



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0148859  
(43) 공개일자 2022년11월07일

- |  |   |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>A61K 31/573 (2021.01) A61K 35/17 (2015.01)<br/>A61P 31/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)<br/>A61P 37/04 (2006.01) C12N 5/0783 (2010.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>A61K 31/573 (2013.01)<br/>A61K 35/17 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2022-7033562</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2021년02월26일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2022년09월27일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2021/019773</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2021/173900<br/>국제공개일자 2021년09월02일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>62/983,005 2020년02월28일 미국(US)<br/>(뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인<br/>에이브이엠 바이오테크놀로지, 엘엘씨<br/>미국, 워싱턴 98109, 시애틀, 1749 텍스터 에비뉴<br/>엔</p> <p>(72) 발명자<br/>데이셔, 테레사<br/>미국, 워싱턴 98109, 노스 시애틀, 1749 텍스터<br/>에비뉴, 에이브이엠 바이오테크놀로지, 엘엘씨<br/>맥케이, 스캇 웨인<br/>미국, 워싱턴 98109, 노스 시애틀, 1749 텍스터<br/>에비뉴, 에이브이엠 바이오테크놀로지, 엘엘씨</p> <p>(74) 대리인<br/>이처영, 장제환</p> |
|--|---|

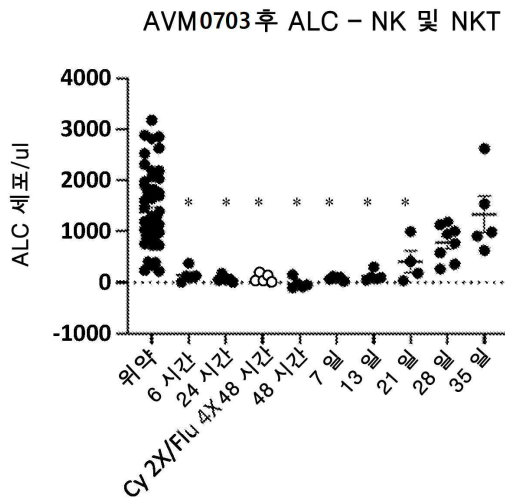
전체 청구항 수 : 총 40 항

(54) 발명의 명칭 림프구 집단 및 이를 생산하는 방법

(57) 요약

본 발명은 림프구의 신규 집단, 이들을 생산하는 방법, 및 질환의 치료에서 이의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61P 31/00* (2018.01)  
*A61P 35/00* (2018.01)  
*A61P 37/04* (2018.01)  
*C12N 5/0646* (2013.01)  
*C12N 2501/39* (2013.01)

(30) 우선권주장

63/009,050 2020년04월13일 미국(US)  
63/123,054 2020년12월09일 미국(US)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

자연 살해 T 세포 (NKT 세포)의 집단을 생산하는 방법으로서, 상기 방법은 대상체에게 텍사메타손 염기의 대략 적어도 6 mg/kg 인간 등가 용량 (HED)과 동등한 용량으로 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 NKT 세포의 집단은 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 세포가:

- i) CD3을 발현하고; 그리고
- ii) CD4, CD8, CD45, CD49b, CD56, CD62L, NK1.1, Ly6G, Sca1, 및/또는 TCR 감마/델타를 발현하고/하거나;
- iii) C-kit, B220, FoxP3, 및/또는 TCR 알파/베타를 발현하지 않는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 상기 NKT 세포는 하기를 발현하는 방법:

- i) CD3, CD4, CD45, CD49b, CD56, CD62L, NK1.1, Ly6G, Sca1, 및 TCR 감마/델타; 또는
- ii) CD3, CD45, 및 CD56.

#### 청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 NKT 세포가:

- i) C-kit, B220, FoxP3, 또는 TCR 알파/베타를 발현하지 않고,
- ii) CD8을 발현하지 않고,
- iii) CD4 및 CD8을 발현하고;
- iv) Ly6G 및 TCR 감마/델타를 발현하고/하거나;
- v) CD3+매우 밝음 및/또는 CD45+/어두움 및/또는 CD56+인 방법.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제는 글루코코르티코이드 이고, 선택적으로 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손, 히드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니손, 프레드니솔론, 프레드닐리덴, 코르티손, 부데소니드, 베타메타손, 플루메타손 및 베클로메타손으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손, 베타메타손, 및 메틸프레드니손으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손 또는 베타메타손인 방법.

#### 청구항 8

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 텍사메타손은 텍사메타손 소듐 포스페이트인 방법.

**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 약 하기와 동등한 용량으로 투여되는 방법:

- i) 텍사메타손 염기의 적어도 6-12 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
- ii) 텍사메타손 염기의 적어도 6 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
- iii) 텍사메타손 염기의 적어도 12 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
- iv) 텍사메타손 염기의 적어도 15 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
- v) 텍사메타손 염기의 적어도 21 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
- vi) 텍사메타손 염기의 적어도 24 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
- vii) 텍사메타손 염기의 15 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
- viii) 텍사메타손 염기의 24 mg/kg 인간 등가 용량 (HED); 또는
- ix) 텍사메타손 염기의 45 mg/kg 인간 등가 용량 (HED).

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 단일 급성 용량으로, 또는 약 72시간에 걸쳐 제공된 총 용량으로 투여되는 방법.

**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 1회 이상의 추가 용량의 글루코코르티코이드를 투여하는 것을 포함하는 방법.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, NKT 세포 활성화제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 상기 NKT 세포 활성화제는 글루코코르티코이드의 투여 후 48시간 이내 또는 48시간 전후에 투여되는 방법.

**청구항 14**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 암, 자가면역 질환, 또는 감염성 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환을 갖거나, 가질 것으로 의심되거나, 또는 진단된 것인 방법.

**청구항 15**

제14항에 있어서, 상기 암이 고형 종양 암인 방법.

**청구항 16**

제15항에 있어서, 상기 암이 림프종, 비호지킨 B 세포 림프종, T 세포 림프종, 또는 비호지킨 림프종인 방법.

**청구항 17**

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NKT 세포가 종양 침윤을 통해 암을 치료하는 방법.

**청구항 18**

제14항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NKT 세포가 다른 면역 세포의 종양 내로의 침윤을 촉진하는

방법.

**청구항 19**

제14항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NKT 세포가 CD1d-유도된 세포자멸사를 통해 암세포를 직접 사멸시키는 방법.

**청구항 20**

제14항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NKT 세포가 종양 괴사를 유발함으로써 암을 치료하는 방법.

**청구항 21**

제14항에 있어서, 상기 자가면역 질환이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법: 다발성 경화증, 전신 경화증, 근위축성 측삭 경화증, 제1형 진성 당뇨병 (T1D), 경피증, 천포창, 및 루푸스.

**청구항 22**

제14항에 있어서, 상기 감염성 질환이 HIV 또는 COVID-19와 같은 코로나바이러스 감염으로 인한 질환인 방법.

**청구항 23**

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체로부터 또는 대상체로부터 유래된 샘플로부터 NKT 세포의 집단을 분리하는 단계를 추가로 포함하고,

선택적으로 상기 분리 단계가

- i) 글루코코르티코이드 투여 후 적어도 48시간; 또는
- ii) 글루코코르티코이드 투여 후 48시간 내지 13일차에 수행되는 방법.

**청구항 24**

제23항에 있어서, 상기 샘플이 혈액, 혈장, 종양 생검 또는 외과적으로 제거된 종양, 골수, 간, 및 지방 또는 지방 조직으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

**청구항 25**

제23항 또는 제24항에 있어서, 분리된 NKT 세포를 확장하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 26**

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, NKT 세포 활성화제로 분리된 NKT 세포를 활성화하는 단계를 추가로 포함하고

선택적으로 상기 NKT 세포 활성화제는 사이토카인, 케모카인, 성장 인자, 및/또는 NKT 조절제로부터 선택되는 방법.

**청구항 27**

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 분리된 NKT 세포 내로 단백질을 암호화하는 핵산을 도입하는 단계, 및 상기 단백질의 발현을 촉진하는 조건하에서 세포를 배양하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 28**

제27항에 있어서, 상기 단백질은 T-세포 수용체 (TCR), 키메라 항체 수용체 (CAR), 및 스플릿, 유니버설 및 프로그래밍 가능한 CAR (SUPRA-CAR) 중 하나 이상으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

**청구항 29**

제23항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, NKT 세포를 확장하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 30**

제23항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, NKT 세포 활성화제로 NKT 세포를 활성화하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 31**

대상체에서 암, 자가면역 질환, 또는 감염성 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 대상체에게 치료적 유효용량의 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 단리된 NKT 세포를 투여하는 것을 포함하는 방법.

**청구항 32**

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 따른 방법에 사용하기 위한 글루코코르티코이드.

**청구항 33**

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 따른 방법에 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 글루코코르티코이드의 용도.

**청구항 34**

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 생성된 단리된 자연 살해 T 세포 (NKT 세포) 또는 자연 살해 T 세포 (NKT 세포)의 집단.

**청구항 35**

단리된 자연 살해 T 세포 (NKT 세포)로서, 상기 세포는 CD3를 발현하고,

- i) CD4, CD8, CD45, CD49b, CD56, CD62L, NK1.1, Ly6G, Sca1, 및/또는 TCR 감마/델타를 발현하고/하거나;
- ii) C-kit, B220, FoxP3, 및/또는 TCR 알파/베타를 발현하지 않으며;

선택적으로 상기 단리된 NKT 세포는 CD3+매우 밝음 및/또는 CD45+어두움 및/또는 CD56+인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 36**

제35항에 있어서, 상기 NKT 세포 또는 그의 전구체는 대상체로부터 단리되었고, 상기 NKT 세포 또는 NKT 세포의 전구체는 단리 전 생체 내 또는 단리 후 시험관 내 고용량 글루코코르티코이드 수용체 조절제와 접촉하고, 상기 CD3 발현 수준이 글루코코르티코이드 수용체 조절제와 접촉하지 않는 대상체로부터의 참조 NKT 세포 집단에서의 CD3 발현의 평균 수준보다 적어도 2배 더 높은 단리된 NKT 세포.

**청구항 37**

제36항에 있어서, 상기 단리된 NKT 세포 및 상기 참조 NKT 세포 집단의 CD3 발현 수준은 유세포 분석에 의해 측정되는 단리된 NKT 세포.

**청구항 38**

제36항 또는 제37항에 있어서, 상기 단리된 NKT 세포의 CD3 발현 수준이 글루코코르티코이드 수용체 조절제와 접촉하지 않는 대상체로부터의 참조 NKT 세포 집단에서의 CD3 발현의 평균 수준보다 적어도 3배, 적어도 4배, 또는 적어도 5배 더 높은 단리된 NKT 세포.

**청구항 39**

자연 살해 T 세포 (NKT 세포)의 단리된 집단으로서, 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 세포가:

- i) CD3, CD4, CD8, CD45, CD49b, CD56, CD62L, NK1.1, Ly6G, Sca1, 및/또는 TCR 감마/델타를 발현하고/하거나;
- ii) C-kit, B220, FoxP3, 및/또는 TCR 알파/베타를 발현하지 않으며;

선택적으로 상기 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 세포는 CD3+매우 밝음 및/또는 CD45+어두움 및/또는 CD56+인 것을 특징으로 하는, NKT 세포의 단리된 집단.

**청구항 40**

대상체에서 암, 자가면역 질환, 또는 감염성 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 글루코코르티코이드로서, 상기 방법은 글루코코르티코이드를 대상체에게 텍사메타손 염기의 약 6 - 45 mg/kg 인간 등가 용량 (HED)과 동등한 용량으로 투여하는 것을 포함하고,

상기 글루코코르티코이드는 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 세포가:

- i) CD3, CD4, CD8, CD45, CD49b, CD56, CD62L, NK1.1, Ly6G, Sca1, 및/또는 TCR 감마/델타를 발현하고/하거나;
- ii) C-kit, B220, FoxP3, 및/또는 TCR 알파/베타를 발현하지 않는 것을 특징으로 하는 NKT 세포의 집단을 유도하는, 글루코코르티코이드.

**발명의 설명**

**기술분야**

[0001] 본 개시내용은 림프구 및 면역 세포의 신규 집단, 이들을 생성하는 방법, 및 질환 치료에서의 이의 용도에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 개시내용은 고용량 글루코코르티코이드 및 글루코코르티코이드 수용체 작용제를 사용하여 자연 살해 T 세포 (NKT 세포), T 세포, 및 수지상 세포의 신규 집단을 생산하는 방법에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 본 저자들은 이전에 고농도의 글루코코르티코이드가 적응 T 세포 요법과 같은 세포 면역 요법의 효능을 향상시키기 위해 환자를 조절하는 데 사용될 수 있음을 발견했고; 국제 특허 출원 PCT/US2018/025517 (WO2018/183927로 공개됨)에 기재되어 있다. 해당 출원에서, 저자는 화학 요법 및 방사선 매개 전처리와 관련된 독성에 주목했으며, 이는 비장의 세포성을 비선택적으로 파괴하는 것으로 믿어진다. 저자는 세포 면역 요법을 받는 암 환자에게 혜택을 주기 위해 글루코코르티코이드 (스테로이드의 하위 분류) 및 다른 비독성 림프구 감소제를 급성 용량으로 제공했다.

[0003] 국제 특허 출원 PCT/US2019/054395에서 본 저자들은 또한 다른 세포의 세포 수에 실질적으로 영향을 미치지 않으면서 말초 혈액 림프구의 림프 고갈을 유발하기 위해 고농도의 글루코코르티코이드의 사용을 기술하였다. 해당 출원에서, 저자는 고농도의 글루코코르티코이드가 예를 들어 당뇨병 자가면역을 담당하는 섬 특이적 자가반응성 T 세포를 포함하는 말초 혈액 림프구를 고갈시킬 수 있지만 호중구, 혈소판, 적혈구 및 줄기 세포 (HSC 및 MSC 모두)는 보존한다고 보고했다. 저자는 화학요법에 필적하는 효능으로 안전한 면역학적 재설정을 수행할 수 있는 비골수과과 요법으로 글루코코르티코이드를 제공했다.

[0004] - - -

[0005] 세포독성 화학요법 사용을 줄이는 것이 국립암연구소의 최우선 목표이다. 종종 고형 종양이라고 불리는 암종은 전체 암의 80-90%를 차지하지만 새로운 암 치료법 개발로 표적화하기 어려운 것으로 입증되었다. 키메라 항원 수용체 (CAR) T-세포 요법은 CD-19 발현 B-세포 급성 림프구성 백혈병의 치료에서 놀라운 성공을 보여주었다. 그러나, 고형 종양에 대한 CAR T 세포 요법을 제한하는 많은 장애물이 있다: 종양으로의 비효율적인 트래피킹과 고형 종양의 면역억제성 미세 환경은 T 세포 효능을 제한한다. 또한, CAR T 요법은 사이토카인 방출 증후군 (CRS), 신경부종, 및 이식편대숙주병 (GvHD)을 비롯한 심각한 부작용과 관련이 있다.

[0006] 자연 살해 T 세포 (NKT)는 T 세포와 자연 살해 (NK) 세포의 특성을 공유하는 이중성 T 세포 그룹이다. 기존의 T 세포와 달리 NKT는 흉선에서 나올 때 기능적으로 성숙하고, 빠른 사이토카인 생산을 위해 프라이밍된다. NKT는 CD1d 발현 암세포 및 종양 미세환경 대식세포를 직접 죽이고, IFN감마 및 IL-4와 같은 면역 활성화 사이토카인을 빠르게 생성 및 방출하며, 수지상 세포 (DC), NK 세포, 및 B 및 T 림프구와 같은 다른 면역 세포를 활성화할 수 있다. 임상적으로, 불변 NKT (iNKT)는 '자가 배양 활성화 iNKT'의 주사, 알파 Gal Cer (NKT 활성화제) 로딩된 수지상 세포 또는 단핵구를 투여하여 내인성 NKT를 활성화하거나, 알파 Gal Cer의 합성 유사체인 KRN7000과 같은 NKT 활성화제 항체 또는 리간드를 투여함으로써 다양한 상이한 암에 대해 사용될 수 있다.

[0007] 그러나, iNKT 생성을 유도하는 데 사용되는 이러한 방법 중 어느 것도 암 환자에게 효과적인 것으로 입증되지 않았다; iNKT 수준은 암 환자에서 감소했으며 임상 시험은 실망스러웠다. iNKT 수준은 노인에서도 유사하게 낮다 (Tarazona *et al*, 2003, 그 전체가 본원에 참고로 포함됨). 흑색종에서 '자가 배양 활성화 NKT'의 사용은 9

명의 환자 중 3명에서 효과적이었으며, 결과는 중앙 침윤 NKT의 수와 직접 관련이 있었다 (Wolf *et al*, 2018 및 Nair *et al*, 2017, 그 전체가 본원에 참고로 포함됨). 그러나, 이 접근 방식은 암 환자의 NKT 수가 적고, IFN 감마 1형과 중앙 촉진 IL-4 2형 사이를 이동하는 iNKT의 감소성으로 인해 제한되었다.

[0008] 암 치료에서, 키나제 억제제 (KI)는 기존의 세포독성 화학요법에 비해 내약성이 우수하다. 그러나, 피로, 고혈압, 발진, 상처 치유 장애, 골수 억제, 및 실사, 갑상선 기능, 뼈 대사, 선형 성장, 생식선 기능, 태아 발달, 부신 기능, 및 포도당 대사의 이상을 포함하는 상당한 독성이 키나제 억제제와 여전히 연관되어 있다. 많은 환자들이 KI의 독성 때문에 용량 감량이 필요하며, 이는 만성적으로 복용해야 한다 (Lodisch *et al*, 2013, 그 전체가 본원에 참고로 포함됨). 또한, KI에 대한 내성은 일반적이며 치료에 따라 시간에 따라 달라진다 (Bhullar 2018, 그 전체가 본원에 참고로 포함됨).

[0009] 암 치료와 관련된 독성을 줄이려는 노력에도 불구하고, 이러한 독성을 관리하기 위한 물리적 비용과 의료 비용은 여전히 중요한 문제로 남아 있다. 예를 들어, 혈액암 환자의 최대 41%가 이들 약물과 관련된 물리적 및 재정적 독성 때문에 새로운 키나제/프로테아좀 억제제 또는 생물학적 제제 복용을 중단하기로 선택한다 (Mato 2018, Kadri 2017, Mato 2016 및 Barrett 2010, 각각 그 전체가 본원에 참고로 포함됨).

[0010] T 세포는 면역 반응에서 중요한 역할을 하는 일종의 림프구이다. T 세포는 세포 표면에 T 세포 수용체가 있다는 점에서 다른 유형의 림프구와 구별된다. T-세포 수용체 (TCR)는 주요 조직적합성 복합체 (MHC) 분자에 결합된 항원 단편을 인식하는 역할을 하며 두 개의 서로 다른 단백질 사슬의 이중이량체이다. 인간에서 T 세포의 95%에서 TCR은 알파 ( $\alpha$ ) 사슬 및 베타 ( $\beta$ ) 사슬 (각각, TRA 및 TRB에 의해 암호화됨)로 구성되는 반면, T 세포의 5%에서 TCR은 감마 및 델타 ( $\gamma/\delta$ ) 사슬 (각각, TRG 및 TRD에 의해 암호화됨)로 구성된다. 이 비율은 병에 걸린 상태 (예를 들어 백혈병)에서 달라진다.

[0011] MHC-제한된 알파 베타 T 세포와 대조적으로, 감마 델타 T 세포는 활성화를 위해 항원 처리 및 펩티드 에피토프의 주요 조직적합성 복합체 (MHC) 제시가 필요하지 않지만, 일부는 MHC 클래스 Ib 분자를 인식한다. 일부 감마 델타 T 세포는 감염 또는 중앙 형성으로 인한 세포 스트레스의 마커를 인식한다. 감마 델타 T 세포는 지질 항원을 인식하는 역할을 하는 것으로 여겨진다.

[0012] 감마 델타 T 세포는 사이토카인 (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-17) 및 케모카인 (RANTES, IP-10, 림포타틴)의 생성에 의한 감염/형질전환된 세포의 인식, 감염 또는 형질전환된 표적 세포 (피포린, 그랜자임, TRAIL)의 세포 용해, 및 다른 세포와의 상호작용 후 광범위한 기능적 감소성을 나타낸다. 감마 델타 T 세포는 MHC-비제한된 방식으로 다양한 암을 인식 및 용해할 수 있고, 감염성 질환에서 보호 기능을 갖고, 다양한 감염성 질환의 진행 및 예후와 관련이 있는 것으로 나타났다 (Gogoi *et al*, 2013; Pauza *et al*, 2018; Zheng *et al*, 2012; Dong *et al*, 2018; Zhao *et al* 2018; 모두 그 전체가 본원에 참고로 포함됨). 일부 감마 델타 T 세포는 또한 상황에 따라 항원 제시 세포로 작용할 수도 있다 (Himoudi *et al*, 2012). 따라서 감마 델타 T 세포는 면역 요법 개발에서 상당한 관심을 받고 있다.

[0013] 수지상 세포는 골수 유래 백혈구이며, 포유동물 면역계의 가장 강력한 항원 제시 세포이다. 수지상 세포는 흔히 통상적인 수지상 세포 (cDC) 및 형질세포양 수지상 세포 (pDC) 서브셋으로 분류된다. 수지상 세포는 주로 "미성숙" 및 "성숙"의 두 가지 기본 기능 상태로 존재한다. 수지상 세포의 활성화 (성숙) 대사, 세포 및 유전자 전사 프로그램을 켜서 DC가 말초 조직에서 T 림프구 활성화 항원 제시가 발생할 수 있는, 2차 림프 기관의 T 의존 영역으로 이동할 수 있도록 한다 (Patente *et al*, 2018; 그 전체가 여기에 참고로 포함됨).

[0014] 수지상 세포의 주요 기능은 항원 물질을 처리하고 이를 세포 표면에 T 세포에 제시하여 적응 면역 반응을 시작하는 것이다. 수지상 세포는 또한 병원체 특이적 효과기 T 세포 분화 및 활성화를 촉진하는 극성화 사이토카인을 생성하고, 조절 T 세포의 분화를 유도하는 관용원성 사이토카인을 분비함으로써 자가 관용을 촉진할 수 있다. 이러한 면역 조절 기능의 관점에서, 수지상 세포는 암, 자가면역 질환 및 감염을 포함한 상태의 치료를 위한 면역요법 개발에서 상당한 관심을 갖고 있다. 예를 들어, CD11b 양성 수지상 세포는 인플루엔자 A (H1N1) 감염, 및 호흡기 세포융합 바이러스의 중증도 감소, 또는 보호와 관련이 있다 (Lee *et al*, 2018; Malloy *et al*, 2017; 모두 그 전체가 여기에 참고로 포함됨).

[0015] - - -

[0016] 코로나바이러스 질환 2019 (COVID-19)는 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2 (SARS-CoV-2)에 의해 유발되는 감염병이다. 대부분의 경우 가벼운 증상 (발열, 기침 및 숨가쁨을 포함할 수 있음)이 나타나지만, 일부는 바이러스성 폐렴 및 다기관 부전으로 진행된다. COVID-19 발병은 2020년 3월 세계보건기구 (WHO)의 팬데믹이

선언됐다. 2020년 4월 기준으로, 전 세계적으로 확인된 사례 수가 100만 명을 넘어섰고, 그로 인해 50,000명 이상이 사망했다. 2020년 4월 기준으로, COVID-19에 대한 백신이나 특정 항바이러스 치료제는 존재하지 않으며, 질환 관리는 증상 치료 및 지지 요법에 중점을 두고 있다.

[0017] - - -

[0018] 현재 이용 가능한 치료법보다 더 안전하고 더 적은 독성 및/또는 더 큰 효능과 관련된 암, 자가면역 장애, 및 감염성 (미생물이라고도 함) 질환에 대한 추가 치료에 대한 필요성이 존재한다. 더 간단하고 독성이 적으며 비용이 덜 드는 치료가 필요하다.

**발명의 내용**

[0019] 본 발명은 고용량의 글루코코르티코이드가 많은 유형의 말초혈액 림프구의 림프고갈을 유발하는 작용을 하지만, 자연 살해 T (NKT) 세포의 신규 집단의 생산/활성화/동원을 유도한다는 놀라운 발견에 기초한다. 알려진 NKT 세포의 특성을 제시하는 것 외에도, 이 NKT 세포의 신규 집단은 암세포를 직접 삼킬 수 있으므로 고형암에 대한 치료제로서 고농도의 글루코코르티코이드의 가능성을 확장한다.

[0020] 본 저자들은 또한 고용량 투여 후, 글루코코르티코이드 분자가 ICAM3와 같은 세포간 접착 분자에 결합하고 차단할 수 있음을 발견했다. 결합은 협력적이며 최대 26개의 분자가 ICAM3의 첫 번째 Ig 도메인에 결합한다. ICAM3는 림프구, 단핵구 및 호중구와 같은 세포뿐만 아니라 흑색종 및 골육종과 같은 암세포 유형에서 상당한 수준으로 발현된다.

[0021] 따라서, 제1 양태에서, 본 발명은 자연 살해 T 세포 (NKT 세포)의 집단을 생산하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조절제 (텍사메타손과 같은 글루코코르티코이드일 수 있음)를 텍사메타손 염기의 대략 적어도 6 mg/kg 인간 등가 용량 (HED)과 동등한 용량으로 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 상기 글루코코르티코이드는 대상체에서 NKT 세포의 집단을 유도한다. 본 발명의 NKT 세포는 마커 발현의 신규 패턴을 나타낸다. 일부 구현예에서, NKT 세포의 집단은 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 세포가 CD3, CD4, CD8, CD45, CD49b, CD56, CD62L, NK1.1, Ly6G, Sca1, 및/또는 TCR 감마/델타를 발현하고/하거나; C-kit, B220, FoxP3, 및/또는 TCR 알파/베타를 발현하지 않는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 상기 NKT 세포는 CD3, CD4, CD45, CD49b, CD56, CD62L, NK1.1, Ly6G, 및 Sca1을 발현한다. 일부 구현예에서, 상기 NKT 세포는 CD3, CD4, CD45, CD56, CD62L, NK1.1, Ly6G, 및 Sca1을 발현한다. 일부 구현예에서, 상기 NKT 세포는 CD3, CD4, CD45, CD49b, CD62L, NK1.1, Ly6G, 및 Sca1을 발현한다. 일부 구현예에서, 상기 NKT 세포는 CD3, CD4, CD45, CD56, CD62L, NK1.1, 및 Ly6G를 발현한다. 일부 구현예에서, 상기 NKT 세포는 CD3, CD4, CD45, CD49b, CD62L, NK1.1, Ly6G, 및 Sca1을 발현한다. 일부 구현예에서, 상기 NKT 세포는 CD3, CD4, CD45, CD56, CD62L, NK1.1, Ly6G, 및/또는 TCR 감마/델타 발현하고/하거나; C-kit, B220, FoxP3, 및/또는 TCR 알파/베타를 발현하지 않는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, NKT 세포의 집단은 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 세포가 CD3, CD4, CD8, CD45, CD49b, CD56, CD62L, NK1.1, Ly6G, 및/또는 TCR 감마/델타를 발현하고/하거나; C-kit, B220, FoxP3, 및/또는 TCR 알파/베타를 발현하지 않는다. 일부 구현예에서, 상기 NKT 세포는 Sca1을 발현하지 않는다. 상기 NKT 세포는 CD8을 발현할 수 있다. 상기 NKT 세포는 CD8을 발현할 수 있다. 상기 NKT 세포는 CD4를 발현할 수 있다. 상기 NKT 세포는 CD4를 발현할 수 있다. 상기 NKT 세포는 CD4 및 CD8을 발현할 수 있고/거나; Ly6G를 발현할 수 있다.

[0022] 일부 바람직한 구현예에서 본 개시내용의 NKT 세포는 CD3, CD45, 및/또는 CD56을 발현할 수 있다. 일부 이러한 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 CD3+/밝음 또는 CD3+/매우 밝음, 및/또는 CD45+/어두움, 및/또는 CD56+일 수 있다.

[0023] NKT 세포는 다음과 같이 설명될 수 있다

[0024] • CD4+/매우 밝음;

[0025] • CD8+/어두움;

[0026] • CD3+/매우 밝음;

- [0027] • CD45+/어두움;
- [0028] • Sca1+/매우 밝음;
- [0029] • CD44+/-;
- [0030] • CD69+/-;
- [0031] • CD25+/-;
- [0032] • TCR 감마 델타+; 및/또는
- [0033] • CDd49b+ 또는 CD56+/밝음.
- [0034] NKT 세포는 나이브 대상체에서 이러한 특성을 갖는 것으로 기술될 수 있다. NKT 세포는 중앙/암성 또는 자가면역 상태에서 이러한 특성을 갖는 것으로 기술될 수 있다.
- [0035] 세포 마커의 발현 수준은 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조절제와 접촉되지 않은 공통 공급원으로부터 유래된 참조 NKT 세포 집단의 평균 발현 수준과 관련하여 결정할 수 있다. 마커의 발현은 예를 들어 본원에 기술된 장비, 시약 및/또는 조건 (단독 또는 조합으로 취함)을 사용하여 수행되는 유세포 분석에 의해 측정될 수 있다. 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조절제는 글루코코르티코이드일 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손, 히드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니손, 프레드니솔론, 프레드닐리텐, 코르티손, 부데소니드, 베타메타손, 플루메타손 및 베클로메타손으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0036] 바람직한 구현예에서, 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손, 베타메타손, 및 메틸프레드니손 (바람직하게는 텍사메타손 또는 베타메타손)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0037] 일부 구현예에서, 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손 염기, 텍사메타손 소듐 포스페이트, 텍사메타손 헤미숙시네이트, 텍사메타손 나트륨 숙시네이트, 텍사메타손 숙시네이트, 텍사메타손 이소니코티네이트, 텍사메타손-21-아세테이트, 텍사메타손 포스페이트, 텍사메타손-21-포스페이트, 텍사메타손 테부테이트, 텍사메타손-17-발레레이트, 텍사메타손 아세테이트 일수화물, 텍사메타손 피발레이트, 텍사메타손 팔미테이트, 텍사메타손-21-팔미테이트, 텍사메타손 디프로피오네이트, 텍사메타손 프로피오네이트, 텍사메타손 아세테이트 무수물, 텍사메타손-21-페닐프로피오네이트, 텍사메타손-21-셀포벤조에이트, 텍사메타손 헤모-셀페이트, 텍사메타손 셀페이트, 텍사메타손 벨록실, 텍사메타손산, 텍사메타손 아세푸레이트, 텍사메타손 카르복시미드, 텍사메타손 시페실레이트, 텍사메타손 21-포스페이트 이나트륨염, 텍사메타손 메실레이트, 텍사메타손 리놀레이트, 텍사메타손 글루코시드, 텍사메타손 글루쿠로니드, 텍사메타손 요오드아세테이트, 텍사메타손 옥세타논, 카르복시메틸티오-텍사메타손, 텍사메타손비스에톡시, 텍사메타손 에폭시드, 텍사메타손리놀레레이트, 텍사메타손 메틸오르조발레레이트, 텍사메타손 스페르민, 6-히드록시 텍사메타손, 텍사메타손 트리부틸아세테이트, 텍사메타손 아스파르트산, 텍사메타손 갈락토피라노스, 텍사메타손 염산염, 히드록시 텍사메타손, 카르복시 텍사메타손, 데스옥시 텍사메타손, 텍사메타손 부타존, 텍사메타손 시클로텍스트린, 디히드로 텍사메타손, 옥소 텍사메타손, 프로피오닐옥시 텍사메타손, 텍사메타손 갈락토다이, 텍사메타손 이소니코티네이트, 텍사메타손 인산수소나트륨, 텍사메타손 알데하이드, 텍사메타손 피블레이트, 텍사메타손 트리데실레이트, 텍사메타손 크로토네이트, 텍사메타손 메탄술포네이트, 텍사메타손 부틸아세테이트, 데히드로 텍사메타손, 텍사메타손 이소티오시아나토에틸 티오에테르, 텍사메타손 브로모아세테이트, 텍사메타손 헤미글루타레이트, 데옥시 텍사메타손, 텍사메타손 클로람부실레이트, 텍사메타손 펠팔라네이트, 포르말옥시 텍사메타손, 텍사메타손 부티레이트, 텍사메타손 라우레이트, 텍사메타손 아세테이트, 및 텍사메타손 형태를 함유하는 임의의 조합 치료로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0038] 일부 구현예에서, 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손 소듐 포스페이트인, 텍사메타손이다.
- [0039] 본 발명의 방법은 특정 글루코코르티코이드 용량의 투여를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 글루코코르티코이드는 다음과 대략 동등한 용량으로 투여된다:
- [0040] • 텍사메타손 염기의 6-12 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);

- [0041] • 텍사메타손 염기의 적어도 6 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
- [0042] • 텍사메타손 염기의 적어도 12 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
- [0043] • 텍사메타손 염기의 적어도 15 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
- [0044] • 텍사메타손 염기의 적어도 18 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
- [0045] • 텍사메타손 염기의 적어도 21 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
- [0046] • 텍사메타손 염기의 적어도 24 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
- [0047] • 텍사메타손 염기의 최대 45 mg/kg 인간 등가 용량 (HED).
- [0048] 일부 바람직한 구현예에서, 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손 염기의 대략 적어도 18 mg/kg 인간 등가 용량 (HED)과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 다른 바람직한 구현예에서, 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손 염기의 대략 적어도 15-18 mg/kg 인간 등가 용량 (HED)과 동등한 용량으로 투여된다.
- [0049] 글루코코르티코이드 용량은 mg/kg 값의 범위에서 mg/kg 값을 갖는 텍사메타손의 인간 등가 용량 (HED)으로 정의될 수 있고, 여기서 상기 범위는 상기 i) 내지 viii)에 제시된 mg/kg 값 중 2개로 제한된다. 예를 들어, 상기 글루코코르티코이드 용량은 6-45 mg/kg의 텍사메타손 HED로 정의될 수 있다. 다른 예에서, 상기 글루코코르티코이드 용량은 12-24 mg/kg의 텍사메타손 HED로 정의될 수 있다.
- [0050] 글루코코르티코이드는 단일 급성 용량으로 투여하거나, 약 72시간 동안 총 용량으로 투여할 수 있다. 더욱이, 상기 방법은 글루코코르티코이드의 1회 이상의 추가 용량을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 1회 이상의 추가 용량이 투여된다: 선행 글루코코르티코이드 투여 후 24시간 내지 120시간; 선행 글루코코르티코이드 투여 후 24시간 내지 48시간; 선행 글루코코르티코이드 투여 후 72시간 내지 120시간; 첫 번째 글루코코르티코이드 투여 후 24, 48, 72, 96, 120, 144 또는 168시간마다; 첫 번째 글루코코르티코이드 투여 후 매주 1회; 첫 번째 글루코코르티코이드 투여 후 매 2주에 1회; 첫 번째 글루코코르티코이드 투여 후 매월 1회; 또는 첫 번째 글루코코르티코이드 투여 후 매주 2회.
- [0051] 본 발명은 NKT 세포 활성화를 위한 단계를 포함할 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 상기 방법은 NKT 세포 활성화제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 상기 NKT 세포 활성화제는 알파 GalCer, 셀파티드, 또는 NKT-활성화 항체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 NKT 세포 활성화제는 알파 GalCer 로딩된 수지상 세포 또는 단핵구일 수 있다. 상기 NKT 세포 활성화제는 글루코코르티코이드 투여 후 1-48시간 이내에 또는 약 1-48시간에 투여될 수 있다. 상기 NKT 세포 활성화제는 글루코코르티코이드 투여 후 48시간 이내 또는 약 48시간 전후에 투여할 수 있다.
- [0052] 일부 구현예에서, 대상체는 포유류, 예를 들어 인간이다.
- [0053] 대상체는 암, 자가면역 질환, 또는 감염성 질환 (미생물 질환이라고도 함)을 갖거나 앓는 것으로 의심되거나 의심될 수 있다 (또는 진단된 적이 있음). 암은 고형 종양일 수 있다. 대안적으로, 상기 암은 림프종, 바람직하게는 B 세포 림프종 또는 T 세포 림프종일 수 있다. 일부 바람직한 구현예에서, 상기 암은 비호지킨 림프종일 수 있다.
- [0054] 암은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다: 편평세포암 (예를 들어 상피편평세포암); 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 선암종 및 폐의 편평암종을 포함하는 폐암; 복막암; 간세포암; 위장관암을 포함하는, 위 또는 복부암; 췌장암; 교모세포종; 자궁경부암; 난소암; 간암; 방광암; 간종양; 유방암; 대장암; 직장암; 결장직장암; 자궁내막암 또는 자궁암; 침샘암종; 신장 또는 신장암; 전립선암; 외음부암; 갑상선암; 간암종; 향문암종; 음경암종; 및 두경부암.
- [0055] 본 발명의 NKT 세포는 종양 침윤을 통해 암을 치료할 수 있다. 본 발명의 NKT 세포는 면역 활성화 사이토카인의 방출을 통해 암을 치료할 수 있다. 본 발명의 NKT 세포는 암을 치료할 수 있고 암 세포를 삼켜 죽일 수 있다. 본 발명의 NKT 세포는 종양 내로 다른 면역 세포의 침윤을 촉진함으로써 암을 치료할 수 있다. 본 발명의 NKT 세포는 CD1d-유도된 세포자멸사를 통해 암을 치료할 수 있다. 본 발명의 NKT 세포는 종양 괴사를 통해 암을 치료할 수 있다. 본 발명의 NKT 세포는 본 발명의 NKT 세포 상의 감마-델타 T 세포 수용체의 발현을 통해 종양 세

포에 의해 생성된 높은 수준의 인산항원을 인식함으로써 암을 치료할 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 NKT 세포를 유도 또는 투여하여 종양 피사를 유발하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 NKT 세포를 유도 또는 투여함으로써 암 세포의 CD1d-유도된 세포자멸사를 유발하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 NKT 세포를 사용하여 암세포를 삼키고/거나 사멸시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 NKT 세포 상의 NK 수용체(들)를 통해 암세포를 인식하고 사멸시키는 암 세포 인산항원에 의한 감마-델타 발현 NKT 세포의 활성화 방법을 제공한다.

[0056] 대상체가 자가면역 질환을 갖거나, 갖는 것으로 의심되는 (또는 진단된 적이 있는) 구현예에서, 상기 자가면역 질환은 다발성 경화증, 전신 경화증, 근위축성 측삭 경화증, 제1형 진성 당뇨병 (T1D), 경피증, 천포창, 또는 루푸스일 수 있다. 대상체가 감염성 질환을 갖고 있거나, 갖는 것으로 의심되는 (또는 진단된 적이 있는) 구현예에서, 상기 감염성 질환은 HIV, 헤르페스, 간염 또는 인유두종 바이러스일 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 감염병은 HIV이다. 일부 바람직한 구현예에서, 상기 감염병은 COVID-19 (코로나바이러스 2019; 중증급성호흡기 증후군 코로나바이러스 2, SARS-CoV-2에 의해 유발된 질환)일 수 있다.

[0057] 본 발명의 방법은 단리 및/또는 확장 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 방법은 대상체로부터 또는 대상체로부터 유래된 샘플로부터 NKT 세포 집단을 단리하는 단계를 포함할 수 있다. 선택적으로, 단리 단계는 글루코코르티코이드 투여 후 적어도 48시간 후; 글루코코르티코이드 투여 후 48시간에서 13일 사이; 또는 글루코코르티코이드 투여 후 6시간에서 48시간 사이에 수행될 수 있다. 일부 구현예 (예를 들어, 대상체가 암, 감염성 질환 또는 미생물 질환, 또는 자가면역 질환을 갖는 구현예)에서, NKT 세포를 단리하는 단계는 글루코코르티코이드 투여 후 3시간 이내에, 바람직하게는 글루코코르티코이드 투여 후 1시간 이내에 수행될 수 있다. 샘플은 혈액, 혈장, 중앙 생검 또는 외과적으로 제거된 종양, 골수, 간, 비장 생검, 및 지방 또는 지방 조직으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 단리된 NKT 세포를 확장하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 분리된 NKT 세포를 NKT 세포 활성화제로 활성화하는 단계를 포함한다. 상기 NKT 세포 활성화제는 사이토카인, 케모카인, 성장 인자, 및/또는 알파 GalCer (알파-갈락토실세라마이드; α-GalCer) 셀파티드 (3-O-셀포갈락토실세라마이드; SM4; 황산화 갈락토세레브로시드)와 같은 NKT 조절제일 수 있다.

[0058] 본 발명의 단리된 NKT 세포는 예를 들어 세포를 핵산으로 형질감염시킴으로써 추가로 조작될 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 상기 방법은 단백질을 암호화하는 핵산을 단리된 NKT 세포에 도입하는 단계, 및 상기 단백질의 발현을 촉진하는 조건하에 세포를 배양하는 단계를 추가로 포함한다. 상기 단백질은 T-세포 수용체 (TCR), 키메라 항원 수용체 (CAR), 스플릿, 유니버설 및 프로그램 가능한 CAR (SUPRA-CAR) 중 하나 이상일 수 있다. 상기 CAR 및/또는 TCR은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다: CD19, CD20, CD22, GD2, CD133, EGFR, GPC3, CEA, MUC1, 메소텔린, IL-13R, PSMA, ROR1, CAIX, Her2.

[0059] 본 발명의 NKT 세포는 의약에서 용도를 찾는다. 예를 들어, 본 발명의 단리된 NKT 세포는 의학적으로, 예를 들어 대상체에서 암, 자가면역 질환, 또는 감염성 질환 (미생물 질환으로도 불림)의 치료에 사용될 수 있다. 이들 구현예에서, 상기 방법은 본원에 개시된 방법을 통해 단리된 NKT 세포의 치료 유효량을 상기 언급된 질환 중 하나를 앓고 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 분리된 NKT 세포가 투여된 대상체는 NKT 세포가 분리된 동일한 대상체이다. 대안적으로, 분리된 NKT 세포가 투여된 대상체는 NKT 세포가 분리된 대상체와 상이하다.

[0060] NKT 세포는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 방법에 의해 대상체에 투여된다: 정맥 내 주사, 복강 내 주사, 림프 내 주사, 척추강 내 주사, 뇌척수액 (CSF) 내 주사, 중앙 내 직접 주사, 및 고형 종양 위 또는 근처에 쥬.

[0061] 본 발명은 또한 본원에 개시된 치료 방법에 사용하기 위한 약제의 제조에서 글루코코르티코이드의 용도로 확장된다.

[0062] 본 발명은 NKT 세포의 집단을 유도하기 위한 텍사메타손 또는 다른 글루코코르티코이드의 사용으로 추가로 확장되며, 여기서 NKT 세포의 집단은 진술 101-148 중 어느 하나에 따른 방법에 의해 유도된다.

[0063] 본 발명은 NKT 세포의 집단을 동원하기 위한 텍사메타손 또는 다른 글루코코르티코이드의 사용으로 추가로 확장되며, 여기서 NKT 세포의 집단은 진술 101-148 중 어느 하나에 따른 방법에 의해 동원된다.

[0064] 또한, 본 발명의 NKT 세포로부터 유래된 유도 만능 줄기 세포가 제공된다. 따라서, 한 양태에서, 본 발명은 유도 만능 줄기 세포 (iPSC)를 생산하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 iPSC를 생산하기 위해 본원에 개시된 방법

에 의해 단리된 NKT 세포를 재프로그래밍하는 것을 포함한다. 상기 재프로그래밍은 Oct3/4, Klf4, Sox2, 및 C-myc를 암호화하는 하나 이상의 핵산을 NKT 세포에 도입하는 것을 포함할 수 있다. 상기 핵산은 DNA (예를 들어 DNA 발현 카세트) 또는 RNA 분자일 수 있다. 상기 재프로그래밍은 다음 중 하나 이상을 암호화하는 하나 이상의 발현 카세트를 NKT 세포 내로 도입하는 것을 추가로 포함할 수 있다: Sox1, Sox3, Sox15, Klf1, Klf2, Klf5, L-myc, N-myc, Nanog, 및/또는 LIN28. 상기 재프로그래밍은 Sox1, Sox3, Sox15, Klf1, Klf2, Klf5, L-myc, N-myc, Nanog, 및/또는 LIN28 암호화 mRNA 중 하나 이상을 카세트를 NKT 세포 내로 도입하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 그런 다음 상기 iPSC는 예를 들어 NKT 세포로 또는 NKT 세포 계통으로 분화하도록 유도될 수 있다.

[0065] 본 발명은 또한 본원에 개시된 방법에 의해 생산되는 단리된 자연 살해 T 세포 (NKT 세포) 또는 자연 살해 T 세포 (NKT 세포)의 집단을 제공한다. 이와 관련하여, 본 발명의 NKT 세포는 이들의 발현 프로파일(들)에 의해 정의될 수 있으며, 이는 본원의 다른 곳에서 기술된 바와 같을 수 있다. 예를 들어, 본 발명은 세포는 CD3를 발현하고 임의로 CD4, CD8, CD45, CD49b, CD56, CD62L, NK1.1, Ly6G, Sca1, 및/또는 TCR 감마/델타 중 하나 이상을 발현하고/하거나; C-kit, B220, FoxP3, 및/또는 TCR 알파/베타를 발현하지 않는 것을 특징으로 하는 단리된 자연 살해 T 세포 (NKT 세포)를 제공한다. 단리된 자연 살해 T 세포 (NKT 세포)는 질환이 없는 대상체로부터 유래할 수 있다.

