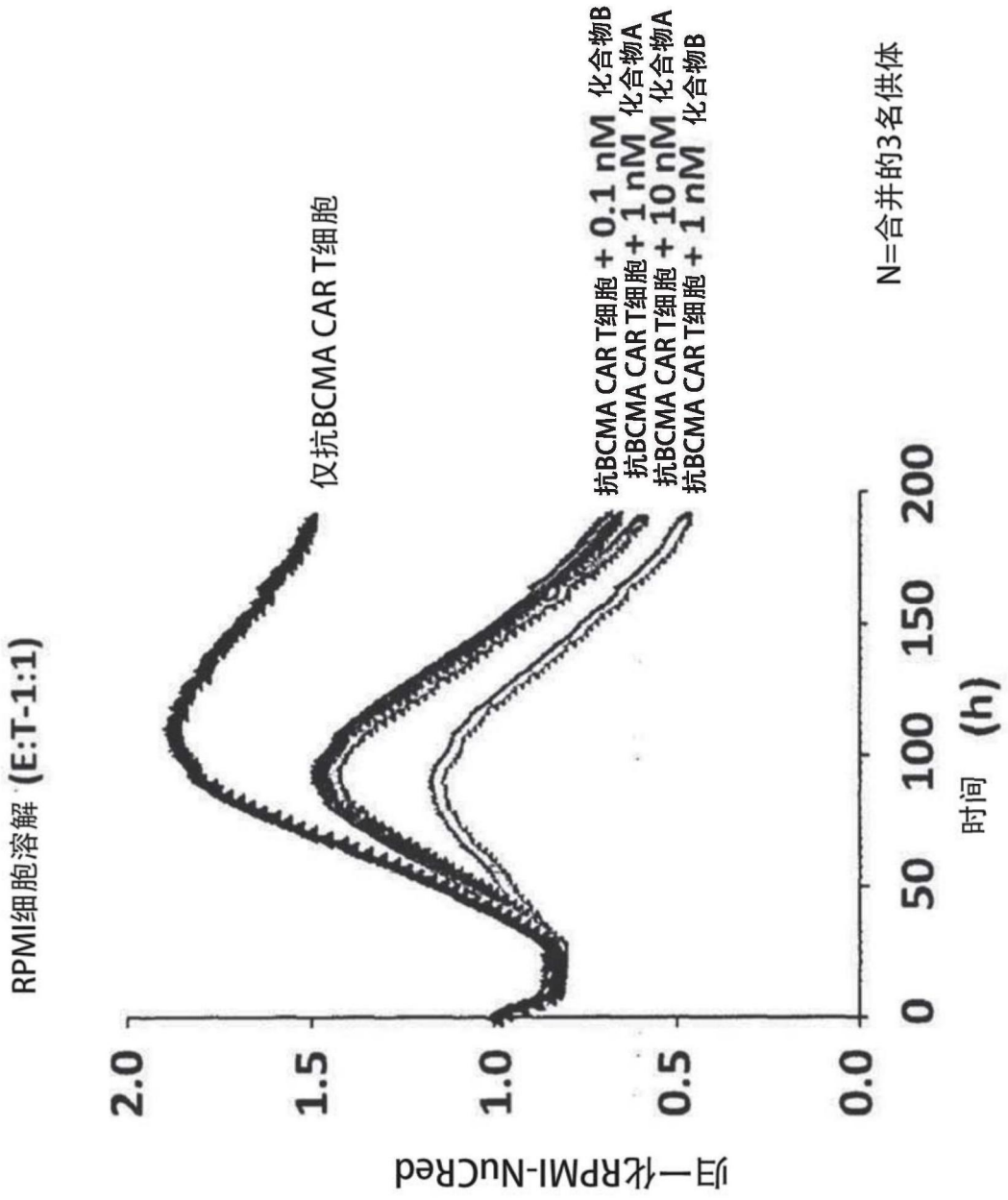
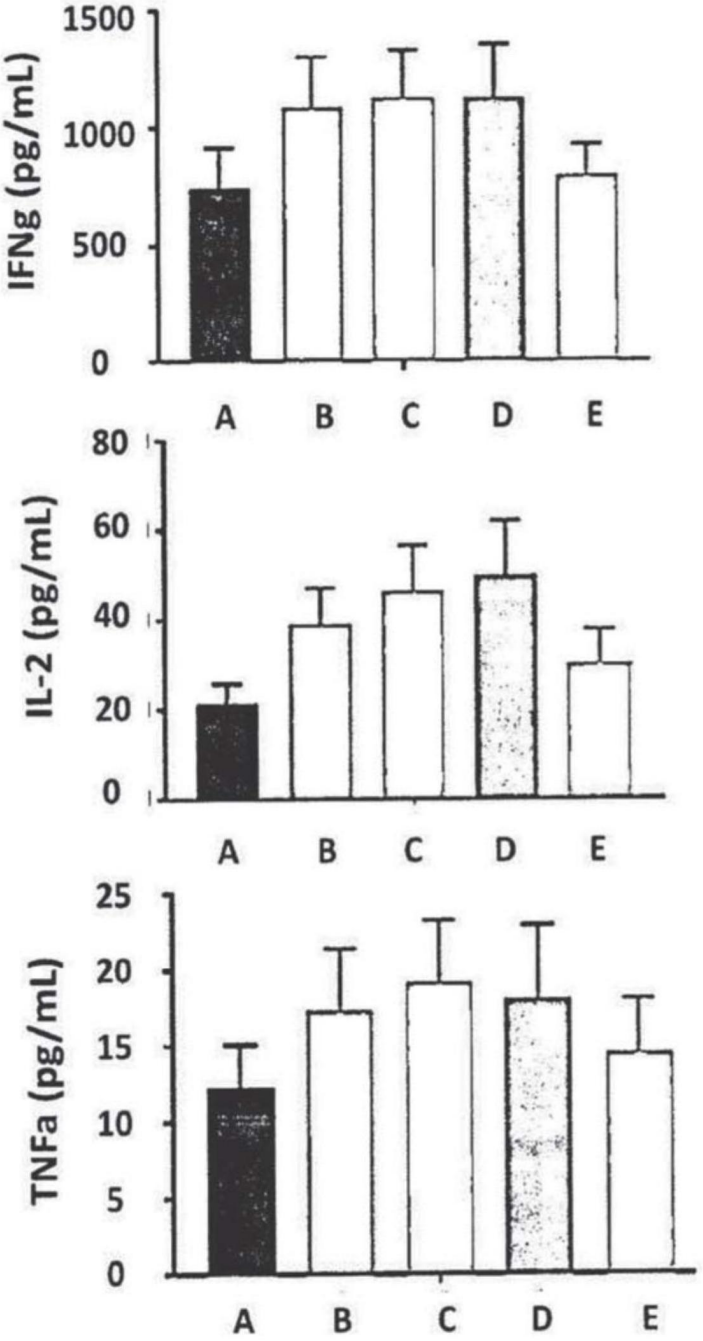

RPMI细胞溶解 (E:T-1:1)
归一化RPMI-NucRed
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0
50
100
150
200
时间 (h)
仅抗BCMA CAR T细胞
抗BCMA CAR T细胞 + 0.1 nM 化合物B
抗BCMA CAR T细胞 + 1 nM 化合物A
抗BCMA CAR T细胞 + 10 nM 化合物A
抗BCMA CAR T细胞 + 1 nM 化合物B
N=合并的3名供体

图4A

细胞因子



A – 仅抗BCMA CAR T细胞
B – 1 nM 化合物A
C – 10 nM 化合物A
D – 0.1 nM 化合物B
E – 1 nM 化合物B

图4B

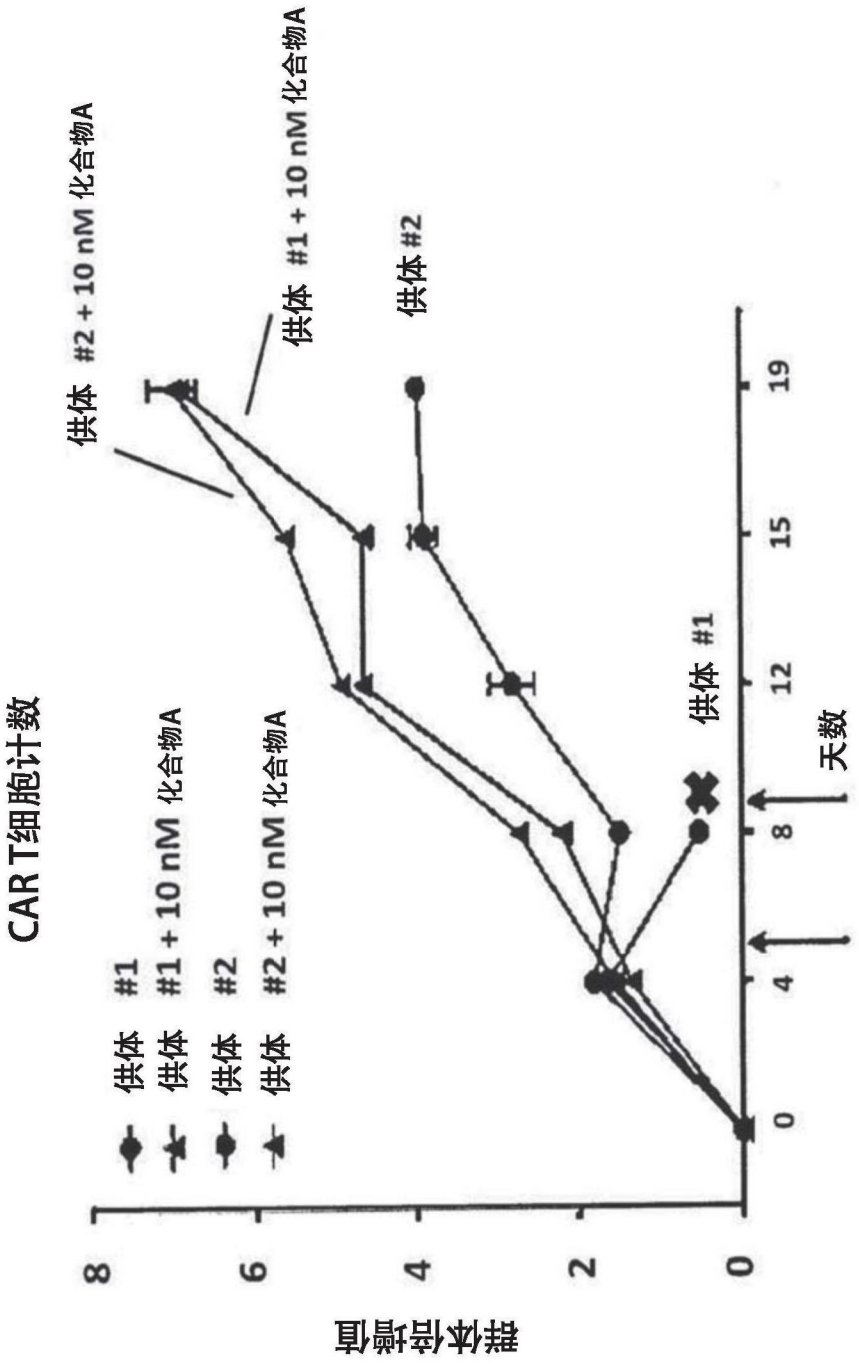

CAR T细胞计数
群体倍增值
天数
供体 #1
供体 #1 + 10 nM 化合物A
供体 #2
供体 #2 + 10 nM 化合物A
供体 #2 + 10 nM 化合物A
供体 #1 + 10 nM 化合物A
供体 #2
供体 #1
0
2
4
6
8
0
4
8
12
15
19