[0066] NKT 세포 또는 그 전구체는 대상체로부터 단리될 수 있고, 상기 NKT 세포 또는 NKT 세포의 전구체는 단리 전 생체 내에서 또는 단리 후 시험관 내에서 고용량 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조절제와 접촉되었고, 여기서 CD3 발현 수준은 대상체로부터의 참조 NKT 세포 집단에서 CD3 발현의 평균 수준보다 적어도 2배 더 높다. NKT 세포 또는 그 전구체는 대상체로부터 단리되었을 수 있으며, 상기 NKT 세포 또는 NKT 세포의 전구체는 단리 전 생체 내에서 또는 단리 후 시험관 내에서 고용량 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조절제와 접촉되었고, 여기서 CD3 발현 수준은 GR 조절제 또는 ICAM3 조절제와 접촉되지 않은 대상체로부터의 참조 NKT 세포 집단에서 CD3 발현의 평균 수준보다 적어도 2배 더 높다.

[0067] 상기 단리된 NKT 세포 및 상기 참조 NKT 세포의 집단의 CD3 발현 수준은 당업계에 공지된 임의의 방법, 예를 들어 유세포 분석에 의해 측정될 수 있다. (상기 분리된 NKT 세포의 CD3 발현 수준과 상기 참조 NKT 세포 집단의 CD3 발현 수준은 둘 다 동일한 방법을 사용하여 측정되어야 한다.) CD3와 같은 마커의 발현 수준을 측정하기 위해 유세포 분석이 사용되는 경우, 본원에 기술된 장비, 시약 및/또는 조건은 당업계에 공지된 임의의 방법 및 프로토콜과 함께 사용될 수 있다.

[0068] 본 발명의 단리된 NKT 세포는 참조 NKT 세포 집단에서 CD3 발현의 평균 수준보다 적어도 3배, 적어도 4배, 또는 적어도 5배 더 높은 CD3 발현 수준을 나타낼 수 있다. 참조 NKT 세포의 집단은 글루코코르티코이드에 노출되기 전에 동일한 대상체로부터 얻어졌을 수 있다.

[0069] 본 발명은 또한 자연 살해 T 세포 (NKT 세포)의 단리된 집단을 제공한다. NKT 세포의 단리된 집단은 이들의 발현 프로파일(들)에 의해 정의될 수 있으며, 이는 다른 곳에서 기술된 바와 같을 수 있다. 예를 들어, 자연 살해 T 세포 (NKT 세포)의 단리된 집단은 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 세포는 CD3를 발현하고/하거나, CD4, CD8, CD45, CD49b, CD56, CD62L, NK1.1, Ly6G, Sca1, 및 TCR 감마/델타 중 하나 이상을 발현하고/하거나; C-kit, B220, FoxP3, 및/또는 TCR 알파/베타를 발현하지 않는 것을 특징으로 할 수 있다. 인간에서 상기 NKT 세포는 CD49b 대신에, 또는 이에 추가하여 CD56을 발현할 수 있다. NKT 세포는 Sca1을 발현하지 않을 수 있다. 따라서, NKT 세포는 CD3를 발현하고/하거나 CD4, CD8, CD45, CD49b, CD62L, NK1.1, Ly6G, Sca1, 및 TCR 감마/델타 중 하나 이상을 발현할 수 있다. NKT 세포는 CD3를 발현하고/하거나 CD4, CD8, CD45, CD56, CD62L, NK1.1, Ly6G, Sca1, 및 TCR 감마/델타 중 하나 이상을 발현할 수 있다. NKT 세포는 CD3를 발현하고/하거나 CD4, CD8, CD45, CD56, CD62L, NK1.1, Ly6G, 및 TCR 감마/델타 중 하나 이상을 발현할 수 있다. NKT 세포는 CD3를 발현하고/하거나 CD4, CD8, CD45, CD56, CD62L, NK1.1, Ly6G, 및 TCR 감마/델타 중 하나 이상을 발현할 수 있다. 본 발명은 대상체에서 암, 자가면역 질환 또는 감염성 질환 (미생물 질환이라고도 함)의 치료 방법에 사용하기 위한 글루코코르티코이드를 제공하며, 상기 방법은 텍사메타손의 약 6 - 45 mg/kg 인간 등가 용량 (HED)과 동등한 용량으로 글루코코르티코이드를 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 상기 글루코코르티코이드는 본원에 정의된 바와 같은 본 발명의 NKT 세포의 집단을 유도/활성화/동원시킨다. 예를 들어, 본 발명은 중앙 괴사 유도, NKT 중앙 침윤 유발, 면역 활성화 사이토카인 방출, 중앙 세포 삼킴과 사멸, 중앙 내로의 다른 면역 세포 침윤 촉진 및/또는 암 환자에서 CD1d 유도된 세포자멸사 방법에 사용하기 위한 글루코코르티코이드를 제공하고, 상기 방법은 본원에 정의된 바와 같이 본 발명의 NKT 세포의 집단을 유도하기 위해 글루코코르티코이드를 대상체에게 텍사메타손의 약 6 - 45 mg/kg 인간 등가 용량 (HED)과 동등한 용량으로 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 본 발명은 중앙 괴사 유도, NKT 세포 중앙 침윤 유발, 면역 활성화 사이토카인 방출, 중앙 세포

삼킴과 사멸, 중앙 내로의 다른 면역 세포 침윤 촉진 및/또는 암 환자에서 CD1d 유도된 세포자멸사 방법에 사용하기 위한 글루코코르티코이드를 제공하고, 상기 방법은 본원에 정의된 바와 같이 본 발명의 NKT 세포의 집단을 동원하기 위해 글루코코르티코이드를 대상체에게 텍사메타손의 약 6 - 45 mg/kg 인간 등가 용량 (HED)과 동등한 용량으로 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 본 발명은 바이러스 사멸 유도, NKT 동원 유발, 면역 활성화 사이토카인 방출, 바이러스 감염 세포 삼킴과 사멸, 바이러스 감염 기관 내로의 다른 면역 세포 침윤 촉진 방법에 사용하기 위한 글루코코르티코이드를 제공하고, 상기 방법은 본원에 정의된 바와 같이 본 발명의 NKT 세포의 집단을 유도하기 위해 글루코코르티코이드를 대상체에게 텍사메타손의 약 6 - 45 mg/kg 인간 등가 용량 (HED)과 동등한 용량으로 투여하는 것을 포함한다. 텍사메타손의 HED는 본원에 공개된 값의 범위에서 임의의 값을 취할 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

[0070]

본 개시내용의 원리를 예시하는 구현예 및 실험은 이제 첨부 도면을 참조하여 논의될 것이다:

**도 1.** 급성 고용량 텍사메타손은 마우스 림프구 수를 감소시킨다. 고용량 텍사메타손 (18 mg/kg HED 텍사메타손 포스페이트 (DP)) 6시간, 24시간, 48시간, 7일, 13일, 및 21일 후 전혈구 수 (세포/u1 = CBC에서 얻은 절대 수)로 측정된 절대 림프구 수 (ALC - NK 및 NKT 세포)는 위약에 비해 유의하게 감소했다. 투여 후 6시간 및 48 시간에 거의 완전한 림프절 절제가 관찰되었으며, 표준 Cy/Flu 화학요법 (13 mg/kg HED 시클로포스파미드 및 0.8 mg/kg HED 플루다라빈)으로 달성된 것과 유사한 효과이다.

**도 2.** 급성 고용량 텍사메타손은 마우스 B 림프구 수를 감소시킨다. 고용량 텍사메타손 (18 mg/kg HED DP) 6시간, 24시간, 48시간, 7일, 13일, 및 21일 후 전혈구 수 (세포/u1 = CBC에서 얻은 절대 수)로 측정된 B 림프구 수는 위약에 비해 유의하게 감소했다. B 림프구에 대한 림프절제 효과는 표준 Cy/Flu 화학요법 (13 mg/kg HED 시클로포스파미드 및 0.8 mg/kg HED 플루다라빈)으로 달성된 것과 유사한 효과이다.

**도 3.** 급성 고용량 텍사메타손은 마우스 단핵구 수를 감소시킨다. 고용량 텍사메타손 (18 mg/kg HED DP) 후 6시간, 24시간, 및 48시간 전혈구 수 (세포/u1 = CBC에서 얻은 절대 수)로 측정된 단핵구 수는 위약에 비해 유의하게 감소했다. 단핵구에 대한 절제 효과는 표준 Cy/Flu 화학요법 (13 mg/kg HED 시클로포스파미드 및 0.8 mg/kg HED 플루다라빈)에 의해 달성된 것보다 우수하다.

급성 고용량 텍사메타손은 마우스 호중구 수를 감소시킨다. 고용량 텍사메타손 (18 mg/kg HED DP) 후 6시간, 24시간, 및 48시간 전혈구 수 (세포/u1 = CBC에서 얻은 절대 수)로 측정된 호중구 수는 위약에 비해 유의하게 감소했다.

**도 5.** 급성 고용량 텍사메타손은 마우스 혈소판을 보존한다. 급성 고용량 텍사메타손 (18mg/kg HED DP)은 전혈구 수 (세포/u1 = CBC에서 얻은 절대 수)로 측정된 혈소판 수에 영향을 미치지 않는다. 따라서 급성 고용량 텍사메타손은 수혈의 필요성을 없애고, 화학요법 요법에 대한 더 안전하고 독성이 없는 대안을 제공한다.

**도 6.** 급성 고용량 텍사메타손은 조혈모세포를 보존한다. 위약 또는 급성 고용량 텍사메타손으로 처리한 나이브 마우스에서 6시간 내지 35일 사이 시점에 측정된 살아있는 조혈모세포의 수를 나타낸다. 급성 고용량 텍사메타손 (18 mg/kg HED DP)은 살아있는 조혈 줄기 세포의 수를 유의하게 변화시키지 않는다. 따라서, 급성 고용량 텍사메타손으로 대표되는 비골수과괴 요법은 면역 재설정 후 조혈 회복을 위해 줄기 세포를 수혈할 필요를 제거할 수 있다.

**도 7.** 급성 고용량 텍사메타손은 NKT 상향조절 (도 7) 및 NKT 세포의 신규 집단 (AVM-NKT) 생성을 유도한다. 고용량 텍사메타손 (18 X mg/kg HED DP) 후 6시간, 및 24시간에 전혈구 수 (세포/u1 = CBC에서 얻은 절대 수)로 측정된 총 NKT 세포 수는 위약에 비해 감소했다. 놀랍게도, 고용량 텍사메타손 48시간 후 전혈구 수로 측정된 총 NKT 세포 수가 증가한 다음, 고용량 텍사메타손 치료 후 약 13일까지 점진적으로 감소한다. 표준 Cy/Flu 화학요법 (13 mg/kg HED 시클로포스파미드 및 0.8 mg/kg HED 플루다라빈)의 투여로 NKT 세포 수에서 이러한 증가는 치료 후 48시간에 관찰되지 않는다.

**도 8.** 고용량 텍사메타손 치료 후, 말초 혈액에서 2개의 NKT 집단을 확인할 수 있다. 급성 고용량 텍사메타손 후 유세포 분석에 의한 말초 혈액을 조사하여 2개의 NKT 세포 집단을 확인했다: 이전에 기술된 NKT 세포에 상응하는 CD3medCD49b+ (인간의 CD56)로 정의된 NKT 세포 (중앙 직사각형 게이트); 및, CD3highCD49b+로 정의된 NKT 세포의 신규 집단 (인간의 CD56; AVM-NKT 세포; 중앙 오른쪽 직사각형 게이트). AVM-NKT 세포는 AVM-NKT보다 1/2에서 1 로그 낮은 평균 형광 강도 (MFI)로 CD3를 발현하는 알려진 NKT 세포와 비교하여, CD49b+ (인간의

CD56) 및 CD3 매우 밝음이다.

**도 9.** AVM-NKT 상향조절의 시간 경과. CBC 및 유세포 분석 결과를 사용한 혈액 마이크로리터당 AVM-NKT 세포의 정량화. AVM-NKT 세포는 1회 고용량 텍사메타손 (HED 18.1 mg/kg DP PO) 처리 후 48시간 - 13일 사이에 나이브 마우스의 혈액에서 분명하다; \* = 통계적으로 유의함.

**도 10.** 고용량 텍사메타손 (HED 18 mg/kg DP) 치료로 유발된 A20 종양 환경의 변화. 48시간 후, 위약과 비교하여 고용량 텍사메타손으로 치료한 마우스의 종양에서 괴사 증가가 분명했다.

**도 11.** 급성 고용량 텍사메타손 (AVM0703; HED 18.1 mg/kg PO)은 위약에 비해 A20 B 세포 림프종의 성장을 유의하게 지연시킨다. 고용량 텍사메타손 또는 위약 투여일은 화살표로 표시된다.

**도 12.** 세포 CD4 양성인 유세포분석으로 측정된 텍사메타손 염기 15 mg/kg의 단일 경구 투약 후 나이브 수컷 C57B1/6 마우스의 전형적인 NKT (비-AVMNKT; 왼쪽) 또는 AVM-NKT (오른쪽) 세포의 백분율의 시간 경과. 막대는 각 시점의 평균을 나타낸다.

**도 13.** CD8 양성인 유세포분석으로 측정된 텍사메타손 염기 15 mg/kg의 단일 경구 투약 후 나이브 수컷 C57B1/6 마우스의 전형적인 NKT (비-AVMNKT; 왼쪽) 또는 AVM-NKT (오른쪽) 세포의 백분율의 시간 경과. 막대는 각 시점의 평균을 나타낸다.

**도 14.** CD4 CD8 이중 양성 (왼쪽 상단), CD8 단일 양성 (오른쪽 상단), CD4 단일 양성 (왼쪽 하단) 또는 CD4 CD8 이중 음성 (오른쪽 하단)인 유세포분석으로 측정된 텍사메타손 염기 15 mg/kg의 단일 경구 투약 후 나이브 수컷 C57B1/6 마우스의 전형적인 NKT (비-AVMNKT; 왼쪽) 또는 AVM-NKT (오른쪽) 세포의 백분율의 시간 경과. 막대는 각 시점의 평균을 나타낸다.

**도 15.** 유세포분석으로 측정된 텍사메타손 염기 15 mg/kg의 단일 경구 투약 후 나이브 수컷 C57B1/6 마우스의 전형적인 NKT (왼쪽) 또는 AVM-NKT (오른쪽) 세포에 대한 CD3 양성 중앙값 형광 강도 (MFI) (상단 그래프) 및 산술 평균 형광 강도 (하단 그래프)의 시간 경과. 전형적인 NKT 세포는 AVM-NKT 세포와 동등한 MFI를 갖는 CD49b 양성 (인간의 CD56)이다. 막대는 각 시점의 평균을 나타낸다.

**도 16.** 유세포분석으로 측정된 텍사메타손 염기 15 mg/kg의 단일 경구 투약 후 나이브 수컷 C57B1/6 마우스의 전형적인 NKT (왼쪽) 또는 AVM-NKT (오른쪽) 세포에 대한 CD4 양성 중앙값 형광 강도 (MFI) (상단 그래프) 및 산술 평균 형광 강도 (하단 그래프)의 시간 경과. 전형적인 NKT 세포는 AVM-NKT 세포와 동등한 MFI를 갖는 CD49b 양성 (인간의 CD56)이지만, AVM-NKT 세포보다 약 1 로그 낮은 MFI를 갖는 CD3 양성이다. 막대는 각 시점의 평균을 나타낸다.

**도 17.** 유세포분석으로 측정된 텍사메타손 염기 15 mg/kg의 단일 경구 투약 후 나이브 수컷 C57B1/6 마우스의 전형적인 NKT (왼쪽) 또는 AVM-NKT (오른쪽) 세포에 대한 CD8 양성 중앙값 형광 강도 (MFI) (상단 그래프) 및 산술 평균 형광 강도 (하단 그래프)의 시간 경과. 전형적인 NKT 세포는 세포와 동등한 MFI를 갖는 CD49b 양성 (인간의 CD56)이지만, AVM-NKT 세포보다 약 1 로그 낮은 MFI를 갖는 CD3 양성이다. 막대는 각 시점의 평균을 나타낸다.

**도 18.** 투여 48시간 후 위약 또는 15 mg/kg HED 텍사메타손 염기 처리된 마우스로부터의 모든 CD45 희미하고 양성인 세포에 대한 Ly6G의 평균 형광 강도 발현을 유세포 분석법 (MacsQuant, Miltenyi)으로 측정하였다. 텍사메타손 처리된 마우스는 대다수의 CD45 양성 세포 (MFI 약 103)보다 훨씬 더 높은 수준 (MFI 약 104)으로 Ly6G를 발현하는 CD45 희미하고 양성인 세포의 집단을 갖는다. 텍사메타손 처리된 마우스의 104 MFI Ly6G 양성 세포는 또한 CD3를 매우 높게 발현하며 (T 림프구 및 다른 NKT 세포보다 약 1 로그 높은 MFI) 또한 CD49b 양성 (인간의 CD56)이다.

**도 19.** AVM\_NKT는 항종양, 항바이러스 및 항박테리아 반응을 위해 Ly6G를 발현한다. 산점도는 AVM0703 HED 18.1 mg/kg 투약 48시간 후 모든 CD45 양성 세포에 대한 X 축의 CD3 형광 강도 대 Y 축의 Ly6G 형광 강도를 나타낸다. AVM\_NKT는 검은색으로 강조 표시된다. 위약 CD3 대 Ly6G 산포는 비교를 위해 검은색 윤곽선으로 둘러싸인 영역 내에서 중첩된다

**도 20.** 고용량 텍사메타손으로 처리한 후, 말초 혈액에서 CD3가 매우 높은 T 세포의 새로운 집단을 확인할 수 있다. 급성 고용량 텍사메타손 후 유세포 분석에 의한 말초 혈액 조사는 2개의 NKT 세포 집단을 확인했다: 이전에 기술된 NKT 세포에 상응하는 CD3medCD49b+로 정의된 NKT 세포 (중앙 직사각형 게이트); CD3highCD49b+로 정

의된 NKT 세포의 신규 집단 (AVM-NKT 세포; 중앙-오른쪽 직사각형 게이트), 뿐만 아니라 신규한 CD3가 매우 높은 T 세포 (검은색 원).

**도 21.** 고용량 텍사메타손은 CD11b가 매우 높은 수지상 세포의 새로운 집단을 유도/활성화/동원한다. CD11b가 매우 높은 수지상 세포는 기존 CD11b+ 수지상 세포보다 약 1 로그 높은 CD11b를 발현한다. 고용량 텍사메타손은 또한 기존 CD11b+ 수지상 세포의 수를 증가시킨다.

**도 22.** AVM0703 (18 mg/kg HED 텍사메타손 포스페이트 (DP))은 마우스 모델에서 A20 B-림프종 성장을 지연시킨다. 연구 과정 동안 그룹 평균 종양 부피를 나타낸다. 화살표는 마우스에게 투여된 날짜를 나타낸다. 그래프는 연구 과정에서 위약 (n = 4) 및 AVM0703-처리된 (n = 5) 마우스의 명확한 분리를 보여준다.

**도 23.** AVM0703은 마우스 림프종 모델에서 종말점을 지연시키고 A20 종양 세포를 근절한다. (A) 이미지는 AVM0703 처리 마우스에서 종양 성장이 가성 성장이었다고 AVM0703-처리 마우스의 종양이 대부분 괴사되었고, 완전한 괴사가 없는 영역에서도 종양 세포가 분명하지 않아서 진정한 종양 성장이 아님을 보여주는 2X 명시야 현미경 이미지이다. (B) x축이 접종 후 일인 연구 마우스에 대한 종점 곡선. 위약-처리 마우스의 종점까지 시간 중앙값은 22일이었고 AVM 처리 마우스의 종점까지의 시간 중앙값은 41일이었다. 카플란-마이어 분석은 AVM 처리 종점까지의 시간이 상당히 더 긴 것으로 결정했다 ( $p < 0.01$ ). (C) 두꺼운 단면 종양의 명시야 이미지. 종양의 육안 검사는 위약과 AVM0703 처리된 마우스 간의 차이를 나타냈다. 따라서, 종양을 두껍게 절단하고 명시야에서 현미경으로 검사했다. 위약 처리 마우스 (왼쪽편)의 종양은 작은 영역의 괴사와 함께 높은 세포성인 반면, AVM0703 처리 마우스 (오른쪽편)의 종양은 대부분 괴사성 및 무세포성이었다.

**도 24.** 반복 AVM0703 (18 mg/kg HED 텍사메타손 포스페이트 (DP)) 투여, 최대 7회 투여는 체중을 감소시키지 않는다. 연구 과정 동안 각 마우스 그룹 (n = 4 위약, n = 5 AVM0703)에 대한 평균 체중 그래프. x축 아래의 화살표는 투약일을 나타낸다. 점선은 연구 시작 시 모든 마우스의 평균 체중의 20% 손실을 나타낸다. 1마리의 마우스는 8회 투여 후 역치에 도달하여 안락사되었다.

**도 25.** 연구 종점에서의 장기 중량 대 체중 비율. 장기 중량 대 체중 비율의 그래프. 결장 무게는 위약 (n = 4)에 비해 AVM0703 처리 마우스 (n = 5)에서 유의하게 더 높았다; 그러나, 이는 안락사 시 AVM0703 처리 마우스의 나이가 상당히 증가했기 때문일 수 있다 (안락사 시 위약 마우스보다 14 내지 40일 더 오래됨).  $p < 0.1$ .

**도 26.** 비장 및 흉선 무게 감소에 의해 결정된 반복 AVM0703에 대한 반응성 기간 BALB/c 마우스를 2개의 그룹으로 무작위화하고 18.06 mg/kg AVM0703 HED DP (n = 5) 또는 위약 (n = 4)으로 경구 처리했다. AVM0703의 마지막 투여 이후의 일수를 기준으로 한 체중 대 비장 (왼쪽) 및 흉선 (오른쪽) 중량 비율의 그래프. 각 점 근처의 숫자는 마우스가 연구 종료점에 도달하기 전에 받은 AVM0703 용량의 총 수를 나타낸다. 점선은 위약 치료 후 체중에 대한 평균 비장 또는 흉선의 비율을 나타낸다. AVM0703은 최대 7회 투여까지 흉선과 비장 모두에 계속 영향을 미치며, 비장 및 흉선 중량은 투여 후 1일 및 3일에 위약에 비해 감소하고 7회 투여 후 6일까지 위약 값으로 거의 회복되었다. AVM0703 비장 및 흉선 중량 감소는 8회 투여 후 손실된 것으로 보인다. Avg. = 평균; DP = 텍사메타손 포스페이트; HED = 인간 등가 용량.

**도 27.** 헤마톡실린 및 에오신으로 염색하고 20X 배율로 이미징된 종양. 별은 괴사 영역을 나타낸다. 검은색 화살표는 화살표 방향으로 확장되는 종양 성장 영역을 나타낸다. A. 0 mg/kg DP; B. 7 mg/kg DP; C. 18 mg/kg DP; E. 25 mg/kg DP; 빨간색 영역은 출혈을 나타낸다; E. 종양 전체에 걸쳐 평균된 평균 병리학 점수 여기서 n = 2개의 종양, DP = 텍사메타손 포스페이트.

**도 28.** 종양 CD3 발현. CD3에 대한 면역조직화학을 통해 염색되고 100X 배율로 이미징된 종양의 이미지. 검은색 화살표는 화살표 방향으로 CD3+ 원형 세포의 침투를 나타낸다. 'N'은 종양 성장 영역을 나타낸다. A. 0 mg/kg DP, 'BV'는 혈관을 나타낸다; B. 7 mg/kg DP; C. 18 mg/kg DP; D. 25 mg/kg DP. DP = 텍사메타손 포스페이트.

**도 29.** 종양 Nkp46 발현. NK 세포 마커 Nkp46에 대한 면역조직화학을 통해 염색되고 100X 배율로 이미징된 종양의 이미지. 별은 괴사 영역을 나타낸다. 검은색 화살표는 Nkp46에 대해 양성인 세포의 예를 나타낸다. 'N'은 종양 성장 영역을 나타낸다. A. 0 mg/kg DP; B. 7 mg/kg DP; C. 18 mg/kg DP; D. 25 mg/kg DP. DP = 텍사메타손 포스페이트; NK = 자연 살해.

**도 30.** 종양 CD49b 발현. CD49b에 대한 면역조직화학을 통해 염색하고 100X 배율로 이미징된 종양의 이미지. 검은색 화살표는 CD49b에 대해 양성인 세포의 예를 나타낸다. 파란색 화살표는 CD49b로 표지된 혈관 또는 내피 세포를 나타낸다. 'N'은 종양 성장 영역을 나타낸다. A. 0 mg/kg DP; B. 7 mg/kg DP; C. 18 mg/kg DP; D.

25 mg/kg DP. DP = 텍사메타손 포스페이트.

**도 31.** 종양 세포자멸사. 세포사멸 마커 카스파제 3에 대한 면역조직화학을 통해 염색되고 40X 배율로 이미징된 종양의 이미지. 별은 괴사 영역을 나타낸다. 검은색 화살표는 카스파제 3에 대해 양성인 세포의 예를 나타낸다. 'N'은 종양 성장 영역을 나타낸다. A. 0 mg/kg DP; B. 7 mg/kg DP; C. 18 mg/kg DP; D. 25 mg/kg DP. DP = 텍사메타손 포스페이트.

**도 32.** AVM0703 및 Cy/Flu 조합으로 처리된 마우스에서 흡수된 종양.

**도 33.** 연구 AVM\_CANMOD\_05의 종양 예시 - 림프구 고갈 서브셋. 왼쪽: 위약 종양 예시; 956 mm<sup>3</sup>, L 15.06, W 11.27 mm, 0.54 g; 오른쪽: AVM0703 (25 mg/kg) 종양 예시; 203.25 mm<sup>3</sup>, L 7.67, W 7.28 mm, 0.086 g.

**도 34.** 연구 AVM\_CANMOD\_05의 종양 예시 - 종점 분석 하위 집합. 왼쪽: 위약 종양 예시. 오른쪽: 18 mg/kg 마우스 11 AVM0703 종양 예시.

**도 35.** AVM0703으로 처리된 CCRF CEM 종양 보유 마우스에서 종양 용해 증후군의 증거. 종양 용해는 종양 내의 상당한 녹색, 기름진 영역으로 표시된다.

**도 36.** CCRF-CEM 세포를 접종하고 위약 (n = 2) 또는 18 mg/kg AVM0703 (n = 3)으로 처리한 마우스의 종양 부피 그래프. 접종 후 7일째에 시작하여 매주 1회 마우스에게 투여하였고, 투여 이벤트는 검은색 화살표로 표시하였다. 종양 부피가 1500 mm<sup>3</sup>를 초과하는 경우 마우스를 안락사시켰다.

**도 37.** CCRF-CEM 세포를 접종한 마우스의 종점 곡선. 종양 부피가 1500 mm<sup>3</sup>에서 종말점에 도달했을 때 마우스를 안락사시켰다. 위약 및 AVM0703 처리 그룹 모두 n = 2였다.

**도 38.** AVM0703은 NCR 누드 마우스에서 인간 T-ALL 이종이식편에 대해 장기간 면역을 유도한다. AVM0703 처리된 마우스는 118일째에 인간 T-ALL (CCRF-CEM 세포주)로 재challenge되었고, 164일째까지 종양 성장이 관찰되지 않았으며, 이는 AVM0703이 장기 면역을 유발함을 나타낸다.

**도 39.** 3-6 mg/kg DSP로 치료한 골관절염 환자의 CD45/CD56 스캐터그램. AVM-NKT 세포 (사각형 상자로 표시)가 확인되었으며 마우스에서와 같이 CD45 어둡음 및 CD56 매우 밝음 (마우스의 CD49b)이다.

**도 40.** 6 mg/kg AVM0703 투여 후 1시간 및 3시간 후의 건강한 헌혈자와 전립선암 환자의 유세포 분석 데이터. 전립선암 환자에서 신규한 CD45dim CD56bright 세포 집단 (원)은 주입 1시간 후에 명백하다. 이러한 데이터는 인간 환자가 마우스에서 확인된 AVM-NKT 세포에 해당하는 세포를 동원한다는 것을 나타낸다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0071] 본 개시내용은 다음에 관한 것이다: 자연 살해 T 세포 (NKT 세포)의 집단을 생산/활성화/동원시키는 방법, 이러한 방법에 의해 생성된 단리된 NKT 세포 또는 NKT 세포의 단리된 집단, 및 NKT 세포가 대상체에서 유도되거나, 대상체에 투여되는 치료 방법; T 세포의 집단을 생산/활성화/동원시키는 방법, 이러한 방법에 의해 단리된 T 세포 또는 T 세포의 단리된 집단, 및 T 세포가 대상체에서 유도되거나, 대상체에 투여되는 치료 방법; 수지상 세포의 집단을 생산/활성화/동원시키는 방법, 이러한 방법에 의해 생성된 단리된 수지상 세포 또는 수지상 세포의 단리된 집단, 및 수지상 세포가 대상체에서 유도되거나, 대상체에 투여되는 치료 방법; 및, 수지상 세포의 집단을 활성화하는 방법, 이러한 방법에 의해 단리된 수지상 세포 또는 수지상 세포의 단리된 집단, 및 수지상 세포가 대상체에서 유도되거나, 대상체에 투여되는 치료 방법.

[0072] 일부 구현예에서, 개시된 방법은 자연 살해 T 세포 (NKT 세포) 및 T 세포의 집단을 생성하고, 수지상 세포의 집단을 활성화시키는 방법이다. 다른 구현예에서, 개시된 방법은 자연 살해 T 세포 (NKT 세포), T 세포, 및/또는 수지상 세포의 집단을 동원하는 방법이다. 본원에 사용된 바와 같이, 이러한 세포를 "동원하는" 것은 이들을 림프 기관/조직 (예를 들어, 흉선 및 비장)에서 전신 순환 (그 다음 다른 부위, 예를 들어 종양 부위)으로 이동을 촉진하는 것을 의미할 수 있다. 개시된 방법은 상기 양태의 다수를 포함할 수 있다. 예를 들어 본 개시내용의 방법은 본원에 기재된 바와 같은 NKT 세포 집단의 생성을 유도하고 본원에 기재된 바와 같은 NKT 세포 집단을 동원할 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 방법은 흉선 및/또는 비장 및/또는 골수에서 본원에 기재된 바와 같은 NKT 세포 집단의 생성을 유도할 수 있고, 흉선 및/또는 비장 및/또는 골수에서 본원에 기재된 바와 같은 NKT 세포 집단을 동원할 수 있다.

- [0073] 본원에 개시된 바와 같이, 자연 살해 T 세포 (NKT 세포)의 집단을 생성하는 방법, T 세포의 집단을 생성하는 방법, 및/또는 수지상 세포의 집단을 생성 또는 활성화하는 방법은 대상체에 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조절제를 투여하는 것을 포함한다. 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조절제는 대상체에서 NKT 세포의 집단을 유도하거나, T 세포의 집단을 유도하고/하거나, 수지상 세포의 집단을 활성화한다. 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조절제는 대상체에서 NKT 세포의 집단을 동원하거나, T 세포의 집단을 동원하고/하거나, 수지상 집단을 활성화 또는 동원할 수 있다.
- [0074] 또한, 개시된 방법에 의해 생산될 수 있는 NKT 세포의 단리된 집단, 단리된 NKT 세포, T 세포의 단리된 집단, 단리된 T 세포, 수지상 세포의 단리된 집단, 및 단리된 수지상 세포가 개시된다.
- [0075] 개시된 NKT 세포는 그들이 발현하는 표면 단백질의 패턴을 특징으로 할 수 있다. 일부 구현예에서, 개시된 NKT 세포는 CD3, CD4, CD8, CD45, CD49b, CD56, CD62L, NK1.1, Ly6G, Sca1, 및/또는 TCR 감마/델타를 발현할 수 있다. 일부 구현예에서, 개시된 NKT 세포는 C-kit, B220, FoxP3, 및/또는 TCR 알파/베타를 발현하지 않을 수 있다. 인간에서 NKT 세포는 CD49b 대신에 또는 이에 추가하여 CD56을 발현할 수 있다. 일부 구현예에서 NKT 세포는 Sca1을 발현하지 않는다. 따라서, 개시된 NKT 세포는 CD3, CD4, CD8, CD45, CD56, CD62L, NK1.1, Ly6G, Sca1, 및/또는 TCR 감마/델타를 발현할 수 있다. 개시된 NKT 세포는 CD3, CD4, CD8, CD45, CD49b, CD62L, NK1.1, Ly6G, Sca1, 및/또는 TCR 감마/델타를 발현할 수 있다. 개시된 NKT 세포는 CD3, CD4, CD8, CD45, CD56, CD62L, NK1.1, Ly6G, 및/또는 TCR 감마/델타를 발현할 수 있다. 개시된 NKT 세포는 CD3, CD4, CD8, CD45, CD49b, CD62L, NK1.1, Ly6G, 및/또는 TCR 감마/델타를 발현할 수 있다. 일부 구현예에서, 개시된 NKT 세포는 CD44, CD69, 및/또는 CD25를 발현하거나 발현하지 않을 수 있다. 일부 구현예에서 개시된 NKT 세포는 CD56을 발현할 수 있다.
- [0076] 개시된 NKT 세포의 집단과 관련된 구현예에서, NKT 세포의 집단은 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포가 CD3, CD4, CD8, CD45, CD49b, CD56, CD62L, NK1.1, Ly6G, Sca1, 및/또는 TCR 감마/델타를 발현하는 것을 특징으로 할 수 있다. NKT 세포는 CD3, CD4, CD8, CD45, CD49b, CD62L, NK1.1, Ly6G, Sca1, 및/또는 TCR 감마/델타를 발현할 수 있다. NKT 세포는 CD3, CD4, CD8, CD45, CD56, CD62L, NK1.1, Ly6G, Sca1, 및/또는 TCR 감마/델타를 발현한다. NKT 세포는 CD3, CD4, CD8, CD45, CD49b, CD62L, NK1.1, Ly6G, 및/또는 TCR 감마/델타를 발현할 수 있다. NKT 세포는 CD3, CD4, CD8, CD45, CD56, CD62L, NK1.1, Ly6G, 및/또는 TCR 감마/델타를 발현한다. 일부 이러한 구현예에서, NKT 세포의 집단은 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포가 C-kit, B220, FoxP3, 및/또는 TCR 알파/베타를 발현하지 않음을 특징으로 할 수 있다. 일부 구현예에서 NKT 세포의 집단은 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포가 CD56을 발현하는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0077] 개시된 T 세포는 그들이 발현하는 표면 단백질의 패턴에 의해 특징지어질 수 있다. 개시된 T 세포는 매우 높은 MFI로 CD3를 발현한다. 개시된 T 세포의 집단과 관련된 구현예에서, T 세포의 집단은 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 T 세포가 CD3를 발현하는 것을 특징으로 할 수 있다. 일부 구현예에서, 개시된 T 세포는 CD3, CD4, CD45, 및/또는 CD49b (인간의 CD56)를 발현할 수 있다. 일부 구현예에서, 개시된 T 세포는 TCR 감마/델타를 발현할 수 있다. 일부 구현예에서, 개시된 T 세포는 TCR 알파/베타를 발현할 수 있다. 일부 구현예에서, 개시된 T 세포는 CD8을 발현할 수 있다. 일부 구현예에서, 개시된 T 세포는 CD8을 발현하지 않을 수 있다. 개시된 T 세포의 집단과 관련된 구현예에서, T 세포의 집단은 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포가 CD3, CD4, CD45, 및/또는 CD49b (인간의 CD56)를 발현하는 것을 특징으로 할 수 있다. 개시된 T 세포의 집단과 관련된 일부 구현예에서, T 세포의 집단은 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 T 세포가 TCR 감마/델타를 발현하는 것을 특징으로 할 수 있다. 개시된 T 세포의 집단과 관련된 일부 구현예에서, T 세포의 집단은 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 T 세포가 TCR 알파/베타를 발현하는 것을 특징으로 할 수 있다. 일부 이러한 구현예에서, T 세포의 집단은 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 T 세포가 CD8을 발현하는 것을 특징으로 할 수 있다. 일부 이러한 구현예에서, T 세포의 집단은 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 T 세포가 CD8을 발현하는 것을 특징으로 할 수 있다. 바람직한 구현예에서 T 세포 또는 T 세포의 집단은 CD8을 발현하고/하거나 TCR 감마/델타를 발현한다.
- [0078] 개시된 수지상 세포는 그들이 발현하는 표면 단백질의 패턴을 특징으로 할 수 있다. 개시된 수지상 세포는 CD11b를 발현한다. 개시된 수지상 세포의 집단과 관련된 구현예에서, 수지상 세포의 집단은 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 수지상 세포가 CD11b를 발현하는 것을 특징으로 할 수 있다.

- [0079] 세포에서 표면 단백질의 발현은 당업자에게 잘 알려진 기술 - 예를 들어, 효소 결합 면역흡착 분석법 (ELISA), 자기 활성화 세포 분류법 (MACS), 또는 유세포 분석 기술을 사용하여 쉽게 결정할 수 있다. 유세포 분석은 관심 있는 표면 단백질을 발현하는 세포를 식별하기 위해 형광 태그가 붙은 항체에 의해 결합된 세포에서 산란된 빛 속성을 사용한다. 유세포 분석은 세포가 관심 단백질을 발현하는지를 결정할 수 있을 뿐만 아니라 형광 강도를 기반으로 세포에 의해 발현되는 단백질의 양을 나타낼 수 있다. 유세포 분석 관독에서, 그리고 본원에 사용된 바와 같이: "+" (또는 "양성")는 주어진 표면 단백질의 발현을 나타내고; "-" (또는 "음성")는 주어진 표면 단백질의 발현이 없음을 표시하고; 그리고 "+/-"는 주어진 표면 단백질의 바이모달 발현을 나타낸다. "밝음" (때로는 "높음" 또는 "++"), "어두움" (때로는 "낮음"), 및 "보통"과 같은 표현은 특정 세포 표면 단백질의 상대적인 양을 나타내는 데 사용된다.
- [0080] CD3
- [0081] CD3 (분화 클러스터 3)는 세포독성 T 세포 (CD8+ 나이브 T 세포) 및 T 헬퍼 세포 (CD4+ 나이브 T 세포)를 활성화하는 데 도움이 되는 T 세포 공동 수용체이다. CD3가 T 세포 활성화에 필요하기 때문에, 이를 표적으로 하는 약물 (예를 들어 단일클론 항체)은 제1형 당뇨병 및 기타 자가면역 질환에 대한 면역억제 요법 (예를 들어 오틀릭시주맵)으로 조사되고 있다. 문헌에 기재된 공지된 NKT 세포는 본 개시내용의 NKT 세포보다 약 1 로그 낮은 평균 형광 강도 (MFI)로 CD3를 발현한다. 유사하게, 문헌에 기재된 공지된 T 세포 및 NKT 세포는 본 개시내용의 T 세포보다 약 1-1.5 로그 낮은 평균 형광 강도 (MFI)로 CD3를 발현한다.
- [0082] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 CD3를 발현한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 CD3+/매우 밝음이다. 본 개시내용의 NKT 세포의 집단과 관련된 구현예에서, 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포가 CD3를 발현할 수 있다. 일부 구현예에서 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포가 CD3+/매우 밝음일 수 있다.
- [0083] 본 개시내용의 T 세포는 CD3+/매우 밝음이다. 본 개시내용의 T 세포의 집단과 관련된 구현예에서, 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 T 세포는 CD3+/매우 밝음일 수 있다.
- [0084] CD4
- [0085] CD4 (분화 클러스터 4)는 T-헬퍼 세포 및 단핵구를 포함한 면역 세포의 표면에서 발견되는 당단백질이다. CD4는 T 세포 수용체 (TCR)의 공동 수용체로, 항원 유도 T 세포 활성화를 위해 항원 제시 세포와 통신하는 데 도움을 준다. CD4의 교차 연결은 Fas 리간드 경로를 통해 T 세포 세포자멸사를 유도할 수 있다.
- [0086] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 CD4를 발현한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 CD4+/매우 밝음이다. 본 개시내용의 NKT 세포의 집단과 관련된 구현예에서, 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포가 CD4를 발현할 수 있다. 일부 구현예에서 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포는 CD4+/매우 밝음일 수 있다.
- [0087] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 T 세포는 CD4를 발현한다. 본 개시내용의 T 세포의 집단과 관련된 구현예에서, 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 T 세포가 CD4를 발현할 수 있다.
- [0088] CD8
- [0089] CD8 (분화 클러스터 8)은 T 세포 수용체 (TCR)에 대한 공동 수용체 역할을 하는 막횡단 당단백질이다. 그것은 주로 세포독성 T 세포의 표면에서 발현되지만, 자연 살해 세포에서도 발현된다. T 세포에서 T 세포 - 항원 상호 작용 및 T 세포 신호전달에서 역할을 한다.
- [0090] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 CD8을 발현한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 CD8+/어두움이다. 본 개시내용의 NKT 세포의 집단과 관련된 구현예에서, 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포는 CD8을 발현할 수 있다. 일부 구현예에서 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포는 CD8+/어두움일 수 있다. 일부 구현예에서, 개시된 NKT 세포는 CD8을 발현하지 않을 수 있다.
- [0091] 일부 바람직한 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 CD4 및 CD8을 발현한다. 본 개시내용의 NKT 세포의 집단과 관련된 일부 바람직한 구현예에서, 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포는 CD4 및 CD8을 발현할 수 있다. 일부 구현예에서 본 개시내용의 NKT 세포는 CD4 및 CD8 이중 음성이 아니다. 본 개시내용의 NKT 세포의 집단과 관련된 일부 구현예에서, NKT 세포 중 어느 것도 CD4 및 CD8

이중 음성이 아니다.

- [0092] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 T 세포는 CD8을 발현하지 않을 수 있다. 본 개시내용의 T 세포의 집단과 관련된 구현예에서, 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 T 세포는 CD8을 발현하지 않을 수 있다.
- [0093] CD45
- [0094] CD45 (분화 클러스터 45; 단백질 티로신 포스파타제, 수용체 유형; PTPRC로도 알려짐)는 T-세포 및 B 세포 항원 수용체 신호 전달의 필수 조절자, 및 모든 백혈구의 마커이다. CD45 발현은 TCR에 의한 T 세포 활성화에 필수적이다. CD45는 CD26에 대한 수용체일 수 있다.
- [0095] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 CD45를 발현한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 CD45+/어두움이다. 본 개시내용의 NKT 세포의 집단과 관련된 구현예에서, 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포는 CD45를 발현할 수 있다. 일부 구현예에서 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포는 CD45+/어두움일 수 있다.
- [0096] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 T 세포는 CD45를 발현할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 T 세포는 CD45+/어두움이다. 본 개시내용의 T 세포의 집단과 관련된 구현예에서, 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 T 세포는 CD45를 발현할 수 있다. 일부 구현예에서 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 T 세포는 CD45+/어두움일 수 있다.
- [0097] CD45는 CD45의 이소형, 예를 들어 CD45RA, CD45RO 및/또는 CD45RABC (CD45R로도 알려짐; B220으로도 알려짐)일 수 있다.
- [0098] CD49b
- [0099] CD49b (분화 클러스터 49b; 인테그린 알파-2로도 알려짐)는 인테그린 알파 서브유닛이다. 이는  $\alpha 2\beta 1$  인테그린 듀플렉스의 절반을 구성한다. CD49b는 자연 살해 (NK) 세포의 마커로 사용된다; CD49b를 발현하는 NK 세포의 세포독성은 CD49b를 발현하지 않는 NK 세포보다 훨씬 더 큰 것으로 알려져 있다.
- [0100] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 CD49b를 발현한다. 본 개시내용의 NKT 세포의 집단과 관련된 구현예에서, 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포는 CD49b를 발현할 수 있다.
- [0101] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 T 세포는 CD49b를 발현할 수 있다. 본 개시내용의 T 세포의 집단과 관련된 구현예에서, 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 T 세포는 CD49b를 발현할 수 있다.
- [0102] CD56
- [0103] CD56 (분화 클러스터 56; 신경 세포 부착 분자, NCAM으로도 알려짐)은 뉴런, 신경교 및 골격근의 표면에서 발현되는 동형 결합 당단백질이다. CD56 발현은 자연 살해 세포와 관련이 있다.
- [0104] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 CD56을 발현한다. 본 개시내용의 NKT 세포의 집단과 관련된 구현예에서, 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포는 CD56을 발현할 수 있다.
- [0105] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 CD56+/밝음이다. 본 개시내용의 NKT 세포의 집단과 관련된 구현예에서, 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포는 CD56+/밝음일 수 있다.
- [0106] CD62L
- [0107] CD62L (분화 클러스터 62L; L-셀렉틴으로도 알려짐)은 세포 활성화의 마커이다. CD62L은 또한, L-셀렉틴이라고도 하며 세포가 내피를 가로질러 혈액에서 조직 및 기관으로 이동하는 과정을 시작하는 세포-세포 접착을 매개할 수 있다.
- [0108] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 CD62L을 발현한다. 본 개시내용의 NKT 세포의 집단과 관련된 구현예에서, 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포는 CD62L을 발

현할 수 있다.

[0109] NK1.1

[0110] NK1.1 (살해 세포 렉틴-유사 수용체 서브패밀리 B, 구성원 1; KLRB1; NKR-P1A; CD161 (분화 클러스터 161)으로도 알려짐)은 성숙한 NK 세포의 마커이고 그것의 활성화는 NK 세포가 그렇지 않으면 둔감한 표적을 죽이도록 유도하고, 또한 NK 세포의 증식을 유도할 수 있다. NKT 세포는 이 범-NK 세포 마커를 발현하는 T 림프구의 집단으로서 처음 관찰되었다.

[0111] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 NK1.1을 발현한다. 본 개시내용의 NKT 세포의 집단과 관련된 구현예에서, 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포는 NK1.1을 발현할 수 있다.

[0112] Ly6G

[0113] Ly6G (림프구 항원 6 복합 유전자좌 G6D)는 완전히 성숙하고 분화된 호중구 또는 과립구에 대한 마커이며, 또한 항종양 반응과 관련이 있다. Ly6G는 일반적으로 단핵구 및 호중구 및 과립구에 대한 마커이며, 이는 본 개시내용의 NKT 세포가 공지된 NKT 세포와 구별되고, CD1d를 발현하는 암세포를 직접 죽일 수 있을 뿐만 아니라, 다른 NK 세포 및 B 및 T 림프구와 사이토카인을 분비할 수 있지만, 암세포와 병원체를 직접 삼킬 수도 있다는 것을 나타낸다.

[0114] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 Ly6G를 발현한다. 본 개시내용의 NKT 세포의 집단과 관련된 구현예에서, 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포는 Ly6G를 발현할 수 있다.

[0115] CD1

[0116] CD1 분자는 지질 제시 당단백질이다. 인간은 5개의 CD1 단백질 (CD1a-e)을 발현하며, 그 중 4개 (CD1a-d)는 세포 표면으로 이동하여 T 세포 수용체에 지질 항원을 표시할 수 있다. 이러한 상호작용은 비동족 및 동족 T 세포 모두를 B 세포에 도움을 줄 수 있으며, 후자는 항지질 항체 반응을 유도한다. 모든 CD1 단백질은 구조적으로 다른 광범위한 외인성 및 내인성 지질에 결합할 수 있지만, 각각은 하나 이상의 지질 부류를 선호한다 (Kaczmarek *et al.*, 2017, 그 전체가 본원에 참고로 포함됨). 이 비정통적인 결합 거동은 CD1 결합 틈과 독특한 세포내 트래피킹 경로의 정교한 아키텍처의 결과이다. 이러한 기능을 함께 사용하면 CD1 시스템이 선천 면역과 적응 면역의 교차점에 있는 면역 반응에 있어 다재다능한 플레이어가 된다. CD1 시스템은 수많은 감염성, 염증성 및 자가면역 질환에 관여할 수 있지만 이의 관여는 다양한 병리에 따라 반대 결과를 초래할 수 있다 (Kaczmarek *et al.*, 2017).

[0117] CD11b

[0118] CD11b (분화 클러스터 분자 11b, CR3a 및 인테그린 알파 M, ITGAM으로도 알려짐)은 CD18과 쌍을 이루어 CR3 이종이량체를 형성하는 인테그린 계열 구성원이다. CD11b는 단핵구, 호중구, 자연 살해 세포, 과립구 및 대식세포를 비롯한 많은 백혈구의 표면에서 발현된다. 문헌에 기재된 공지된 수지상 세포는 본 개시내용의 수지상 세포보다 약 1 로드 낮은 평균 형광 강도 (MFI)로 CD11b를 발현한다. 본 개시내용의 수지상 세포는 CD11b+/매우 밝음이다. 본 개시내용의 수지상 세포의 집단과 관련된 구현예에서, 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 수지상 세포는 CD11b+/매우 밝음일 수 있다.

[0119] 주요 조직적합성 복합체; MHC

[0120] MHC는 1936년 Gorer 및 Snell *et al*에 의해 발견되었다. 마우스에 대한 피부 이식 실험에서 자기 인식과 비자기 인식이 유전적 배경에 달렸음이 밝혀졌다. Snell *et al*은 자기/비자기를 결정하는 마우스 유전자 그룹을 조직적합성-2 (H-2)로 명명했다. MHC의 게놈 유전자좌는 MHC 고전적 클래스 I 및 클래스 II 분자로 알려진 다형성 세포막 결합 당단백질을 암호화하며 (항원), 이는 각각 순환하는 세포독성 및 보조 T 림프구에 단편화된 단백질의 펩티드를 제시함으로써 면역 반응을 조절한다. 고전적 MHC 클래스 I 단백질은 HLA-A, HLA-B 및 HLA-C로 세분된다 (Nakamura *et al.*, 2019, 그 전체가 본원에 참고로 포함됨). 반대로, HLA-E, HLA-F, HLA-G, MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 A (MICA) 및 FcRn 등은 비-비고전적 MHC 클래스 I로 분류된다.

[0121] MHC의 고전적인 클래스 I 분자는 대부분의 조직에서 발현되며 b2-미크로글로불린과 비공유적으로 결합하여 이들의 활성화 및/또는 세포독성을 유도하기 위해 특이적 CD8+ T 세포의 T-세포 수용체에 대해 세포 내에서 처리

된 펩티드 항원 (이는 8-11개 아미노산 길이임)을 제시한다 (Shiina *et al* 2016, 그 전체가 본원에 참고로 포함됨). 처리된 펩티드는 세포 자체의 프로테오솜 또는 외부 세포내 병원체에서 발생할 수 있다. 성숙한 수지상 세포는 MHC 클래스 I 시스템을 사용하여 세포내 이입에 의해 포획된 항원에서 유래하는 펩티드를 제시한다. 교차 제시라고 하는 이 과정은 말초 림프 기관에서 특정 T CD8+ 림프구의 반응을 시작하는 데 중요한 역할을 한다 (Shiina *et al*). 또한, MHC 고전적 클래스 I 단백질은 세포독성 T 세포 및 자연 살해 세포의 세포독성 활성을 조절하는 살해-세포 면역글로불린-유사 수용체 및 골수단핵구 및 다른 백혈구 계통에서 발견되는 백혈구 면역글로불린-유사 수용체에 대한 리간드로서 작용할 수 있다. 고전적 클래스 I 항원과 대조적으로, 고전적 클래스 II 항원은 면역계의 CD4+ 헬퍼 T 림프구에 대한 림프 세포 표면의 외인성 펩티드 (15-25개 아미노산 길이)의 제시에 특화된 이중이량체 구조를 형성한다. 클래스 II 유전자 발현은 주로 B 세포, 단핵구, 대식세포, 상피 세포, 수지상 세포 및 활성화된 T 세포와 같은 림프 세포로 제한된다. MHC 클래스 II 단백질은 HLA-DR, HLA-DP 및 HLA-DQ로 확인되었다. MHC 클래스 II 유전자는 HLA-DRA1, HLA-DQA1, HLA-DPA1 암호화  $\alpha$  사슬, HLA-DRB1, HLA-DRB3, HLA-DRB4, HLA-DRB5 (HLA-DRB3/4/5), HLA-DQB1, 및 HLA-DPB1 암호화  $\beta$  사슬을 포함한다. HLA-DRA1은 HLA-DRB1 또는 HLA-DRB3/4/5와 이중이량체를 형성한다 (Nakamura *et al*). 유사하게, HLA-DQA1 및 HLA-DPA1은 또한 각각, HLA-DQB1 및 HLA-DPB1 과 연관된다. HLA-DR은 항원 그룹에 따라 DR1, DR51, DR52, DR53 및 DR8로 구성된 5개 그룹으로 나뉜다. DR1 및 DR8 그룹은 모두 발현된 유전자로서 DRB1으로만 구성된다. 반대로, DR51, DR52, 및 DR53 그룹은 공통으로 DRB1을 함유하고 또한 DRB1 유전자로부터 유전자 복제에 의해 생성된 것으로 생각되는, DRB5, DRB3, 및 DRB4를 각각 발현된 유전자로 구성된다 (Nakamura *et al*).

[0122] 고전적 클래스 I 및 클래스 II 유전자 모두 종종 항원 제시 능력의 개체 간 가변성을 보존하고 종이 다양한 감염원으로부터 자연 선택 압력을 방어하고 생존하는 데 도움을 주기 위해 고도로 다형성이다. 비-고전적 클래스 I 및 클래스 II 항원은 구조가 고전적 클래스 I 또는 클래스 II 대응물과 유사하지만 일반적으로 훨씬 덜 다형성이고, 고전적 클래스 I 또는 클래스 II 항원과 뚜렷하게 다른 가변적이거나 제한된 조직 발현 및 기능을 갖는다. 더욱이, 여러 비-고전적 MHC 클래스 I 유전자는 MHC 외부에 위치한다 (Shiina *et al*).

[0123] HLA 복합체의 유전자좌 (예를 들어 HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ, 및 HLA-DP)는 다형성이 많아, 조합 (일배체형)이 매우 크다. 그러나, MHC는 강한 연관 불균형을 나타내며, 이는 여러 유전자좌에서 대립 유전자의 비무작위 연관이 나타나는 것이다. MHC 영역에서 이러한 연관 불균형은 종종 MHC의 각 위치에 대해 특정 조합을 유발한다. 2개의 유전적 다형성이 동일한 염색체에 존재할 때, 2개의 다형성은 연결된 것으로 분류된다 (Nakamura *et al*). 유전적 재조합이 생물학적으로 관례적인 방식으로 일어났다는 점을 감안할 때, 서로 다른 부위의 다형성은 연결된 상태와 같이 결정될 수 없다. 그러나, 연관 불균형은 먼 부위의 다형성 정보를 기반으로 특정 유전자 다형성을 매우 높은 확률로 예측할 수 있는 상태이다. MHC에서, 유전자 좌위가 6번 염색체의 좁은 영역에 집중되어 있어 각 유전자 간의 재조합이 일어날 가능성이 적다. 따라서, HLA-A, HLA-B, HLA-C, 및 HLA-DRB1과 같은 유전자는 종종 연관 불균형 상태에서 유전된다. HLA 유전자 다형성 분석이 진행됨에 따라, 특정 종속에서 자주 발견되는 특정 질병과 관련된 일배체형이 밝혀지고 있다. 이러한 종속 집단 특유의 일배체형은 종속 집단을 형성하는 과정에 관여하는 것으로 생각된다. 따라서, 이러한 일배체형은 일반적으로 민족적 뿌리를 찾는 데 사용된다.

[0124] 인간에서, MHC 고전적 클래스 I 유전자는 조혈 줄기 세포 이식 후 장기 이식 거부 및 이식편대숙주 질환에 결정적으로 관여한다. HLA 클래스 I 분자와 수많은 자가면역 질환, 뿐만 아니라 감염성 질환 및 약물 부작용 사이에 다양한 연관성이 입증되었다. 적응 면역 반응을 정교화하는 데 필수적인 역할 외에도, MHC 클래스 I 유전자의 역할은 임신 유지, 짝 선택 및 친족 인식과 같은 번식의 다양한 단계에서 입증되었다. MHC는 또한 2차적 역할을 수행하는 조직적합성으로 근친교배를 피하고 성적 선택을 주로 하는 시스템으로 간주되었다. MHC 클래스 I 유전자 산물은 또한 중추 신경계 발달 및 가소성, 신경 세포 상호 작용, 시냅스 기능 및 행동, 대뇌 반구 전문화, 신경 및 정신 장애에 영향을 미친다. 그러므로, 인간 MHC 클래스 I 영역은 가장 생물 의학적으로 다양하고 중요한 게놈 영역 중 하나이다 (Shiina *et al*).

[0125] TCR 감마/델타

[0126] T-세포 수용체 감마 델타 (TCR 감마/델타; TCR  $\gamma \delta$ )는 하나의  $\gamma$  (감마) 사슬 및 하나의  $\delta$  (델타) 사슬로 이루어진 T-세포 수용체이다. TCR 감마/델타 발현 T-세포 (감마 델타 T 세포)는 암세포뿐만 아니라 암세포, 미생물 및 바이러스 감염 세포 및 자가반응성 림프구와 같은 스트레스 세포에서 발견되는 지질 항원의 중요한 인식자이다. 감마 델타 T 세포는 다양한 외부 인자에 대한 신속한 유익한 반응을 허용하는 보다 진화적으로 원시적인 타고난 면역계와 B 세포 및 T 세포가 동일한 항원에 의한 후속적인 도전에 대해 오래 지속되는 기억으로 이어지는 느리지만 고도로 항원 특이적 면역 반응을 조정하는 적응 면역계 사이의 경계에 위치하는 몇 가지 특성

을 나타낸다. 감마 델타 T 세포는 TCR 유전자를 재배열하여 접합 다양성을 생성하고 기억 표현형을 발달시킬 수 있다는 점에서 적응 면역의 구성 요소로 간주될 수 있다.

[0127] 가장 흔한 인간의 감마 델타 변이체는 혈액의 Vgamma9/Vdelta2 변이체이며, 종양에서 Vdelta1 형 감마 델타 T 세포는 예후와 관련이 있다. Vdelta3 변이체는 또한, 암 위험을 감소시키는 CMV 감염 후 Vdelta2 음성 변이체가 있는 것과 같이 기술되었다. MHC-제한된 알파 베타 T 세포와 대조적으로, 감마 델타 T 세포는 MHC 클래스 Ib를 인식할 수 있지만 항원 처리 및 펩티드 에피토프의 MHC 제시가 필요하지 않다. 결과적으로, 종양 세포는 MHC 및 감마 델타 T 세포를 하향 조절하여 검출을 회피할 수 없고 따라서 또한 낮은 돌연변이 부하로 종양을 죽일 수 있는 동일한 잠재력을 가지며 내성 문제의 영향을 덜 받는다. 감마 델타 T 세포 종양 침윤도 생존율과 가장 높은 상관관계를 보였고 이식편대숙주병 발병률은 낮았다. 감마 델타 T 세포는 종양을 감지하기 위해 다양한 조직에 자연적으로 자리 잡고 있으며 알파 베타 T 세포보다 동종 요법에 선호된다.

[0128] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 TCR 감마/델타를 발현한다. 본 개시내용의 NKT 세포의 집단과 관련된 구현예에서, 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포는 TCR 감마/델타를 발현할 수 있다.

[0129] 일부 바람직한 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 Ly6G 및 TCR 감마/델타를 발현한다. 일부 바람직한 구현예에서 본 개시내용의 NKT 세포의 집단과 관련된, 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포는 Ly6G 및 TCR 감마/델타를 발현할 수 있다. Ly6G 및 TCR 감마 델타 모두의 발현은 본 개시내용의 NKT 세포가 공지된 NKT 세포의 기능 외에도 암세포 또는 병원체를 삼킬 수 있음을 직접적으로 시사한다.

[0130] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 T 세포는 TCR 감마/델타를 발현할 수 있다. 본 개시내용의 T 세포의 집단과 관련된 구현예에서, 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 T 세포는 TCR 감마/델타를 발현할 수 있다.

[0131] Sca1

[0132] Sca1 (줄기 세포 항원-1; Ly6A로도 알려짐)은 다른 마커와 함께 조혈 줄기 세포 (HSC)를 식별하는 데 사용되는 일반적인 생물학적 마커이다. Sca-1은 조혈 전구/줄기 세포 계통 운명 및 C-kit 발현에서 역할을 한다. 본 개시내용의 NKT 세포에 대한 밝은 발현은 이것이 활성화된 기억 줄기 세포임을 나타낼 수 있다.

[0133] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 Sca1을 발현한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 Sca1+/매우 밝음이다. 본 개시내용의 NKT 세포의 집단과 관련된 구현예에서, 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포는 Sca1을 발현할 수 있다. 일부 구현예에서 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포는 Sca1+/매우 밝음일 수 있다.

[0134] C-kit

[0135] C-kit (티로신-단백질 키나제 KIT; CD117 (분화 클러스터 117); 비만/줄기 세포 성장 인자 수용체 (SCFR)로도 알려짐)는 조혈 줄기 세포의 표면에 발현되는 수용체 티로신 키나제 단백질이다. 본 개시내용의 NKT 세포가 C-kit를 발현하지 않는다는 것은 이들이 조혈 줄기 세포가 아님을 나타낸다.

[0136] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 C-kit를 발현하지 않을 수 있다. 본 개시내용의 NKT 세포의 집단과 관련된 구현예에서, 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포는 C-kit를 발현하지 않을 수 있다.

[0137] B220

[0138] B220 (CD45의 이소형임)은 B 세포에 대한 마커이다.

[0139] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 B220을 발현하지 않을 수 있다. 본 개시내용의 NKT 세포의 집단과 관련된 구현예에서, 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포는 B220을 발현하지 않을 수 있다.

[0140] FoxP3

[0141] FoxP3 (포크헤드 박스 P3; 스커핀으로도 알려짐)는 포크헤드 박스 단백질 패밀리의 구성원이며, 조절 T 세포의 발달 및 기능에서 조절 경로의 주요 조절자로 기능하는 것으로 여겨진다. 본 개시내용의 NKT 세포가 FoxP3를 발

현하지 않는다는 것은 이들이 조절 세포가 아니므로 암 또는 병원체에 대한 면역 반응을 약화시키지 않아야 함을 나타낸다.

- [0142] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 FoxP3를 발현하지 않을 수 있다. 본 개시내용의 NKT 세포의 집단과 관련된 구현예에서, 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포는 FoxP3를 발현하지 않을 수 있다.
- [0143] TCR 알파/베타
- [0144] T-세포 수용체 알파 베타 (TCR 알파/베타; TCR  $\alpha\beta$ )는 하나의  $\alpha$  (알파) 사슬 및 하나의  $\beta$  (베타) 사슬로 구성된 우세한 TCR 이종이량체이다.
- [0145] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 TCR 알파/베타를 발현하지 않을 수 있다. 본 개시내용의 NKT 세포의 집단과 관련된 구현예에서, 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포는 TCR 알파/베타를 발현하지 않을 수 있다.
- [0146] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 T 세포는 TCR 알파/베타를 발현할 수 있다. 본 개시내용의 T 세포의 집단과 관련된 구현예에서, 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 T 세포는 TCR 알파/베타를 발현할 수 있다.
- [0147] CD25
- [0148] CD25 (분화 클러스터 25; 인터루킨-2 수용체 알파 사슬로도 알려짐)는 활성화된 T 세포 및 B 세포에 존재하는 막형단 단백질이며 세포 활성화의 마커이다.
- [0149] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 CD25+/-일 수 있다. 본 개시내용의 NKT 세포의 집단과 관련된 구현예에서, 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포는 CD25+/-일 수 있다.
- [0150] CD44
- [0151] CD44 (분화 클러스터 44)는 세포-세포 상호작용, 세포 부착 및 이동에 관여하는 세포 표면 당단백질이다. 히알루론산에 대한 수용체이며 림프구 활성화, 림프구 귀환 및 재순환에 관여한다. CD44 발현은 효과기-기억 T 세포 - 감염 및 암과 싸우는 T 세포의 하위 집합에 대한 지표 마커이다. 기억 T 세포는 이전 감염, 암 발생 또는 이전 백신 접종 중에 항원과 조우함으로써 "경험"되었다.
- [0152] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 CD44+/-일 수 있다. 본 개시내용의 NKT 세포의 집단과 관련된 구현예에서, 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포는 CD44+/-일 수 있다.
- [0153] CD69
- [0154] CD69 (분화 클러스터 69)는 인간 막형단 C형 렉틴 단백질이며 세포 활성화의 초기 마커이다. 그것은 조혈 줄기 세포, T 세포 및 기타 여러 면역 세포 유형에서 발현된다. CD69는 NKT 증식을 유도하고 NK 세포 및 림프구와 같은 다른 세포도 활성화할 수 있다.
- [0155] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 CD69+/-일 수 있다. 본 개시내용의 NKT 세포의 집단과 관련된 구현예에서, 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포는 CD69+/-일 수 있다.
- [0156] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 CD3, CD4, CD8, CD45, CD49b, CD56, CD62L, NK1.1, Ly6G, Sca1, 및/또는 TCR 감마/델타를 발현할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 CD3, CD4, CD8, CD45, CD56, CD62L, NK1.1, Ly6G, Sca1, 및/또는 TCR 감마/델타를 발현할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 CD3, CD4, CD8, CD45, CD49b, CD62L, NK1.1, Ly6G, Sca1, 및/또는 TCR 감마/델타를 발현할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 CD3, CD4, CD8, CD45, CD49b, CD62L, NK1.1, Ly6G, 및/또는 TCR 감마/델타를 발현할 수 있다. 일부 바람직한 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 CD4 및 CD8을 발현한다. 일부 바람직한 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 CD3, CD4, CD8, 및 CD49b를 발현한다. 일부 바람직한 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 CD3, CD4, CD8, 및 CD56을 발현한다. 일부



CD49b, CD62L, NK1.1, Ly6G, Sca1, 및 TCR 감마/델타를 발현하고, C-kit, B220, FoxP3, 또는 TCR 알파/베타를 발현하지 않는 것을 특징으로 할 수 있다. 일부 바람직한 구현예에서, NKT 세포의 집단은 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포가 CD3, CD4, CD8, CD45, CD56, CD62L, NK1.1, Ly6G, Sca1, 및 TCR 감마/델타를 발현하고, C-kit, B220, FoxP3, 또는 TCR 알파/베타를 발현하지 않는 것을 특징으로 할 수 있다. 일부 바람직한 구현예에서, NKT 세포의 집단은 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포가 CD3, CD4, CD8, CD45, CD49b, CD62L, NK1.1, Ly6G, 및 TCR 감마/델타를 발현하고, C-kit, B220, FoxP3, 또는 TCR 알파/베타를 발현하지 않는 것을 특징으로 할 수 있다. 일부 바람직한 구현예에서, NKT 세포의 집단은 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포가 CD3, CD4, CD8, CD45, CD56, CD62L, NK1.1, Ly6G, 및 TCR 감마/델타를 발현하고, C-kit, B220, FoxP3, 또는 TCR 알파/베타를 발현하지 않는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0162] 일부 특히 바람직한 구현예에서, NKT 세포의 집단은 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포가 CD3, CD45, 및/또는 CD56을 발현하는 것을 특징으로 할 수 있다. 일부 이러한 구현예에서, 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 NKT 세포는 CD3+/밝음 또는 CD3+/매우 밝음, 및/또는 CD45+/어두움, 및/또는 CD56+이다.

[0163] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 T 세포는 CD3, CD4, CD45, 및/또는 CD49b (인간의 CD56)를 발현할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 T 세포는 CD3, CD4, CD45, CD49b (인간의 CD56), 및/또는 TCR 감마/델타를 발현할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 T 세포는 CD3, CD4, CD45, CD49b (인간의 CD56), 및/또는 TCR 알파/베타를 발현할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 T 세포는 CD3, CD4, CD45, CD49b (인간의 CD56), 및 TCR 감마/델타를 발현할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 T 세포는 CD3, CD4, CD45, CD49b (인간의 CD56), 및 TCR 알파/베타를 발현할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 T 세포는 CD8을 발현하지 않을 수 있다.

[0164] 본 개시내용의 T 세포의 집단과 관련된 구현예에서, T 세포의 집단은 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 T 세포가 CD3, CD4, CD45, 및/또는 CD49b (인간의 CD56)를 발현하는 것을 특징으로 할 수 있다. 일부 구현예에서, T 세포의 집단은 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 T 세포가 CD3, CD4, CD45, CD49b (인간의 CD56), 및/또는 TCR 감마/델타를 발현하는 것을 특징으로 할 수 있다. 일부 구현예에서, T 세포의 집단은 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 T 세포가 CD3, CD4, CD45, CD49b (인간의 CD56), 및/또는 TCR 알파/베타를 발현하는 것을 특징으로 할 수 있다. 일부 이러한 구현예에서, T 세포의 집단은 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 T 세포가 CD8을 발현하지 않는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0165] 일부 구현예에서, 표면 단백질의 발현 패턴은 대상체에게 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제를 투여한 후 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 또는 120시간에 유세포 분석에 의해 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 표면 단백질의 발현 패턴은 본원에 설명된 장비, 시약 및/또는 조건을 사용하여 (단독 또는 조합) 유세포 분석에 의해 결정될 수 있다.

[0166] 감마 델타 T 세포

[0167] 감마 델타 T 세포 표면 마커 특성은 CD3, CD4, CD8, CD69, CD56, CD27, CD40, CD40L, CD45RA, CD45, CD83, CD16, CD16a, CD16b, ICOS, CD161, Fas, CLEC7A/텍틴-1, FasL, 이카데린, IL-18R 알파, IL-23R, NKG2D/CD314, NKG2E, 오클루딘, TKR2, TRAIL, TCR-Vg9, TCR-Vd2, TCR-Vd1, TCR-Vd3, TCR-범 g/d, NKG2D, 단일클론 케모카인 수용체 항체 CCR5, CCR6, CCR7, CXCR3, CXCR4, 또는 CXCR5 또는 이들의 조합을 포함(하지만 이에 제한되지 않을) 수 있다. 본 발명의 세포의 표면 마커 특성은 이들 중 하나/이상을 포함할 수 있다. 감마 델타 T 세포는 CCL2/JE/MCP-1, CXCL13/BLC/BCA-1, 베타-디펜신 2, 베타-디펜신 3, 알파-디펜신 1, EGF, KGF/FGF-7, FGF-10, GM-CSF, 그라눌리신, 그랜자임 A, 그랜자임 B, IFN-감마, IGF-I/IGF-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-12/IL-23 p40, IL-12 p70, IL-13, IL-17/IL-17A, IL-22, IL-6/IL-6R 알파 복합체, LAP (TGF-베타 1), TGF-베타, 및/또는 TNF-알파를 포함(하지만 이에 제한되지 않을) 수 있다. 본 발명의 세포는 이들 중 하나/이상을 분비할 수 있다.

[0168] 본 개시내용의 맥락에서 ICAM3 조절제는 ICAM3에 결합하고 본 발명의 NKT 세포, T 세포, 및 수지상 세포의 유도 및/또는 동원을 촉진하는 것들이다. ICAM3 조절제는 ICAM3 길항제/ICAM3 억제제일 수 있거나, ICAM3 작용제/활성화제일 수 있다.

- [0169] 이러한 ICAM3 조절제는 예를 들어, ICAM3 또는 이의 일부에 대해 생성된 항-ICAM3 항체, ICAM3의 소분자 조절제 (예를 들어 ICAM3의 활성화제 또는 억제제), 및 ICAM3에 결합하는 펩티드 작용제/단백질을 포함할 수 있다. ICAM3 조절제를 확인하는 적절한 수단은 당업자에게 잘 알려졌을 것이다 - 예를 들어, 항 ICAM3 항체는 항체 분자의 라이브리리와 ICAM3 에피토프를 접촉시키는 단계, 및 상기 에피토프에 결합할 수 있는 라이브리리의 하나 이상의 특이적 항체 분자를 선택하는 단계를 포함할 수 있는 방법에 의해 확인될 수 있다. 대안적으로, 이들은 예를 들어, ELISA 또는 유세포 분석을 사용하여 결정된 경쟁과 함께 공지된 항 ICAM3 항체를 사용하는 경쟁 결합 분석을 사용하여 확인될 수 있다. 유사하게, ICAM3의 소분자 조절자는 방사성 리간드 결합 분석 및 기능 분석과 같은 일상적인 스크리닝 실험에 의해 확인될 수 있다.
- [0170] 위에서 이미 설명한 바와 같이, 본 저자는 ICAM3에 결합하고 ICAM3에 조절 작용을 발휘하는 글루코코르티코이드 수용체 조절제 (예를 들어 텍사메타손 및 다른 글루코코르티코이드)의 놀라운 능력을 발견했다. 따라서, 일부 구현예에서, ICAM3 조절제는 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제일 수 있다. 일부 구현예에서, ICAM3 조절제는 글루코코르티코이드, 예를 들어 텍사메타손 또는 베타메타손일 수 있다.
- [0171] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제는 글루코코르티코이드, 글루코코르티코이드 수용체 작용제, 및 글루코코르티코이드 수용체에 결합하는 임의의 화합물을 포함한다. 글루코코르티코이드와 같은 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제는 유전자 발현을 활성화하거나 억제하는 막 GR 및 세포질 GR을 통해 효과를 발휘한다. 글루코코르티코이드 및 GR 조절제의 바람직한 림프 고갈 효과 중 일부는 계몽 효과에 추가하여 막 GR 또는 기타 비-계몽 효과를 통해 매개되는 것으로 여겨진다. 글루코코르티코이드는 투여된 글루코코르티코이드의 농도와 치료 기간에 따라 림프구 수준에 다양한 영향을 미치는 것으로 보고되었다. 일반적으로, 만성 치료에 일반적으로 사용되는 저용량에서, 글루코코르티코이드는 말초혈액에서 골수로 림프구를 재분배하는 것으로 보고되었으며, 중간 용량에서 글루코코르티코이드는 골수, 비장과 흉선에서 말초혈액으로 유입되고 백혈구가 재분배되는 것으로 생각되는 백혈구 증가증을 유발하는 것으로 보고되었고, 고용량에서 글루코코르티코이드는 세포자멸사와 괴사를 유발하여 림프구에 림프독성 작용을 한다. 효과 지속 기간은 또한 복용량 수준에 따라 다르다; 예를 들어 Fauci *et al* (1976)은 단일 경구 0.24 mg/kg 텍사메타손 복용량이 말초 혈액 T 및 B 림프구를 80% 억제하고 12시간에 회복이 시작되고 24시간이 지나면 정상 수준이라고 보고한다. 본 저자들은 이전에 (국제 특허 출원 PCT/US2019/054395에서) 3 mg/kg 이상의 텍사메타손 급성 경구 투여량이 투여 후 24-48시간에 말초혈액 T 및 B 세포를 감소시키기 위해 필요하며, 투여 후 약 5-14일에 발생하는 기준선 수준으로 돌아감을 입증하였다.
- [0172] 개시된 방법에 사용될 수 있는 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제는 예를 들어, 선택적 글루코코르티코이드 수용체 조절제 (SEGRM) 및 선택적 글루코코르티코이드 수용체 작용제 (SEGRA)를 포함한다. 개시된 방법에서 사용될 수 있는 글루코코르티코이드, 선택적 글루코코르티코이드 수용체 조절제, 및 선택적 글루코코르티코이드 수용체 작용제 (SEGRA)는 당업자에게 잘 알려져 있다.
- [0173] 일부 이러한 글루코코르티코이드는 텍사메타손, 텍사메타손 함유제, 히드로코르티손, 메틸프레디손, 프레드니손, 코르티콘, 부데소니드, 베타메타손 및 베클로메타손을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 다른 글루코코르티코이드는 프레드니솔론, 모메타손 푸로에이트, 트리암시놀론 아세토니드, 및 메틸프레드니솔론을 포함한다.
- [0174] 따라서, 본 개시내용의 방법의 일부 구현예에서, 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제는 글루코코르티코이드일 수 있다. 일부 이러한 구현예에서, 글루코코르티코이드는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다: 텍사메타손, 히드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니손, 프레드니솔론, 프레드닐리덴, 코르티손, 부데소니드, 베타메타손, 플루메타손 및 베클로메타손. 일부 바람직한 구현예에서, 글루코코르티코이드는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다: 텍사메타손, 베타메타손, 및 메틸프레드니손. 일부 특히 바람직한 구현예에서 글루코코르티코이드는 텍사메타손 또는 베타메타손일 수 있다.
- [0175] 본 개시내용의 방법의 일부 구현예에서, 글루코코르티코이드는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다: 텍사메타손 염기, 텍사메타손 소듐 포스페이트, 텍사메타손 헤미숙시네이트, 텍사메타손 나트륨 숙시네이트, 텍사메타손 숙시네이트, 텍사메타손 이소니코티네이트, 텍사메타손-21-아세테이트, 텍사메타손 포스페이트, 텍사메타손-21-포스페이트, 텍사메타손 테부테이트, 텍사메타손-17-발레레이트, 텍사메타손 아세테이트 일수화물, 텍사메타손 피발레이트, 텍사메타손 팔미테이트, 텍사메타손-21-팔미테이트, 텍사메타손 디프로피오네이트, 텍사메타손 프로피오네이트, 텍사메타손 아세테이트 무수물, 텍사메타손-21-페닐프로피오네이트, 텍사메타손-21-설포벤조에이트, 텍사메타손 헤모-설페이트, 텍사메타손 설페이트, 텍사메타손 벨록실, 텍사메타손산, 텍사

메타손 아세푸레이트, 텍사메타손 카르복시미드, 텍사메타손 시페실레이트, 텍사메타손 21-포스페이트 이나트륨염, 텍사메타손 메실레이트, 텍사메타손 리놀레이트, 텍사메타손 글루코시드, 텍사메타손 글루쿠로니드, 텍사메타손 요오드아세테이트, 텍사메타손 옥세타논, 카르복시메틸티오-텍사메타손, 텍사메타손비스에톡심, 텍사메타손 에폭시드, 텍사메타손리놀레레이트, 텍사메타손 메틸오르쏘발레이트, 텍사메타손 스페르민, 6-히드록시 텍사메타손, 텍사메타손 트리부틸아세테이트, 텍사메타손 아스파르트산, 텍사메타손 갈락토피라노스, 텍사메타손 염산염, 히드록시 텍사메타손, 카르복시 텍사메타손, 테스옥시 텍사메타손, 텍사메타손 부타존, 텍사메타손 시클로텍스트린, 디히드로 텍사메타손, 옥소 텍사메타손, 프로피오닐옥시 텍사메타손, 텍사메타손 갈락토다이, 텍사메타손 이소니코티네이트, 텍사메타손 인산수소나트륨, 텍사메타손 알데하이드, 텍사메타손 피블레이트, 텍사메타손 트리데실레이트, 텍사메타손 크로토네이트, 텍사메타손 메탄술포네이트, 텍사메타손 부틸아세테이트, 데히드로 텍사메타손, 텍사메타손 이소티오시아나토에틸)티오에테르, 텍사메타손 브로모아세테이트, 텍사메타손 헤미글루타레이트, 데옥시 텍사메타손, 텍사메타손 클로람부실레이트, 텍사메타손 벨팔라네이트, 포르밀옥시 텍사메타손, 텍사메타손 부티레이트, 텍사메타손 라우레이트, 텍사메타손 아세테이트, 및 텍사메타손의 형태를 포함하는 임의의 조합 치료. 일부 바람직한 구현예에서, 글루코코르티코이드는 텍사메타손 염기 또는 텍사메타손 소듐 포스페이트일 수 있다.

[0176] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 글루코코르티코이드 수용체 조절제는 상기 언급된 제제 중 하나 이상이 아닐 수 있다.

[0177] 본 개시내용의 방법에서, 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조절제는 텍사메타손 염기의 대략 적어도 6 mg/kg 인간 등가 용량 (HED)과 동등한 용량으로 투여된다.

[0178] 다른 글루코코르티코이드 또는 글루코코르티코이드 수용체 조절제의 등가 용량은 공개적으로 사용 가능한 코르티코이드 변환 알고리즘, 바람직하게는 <http://www.medcalc.com>을 사용하여 쉽고 빠르게 계산할 수 있다. 예로서, 3 내지 12 mg/kg 텍사메타손은 19 내지 75 mg/kg 프레드니손으로 변환된다. 프레드니손의 생물학적 반감기는 약 20시간인 반면, 텍사메타손의 생물학적 반감기는 약 36 내지 54시간이므로 프레드니손은 동등한 생물학적 투여량으로 매 24시간마다 19 내지 75 mg/kg을 투여될 것이다. 보다 구체적으로, 12 mg/kg 용량의 텍사메타손은 매 24시간마다 약 2 내지 약 3회 반복 투여해야 하는 75 mg/kg 용량의 프레드니솔론에 해당한다. 10mg/kg 용량의 베타메타손은 약 12 mg/kg 텍사메타손이고 텍사메타손과 유사한 약력학적 (생물학적) 반감기를 갖는다.

[0179] 본 출원의 실시예에서 텍사메타손 용량은 인간 등가 용량 (HED)으로 주어진다. 인간 등가 용량 (HED)을 계산하는 방법은 당업계에 알려져 있다. 예를 들어 FDA의 의약품평가연구센터 (CDER)는 2005년에 많이 인용된 지침 문서 (미국 보건부 CDER, 2005)를 발행했고, 이는 해당 문서 7페이지의 표 1에 체표면적을 기반으로 동물 투여량을 HED로 변환하기 위한 확립된 알고리즘 (중간 선량을 외삽하기 위해 일반적으로 허용되는 방법)을 제시한다. 참고로, 아래 표 1을 재생산하고 있다. 당업자는 아래에 설명된 mg/kg 단위인 동물 투여량, HED가 표 1의 오른쪽 열에 있는 표준 변환 계수를 사용하여 쉽게 계산된다는 것을 이해한다:

[0180] 표 1: 체표면적을 기준으로 동물 투여량을 인간 등가 용량으로 변환

		mg/kg 단위의 동물 용량을 mg/kg 단위의 HED <sup>a</sup> 로 변환, 둘 중 하나:	
종	mg/kg 단위의 동물 용량을 mg/m <sup>2</sup> 단위의 용량으로 변환하려면, k <sub>m</sub> 을 곱한다	하기로 동물 투여량 나누기	하기로 동물 투여량 곱하기
인간	37	---	---
어린이 (20 kg) <sup>b</sup>	25	---	---
마우스	3	12.3	0.08
햄스터	5	7.4	0.13
랫트	6	6.2	0.16
페럿	7	5.3	0.19
기니 피그	8	4.6	0.22
토끼	12	3.1	0.32
개	20	1.8	0.54
영장류:			
원숭이 <sup>c</sup>	12	3.1	0.32
마모셋	6	6.2	0.16
다람쥐원숭이	7	5.3	0.19
비비	20	1.8	0.54
마이크로 돼지	27	1.4	0.73
미니 돼지	35	1.1	0.95

<sup>a</sup> 60 kg 인간을 가정한다. 목록에 없는 종의 경우 또는 표준 범위를 벗어난 중량의 경우, HED는 다음 식으로 계산할 수 있다:

$$HED = \text{동물 투여량 (mg/kg)} \times (\text{동물 중량(kg)/인간 중량 (kg)})^{0.33}$$

<sup>b</sup> 이 k<sub>m</sub> 값은 건강한 어린이가 1상 시험에 자원하는 경우가 거의 없기 때문에 참고용으로만 제공된다.

<sup>c</sup> 예를 들어, 시노물구스, 붉은털원숭이, 및 짧은꼬리.

[0181]

[0182]

본 개시내용의 방법의 일부 구현예에서, 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조절제는 텍사메타손 염기의 대략 적어도 12 mg/kg 인간 등가 용량 (HED)과 동등한 용량으로 투여된다. 다른 바람직한 구현예에서, 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제는 텍사메타손 염기의 대략 적어도 15 mg/kg 또는 대략 적어도 18 mg/kg 인간 등가 용량 (HED)과 동등한 용량으로 투여된다. 다른 바람직한 구현예에서, 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제는 텍사메타손 염기의 대략 적어도 21 mg/kg 또는 적어도 약 24 mg/kg 인간 등가 용량 (HED)과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 바람직한 구현예에서, 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제는 텍사메타손 염기의 약 12 mg/kg 인간 등가 용량 (HED), 텍사메타손 염기의 약 15 mg/kg 인간 등가 용량 (HED), 또는 텍사메타손 염기의 약 18 mg/kg 인간 등가 용량 (HED), 또는 텍사메타손 염기의 약 21 mg/kg 인간 등가 용량 (HED) 또는 텍사메타손 염기의 약 24 mg/kg 인간 등가 용량 (HED), 또는 텍사메타손 염기의 약 30 mg/kg 인간 등가 용량 (HED), 또는 텍사메타손 염기의 약 45 mg/kg 인간 등가 용량 (HED)과 동등한 용량으로 투여된다.

[0183]

본 개시내용의 방법의 일부 구현예에서, 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조절제는 텍사메타손 염기의 대략 적어도 6-45 mg/kg 인간 등가 용량 (HED); 텍사메타손 염기의 대략 적어도 15-24 mg/kg 인간 등가 용량 (HED); 텍사메타손 염기의 대략 적어도 6-12 mg/kg 인간 등가 용량 (HED); 또는 텍사메타손 염기의 대략 적어도 12-15 mg/kg 인간 등가 용량 (HED); 또는 텍사메타손 염기의 대략 적어도 18-30 mg/kg 인간 등가 용량 (HED); 또는 텍사메타손 염기의 대략 적어도 15-18 mg/kg 인간 등가 용량 (HED)과 동등한 용량으로 투여된다. 감염성 질환이 코로나바이러스, 예를 들어 COVID-19 감염으로 인한 질환인 구현예에서, 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제는 바람직하게는 텍사메타손 염기의 약 18-30 mg/kg 인간 등가 용량 (HED)과 동등한 용량으로 투여될 수 있다.

[0184]

본 개시내용의 방법에서, 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조절제는 단일 급성 용량으로, 또는 약 24, 48, 또는 72시간에 걸쳐 제공된 총 용량으로 투여될 수 있다. 일부 바람직한 구현예에서, 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제는 단일 급성 용량으로 투여된다. 다른 바람직한 구현예에서, 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제는 약 72시간의 기간에 걸쳐 제공되는 총 용량으로 투여된다.

- [0185] 코로나바이러스 (예를 들어 COVID-19) 감염으로 인한 질환과 같은 감염성 질환을 가지고 있거나, 가지고 있다고 의심되거나, 진단받은 적이 있는 일부 구현예에서, 글루코코르티코이드 수용체 조절제 (바람직하게는 텍사메타손 또는 베타메타손일 것임)는 수성 매질의 용액으로 투여할 수 있다. 일부 이러한 구현예에서, 글루코코르티코이드 수용체 조절제는 약 24 mg/ml 텍사메타손 포스페이트 (20 mg/ml 텍사메타손 염기; 26.2 mg/ml 텍사메타손 소듐 포스페이트)와 같은 농도로 제공되고, 텍사메타손 염기의 약 18 내지 30 mg/kg 인간 등가 용량 (HED)의 최대 목표 용량으로 약 1 내지 2시간의 기간에 걸쳐 정맥 내 (IV) 주입에 의해 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 글루코코르티코이드 수용체 조절제는 오렌지 주스 또는 구연산 (pH 3.3-4.2)에 용해된 텍사메타손 정제로 제공되고 텍사메타손 염기의 약 18 내지 30 mg/kg 인간 등가 용량 (HED)의 최대 목표 용량으로 경구 또는 위관을 통해 투여될 수 있다.
- [0186] 본 개시내용의 방법의 일부 구현예에서, 자연 살해 T 세포 (NKT 세포)의 집단을 생성하는 방법, T 세포의 집단을 생성하는 방법, 및/또는 수지상 세포의 집단을 생성 또는 활성화하는 방법은 대상체에게 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조절제의 1회 이상의 추가 용량을 추가로 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0187] 이러한 맥락에서, 1회 이상의 용량은 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조절제의 첫 번째 또는 이전 용량에 대해 추가로 투여되고 따라서 후속 또는 두 번째, 세 번째, 네 번째 용량 등으로 명명될 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 1회 이상의 추가 용량은 이전 용량 (투여) 후 약 24, 48, 72, 96, 120, 144, 또는 168시간에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 1회 이상의 추가 용량은 이전 용량 (투여) 후 약 24, 48, 72, 96, 120, 144, 또는 168 시간마다 투여될 수 있다. 일부 다른 구현예에서, 1회 이상의 추가 용량은 이전 용량 (투여) 후 매주 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 또는 매일 1회 투여될 수 있다. 일부 다른 구현예에서, 1회 이상의 추가 용량은 이전 용량 (투여) 후 매주 2회 투여될 수 있다.
- [0188] 일부 구현예에서, 1회 이상의 추가 용량은 이전 용량 (투여) 후 약 24시간 내지 168시간 사이에 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 1회 이상의 추가 용량은 이전 용량 (투여) 후 약 24시간 내지 120시간, 약 24시간 내지 72시간, 또는 약 24시간 내지 48시간에 투여될 수 있다. 일부 다른 구현예에서, 1회 이상의 추가 용량은 이전 용량 (투여) 후 약 48시간 내지 168시간, 약 48시간 내지 120시간, 또는 약 48시간 내지 72시간에 투여될 수 있다. 일부 다른 구현예에서, 1회 이상의 추가 용량은 이전 용량 (투여) 후 약 72시간 내지 168시간, 또는 약 72시간 내지 120시간에 투여될 수 있다.
- [0189] 일부 구현예에서, 후속 용량은 초기 용량 후 7일 후에 주어진다. 일부 구현예에서, 후속 용량은 초기 용량 후 14일에 주어진다. 일부 구현예에서, 후속 용량은 초기 용량 후 21일에 주어진다.
- [0190] 대상체가 T 세포 림프종을 가지고 있거나, 가지고 있다고 의심되거나, 진단을 받은 일부 구현예에서, 1회 이상의 추가 용량은 의사가 결정할 수 있는 기간 동안 21일마다, 또는 14일마다 또는 5-7일마다 투여할 수 있다.
- [0191] 대상체가 B 세포 림프종을 가지고 있거나, 가지고 있다고 의심되거나, 진단을 받은 일부 구현예에서, 1회 이상의 추가 용량은 의사가 결정할 수 있는 기간 동안 21일마다, 또는 14일마다 또는 5-7일마다 투여할 수 있다.
- [0192] 본 개시내용의 방법의 일부 구현예에서, 자연 살해 T 세포 (NKT 세포)의 집단을 생산하는 방법은 NKT 세포 활성화제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 NKT 세포 활성화제는 NKT 세포의 활성화를 촉발하는 임의의 제제 또는 분자를 포함한다. NKT 세포의 활성화는 활성화 마커 및 Th1 및 Th2 사이토카인 및 케모카인의 상향조절과 관련이 있다. 개시된 방법에서 이용될 수 있는 NKT 세포 활성화제는 당업자에게 잘 알려져 있다.
- [0193] 일부 이러한 NKT 세포 활성화제는 아디포카인, 렙틴, 아디포넥틴, 아펠린, 케메린, MCP-1, PAI-1, RBP4, 비스파틴, 오멘틴, 바스핀, 프로그래놀린, CTRP-4, 사이토카인, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-18, IL-33, IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$ , IL-36RA, IL-37, IL-38, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\delta$ , IFN- $\epsilon$ , IFN- $\kappa$ , IFN- $\tau$ , IFN- $\omega$ , IFN- $\gamma$ , IFN- $\lambda$ 1, IFN- $\lambda$ 2, IFN- $\lambda$ 3, IFN- $\lambda$ 4, IL-6, IL-11, IL-31, CLCF1, CNTF, 렙틴, LIF, OSM, iL-12, IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F, 4-1BBL, BAFF, CD40LG, CD70, CD95L/CD178, EDA-A1, LTA/TNF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , TNFSF4, TNFS8, TNFSF10, TNFSF11, TNFSF12, TNFSF13, TNFSF15, TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3, IL-13, G-CSF, GM-CSF, CSF1. 케모카인, CXCL1-CXCL17, CC, CCL1-CCL28, CX3CL1, XCL1, XCL2, 미오카인, BDNF, 데코린, 아이리신, 미오스타틴, 미오넥틴, 오스테오넥틴, 프로스타글란딘, PGI2, PGD2, PGE2, PGF2 $\alpha$ , 프로스타미드, 프로스타미드 I2, 프로스타미드 D2, 프로스타미드 E2, 프로스타미드 F2 $\alpha$ , 바이로킨, 성장 인자, 아드레노메둘린, 안지오펜이에틴, 자가분비 운동 인자, 골형성 단백질, 섬유 신경영양 인자, 백혈병 억제 인자, M-CSF, EGF, 에프린 A1-A5, 에프린 B1-B3, 에리트르포이에틴, FGF1-

FGF23, 소태아소마트로핀, GDNF, 뉴르투린, 페르세핀, 아르테민, 성장 분화 인자-9, 간세포성장인자, 간세포 유래성장인자, 인슐린, 인슐린 유사 성장 인자 1/2, 각질세포 성장 인자, 이동촉진인자, 대식세포-자극 단백질, 뉴레글린 1-4, 뉴로트로핀 3/4, 신경성장인자, 태반성장인자, 혈소관유래성장인자, 신장효소, T 세포 성장 인자, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , VEGF, Wnt 신호전달 경로, 항-NKG2D 항체 또는 이의 리간드 MICA (MHC 클래스 I 사슬 관련 서열 A), DNAM-1 결합, 4-1BB 결합, PD-1 억제제, NKT 활성화제,  $\alpha$ -갈락토실세라마이드,  $\alpha$ -글루코로노실세라마이드,  $\alpha$ -갈투론실세라마이드,  $\alpha$ -갈락토실디아실기리세롤, 포스파티딜이노시톨-마노시다제,  $\alpha$ -글루토실디아실글리세롤, 콜레스테롤  $\alpha$ -글루코시드,  $\beta$ -갈락토실세라마이드, 이소글로보트리헥소실세라마이드, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜콜린, 집먼지 추출물, GSL-1, NKp44L, ULBP, 병원체 유래 분자 구조, PAMP, LPS, 병원체 유래 RNA, 병원체 유래 DNA, 바이러스 리간드, 합성  $\alpha$ -갈라코실세라마이드, KRN7000, PBS44, PBS57, 항염증제, IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-28A, IL-28B, IL-29를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0194] 본 개시내용의 일부 구현예에서, NKT 세포 활성화제는 상기 인용된 제제 중 하나 이상이 아닐 수 있다.