图5A

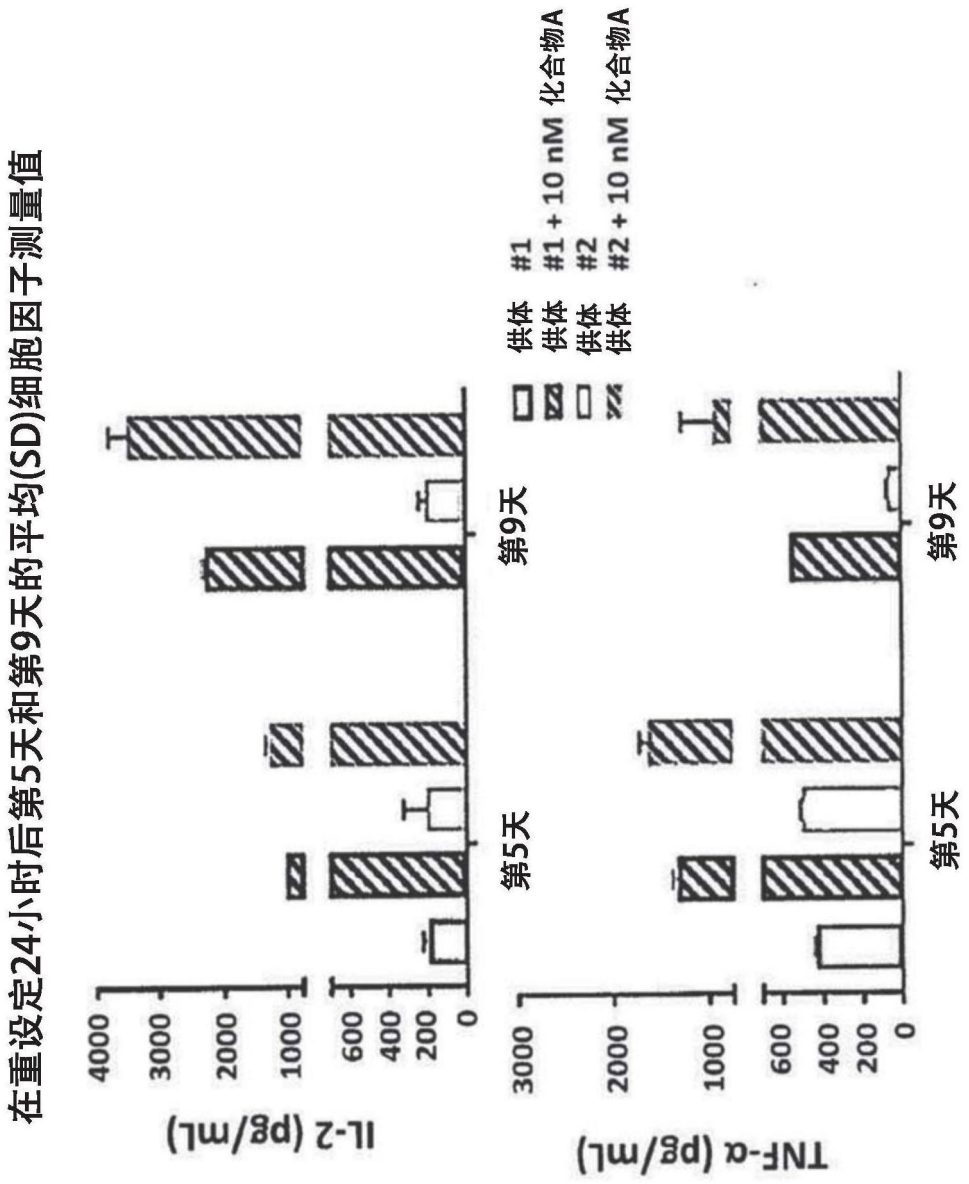

在重设定24小时后第5天和第9天的平均(SD)细胞因子测量值
IL-2 (pg/mL)
TNF-α (pg/mL)
4000
3000
2000
1000
600
400
200
0
第5天
第9天
供体 #1
供体 #1 + 10 nM 化合物A
供体 #2
供体 #2 + 10 nM 化合物A

图5B

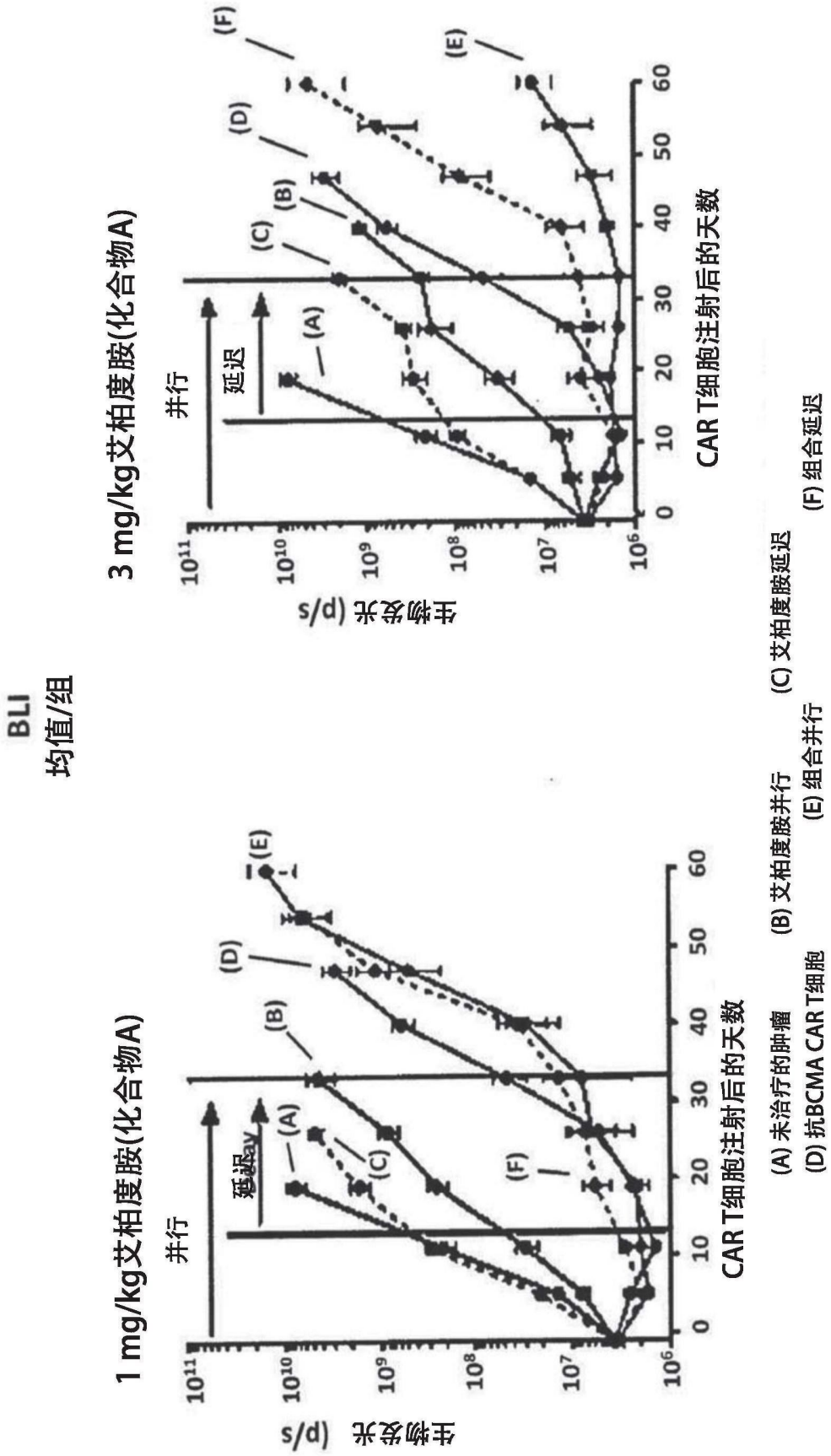

BLI
均值/组
1 mg/kg艾柏度胺(化合物A)
3 mg/kg艾柏度胺(化合物A)
并行
延迟
Delay
(A)
(B)
(C)
(D)
(E)
(F)
生物发光 (p/s
CAR T细胞注射后的天数
(A) 未治疗的肿瘤
(B) 艾柏度胺并行
(C) 艾柏度胺延迟
(D) 抗BCMA CAR T细胞
(E) 组合并行
(F) 组合延迟