[0195] 활성화 후, NKT 세포는 NKp46 (인간의 NKp44)을 발현하고, 낮은 CD3 및 CD49b 발현 그리고 IL-10, TGF- $\beta$ , IFN $\gamma$ , IL-4 및 여러 Th1 및 Th2 사이토카인, 인간 클래스 I 제한 T 세포 관련 분자 (CRTAM), CCL3/MIP1a, CCL4/MIP1h 및 CCL5/탄테스 및 XCL1/림포탁틴, 그랜자임, CD45RO+ CD62L+, CD25, IL2R $\beta$ , GM-CSF, IL-2, IL-13, TNF $\alpha$ , IL-17, IL-21, CD44, CD69, 및 IL-22를 발현한다. 또한, 중앙 환경에서, NKT 세포는 모든 측면에서 중앙 세포를 향해 이동하는 라인으로 조직화된다.

[0196] 본 개시내용의 방법의 일부 바람직한 구현예에서, NKT 세포 활성화제는 알파 GalCer (알파-갈락토실세라마이드;  $\alpha$ -GalCer) 설파티드 (3-O-설포갈락토실세라마이드; SM4; 황산화 갈락토세레브로시드), 또는 NKT-활성화 항체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있거나, 퍼포린, 산화질소, IL-2, 인터페론 알파 및 감마, TGF $\beta$ , TNF $\alpha$ , TNF $\beta$ , G-CSF, VEGF, FGF-18, IL-17, CXCL5, CXCR2, CXCR5, CCR4-CCL17/22, CCR8-CCL1, CCR10-CCL28, 및 CXCR3-CCL9/10/11, CCL5, CXCR9, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CXCL9 또는 CXCL10, 인터페론 (IFN)  $\gamma$  유도성 케모카인 CXCL9, CXCL10, 및 CXCL11, CCL5 및 CXCL9, CCR5, IL-32, IL-6, IL-7, IL-10, IL-18, G-CSF, M-CSF, MCP-1, MCP-3, IP-10, MIG, 또는 MIP-1 $\alpha$ 일 수 있다. 본 개시내용의 방법의 일부 다른 바람직한 구현예에서, NKT 세포 활성화제는 알파 GalCer 로딩된 수지상 세포 또는 단핵구일 수 있다. 본 개시내용의 방법의 일부 구현예에서, NKT 세포 활성화제는 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조절제 용량의 투여 후 1, 3, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 또는 168시간 이내에 투여될 수 있다. 일부 바람직한 구현예에서 NKT 세포 활성화제는 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조절제 용량의 투여 후 1, 3, 또는 48시간 이내에 또는 그 전후에 투여될 수 있다. 일부 특히 바람직한 구현예에서 NKT 세포 활성화제는 글루코코르티코이드 용량의 투여 후 1, 3, 또는 48시간 이내에 또는 그 전후에 투여될 수 있다.

[0197] 본 개시내용의 방법의 일부 구현예에서, T 세포의 집단을 생성하는 방법은 T 세포 활성화제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 T 세포 활성화제는 T 세포의 활성화를 촉발하는 임의의 제제 또는 분자를 포함한다. T 세포는 TCR과 항원성 펩티드 및 MHC의 상호 작용을 통해 그리고 비-항원 특이적 공동자극제 (예를 들어 사이토카인 인터루킨 1)를 통해 활성화될 수 있다. T 세포의 활성화는 증가된 사이토카인 및 케모카인 생성, 수지상 세포 성숙 유도, 대식세포 모집, 및 증가된 세포용해 활성과 관련이 있다. 감마 델타 T 세포의 활성화는 또한 표피 완전성을 유지하는 성장 인자 (예를 들어 IGF-1, VEGF 및 FGF-2)의 생성 증가, 뿐만 아니라 알파 베타 T 세포에 대한 항원 제시와 관련될 수 있다. T 세포의 활성화는 또한 표면 마커의 발현 패턴의 변화와 연관될 수 있다. 감마 델타 T 세포의 경우, 이는 다음 마커 표현형 중 하나 이상을 포함할 수 있다: CD5-, CD4-/CD8- (이중 음성), CD3+, CD69, CD56, CD27, CD45RA+, CD45, TCR-Vg9+, TCR-Vd2+, TCR-Vd1+, 및/또는 TCR-Vd3+. 개시된 방법에서 사용될 수 있는 T 세포 활성화제는 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0198] 일부 이러한 T 세포 활성화제는 아디포카인, 렙틴, 아디포넥틴, 아펠린, 케메린, MCP-1, PAI-1, RBP4, 비스파틴, 오멘틴, 바스핀, 프로그래놀린, CTRP-4, 사이토카인, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-18, IL-33, IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$ , IL-36RA, IL-37, IL-38, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\delta$ , IFN- $\epsilon$ , IFN- $\kappa$ , IFN- $\tau$ , IFN- $\omega$ , IFN- $\gamma$ , IFN- $\lambda$ 1, IFN- $\lambda$ 2, IFN- $\lambda$ 3, IFN- $\lambda$ 4, IL-6, IL-11, IL-31, CLCF1, CNTF, 렙틴, LIF, OSM, iL-12, IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F, 4-1BBL, BAFF, CD40LG, CD70, CD95L/CD178, EDA-A1, LTA/TNF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , TNFSF4, TNFS8, TNFSF10, TNFSF11, TNFSF12, TNFSF13, TNFSF15, TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3, IL-13, G-CSF, GM-CSF, CSF1, 케모카인, CXCL1-CXCL17, CC, CCL1-CCL28, CX3CL1, XCL1, XCL2, 미오카인, BDNF, 데코린, 아이리신, 미오스타틴, 미오넥틴, 오스테오넥틴,

프로스타글란딘, PGI<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> α, 프로스타미드, 프로스타미드 I<sub>2</sub>, 프로스타미드 D<sub>2</sub>, 프로스타미드 E<sub>2</sub>, 프로스타미드 F<sub>2</sub> α, 바이로킨, 성장 인자, 아드레노메둘린, 안지오프이에틴, 자가분비 운동 인자, 골형성 단백질, 섬모 신경영양 인자, 백혈병 억제 인자, M-CSF, EGF, 에프린 A1-A5, 에프린 B1-B3, 에리트르포이에틴, FGF1-FGF23, 소태아소마트로핀, GDNF, 뉴르투린, 페르세핀, 아르테민, 성장 분화 인자-9, 간세포성장인자, 간세포유래성장인자, 인슐린, 인슐린 유사 성장 인자 1/2, 각질세포 성장 인자, 이동촉진인자, 대식세포-자극 단백질, 뉴레글린 1-4, 뉴로트로핀 3/4, 신경성장인자, 태반성장인자, 혈소판유래성장인자, 신장효소, T 세포 성장 인자, TGF-α, TGF-β, VEGF, Wnt 신호전달 경로, NKT 활성화제, α-갈락토실세라미드, α-글루코로노실세라미드, α-갈투론실세라미드, α-갈락토실디아실기로서롤, 포스파티딜이노시톨-마노시다제, α-글루토실디아실글리세롤, 콜레스테롤 α-글루코시드, β-갈락토실세라미드, 이소글로보트리헥소실세라미드, 포스파티딜 에탄올아민, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜콜린, 집먼지 추출물, GSL-1, NKp44L, ULBP, 병원체 유래 분자 구조, PAMP, LPS, 병원체 유래 RNA, 병원체 유래 DNA, 바이러스 리간드, 합성 α-갈라코실세라미드, KRN7000, PBS44, PBS57, 항염증제, IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-28A, IL-28B, IL-29를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0199] 본 개시내용의 일부 구현예에서, T 세포 활성화제는 상기 인용된 제제 중 하나 이상이 아닐 수 있다.

[0200] 본 개시내용의 방법의 일부 구현예에서, T 세포 활성화제는 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조절제 용량 투여 후 1, 3, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 또는 168시간 이내에 투여될 수 있다. 일부 바람직한 구현예에서 T 세포 활성화제는 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조절제 용량 투여 후 1, 3, 또는 48시간 이내에 또는 전후에 투여될 수 있다. 일부 특히 바람직한 구현예에서 T 세포 활성화제는 글루코코르티코이드 용량 투여 후 1, 3, 또는 48시간 이내에 또는 전후에 투여될 수 있다.

[0201] 본 개시내용의 방법의 일부 구현예에서, 수지상 세포의 집단을 활성화하는 방법은 수지상 세포 활성화제를 대상 체에게 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 수지상 세포 활성화제는 수지상 활성화를 촉발하는 임의의 제제 또는 분자를 포함한다. 수지상 세포는 보존된 병원체 분자에 의해 직접적으로 활성화될 수 있고 염증 매개체 (예를 들어 그러한 분자를 인식하는 다른 세포 유형에 의해 생성되는 것)에 의해 간접적으로 활성화될 수 있다. 수지상 세포의 활성화는 접착 구조의 손실, 세포 골격의 재구성, 및 세포 운동성의 증가와 관련이 있다. 활성화는 또한 세포내 이입 활성의 감소와 연관되지만 T 세포 활성화에 필요한 MHC-II 및 공동-자극 분자의 증가된 발현과 관련이 있다. 수지상 세포의 활성화는 또한 표면 마커의 발현 패턴의 변화와 관련될 수 있다. CD11b+ 수지상 세포의 경우, 이는 다음 마커 표현형 중 하나 이상을 포함할 수 있다: CD4-, CD8-, CD11c+, CLEC9a-, CX3CR1+, EpCAM/TROP1-, F4/80+, Fcg RI/CD64+, 인테그린 αE/CD103-, 인테그린 αM/CD11b+, 랭게린/CD207-, MHC 클래스 II+, SIRPa/CD172a+, XCR1. 개시된 방법에서 이용될 수 있는 수지상 세포 활성화제는 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0202] 일부 이러한 수지상 세포 활성화제는 아디포카인, 렙틴, 아디포넥틴, 아펠린, 케메린, MCP-1, PAI-1, RBP4, 비스파틴, 오멘틴, 바스핀, 프로그래놀린, CTRP-4, 사이토카인, IL-1 α, IL-1 β, IL-1RA, IL-18, IL-33, IL-36 α, IL-36 β, IL-36 γ, IL-36RA, IL-37, IL-38, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21, IFN-α, IFN-β, IFN-δ, IFN-ε, IFN-κ, IFN-τ, IFN-ω, IFN-γ, IFN-λ1, IFN-λ2, IFN-λ3, IFN-λ4, IL-6, IL-11, IL-31, CLCF1, CNTF, 렙틴, LIF, OSM, iL-12, IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F, 4-1BBL, BAFF, CD40LG, CD70, CD95L/CD178, EDA-A1, LTA/TNF-β, TNF-α, TNFSF4, TNFSF8, TNFSF10, TNFSF11, TNFSF12, TNFSF13, TNFSF15, TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3, IL-13, G-CSF, GM-CSF, CSF1. 케모카인, CXCL1-CXCL17, CC, CCL1-CCL28, CX3CL1, XCL1, XCL2, 미오카인, BDNF, 데코린, 아이리신, 미오스타틴, 미오넥틴, 오스테오넥틴, 프로스타글란딘, PGI<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> α, 프로스타미드, 프로스타미드 I<sub>2</sub>, 프로스타미드 D<sub>2</sub>, 프로스타미드 E<sub>2</sub>, 프로스타미드 F<sub>2</sub> α, 바이로킨, 성장 인자, 아드레노메둘린, 안지오프이에틴, 자가분비 운동 인자, 골형성 단백질, 섬모 신경영양 인자, 백혈병 억제 인자, M-CSF, EGF, 에프린 A1-A5, 에프린 B1-B3, 에리트르포이에틴, FGF1-FGF23, 소태아소마트로핀, GDNF, 뉴르투린, 페르세핀, 아르테민, 성장 분화 인자-9, 간세포성장인자, 간세포유래성장인자, 인슐린, 인슐린 유사 성장 인자 1/2, 각질세포 성장 인자, 이동촉진인자, 대식세포-자극 단백질, 뉴레글린 1-4, 뉴로트로핀 3/4, 신경성장인자, 태반성장인자, 혈소판유래성장인자, 신장효소, T 세포 성장 인자, TGF-α, TGF-β, VEGF, Wnt 신호전달 경로, NKT 활성화제, α-갈락토실세라미드, α-글루코로노실세라미드, α-갈투론실세라미드, α-갈락토실디아실기로서롤, 포스파티딜이노시톨-마노시다제, α-글루토실디아실글리세롤, 콜레스테롤 α-글루코시드, β-갈락토실세라미드, 이소글로보트리헥소실세라미드, 포스파티딜 에탄올아민, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜콜린, 집먼지 추출물, GSL-1, NKp44L, ULBP, 병원체 유래 분자 구조, PAMP, LPS, 병원체 유래 RNA, 병원체 유래 DNA, 바이러스 리간드, 합성 α-갈라코실세라미드, KRN7000,

PBS44, PBS57, 항염증제, IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-28A, IL-28B, IL-29를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

- [0203] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 수지상 세포 활성화제는 상기 인용된 제제 중 하나 이상이 아닐 수 있다.
- [0204] 본 개시내용의 방법의 일부 구현예에서, 수지상 세포 활성화제는 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조절제 용량의 투여 후 24, 48, 72, 96, 120, 144, 또는 168시간 이내에 투여될 수 있다. 일부 바람직한 구현예에서 수지상 세포 활성화제는 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조절제 용량의 투여 후 48시간 이내 또는 전후에 투여될 수 있다. 일부 특히 바람직한 구현예에서 수지상 세포 활성화제는 글루코코르티코이드 용량의 투여 후 48시간 이내 또는 전후에 투여될 수 있다.
- [0205] 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에서 상호교환 가능하게 사용되고, 인간 또는 동물을 지칭한다. 본 개시내용의 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 포유동물일 수 있다. 일부 바람직한 구현예에서, 대상체는 성별이나 인종을 불문한 인간일 수 있다. 일부 구현예에서, 인간은 성인 인간이다. 본 개시내용의 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 건강한 성인 인간 대상체와 같은 건강한 대상체일 수 있다. 이러한 맥락에서 건강한 대상체는 질환에 걸리지 않은 대상체이다.
- [0206] 본 개시내용의 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 암, 자가면역 질환 또는 감염성 질환 (미생물 질환이라고도 함)으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환을 갖거나, 가질 것으로 의심되거나, 또는 진단을 받았을 수 있다.
- [0207] 본원에 사용된 바와 같이, "암"은 비정상적인 세포의 제어되지 않은 성장을 특징으로 하는 질환을 지칭한다. 암 세포는 국소적으로 또는 혈류와 림프계를 통해 신체의 다른 부분으로 퍼질 수 있다. 다양한 암의 예가 본원에 기재되어 있으며 유방암, 전립선암, 난소암, 자궁경부암, 피부암, 췌장암, 결장직장암, 신암, 간암, 뇌암, 림프종, 백혈병, 폐암 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 용어 "종양" 및 "암"은 본원에서 상호교환 가능하게 사용되고, 예를 들어, 두 용어 모두 고체 및 액체, 예를 들어, 미만성 또는 순환성 종양을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "암" 또는 "종양"은 전악성, 뿐만 아니라 악성 암 및 종양을 포함한다.
- [0208] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 암은 다음과 같을 수 있다: 입술의 악성신생물, 식도의 악성신생물, 혀의 악성신생물, 잇몸의 악성신생물, 구강의 악성신생물, 이하선의 악성신생물, 침샘의 악성신생물, 인두의 악성신생물, 식도 악성신생물, 악성신생물, 소장 악성신생물, 결장 악성신생물, 직장 S자 결장 악성신생물, 직장 악성신생물, 항문 악성신생물, 간 악성신생물, 담낭의 악성신생물, 담도의 악성신생물, 췌장의 악성신생물, 장관의 악성신생물, 비장의 악성신생물, 비강 및 중이의 악성신생물, 부비동의 악성신생물, 후두의 악성신생물, 기관의 악성신생물 기관지 및 폐의 악성신생물, 흉선의 악성신생물, 심장, 종격동 및 흉막의 악성신생물, 호흡기 및 흉부 기관 부위의 악성신생물, 뼈 및 사지의 관절 연골의 악성신생물, 두개골 및 얼굴 뼈의 악성신생물, 척추의 악성신생물, 늑골, 흉골 및 쇄골의 악성신생물, 골반뼈, 천골 및 미저골의 악성신생물, 피부의 악성 흑색종, 입술의 악성 흑색종, 안각을 포함하는, 눈꺼풀의 악성 흑색종, 귀 및 외이도의 악성 흑색종, 얼굴의 악성 흑색종, 항문 피부의 악성 흑색종, 유방 피부의 악성 흑색종, 어깨를 포함한 팔다리의 악성 흑색종, 메르켈 세포 암종, 입술 피부의 기저세포암종, 입술 피부의 편평세포암종, 피부/안각을 포함하는 눈꺼풀 기타 및 상세불명의 악성신생물, 피부/귀 및 외이도 악성신생물, 피부/및 상세불명 얼굴 부위 기타 및 상세불명의 악성신생물, 기타 및 상세불명 얼굴 부위 피부의 기저세포암종, 얼굴 피부 및 얼굴 상세불명 부위의 편평세포암종, 두피 및 목 피부의 기저세포암종, 두피 및 목 피부의 편평세포암종, 몸통 피부의 기저세포암종, 항문 피부의 기저세포암종, 유방 피부의 기저세포암종, 몸통 피부의 편평세포암종, 항문 피부의 편평세포암종, 유방 피부의 편평세포암종, 몸통의 기타 부분 피부의 편평세포암종 피부/어깨를 포함하는 사지 기타 및 상세불명의 악성신생물, 피부/어깨를 포함하는 사지 기저세포암종, 피부/어깨를 포함하는 사지 편평세포암종, 엉덩이를 포함하는 사지 피부의 기저세포암종, 엉덩이를 포함하는 사지 피부의 편평세포암종, 종피종, 카포시 육종, 말초신경 및 자율신경계의 악성신생물, 후복막 및 복막의 악성신생물, 기타 결합 및 연조직의 악성신생물, 흉부 결합 및 연조직의 악성신생물, 복부의 결합 및 연조직의 악성신생물, 골반의 결합 및 연조직의 악성신생물, 상세불명의 몸통 및 연조직의 악성신생물, 결합 및 연조직의 중첩 부위의 악성신생물, 상세불명의 결합 및 연조직의 악성신생물, 위장관기질종양, 유방의 악성신생물, 외음부의 악성신생물, 질의 악성신생물, 자궁경부의 악성신생물, 자궁체의 악성신생물, 상세불명부 자궁의 악성신생물, 난소의 악성신생물, 기타 및 상세불명의 여성생식기의 악성신생물, 태반의 악성신생물, 음경의 악성신생물, 전립선의 악성신생물, 고환의 악성신생물, 기타 및 상세불명의 남성생식기의 악성신생물, 신장의 악성신생물, 신우의 악성신생물, 요관의 악성신생물, 방광의 악성신생물, 기타 및 상세불명의 비뇨기관의 악성신생물, 눈 및 부속기의 악성신생물, 수막의 악성신생물, 뇌의 악성신생물, 척수, 뇌신경의 악성신생물, 시신경의 악성신생물, 기타 및 상세불명 뇌신경의 악성신생물, 상세불명의 중추신경계의 악성

신생물, 갑상선의 악성신생물, 부신의 악성신생물, 내분비샘 및 관련구조의 악성신생물, 악성신경내분비종양, 악성유암종, 이차신경내분비종양, 머리, 얼굴과 목의 악성신생물, 흉부의 악성신생물, 복부의 악성신생물, 골반의 악성신생물, 사지의 악성신생물, 하지의 악성신생물, 림프절의 이차성 및 상세불명의 악성신생물, 호흡기 및 소화기의 이차성 악성신생물, 신장 및 신우의 이차성 악성신생물, 방광 및 기타 상세불명의 비뇨기관의 이차성 악성신생물, 피부의 이차성 악성신생물, 뇌 및 뇌수막의 이차성 악성신생물, 신경계 및 상세불명의 부분의 이차성 악성신생물, 뼈 및 골수의 이차성 악성신생물, 난소의 이차성 악성신생물, 부신의 이차 악성신생물, 호지킨 림프종, 여포성 림프종, 비-여포성 림프종, 소세포 B-세포 림프종, 맨틀 세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 림프모구 (미만성) 림프종, 버킷 림프종, 기타 비-여포성 림프종, 비-여포성 (미만성) 림프종, 상세불명, 성숙 T/NK-세포 림프종, 세자리병, 말초 T-세포 림프종, 비분류, 역형성 대세포 림프종, ALK-양성, 역형성 대세포 림프종, ALK-음성, 상세불명의 피부 T-세포 림프종, 기타 성숙 T/NK-세포 림프종, 상세불명, 성숙 T/NK-세포 림프종, 기타 및 상세불명 유형의 비-호지킨 림프종, 악성 면역증식성 질환 및 기타 특정 B 세포 림프, 다발성 골수종 및 악성 형질 세포 신생물, 림프성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병 [ALL], B 세포 유형의 만성 림프구성 백혈병 B 세포 유형의 전림프구성 백혈병, 헤어리 세포 백혈병, 성인 T-세포 림프종/백혈병 (HTLV-1-관련), T 세포 유형의 전림프구성 백혈병, 성숙 B 세포 백혈병 버킷 유형, 기타 림프성 백혈병, 림프성 백혈병, 상세불명의, 골수성 백혈병, 급성 골수아구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, BCR/ABL-양성, 비정형 만성 골수성 백혈병, BCR/ABL-음성, 골수성 육종, 급성 전골수구성 백혈병, 급성 골수단구성 백혈병, 11q23-이상 이 있는 급성 골수성 백혈병, 기타 골수성 백혈병, 상세불명의 골수성 백혈병, 단핵구성 백혈병, 만성 골수단핵구 백혈병, 소아 골수단구성 백혈병, 기타 단핵구 백혈병, 상세불명의 단핵구성 백혈병, 기타 특정 세포 유형의 백혈병, 급성 적혈구성 백혈병, 급성 거핵모구성 백혈병, 비만 세포 백혈병, 골수 섬유증을 동반한 급성 범골수증, 분류되지 않은 골수이형성 질환, 기타 특정 백혈병, 상세불명의 세포형 백혈병, 상세불명의 세포형 만성 백혈병, 상세불명의 백혈병 기타 및 상세불명의 림프양, 조혈 조직 악성신생물, 구강, 식도 및 위의 제자리암종, S자 결장직장 제자리암종, 직장 제자리암종, 항문 및 항문관의 제자리암종, 기타 및 장의 상세불명 부분의 제자리암종, 장의 상세 불명 부분의 제자리암종, 기타 장의 제자리암종, 간, 담낭 및 담관의 제자리암종, 기타 특정 소화기관의 제자리 암종, 상세불명의 소화기관의 제자리암종, 중이 및 호흡기계의 제자리암종, 후두의 제자리암종, 기관의 제자리 암종, 기관지 및 폐의 제자리암종, 호흡기계의 다른 부위의 제자리암종, 제자리 흑색종, 입술의 제자리 흑색종, 안감을 포함한 눈꺼풀의 제자리 흑색종, 귀 및 외이도의 제자리 흑색종, 상세불명의 얼굴의 일부 제자리 흑색종, 두피와 목의 제자리 흑색종, 몸통의 제자리 흑색종, 항문 피부의 제자리 흑색종, 유방 (피부) (연조직)의 제자리 흑색종, 어깨를 포함한 상지의 제자리 흑색종, 엉덩이를 포함한 하지의 제자리 흑색종, 다른 부위의 제자리 흑색종, 피부의 제자리암종, 입술 피부의 제자리암종, 안감을 포함한 눈꺼풀 피부의 제자리암종, 귀 및 외이도의 제자리암종, 얼굴의 기타 및 상세불명 부위 피부의 제자리암종, 두피 및 목 피부의 제자리암종, 몸통 피부의 제자리암종, 어깨를 포함한 상지 피부의 제자리암종, 엉덩이를 포함한 하지 피부의 제자리암종, 다른 부위의 피부 제자리암종, 유방의 제자리암종, 유방의 소엽 제자리암종, 유방의 관내 제자리암종, 기타 상세불명 유형의 유방 제자리암종, 상세불명 유형의 유방 제자리암종, 자궁경부의 제자리암종, 자궁경관 다른 부분의 제 자리암종, 상세불명의 자궁경관 제자리암종, 기타 및 상세불명의 생식기 제자리암종, 자궁내막 제자리암종, 외 음부 제자리암종, 질내 제자리암종, 자궁내막암 기타 및 상세불명의 여성 생식기의 제자리암종, 음경의 제자리 암종, 전립선의 제자리암종, 상세불명의 남성생식기의 제자리암종, 음낭의 제자리암종, 기타 남성생식기의 제자 리암종, 방광의 제자리암종, 기타 및 상세불명의 비뇨기관의 제자리암종, 눈의 제자리암종, 갑상선 및 기타 내 분비샘의 제자리암종, 구강 및 인두의 양성 신생물, 주요 침샘의 양성신생물, 결장, 직장, 항문 및 항문관의 양 성신생물, 소화기 계통 및 불분명한 부분의 양성신생물, 식도의 양성신생물, 위의 양성신생물, 십이지장의 양성 신생물, 기타 및 상세불명 소장 부분의 양성신생물, 간의 양성신생물, 간의 담관의 양성신생물, 췌장의 양성신 생물, 내분비 췌장의 양성신생물, 소화계 내 불분명한 부위의 양성신생물, 중이 및 호흡기계의 양성신생물, 상 세불명의 호흡기계의 양성신생물, 기타 및 상세불명의 흉부내 장기의 양성신생물, 흉선의 양성신생물, 심장의 양성신생물, 종격동의 양성신생물, 기타 특정 흉부내 장기의 양성신생물, 상세불명의 흉부내 장기의 양성신생물, 골 및 관절 연골의 양성신생물, 상지 단골의 양성신생물, 하지 장골의 양성신생물, 하지 단골의 양 성신생물, 두개골과 얼굴 뼈의 양성신생물, 아래턱 뼈의 양성신생물, 척추의 양성신생물, 갈비뼈, 흉골 및 쇄골 의 양성신생물, 골반 뼈, 천골 및 미추의 양성신생물, 상세불명의 뼈 및 관절연골의 양성신생물, 양성 지방종성 신생물, 피부, 머리, 얼굴 및 목의 피하의 벤 지방종성 신생물, 흉부 장기의 양성 지방종성 신생물, 복강내 장 기의 양성 지방종성 신생물, 정삭의 양성 지방종성 신생물, 다른 부위의 양성 지방종성 신생물, 신장의 양성 지 방종성 신생물, 기타 비뇨생식기 기관의 양성 지방종성 신생물, 혈관종 및 림프관종, 모든 부위, 혈관종, 상세 불명의 혈관종, 피부 및 피하 조직의 혈관종, 두개내 구조의 혈관종, 복부내 구조의 혈관종, 다른 부위의 혈관 종, 림프관종, 모든 부위, 중피 조직의 양성신생물, 후복막 및 복막 연조직의 양성신생물, 결합 및 기타 연조직

의 기타 양성신생물, 멜라닌 세포 모반, 입술의 멜라닌 세포 모반, 안각을 포함한 눈꺼풀의 멜라닌 세포 모반, 안각을 포함한 불특정 눈꺼풀의 멜라닌 세포 모반, 귀 및 외이도의 멜라닌 세포 모반, 얼굴의 기타 및 상세불명 부분의 멜라닌 세포 모반, 두피 및 목의 멜라닌 세포 모반, 몸통의 멜라닌 세포 모반, 어깨를 포함한 상지의 멜라닌 세포 모반, 엉덩이를 포함한 하지의 멜라닌 세포 모반, 상세불명의 멜라닌 세포 모반, 안각을 포함한 눈꺼풀 피부의 기타 양성신생물, 피부/귀 및 외이도의 기타 양성신생물, 피부/왼쪽 귀 및 외이도의 기타 양성신생물, 얼굴 기타 및 상세불명 부위 피부의 기타 양성신생물, 얼굴 기타 피부의 기타 양성신생물, 두피 및 목 피부의 기타 양성신생물, 몸통 피부의 기타 양성신생물, 피부/어깨를 포함한 상지 기타 양성신생물, 엉덩이를 포함한 하지 피부의 기타 양성신생물, 상세불명의 피부의 기타 양성신생물, 유방의 양성신생물, 상세불명의 유방의 양성신생물, 자궁의 평활근종, 자궁의 기타 양성신생물, 난소의 양성신생물 기타 및 상세불명의 여성 생식기의 양성신생물, 남성 생식기의 양성신생물, 비뇨기의 양성신생물, 신장의 양성신생물, 신우의 양성신생물, 요관의 양성신생물, 방광의 양성신생물, 요도의 양성신생물, 기타 특정 비뇨기관의 양성신생물, 상세불명의 비뇨기관의 양성신생물, 눈 및 부속기의 양성신생물, 결막의 양성신생물, 각막의 양성신생물, 망막의 양성신생물, 맥락막의 양성신생물, 모양체의 양성신생물, 눈물샘 및 관의 양성신생물, 안와의 상세불명 부위의 양성신생물, 눈의 상세불명 부위의 양성신생물, 뇌막의 양성신생물, 뇌 및 중추신경계의 양성신생물, 갑상선의 양성신생물, 기타 및 상세불명의 내분비선의 양성신생물, 기타 및 상세불명의 부위의 양성신생물, 림프절의 양성신생물, 말초신경 및 자율신경계의 양성신생물, 기타 특정 부위의 양성신생물, 양성 신경내분비종양, 기타 신경내분비종양, 구강 및 소화기관의 행동양식 불명의 신생물, 주요 침샘의 행동양식 불명의 신생물, 인두의 행동양식 불명의 신생물, 구강 부위의 행동양식 불명의 신생물, 위의 행동양식 불명의 신생물, 소장외의 행동양식 불명의 신생물, 맹장의 행동양식 불명의 신생물, 결장의 행동양식 불명의 신생물, 직장의 행동양식 불명의 신생물, 간, GB & 담관의 행동양식 불명의 신생물, 다른 소화기관의 행동양식 불명의 신생물, 소화기관의 행동양식 불명의 신생물, 중이 및 흉부 장기의 신생물, 후두의 행동양식 불명의 신생물, 기관, 기관지 및 폐의 행동양식 불명의 신생물, 흉막의 행동양식 불명의 신생물, 종격의 행동양식 불명의 신생물, 흉선의 행동양식 불명의 신생물, 기타 호흡 기관의 행동양식 불명의 신생물, 상세불명의 호흡기의 행동양식 불명의 신생물, 여성 생식기의 행동양식 불명의 신생물, 자궁외의 행동양식 불명의 신생물, 난소의 행동양식 불명의 신생물, 상세불명의 난소 행동양식 불명의 신생물, 태반의 행동양식 불명의 신생물, 남성 생식기의 행동양식 불명의 신생물, 비뇨기의 행동양식 불명의 신생물, 신장의 행동양식 불명의 신생물, 상세불명의 신장의 행동양식 불명의 신생물, 신우의 행동양식 불명의 신생물, 요관의 행동양식 불명의 신생물, 방광의 행동양식 불명의 신생물, 기타 비뇨기관의 행동양식 불명의 신생물, 상세불명의 비뇨기관의 행동양식 불명의 신생물, 수막의 행동양식 불명의 신생물, 대뇌 수막의 행동양식 불명의 신생물, 척수 수막의 행동양식 불명의 신생물, 상세불명의 수막의 행동양식 불명의 신생물, 뇌의 행동양식 불명의 신생물, 뇌의 행동양식 불명의 신생물, 천막하, 뇌의 행동양식 불명의 신생물, 상세불명 뇌의 행동양식 불명의 신생물, 뇌신경의 행동양식 불명의 신생물, 척수의 행동양식 불명의 신생물, 중추신경계의 행동양식 불명의 신생물, 내분비선의 행동양식 불명의 신생물, 갑상선의 행동양식 불명의 신생물, 부신의 행동양식 불명의 신생물, 상세불명의 부신의 행동의 불확실한 신생물, 부갑상선의 행동양식 불명의 신생물, 뇌하수체의 행동양식 불명의 신생물, 두개인두관의 행동양식 불명의 신생물, 송과선의 행동양식 불명의 신생물, 경동맥체의 행동양식 불명의 신생물, 대동맥체 및 기타 부신경절의 행동양식 불명의 신생물, 상세불명의 내분비선의 행동양식 불명의 신생물, 진성다적혈구증, 골수이형성 증후군, 다음과 같이 명시된, 링 철모세포가 없는 불응성 빈혈, 링 철모세포가 있는 불응성 빈혈, 과잉 아세포가 있는 불응성 빈혈 [RAEB], 상세불명 골수이형성 증후군, 림프양, 조혈 조직의 행동양식 불명의 기타 신생물, 행동양식 불명의 조기구 및 비만 세포 종양, 만성 골수증식성 질환, 단클론성 감마병증, 본태성 (출혈) 혈소판 증가증, 골수섬유증, 림프양, 조혈 조직의 행동양식 불명의 기타 신생물, 상세불명의 림프양, 조혈 행동양식 불명의 신생물, 기타 및 상세불명의 부위의 행동양식 불명의 신생물, 뼈/관절 연골의 행동양식 불명의 신생물, 결합/연부조직의 행동양식 불명의 신생물, 말초신경 및 자율신경계의 행동양식 불명의 신생물, 후복막의 행동양식 불명의 신생물, 복막의 행동양식 불명의 신생물, 피부의 행동양식 불명의 신생물, 유방의 행동양식 불명의 신생물, 소화기계 행동양식 미상의 신생물, 호흡기계 행동양식 미상의 신생물, 뼈, 연조직, 피부의 행동양식 미상의 신생물, 유방의 행동양식 미상의 신생물, 방광의 행동양식 미상의 신생물, 기타 비뇨생식기 기관의 행동양식 미상의 신생물, 신장의 행동양식 미상의 신생물, 기타 GU 기관의 행동양식 미상의 신생물, 뇌의 행동양식 미상의 신생물, 내선 및 신경계의 기타 부분의 행동양식 미상의 신생물, 망막 및 맥락막의 행동양식 미상의 신생물, 또는 상세불명 부위의 행동양식 미상의 신생물.

[0209] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 암은 상기 언급된 암 중 하나가 아닐 수 있다.

[0210] 본 개시내용의 일부 바람직한 구현예에서, 암은 하기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다: 림프종, 편평세포암 (예를 들어 상피편평세포암); 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 선암종 및 폐의 편평암종을 포함하는 폐암;

복막암; 간세포암; 위장관암을 포함하는 위 또는 복부암; 췌장암; 교모세포종; 자궁경부암; 난소암; 간암; 방광암; 간종양; 유방암; 대장암; 직장암; 결장직장암; 자궁내막암 또는 자궁암; 침샘암종; 신장 또는 신장암; 전립선암; 외음부암; 갑상선암; 간암종; 항문암종; 음경암종; 및 두경부암. 본 개시내용의 일부 특히 바람직한 구현예에서 암은 림프종일 수 있다. 본 개시내용의 더욱 특히 바람직한 구현예에서 암은 B 세포 림프종 또는 T 세포 림프종일 수 있다. 본 개시내용의 일부 특히 바람직한 구현예에서 암은 비-호지킨 림프종일 수 있다. 다른 바람직한 구현예에서, 암은 이식후 림프증식성 장애일 수 있다. 본 개시내용의 일부 다른 특히 바람직한 구현예에서, 암은 고형 종양 암일 수 있다.

[0211] 본 개시내용의 방법이 암을 갖고 있거나, 의심되거나, 암으로 진단된 적이 있는 대상체에서 수행되는 구현예에서, 이들 방법에 의해 생성된 NKT 세포, T 세포, 및/또는 수지상 세포는 암을 치료할 수 있다. 이러한 맥락에서, "치료하다"는 대상체에서 유익한 치료 효과를 발휘하는 것을 의미하며, 이는 본 개시내용의 방법으로부터 유래된 임의의 전반적인 임상적 이점일 수 있다. 이러한 전반적인 임상적 이점은 예를 들어: 연장된 생존, 부분적 또는 완전한 질환 관해 (예를 들어, % 골수모세포 및/또는 세포주의 정상 성숙에 의해 평가된 바와 같이), 질환 진행의 둔화 또는 부재 (예를 들어, 골수모세포 %의 변화로 평가된 바와 같이), 종양 수축 (예를 들어, 종양 부피의 5, 10, 20, 30, 40% 이상의 감소), 종양 부담의 감소 (예를 들어, 종양 부담의 5, 10, 20, 30, 40% 이상 감소), 종양 확대의 둔화 또는 부재, 종양 부담 증가의 둔화 또는 부재, 삶의 질 개선 (예를 들어, 암 요법의 기능적 평가 (FACT) 설문지와 같은 건강 관련 삶의 질 설문지로 평가된 바와 같이), 무진행 생존율, 전체 생존율, 혈액학적 개선 (예를 들어: 혈액 헤모글로빈, 혈소판 수 및/또는 호중구 수 증가), 골수 반응 (예를 들어: 골수아세포가 5% 이하인 골수; 골수모세포에서 30%, 40%, 50% 이상 감소; 아우어 막대가 있는 순환 골수아세포 및 골수아세포의 부재; 골수와 질환의 부재), 혈액학적 회복 (예를 들어:  $\geq 11$  g/dL 헤모글로빈,  $\geq 100 \times 10^9/L$  혈소판, 및/또는  $\geq 1 \times 10^9/L$  말초혈 호중구), 유전적 표지자에 대한 음성 반응 (예를 들어, CEBPA, NPM1, 또는 FLT3), 또는 임의의 다른 긍정적인 환자 결과 중 하나일 수 있다.

[0212] 전반적인 임상 이점은 "항-종양 효과"일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "항-종양 효과"는 종양 부피의 감소, 종양 세포 수의 감소, 종양 세포 증식의 감소, 전이 수의 감소, 전체 또는 무진행 생존의 증가, 기대 수명의 증가, 또는 종양과 관련된 다양한 생리학적 증상의 개선으로 나타날 수 있는 생물학적 효과를 지칭한다. 항-종양 효과는 또한 종양 발생의 예방, 예를 들어, 백신을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 컴퓨터 단층촬영 (CT), 또는 자기공명영상 (MRI) 이미징 기술; X-선 이미징, 예를 들어, 유방촬영술; 초음파 영상; 핵 영상, 예를 들어 양전자 방출 단층촬영 (PET), PET/CT 스캔, 뼈 스캔, 갈륨 스캔, 또는 메타요오도벤질구아니딘 (MIBG) 스캔; 생물발광 이미징 (BLI); 형광 이미징 (FLI); BD ToF (적외선 기반 3D 비행시간 카메라) 이미징을 사용하여 종양 부피/부담을 측정하는 적절한 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0213] 따라서, 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 종양 침윤을 통해 암을 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 면역 활성화 사이토카인의 방출을 통해 암을 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 대상체에서 암세포를 삼켜서 죽일 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 종양 내로의 다른 면역 세포의 침윤을 촉진한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 CD1d-유도된 세포 자멸사를 통해 암세포를 직접 사멸시킨다.

[0214] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 T 세포는 종양 침윤을 통해 암을 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 T 세포는 면역 활성화 사이토카인의 방출을 통해 암을 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 T 세포는 종양 내로의 다른 면역 세포의 침윤을 촉진한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 T 세포는 표적 세포 상의 사멸 수용체와 결합하는 리간드를 발현함으로써 세포자멸사를 유도함으로써 암세포를 직접 사멸시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 T 세포는 대상체에서 암 세포를 섭취하거나 삼킬 수 있다. 일부 구현예에서, T 세포는 암세포를 죽이는 세포독성 분자를 분비할 수 있다.

[0215] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 수지상 세포는 면역 감시를 통해 암을 치료할 수 있다. 수지상 세포 (DC)는 골수 전구체에서 유래한 항원 제시 세포이며 몸 전체에 널리 분포된 세포 시스템을 형성한다. DC는 외인성 및 내인성 항원에 대한 면역 감시 및 다양한 면역학적 반응을 일으키는 순진한 T 림프구의 후기 활성화를 발휘한다. DC는 병원체의 인식 및 조직 손상 신호를 담당하는 감시 세포로, 림프 기관으로의 이동을 유도하여 T, 자연 살해 (NK), NKT, 및 B 림프구의 다른 하위 집합의 활성화를 수행한다. 성숙한 표현형 cDC는 MHCII, CD80, CD86, 및 CD40의 증가를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 수지상 세포는 T 세포와 같은 다른 면역 세포의 종양 내로의 침윤을 촉진한다. 일부 구현예에서 본 개시내용의 수지상 세포는 암 항원을 T 세포에 제시함으로써 암에 대한 T 세포 반응을 향상시킨다. 일부 구현예에서 본 개시내용의 수지상 세포는 표적 세포 상 사멸

수용체와 결합하는 리간드를 발현함으로써 세포자멸사를 유도하여 암세포를 직접 사멸시킬 수 있다.

[0216] 본원에 사용된 "자가면역 질환"은 면역계가 대상체 자신의 구성성분을 비정상적으로 공격하는 비정상적인 면역 으로부터 발생하는 자가면역 장애 및 기타 질환을 지칭한다. (건강한 대상체에서 면역 체계는 대상체 자신의 구성 요소에 대한 내성을 확립하여 자가면역 반응 손상을 방지한다). 다양한 자가면역 질환의 예가 본원에 기재되어 있고 체강 질환, 당뇨병 1형, 그레이브스병, 염증성 장 질환, 일과성 골다공증, 다발성 경화증, 건선, 류마티스 관절염 및 전신 홍반성 루푸스를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0217] 자가반응성 면역 세포는 *마이코박테리아*, *대장균*, 및 *플라스모듐*과 같은 스트레스를 받은 세포 및 미생물, 특히 (E)-4-히드록시-3-메틸-부트-2-에닐 피로포스페이트 (HMB-PP)에 의해 생성되는 인산항원과 마찬가지로 디포스페이트-함유 대사산물인, 인산항원을 높은 수준으로 발현한다. 인간은 HMB-PP를 생산하지 않는다. 그러나 *마이코박테리움 투베르쿨로시스*, *마이코박테리움 보부스*, *클로스트리디움 디피실레*, *리스테리아 모노사이토제네스*, *말라리아 기생충*, 및 *톡소플라스마 곤디* 및 *키스토소마 자포니쿰*을 포함하는 대부분의 그람 음성 박테리아는 그것을 생성한다. 감마 델타 T 세포/수용체는 HMB-PP, 줄레드로네이트 및 이소펜틸 피로포스페이트 (IPP), 미코틸라라비노갈락탄 펩티도글리칸 (mAGP), 및 이소-부틸아민 (IBA)에 매우 민감하다. BTN2A1, BTN3A1, BTNL3, BTNL8, BTNL1, BTNL6, Skint1, Skint2 와 같은 부티로필린 계열 구성원은 인광항원의 감마 델타 T 세포 인식에 중요한 역할을 한다. 말초혈액단핵구세포 (PBMC)의 아미노비스포스포네이트 자극도 감마 델타 T 세포 수용체를 활성화시킬 수 있다. IL-18은 인항원에 대한 감마 델타 T 세포 수용체의 반응을 향상시킬 수 있다.

[0218] 본 개시내용의 일부 구현예에서 자가면역 질환은 다음과 같을 수 있다: 알레르기, 천식, 이식편대숙주병 (GvHD), 스테로이드 저항성 GvHD, 이완불능증, 애디슨병, 성인 스틸병, 무감마글로불린혈증, 원형 탈모증, 탈모증, 일과성 골다공증, 아밀로이드증, 강직성 척추염, 항-GBM/항-TBM 신염, 항인지질 증후군, 자가면역 혈관부종, 자가면역 자율신경이상증, 자가면역 뇌척수염, 자가면역 간염, 자가면역 내이 질환 (AIED), 자가면역 심근염, 자가면역 난소염, 자가면역 고환염, 자가면역 췌장염, 자가면역 망막증, 자가면역 두드러기, 축삭 및 신경 신경병증 (AMAN), 발로병, 베체트병, 양성 점막 천포창, 수포성 천포창, 캐슬만병 (CD), 복강병, 사가스병, 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증 (CIDP), 만성 재발성 다초점성 골수염 (CRMO 처그-스트라우스 증후군 (CSS) 또는 호산구성 육아종증 (EGPA), 간질 천포창, 코간 증후군, 한랭응집소병, 선천성 심장차단, 콕사키 심근염, CREST 증후군, 크론병, 포진성 피부염, 피부근염, 데빅병 (시신경척수염), 원판형 루푸스, 드레슬러 증후군, 자궁내막증, 호산구성 식도염 (EoE), 호산구성근막염, 결절성홍반, 본태성 혼합 한랭글로불린혈증, 에반스 증후군, 섬유근육통, 섬유화성 폐포염, 거대세포동맥염 (측두동맥염), 거대세포심근염, 사구체신염, 굿 파스처 증후군, 다발혈관염을 동반한 육아종증, 그레이브스병, 길랭-바레 증후군, 하시모토 갑상선염, 용혈성 빈혈, 헤노흐-쉰라인 자반병 (HSP), 임신 포진 또는 천포창 임신포진 (PG), 화농성 한선염 (HS) (아크네 인버사), 저감마글로불린혈증, IgA 신병증, IgG4- 관련 경화 질환, 면역성 혈소판 감소증 (ITP), 봉입체 근염 (IBM), 간질성 방광염 (IC), 소아 관절염, 소아 당뇨병 (제1형 당뇨병), 소아 근염 (JM), 가와사키병, 램버트-이튼 증후군, 백혈구모세포혈관염, 편평태선, 경화태선, 목질결막염, 선형 IgA병 (LAD), 루푸스, 만성 라임병, 메니에르병, 현미경 다발혈관염 (MPA), 혼합 결합 조직 질환 (MCTD), 무릎 궤양, 무하-하버만병, 다초점 운동 신경병증 (MMN) 또는 MMNCB, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 근염, 기면증, 신생아 루푸스, 시신경 척수염, 호중구 감소증, 안구 반점성 천포창, 시신경염, 희문형 류머티즘 (PR), PANDAS, 신생물성 소뇌변성 (PCD), 발작성 야간 혈색소뇨증 (PNH), 패리 롬버그 증후군, 파스 평면염 (말초 포도막염), 파소니지-터너 증후군, 천포창, 말초신경병증, 주변성 뇌수염, 악성 빈혈 (PA), POEMS 증후군, 결절성 다발동맥염, 다선 증후군 유형 I, II, III, 류마티스성 다발성 근육통, 다발성 근염, 심근경색후 증후군, 심낭절개 증후군, 원발성 담즙성 간경변증, 원발성 경화성 담관염, 프로게스테론 피부염, 건선, 건선성 관절염, 순수 적혈구 무형성증 (PRCA), 괴저성 농피증, 레이노 현상, 반응성 관절염, 반사교감신경성 이영양증, 재발성 다발연골염, 하지불안 증후군 (RLS), 복막후 섬유증, 류마티스열, 류마티스 관절염, 사르코이드증, 슈미트 증후군, 공막염, 경피증, 쇼그렌 증후군, 정자 및 고환 자가면역, 강직인 증후군 (SPS), 아급성 세균성 심내막염 (SBE), 수작 증후군, 교감성안염 (SO), 다카야스 동맥염, 측두 동맥염/거대 세포 동맥염, 혈소판 감소성 자반병 (TTP), 톨로사 힌트 증후군 (THS), 횡단 척수염, 제1형 당뇨병, 췌양성 대장염 (UC), 미분화 결합 조직 질환 (UCTD), 포도막염, 혈관염, 백반증, 보그트-고야나기-하라다병, 혈구탐식성 림프조직구성가증, 다발성 골수종, 알레르겐 특이적 면역요법, 상염색체 우성 반수체 기능부전, 전방 골간 신경 증후군, 처그-스트라우스 증후군, 전신 혈관염, 만성 이식편대 숙주 질환, 안구간대경련-근간대경련 증후군, 피사 자가면역 근병증 (NAM), 폐 육종암증, 발덴스트롬 거대글로불린혈증 (WM), 불임, 베체트병, 원형 탈모증 (AA), 급성-만성 간부전, 흑색증, '조직화 세기관지염 증후군', 또는 뇌염. 일부 구현예에서 자가면역 질환은 다음과 같을 수 있다: 류마티스 관절염, 류마티스열, 다발성 경화증, 실험적 자가면역 뇌척수염, 건선, 포도막염, 진성 당뇨병, 전신성 홍반성 루푸스 (SLE), 루푸스 신염, 습진, 피부경화증, 다발성

근염/경피증, 다발성근염/피부근염, 켈양성 직장염, 중증 복합면역결핍증 (SCID), 디조지 증후군, 모세혈관확장증, 계절성 알레르기, 다년생 알레르기, 음식 알레르기, 아나필락시스, 비만세포증, 알레르기성 비염, 아토피 피부염, 파킨슨병, 알츠하이머병, 비장과다증, 백혈구 부착 결핍증, X-연관 림프증식성 질환, X-연관 무감마글로불린혈증, 선택적 면역글로불린 A 결핍증, 고 IgM 증후군, HIV, 자가면역 림프증식성 증후군, 비스코트-올드리치 증후군, 만성 육아종병, 공통 가변성 면역 결핍증 (CVID), 고면역글로불린 E 증후군, 하시모토 갑상선염, 급성 특발성 혈소판 감소성 자반병, 만성 특발성 혈소판감소증 자반병, 피부근염, 시드넨 무도병, 중증 근무력증, 다선 증후군, 수포성 천포창, 헤노흐-쇤라인 자반병, 연쇄상구균성 자반병, 결절성홍반, 다형홍반, gA 신증, 타카야수 동맥염, 에디슨병, 유육종증, 켈양성 대장염, 결절성 다발동맥염, 강직성 척추염, 굿파스처 증후군, 혈전성 혈관염 자반병, 쇼그렌 증후군, 원발성 담즙성 간경변증, 하시모토 갑상선염, 갑상샘항진증, 만성 활동성 간염, 다연골염, 심상성 천포창, 베케너 육아종증, 막성 신장증, 근위축성 측삭 경화증, 척수로, 거대세포 동맥염, /다발근육통, 충혈성 빈혈, 급속진행사구체신염, 건선, 섬유화 폐포염, 또는 암.

- [0219] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 자가면역 질환은 상기 언급된 자가면역 질환 중 하나가 아닐 수 있다.
- [0220] 본 개시내용의 일부 바람직한 구현예에서, 자가면역 질환은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다: 다발성 경화증, 전신 경화증, 근위축성 측삭 경화증, 제1형 진성 당뇨병 (T1D), 경피증, 천포창, 및 루푸스. 본 개시내용의 일부 다른 바람직한 구현예에서 자가면역 질환은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다: 이식편대 숙주 질환 (GvHD), 및 천식과 같은 알레르기 장애. 본 개시내용의 일부 특히 바람직한 구현예에서 자가면역 질환은 제1형 진성 당뇨병 (T1D)일 수 있다.
- [0221] 본 개시내용의 방법이 자가면역 질환을 갖거나, 갖는 것으로 의심되거나, 또는 자가면역 질환으로 진단된 대상체에 대해 수행되는 구현예에서, 이들 방법에 의해 생성된 NKT 세포, T 세포, 및/또는 수지상 세포는 자가면역 질환을 치료할 수 있다. 이러한 맥락에서, "치료하다"는 대상체에서 유의한 치료 효과를 발휘하는 것을 의미하며, 이는 본 개시내용의 방법으로부터 유래된 임의의 전반적인 임상적 이점일 수 있다. 이 전반적인 임상적 이점은 예를 들어 다음 중 하나일 수 있다: 피로 감소, 근육통 감소, 부종 및 발적 감소, 미열 감소, 집중력 저하 감소, 손발 및 팔다리 마비 및 저림 감소, 배뇨 감소, 탈모 감소, 피부 발진 감소, 정상 혈당 회복, C 펩티드 증가, 상처 치유 개선, 설사 감소, 근육 경련 감소, 근긴장도 및 조절 개선, 피부 발진 또는 피부 변색 감소, 체중 유지 개선, 근육 또는 관절 통증 감소, 소화관의 편안함 개선, 정상 심박수, 불안 감소, 확장 장애 상태 척도 (EDSS) 점수 감소, 가돌리늄 강화 MRI로 측정된 뇌의 고유 활성 병변 감소.
- [0222] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 자가반응성 T 및/또는 B 림프구의 직접 사멸, Treg : T 림프구 비율 증가, 자가반응성 T 및/또는 B 림프구의 활성 억제, 염증 감소, 또는 자가반응성 림프구의 트래피킹 감소를 통해 자가면역 질환을 치료할 수 있다.
- [0223] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 T 세포는 자가반응성 T 및/또는 B 림프구의 직접 사멸, Treg : T 림프구 비율 증가, 자가반응성 T 및/또는 B 림프구의 활성 억제, 염증 감소, 또는 자가반응성 림프구의 트래피킹 감소를 통해 자가면역 질환을 치료할 수 있다.
- [0224] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 수지상 세포는 면역 활성화 사이토카인의 방출을 통해, 또는 자가반응성 T 및/또는 B 림프구의 T 세포 사멸을 촉진함으로써 자가면역 질환을 치료할 수 있다.
- [0225] 본원에 사용되는 "감염성 질환" (또는 "미생물 질환")은 바이러스, 박테리아 또는 진균과 같은 감염원 (병원체)에 의한 대상체의 신체 감염으로 인한 질환 또는 질환을 지칭한다. 본 개시내용의 일부 구현예에서 감염성 질환은 다음과 같을 수 있다: 아시네토박터 감염 (아시네토박터 바우마니), 방선균증 (악티노마이세스 이스라엘이, 악티노마이세스 게렌세리아이 및 프로피오니박테륨 프로피오니쿠스) 아프리카 수면병 또는 아프리카 트리파노소마증 (트리파노소마 브루세이), AIDS (후천성 면역결핍 증후군) (인체 면역 결핍 바이러스), 아메바증 (엔타모에바 히스틀리티카), 아나플라즈마증 (아나플라즈마 종), 안지오스트롱질루스증 (안지오스트롱질루스), 아나사키스증 (아나사키스), 탄저병 (바실러스 안트라시스), 아르카노박테리움 헤몰리티쿰 감염 (아르카노박테리움 헤몰리티쿰), 아르헨티나 출혈열 (쥬닌 비루스), 회충증 (아스카리스 림브리코이드), 아스페르길루스증 (아스페르길루스 종), 아스트로바이러스 감염 (아스트로바이러스 계), 바베시아증 (바베시아 종), 바실러스 세레우스 감염 (바실러스 세레우스), 세균성 폐렴 (다중 세균), 세균성 질염 (세균성 질염 미생물총 목록), 박테로이데스 감염 (박테로이데스 종), 발란티다증 (발란티디움 콜라이), 바르토넬라증 (바르토넬라), 바일리지스카리스 감염 (바일리지스카리스 종), BK 바이러스 감염 (BK 바이러스), 블랙 피에트라 (피에트라 오르테), 배반포증 (블라스토시스티스 종), 모세포증 (블라스토마이세스 더마티디디스), 볼리비아 출혈열 (마추포 바이러스), 보툴리누스 중독 (및 유아 보툴리누스 중독) (클로스트리디움 보툴리눔; 참고: 보툴리누스 중독은 클로스트리디움

보툴리눔에 의한 감염이 아니라 보툴리눔 독소의 섭취로 인해 발생한다), 브라질 출혈열 (사비아 바이러스), 브루셀라병 (브루셀라 종), 림프절 페스트 (장내세균과), 버크홀데리아 감염, 일반적으로 버크홀데리아 세파시아 및 다른 버크홀데리아 종, 부롤리 케양 (마이코박테리움 울세란스), 칼리시바이러스 감염 (노로바이러스 및 사포바이러스) (칼리시바이러스과), 캄필로박터증 (캄필로박터 종), 칸디다증 (모닐리아증; 질염) (일반적으로 칸디다 알비칸스 및 다른 칸디다 종), 모세선충증 (카필라리아 필리페네시스에 의한 장 질환, 카필라리아 헤파티카에 의한 간 질환 및 카필라리아 에어로필라에 의한 폐 질환), 카리온병 (바르토넬라 바실리포르미스), 고양이 급형병 (바르토넬라 헨셀라에), 봉와직염 (일반적으로 그룹 A 스트렙토코쿠스 및 포도상구균), 샤가스병 (미국 트리파노소마증) (트리파노소마 크루지), 연성하감 (헤모필루스 듀크레이), 수두 (바리셀라 조스터 바이러스 (VZV)), 치균균야 (알파바이러스), 클라미디아 (클라미디아 트라코마티스), 클라미도필라 뉴모니에 감염 (타이완 급성 호흡계 또는 TWAR) (클라미도필라 뉴모니에), 콜레라 (비브리오 콜레라), 색소모세포진균증 (일반적으로 폰세카에아 페드로소이), 백질균증 (바트라코키트리움 텐드라바티디스), 간흡충증 (클로노키스 시넨시스), 클로스트리듐 디피실리 콜리티스 (클로스트리듐 디피실리), 콕시디오이데스 진균증 (콕시디오이디즈 이미티스 및 콕시디오이디즈 포사다시), 콜로라도진드기열 (CTF) (콜로라도진드기열 바이러스 (CTFV)), 감기 (급성 바이러스성 비인두염; 코감기) (일반적으로 리노바이러스 및 코로나바이러스), 코로나바이러스, 크로이즈펠트-야콥병 (CJD) (PRNP), 크림-콩고 출혈열 (CCHF) (크림-콩고 출혈열 바이러스), 효모균증 (크립토코쿠스 네오포르만스), 와포자충증 (크립토스포리디움 종), 피부 유충 이동 (CLM) (일반적으로 안실로스토마 브라질리엔세; 여러 다른 기생충), 원포자충증 (사이클로스포라 카에타넨시스), 낭포자충증 (태니아 솔륨), 거대 세포 바이러스 감염 (거대 세포 바이러스), 뎅기열 (뎅기 바이러스 (DEN-1, DEN-2, DEN-3 및 DEN-4) - 플라비바이러스), 데스모데무스 감염 (녹조류 데스모데무스 아르마투스), 디엔타메바증 (디엔타메바 프라길리스), 디프테리아 코리네박테리움 디프테리아), 디필로보트리아증 (디필로보트리움), 매디나충증 (드라쿰쿨루스 매디넨시스), 에볼라 출혈열 (에볼라바이러스 (EBOV)), 포충증 (에키노코쿠스 종), 엘리히증 (에를리히아 종), 요충증 (요충 감염) (엔테로비우스 버미쿨라리스), 엔테로코쿠스 감염 (엔테로코쿠스 종), 엔테로바이러스 감염 (엔테로바이러스 종), 유행성 티푸스 (리케차 프로바체키), 전염성 홍반 (5차 질환) (파르보바이러스 B19), 돌발발진 (6차 질환) (인간 헤르페스바이러스 6 (HHV-6) 및 인간 헤르페스바이러스 7 (HHV-7)), 근막증 (파스시올라 헤파티카 및 파스시올라 자이칸티카), 비대흡충증 (파스시오롭시스 버스키), 치명적 가족성 불면증 (FFI) (PRNP), 사상충증 (필라리 오이테아 슈퍼패밀리), 클로스트리듐 퍼프린젠스에 의한 식중독 (클로스트리듐 퍼프린젠스), 자유 생활 아메바 감염 (다충), 푸소박테륨 감염 (푸소박테륨 종), 가스 괴저 (클로스트리듐근육괴사) (일반적으로 클로스트리듐 퍼프린젠스; 다른 클로스트리듐 종), 지오텐리움증 (지오텐리움 칸디움), 게르스트만-슈트로이슬러-샤인커병 (GSS) (PRNP), 편모충증 (지아디아 람블리아) 마비저 (부르크홀데리아 말레이), 악구충증 (가나토스토마 스피니 게를 및 가나토스토마 히스피덤), 임질 (니세리아 고노르호애), 서혜부육아종 (도너반증) (크렙시엘라 육아종), 그룹 A 연쇄상구균 감염 (스트렙토코쿠스 피오게네스), 그룹 B 연쇄상구균 감염 (스트렙토코쿠스 아갈락티아에), 헤모필루스 인플루엔자 감염 (헤모필루스 인플루엔자) 수족구병 (HFMD) (엔테로바이러스, 주로 콕사키 A 바이러스 및 엔테로바이러스 71 (EV71)), 한타바이러스 폐 증후군 (HPS) (쥘놈브레 바이러스), 하트랜드 바이러스 질환 (하트랜드 바이러스), 헬리코박터 파일로리 감염 (헬리코박터 파일로리), 용혈성 요독 증후군 (HUS), 대장균 O157:H7, O111 및 O104:H4, 신증후군 출혈열 (HFRS) (부니아바이러스과), A형 간염 (A형 간염 바이러스), B형 간염 (B형 간염 바이러스), C형 간염 (C형 간염 바이러스), D형 간염 (D형 간염 바이러스), E형 간염 (E형 간염 바이러스), 단순 포진 (단순 포진 바이러스 1 및 2 (HSV-1 및 HSV-2)), 히스토플라스마증 (히스토플라스마 캡슐라툼), 구충 감염 (안실로스토마 듀오데날레 및 네카토르 아메리카누스), 인간 보카바이러스 감염 (인간 보카바이러스 (HBoV)), 인간 에윙기 에를리히증 (에를리키아 에윙기), 인간 파립구 아나플라즈마증 (HGA) (아나플라즈마 파고사이토펠리움), 인간 메타뉴모바이러스 감염, 인간 메타뉴모바이러스 (hMPV), 인간 단핵구 에를리히증 (에를리키아 샤펜시스), 인유두종바이러스 (HPV) 감염 (인유두종바이러스 (HPV)), 인간 파라인플루엔자 바이러스 감염 (인간 파라인플루엔자 바이러스 (HPIV)), 왜소조충증 (히메노렙시스 나나 및 히메노렙시스 디미누타), 엡스타인바 바이러스 감염성 단핵구증 (단일) (엡스타인바 바이러스 (EBV)), 인플루엔자 (플루) (오르토믹소바이러스과) 포자충증 (이소포라 벨리), 가와사키병 (알려지지 않음; 증거에 따르면 전염성이 있음) 각막염 (다충), 킹젤라 킹애 감염 (킹젤라 킹애), 쿠루병 (PRNP), 라사열 (라사 바이러스), 레지오넬라증 (레지오넬라병) (레지오넬라 뉴모필라), 레지오넬라증 (폰티악열) (레지오넬라 뉴모필라), 리슈만편모충증 (리슈마니아 종), 나병 (마이코박테리움 레프레 및 마이코박테리움 레프르마토시스), 렙토스피라증 (렙토스피라 종), 리스테리아증 (리스트리아 모노사이토테네스), 라임병 (라임 보렐리오증) (보렐리아 부르그도르페리, 보렐리아 가리니, 및 보렐리아 아프첼리), 림프사상충증 (상피병) (우체레리아 반크로프티 및 브루지아 말레이), 림프구성 맥락수막염 (림프구성 맥락수막염바이러스 (LCMV)), 말라리아 (플라스모둠 종), 마르부르그 출혈열 (MHF) (마르부르그 바이러스), 홍역 (홍역 바이러스), 중동호흡기증후군 (MERS) (중동호흡기증후군 코로나바이

러스), 벨리오이드증 (휘트모어병) (버크홀데리아 슈도말레이), 수막염 (다발성), 수막구균병 (나이세리아 메닝지티디스), 요코가와흡충증 (일반적으로 메타고니무스 요카가와이), 미포자충증 (미세포자충문), 전염성 연속증 (MC) (몰루스쿰 콘타기오슘 바이러스 (MCV)), 윈송이두창 (윈송이두 바이러스), 볼거리(볼거리 바이러스), 발진티푸스 (풍토성 티푸스) (리케차 티피), 마이코플라스마 폐렴 (마이코플라스마 뉴모니에), 균중 (명확화) (여러종의 세균 (방선균종) 및 진균 (진균종)), 승저증 (기생 파괴 유충), 신생아 결막염 (신생아 안염) (가장 일반적으로 클라미디아 트라코마티스 및 나이세리아 고노르호에), 노로바이러스 (소아 및 유아) 신규) 변종 크로이츠펠트-야콥병 (vCJD, nvCJD), PRNP), 노카르디아증 (일반적으로 노카르디아 아스테로이데스 및 다른 노카르디아 종), 사상충증 (강변 실명증) (온코서카 불부러스), 간흡충증 (오피스토르키스 바이베리니 및 오피스토르키스 펠리너스), 파라콕시디오이데스진균증 (남아메리카 분야균증) (파라콕시디오이디즈 브라질리엔시스), 폐흡충증 (일반적으로 파라고니무스 웨스터마니 및 다른 파라고니무스 종), 파스투렐라병 (파스투렐라 종), 두슬증 (머릿니) (페디쿨러스 휴마누스 카피티스), 구슬증 (몸이) (페디쿨러스 휴마누스 코포리스), 음모슬증 (사면발이, 게이) (프티루스 푸비스), 골반내 염증 질환 (PID) (다발성), 백일해 (백일해) (보르데텔라 페르투스), 페스트 (에르시니아 페스티스), 폐렴구균 감염 (스트렙토코쿠스 뉴모니에), 뉴모시스티스성 폐렴 (PCP) (뉴모시스티스 지로베지), 폐렴 (다발성), 소아마비 (폴리오바이러스), 프레보텔라 감염 (프레보텔라 종), 원발성 아메바성 수막뇌염 (PAM) (일반적으로 네글레리아 파울러리), 진행성 다초점 백질뇌병증 (JC 바이러스), 앵무병 (클라미도필라 피시타시), Q 열 콕시엘라 버네티), 광견병 (광견병 바이러스), 재발성 열 (보렐리아 헤르미시, 보렐리아 리커렌티스, 및 다른 보렐리아 종), 호흡기 세포융합 바이러스 감염 (호흡세포융합 바이러스 (RSV)), 리노스포리둠증 (리노스포리둠 세베리), 리노바이러스 감염 (리노바이러스), 리케차 감염 (리케차 종), 리케차두 (리케차 아카리), 리프트 벨리 열 (RVF) (리프트 벨리 발열 바이러스), 로키산반점열 (RMSF) (리케차 리케치), 로타바이러스 감염 (로타바이러스), 풍진 (풍진 바이러스), 살모넬라증 (살모넬라 종), SARS 중증 급성 호흡기 증후군) (SARS 코로나바이러스), 옴 (사르콕테스 스카비에이), 주혈흡충증 (쉬스토소마 종), 패혈증 (다발성), 시겔라증 (세균성 이질) (시겔라 종), 대상포진 (대상 포진) (수두 대상포진 바이러스 (VZV)), 천연두 (천연두) (대두창 또는 소두창), 스포로트릭스증 (스포로트릭스 셴키), 포도상구균 식중독 (포도상구균 종), 포도상구균 감염 (포도상구균 종), 간충증 (스트롱길로이드 스테코랄리스), 아급성 경화성 범뇌염 (홍역 바이러스), 매독 (트레포네마 팔리둠), 조충증 (태니아 종), 과상풍 (개구장애) (클로스트리둠 테나니), 백선성모창 (이발소양진) (일반적으로 트리코피톤 종), 두부백선 (두피백선) (일반적으로 트리코피톤 톤수란), 체부백선 (몸의 백선) (일반적으로 트리코파이톤 종), 고부백선 (완선) (일반적으로 에피더모파이톤 플록코섬, 트리코파이톤 루브럼, 및 트리코파이톤 멘타그로파이트), 백선 (손의 백선) (트리코파이톤 루브럼), 흑색백선증 (일반적으로 오르테아 베르네키), 발백선증 (무좀) (일반적으로 트리코파이톤 종), 손발톱백선증 (조갑진균증) (일반적으로 트리코파이톤 종), 전풍 (어루러기) (말라세지아 종), 독소카라증 (유충안구이행증 (OLM)) (독소카라 캐니스 또는 독소카라 카티), 독소카라증 (장기유충이행증 (VLM)) (독소카라 캐니스 또는 독소카라 카티), 트라코마 (클라미디아 트라코마티스), 독소플라스마증 (독소플라스마 곤디), 선모충증 (트리키넬라 스피랄리스), 트리코모나스증 (트리코모나스 버지날리스), 편충증 (편충 감염) (트리추리스 트리치우라), 투베르쿨로시스 (일반적으로 마이코박테리움 투베르쿨로시스), 야토병 (프란시셀라 툴라렌시스), 장티푸스열 (살모넬라 엔테리카 아종 엔테리카, 혈청형 장티푸스), 장티푸스열 (이케시아), 우레아플라즈마 우레아리티쿰 감염 (우레아플라즈마 우레아리티쿰), 계곡열 (콕시디오이디즈 이미티스 또는 콕시디오이디즈 포사다시), 베네수엘라 말뇌염 (베네수엘라 말뇌염 바이러스), 베네수엘라 출혈열 (과나리토 바이러스), 비브리오 불니피쿠스 감염 (비브리오 불니피쿠스), 비브리오 부용혈성 장염 (비브리오 파라헤몰리티쿠스), 바이러스성 폐렴 (다발성 바이러스), 웨스트 나일 열병 (웨스트 나일 바이러스), 백색사모 (백선) (트리코스포론 베이젤리), 에르시니아 슈도투베르쿨로시스 감염 (에르시니아 슈도투베르쿨로시스), 에르시니아증 (에르시니아 엔테로콜리티카), 황열병 (황열 바이러스), 접합균증 (뮤코랄목 (모균증) 및 곤충곰팡이목 (곤충홍부진균증)) 인간면역결핍바이러스 [HIV] 질환, 감염 및 기생충 질환을 동반한 HIV 질환, 마이코박테리아 감염을 동반한 HIV 질환, 거대세포바이러스 질환을 동반한 HIV 질환, 기타 바이러스 질환을 동반한 HIV 질환, 칸디다증이 있는 HIV 질환, 다른 진균증을 동반한 HIV 질환, 기포낭종성 폐렴을 동반한 HIV 질환 악성신생물을 동반한 HIV 질환, 카포시 육종을 동반한 HIV 질환, 버킷 림프종을 동반한 HIV 질환, 다른 유형의 비호지킨 림프종을 동반한 HIV 질환, 기타 악성 림프구, 조혈 및 관련 조직 신생물을 동반한 HIV 질환, 다발성 악성신생물을 동반한 HIV 질환, 기타 악성신생물을 동반한 HIV 질환, 상세불명의 악성신생물을 동반한 HIV 질환, 뇌병증을 동반한 HIV 질환, 림프성 간질성 폐렴을 동반한 HIV 질환, 소모성 증후군을 동반한 HIV 질환, 다른 곳에서 분류된 여러 질환을 동반한 HIV 질환, 다른 병태를 동반한 HIV 질환, HIV 질환 급성 HIV 감염 증후군, (지속적인) 전신 림프절병증을 동반한 HIV 질환, 혈액학적 및 면역학적 이상을 동반한 HIV 질환, 기타 특정 병태를 동반한 HIV 질환, 또는 상세불명의 HIV 질환. 본 개시내용의 일부 구현예에서 감염성 질환은 다음 바이러스와 중 하나의 바이러스와 같은 바이러스에 의한 감염일 수 있다: a) 아데노바이러스과,

예를 들어 아데노바이러스 중; b) 단순 헤르페스 1형, 단순 헤르페스 2형, 수두 대상포진 바이러스, 엡스타인-바 바이러스, 인간 사이토메갈로바이러스, 인간 헤르페스바이러스 8형 등과 같은 헤르페스바이러스과; c) 유두종바이러스과, 예를 들어 인유두종바이러스 중; d) 폴리오마바이러스과, 예를 들어 BK 바이러스, JC 바이러스 중; e) 포스바이러스과, 예를 들어 천연두 중; f) 헤파드나바이러스과, 예를 들어 B형 간염 바이러스 중; g) 파르보바이러스과, 예를 들어 인간 보카바이러스, 파르보바이러스 B19 중; h) 아스트로바이러스과, 예를 들어 인간 아스트로바이러스 중; i) 칼리시바이러스과, 예를 들어 노워크 바이러스 중; j) 플라비바이러스과, 예를 들어 C형 간염 바이러스 (HCV), 황열병 바이러스, 뎅기열 바이러스, 웨스트 나일 바이러스 중; k) 토가비리아과, 예를 들어 풍진 바이러스 중; l) 헤페바이러스과, 예를 들어 E형 간염 바이러스 중; m) 레트로바이러스과, 예를 들어 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 중; n) 오르토크소비리도과, 예를 들어 인플루엔자 바이러스 중; o) 아레나바이러스과, 예를 들어 구아나리토 바이러스, 후닌 바이러스, 라사 바이러스, 마추포 바이러스, 밧/또는 사비아 바이러스 중; p) 분야바이러스과, 예를 들어 크립-콩고 출혈열 바이러스 중; q) 필로바이러스과, 예를 들어 에볼라 바이러스 밧/또는 마르부르그 바이러스 중; 파라믹소바이러스과, 예를 들어 홍역 바이러스, 볼거리 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 인간 메타뉴모바이러스, 헨드라 바이러스 밧/또는 니과 바이러스 중; r) 랩토비리과 속, 예를 들어 광견병 바이러스 중; s) 레오바이러스과, 예를 들어 로타바이러스, 오르비바이러스, 콜티바이러스 밧/또는 마나 바이러스 중.

- [0226] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 감염성 질환은 상기 언급된 감염성 질환 중 하나가 아닐 수 있다.
- [0227] 일부 구현예에서, 감염성 질환은 인플루엔자 A (플루 A) 바이러스에 의한 감염으로 유발되는 질환일 수 있다. 일부 구현예에서 인플루엔자 바이러스는 조류 또는 돼지 기원 판데믹 인플루엔자 바이러스, 예를 들어, H5N1, H7N3, H7N7, H7N9 및 H9N2 (조류 하위유형) 또는 H1N1, H1N2, H2N1, H3N1, H3N2, 또는 H2N3 (돼지 하위유형)일 수 있다.
- [0228] 본 개시내용의 일부 바람직한 구현예에서, 감염성 질환은 잔류 HIV 질환, 헤르페스, 간염 또는 인유두종 바이러스와 같은, HIV일 수 있다. 다른 바람직한 구현예에서, 감염성 질환은 코로나바이러스, 예를 들어 COVID-19 (코로나바이러스 2019; 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2, SARS-CoV-2에 의해 유발되는 질환)에 의한 감염으로 인한 질환일 수 있다.
- [0229] 본 개시내용의 방법이 감염성 질환을 갖거나, 갖는 것으로 의심되거나, 또는 진단된 대상체에 대해 수행되는 구현예에서, 이러한 방법에 의해 생성된 NKT 세포, T 세포, 밧/또는 수지상 세포는 감염성 질환을 치료할 수 있다. 이러한 맥락에서, "치료하다"는 대상체에서 유의한 치료 효과를 발휘하는 것을 의미하며, 이는 본 개시내용의 방법으로부터 유래된 임의의 전반적인 임상적 이점일 수 있다. 이 전반적인 임상 이점은 예를 들어 다음 중 하나일 수 있다: 발열 감소, 설사 감소, 기침 감소, 근육통 감소, 피로 감소, CRP 감소, 인공호흡기 사용 시간 감소, 추가 산소 필요 감소, 회복 후 장기 손상 감소.
- [0230] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 감염성 유기체를 삼켜 죽이고, 다른 선천성 및 적응성 면역 세포를 활성화하고, 다른 면역 세포를 감염 부위 (예를 들어 바이러스에 의해 감염된 기관)로 모집하고, 바이러스에 감염된 면역 세포 (예를 들어 COVID-19에 의해 활성화된 단핵구)를 고갈시킴으로써 감염성 질환을 치료할 수 있다.
- [0231] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 T 세포는 면역 활성화 사이토카인의 방출을 통해 감염성 질환을 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 T 세포는 항-미생물 또는 항-바이러스 효과를 갖는 사이토카인 (예를 들어, TNF-알파, IFN-감마)의 방출을 통해 감염성 질환을 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 T 세포는 표적 세포 상의 사멸 수용체와 결합하는 리간드를 발현함으로써 세포자멸사를 유도함으로써 감염성 질환을 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, T 세포는 감염성 유기체를 죽이는 세포독성 분자를 분비할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 T 세포는 감염성 유기체를 섭취하거나 삼킬 수 있다.
- [0232] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 수지상 세포는 면역 체계의 적응 부분에 병원체 관련 신호를 전달함으로써 감염성 질환을 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 수지상 세포는 감염 부위의 T 세포 침윤을 촉진하고/하거나 감염성 유기체를 죽이기 위해 세포독성 T 세포를 프라이밍함으로써 감염성 질환을 치료할 수 있다.
- [0233] 감염성 질환이 코로나바이러스, 예를 들어 COVID-19에 의한 감염으로 인한 질환인 구현예에서, 본 개시내용의 NKT 세포는 코로나바이러스를 삼켜 사멸시키고/거나, 다른 선천성 및 적응성 면역 세포를 활성화함으로써 질환을 치료할 수 있다.

- [0234] 따라서, 본 개시내용은 또한 대상체에게 코로나바이러스 감염으로 인한 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제를 대상체에게 텍사메타손 염기의 대략 적어도 6 mg/kg 인간 등가 용량 (HED)과 동등한 용량으로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제는 글루코코르티코이드, 바람직하게는 텍사메타손 또는 베타메타손일 수 있다. 일부 구현예에서, 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제는 텍사메타손 염기의 대략 적어도 15 mg/kg 인간 등가 용량 (HED)과 동등한 용량으로 투여될 수 있다. 일부 바람직한 구현예에서, 질환은 COVID-19 (코로나바이러스 2019; 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2, SARS-CoV-2에 의해 유발된 질환) 또는 SARS-CoV 또는 MERS이다. 일부 구현예에서, 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제는 본원의 다른 부분에 개시된 바와 같이 NKT 세포 및/또는 T 세포의 집단을 유도한다. 일부 구현예에서, 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제는 본원의 다른 부분에 개시된 바와 같이 수지상 세포의 집단을 활성화한다.
- [0235] 일부 바람직한 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 COVID-19 (코로나바이러스 2019; 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2, SARS-CoV-2에 의해 유발된 질환)을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 텍사메타손 또는 베타메타손을 대상체에게 텍사메타손 염기의 약 15 mg/kg 내지 30 mg/kg 인간 등가 용량 (HED)과 동등한 용량으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0236] 코로나바이러스, 예를 들어 COVID-19에 의한 감염으로 인한 질환인 구현예에서, 글루코코르티코이드 수용체 조절제는 양성자 펌프 억제제 (예를 들어 오메프라졸) 및/또는 히드로코르티손과 병용하여 투여될 수 있다. 이러한 맥락에서, "~와 조합하여"는 동시 투여를 의미할 수 있거나 임의의 순서로 개별 및/또는 순차적 투여를 의미할 수 있다.
- [0237] 본 개시내용의 방법의 일부 구현예에서, 자연 살해 T 세포 (NKT 세포)의 집단을 생산/동원하는 방법, T 세포의 집단을 생산/동원하는 방법, 및/또는 수지상 세포의 집단을 동원/활성화하는 방법은 대상체로부터 또는 대상체로부터 유래된 샘플로부터 NKT 세포, T 세포, 및/또는 수지상 세포, 또는 NKT 세포, T 세포, 및/또는 수지상 세포의 집단을 분리하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 분리된 NKT 세포 분리된 T 세포, 및 분리된 수지상 세포, 뿐만 아니라 NKT 세포, T 세포, 및 수지상 세포의 분리된 집단을 제공한다. 분리된 세포 및 분리된 세포 집단은 상기 요약된 바와 같이 이들이 발현하는 표면 단백질의 패턴을 특징으로 할 수 있다.
- [0238] 혼합 시료에서 세포 및 세포 집단을 분리하는 적절한 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다 - 예를 들어, 유동 분류 (예를 들어 형광-활성화 세포 분류; FACS) 및 자성 입자 분류 (예를 들어 자기-활성화 세포 분류; MACS), 미세유체 세포 분류, 밀도 구배 원심분리, 면역밀도 세포 분리, 배지의 성장 인자 및 기타 구성 요소를 기반으로 한 세포 배양의 확장. 본 개시내용의 일부 바람직한 구현예에서, 분리하는 단계는 형광-활성화 세포 분류 (FACS) 또는 자기-활성화 세포 분류 (MACS)에 의해 수행된다.
- [0239] NKT 세포, T 세포, 및/또는 수지상 세포가 대상체로부터 유래된 샘플로부터 분리된 구현예에서, 샘플은 혈액, 혈장, 중앙 생검 또는 외과적으로 제거된 중앙, 골 골수, 간, 비장 생검 및 지방 또는 지방 조직으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0240] 일부 구현예에서, 분리 단계는 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조절제의 투여 후 적어도 약 1, 3, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 또는 168시간에 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 분리 단계는 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조절제의 투여 후 적어도 약 1, 3, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15일에 수행될 수 있다. 일부 바람직한 구현예에서, 분리 단계는 상기 투여 후 적어도 약 48시간에 수행된다. 일부 다른 바람직한 구현예에서, 분리 단계는 상기 투여 후 약 1, 3, 또는 48 시간에 수행된다. 일부 구현예에서, 분리 단계는 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조절제의 투여 후 약 1, 3, 또는 48시간 내지 13일, 약 1, 3, 또는 48시간 내지 168시간, 약 1, 3, 또는 48시간 내지 120시간, 약 1, 3, 또는 48시간 내지 96시간, 또는 약 1, 3, 또는 48시간 내지 72시간에 수행될 수 있다. 일부 바람직한 구현예에서, 분리 단계는 상기 투여 후 약 1, 3, 또는 48시간 내지 72시간에 수행된다. 일부 구현예에서 분리 단계는 글루코코르티코이드 투여 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10시간 이내에 수행될 수 있다. 일부 바람직한 구현예에서, 분리 단계는 글루코코르티코이드 투여 후 3시간 이내에 수행될 수 있다. 일부 특히 바람직한 구현예에서 분리 단계는 글루코코르티코이드 투여 후 1시간 이내에 수행될 수 있다. 대상체가 암, 감염성 질환 또는 자가면역 질환을 앓고 있는 일부 바람직한 구현예에서, NKT 세포를 분리하는 단계는 글루코코르티코이드 투여 후 3시간 이내에, 바람직하게는 글루코코르티코이드 투여 후 1시간 이내에 대상체의 혈액 시료에 대해 수행될 수 있다.
- [0241] 분리 단계를 포함하는 방법의 일부 바람직한 구현예에서, 대상체는 건강한 성인 인간 대상체와 같은 건강한 대

상체일 수 있다. 이러한 맥락에서 건강한 대상체는 질환에 걸리지 않은 대상체이다.