图6A

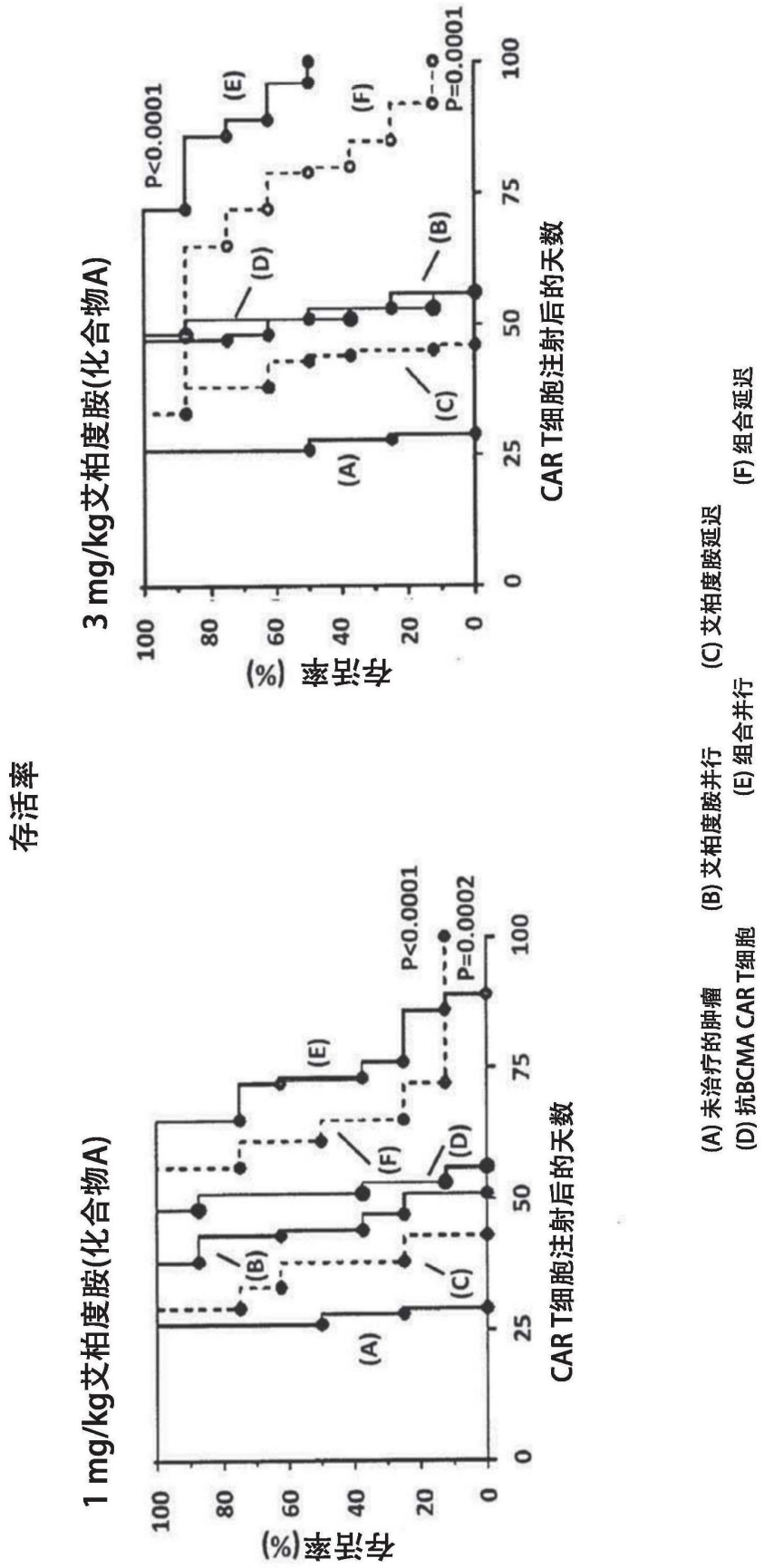

存活率
1 mg/kg艾柏度胺(化合物A)
存活率(%)
CAR T细胞注射后的天数
P<0.0001
P=0.0002
3 mg/kg艾柏度胺(化合物A)
存活率 (%)
CAR T细胞注射后的天数
P<0.0001
P=0.0001
(A) 未治疗的肿瘤
(B) 艾柏度胺并行
(C) 艾柏度胺延迟
(D) 抗BCMA CAR T细胞
(E) 组合并行
(F) 组合延迟

图6B

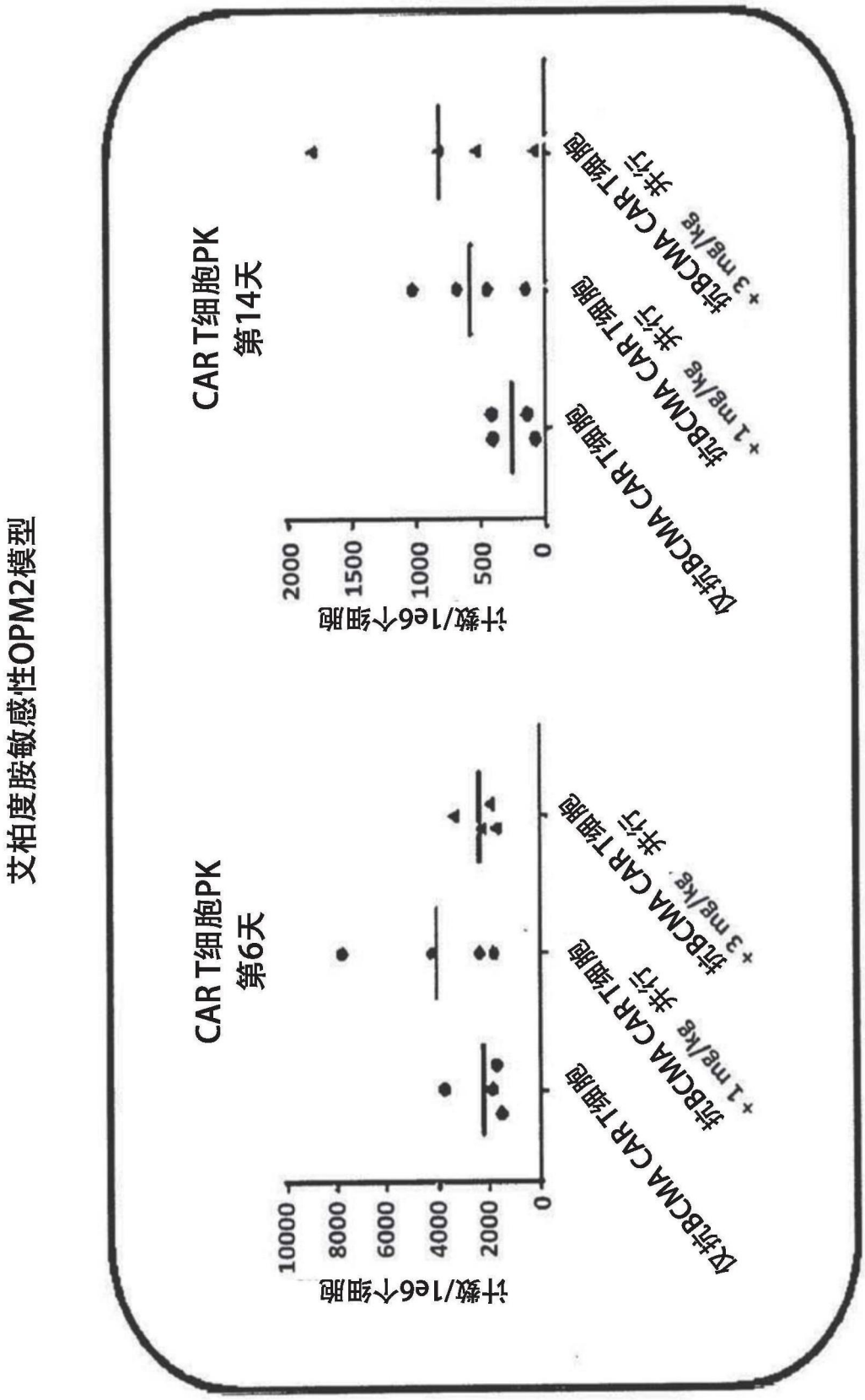

艾柏度胺敏感性OPM2模型
CAR T细胞PK
第6天
计数/1e6个细胞
10000
8000
6000
4000
2000
0
仅抗BCMA CAR T细胞
抗BCMA CAR T细胞 共行
+1 mg/kg
抗BCMA CAR T细胞 共行
+3 mg/kg
CAR T细胞PK
第14天
计数/1e6个细胞
2000
1500
1000
500
0
仅抗BCMA CAR T细胞
抗BCMA CAR T细胞 共行
+1 mg/kg
抗BCMA CAR T细胞 共行
+3 mg/kg

图6C

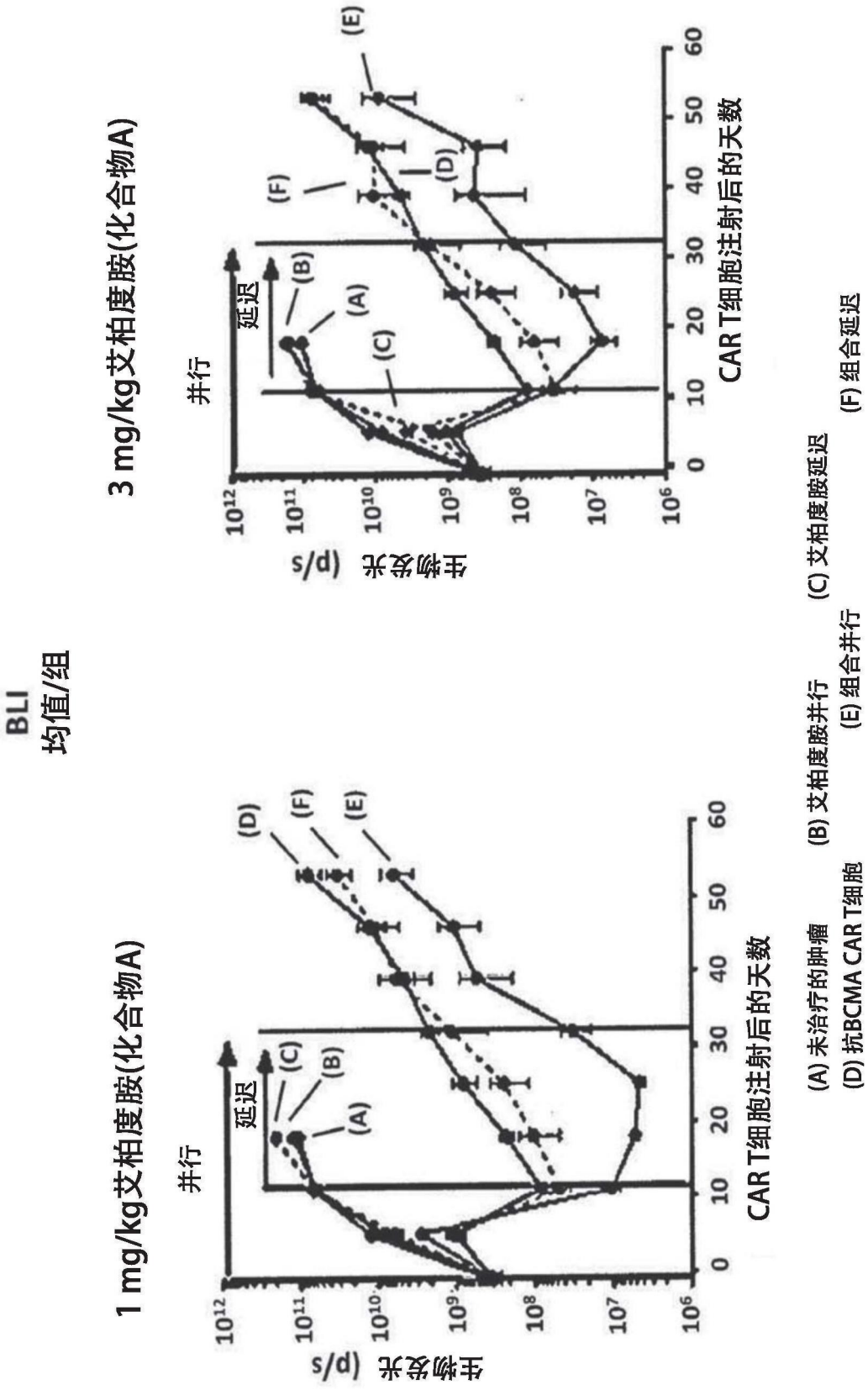

BLI
均值/组
1 mg/kg艾柏度胺(化合物A)
3 mg/kg艾柏度胺(化合物A)
并行
延迟
生物发光 (p/s
CAR T细胞注射后的天数
(A) 未治疗的肿瘤
(B) 艾柏度胺并行
(C) 艾柏度胺延迟
(D) 抗BCMA CAR T细胞
(E) 组合并行
(F) 组合延迟

图7A

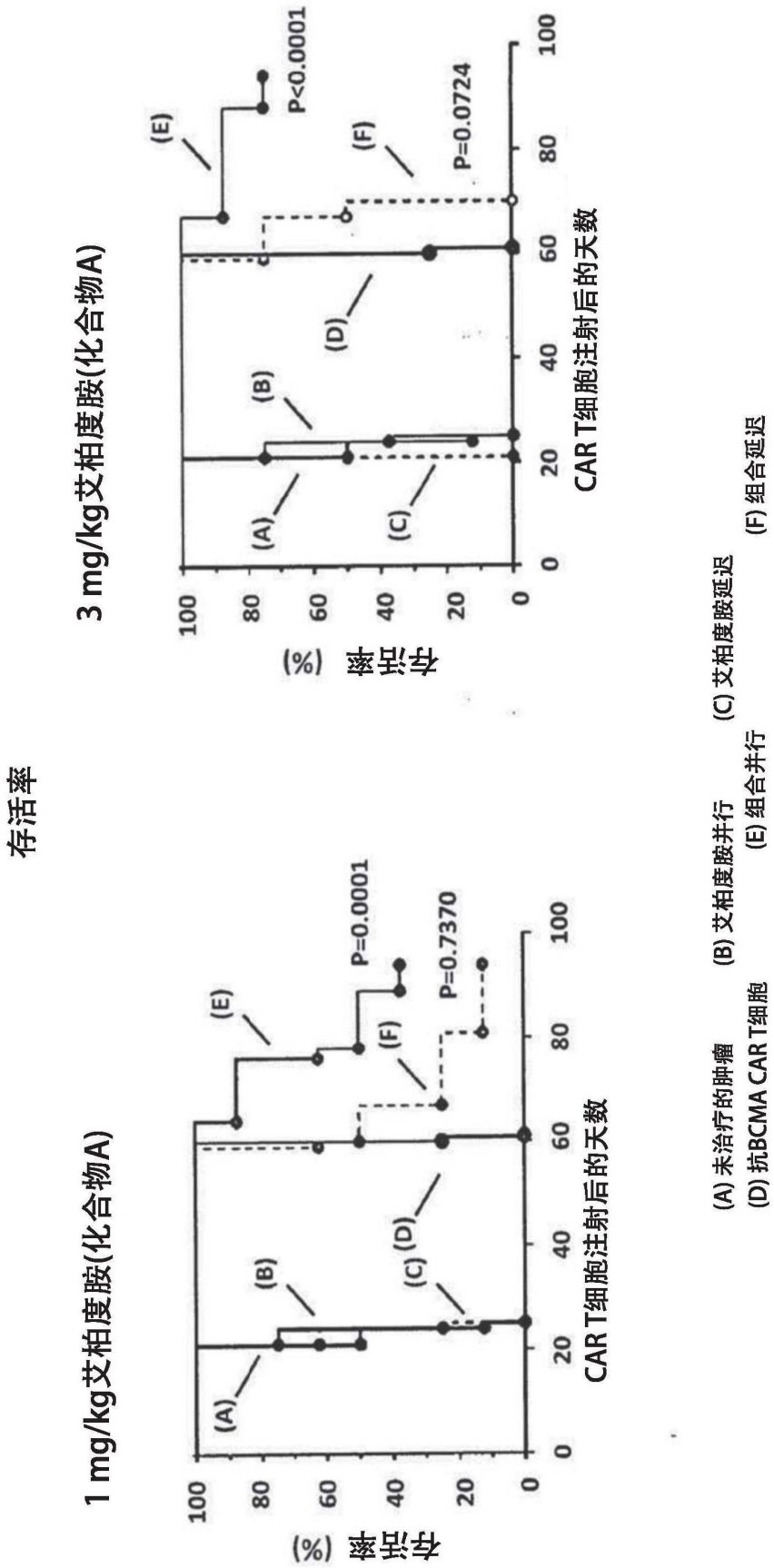

存活率
1 mg/kg艾柏度胺(化合物A)
存活率 (%)
CAR T细胞注射后的天数
P=0.0001
P=0.7370
3 mg/kg艾柏度胺(化合物A)
存活率 (%)
CAR T细胞注射后的天数
P<0.0001
P=0.0724
(A) 未治疗的肿瘤
(B) 艾柏度胺并行
(C) 艾柏度胺延迟
(D) 抗BCMA CAR T细胞
(E) 组合并行
(F) 组合延迟

图7B

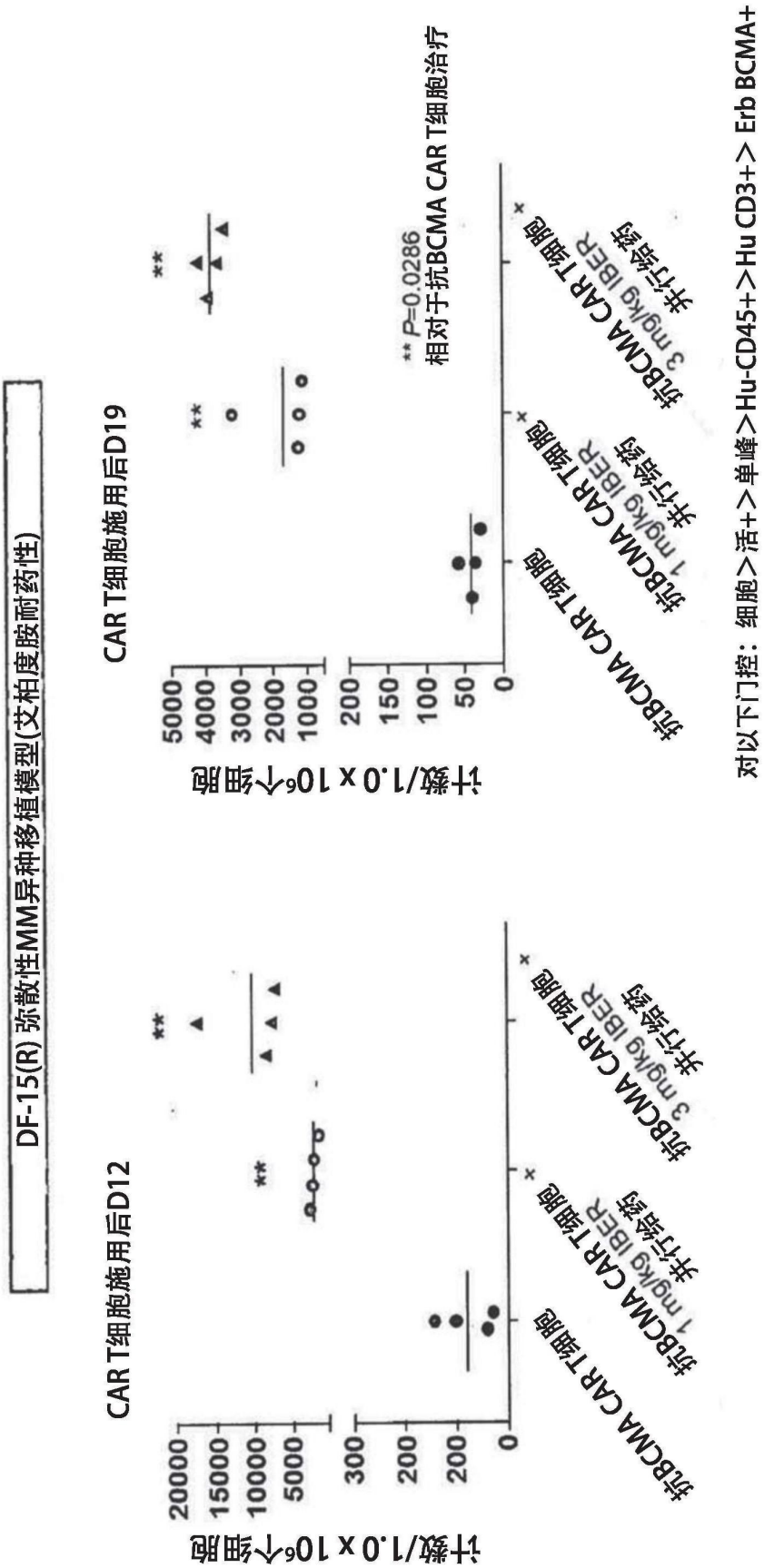

DF-15(R) 弥散性MM异种移植模型(艾柏度胺耐药性)
CAR T细胞施用后D12
CAR T细胞施用后D19
计数/1.0 x 10⁶个细胞
抗BCMA CAR T细胞
抗BCMA CAR T细胞 1 mg/kg IBER 并行给药
抗BCMA CAR T细胞 3 mg/kg IBER 并行给药
** P=0.0286
相对于抗BCMA CAR T细胞治疗
对以下门控：细胞>活+>单峰>Hu-CD45+>Hu CD3+> Erb BCMA+