- [0242] 본 개시내용의 단리된 NKT 세포, T 세포, 및/또는 수지상 세포, 및 단리된 NKT 세포 집단, T 세포 집단, 및/또는 수지상 세포 집단은 배양물에서 확장될 수 있다. 세포 배양 및 확장에 적합한 방법 및 시약은 당업자에게 잘 알려져 있다. 예를 들어, IL-2, 가용성 항-CD28 항체, 항-CD3 입실론 항체, 항-TCR베타 항체, 및 KRN7000, PBS44, 또는 PBS57과 같은 당지질을 사용한 장기배양은 NKT 세포의 강력한 확장을 생성하는 것으로 나타났다 (Watarai *et al* 2008, 그 전체가 본원에 참고로 포함됨). 따라서, 본 개시내용의 방법의 일부 구현예에서, 자연 살해 T 세포 (NKT 세포)의 집단을 생성하는 방법, T 세포의 집단을 생성하는 방법, 및/또는 수지상 세포의 집단을 활성화하는 단계는 단리하는 단계에 의해 단리된 NKT 세포, T 세포, 수지상 세포 또는 NKT 세포, T 세포, 또는 수지상 세포를 확장시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 본 개시내용의 방법의 일부 구현예에서, 방법은 NKT 세포 활성화제, T 세포 활성화제, 또는 수지상 세포 활성화제로 단리된 세포를 활성화하는 단계 (확장 단계 전 또는 후에)를 추가로 포함할 수 있으며, 이는 위에 자세히 설명되어 있어야 한다.
- [0243] 일부 구현예에서, 대상체로부터 또는 대상체로부터 유래된 샘플로부터 NKT 세포, T 세포, 또는 수지상 세포 또는 NKT 세포의 집단, T 세포의 집단, 또는 수지상 세포의 집단을 단리한 후, 본 개시내용의 방법 단백질을 암호화하는 핵산을 단리된 세포 또는 세포들 내로 도입하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 핵산을 세포에 도입하기 위한 적절한 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다 - 예를 들어, 전기천공법, 초음파천공법, 세포 미세주입, 미세입자 전달, 칼슘-포스페이트 매개 형질감염, 및 리포솜 기반 형질감염을 비롯한 물리적 또는 화학적 방법; 또는, 바이러스 형질도입. 단백질을 암호화하는 핵산의 도입 후, 세포 또는 세포들은 암호화된 단백질의 발현을 용이하게 하는 조건하에 배양될 수 있다. 세포를 배양하기 위한 적절한 방법, 시약 및 조건은 당업자에게 잘 알려져 있다. 단백질을 암호화하는 핵산이 도입된 세포 (NKT 세포, T 세포, 또는 수지상 세포) 또는 세포들 (NKT 세포, T 세포, 또는 수지상 세포)은 본원에서 형질감염 또는 형질전환된 세포로 지칭될 수 있다.
- [0244] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 단백질을 암호화하는 핵산은 다음 중 하나 이상으로 구성된 군에서 선택된 단백질을 암호화하는 핵산이다: T-세포 수용체 (TCR), 키메라 항체 수용체 (CAR), 분할, 및 유니버설 및 프로그래밍 가능한 CAR (SUPRA-CAR).
- [0245] 단리 후, NKT 세포, T 세포, 및/또는 수지상 세포는 특정 표적에 대해 유전적으로 조작될 수 있다. 예를 들어, NKT는 IL-2에 의해 확장되고 GalCer (갈락토실세라미드), 펠스틴 자가 조사 PBMC로 활성화된 다음, 형질도입되어 CAR 또는 재조합 TCR (rTCR)을 발현할 수 있다. CAR 또는 rTCR은 GD2 (디시알로강글리오시드) 및 CD19로부터 선택된 표적에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, CAR는 NCT03294954 (GD2에 특이적으로 결합) 또는 NCT03774654 (CD19에 특이적으로 결합)일 수 있다.
- [0246] 더욱이, NKT 세포, T 세포, 및/또는 수지상 표적 활성화를 겪을 수 있다. 예를 들어, 다음 절차가 이용될 수 있다: 수동 및 능동 전달을 위한 나노백터; 종양에 대한 NKT의 표적 활성화를 위한  $\alpha$ -GalCer-로딩 APC;  $\alpha$ -GalCer의 i.v. 투여; 및/또는 배양된 세포에  $\alpha$ -GalCer를 추가하여 벌크 PBMC 자극 (2 내지 3회) (iNKT 세포-세포가 풍부한 집단을 생성한 다음 환자에게 다시 주입하기 위함)
- [0247] 더욱이, NKT 세포, T 세포, 및/또는 수지상 세포 종양 표적화 모이어티 (종양 세포 또는 TME)에 직접 연결될 수 있다. NKT 세포 ( $\alpha$ -GalCer 유사체에 의한 면역 반응의 극대화), T 세포, 및 수지상 세포에 대한 자극제의 화학적 변형도 사용할 수 있다.
- [0248] 본원에 사용된 용어 "키메라 항체 수용체" (CAR)는 강력한 T-세포 활성화인자 도메인에 융합된 항체의 항원 결합 도메인을 함유하는 작제물에 비배타적으로 관련된다. CAR 작제물로 변형된 T-세포는 항원에 결합할 수 있고 결합된 세포를 공격하도록 자극될 수 있다. 인공 T 세포 수용체 (키메라 T 세포 수용체, 키메라 면역수용체, 키메라 항체 수용체 (CAR)로도 알려짐)는 임의의 특이성을 면역 효과기 세포에 이식하는 조작된 수용체이다. 수용체는 다른 출처의 부분으로 구성되어 있기 때문에 키메라라고 한다. 키메라 항체 수용체 T 세포 또는 세포 면역요법에 의해 발현되는 수용체/리간드 또는 항체는 단일특이성 또는 이중특이성 또는 다중특이성일 수 있다.
- [0249] 일부 구현예에서, TCR, CAR, 및/또는 SUPRA-CAR은 다음으로 이루어진 수용체/리간드/표적의 군으로부터 선택된 항원에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함할 수 있다: 원종양유전자 티로신-단백질 키나제 ABL1, 시트룰린화 항원, ErbB2/HER2, CD16, WT-1, KRAS, 글리피칸 3, CD3, CD20, CD226, CD155, CD123, HPV-16 E6, Melan-A/MART-1, DR4 수용체에 결합된 TRAIL, LMP, MTCR, ESO, NY-ESO-1, gp100, 4SCAR-GD2/CD56, 메소텔린 (CAK1 항원 또는 Pre 프리 프로 거핵구 강화 인자 또는 MSLN); DNA 합성 억제제; 히스타민 H1 수용체 (HRH1) 길항제; 프로스타글란딘 G/H 합성효소 2 (시클로옥시게나제 2 또는 COX2 또는 프로스타글란딘 엔도페록시드 합성효소 2 또는 PHS

II 또는 프로스타글란딘 H2 합성효소 2 또는 PTGS2 또는 EC 1.14.99.1) 억제제, CD19 (B 림프구 표면 항원 B4 또는 분화 항원 CD19 또는 T 세포 표면 항원 Leu 12 또는 CD19), 세포 부착 분자 5 (암배아 항원 또는 CEA 또는 태변 항원 100 또는 CD66e 또는 CEACAM5); 인터루킨 2 수용체 (IL2R) 작용제, 표피 성장 인자 수용체 (원종양유전자 c ErbB 1 또는 수용체 티로신 단백질 키나제 erbB 1 또는 HER1 또는 ERBB1 또는 EGFR 또는 EC 2.7.10.1); DNA 리가제 (EC 6.5.1.) 억제제; DNA 리가제 (EC 6.5.1.), DNA 중합효소 알파 (POLA 또는 EC 2.7.7.7) 억제제; DNA 프리마제 (EC 2.7.7.6) 억제제; 리보뉴클레오시드 디포스페이트 환원효소 (리보뉴클레오티드 환원효소 또는 RRM 또는 EC 1.17.4.1) 억제제; RNA 중합효소 II (RNAP II 또는 Pol II 또는 EC 2.7.7.6) 억제제, DNA 중합효소 (EC 2.7.7.7) 억제제; DNA 토포이소머라제 II (EC 5.99.1.3) 억제제; CD22, 메소, DNA 프리마제 (EC 2.7.7.6); 프로그램된 세포 사멸 1 리간드 1 (PD L1 또는 B7 상동체 1 또는 CD274) 억제제; RNA 중합효소 II (RNAP II 또는 Pol II 또는 EC 2.7.7.6), 히스톤 리신 N 메틸트랜스퍼라제 EZH2 (ENX 1 또는 Zeste 상동체 2의 인핸서 또는 리신 N 메틸트랜스퍼라제 6 또는 EZH2 또는 EC 2.1.1.43) 억제제; 프로그램된 세포 사멸 1 리간드 1 (PD L1 또는 B7 상동체 1 또는 CD274), C-X-C 케모카인 수용체 유형 4 (FB22 또는 후신 또는 HM89 또는 LCR1 또는 백혈구 유래 7개 막항단 도메인 수용체 또는 지질다당류 관련 단백질 3 또는 기질 세포 유래 인자 1 수용체 또는 NPYRL 또는 CD184 또는 CXCR4) 길항제; 과립구 콜로니 자극 인자 수용체 (CD114 또는 GCSFR 또는 CSF3R) 작용제, 아데노신 데아미나제 (아데노신 아미노하이드롤라제 또는 ADA 또는 EC 3.5.4.4) 억제제; 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 구성원 17 (B 세포 성숙 항원 또는 CD269 또는 TNFRSF17), 비활성 티로신 단백질 키나제 막항단 수용체 ROR1 (신경영양성 티로신 키나제 수용체 관련 1 또는 ROR1 또는 EC 2.7.10.1)을 발현하는 세포에 대한 세포독성; T 세포 표면 당단백질 CD3 입실론 사슬 (T 세포 표면 항원 T3/Leu 4 입실론 사슬 또는 CD3E); 디히드로폴레이트 환원효소 (DHFR 또는 EC 1.5.1.3) 억제제; 에프린 유형 A 수용체 2 (상피 세포 키나제 또는 티로신 단백질 키나제 수용체 ECK 또는 EPHA2 또는 EC 2.7.10.1) 억제제; 글루코코르티코이드 수용체 (GR 또는 핵 서브패밀리 3 그룹 C 구성원 1 또는 NR3C1) 작용제; /줄기 세포 성장 인자 수용체 Kit (원종양유전자 c Kit 또는 티로신 단백질 키나제 Kit 또는 v Kit 하디 주커만 4 고양이 육종 바이러스성 종양유전자 상동체 또는 파이발트 특성 단백질 또는 p145 c Kit 또는 CD117 또는 KIT 또는 EC 2.7.10.1) 억제제; 혈소판 유래 성장 인자 수용체 베타 (베타 유형 혈소판 유래 성장 인자 수용체 또는 CD140 항원 유사 패밀리 구성원 B 또는 혈소판 유래 성장 인자 수용체 1 또는 CD140b 또는 PDGFRB 또는 EC 2.7.10.1) 억제제; 튜블린 억제제; 티로신 단백질 키나제 CSK (C Src 키나제 또는 단백질 티로신 키나제 CYL 또는 CSK 또는 EC 2.7.10.2) 억제제; 티로신 단백질 키나제 Fyn (원종양유전자 Syn 또는 원종양유전자 c Fyn 또는 Src 유사 키나제 또는 p59 Fyn 또는 FYN 또는 EC 2.7.10.2) 억제제; 티로신 단백질 키나제 Lck (백혈구 C 말단 Src 키나제 또는 단백질 YT16 또는 원종양유전자 Lck 또는 T 세포 특이적 단백질 티로신 키나제 또는 림프구 세포 특이적 단백질 티로신 키나제 또는 p56 LCK 또는 LCK 또는 EC 2.7.10.2) 억제제; 티로신 단백질 키나제 Yes (원종양유전자 c Yes 또는 p61 Yes 또는 YES1 또는 EC 2.7.10.2) 억제제, 종양 괴사 인자 (카켄틴 또는 TNF 알파 또는 종양 괴사 인자 리간드 슈퍼패밀리 구성원 2 또는 TNF a 또는 TNF) 억제제, 전사 3 (급성기 반응 인자 또는 DNA 결합 단백질 APRF 또는 STAT3) 억제제의 신호 변환기 및 활성화제, Bcr-Abl 티로신 키나제 (EC 2.7.10.2) 억제제; 디히드로폴레이트 환원효소 (DHFR 또는 EC 1.5.1.3); 에프린 유형 A 수용체 2 (상피 세포 키나제 또는 티로신 단백질 키나제 수용체 ECK 또는 EPHA2 또는 EC 2.7.10.1); 비만/줄기 세포 성장 인자 수용체 Kit (원종양유전자 c Kit 또는 티로신 단백질 키나제 Kit 또는 v Kit 하디 주커만 4 고양이 육종 바이러스성 종양유전자 상동체 또는 파이발트 특성 단백질 또는 p145 c Kit 또는 CD117 또는 KIT 또는 EC 2.7.10.1); 혈소판 유래 성장 인자 수용체 베타 (베타 유형 혈소판 유래 성장 인자 수용체 또는 CD140 항원 유사 패밀리 구성원 B 또는 혈소판 유래 성장 인자 수용체 1 또는 CD140b 또는 PDGFRB 또는 EC 2.7.10.1); 튜블린; 티로신 단백질 키나제 CSK (C Src 키나제 또는 단백질 티로신 키나제 CYL 또는 CSK 또는 EC 2.7.10.2) 억제제; 티로신 단백질 키나제 Fyn (원종양유전자 Syn 또는 원종양유전자 c Fyn 또는 Src 유사 키나제 또는 p59 Fyn 또는 FYN 또는 EC 2.7.10.2) 억제제; 티로신 단백질 키나제 Lck (백혈구 C 말단 Src 키나제 또는 단백질 YT16 또는 원종양유전자 Lck 또는 T 세포 특이적 단백질 티로신 키나제 또는 백혈구 세포 특이적 단백질 티로신 키나제 또는 p56 LCK 또는 LCK 또는 EC 2.7.10.2) 억제제; 티로신 단백질 키나제 Yes (원종양유전자 c Yes 또는 p61 Yes 또는 YES1 또는 EC 2.7.10.2) 억제제, 카스파제 9 (세포사멸 프로테아제 Mch 6 또는 세포사멸 프로테아제 활성화 인자 3 또는 ICE 유사 세포사멸 프로테아제 6 또는 CASP9 또는 EC 3.4.22.62) 활성화제; 전립선 줄기 세포 항원 (PSCA), 종양에서 우선적으로 발현되는 흑색종 항원 (암/고환 항원 130 또는 Opa 상호작용 단백질 4 또는 OIP4 또는 흑색종 또는 PRAME의 우선적으로 발현된 항원), 전사 3 (급성기 반응 인자 또는 DNA 결합 단백질 APRF 또는 STAT3) 억제제의 신호 변환기 및 활성화제, CD44 항원 (CDw44 또는 에피칸 또는 세포외 기질 수용체 III 또는 GP90 백혈구 귀소/접착 수용체 또는 HUTCH I 또는 헤파란 설페이트 프로테오글리칸 또는 헤르메스 항원 또는 히알루로네이트 수용체 또는 식세포성 당단백질 1 또는 CD44), AXL (아넥셀렉트) 수용체 티로신 키나제, GAS6, TAM 수용체 티로신 키나제, TYRO-3 (Brt, Dtk, Rse,

Sky 및 Tif로도 알려짐), AXL (Ark, Tyro7 및 Ufo로도 알려짐), 및 MER (EyK, Nym 및 Tyro12로도 알려짐), CTLA4, 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 구성원 8 (CD30L 수용체 또는 Ki 1 항원 또는 백혈구 활성화 항원 CD30 또는 CD30 또는 TNFRSF8), 카스파제 9 (세포사멸 프로테아제 Mch 6 또는 세포사멸 프로테아제 활성화 인자 3 또는 ICE 유사 세포사멸 프로테아제 6 또는 CASP9 또는 EC 3.4.22.62) 활성화제; 갱글리오시드 GD2 발현 세포에 대해 세포독성; 프로스타글란딘 G/H 합성효소 1 (시클로옥시게나제 1 또는 COX1 또는 프로스타글란딘 엔도페록시드 합성효소 1 또는 프로스타글란딘 H2 합성효소 1 또는 PTGS1 또는 EC 1.14.99.1) 억제제; 사이토카인, 인터루킨, 클라우딘 6 (스컬린 또는 CLDN6), NKG2D, MICA, MICB 및 ULBP 1-6, NKp30, B7H6 (NCR3LG1), Bag6, B7 패밀리, CD40 리간드 (T 세포 항원 Gp39 또는 TNF 관련 활성화 단백질 또는 종양 괴사 인자 리간드 슈퍼패밀리 구성원 5 또는 CD154 또는 CD40LG) 활성화제; 인터루킨 12 (IL12) 활성화제, 인터루킨 3 수용체 서브유닛 알파 (IL3RA비만/ 줄기 세포 성장 인자 수용체 Kit (원종양유전자 c Kit 또는 티로신 단백질 키나제 Kit 또는 v Kit 하디 주커만 4 고양이 육종 바이러스성 종양유전자 상동체 또는 파이발트 특성 단백질 또는 p145 c Kit 또는 CD117 또는 KIT 또는 EC 2.7.10.1) 길항제; 원종양유전자 티로신 단백질 키나제 수용체 Ret (카테린 패밀리 구성원 12 또는 원종양유전자 c Ret 또는 RET 또는 EC 2.7.10.1) 억제제; 수용체 유형 티로신 단백질 키나제 FLT3 (Fms 유사 티로신 키나제 3 또는 FL 사이토카인 수용체 또는 줄기 세포 티로신 키나제 1 또는 태아 간 키나제 2 또는 CD135 또는 FLT3 또는 EC 2.7.10.1) 길항제; 혈관 내피 성장 인자 수용체 1 (Fms 유사 티로신 키나제 1 또는 티로신 단백질 키나제 수용체 FLT 또는 티로신 단백질 키나제 FRT 또는 혈관 투과성 인자 수용체 또는 VEGFR1 또는 FLT1 또는 EC 2.7.10.1) 길항제; 혈관 내피 성장 인자 수용체 2 (태아 간 키나제 1 또는 키나제 삼입 도메인 수용체 또는 단백질 티로신 키나제 수용체 flk 1 또는 VEGFR2 또는 CD309 또는 KDR 또는 EC 2.7.10.1) 길항제; 혈관 내피 성장 인자 수용체 3 (Fms 유사 티로신 키나제 4 또는 티로신 단백질 키나제 수용체 FLT4 또는 VEGFR3 또는 FLT4 또는 EC 2.7.10.1) 길항제, 카스파제 9 (세포사멸 프로테아제 Mch 6 또는 세포사멸 프로테아제 활성화 인자 3 또는 ICE 유사 세포사멸 프로테아제 6 또는 CASP9 또는 EC 3.4.22.62) 활성화제, 세포독성 T 백혈구 단백질 4 (세포독성 T 백혈구 관련 항원 4 또는 CD152 또는 CTLA4) 길항제, 골수 세포 표면 항원 CD33 (시알산 결합 Ig 유사 렉틴 3 또는 gp67 또는 CD33), 간세포성장인자 수용체 (원종양유전자 c Met 또는 티로신 단백질 키나제 Met 또는 HGF/SF 수용체 또는 산란 인자 수용체 또는 MET 또는 EC 2.7.10.1), 상피 세포 부착 분자 (선암 관련 항원 또는 세포 표면 당단백질 Trop 1 또는 상피 세포 표면 항원 또는 상피 당단백질 314 또는 KS 1/4 항원 또는 KSA 또는 종양 관련 칼슘 신호 변환기 1 또는 CD326 또는 EPCAM), 갱글리오시드 GD2, 루이스 Y 항원 (CD174), 잠복막 단백질 1 (단백질 p63 또는 LMP1), 뮤신 1 (유방암 관련 항원 DF3 또는 에피시알린 또는 H23AG 또는 Krebs Von Den Lungen 6 또는 PEMT 또는 땅콩 반응성 요 뮤신 또는 다형성 상피 뮤신 또는 종양 관련 상피막 항원 또는 종양 관련 뮤신 또는 CD227 또는 MUC1), T 세포 수용체 베타 1 사슬 C 영역 (TRBC1), 혈관 내피 성장 인자 수용체 2 (태아 간 키나제 1 또는 키나제 삼입 도메인 수용체 또는 단백질 티로신 키나제 수용체 flk 1 또는 VEGFR2 또는 CD309 또는 KDR 또는 EC 2.7.10.1), BCMA, PD-1, 인터루킨-6 수용체, NKR2, CX-072, T 백혈구 단백질 4 (세포독성 T 백혈구 관련 항원 4 또는 CD152 또는 CTLA4) 길항제; 세린/트레오닌 단백질 키나제 B Raf (p94 또는 원종양유전자 B Raf 또는 v Raf 쥐 육종 바이러스성 종양유전자 상동체 B1 또는 BRAF 또는 EC 2.7.11.1) 억제제, 뮤신 16 (난소암 관련 종양 마커 CA125 또는 난소 암종 항원 CA125 또는 MUC16); Bcr-Abl 티로신 키나제 (EC 2.7.10.2) 억제제; 티로신 단백질 키나제 CSK (C Src 키나제 또는 단백질 티로신 키나제 CYL 또는 CSK 또는 EC 2.7.10.2) 억제제; 티로신 단백질 키나제 Fyn (원종양유전자 Syn 또는 원종양유전자 c Fyn 또는 Src 유사 키나제 또는 p59 Fyn 또는 FYN 또는 EC 2.7.10.2) 억제제; 티로신 단백질 키나제 Lck (백혈구 C 말단 Src 키나제 또는 단백질 YT16 또는 원종양유전자 Lck 또는 T 세포 특이적 단백질 티로신 키나제 또는 백혈구 세포 특이적 단백질 티로신 키나제 또는 p56 LCK 또는 LCK 또는 EC 2.7.10.2) 억제제; 티로신 단백질 키나제 Yes (원종양유전자 c Yes 또는 p61 Yes 또는 YES1 또는 EC 2.7.10.2) 억제제, 사이클린 의존 키나제 1 (p34 단백질 키나제 또는 세포 분열 단백질 키나제 1 또는 세포 분열 제어 단백질 2 상동체 또는 CDK1 또는 EC 2.7.11.22 또는 EC 2.7.11.23) 억제제; 사이클린 의존 키나제 2 (p33 단백질 키나제 또는 세포 분열 단백질 키나제 2 또는 CDK2 또는 EC 2.7.11.22) 억제제; 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자 수용체 서브유닛 알파 (CDw116 또는 CD116 또는 CSF2RA) 작용제, EGFRVIII, 티로신 단백질 키나제 SYK (비장 티로신 키나제 또는 p72 Syk 또는 SYK 또는 EC 2.7.10.2) 억제제, 알파 태아단백질 (알파 1 태아단백질 또는 알파 페토글로블린 또는 AFP), 암/고환 항원 1 (자가면역원성 암/고환 항원 또는 암/고환 항원 6.1 또는 L 항원 패밀리 구성원 2 또는 CTAG1A 또는 CTAG1B); HBV 항원, EGFR 패밀리 구성원, 헤린, 티로신 단백질 키나제 BTK (브루톤 티로신 키나제 또는 B 세포 전구 키나제 또는 무감마글로블린혈증 티로신 키나제 또는 BTK 또는 EC 2.7.10.2) 억제제, CD4, 상피 세포 부착 분자 (선암 관련 항원 또는 세포 표면 당단백질 Trop 1 또는 상피 세포 표면 항원 또는 상피 당단백질 314 또는 KS 1/4 항원 또는 KSA 또는 종양 관련 칼슘 신호 변환기 1 또는 CD326 또는 EPCAM), 프롤린 엔도펩티다제 FAP (170 kDa 흑색종 막 결합 젤라티나제 또는 디펩티딜 펩티

다제 FAP 또는 통합막 세린 프로테아제 또는 섬유아세포 활성화 단백질 알파 또는 젤라틴 분해 프로테아제 FAP 또는 세프레제 또는 FAP 또는 EC 3.4.21.26 또는 EC 3.4.14.5), 신경 세포 부착 분자 1 (단클론 항체 5.1H11 또는 CD56 또는 NCAM1에 의해 인식되는 항원); 표피 성장 인자 수용체 (원종양유전자 c ErbB 1 또는 수용체 티로신 단백질 키나제 erbB 1 또는 HER1 또는 ERBB1 또는 EGFR 또는 EC 2.7.10.1) 길항제, 티로신 단백질 키나제 막관통 수용체 ROR1 (신경영양성 티로신 키나제 수용체 연관 1 또는 ROR1 또는 EC 2.7.10.1); 윌름스 종양 단백질 (WT33 또는 WT1); 인터루킨 13 수용체 서브유닛 알파 2 (인터루킨 13 결합 단백질 또는 CD213a2 또는 IL13RA2), 영양세포 당단백질 (MGP1 또는 5T4 종양태아 항원 또는 5T4 종양태아 영양세포 당단백질 또는 Wnt 활성화된 억제성 인자 1 또는 TPBG), SLAM 패밀리를 구성원 7 (CD319 또는 막 단백질 FOAP 12 또는 CD2 유사 수용체 활성화 세포독성 세포 또는 Novel Ly9 또는 단백질 19A 또는 CD2 서브셋 1 또는 CS1 또는 SLAMF7), B 세포 림프종 2 (Bcl 2) 억제제; DNA (시토신 5) 메틸트랜스퍼라제 1 (CXXC 유형 징크 핑거 단백질 9 또는 DNA 메틸트랜스퍼라제 Hsa1 또는 MCMT 또는 DNMT1 또는 EC 2.1.1.37) 억제제, ROR1, CD19&CD40L, 아비딘 (EGFRiiv), 플레이트 수용체, CD30, pml CD\*8 T, CD33, NKR2, 상피 종양 항원 (ETA), 티로시나제, 흑색종 관련 항원, ras의 이상 산물, p53, 알파태단백질 (AFP), CA-125, CA15-3, CA27-29, CA19-9, 칼시토닌, 칼레티닌, CD34, CD99MIC 2, CD117, 크로모그라닌, 사이토케라틴 (다양한 유형: TPA, TPS, Cyfra21-1), 데스민, 상피 막 항원 (EMA), 인자 VIII, CD31 FL1, 신경교 섬유성 산성 단백질 (GFAP), 대양성 질환 유체 단백질 (GCDFP-15), HMB-45, 인간 용모막 성선 자극 호르몬 (hCG), 면역글로불린, 인히빈, 케라틴 (다양한 유형), 백혈구 마커 (다양한 유형), BCR-ABL, Myo D1, 근육 특이적 액틴 (MSA), 신경섬유, 뉴런 특이적 에놀라제 (NSE), 태반 알칼리 인산분해효소 (PLAP), 전립선 특이적 항원 (PSA), PTPRC (CD45), S100 단백질, 평활근 액틴 (SMA), 시냅토포신, 티미딘 키나제, 티로글로불린 (Tg), 갑상선 전사 인자-1 (TTF-1), 종양 M2-PK, 비멘틴, SV40, 아데노바이러스 E1b-58kd, IGF2B3, 유비퀴틴 (낮은 수준), 칼리크레인 4, KIF20A, 렙신, 멜로에, MUC5AC, 미성숙 라미닌 수용체, TAG-72, HPV E6, HPV E7, BING-4, 칼슘-활성화된 염화물 채널 2, 사이클린-B1, 9D7, Ep-CAM, EphA3, 텔로머라제, SAP-1, BAGE 패밀리를, CAGE 패밀리를, GAGE 패밀리를, MAGE 패밀리를, SAGE 패밀리를, XAGE 패밀리를, LAGE-1, PRAME, SSSX-2, pml17, 티로시나제, TRP-1/-2, P.폴리펩티드, MC1R,  $\beta$ -카데닌, 전립선 특이적 항원, BRCA1, BRCA2, CDK4, CML66, 피브로넥틴, MART-2, Ras, TGF-베타 수용체 II, T 세포 수용체 (TCR), BLOC1S6, CD10/네프릴리신, CD24, CD248, CD5/분화 클러스터 5, CD63/Tspan-30/테트라스파닌 -30, CEACAM5/CD66e, CT45A3, CTAG1A, CXORF61, DSE, GPA33, HPSE, KLK3, LCP1, LRIG3, LRRC15, 거핵구 강화 인자, MOK, MUC4, NDNL2, OCIAD1, PMPCB, PTOV1, RCAS1/EBAG9, RNF43, ROPN1, RPLP1, SARNP, SBEM/MUCL1, TRP1/TYRP1, CA19-9, 비활성 티로신 단백질 키나제 막관통 수용체 ROR1 (신경영양성 티로신 키나제 수용체 연관 1 또는 ROR1 또는 EC 2.7.10.1), ALK 티로신 키나제 수용체 (역형성 림프종 키나제 또는 CD246 또는 ALK 또는 EC 2.7.10.1), 전립선 줄기 세포 항원 (PSCA), 종양에서 우선적으로 발현된 흑색종 항원 (암/고환 항원 130 또는 Opa 상호작용 단백질 4 또는 OIP4 또는 흑색종 또는 PRAME의 우선적으로 발현된 항원), 전사 3 (급성기 반응 인자 또는 DNA 결합 단백질 APRF 또는 STAT3) 억제제의 신호 변환기 및 활성화제, CD44 항원 (CDw44 또는 에피칸 또는 세포의 기질 수용체 III 또는 GP90 백혈구 귀소/접착 수용체 또는 HUTCH I 또는 헤라판 설페이트 프로테오글리칸 또는 헤르메스 항원 또는 히알루로네이트 수용체 또는 식세포성 당단백질 1 또는 CD44), CD40 리간드 (T 세포 항원 Gp39 또는 TNF 연관 활성화 단백질 또는 종양 괴사 인자 리간드 슈퍼패밀리 구성원 5 또는 CD154 또는 CD40LG) 활성화제; 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 구성원 13B (막관통 활성화제 및 CAML 상호작용제 또는 CD267 또는 TAC1 또는 TNFRSF13B); 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 구성원 17을 발현하는 세포에 세포독성 (B 세포 성숙 항원 또는 CD269 또는 TNFRSF17), CD276 항원 (B7 상동체 3 또는 4Ig B7 H3 또는 동시자극 분자 또는 CD276), 골수 세포 표면 항원 CD33 (시알산 결합 Ig 유사 렉틴 3 또는 gp67 또는 CD33), ADP 리보실 사이클라제/사이클릭 ADP 리보스 가수분해효소 1 (사이클릭 ADP 리보스 가수분해효소 1 또는 T10 또는 2' 포스포 ADP 리보실 사이클라제 /2' 포스포 사이클릭 ADP 리보스 트랜스퍼라제 또는 ADP 리보실 사이클라제 1 또는 CD38 또는 EC 3.2.2.6 또는 EC 2.4.99.20), C 유형 렉틴 도메인 패밀리를 14 구성원 A (표피 성장 인자 수용체 5 또는 EGFR5 또는 CLEC14A), 간세포성장인자 수용체 (원종양유전자 c Met 또는 티로신 단백질 키나제 Met 또는 HGF/SF 수용체 또는 산란 인자 수용체 또는 MET 또는 EC 2.7.10.1), 상피 세포 부착 분자 (선암 관련 항원 또는 세포 표면 당단백질 Trop 1 또는 상피 세포 표면 항원 또는 상피 당단백질 314 또는 KS 1/4 항원 또는 KSA 또는 종양 관련 칼슘 신호 변환기 1 또는 CD326 또는 EPCAM), 갱글리오시드 GD3, 인터루킨 13 수용체 서브유닛 알파 2 (인터루킨 13 결합 단백질 또는 CD213a2 또는 IL13RA2); 카파 골수종 항원 (KMA), 람다 골수종 항원 (LMA), 잠복막 단백질 1 (단백질 p63 또는 LMP1), 흑색종 관련 항원, T 백혈구 활성화 항원 CD80 (활성화 B7-1 항원 또는 CTLA 4 카운터 수용체 B7.1 또는 CD80)을 발현하는 세포에 대한 세포독성; T 백혈구 활성화 항원 CD86 (활성화 B7-2 항원 또는 CTLA 4 카운터 수용체 B7.2 또는 CD86)을 발현하는 세포에 대한 세포독성, 비활성 티로신 단백질 키나제 막관통 수용체 ROR1 (신경영양성 티로신 키나제 수용체 연관 1 또는 ROR1 또는 EC 2.7.10.1), Fas 세포자멸사 억제성 분자 3

(IgM Fc 단편 수용체 또는 Fas 유도 세포자멸사의 조절자 Toso 또는 TOSO 또는 FAIM3 또는 FCMR), T 세포 수용체 베타 1 사슬 C 영역 (TRBC1), 혈관 내피 성장 인자 수용체 2 (태아 간 키나제 1 또는 키나제 삽입 도메인 수용체 또는 단백질 티로신 키나제 수용체 f1k 1 또는 VEGFR2 또는 CD309 또는 KDR 또는 EC 2.7.10.1), 알파 태아단백질 (알파 1 태아단백질 또는 알파 아글로블린 또는 AFP), 암/고환 항원 1 (자가면역원성 암/고환 항원 NY ESO 1 또는 암/고환 항원 6.1 또는 L 항원 패밀리 구성원 2 또는 CTAG1A 또는 CTAG1B), T 세포 표면 당단백질 CD5 (백혈구 항원 T1/Leu 1 또는 CD5), 프롤린 엔도펩티다제 FAP (170 kDa 흑색종 막 결합 젤라티나제 또는 디펩티딜 펩티다제 FAP 또는 통합막 세린 프로테아제 또는 섬유아세포 활성화 단백질 알파 또는 젤라틴 분해 프로테아제 FAP 또는 세프라제 또는 FAP 또는 EC 3.4.21.26 또는 EC 3.4.14.5), 신경 세포 부착 분자 1 (단클론 항체 5.1H11 또는 CD56 또는 NCAM1에 의해 인식되는 항원), C 유형 렉틴 도메인 패밀리 12 구성원 A (골수성 억제성 C 유형 렉틴 유사 수용체 또는 수지상 세포 관련 렉틴 2 또는 C 유형 렉틴 유사 분자 1 또는 CLEC12A), 인테그린 알파 V (비트로렉틴 수용체 서브유닛 알파 또는 CD51 또는 ITGAV); 인테그린 베타 6 (ITGB6)을 발현하는 세포에 대해 세포독성, 인터루킨 13 수용체 서브유닛 알파 2 (인터루킨 13 결합 단백질 또는 CD213a2 또는 IL13RA2), 영양세포 당단백질 (MGP1 또는 5T4 종양태아 항원 또는 5T4 종양태아 영양세포 당단백질 또는 Wnt 활성화된 억제성 인자 1 또는 TPBG), 영양세포 당단백질 (MGP1 또는 5T4 종양태아 항원 또는 5T4 종양태아 영양세포 당단백질 또는 Wnt 활성화된 억제성 인자 1 또는 TPBG), C 유형 렉틴 도메인 패밀리 12 구성원 A (골수성 억제성 C 유형 렉틴 유사 수용체 또는 수지상 세포 관련 렉틴 2 또는 C 유형 렉틴 유사 분자 1 또는 CLEC12A), SLAM 패밀리 구성원 7 (CD319 또는 막 단백질 FOAP 12 또는 CD2 유사 수용체 활성화 세포독성 세포 또는 Novel Ly9 또는 단백질 19A 또는 CD2 서브셋 1 또는 CS1 또는 SLAMF7), SLAM 패밀리 구성원 7 (CD319 또는 막 단백질 FOAP 12 또는 CD2 유사 수용체 활성화 세포독성 세포 또는 Novel Ly9 또는 단백질 19A 또는 CD2 서브셋 1 또는 CS1 또는 SLAMF7), 면역글로블린, 다제 내성-관련 단백질 3 (MRP3), 원종양유전자 티로신-단백질 키나제 ABL1, 전립선산 포스파타제, OY-TES-1, ACSM2A, 알파-액티닌-4, 페리리핀-2, 알파-태아단백질, 림프모구 위기 발암유전자 (Lbc) 종양단백질, 알데하이드 데히드로게나제 1 패밀리 구성원 A1 (ALDH1A1), AML, ANKRD17, NY-BR-1, 아넥신 II, ARHGAP17, ARHGAP30, ARID1B, 소포체 상주 단백질, 5'-아미노이미다졸-4-카르복사미드-1-베타-d-리보뉴클레오타이드 트랜스포밀라제/이노시니카제 (AICRT/I), ATR, ATXN2, ATXN2L, BAGE1, BCL11A, Bcl-xL, 중단점 클러스터 영역, 서마비빈, 리빈/ML-IAP, HM1.24, BTB 도메인 함유 2 (BTBD2), C6ORF89, 탄산탈수효소 IX, CLCA2, CRT2, CAMEL, CAN 단백질, 카스파제-5, 카스파제-8, KM-HN-1, CCDC88B, 사이클린 B1, 사이클린 D1, CCNI, CDC2, CDC25A, CDC27, CDK12, 장내 카르복시레스테라제, CEP95, CHAF1A, 코엑토신-유사 1, CPSF, CRYBA1, TRAG-3, 대식세포 콜로니 자극 인자, CSNK1A1, 흑색종 관련 콘드로이틴 설페이트 프로테오글리칸 (MCSP), 카텝신 H, 기타 큐수 폐암 항원 1, P450 1B1 또는 CYP1B1, DDR1, DEK 종양유전자, DEK-CAN, Dickkopf-1 (DKK1), DNAJC8, DSCAML1, EEF2, 신장 인자 Tu GTP 결합 도메인 함유 또는 SNRP116, EIF4EBP1, 인간 메나 단백질, EP300, ETV5, TEL1 또는 ETV6, zeste 상동체 2 (EZH2)의 폴리콤브 집단 단백질 인핸서, F2R, F4.2, FAM53C, 섬유아세포, 성장 인자 5 또는 FGF5, 백혈구 1의 포르민 관련 단백질 (FMNL1), 피브로모듈린 (FMOD), FNDC3B, FKHR, GDP-L-푸코스, GAS7, GF11, GIGYF2, GPMB, O, A1, GPSM3, GRK2, GRM5, H3F3A, HAUS3, HERC1, HERV-K-MEL, HIVP2, HMGN, HMHA1, 험 옥시게나제-1 (HO-1), HNRPL, 헤파라나아제, HMSD-v-인코딩 mRNA, HSPA1A, Hsp70, HSPB1, 즉시 초기 반응 유전자 X-1 (IEX-1), 인슐린 유사 성장 인자 (IGF)-II mRNA 결합 단백질 3 (IMP-3), IP6K1, IRS2, ITGB8, JUP, RU2AS, KANSL3, KLF10, KLF2, KLK4, KMT2A, K-ras, 저밀도 지질 수용체 (LDLR), LDLR-FUT, Mac-2-결합 단백질, KIAA0205, LPP, LRP1, LRRC41, LSP1, LUZP1, 백혈구 항원 6 복합 유전자좌 K (LY6K), MACF1, MAP1A, MAP3K11, MAP7D1, 마트릴린-2, Mc1-1, MDM2, 말산효소, MEF2D, MEFV, 유지 방구막 단백질 BA46 (락타테린), 멜라노트랜스페린, GNT-V 또는 N-아세틸글루코사미닌트랜스퍼라제 V, MIIP, MMP14, 매트릭스 메탈로프로테이나제-2, MORC2, 흑색종 항원 p15, MUC2, MUM, MYC, MYL9, 비전통적인 미오신 클래스 I 유전자, N4BP2, NCBP3, NCOA1, NCOR2, NFATC2, NFYC, NIFK, 니네인, NPM, NPM1-ALK1, N-ras, OAS3, P 폴리펩티드, OGT, OS-9, ErbB3-결합 단백질 1, PAGE-4, P21-활성화된 세린 키나제 2 (PAK2), 네오-PAP, PARP12, PAX3, PAX3-FKHR, PCBP2, 포스포글리세르산염 키나제 1 (PKG1), PLEKHM2, 전골수구백혈병 또는 PML, PML-RARA, POLR2A, 시클로필린 B, PPP1CA, PPP1R3B, 퍼옥시레독신 5, 프로테이나제 3, 부갑상선 호르몬 관련 단백질 (PTHrP), 수용체 유사 단백질 티로신 포스파타제 카파, MG50, NY-MEL-1 또는 RAB38, RAGE, RALGAPB, RAR 알파, RBM, RCS1D1, 리커버인, RERE, RGS5, RHAMM/CD168, RPA1, 리보솜 단백질 L10a, 리보솜 단백질 S2, RREB1, RSRP1, RTCB, SART, SCAP, 맘마글로빈 A, 세체르닌 1, SDCBP, SETD2, SF3B1, 신장 유비퀴틴 단백질 1, SIK1, SIRT2, SKI, 헤어핀 결합 단백질, SLC35A4, 프로스테인, SLC46A1, SNRPD1, SOGA1, SON, SOX10, SOX11, SOX2, SOX-4, 정자 단백질 17, SPEN, SRRM2, SRSF7, SRSF8, SSX1, SSX2 또는 HOM-MEL-40, SSX4, STAT1, STEAP, STRAP, ART-1, SVIL, HOM-TES-14/SCP1, CD138, SYN, SYNPO, SYT, SYT15, SYT-SSX1, SYT-SSX2, SZT2, TAPBP, TBC1D10C, TBC1D9B, hTERT, THNSL2, THOC6, TLK1, TNS3, TOP2A, TOP2B, ATP-의존 인터페론-반응

성 (ADIR), TP53, 트리오스 포스테이트 이성화효소 TPI1, 트로포미오신-4, TPX2, TRG, T-세포 수용체 감마 대체 관독 프레임 단백질 (TARP), TRIM68, 전립선-특이적 단백질 일시적 수용체 전위-p8 (trp-p8), TSC22D4, TTK 단백질 키나제 (TTK), 티미딜레이트 합성효소 (TYMS), UBE2A, 유비퀴틴 접합 효소 변이체 Kua, COA-1, USB1, NA88-A, VPS13D, BING4, WHSC1L1, WHSC2, WNK2, WT1, XBP1, XPO1, ZC3H14, ZNF106, ZNF219, 유두종바이러스 결합 인자 (PBF), E3 유비퀴틴-단백질 리가제 UBR4.

[0250] 본 개시내용의 일부 구현예에서, TCR, CAR, 및/또는 SUPRA-CAR은 수용체/리간드/표적의 상기 인용된 군으로부터 선택된 항원에 결합하는 항원-결합 도메인을 포함하지 않을 수 있다.

[0251] 일부 바람직한 구현예에서, TCR, CAR, 및/또는 SUPRA-CAR은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하는 항원-결합 도메인을 포함할 수 있다: CD19, CD20, CD22, GD2, CD133, EGFR, GPC3, CEA, MUC1, 메소텔린, IL-13R, PSMA, ROR1, CAIX, Her2.

[0252] 단백질을 암호화하는 핵산의 도입 후, NKT 세포, T 세포, 또는 수지상 세포 또는 NKT 세포, T 세포, 또는 수지상 세포는 배양물에서 확장될 수 있다. 세포 배양 및 확장에 적합한 방법 및 시약은 당업자에게 잘 알려져 있다. 확장 후 본 개시내용의 방법은 NKT 세포 활성화제, T 세포 활성화제, 또는 수지상 세포 활성화제로 세포를 활성화하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. NKT 세포 활성화제 T 세포 활성화제, 또는 수지상 세포 활성화제는 위에서 자세히 기술될 수 있다.

[0253] 일부 구현예에서, AVM\_NKT, AVM-T 세포, 및/또는 AVM-수지상 세포 또는 표적ed AVM\_NKT, AVM-T 세포, 및/또는 AVM-수지상 세포는 핵산, dsRNA, siRNA, 마이크로 RNA, dsDNA, ssDNA, cDNA, rRNA, mRNA, tRNA, siRNA, dsRNAi, RNAi, 유기 화합물, 세포독성 약물, 항체, 베타딘, 오조가미신, 엠탄신, 데룩스테칸, 메르탄신, 마포도틴, 튜블린 억제제, 모노메틸 아우리스타틴-E (MMAE) 및 돌라스타틴-10의 펩티드 유사체인 모노메틸 아우리스타틴-F (MMAF), 메이탄시노이드, 빈카 알칼로이드, 칼리케아미신, 듀오카르마이신, 피롤로벤조디아제핀 이량체, 탈리린, 테시린, 인돌리노벤조디아제핀 유사이량체, 소라브탄신, DM1, DM4, 신경 전달 물질, DNA 삽입제, 항대사물질, 엔도스타틴, 뉴로트로핀, 화학요법, 또는 성장 인자, 또는 항체, 독소, 방사능, 항생제, 항진균제, 항-바이러스제, 수용체, 바이러스, 사이토카인, 지질, 케모카인, 펩티드 및 단백질, 항-기생충제, 호르몬, 항원, 신경활성제, 수용체 작용제 또는 길항제, 소분자, 또는 임의의 유형의 생물학적 페이로드 또는 생물학적 활성 페이로드와 같은 페이로드를 전달하기 위해 사용된다.

[0254] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 본 개시내용의 세포는 상기 인용된 페이로드 중 하나 이상이 아닌 페이로드를 전달하는 데 사용될 수 있다.

[0255] - - -

[0256] 또한 본 개시내용은 대상체에서 암, 자가면역 질환, 또는 감염성 질환 (미생물 질환이라고도 함)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 치료 방법은 구체적으로 설명된 바와 같이 대상체에서 자연 살해 T 세포 (NKT 세포)의 집단을 생성하는 방법이다. 일부 구현예에서, 치료 방법은 본 명세서의 다른 곳에서 기술된 바와 같이 대상체에서 NKT 세포의 집단을 동원하는 방법이다. 일부 구현예에서, 치료 방법은 위에서 자세히 설명된 바와 같이 대상체에서 T 세포 집단을 생성하는 방법이다. 일부 구현예에서, 치료 방법은 위에서 자세히 설명된 바와 같이 대상에서 수지상 세포 집단을 생성하는 방법이다. 일부 구현예에서, 치료 방법은 위에 상세히 요약된 바와 같이 대상체에서 NKT 세포, T 세포, 및/또는 수지상 세포의 집단을 생성하는 방법이다. 다른 구현예에서, 치료하는 방법은 대상체에게 치료학적 유효 용량의 본 개시내용의 단리된 NKT 세포, T 세포, 및/또는 수지상 세포를 투여하는 단계를 포함하는 방법이다. 이들은 상기 요약된 임의의 단리된 NKT 세포 또는 NKT 세포의 집단, 단리된 T 세포 또는 T 세포의 집단, 및 단리된 수지상 세포 또는 수지상 세포의 집단이며, 상기 기술된 확장 및 비확장, 및/또는 활성화된 또는 비-활성화된 및/또는 형질감염 또는 비-형질감염 세포를 포함한다. 이들 구현예에서, 대상체, 암, 자가면역 질환, 감염성 질환, 및/또는 치료 효능의 기전은 상기에 상세히 기재된 바와 같을 수 있다.

[0257] 치료 방법이 본 개시내용의 단리된 NKT 세포, T 세포, 및/또는 수지상 세포의 치료적 유효 용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법인 구현예에서, 단리된 세포가 투여되는 대상체는 세포가 단리된 대상체와 동일할 수 있다. 이러한 구현예에서, 치료는 자가 세포 치료로 지칭될 수 있다. 용어 "자가유래"는 개체가 인간이든 다른 동물이든 나중에 다시 도입되는 동일한 개체에서 파생된 모든 물질을 지칭한다. 치료 방법이 본 개시내용의 단리된 NKT 세포, T 세포, 및/또는 수지상 세포의 치료적 유효 용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법인 다른 구현예에서, 단리된 세포가 투여되는 대상체는 세포가 단리된 대상체와 다를 수 있다. 이러한 구현예에

서, 치료는 동종이계 세포 치료로 지칭될 수 있다. 용어 "동종이계"는 개체가 인간이든 다른 동물이든 개체에서 파생된 임의의 물질을 동일한 종의 다른 개체에게 도입하는 것을 지칭한다. 즉, 치료 방법이 본 개시내용의 단리된 NKT 세포, T 세포, 및/또는 수지상 세포의 치료적 유효 용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법인 구현예에서, 세포는 자가 유래 또는 동종이계 공급원일 수 있다.

[0258] 본 개시내용에 따른 대상체에서 암, 자가면역 질환, 또는 감염성 질환을 치료하는 방법은 대상체에게 NKT 세포 활성화제, T 세포 활성화제, 및/또는 수지상 세포 활성화제를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 이들은 위에서 상세히 설명된 바와 같을 수 있다.

[0259] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "투여하는"은 당업자에게 공지된 임의의 다양한 방법 및 전달 시스템을 사용하여 대상체에 제제를 물리적으로 도입하는 것을 지칭한다. 본원에 개시된 제제에 대한 예시적인 투여 경로는 정맥내, 근육내, 피하, 복강내, 척수 또는 기타 비경구 투여 경로, 예를 들어 주사 또는 주입을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 구절 "비경구 투여"는 경장 및 국소 투여 이외의 투여, 일반적으로 주사에 의한 방식을 의미하고, 제한 없이, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 림프내, 병변내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 기관간, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막의 및 흉골내 주사 및 주입, 뿐만 아니라 생체 내 전기천공을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 제제는 비-경구 경로, 예를 들어, 경구로 투여될 수 있다. 다른 비경구 경로는 국소, 표피, 또는 점막 투여 경로, 예를 들어, 비강내, 질내, 직장, 설하 또는 국소 투여를 포함한다.

[0260] 본원에 사용된 바와 같은 구절 "전신 주사"는 특히, 정맥내, 복강내, 피하, 비점하층을 통해, 설측, 기관지경술을 통해, 정맥내, 동맥내, 근육내, 안구내, 선조체내, 피하, 피내, 진피 패치에 의해, 피부 패치에 의해, 패치에 의해, 뇌척수액으로, 문맥으로, 뇌로, 림프계로, 흉막내, 안와후, 진피내, 비강내, 림프내로 비배타적으로 관련된다.

[0261] 본원에 사용된 용어 '주사 부위'는 특히, 종양내, 또는 신장 또는 간 또는 췌장 또는 심장 또는 폐 또는 뇌 또는 비장 또는 눈과 같은 기관내, 근육내, 안구내, 선조체 내, 피내, 진피 패치에 의해, 피부 패치에 의해, 패치에 의해, 뇌척수액으로, 뇌로 비배타적으로 관련된다.

[0262] 본 개시내용의 일부 바람직한 구현예에서, 글루코코르티코이드 수용체 조절제는 경구로 투여될 수 있다. 본 개시내용의 치료 방법이 본 개시내용의 단리된 NKT 세포, T 세포, 및/또는 수지상 세포의 치료적 유효 용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법인 구현예에서, 세포는 콜라겐 기질, 세포의 기질 조성물, 피브린 또는 기타 세포의 기질 물질로 만들어진 생체고분자 미세실, 세포의 기질 및 생분해성 물질을 함유하는 패치, 섬유소 패치, 알기네이트 또는 아가로스 기반 패치, 세포의 기질 물질 및 텍스트란과 같은 구성성분에 비배타적으로 관련될 수 있는 생분해성 생리 비활성 물질로 구성된 스캐폴드, 기관 특이적 항원 또는 결합 분자로 줄기 세포 코팅, 생체 외 소화된 장기 기증자 또는 사체 기관의 스캐폴드 또는 탈세포화된 기관으로 알려진 잔여 세포의 매트릭스, 및 콘택트 렌즈를 통해 기관 또는 종양에 직접적으로 적용될 수 있다. 바람직하게는 세포는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 방법에 의해 대상체에게 투여된다: 정맥 내 주사, 복강 내 주사, 림프 내 주사, 척추강 내 주사, 뇌척수액 (CSF) 내 주사, 종양 내 직접 주사, 또는 고형 종양 위 또는 근처 젤.

[0263] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 본 명세서에 개시된 작용제 및 세포에 대한 투여 경로는 상기 인용된 경로 중 하나 이상이 아닐 수 있다.