图7C

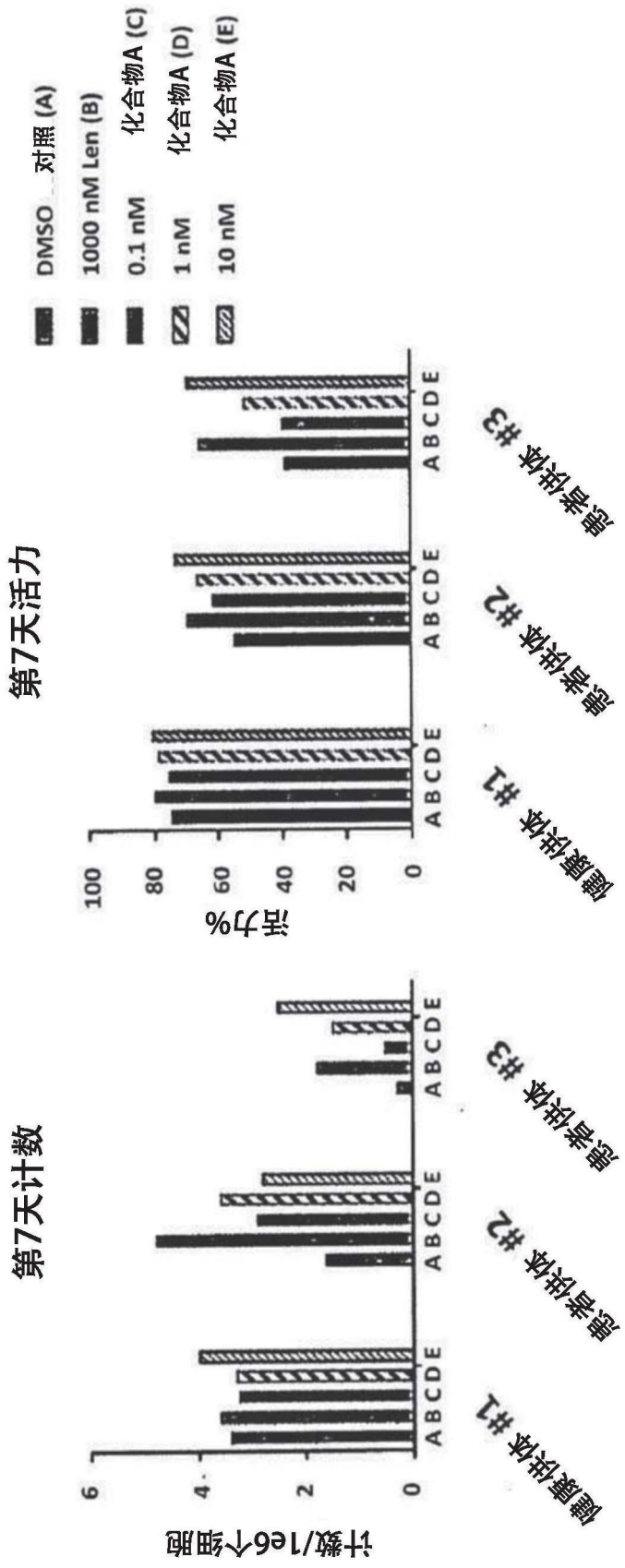

第7天计数
计数/1e6个细胞
0
2
4
6
A B C D E
慢病毒体 #1
慢病毒体 #2
慢病毒体 #3
第7天活力
活力%
0
20
40
60
80
100
DMSO 对照 (A)
1000 nM Len (B)
0.1 nM 化合物A (C)
1 nM 化合物A (D)
10 nM 化合物A (E)

图8

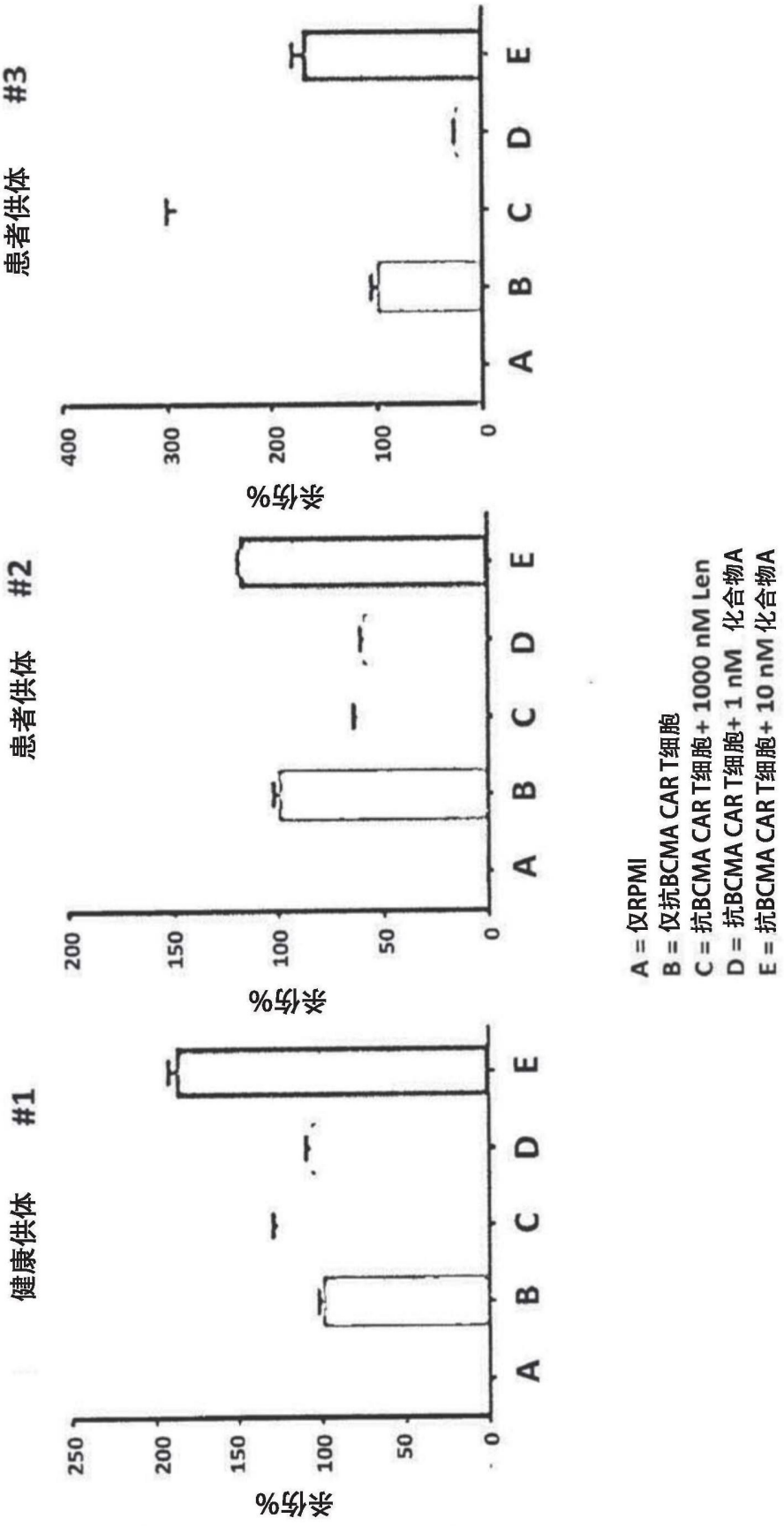

健康供体 #1
患者供体 #2
患者供体 #3
杀伤%
A B C D E
A = 仅RPMI
B = 仅抗BCMA CAR T细胞
C = 抗BCMA CAR T细胞+ 1000 nM Len
D = 抗BCMA CAR T细胞+ 1 nM 化合物A
E = 抗BCMA CAR T细胞+ 10 nM 化合物A

图9A

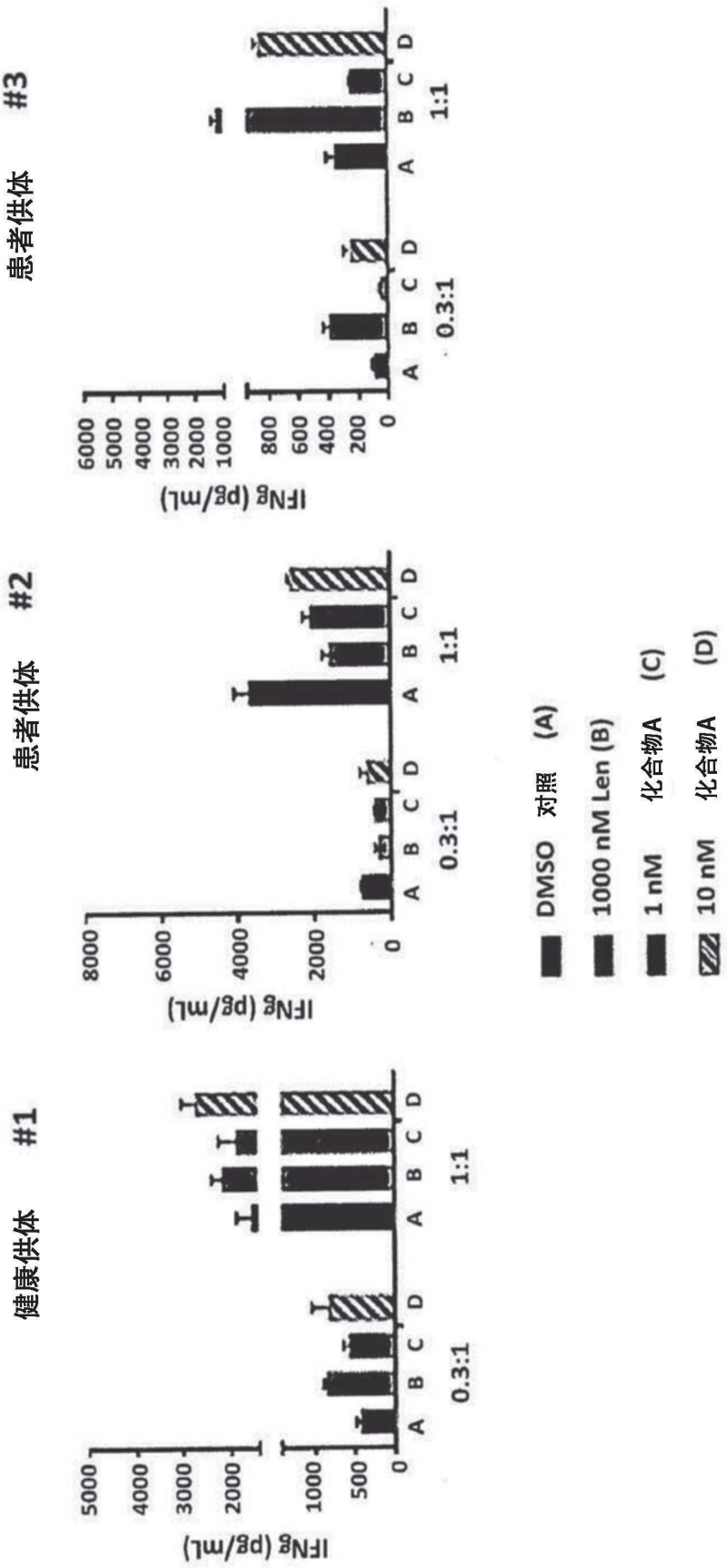

健康供体 #1
患者供体 #2
患者供体 #3
IFNg (pg/mL)
0.3:1
1:1
A B C D
DMSO 对照 (A)
1000 nM Len (B)
1 nM 化合物A (C)
10 nM 化合物A (D)

图9B

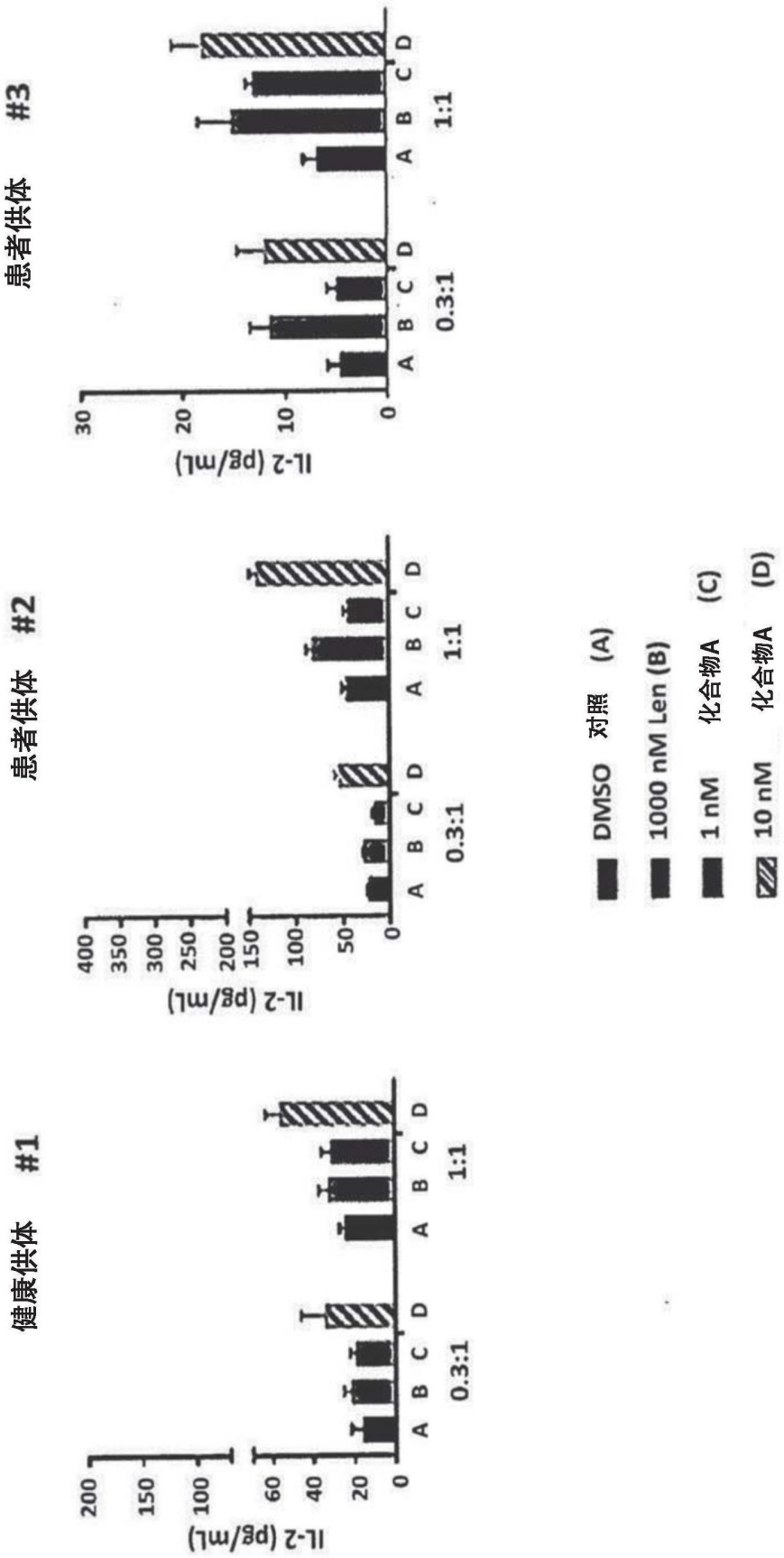

健康供体 #1
患者供体 #2
患者供体 #3
IL-2 (pg/mL)
0.3:1
1:1
A B C D
DMSO 对照 (A)
1000 nM Len (B)
1 nM 化合物A (C)
10 nM 化合物A (D)

图9C

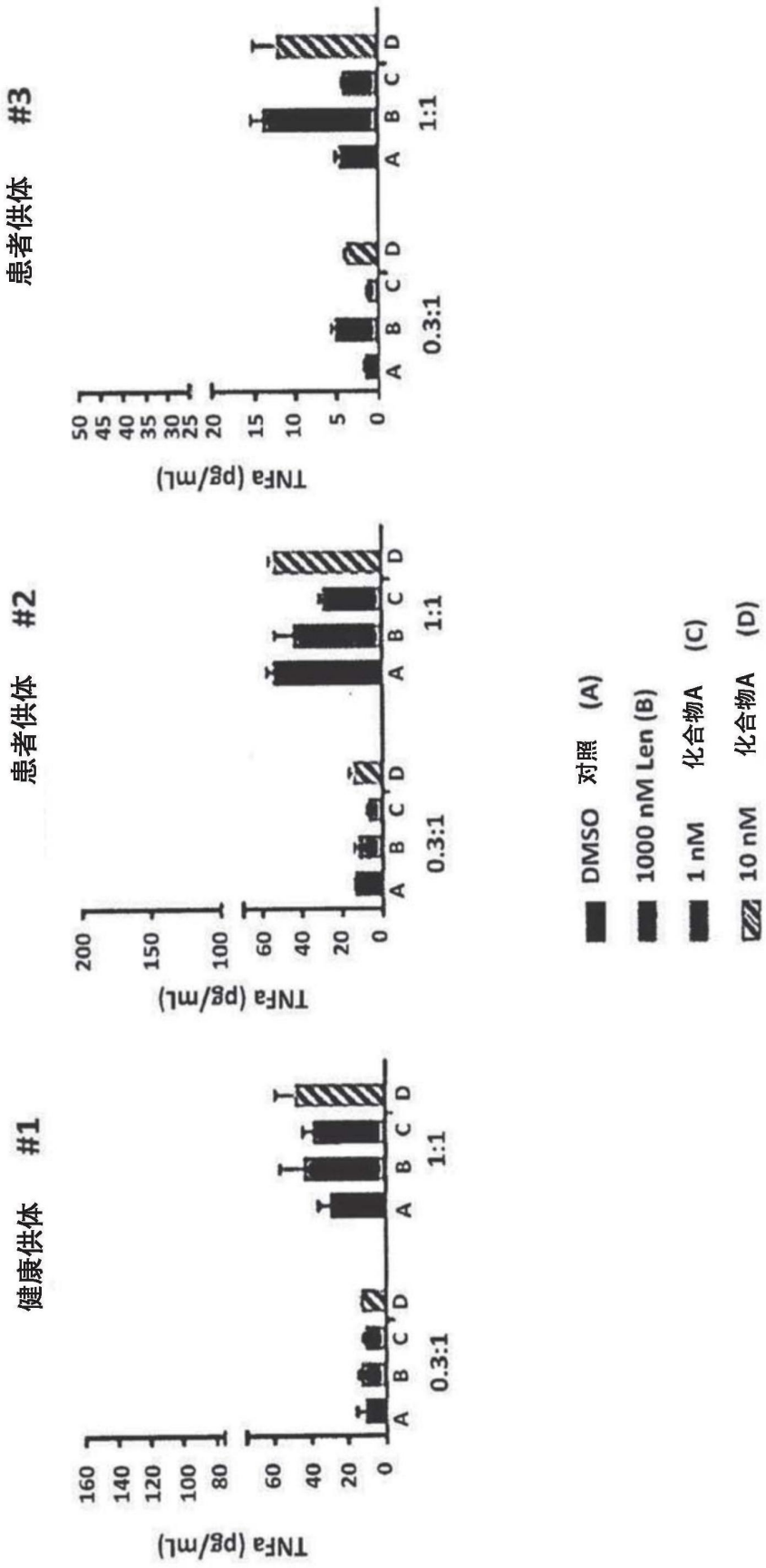

健康供体 #1
患者供体 #2
患者供体 #3
TNFa (pg/mL)
0.3:1
1:1
A B C D
DMSO 对照 (A)
1000 nM Len (B)
1 nM 化合物A (C)
10 nM 化合物A (D)