[0264] - - -

[0265] 본 개시내용은 또한 위에서 상세히 설명한 바와 같이 자연 살해 T 세포 (NKT 세포)의 집단을 생산하는 방법, T 세포의 집단을 생산하는 방법, 및/또는 수지상 세포의 집단을 활성화하는 방법에서 사용하기 위한 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 및 ICAM3 조절제를 제공한다. 본 개시내용은 또한 위에서 상세히 설명한 바와 같이 대상체에서 암, 자가면역 질환, 또는 감염성 질환 (미생물 질환이라고도 함)을 치료하는 방법에 사용하기 위한 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 및 ICAM3 조절제를 제공하고, 여기서 치료 방법은 대상체에서 자연 살해 T 세포 (NKT 세포)의 집단을 생산/활성화/동원하는 방법이다. 바람직한 구현예는 위에서 상세히 기술한 바와 같이 자연 살해 T 세포 (NKT 세포)의 집단을 생산하는 방법, T 세포의 집단을 생산하는 방법, 및/또는 수지상 세포의 집단을 활성화하는 방법에 사용하기 위한 글루코코르티코이드, 및 대상체에서 암, 자가면역 질환, 또는 감염성 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 글루코코르티코이드를 포함하고, 여기서 치료 방법은 위에서 상세히 기술한 바와 같이 대상체에서 자연 살해 T 세포 (NKT 세포)의 집단을 생산하는 방법, T 세포의 집단을 생산하는 방법, 및/또는 수지상 세포의 집단을 활성화하는 방법이다. 다른 바람직한 구현예는 위에서 상세히 기술

한 바와 같이 NKT 세포의 집단을 동원하는 방법에 사용하기 위한 글루코코르티코이드를 포함한다. 일부 특히 바람직한 구현예에서, 글루코코르티코이드는 텍사메타손이다.

[0266] 또한, 본 개시내용은 위에서 상세히 기술한 바와 같이 자연 살해 T 세포 (NKT 세포)의 집단을 생성하는 방법, T 세포의 집단을 생성하는 방법, 및/또는 수지상 세포의 집단을 활성화하는 방법에 사용하기 위한 약제의 제조에서 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조절제의 용도를 제공한다. 본 개시내용은 또한 대상체에서 암, 자가면역 질환, 또는 감염성 질환 (미생물 질환이라고도 함)을 치료하는 방법에 사용하기 위한 약제의 제조에서 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조절제의 용도를 제공하고, 여기서 치료 방법은 위에서 상세히 기술한 바와 같이 대상체에서 자연 살해 T 세포 (NKT 세포)의 집단을 생산하는 방법, T 세포의 집단을 생산하는 방법, 및/또는 수지상 세포의 집단을 활성화하는 방법이다.

[0267] 본 개시내용은 또한 자연 살해 T 세포 (NKT 세포)의 집단을 유도하기 위한 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조절제의 용도를 제공하고, 여기서 천연 NKT 세포의 집단은 위에서 상세히 기술한 바와 같이 대상체에서 자연 살해 T 세포 (NKT 세포)의 집단을 생산하는 방법에 의해 유도된다. 본 개시내용은 또한 T 세포의 집단을 유도하기 위한 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조절제의 용도를 제공하고, 여기서 T 세포의 집단은 위에서 상세히 기술한 바와 같이 대상체에서 T 세포의 집단을 생산하는 방법에 의해 유도된다. 본 개시내용은 또한 수지상 세포의 집단을 활성화하기 위한 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조절제의 용도를 제공하고, 여기서 수지상 세포의 집단은 위에서 상세히 기술한 바와 같이 대상체에서 수지상 세포의 집단을 활성화하는 방법에 의해 활성화된다.

[0268] - - -

[0269] 본 개시내용은 또한 유도 만능 줄기 세포 (iPSC)를 생산하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 개시내용의 NKT 세포, T 세포, 또는 수지상 세포를 iPSC를 생산하기 위해 재프로그래밍하는 것을 포함한다. iPSC의 생산 방법에 사용되는 본 개시내용의 NKT 세포, T 세포, 또는 수지상 세포는 위에서 상세히 기술한 바와 같이 대상체에서 자연 살해 T 세포 (NKT 세포), T 세포, 또는 수지상 세포의 집단을 생산하는 방법에 의해 생산되고 단리된 NKT 세포일 수 있다.

[0270] iPSC를 생산하는 개시된 방법의 일부 구현예에서, 재프로그래밍은 Oct3/4, Klf4, Sox2, 및 C-myc를 암호화하는 하나 이상의 발현 카세트를 본 개시내용의 세포에 도입하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 재프로그래밍은 Oct3/4, KLF4, Sox2, 및 c-myc 암호화 mRNA를 세포에 도입하는 것을 포함한다. iPSC를 생산하는 개시된 방법의 일부 다른 구현예에서, 재프로그래밍은 다음 중 하나 이상을 암호화하는 하나 이상의 발현 카세트를 세포로 도입하는 것을 추가로 포함할 수 있다: Sox1, Sox3, Sox15, Klf1, Klf2, Klf5, L-myc, N-myc, Nanog, 및/또는 LIN28. 다른 구현예에서, 재프로그래밍은 다음 중 하나 이상을 세포로 도입하는 것을 추가로 포함할 수 있다: Sox1, Sox3, Sox15, Klf1, Klf2, Klf5, L-myc, N-myc, Nanog, 및/또는 LIN28 암호화 mRNA. 발현 카세트 또는 암호화 mRNA를 세포에 도입하는 적합한 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다 - 예를 들어 전기천공법, 세포 미세주입, 또는 리포솜 기반 형질감염 방법. 렌티바이러스 및 아데노바이러스 시스템을 포함한 레트로바이러스 시스템을 사용하여 iPSC에서 비다능성 세포를 재프로그래밍하는 것이 기술되었다 (Stadtfield et al, 2008, 그 전체가 본원에 참고로 포함됨). iPSC로의 성체 세포의 재프로그래밍은 또한 바이러스 형질감염 시스템을 사용하지 않고 플라스미드를 통해 달성될 수 있다 (Okita et al, 2008, 그 전체가 본원에 참고로 포함됨).

[0271] Oct-3/4

[0272] Oct-3/4 (Pou5f1; Bioclone, San Diego CA로부터 입수 가능한 cDNA)는 옥타머 ("Oct") 전사 인자 패밀리의 한 가지이며, 다능성을 유지하는 데 중요한 역할을 한다. 할구 및 배아줄기세포와 같은 Oct-3/4+ 세포에서 Oct-3/4의 자발적인 영양세포 분화를 유도하고, 따라서 Oct-3/4의 존재는 배아 줄기 세포의 다능성 및 분화 잠재력을 발생시킨다. Oct-3/4의 가까운 친척인, Oct1 및 Oct6을 포함하는 "Oct" 패밀리의 다양한 다른 유전자는 유도를 유도하지 못하고, 따라서 유도 과정에서 Oct-3/4의 배타성을 입증한다.

[0273] Klf 패밀리의:

[0274] 유전자의 Klf 패밀리의 Klf4는 마우스 iPS 세포의 생성을 위한 인자이다. Klf2 (Bioclone, Inc., San Diego, CA로부터 입수 가능한 cDNA) 및 Klf4 (Bioclone, Inc., San Diego, CA로부터 입수 가능한 cDNA)는 iPS 세포를 생성할 수 있는 인자이고, 그리고 관련 유전자 Klf1 (Bioclone, Inc., San Diego, CA로부터 입수 가능한 cDNA) 및 Klf5 (Bioclone, Inc., San Diego, CA로부터 입수 가능한 cDNA)도 효율이 감소했지만 또한 그러하였다.

[0275] Sox 패밀리

[0276] 유전자의 Sox 패밀리는 Oct-3/4와 유사한 다능성을 유지하는 것과 관련이 있지만, 만능 줄기 세포에서만 발현되는 Oct-3/4 와 달리 다능 및 단능 줄기 세포와 관련이 있다 (Bowles et al, 2000, 그 전체가 본원에 참고로 포함됨). Sox2 (Bioclone, San Diego, CA로부터 입수 가능한 cDNA)가 유도에 사용된 초기 유전자였지만, Sox 패밀리의 다른 유전자도 유도 과정에서 작동하는 것으로 밝혀졌다. Sox1 (Bioclone, Inc., San Diego, CA로부터 입수 가능한 cDNA)은 Sox2와 유사한 효율로 iPS 세포를 생성하고, 유전자 Sox3 (Bioclone, Inc., San Diego, CA로부터 입수 가능한 인간 cDNA), Sox15, 및 Sox18도 효율이 떨어졌지만 iPS 세포를 생성한다.

[0277] Myc 패밀리

[0278] 유전자의 Myc 패밀리는 암과 관련된 원종양 유전자이다. C-myc (Bioclone, Inc., San Diego, CA로부터 입수 가능한 cDNA)는 마우스 iPS 세포의 생성에 연루된 인자이다. 그러나, c-myc는 인간 iPS 세포의 생성에 필요하지 않을 수 있다. iPS 세포의 유도에서 "myc" 유전자 패밀리의 사용은 c-myc-유도된 iPS 세포로 이식된 마우스의 25%가 치명적인 기형증을 발생시켰기 때문에 임상 요법으로서 iPS 세포의 궁극적인 가능성에 대해 문제가 되고 있다. N-myc (Bioclone, Inc., San Diego, CA로부터 입수 가능한 cDNA) 및 L-myc는 유사한 효율로 c-myc 대신 유도하는 것으로 확인되었다.

[0279] Nanog

[0280] 배아 줄기 세포에서, Nanog (Bioclone, Inc., San Diego, CA로부터 입수 가능한 cDNA)는 Oct-3/4 및 Sox2와 함께 다능성을 촉진하는 데 필요하다 (Chambers et al, 2003, 그 전체가 본원에 참고로 포함됨).

[0281] LIN28

[0282] LIN28 (Bioclone, Inc., San Diego, CA로부터 입수 가능한 cDNA)은 분화 및 증식과 관련된 배아 줄기 세포 및 배아 암종 세포에서 발현되는 mRNA 결합 단백질이다 (Moss & Tang, 2003, 그 전체가 본원에 참고로 포함됨).

[0283] 일부 구현예에서, 개시된 iPSC를 생산하는 방법은 본 개시내용의 iPSC의 분화를 유도하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 바람직한 구현예에서, 개시된 방법은 본 개시내용의 iPSC의 NKT 세포로의 분화를 유도하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 따라서, 개시내용은 또한 NKT 세포의 집단을 생성하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 개시내용에 따른 방법에 의해 생성된 iPSC를 NKT 계통으로 분화시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 개시된 방법은 본 개시내용의 iPSC의 T 세포로의 분화를 유도하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 또한 T 세포의 집단을 생산하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 개시내용에 따른 방법에 의해 생성된 iPSC를 T 세포 계통으로 분화시키는 것을 포함한다. 다른 구현예에서, 개시된 방법은 본 개시내용의 iPSC의 수지상 세포로의 분화를 유도하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 또한 수지상 세포의 집단을 생산하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 개시내용에 따른 방법에 의해 생성된 iPSC를 수지상 세포 계통으로 분화시키는 것을 포함한다. 이러한 분화된 세포는 본 개시내용에 따른 대상체에서 암, 자가면역 질환, 또는 감염성 질환 (미생물 질환이라고도 함)을 치료하는 방법에 사용될 수 있다.

[0284] - - -

[0285] 또한 본 개시내용은 본원에 개시된 임의의 방법에 의해 생성되거나 동원된 단리된 NKT 세포, 단리된 T 세포, 및 단리된 수지상 세포, 뿐만 아니라 본원에 개시된 임의의 방법에 의해 생성되거나 동원된 NKT 세포, T 세포, 및 수지상 세포의 단리된 집단을 제공한다. 또한 본원의 다른 곳에서 상세히 기술된 표면 단백질의 패턴을 특징으로 하는 NKT 세포, T 세포, 및 수지상 세포, 및 NKT 세포, T 세포, 및 수지상 세포의 단리된 집단, 및 본 개시내용의 치료 방법에서 이러한 세포의 용도를 제공한다.

[0286] **실시예**

[0287] 다음 실시예는 고용량 글루코코르티코이드 수용체 작용제가 (호중구, 혈소판, RBC 및 줄기 세포의 세포 수에 영향을 미치지 않고) 말초혈액 림프구의 거의 완전한 림프고갈을 유발하는 것 외에도, 신규한 NKT 세포의 집단 및 T 세포의 생산을 유도할 뿐만 아니라, 활성화된 수지상 세포의 신규 집단을 동원할 수 있음을 입증한다.

[0288] 이들 실시예는 또한 NKT 세포의 알려진 특성을 제시하는 것 외에도, 고용량 글루코코르티코이드 수용체 작용제에 의해 유도된 NKT 세포 집단이 표면 단백질의 새로운 발현 패턴을 갖고, 그것이 이들이 암 세포를 직접적으로 삼키게 하고 고형암에 대한 강화된 세포독성 효능을 나타냄을 입증한다.

[0289] 따라서 고용량의 글루코코르티코이드 작용제는 암 및 림프구와 같은 면역 세포에 의해 매개되는 질환의 치료에

사용하기 위한 유망한 치료법에 해당한다.

- [0290] 재료 및 방법
- [0291] 급성 고용량 텍사메타손은 본원에서 또한 Dex, AugmenStem™, PlenaStem™ 또는 AVM0703으로 지칭될 수 있다. 급성 고용량 텍사메타손 (AVM0703)의 투여 후 유도된 신규한 NKT 세포의 집단은 본원에서 또한 AVM-NKT 세포로 지칭될 수 있다. 급성 고용량 텍사메타손 (AVM0703)의 투여 후 유도된 신규한 T 세포의 집단은 본원에서 또한 AVM-T 세포로 지칭될 수 있다. 급성 고용량 텍사메타손 (AVM0703)의 투여 후 유도된 신규한 수지상 세포의 집단은 본원에서 또한 AVM-수지상 세포로 지칭될 수 있다.
- [0292] 초기 림프 고갈 연구의 경우, 나이브 C57B1/6 마우스를 경구 위관 영양법으로 18 mg/kg HED DP로 처리하였다. 수컷 C57BL/6 마우스를 Taconic Bioscience (Germantown, NY)로부터 입수하였고 적어도 1주일 동안 실험실 조건에 적응시켰다. 마우스를 18 mg/kg 텍사메타손 포스페이트 (DP) 또는 위약으로 경구로 1회 투여하고 특정 시점까지 유지했다. 각 투여 시점 그룹에는 표 3에 따라 동일한 연령 및 조건의 위약 그룹이 동반되었다. 시점 24 시간, 48시간, 72시간, 5일, 7일, 11일, 13일에 GLP 등급 AVM0703 및 위약을 사용하여 투여했다. 시점 6시간, 21일, 28일, 35일에 GMP 등급 AVM0703 및 위약을 사용하여 투여했다. 마우스가 연구 시점에 도달했을 때, 다음과 같이 안락사시켰다. 마우스를 이소플루란 가스로 마취시켰다. 일단 마취되면, 심장 천자를 통해 혈액을 채취하고 즉시 헤파린이 들어간 마이크로튜브에 넣는다. 10 mL의 5 U/mL의 헤파린/PBS를 사용하여 복부 대동맥을 통한 역행 관류를 위한 느린 밀기에 의해 주입하여 혈관계에서 남아 있는 모든 혈액을 없앴다. 후속적으로, 250 uL의 혈액을 라벤더가 덧대어진 EDTA 라이닝된 마이크로튜브로 옮기고 유세포 분석에 의한 분석을 위해 Flow Contract Site Labs (Bothell, WA)의 Lynette Brown에 의해 운반했다. 나머지 혈액은 완전한 혈구 수 및 임상 화학을 위해 Phoenix Labs (Mukilteo, WA)로 보내졌다.
- [0293] 유도된 NKT 세포의 집단 (AVM-NKT)의 특성화를 위해, 나이브 C57B1/6 마우스를 경구 위관 영양법에 의해 12 내지 45 mg/kg HED DP에서 고용량 AVM0703으로 처리했다. 상이한 면역 집단을 특성화하기 위해 미리 결정된 시간 간격으로 유세포 분석에 의해 말초 혈액을 후속적으로 조사하였다. AVM0703으로 처리한 후 2개의 NKT 집단이 확인되었다: CD3<sup>med</sup>CD49b<sup>+</sup>로 정의된 NKT 세포 및 CD3<sup>high</sup>CD49b<sup>+</sup>로 정의된 신규한 AVM-NKT 집단. AVM-NKT 세포는 CD3<sup>high</sup>CD49b<sup>+</sup>에 대한 형광-활성화 세포 분류 (FACS)를 사용하여 분리할 수 있다 (CD3 높음 =  $2 \times 10^4$  이상의 평균 형광 강도).
- [0294] 실시예 1 - 급성 고용량의 글루코코르티코이드 수용체 작용제는 말초 혈액 림프구의 거의 완전한 림프고갈을 초래하지만, 독특한 NKT 세포의 집단을 유도한다
- [0295] 국제 특허 출원 PCT/US2019/054395에서 본 저자는 고용량 글루코코르티코이드 수용체 작용제가 말초 혈액 림프구의 거의 완전한 림프고갈을 유발할 뿐만 아니라 림프 기관의 배중심 수를 감소시키고 흉선 림프구를 고갈시킬 수 있음을 입증하는 일련의 실험을 제시했다. 이러한 효과는 호중구, 혈소판, RBC 및 줄기 세포 (조혈 줄기 세포, HSC, 및 중간엽 줄기 세포, MSC 모두)의 세포 수에 실질적으로 영향을 미치지 않고 달성된다.
- [0296] 여기서, 나이브 마우스에 수행된 연구는 고용량의 글루코코르티코이드 수용체 작용제의 투여가 호중구, 혈소판, 적혈구 (RBC) 및 줄기 세포 (HSC 및 MSC 모두)의 세포 수에 실질적으로 영향을 미치지 않으면서 말초 혈액 림프구의 거의 완전한 림프고갈을 유발함을 보여준다. 흥미롭게도, 고용량 글루코코르티코이드 수용체 작용제는 또한 NKT 세포의 상향조절을 유도하는 것으로 밝혀졌다.
- [0297] 도 1에 나타낸 바와 같이 고용량 텍사메타손 (18 mg/kg HED DP)은 위약에 비해 절대 림프구 수 (ALC - NK 및 NKT 세포)를 현저히 감소시킨다 - 투여 후 최대 21일 동안 지속되는 효과. 투여 후 6시간 및 48시간에 거의 완전한 림프절 절제가 관찰되며, 표준 Cy/Flu 화학요법 (13 mg/kg HED 시클로포스파미드 및 0.8 mg/kg HED 플루다라빈)으로 달성된 것과 유사한 효과이다.
- [0298] 고용량 텍사메타손은 표적 임상 용량에서 T 및 B 림프구 (표준 Cy/Flu 화학요법과 동등; 도 2), 단핵구 (Cy/Flu 화학요법보다 우수; 도 3)를 선택적으로 제거하고, 호중구를 림프구 고갈시킨다 (도 4). 호염기구 (6시간 시점에서만 감소), 호산구 (24 및 48시간 시점에서만 감소), 혈소판 (도 5 참조), 및 RBC는 모두 보존되는 반면, HSC (도 6) 및 MSC는 보존되거나 증가했다. (\* p < 0.05; # p < 0.0001).
- [0299] 놀랍게도, 고용량 텍사메타손은 또한 NKT 상향조절 (도 7) 및 신규한 NKT 세포의 집단 (AVM-NKT)의 생성을 유도하는 것으로 나타났다. 유세포 분석으로 검사할 때 이들 신규한 AVM-NKT 세포는 CD49b<sup>+</sup> 및 CD3 매우 밝음 (CD3<sup>high</sup>CD49b<sup>+</sup>)이다. 이전에 기술된 NKT 세포는 AVM-NKT 세포보다 1 로그 낮은 MFI로 CD3을 발현한다

(CD3medCD49b+; 도 8). AVM-NKT 세포는 고용량 (HED 18.1 mg/kg)의 글루코코르티코이드 수용체 작용제 텍사메타손 및 베타메타손의 투여 후 48시간에 마우스의 혈액에서 나타나지만, 표준 Cy/Flu 화학요법에 의해 유도되지 않는다.

[0300] 용량 증량 연구에 따르면 6-12 mg/kg HED 텍사메타손 염기 사이의 단일 용량은 AVM-NKT 세포를 유도할 수 있다. 15 mg/kg HED 텍사메타손 염기는 6+6 mg/kg HED 투약 일정과 마찬가지로, AVM-NKT 세포의 특히 강력한 생산을 유도한다.

[0301] 실시예 2 - AVM-NKT 세포는 생체 내 T 및 B 림프절 절제를 담당한다

[0302] 나이브 수컷 C57B1/6 마우스 또는 단일 세포 비장세포의 말초 혈액에서 얻은 단핵 세포를 생체 내에서 급성 고용량 AVM0703의 최고 혈액 농도가 달성하는 것과 동일한 농도의 AVM0703과 함께 배양하였다. AVM0703을 시험관 내 말초 혈액 단핵 세포 또는 단일 세포 비장세포에 첨가한 후 72시간이 지나도록 세포 사멸이 관찰되지 않았다. 말초 혈액 단핵 세포 또는 비장세포에서 시험관 내 세포자멸사의 결여는 생체 내 림프절 절제가 주로 AVM-NKT 세포의 유도로 인한 것임을 나타낸다.

[0303] 실시예 3 -종양 부위의 AVM-NKT 세포 분가지

[0304] 예비 연구에서, 나이브 C57B1/6 마우스를 상이한 면역 집단을 특성화하기 위해 미리 결정된 시간 간격으로 유세포 분석법으로 검사한 말초혈액과 함께 고용량 텍사메타손으로 처리했다. 고용량 텍사메타손으로 처리한 후, 2개의 NKT 집단이 확인되었다: CD3medCD49b+로 정의된 NKT 세포 및 CD3highCD49b+로 정의된 AVM-NKT의 신규 집단 (도 8).

[0305] AVM-NKT 세포는 초약학적 투여량 (HED 18.1 mg/kg)의 텍사메타손 (AVM0703) 또는 베타메타손 48시간 후 나이브 마우스의 혈액에서 나타나는 것으로 밝혀졌다. 반대로, 이들 세포는 표준 Cy/Flu 화학요법 또는 상당한 정도까지 메틸프레드니손에 의해 유도되지 않는다.

[0306] 도 9 및 표 2에 나타낸 바와 같이, 정상 마우스에서 AVM-NKT 세포는 텍사메타손 투여 후 48시간 이내에 비장에서 유도되고, 텍사메타손 투여 후 48시간부터 말초혈액에서 명백하게 나타나며, 텍사메타손 투여 13일 후까지 혈류에서 명백하게 유지된다. AVM-NKT 세포는 나이브 위약 처리된 마우스의 비장에서 검출되지 않는다. 시클로포스파미드/플루다라빈 투여는 이러한 신규한 NKT 집단을 유도하지 않는다.

[0307] 표 2: AVM0703 처리 유무에 관계없이 나이브 및 A20 마우스의 혈액, 비장 및 종양에서 AVM-NKT 세포의 존재

AVM-NKT 세포의 존재	3 시간 혈액	3 시간 비장	3 시간 종양	48 시간 혈액	48 시간 비장	48 시간 종양
나이브 위약	ND	ND	NA	음성	음성	NA
나이브 AVM0703	ND	ND	NA	+++	양성	NA
A20 모델 위약	+	+++	+	음성	ND	+
A20 모델 AVM0703	++	----	++++	음성	ND	+++

NA: 해당 없음; ND: 완료되지 않음

[0308]

[0309] 질환이 없는 정상 마우스에서 관찰된 AVM-NKT 상향조절의 시간 경과와 대조적으로, A20 B 세포 림프종 종양 보유 마우스에서 AVM-NKT 세포의 정량화는 AVM-NKT 세포가 말초 혈액에 존재하지 않는다는 것을 발견했다. 대신, 이들 종양 보유 마우스에서 AVM-NKT 세포는 종양 부위 분가지가 있는 것으로 나타났다 - 텍사메타손 투여 후 48시간에 조사했을 때 증가된 괴사가 명백한 장소 (도 10).

[0310] 이와 일치하게, 고용량 텍사메타손은 A20 모델에서 종양 성장을 유의하게 지연시키는 것으로 나타났다 (도 11; 실시예 15). A20 세포는 시험관 내에서 고용량 텍사메타손 처리 후 72시간 동안 단지 약 30%의 세포자멸사를 겪기 때문에, AVM-NKT 세포가 종양 성장을 조절하는 역할을 하는 것으로 믿어진다.

[0311] 수확 시 1.8e7 세포/mL의 밀도에서 2백만 개의 A20 B 림프종 세포를 동일한 부피의 메트리젤 (각각 100 ul)과 혼합하고 BALB/c 마우스의 왼쪽 옆구리 (200 ul 총 부피)에 피하 주사하여, B 세포 림프종의 고휘 종양 모델을

생성했다. 종양이 확립된 후 (대략 7일 또는 약  $\sim 100-150 \text{ mm}^3$ , 잘 확립된 종양임), 마우스를 하기에 나타낸 투여 표에 따라 처리하였다. 종양 부피는 일주일에 세 번 캘리퍼스 측정하였고 종양 부피는 방정식  $V=L \times W^2 \times 0.5$ 를 사용하여 계산했다. 체중은 또한 적절한 복용량을 결정하기 위해 주 3회 및 복용일에 측정되었다. 일단 종양 부피가  $1500 \text{ mm}^3$ 에 도달하거나 체중 손실이 20% 이상이면 마우스는 연구 종료점으로 간주되었다. 마우스가 연구 종료점에 도달했을 때, 마우스를 다음과 같이 안락사시켰다. 마우스를 이소플루란 가스로 마취시켰다. 일단 마취되면, 심장 천자를 통해 혈액을 채취한 다음 10 mL의 5 U/mL 헤파린/PBS로 관류했다. 마우스의 오른쪽 뒤쪽을 벗겨내어 오른쪽 옆구리에서 종양을 제거했다. 피부를 펴서 고정하고 메스로 부드럽게 긁어서 종양을 피부에서 분리했다. 종양을 48시간 동안 고정한 후 70% 에탄올로 옮기고 4°C에서 카세트에 보관하였다. 종양을 절단 및 염색을 위해 HistotoxLabs (Bolder, CO)로 운송하였다. 종양의 NKT 세포는 NKp46 염색에 의해 확인되었다.

[0312] 실시예 4 - 혈액암은 말초 혈액에서 AVM-NKT 세포의 농도를 향상시킨다.

[0313] 마우스를 로그 성장기에서 1-5M 림프종 세포의 꼬리 정맥 주사에 의해 T 또는 B 세포 림프종으로 접종했다. 6시간 내지 13일 후 마우스로부터 혈액을 채취하고 혈액 내 AVM-NKT 수를 CD3 매우 높음 (T 림프구보다 적어도 0.5 높은 MFI) 및 CD49b 양성 세포에 대한 유동 세포측정 게이팅 또는 NKp46에 대한 게이팅에 의해 측정한다. 매트릭스에 싸여 있고 옆구리에 피하 이식된 T 또는 B 림프종 세포와 같은, 나이브 또는 고품 종양 보유 마우스에 비해, 순환하는 T 또는 B 림프종 세포가 있는 마우스는 말초 혈액에서 AVM-NKT 수가 상당히 증가했다.

[0314] 실시예 5 - 나이브 Balb/c 마우스에서 약 29 mg/kg 및 높은 (DP로 주어짐) AVM0703 투여 48시간 후 골수 및 지방 조직에서 AVM-NKT가 유도된다

[0315] Balb/c 마우스는 MHC 일배체형 "d"를 갖는다: H-2K는 d (H-2K<sub>d</sub>)이다. H-2D는 d (H-2D<sub>d</sub>)이다. H2-L는 d (H-2L<sub>d</sub>)이다. A α β는 d, d이다. E α β는 d, d이다. M1s1은 b이다. M1s 2는 a이다. I-A는 d (I-A<sub>d</sub>)이다. I-E는 d (I-E<sub>d</sub>)이다. Qa-1은 b (Qa-1<sub>b</sub>)이다. Qa-2는 a (Qa-2<sub>a</sub>)이다.

[0316] C57B1/6 마우스는 MHC 일배체형 "b"를 갖는다: H-2K는 b (H-2K<sub>b</sub>)이다. H-2D는 b (H-2D<sub>b</sub>)이다. H2-L은 null이다. A α β는 b, b이다. E α β는 b, b이다. M1s1은 b이다. M1s 2는 b이다. I-A는 b (I-A<sub>b</sub>)이다. I-E는 null이다. Qa-1은 b (Qa-1<sub>b</sub>)이다. Qa-2는 a (Qa-2<sub>a</sub>)이다.

[0317] 나이브 Balb/c 마우스에서 유도된 AVM NKT는 나이브 C57B1/6 마우스에서 유도된 말초 혈액 AVM-NKT와 유사한 CD3 MFI 높음이고, 나이브 Balb/c 마우스의 AVM-NKT는 TCR감마/델타 양성이다. 다수의 세포가 활성화되지 않았음을 나타내는 NKp46 음성이다. 이 실시예는 MHC 발현이 표적 기관을 결정할 수 있음을 입증한다.

[0318] MHC는 AVM\_NKT 세포의 트래피킹을 제어할 수 있다: AVM\_NKT 세포는 나이브 AVM0703 처리된 수컷 C57B16 마우스의 혈액에 있다. AVM\_NKT 세포는 나이브 AVM0703 처리된 수컷 Balb/c 마우스의 지방 및 골수에 있다. AVM\_NKT 세포는 AVM0703 처리된 수컷 종양 보유 Balb/c 마우스의 종양에 있다. 나이브 Balb/c 마우스의 새로운 NKT는 또한 tCRgd 양성, B220-, NKp46+/-, Ly6G-, CD4-, CD8-, CD3high, MFI 10492, 및 CD49b+ 이다.

[0319] 실시예 6 -AVM-NKT의 특성화

[0320] 초기 연구는 AVM-NKT 세포가 고용량의 글루코코르티코이드 수용체 작용제 (예를 들어 텍사메타손 및 베타메타손)를 처리한 동물의 말초혈액에서 치료 후 약 48시간 후에 나타나는 것을 발견했다. 유세포 분석으로 조사했을 때 고용량의 글루코코르티코이드 수용체 작용제에 의해 유도된 AVM-NKT 세포의 신규 집단은 CD49b+ 및 CD3 매우 밝음 (CD3highCD49b+)인 것으로 밝혀졌다. 대조적으로, 이전에 기술된 NKT 세포는 AVM-NKT 세포보다 1 로그 낮은 MFI로 CD3를 발현한다 (CD3medCD49b+; 도 8).

[0321] 후속 실험에서, C57B1/6 동물을 고용량 텍사메타손 (15 mg/kg HED 텍사메타손 염기)으로 처리하고 미리 결정된 시간 간격으로 유세포분석기로 말초혈액을 검사하여 상이한 면역 집단, 및 특히 AVM-NKT 세포의 신규 집단을 특성화했다.

[0322] CD4

[0323] 고용량의 글루코코르티코이드 수용체 작용제에 의해 유도된 AVM-NKT 세포는 CD4 매우 밝음 (CD4high)이다. CD4 중앙값 형광 강도는 다른 CD4+ T 세포의 전형적인 NKT 이벤트에 대해 CD4 MFI보다 높다. CD4 MFI는 15 mg/kg

HED 텍사메타손 염기 후 6시간에서 13일 동안 일정하게 유지된다 (도 16).

[0324] CD8

[0325] 고용량의 글루코코르티코이드 수용체 작용제에 의해 유도된 AVM-NKT 세포는 CD8 어두움이다. CD8+ MFI는 6시간 시점에서 전형적인 NKT 세포보다 1 로그 높지 않고, 다음 5일 동안 선형으로 떨어진다. 50% 미만이 72시간 및 5 일째에 CD8+로 남아있지만, 15 mg/kg HED 텍사메타손 염기 후 7-13일차에 CD8+를 회복한다 (도 17).

[0326] AVM-NKT 세포의 대부분은 이중 양성인 아닌 전형적인 NKT와 달리 CD4 및 CD8 이중 양성이다 (도 12, 13, 14). AVM NKT 세포 중 어느 것도 CD4 및 CD8에 대해 이중 음성이 아니다 (도 14). 알려진 NKT 세포 (CD3med)는 대개 이중 음성 또는 CD4+이고, 일부 CD8+ 세포이다 (도 14). 이러한 알려진 NKT 세포의 경우, CD4 및 CD8 발현 패턴은 텍사메타손 염기 이후 시간이 지남에 따라 변하지 않는다.

[0327] AVM-NKT는 15 mg/kg HED 텍사메타손 염기 후 48시간에 CD4+CD8+이고, 시간이 지남에 따라 CD8 양성을 잃고 그런 다음 나중에 다시 CD4+CD8+가 되는 것으로 보인다. 그것들은 AVM0703 이후 48시간에 명백하고 13일째에 발견되었다.

[0328] CD3

[0329] 고용량의 글루코코르티코이드 수용체 작용제에 의해 유도된 AVM-NKT 세포는 CD3 매우 밝음 (CD3high)이고, 문헌에 기재된 공지된 NKT 세포보다 약 1 로그 높고 C57B1/6 수컷 마우스에서 명백한 다른 NKT 세포보다 약 1 로그 높은 MFI로 CD3를 발현한다 (도 15).

[0330] Ly6G

[0331] 고용량의 글루코코르티코이드 수용체 작용제에 의해 유도된 AVM-NKT 세포는 Ly6G 양성이다 (도 18). Ly6G는 완전히 성숙하고 분화된 호중구 또는 과립구에 대한 마커이며, 또한 항종양 반응에 관련되어 있다. Ly6G는 일반적으로 단핵구 및 호중구 및 과립구에 대한 마커이며, AVM-NKT가 알려진 NKT 세포와 구별되며, CD1d를 발현하는 암 세포를 직접 죽일 수 있을 뿐만 아니라, 다른 NK 세포 및 B 및 T 림프구를 활성화하고 사이토카인을 분비할 뿐만 아니라, 암세포 및 병원체를 직접 삼킬 수도 있음을 나타낸다.

[0332] TCR 감마/델타

[0333] 고용량의 글루코코르티코이드 수용체 작용제에 의해 유도된 AVM-NKT 세포는 TCR 감마 델타 양성이다.

[0334] Ly6G 및 TCR 감마 델타의 발현은 AVM-NKT 세포가 NKT 세포의 알려진 기능 외에도 암세포나 병원체를 직접 삼킬 수 있음을 시사한다.

[0335] CD45

[0336] 고용량의 글루코코르티코이드 수용체 작용제에 의해 유도된 AVM-NKT 세포는 CD45 어두움이다.

[0337] CD49b

[0338] 고용량의 글루코코르티코이드 수용체 작용제에 의해 유도된 AVM-NKT 세포는 CD49b 양성이다. CD49b는 자연 살해 (NK) 세포의 마커이다; CD49b를 발현하는 NK 세포의 세포독성은 CD49b를 발현하지 않는 NK 세포보다 훨씬 더 크다.

[0339] CD62L

[0340] 고용량의 글루코코르티코이드 수용체 작용제에 의해 유도된 AVM-NKT 세포는 CD62L 양성이다.

[0341] NK1.1

[0342] C57B1/6 마우스에서 고용량의 글루코코르티코이드 수용체 작용제에 의해 유도된 AVM-NKT 세포는 NK1.1 양성이다. NK1.1은 성숙한 NK 세포의 마커이고; 이의 활성화는 NK 세포가 그렇지 않으면 둔감한 표적을 죽이도록 유도하고 또한 NK 세포의 증식을 유도할 수 있다.

[0343] Sca1

[0344] 고용량의 글루코코르티코이드 수용체 작용제에 의해 유도된 AVM-NKT 세포는 Sca1 매우 밝음이다. Sca1 (Ly6A)은 다른 마커와 함께 조혈 줄기 세포 (HSC)를 식별하는 데 사용되는 일반적인 생물학적 마커이다. 이의 AVM-NKT 세포에 대한 밝은 발현은 이것이 활성화된 기억 줄기 세포임을 나타낼 수 있다.

- [0345] C-kit
- [0346] 고용량의 글루코코르티코이드 수용체 작용제에 의해 유도된 AVM-NKT 세포는 C-kit 음성이다. 따라서 이들은 조혈 줄기 세포가 아니다.
- [0347] B220
- [0348] 고용량의 글루코코르티코이드 수용체 작용제에 의해 유도된 AVM-NKT 세포는 B220 음성이다. B220은 B 세포의 마커이다.
- [0349] FoxP3
- [0350] 고용량의 글루코코르티코이드 수용체 작용제에 의해 유도된 AVM-NKT 세포는 A FoxP3 음성이다. FoxP3는 조절 세포에 대한 마커이다 - 따라서, AVM-NKT는 조절 세포가 암이나 병원체에 대한 면역 반응을 약화시켜서는 안 된다.
- [0351] TCR 알파/베타
- [0352] 고용량의 글루코코르티코이드 수용체 작용제에 의해 유도된 AVM-NKT 세포는 TCR 알파/베타 음성이다.
- [0353] CD44 +/-, CD69+/-, CD25+/-
- [0354] 고용량의 글루코코르티코이드 수용체 작용제에 의해 유도된 AVM-NKT 세포는 CD44 +/-, CD69+/-, 및 CD25 +/-이다.
- [0355] CD44 발현은 효과기-기억 T-세포에 대한 지표 마커이다. CD69 및 CD25는 세포 활성화의 마커이다.
- [0356] 상기 특성화 실험에 기초하여, 고용량 글루코코르티코이드 수용체 작용제에 의해 유도된 AVM-NKT 세포는 암 세포 및 병원체 (이들은 Ly6G 및 TCR 감마 델타 양성임)를 삼키고, 암 세포 및 CD1d 발현을 통해 지질에 존재하는 다른 세포를 직접 죽이고, CD4 및 CD8 변종 모두의 장기 T 림프구로서 기능할 수 있는 능력을 가질 수 있는 활성화된 효과기 기억 줄기 세포 유형인 것으로 보인다. 또한, 이들은 면역 반응에 중요한 다른 세포를 활성화할 수 있는 암 세포 또는 병원체에 반응하여 사이토카인을 신속하게 방출할 수 있다.
- [0357] AVM-NKT 세포가 암세포를 직접 삼킬 수 있는 가능성을 추가하는 것으로 보인다는 사실은 고형암 치료제로서 고용량 글루코코르티코이드 수용체 작용제의 가능성을 확장한다. 기성 동종이계 치료제로서, 단독 또는 NKT 활성화제 또는 체크포인트 억제제와 조합하여 또는 AVM-NKT-CAR로서, AVM-NKT 세포는 고형 종양 치료에 광범위하게 적용될 수 있다. 또한, AVM-NKT 세포가 AVM0703 치료 후까지 관찰되지 않기 때문에, AVM-NKT 수치는 노인 및 암 환자에서 NKT의 낮은 수치가 자가 치료를 위한 iNKT 사용을 제한하는 것처럼 치료를 제한하지 않을 수 있다.
- [0358] 실시예 7 - 급성 고용량 텍사메타손은 T 세포 및 B 세포 림프종에서 종양 사멸 효과가 있다
- [0359] 고용량 텍사메타손은 A20 B 세포 림프종 종양 모델에서 종양 성장을 유의하게 지연시키는 것으로 나타났다 (도 11). A20 B 세포 림프종 종양 모델 및 T 세포 림프종의 이중이식 모델 (CCRF-CEM)에서 AVM-NKT 생성 및 종양 사멸 효과에 대한 최적의 투여 일정을 조사하기 위해 후속 투여 실험을 수행했다. 테스트된 투여 일정은 아래 표 3에 요약되어 있다.

[0360] 표 3: 예시적인 투여 일정

연구	설계	AVM0703 투여량(블) (DP) mg/kg HED	투여량 1	투여량 2	투여량 3	투여량 4	투여 량 5	투여 량 6	투여량 7	투여 량 8	투여 량 9
A20_1	반복	18	7	10	18	23	24	29	36	43	50
	# 종료 pt 후							1	3	1 내성?	
	1-10 완전 피사는 상기와 같이 투여됨: 마우스 1-6 완전 피사는 여기에 나타낸 바와 같이 투여됨										
							X	X	X	X	X
A20-3	DRC	7, 18, 26	10	17	26	32	39	18&26 mg/kg 50-80% 피사			
	피사 DRC 및 DRC 와 반비례 관계에 있는 CD3 표지를 보았음										
A20_4	콤보 CyFlu	18	1 1 1	AVM AVM CyFlu	1 4	AVM CyFlu CyFlu	67	AV M	7 4	CyFlu	
A20_5	DRC	18,22,26	16	31	38	46					
A20_7	AVM,APP,Mytan	18	9	16	23						
A20 은 마우스 B 림프종임											
CCRf- CEM	이종 인간 T 림프종	18	7	14	21	28	36	42	49	56	63
중양 성장이 전혀 없음											
DRC: 투여량 반응 곡선 투여량은 종양 이식 후 며칠임											

[0361]

[0362]

실시예 8 - AVM-NKT 세포는 생체 내 T 및 B 백혈구 절제를 담당한다.

[0363]

혈액과 비장은 나이브 C57B16 마우스에서 채취했다. 혈액에서 단핵 세포를 분리하고 비장에서 단세포 비장 세포를 분리했다. 세포를 72시간 동안 텍사메타손 포스페이트 최대 500 마이크로몰 농도까지 배양하였으나, 시험관 내 세포자멸사는 관찰되지 않았다. 따라서 완전한 생체 내 T 및 B 백혈구 절제는 글루코코르티코이드 수용체의 활성화와 같은 수용체 기반 메커니즘이 아니라, AVM-NKT에 의해 매개되는 것으로 보인다.

[0364]

실시예 9 - AVM-NKT 세포를 단리하고 확장한 다음 세포 치료 전에 환자를 사전 조건화하는 데 사용한다.

[0365]

자가 또는 동종이계 AVM-NKT 세포를 세포 요법이 투여되기 6 내지 96시간 전에 환자에게 IV 또는 IP로 투여한다. 세포 요법은 재생 목적, 암 치료, 자가면역 질환 치료 또는 감염 또는 세포 치료가 필요한 기타 의학적 상태를 치료하기 위한 것일 수 있다.

[0366]

실시예 10 - AVM-NKT는 종양 용해 증후군을 유도한다

[0367]

AVM-NKT는 종양을 표적으로 삼아 사방에서 군대처럼 종양을 침범하는 공격 세포의 띠를 형성한다. 종양 용해 증후군이 발생하고, 마우스에서는, 치료할 수 없으며 사망에 이를 수 있다. 요산과 같은 종양 용해 증후군의 임상 화학 지표가 상승한다. 종양의 전체 검사는 종양 막에 싸인 슬러지 같은 오일을 보여준다.

[0368]

실시예 11 - AVM-NKT 세포는 암 또는 기타 심각한 의학적 치료를 위해 환자를 준비하는 데 사용된다

[0369]

자가 또는 동종이계 AVM-NKT 세포를 화학요법, 세포 요법, 장기 또는 골수 이식과 같은 의학적 치료를 받지 못하는 수행 상태를 가진 환자에게 IV 또는 IP로 투여한다. 환자의 수행 상태가 개선되어 의학적 치료를 받을 수 있다.

[0370]

실시예 12 - AVM-NKT 세포는 종양 가성 진행을 일으킨다

[0371]

AVM-NKT 세포로 치료된 종양은 계속해서 성장하는 것으로 보이지만 그러나 AVM-NKT 세포가 사이토카인 및 케모카인의 방출 또는 다른 면역 세포의 직접 결합을 통해 종양을 유인하는 다른 면역세포 때문에 성장은 종양의 가성진행이다. 결국, 종양은 완전히 무세포가 되어 재흡수된다.

[0372]

실시예 13 - AVM-NKT 세포는 임의의 유형의 암, 이식편대 숙주 질환, 자가면역, 또는 면역 요법의 면역 관련 유해 사례를 치료하는 데 사용된다

[0373]

AVM-NKT 세포는 혈액암 및 고형암, 및 섬유종 종양, 양성 종양, 및 자가반응성 T 및 B 림프구를 모두 표적으로 삼는다.