图9D

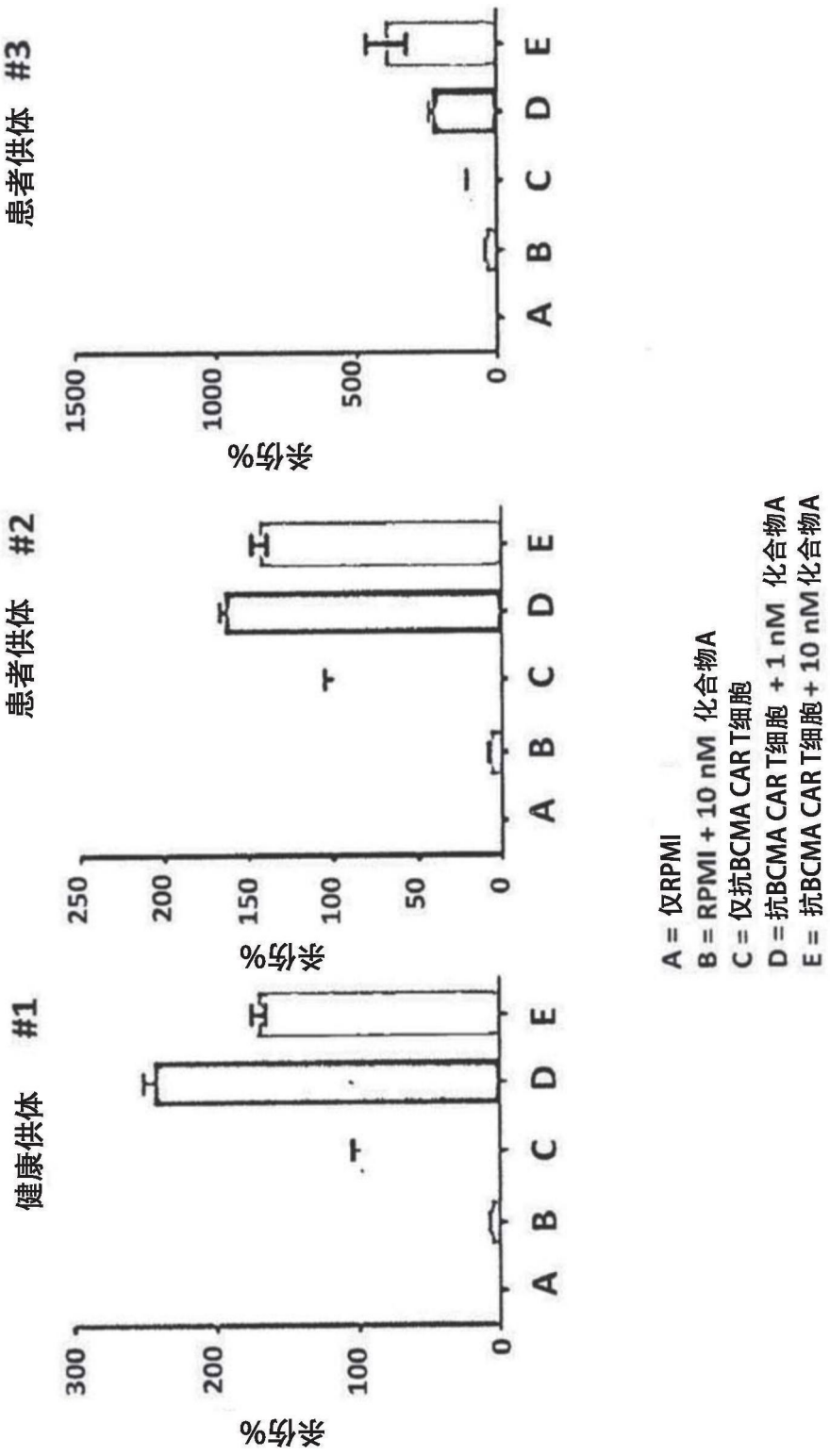

健康供体 #1
患者供体 #2
患者供体 #3
杀伤%
A B C D E
A = 仅RPMI
B = RPMI + 10 nM 化合物A
C = 仅抗BCMA CAR T细胞
D = 抗BCMA CAR T细胞 + 1 nM 化合物A
E = 抗BCMA CAR T细胞 + 10 nM 化合物A

图10A

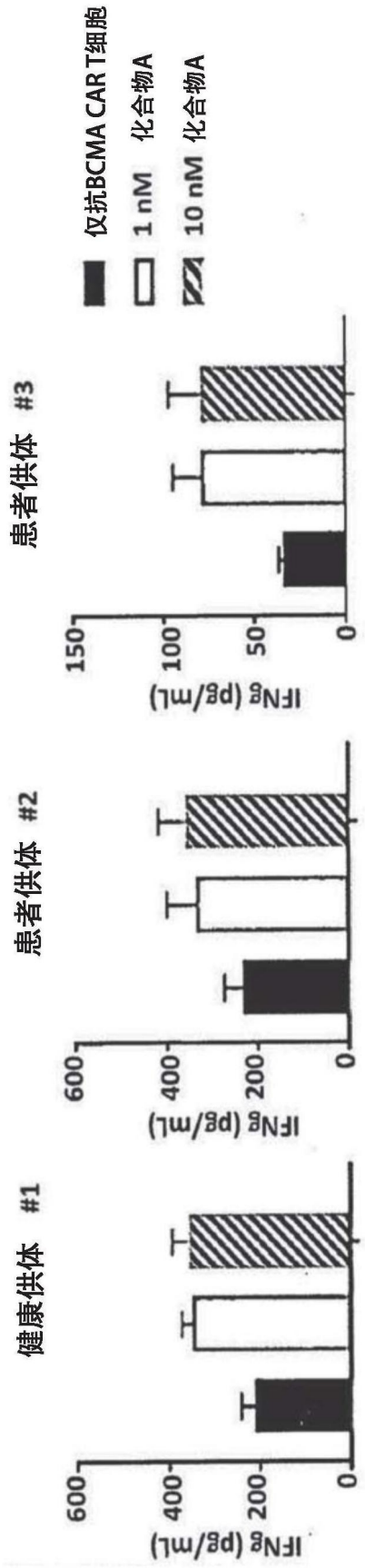

仅抗BCMA CAR T细胞
1 nM 化合物A
10 nM 化合物A
健康供体 #1
患者供体 #2
患者供体 #3
IFNg (pg/mL)
0
200
400
600
50
100
150

图10B

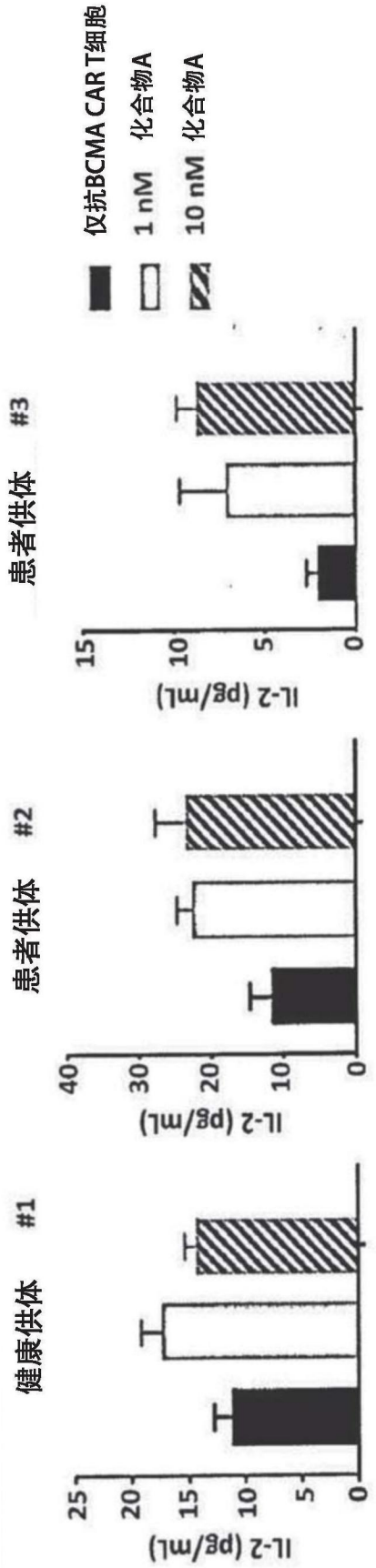

仅抗BCMA CAR T细胞
1 nM 化合物A
10 nM 化合物A
健康供体 #1
患者供体 #2
患者供体 #3
IL-2 (pg/mL)
0
5
10
15
20
25
30
40

图10C

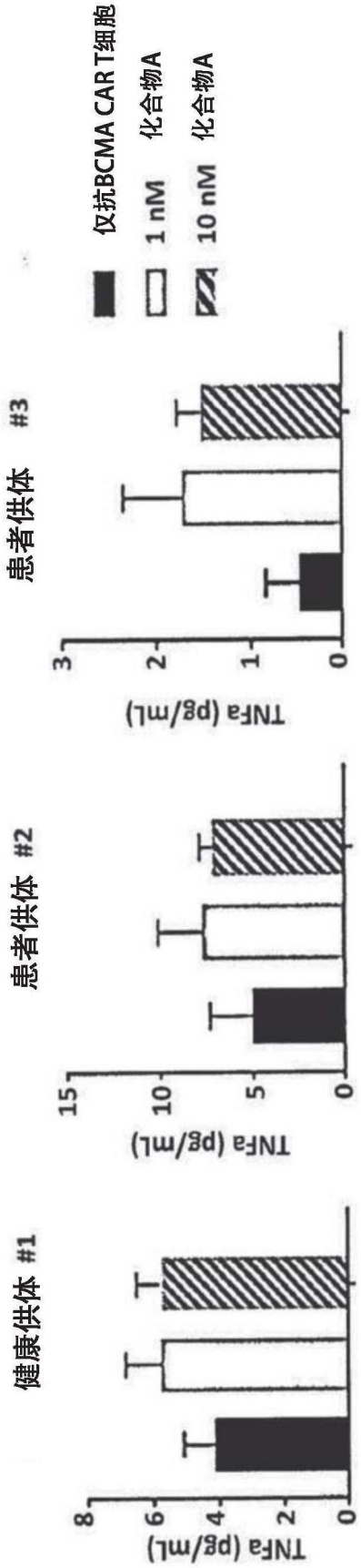

仅抗BCMA CAR T细胞
1 nM 化合物A
10 nM 化合物A
健康供体 #1
患者供体 #2
患者供体 #3
TNFa (pg/mL)
0
2
4
6
8
5
10
15
1
2
3

图10D

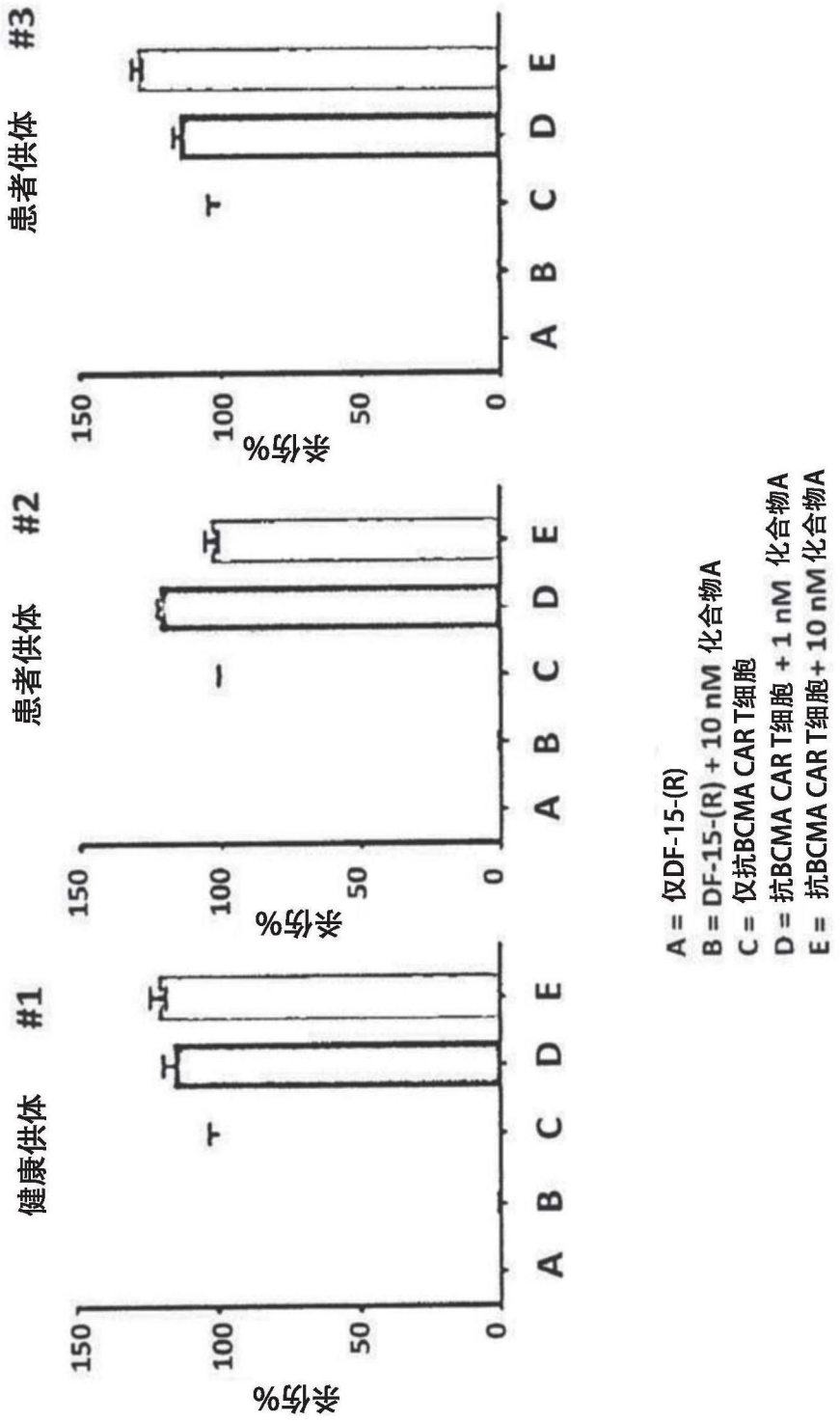

健康供体 #1
患者供体 #2
患者供体 #3
杀伤%
150
100
50
0
A B C D E
A = 仅DF-15-(R)
B = DF-15-(R) + 10 nM 化合物A
C = 仅抗BCMA CAR T细胞
D = 抗BCMA CAR T细胞 + 1 nM 化合物A
E = 抗BCMA CAR T细胞+ 10 nM 化合物A

图11A

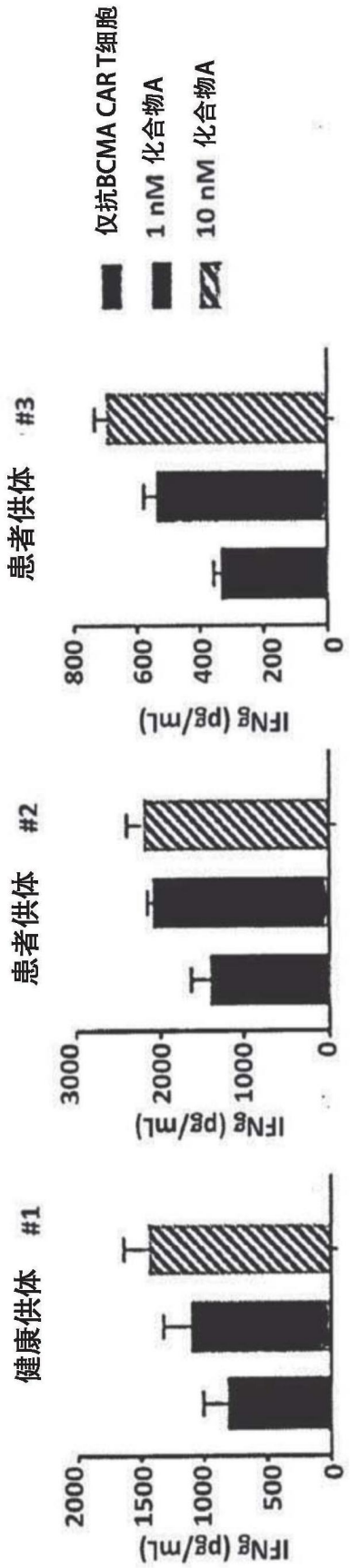

仅抗BCMA CAR T细胞
1 nM 化合物A
10 nM 化合物A
健康供体 #1
患者供体 #2
患者供体 #3
IFNg (pg/mL)
0
500
1000
1500
2000
2000
1000
0
3000
800
600
400
200
0

图11B

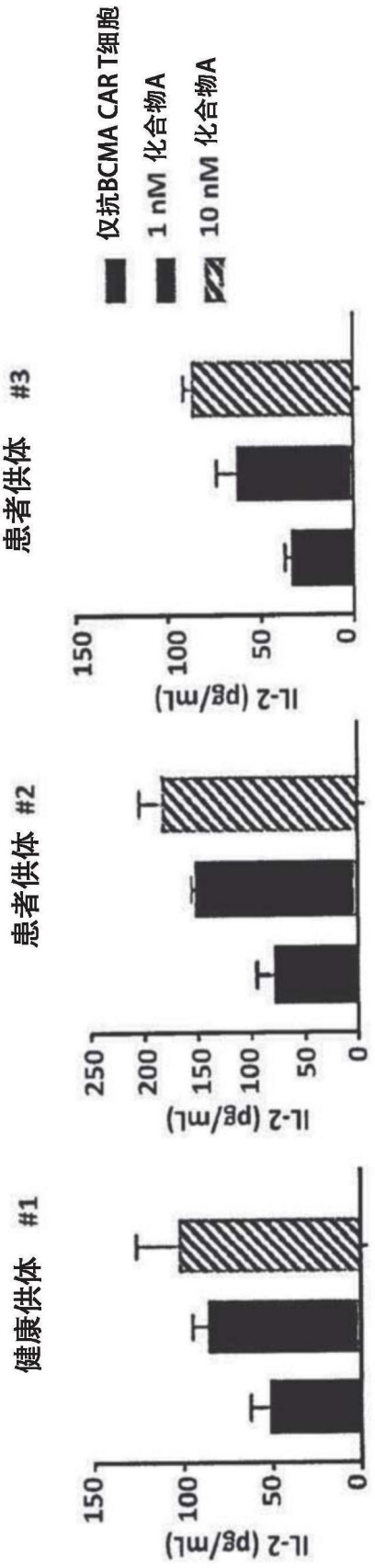

仅抗BCMA CAR T细胞
1 nM 化合物A
10 nM 化合物A
健康供体 #1
患者供体 #2
患者供体 #3
IL-2 (pg/mL)
0
50
100
150
200
250

图11C

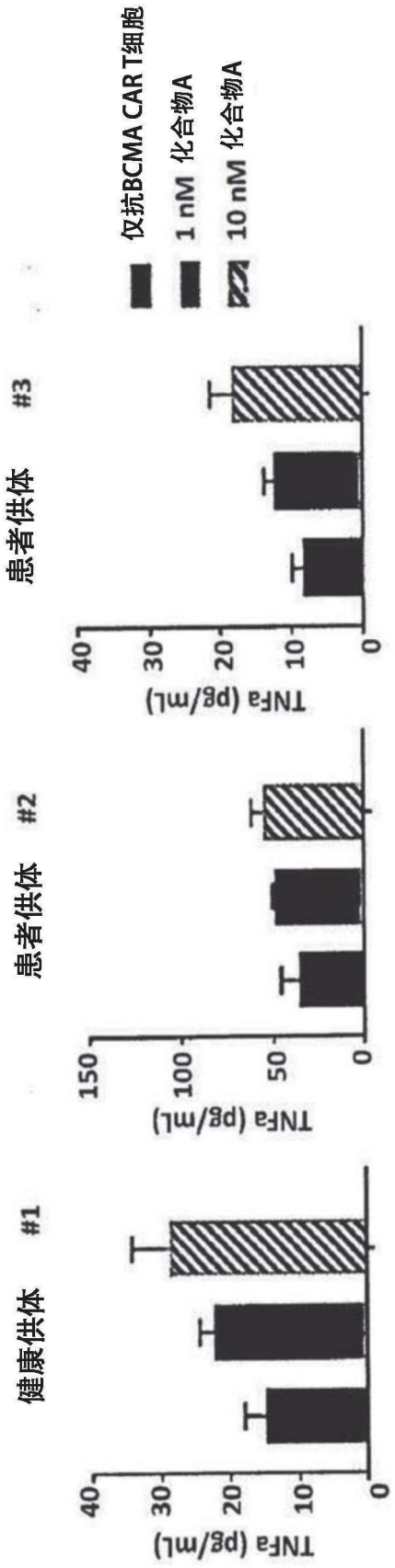

仅抗BCMA CAR T细胞
1 nM 化合物A
10 nM 化合物A
健康供体 #1
患者供体 #2
患者供体 #3
TNFa (pg/mL)
0
10
20
30
40
50
100
150

图11D