[0374]

실시예 14 - 급성 고용량의 글루코코르티코이드 수용체 작용제는 또한 독특한 T 세포의 집단 및 수지상 세포를

유도한다

- [0375] 실시예 1-6에 기술된 신규한 NKT 세포의 집단 (AVM-NKT)에 더하여 본 저자들은 고용량 텍사메타손이 CD3 매우 높음 T 세포 (AVM-T 세포; 도 20), 및 CD11b 매우 높음 수지상 세포 (AVM-수지상 세포; 도 21)의 신규 집단을 동원함을 보여주었다.
- [0376] 고용량의 글루코코르티코이드 수용체 작용제에 의해 유도된 AVM-T 세포는 CD3 매우 밝음 (CD3<sup>high</sup>)이다. 신규한 AVM-NKT 세포와 같이, 신규한 AVM-T 세포는 전형적인 T 또는 NKT 세포보다 1-1.5 로그 높은 CD3를 발현한다 (도 20). 고용량의 글루코코르티코이드 수용체 작용제에 의해 유도된 AVM-T 세포는 CD4 양성이다. 고용량의 글루코코르티코이드 수용체 작용제에 의해 유도된 AVM-T 세포는 CD45 어두움이다. 고용량의 글루코코르티코이드 수용체 작용제에 의해 유도된 AVM-T 세포는 CD49b 양성 (인간의 CD56 양성)이다. 고용량의 글루코코르티코이드 수용체 작용제에 의해 유도된 AVM-T 세포는 CD8 양성이다.
- [0377] 고용량의 글루코코르티코이드 수용체 작용제에 의해 유도된 AVM-수지상 세포는 CD11b 매우 밝음 (CD11b 매우 높음)이다. CD11b 매우 높음 AVM-수지상 세포는 기존 CD11b+ 수지상 세포보다 약 1 로그 높은 CD11b를 발현한다. 고용량 텍사메타손은 또한 혈액 내 기존 CD11b+ 수지상 세포의 농도를 증가시킨다 (도 21).
- [0378] 고용량 글루코코르티코이드 (텍사메타손)가 신규한 CD3 매우 높음 자연 살해 T 세포 (AVM-NKT), 신규한 CD3 매우 높음 T 세포 (AVM-T 세포), 및 CD11b 매우 높음 수지상 세포 (AVM-수지상 세포)를 동원하기 때문에, 텍사메타손 및 베타메타손과 같은 고용량 글루코코르티코이드가 암, 자가면역 질환, 및 감염성 질환의 치료에 임상적 유용성이 있을 것으로 믿어진다.
- [0379] 실시예 14 및 15에 제시된 데이터는 신규한 AVM-NKT가 종양 사멸을 위해 종양에 현저하게 영향을 미치고, 체크포인트 억제제가 효과가 없는 것으로 나타난 암 모델에서 효과적임을 입증한다. AVM-NKT 세포가 AVM0703 치료 후에만 동원되기 때문에 (지속적으로 순환하는 다른 NK 및 NKT와 대조적으로), AVM-NKT 수는 환자에서 제한되지 않을 수 있다.
- [0380] iNKT 세포는 인플루엔자 A 매개 염증 및 질환 중증도를 감소시키는 것으로 나타났으며, CD11b+ DC는 호흡기 세포융합 바이러스 및 인플루엔자 A (H1N1)에 대한 보호와 관련이 있다. 세포 낮은 CD3 및 CD11b 발현 수준이 낮은 세포가 이들에 효과적인 것으로 알려져 있기 때문에, 텍사메타손 및 베타메타손과 같은 고용량 글루코코르티코이드는 CD3 매우 높음 NKT 및 T 세포가 동원된다는 점을 고려할 때 효과적일 가능성이 있으며, 기존 CD11b+ 수지상 세포의 수를 증가시킬 뿐만 아니라, 일반적으로 관찰되지 않는 매우 높은 발현의 CD11b 수지상 세포를 동원하기 때문이다.
- [0381] 실시예 15 - 급성 고용량 텍사메타손은 B 세포 림프종의 A20 모델에서 종양 부피를 감소시키고 전반적인 생존을 개선한다
- [0382] 마우스 A20 림프종 모델은 다중 직접 (면역억제성 분자 PD-L1, IDO, 및 IL-10의 발현, 및 CD80 공동자극 분자의 발현 부족) 및 간접 (APC 기능의 하향 조절 및 Treg 세포의 유도) 면역 회피 메커니즘을 사용하기 때문에 매우 공격적인 종양 모델이다. 또한, 다음에 설명된 연구에서, AVM0703은 A20 종양이 ~120 내지 400 mm<sup>3</sup> 부피에서 매우 잘 확립될 때까지 투여되지 않았다.
- [0383] 수컷 BALB/c 마우스를 매트릭셀에 포매된 A20 B 림프종 세포를 옆구리에 피하 접종했다. 종양 부피는 캘리퍼스 측정에 의해 모니터링되었고, 종양이 약 150 mm<sup>3</sup>에서 잘 확립되었거나, 또는 연구 "AVM\_CANMOD\_05"에 대해 약 400 mm<sup>3</sup>에서 매우 잘 확립되었을 때, 마우스를 7, 18, 22, 또는 25 mg/kg의 HED 용량에서 AVM0703으로 처리하였다. 종점은 일반적으로 1500 mm<sup>3</sup>의 종양 부피로 정의된다.
- [0384] HistoTox Labs (Boulder, CO)에 의한 피사 또는 MetaMorph 분석 또는 현미경 명시야 평가를 사용하여 생존 가능한 종양에 대해 맹목적으로 점수를 매긴 종양 분석은 일부 AVM0703 처리 마우스가 측정 가능한 종양 부피에도 불구하고 완전히 피사되고 심지어 완전히 재흡수된 종양을 가지고 있음을 보여주었다. HistoTox Labs에서 맹목적으로 채점한 피사는 18, 22, 및 25 mg/kg 용량 결과를 결합했을 때 유의하게 높았으며, 또한 22 및 25 mg/kg AVM0703 처리 마우스를 별도로 분석했을 때도 유의하게 더 높았다.
- [0385] 일부 AVM0703 처리 마우스는 연구 종료 시 측정 가능한 종양이 없었거나, 종양이 MetaMorph 또는 현미경 명시야 검사에 의해 완전히 피사 또는 재흡수되었거나, 종양이 HistoTox Labs에서 최대 피사 점수 5를 받았다. 이들 마우스를 풀링하고 피사 정확 검정을 사용하여 분할표 분석을 수행했다. 18 내지 25 mg/kg인 AVM0703로 처리된 마

우스 52마리 중에, 10마리가 이전 기준에 따라 완전한 반응을 보였고; 21마리의 위약 처리된 마우스 중 0마리와 비교된다.

[0386] 종합하면, 이러한 데이터는 AVMO703이 18 mg/kg 이상의 HED에서 공격성 림프종에 대해 상당한 효능을 갖는다는 것을 나타낸다 (표 4 & 5). AVMO703 치료는 또한 과일럿 이종이식 모델에서 인간 T 세포 림프종 CCRF-CEM 성장에 대해 심각한 억제를 나타내는 것으로 밝혀졌다 (실시에 15 참조).

[0387] 표 4: A20 B-세포 림프종 모델의 요약

위약	평균	HistoTox Labs 피사 H&E (0-5)	MetaMorph 퍼센트 피사	MetaMorph 살아있는 종양의 면적 (AU × 1000)	완전 피사/ 어떤 방법으로든 흡수됨
		2.3 n=15	50 n=17	90 n=17	21 중 1
AVMO703	18, 22, 및 25 mg/kg	평균 2.9* n=41	59 n=40	75 n=40	** 52 중 10
	18 mg/kg	평균 2.7 n=15	59 n=18	66^ n=18	**26 중 8
	22 mg/kg	평균 3.0* n=11	53 n=11	87 n=11	11 중 0
	25 mg/kg	평균 3.1* n=13	63 n=11	77 n=11	13 중 2

\*p<0.05 비쌍 t-검정 웰치 수정.  
^p<0.06 비쌍 t-검정 웰치 수정.  
\*\*p<0.05 피서 정확 검정.  
AU = 임의 단위; H&E 헤마톡실린 및 에오신.

[0388]

[0389] 표 5: 피사, 퍼센트 죽은 면적, 산 면적, 및 현미경적 피사/퍼센트 무세포에 대한 개별 연구 결과

투여시종 양 mm <sup>3</sup>	그룹	투여일(들)	마지막 투여부터 종양 수확까지 의 일수	HistoTox Labs 피사 H&E (0-5)	MetaMorph 퍼센트 피사	MetaMorph 살아있는 종양의 면적 (AU × 1000)	EVOS 명시야 퍼센트 피사/ 재흡수됨
391 mm <sup>3</sup> [1]	위약			3,2,2,2,5,3	87, 57, 52, 39, 81	36, 91, 228, 141, 54	ND
	18 mg/kg			4,4,3,3,2	84, 91, 78, 63, 73	50, 55, 48, 74, 19	ND
	22 mg/kg			3,3,3,4	82, 64, 72, 83	75, 95, 52, 81	ND
	25 mg/kg	16	2	5,5,3,2	100, 72, 78, 51	6, 54, 157, 48	ND
120 mm <sup>3</sup> [2]	위약	7, 10, 18, 23, 24, 29, 36, 43					10, 20 100, 100, 100, 100, 100, 100
	18 mg/kg		3, 3, 6, 6, 3, 3	ND	ND	ND	
168 mm <sup>3</sup> [3]	위약			2,2			
	7 mg/kg			3	3,3		
	18 mg/kg 25 mg/kg	9, 16, 23, 32		3 3	5,4 3,4		ND
142 mm <sup>3</sup> [4]	위약	11, 14	14-28		60, 54, 64, 29	87, 97, 51, 182	
	18 mg/kg	11, 14	18-28		43, 53, 63, 50	103, 107, 50, 112	
	Cy/Flu	11, 14	76-81		36, 100, 100	169, 0, 0	
	18 mg/kg Cy/Flu	11, 14	6, 66- 81	ND	90, 100, 91, 65, 61	11, 0, 35, 25, 11	ND
384 mm <sup>3</sup> [5]	위약			2,5,2,3,5,2, 3,2,5, 1,5,1,5	75,38, 28,47, 59,15, 31, 43	26, 87, 110, 49, 80, 80, 71, 73	ND
	18 mg/kg		4-13	2,1,2,2,5,3, 3,2,5,1	71,17, 36,100, 51,33, 35,42, 69	53, 95, 76, 0, 67, 90, 97, 68, 27	마우스 11 종양 완전히 흡수됨
	22 mg/kg		1-15	2,5,3,3,3,2, 3,5,2,5	26,43, 62,36, 29,43, 45	77,67,56, 87,76,136,152	ND
	25 mg/kg	15, 31, 38, 45	1-13	2,2,5,2,2,5, 4,3,2,5	56,54, 55,54, 67,37, 69	84,124, 131,78,86,38, 44	ND

1. 연구 AVM\_CANMOD\_05 - 림프구 고갈 서브셋.  
2. 연구 AVM\_CANMOD\_01.  
3. 연구 AVM\_CANMOD\_03.  
4. 연구 AVM\_CANMOD\_04.  
5. 연구 AVM\_CANMOD\_05 - 종점 분석 서브셋.  
AU = 임의 단위; Cy/Flu = 사이클로포스파미드/플루다라빈; H&E = 헤마톡실린 및 에오신; ND = 결정되지 않음.

[0390]

[0391] AVM\_CANMOD\_01

[0392] 첫 번째 연구 ("AVM\_CANMOD\_01")에서, AVMO703이 종양 부피를 줄이는 능력과 전체 생존에 미치는 영향을 잘 확

립된 피하 A20 종양이 있는 BALB/c 마우스 (11주령)에서 조사했다. 마우스를 2개의 그룹으로 무작위 배정하고 접종 후 7, 10, 18, 23, 24, 29, 36, 및 43일에 18.06 mg/kg AVM0703 HED DP (n = 5) 또는 위약 (n = 4)으로 경구 처리했다.

[0393] 5마리의 AVM0703 처리된 마우스 중, 4마리의 마우스는 각각 7회 투여 후 종말점에 도달하였고 1마리의 마우스는 8회 투여 후 종말점에 도달하였다. 연구 종점은 1500 mm<sup>3</sup>의 종양 부피 또는 20% 이상의 체중 감소로 정의되었다. 각각 18.06 mg/kg의 8회 용량으로, 후자 마우스가 받은 총 용량은 36일 이내에 145 mg/kg HED였다. 마우스가 종말점에 도달하면 안락사시키고 기관 (결장, 비장, 췌장 및 흉선)을 부검하는 동안 검사하고 칭량한다.

[0394] AVM0703 처리된 마우스에서 종양 성장이 지연되었다 (도 22). AVM0703으로 처리된 마우스는 위약으로 처리된 마우스보다 종양 부피 종말점에 도달하는 데 약 2배 더 오래 걸렸다. AVM0703-처리 마우스는 종료 시점까지의 중앙값 시간이 41일인 반면 위약만을 투여받은 마우스는 투여 첫날부터 종료 시점까지의 중앙값 시간이 22일이었다 (도 23).

[0395] 현미경 분석은 위약과 비교하여 AVM0703 처리 마우스에서 종양 구조의 상당한 차이를 보여주었다. 위약 종양은 내부가 개방된 구조를 가지고 있으며 내부에 명확한 세포성을 나타내어 종양의 중앙에 종양 세포가 밀집되어 있음을 알 수 있다. AVM0703으로 처리된 종양은 더 조밀한 구조를 가지고 있어 광범위한 괴사 영역을 보여주었다. 처리된 종양의 중앙에는 세포가 존재하지 않는 것으로 나타났다 (도 23).

[0396] AVM 처리군의 한 마우스는 20% 체중 감소 역치에 도달했고 AVM0703의 46일 및 8회 투여 후에 안락사되었다 (도 24). 그룹 기관 중량 대 체중 비율은 췌장, 흉선 및 비장에 대한 연구 종료점에서 유의하게 다르지 않았다; 그러나, AVM0703 처리군에서 결장 대 체중 비율은 약간 증가하였다. AVM0703 처리 마우스는 위약 처리 마우스가 연구 종료점에 도달한 후 14일에서 40일 사이에 연구 종료점에 도달했기 때문에, 결장 중량의 증가는 마우스의 연령 증가로 인한 것일 수 있다 (도 25).

[0397] 각 마우스의 비장 중량 또는 흉선 중량 대 체중 비율의 변화가 반복 투여로 AVM0703에 대한 지속적인 반응성을 나타낼 수 있는지를 결정하기 위해, 데이터를 AVM0703 투여 후 일수와 종점에 도달하기 전에 받은 AVM0703 투여 총 횟수를 기준으로 분리했다.

[0398] 결과는 흉선과 비장 모두가 7회 투여 동안 반복적인 AVM0703 투여에 대해 반응성을 유지하고, 8회 투여시 반응성이 상실됨을 나타낸다 (도 26). 7번째 AVM0703 투여 후 1일 및 3일에, 비장 및 흉선 무게가 모두 감소된 것으로 보이며, 예상대로 AVM0703 투여 후 회복된다.

[0399] AVM\_CANMOD\_03

[0400] 두 번째 연구 ("AVM\_CANMOD\_03")에서, BALB/c 마우스 (그룹당 n = 5) 종양 접종 후 9, 16, 24, 및 31일에 AVM0703 HED DP (7, 18, 및 26 mg/kg)의 농도를 증가시키면서 투여했다. 연구 AVM\_CANMOD\_01에서와 같이, 150 mm<sup>3</sup>의 잘 확립된 종양과 대조적으로 종양이 대략 500 mm<sup>3</sup>일 때, 치료를 시작했다.

[0401] 위약군과 7 mg/kg 군에서 유사한 효능이 나타났다. 18 및 26 mg/kg 군은 유사한 효능을 보였고 저용량 및 위약군과 약간의 분리를 보였다. 안락사 시 마우스 그룹 간에 비장, 흉선, 결장 또는 췌장 무게에서 유의미한 차이가 발견되지 않았다. 18 및 26 mg/kg으로 처리된 마우스가 위약-처리 마우스보다 약 6일 더 많은 중앙 생존 기간을 가졌음에도 불구하고 종점 곡선은 중앙 생존에서 유의미한 차이를 나타내지 않았다. 쥐의 갑작스러운 죽음은 없었다.

[0402] 연구 AVM\_CANMOD\_01에서 AVM0703-처리 마우스의 종양에서 가성 성장의 증거를 기반으로 하여, 종양 (그룹당 n = 2)을 슬라이스 및 면역조직화학을 위해 HistoTox Labs으로 보냈다. 헤마톡실린 및 에오신 염색은 괴사의 여러 영역을 확인했으며 슬라이드는 심각도에 따라 0에서 5까지 점수를 매겼다. AVM0703으로 처리된 마우스로부터의 종양은 더 넓은 괴사 영역을 가졌고, 18 mg/kg DP가 투여된 마우스는 스코어링 그래프에 반영된 바와 같이 괴사의 정도가 가장 컸다 (도 27c 및 도 27e).

[0403] CD3 발현은 위약 마우스에서 가장 높았고 DP 농도가 증가함에 따라 시각적으로 감소하였다 (도 28). NK 세포 마커인 NKp46을 염색할 때 DP 농도가 증가함에 따라 세포 염색이 시각적으로 증가했다. 위약-처리된 종양에서 NK 세포는 종양의 혈관 주위에 집중되었다 (도 29a). 그러나, AVM0703 처리 시, NK 세포는 종양 성장과 괴사 영역 사이의 가장자리에 국한되었다. 이를 통해, NK 세포가 종양 내 괴사 확대에 기여한다는 결론을 내렸다. NK 세포

마커 CD49b에 대해 염색된 종양은 종양 미세 혈관을 둘러싼 상피 조직의 높은 배경 및 염색을 가졌다. AVM0703의 투여량이 증가함에 따라 검은색 화살표로 표시된 둥근 세포의 염색이 시각적으로 감소했다 (도 30). 마지막으로, 세포 사멸 세포 마커인 카스파제 3에 대해 종양 슬라이스를 염색했다. 위약과 비교하여 AVM0703의 모든 용량에서 세포사멸사 염색이 증가했다. 이는 괴사 영역 주변의 세포사멸사에 대한 강한 염색과 신생물 성장 영역의 고립된 세포사멸사를 포함한다 (도 31).

[0404] 종합하면, AVM0703으로 치료하면 종양 내 괴사에 기여하고 국소화될 가능성이 가장 높은 NKp46 발현 세포가 증가했다. 활성화된 NKT 세포는 CD3 및 CD49b 발현을 모두 상실하는 것으로 알려져 있으며, 따라서, 상승된 NK 활성은 종양의 NK 및 NKT 세포 침윤의 조합일 가능성이 가장 높다. AVM0703은 또한 종양 내에서 증가된 세포사멸사를 유도하였다 (도 31). 이는 AVM0703이 하나 이상의 종양 사멸 메커니즘을 유발할 수 있음을 나타낸다.

[0405] AVM\_CANMOD\_04

[0406] 세 번째 연구 ("AVM\_CANMOD\_04")에서, 확립된 A20 종양이 있는 BALB/c 마우스를 AVM0703 및 화학요법 (시클로포스파미드/플루다라빈 [Cy/Flu]) 모두로 투여했다. 마우스를 다음 그룹으로 무작위화했다 (그룹당 n = 3 내지 5): 1) 위약; 2) AVM0703 18 mg/kg HED DP 경구 (PO) (11일 및 14일); 3) Cy/Flu (11일 및 14일) [13.5 mg/kg/0.8mg/kg, 복강내 (IP)/IP]; 4) AVM0703 18 mg/kg HED DP PO (11일)에 이어서 Cy/Flu [13.5 mg/kg/0.8 mg/kg, IP/IP] (14일).

[0407] Cy/Flu를 2회 투여한 마우스 및 AVM0703을 1회 투여한 후 Cy/Flu를 1회 조합 투여한 마우스에서 종양 성장이 감소했다. 조합-처리 마우스는 종양 집중 후 73일의 종점까지 종양값 시간을 가졌던 반면, Cy/Flu 그룹의 마우스는 연구 종료 시점 (종양 집중 후 95일)에 종점에 도달하지 못했다.

[0408] 이 연구의 종양은 파라핀 포매 및 절단되었다. 각 종양의 2개의 절편 이미지를 AVM으로 전달했다. 종양 절편의 이미지는 후속적으로 MetaMorph 이미지 분석 소프트웨어에 업로드되었다. 죽은 종양의 백분율은 Image Thresholding 소프트웨어를 사용하여 측정되었다. 생존 가능한 종양 영역은 후속적으로 총 종양 영역에서 임계 영역을 빼서 계산되었다. 모든 작업은 이미지가 속한 그룹에 대해 맹검으로 수행되었다.

[0409] 11일차 및 14일차에 투여된 Cy/Flu 그룹의 경우, 3마리 마우스 중 2마리는 종말점에서 종양을 갖지 않았고; 그러나, 세 번째 마우스는 분명히 재발했고 생존 가능한 종양 면적이 169,362 임의 단위 (AU)인 매우 큰 종양을 가지고 있었다. AVM0703 (11일차) 및 Cy/Flu (14일차) 조합 그룹의 한 마우스는 완전히 흡수되었지만 (도 32) 종양의 면적이 182,279 AU인, 가성 진행의 예인 종양이 있었다.

[0410] 조합 그룹의 다른 마우스 중 2마리는 90%가 괴사된 종양을 갖고 있었고 10,000 내지 25,000 AU의 생존 가능한 종양 영역만 있었다. 조합 그룹의 5마리 마우스에 대한 평균 생존 가능한 종양 면적은 단지 16,490 AU로, 위약 그룹의 평균 생존 종양 면적 104,318 AU, 또는 재발한 Cy/Flu 마우스의 생존 가능한 종양 면적 182,279 AU와 비교되었다. 이 소규모 연구에서, 18 mg/kg AVM0703 그룹은 생존 가능한 종양 부피가 더 작았지만 (94,305 AU), 이는 위약 마우스와 크게 다르지 않았다.

[0411] A20 모델에서 CHOP (시클로포스파미드, 히드록시다우노루비신 온코빈, 프레드니손) 화학요법으로 발표된 결과와 비교했을 때, Cy/Flu와 조합된 AVM0703은 CHOP 화학요법의 1주기보다 더 긴 관해를 유도했고, CHOP 화학요법의 2주기보다 더 긴 관해를 유지했고, 종양 탈출은 약 42일째에 목격되었다.

[0412] AVM\_CANMOD\_05

[0413] 네 번째 연구 ("AVM\_CANMOD\_05")를 고용량 (18, 22, 및 25 mg/kg HED DP)의 AVM0703이 A20 B 세포 림프종 마우스 모델에서 항종양 능력에 어떻게 영향을 미치는지 조사하기 위해 수행했다.

[0414] 연구 AVM\_CANMOD\_05를 2개의 서브셋으로 분할했다: 림프고갈 및 종점 분석. 이전의 사내 림프고갈 연구는 나이브 C57BL/6 마우스에서 수행되었으며, 건강한 마우스에서 AVM0703의 림프고갈 효과를 입증한다. AVM0703의 항종양 효과를 시사하는 이전 데이터를 더 잘 이해하고 종양 모델에서 AVM0703의 작용 기전을 더 잘 이해하려면, 생체 내 종양 모델에서 림프고갈의 프로필을 설명할 필요가 있었다.

[0415] T 림프고갈 서브셋 마우스를 투여 48시간 후에 안락사시켰다. 두 번째 서브셋, 종점 분석은 연구 마우스의 종점까지의 시간에 대한 AVM0703의 반복된 고용량의 효과를 조사하는 데 초점을 맞췄다. 중요하게, 이 연구에서 마우스는 A20 종양이 약 390 mm<sup>3</sup>로 매우 클 때 투여되었다.

[0416] 항-PD-1 (예를 들어 KEYTRUDA)와 같은 체크포인트 억제제는 B 세포 림프종에서 임상적 사용을 승인받았다. 이러

한 매우 공격적인 A20 B 세포 림프종 모델에서, 항PD 1은 종양이  $\geq 100 \text{ mm}^3$ 에 도달한 후 치료를 시작하면 효과적이지 않다. 항 PD 1은 종양이 만져지기 전인 A20 접종 후 3일 이내에 치료를 시작한 경우에만 이 모델에서 효과적이다.

- [0417] HistoTox Labs는 림프고갈 서브셋에 점수를 매겼다. 림프고갈 서브셋에서, 9마리의 마우스 중 2마리는 괴사에 대해 5점을 받았다 (범위 0에서 5). 종점 분석 서브셋의 23마리 마우스 중 1마리는 종양이 완전히 사멸되고 재흡수되어 9%의 전체 완전 반응률을 보였다 - 이는 확립된 A20 종양에 대한 항-PD-1에 대한 0% 완전 반응률보다 양호하다.
- [0418] MetaMorph 이미지 분석 소프트웨어를 사용한 종양 분석은 18 및 25 mg/kg AVM0703 처리 마우스가 위약 처리 마우스보다 더 큰 종양 재흡수를 가짐을 입증했다 (도 33). 그러나, 이 연구에서, 종양이 99.5% 재흡수된 18 mg/kg으로 처리된 1마리의 마우스를 제외하고 종양이 탈출하여 성장하고 있었다. AVM과 같은 공격적인 방식으로 A20 모델을 사용하여 발표된 연구에 따르면 마우스의 18%를 직접 죽이는 CHOP의 2주기조차도 완전한 관해 후 20 일 이내에 100% 재발을 보였다.
- [0419] T 림프고갈 서브셋의 HistoTox Labs 점수는 AVM0703 처리 마우스의 종양에서 종양 괴사 증가 (헤마톡실린 및 에오신), 활성화된 면역 세포를 나타낼 수 있는 CD3 & CD49b 표지 감소, 및 Ly6G 발현 증가 (AVM-NKT 세포의 마커)를 입증했다. 종점 분석 서브셋의 경우, AVM0703 처리 마우스의 종양은 CD3 및 CD49b 표지를 감소시키고, NKp46 세포 (NK 및 NKT 세포)의 조직을 증가시켰으며, Ly6G, Sca1, 및 콜라겐 표지를 감소시켰다. 림프고갈 서브셋에서, ALC는 AVM0703 용량과 반비례했다. 22 mg/kg 및 25 mg/kg HED DP 용량에서 절제되지 않은 림프구는 주로 NK 및 NKT 세포, 및 B 세포였다. 18 mg/kg HED DP 용량은 거의 완전하게 B 세포 림프구를 제거했지만 NK 및 NKT 세포는 제거하지 않았다. 상이한 림프고갈 프로파일은 AVM0703에 대한 민감도의 마우스 계통 차이로 인한 것일 수 있으며 또는 나이브와 종양 모델 간의 차이로 인한 것일 수도 있다.
- [0420] 중요하게, 종양 모델에서, 글루코스 수준은 나이브 C57BL/6 마우스에서 이루어진 관찰과 대조적으로 상승하지 않았다. 18 mg/kg HED에서, 글루코스 수준은 저혈당 수준에 도달하지는 않았지만 유의하게 감소했다.
- [0421] 실시예 16 - 급성 고용량 텍사메타손은 CCRF-CEM 인간 T 세포 림프종 이종이식 모델에서 억제성 효과를 갖는다
- [0422] 파일럿 연구 ("AVM\_CANMOD\_06")를 인간 T 세포 림프종 모델, CCRF-CEM에서 AVM0703의 항-종양 효능을 조사하기 위해 수행했다. 암컷 Ncr 누드 마우스를 CCRF CEM 인간 T-림프모세포를 접종하고 7일의 이식 기간 후 경구 위약 (n = 2) 또는 경구 18 mg/kg AVM0703 (n = 3)으로 매주 처리했다.
- [0423] 종양 부피는 주당 3회 평가되었고 종점은  $1500 \text{ mm}^3$  초과 또는 초기 체중 측정에서 20% 손실보다 큰 종양 부피로 정의되었다. CCRF-CEM 세포로 접종된 마우스는 위약과 비교하여 AVM0703으로 처리될 때 종말점까지의 시간 지연을 나타냈다 (도 36 및 도 37). 전반적으로, 위약과 비교하여 AVM0703으로 처리된 CCRF CEM 종양 보유 마우스에서 종양 성장이 지연되는 경향이 있다.
- [0424] AVM0703 처리군의 마우스 한 마리가 종양 접종 후 89일째에 죽은 채로 발견되었다 - 종양을 제거하고 사진을 찍었다 (도 35). 상당한 종양 용해가 명백하며 이 마우스의 죽음에 가장 큰 책임이 있다. AVM0703 처리된 마우스 3R을 118일에 인간 T-ALL (CCRF-CEM 세포주)로 재챌린지 (3L)되었고, 164일까지 종양 성장이 없었다 (도 38). 위약 마우스는 50-55일에  $1500 \text{ mm}^3$ 의 종양 부피 종점에 도달한다. AVM0703 처리 마우스는 종양 부피 종점에 도달하지 않았다.
- [0425] 실시예 17 - 급성 고용량의 텍사메타손으로 치료된 인간 대상체에서 AVM-NKT 세포의 확인
- [0426] 마우스에서 AVM-NKT 세포의 확인 후, 고용량의 텍사메타손으로 치료된 인간 대상체로부터의 파일의 데이터를 재분석하였다.
- [0427] 골관절염 환자에서, "Physician Practice of Medicine"의 지침에 따라 3-6 mg/kg 제네릭 텍사메타손을 4명의 환자에게 투여하였다 (Dr. Loniewski, 고등 정형외과 전문의, Brighton, MI).
- [0428] 마우스에서 AVM-NKT를 최대도 유도하기 위해 사용된 용량보다 6배 더 낮은 텍사메타손 용량으로 처리된 4명의 환자로부터 48시간 후에 유세포 분석 데이터의 검토가 수행되었다. 4명의 환자 중 한 명의 CD45/CD56 산점도는 마우스에서 확인된 AVM-NKT 세포에 해당하는 새로운 세포 집단이 치료 후 ~48시간에 나타났음을 보여준다 (도 39).

- [0429] 도 40에 나타낸 바와 같이, 신규한 CD56 매우 밝음 세포 집단이 그의 4번째 AVM0703 치료가 6 mg/kg으로 주입된 후 1시간 후에 전립선암 환자에서 관찰되었다. 전립선암 환자는 다년간의 암 치료 후 선택이 없는 환자였으며 최소 28일 간격으로 총 4회의 AVM0703 주입을 받았다.
- [0430] 건강한 헌혈자와 비교하여, 전립선암 환자는 AVM0703 후 1시간에 더 이상 분명하지 않은 신규한 CD3 어두움 집단의 증거가 있었으나, 새로운 CD56 매우 밝음 세포 집단은 주입 후 3시간에 더 이상 관찰되지 않는 혈액에서 분명하게 나타났다.
- [0431] 건강한 헌혈자와 비교하여 전립선암 환자는 주입 전 CD3 어두움 및 NKp46dim 세포 집단을 갖고, 6 mg/kg의 AVM0703의 주입 1시간 후 환자는 CD45 어두움/음성 및 CD4/CD8 이중 음성인 새로운 CD56 매우 밝음 CD3dim 집단을 가진다.
- [0432] 실시예 18 - 인간화 마우스에서 인간 AVM-NKT 세포의 생산 및 동원
- [0433] 인간 체대혈 CD34+ 줄기 세포를 마우스 B 및 T 림프구 및 NK 세포가 결여되지만 기능적 마우스 보체 시스템이 있는 방사선 조사된 마우스에 이식하여 생성된 Genoway의 Balb/c 배경의 BRGSF 인간화 마우스를 HED 18-45 mg/kg DSP로 경구 투여한다. 24-48시간 후 인간 CD3high, 및/또는 인간 CD45dim, 및/또는 인간 CD56+ 세포는 유세포 분석에 의해 총 비장세포의 약 0.2-3%인 것으로 관찰될 수 있다. 인간 CD3high, 인간 CD45dim, 및 인간 CD56+ 세포는 약 36시간에서 13일 후까지 혈액에서 관찰될 수 있다.
- [0434] HuCD34-NGC 마우스 모델
- [0435] Charles River의 HuCD34-NGC 마우스는 CD34+ 줄기 세포의 입양 전달에 의해 생성된, 인간 유사 면역계 시스템을 갖춘 연구용 마우스 모델이다. HuCD34-NGC 마우스는 인간 면역계를 조절하는 화합물의 효과를 평가하기 위한 이상적인 생체 내 플랫폼이다. 인간화된 마우스에서 이식편대숙주병 (GvHD)이 없거나 늦게 발병하기 때문에 장기 연구에 이상적이다.
- [0436] NCG 마우스는 골수 절제 처리 후 인간 체대혈 유래 CD34+ 줄기 세포를 사용하여 입양 전달에 의해 인간화된다. 4명의 공여자로부터의 NCG (공여자당 n=2)를 HED 18-45 mg/kg DSP로 경구 투여한다. 24-48시간 후 인간 CD3high, 및/또는 인간 CD45dim, 및/또는 인간 CD56+ 세포는 유세포 분석에 의해 총 비장세포의 약 0.2-3%인 것으로 관찰될 수 있다. 인간 CD3high, 인간 CD45dim, 및 인간 CD56+ 세포는 약 36시간에서 13일 후까지 혈액에서 관찰될 수 있다.
- [0437] huNOG-EXL 마우스 모델
- [0438] Taconic의 huNOG EXL은 인간 CD45에 대해 양성인 CD45 세포의 평균 54%를 가지고 있다. 3명의 공여자로부터 6마리의 huNOG EXL 인간화된 면역 시스템 마우스 (공여자당 n=2)를 HED 18-45 mg/kg DSP로 경구 투여한다. 24-48시간 후 인간 CD3high, 및/또는 인간 CD45dim, 및/또는 인간 CD56+ 세포는 유세포 분석에 의해 총 비장세포의 약 0.2-3%인 것으로 관찰될 수 있다. 인간 CD3high, 인간 CD45dim, 및 인간 CD56+ 세포는 약 36시간에서 13일 후까지 혈액에서 관찰될 수 있다.
- [0439] 실시예 19 - 베네토클락스 전처리는 고용량 텍사메타손 투여 후 혈액으로 동원되는 AVM-NKT 세포의 수를 용량 의존적으로 감소시킨다
- [0440] 10주령의 암컷 NOD 마우스를 HED 30 mg/kg DSP 용량의 경구 위관영양법 6-18시간 전에 12.5 mg/kg에서 최대 50 mg/kg 베네토클락스로 처리하였다. 베네토클락스 전처리는 30 mg/kg DSP 투여 후 48시간 동안 혈액으로 동원된 CD3high, CD45dim, CD49b+ 세포의 수를 용량 의존적으로 감소시킨다. CD3high, CD45dim, CD49b+ 세포는 DSP 단독 사용 시 ~70 세포/마이크로리터에서 12.5 mg/kg 베네토클락스 전처리시 ~40 세포/마이크로리터로, 25 mg/kg 베네토클락스 전처리시 ~20 세포/마이크로리터로, 50 mg/kg 베네토클락스 전처리시 ~15 세포/마이크로리터로 감소된다. 베네토클락스는 Bcl-2 억제제이다.
- [0441] 실시예 20 - 급성 고용량 텍사메타손은 암컷 자연 당뇨병 NOD 마우스에서 고혈당을 예방하거나 지연시킨다
- [0442] 암컷 NOD 마우스를 9주령에 주문하였다. 채장에서 채도염이 완전히 침투한 10주령에, 마우스를 각 치료에 대해 적절한 위약, 또는 7주 동안 5mg/kg으로 주 2회 사이클로스포린을 투여한 다음 5개월 연구 나머지 동안 10mg/kg으로 주 2회, 또는 18 mg/kg 또는 30 mg/kg의 HED에서 단일 급성 경구 단일 용량 텍사메타손 (AVM0703), 또는 25 mg/kg에서 베네토클락스, 또는 25 mg/kg에서 베네토클락스에 이어서 18-24시간 후 HED 30 mg/kg 텍사메타손으로 투여하였다.

[0443] 체중과 혈당 수치를 매주 모니터링했다. 일주일에 3회 신체 상태를 모니터링했다. 경구 글루코스 내성은 30주령에 도달한 모든 생존 마우스에서 결정되었다. 나머지 마우스를 부검하고 췌장 및 인접 림프절의 자가반응성 림프구를 유세포 분석으로 측정했다. 췌장염은 H&E 염색에 의해 결정되었다 (그룹당 15개 중 8개). 췌장 베타 세포 표면적은 인슐린 염색에 의해 측정되었다. 인슐린 분비 섬은 다음과 같이 점수가 매겨졌다: 1, 췌도염 없음 (침윤 없음); 2, 췌도 주위염 (섬 외부 또는 바로 근처에 있는 염증 세포); 3, 췌도염 (림프구-베타 세포와의 직접적인 접촉을 보여주는 명확하고 광범위한 섬 침윤). 사랑채 시약과 함께 자기 농축 방법을 사용하여 췌장 및 췌장 림프절에서 자가반응성 인슐린 특이적 CD4+ T 세포를 검사했다.

[0444] AVM0703 처리 마우스는 5개월 연구 전반에 걸쳐 다른 모든 그룹의 마우스에 비해 훨씬 더 나은 신체 상태를 보였다. 베네토클락스 단독은 당뇨병 발병을 가속화했으며, 이는 베네토클락스 투여 후 AVM0703을 투여했을 때 지연되었다. 단독, AVM0703은 마우스의 40%에서 당뇨병을 예방하고 나머지 60%의 마우스에서 발병을 유의하게 지연시켰다. 5개월 연구 종료 시 고혈당 없이 AVM0703으로 처리된 마우스는 정상 경구 글루코스 내성 검사 (OGTT)를 보인 반면, 다른 모든 그룹의 마우스는 공복 OGTT에 대한 반응으로 글루코스 수준이 상승했다.

	N	고혈당의 첫 발병 (주령)	22 주령에서 고혈당 %	당뇨병에 걸리는 시간 중앙값 (10 주령 후 일수)
위약	47	12	80%	72
AVM0703	15	20	60%	113
사이클로스포린	14	18	70%	86
베네토클락스	16	14	90%	51
베네토클락스+ AVM0703	15	17	95%	72

[0445]

[0446] 실시예 21 - 급성 고용량 텍사메타손은 발병 초기 확립된 당뇨병 암컷 NOD 마우스에서 당뇨병을 역전시킨다

[0447] 암컷 NOD 마우스는 9주령에 주문한다. 혈당 수치는 10주령부터 매주 측정된다. 마우스의 비공복 혈당이 250 mg/dl 초과이면, 다음 날 또 다른 측정이 수행된다.

[0448] 새로 발병한 당뇨병의 역전을 위해 AVM0703 투여는 마우스가 2일 연속으로 높아진 비공복 혈당 수치를 가진 지 하루 후에 시작된다. 인슐린 펠릿은 혈당 수치가 상승한 둘째 날 피하 이식된다. 확립된 당뇨병의 역전을 위해, 2주 연속 상승된 혈당을 측정하고, 상승된 혈당 수준을 측정된 첫째 날로부터 8일째에 인슐린 펠릿을 이식하고 측정된 상승된 혈당 수준의 첫째 날로부터 14일째에 AVM0703을 투여한다.

[0449] 항-CD3 또는 ATG 처리된 마우스와 비교하여, AVM0703은 항-CD3 또는 ATG 처리된 마우스에서 관찰되는 체중 감소 또는 열악한 신체 상태 없이 초기 발병 및 확립된 당뇨병을 동등하게 역전시킬 수 있다.

[0450] **참고문헌**

[0451] 본 발명 및 본 발명이 속하는 기술의 상태를 보다 완전하게 설명하고 개시하기 위해 다수의 간행물이 위에서 인용되었다. 각 참고는 그 전체가 참조로 본원에 포함된다. 이러한 참고 문헌에 대한 전체 인용은 다음과 같다:

[0452] Tarazona, Raquel & Peralbo, E. & Casado, Javier & Pena, Jose & Solana, Rafael. Human NKT cells in health and disease. *Inmunologia*. 2003; 22Watarai H, Nakagawa R., Omori-Miyake M, Dashtsoodol N, & Taniguchi M. Methods for detection, isolation and culture of mouse and human invariant NKT cells. *Nat Protoc*. 2008; 3, 70-78.

[0453] Wolf BJ, Choi JE, & Exley MA. Novel Approaches to Exploiting Invariant NKT Cells in Cancer Immunotherapy. *Frontiers in immunology*. 2018; 9, 384Nair S, & Dhodapkar MV. Natural Killer T Cells in Cancer Immunotherapy. *Frontiers in immunology*. 2017; 8, 1178

[0454] Lodisch M. B. Clinical review: kinase inhibitors: adverse effects related to the endocrine system. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013; 98(4), 1333-1342

[0455] Bhullar, KS, Lagaron NO, McGowan EM. et al. Kinase-targeted cancer therapies: progress, challenges

and future directions. *Mol Cancer*. 2018; 17, 48

- [0456] Mato AR, Thompson M, Allan JN, Brander DM, Pagel JM, Ujjani CS, Nabhan C. Real-world outcomes and management strategies for venetoclax-treated chronic lymphocytic leukemia patients in the United States. *Haematologica*. 2018; 103(9), 1511-1517
- [0457] Kadri S, Lee J, Fitzpatrick C, Galanina, N, Sukhanova, M, Venkataraman, G, Wang YL. Clonal evolution underlying leukemia progression and Richter transformation in patients with ibrutinib-relapsed CLL. *Blood advances*. 2017; 1(12), 715-727
- [0458] Mato AR, Nabhan C, Barr PM, Ujjani CS, Hill BT, Lamanna N, Skarbnik AP, Howlett C, Pu JJ, Sehgal AR, Strelec LE, Vandegrift A, Fitzpatrick DM, Zent CS, Feldman T, Goy A, Claxton DF, Bachow SH, Kaur GO, Svoboda J, Nasta SD, Porter D, Landsburg DJ, Schuster SJ, Cheson BD, Kiselev P, Evens AM. Outcomes of CLL patients treated with sequential kinase inhibitor therapy: a real world experience. *Blood*. 2016; 128(18):2199-2205
- [0459] Barrett AJ, & Battiwalla M. Relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Expert review of hematology*. 2010; 3(4), 429-441
- [0460] Stadtfeld et al, *Science*. 2008 Nov 7;322(5903):945-9
- [0461] Okita et al, *Science*. 2008 Nov 7;322(5903):949-53
- [0462] Bowles et al, *Dev Biol*. 2000 Nov 15;227(2):239-55.
- [0463] Chambers et al, *Cell*. 2003 May 30;113(5):643-55.
- [0464] Moss & Tang, 2003, *Dev Biol*. 2003 Jun 15;258(2):432-42.
- [0465] Shiina et al, *Immunology* 2016; 150:127-138
- [0466] Nakamura et al 2019 *Int. J. Mol. Sci* 20:4544
- [0467] Kaczmarek et al 2017 *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 65:201-214
- [0468] WO 2018/183927
- [0469] Patente et al; *Front Immunol*. 2018; 9: 3176.
- [0470] Lee et al; *PLoS One*. 2018 Jan 2;13(1):e0190063.
- [0471] Malloy et al; *J Immunol*. 2017 Jan 1;198(1):394-403.
- [0472] Zheng et al; *Cell Mol Immunol*. 2013 Jan;10(1):50-7.
- [0473] Gogoi et al; *Indian J Med Res*. 2013 Nov; 138(5): 755-761.
- [0474] Dong et al; *Front Immunol*. 2018 Dec 4;9:2812.
- [0475] Zhao et al, 2018; *J Immunol Res*. 2018 Jul 10;2018:5
- [0476] Pauza et al, 2018; *Front Immunol*. 2018; 9: 1305.
- [0477] Himoudi et al, 2012; *J Immunol*. 2012 Feb 15;188(4):1708-16
- [0478] **개시내용의 진술**
- [0479] 본 개시내용의 양태를 요약하는 다음의 번호가 매겨진 진술은 설명의 일부이다.
- [0480] *AVM-NKT 세포*
- [0481] 101. 자연 살해 T 세포 (NKT 세포)의 집단을 생산 및/또는 동원하는 방법으로서, 상기 방법은 대상체에게 텍사 메타손 염기의 대략 적어도 6 mg/kg 인간 등가 용량 (HED)과 동등한 용량으로 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조절제를 투여하는 것을 포함하고,
- [0482] 여기서 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조절제는 대상체에서 NKT 세포의 집단을 유도 및/또

는 동원한다.

- [0483] *NKT 세포 마커 발현*
- [0484] 102. 진술 101에 있어서, 상기 NKT 세포의 집단은 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 세포가:
- [0485] i) CD3, CD4, CD8, CD45, CD49b, CD56, CD62L, NK1.1, Ly6G, Sca1, 및/또는 TCR 감마/델타를 발현하고/하거나;
- [0486] ii) C-kit, B220, FoxP3, 및/또는 TCR 알파/베타를 발현하지 않는 것을 특징으로 하는 방법.
- [0487] 103. 진술 102에 있어서, 상기 NKT 세포가 하기를 발현하는 방법:
- [0488] (i) CD3, CD4, CD45, CD49b, CD56, CD62L, NK1.1, Ly6G, 및 Sca1; 또는
- [0489] (ii) CD3, CD45, 및 CD56.
- [0490] 104. 진술 102 내지 103 중 어느 하나에 있어서, 상기 NKT 세포가 C-kit, B220, FoxP3, 또는 TCR 알파/베타를 발현하지 않는 방법.
- [0491] 105. 진술 102 내지 104 중 어느 하나에 있어서, 상기 NKT 세포가 CD8을 발현하지 않는 방법.
- [0492] 106. 진술 102 내지 104 중 어느 하나에 있어서, 상기 NKT 세포가:
- [0493] i) CD4 및 CD8를 발현하고/하거나;
- [0494] ii) Ly6G를 발현하는 방법.
- [0495] 107. 진술 102 내지 106 중 어느 하나에 있어서, 상기 NKT 세포가:
- [0496] i) CD4+/매우 밝음;
- [0497] ii) CD8+/어두움;
- [0498] iii) CD3+/매우 밝음;
- [0499] iv) CD45+/어두움;
- [0500] v) Sca1+/매우 밝음;
- [0501] vi) CD44+/-;
- [0502] vii) CD69+/-;
- [0503] viii) CD25+/-; 및/또는
- [0504] ix) CD3+/매우 밝음 및 CD45+어두움 및 CD56+이고;
- [0505] 선택적으로, 여기서 발현 수준은 공통 공급원로부터 유래되고, 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제와 접촉되지 않은 참조 NKT 세포 집단의 평균 발현 수준에 대해 결정되는 것인 방법.
- [0506] 108. 진술 102 내지 107 중 어느 하나에 있어서, 상기 발현은 유세포분석에 의해 측정되고, 선택적으로 상기 유세포분석이 본원에 기재된 장비, 시약 및/또는 조건 (단독 또는 조합으로 취함)을 사용하여 수행되는 것인 방법.
- [0507] *글루코코르티코이드*
- [0508] 109. 진술 101 내지 108 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제는 글루코코르티코이드이고, 선택적으로 상기 글루코코르티코이드가 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법: 텍사메타손, 히드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니손, 프레드니솔론, 프레드닐리덴, 코르티손, 부테소니드, 베타메타손, 플루메타손 및 베클로메타손.
- [0509] 110. 진술 109에 있어서, 상기 글루코코르티코이드가 텍사메타손, 베타메타손, 및 메틸프레드니솔론으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 바람직하게는 상기 글루코코르티코이드가 텍사메타손 또는 베타메타손인 방법.
- [0510] 111. 진술 108 내지 110 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손 염기, 텍사메타손 소듐 포스페이트, 텍사메타손 헤미숙시네이트, 텍사메타손 나트륨 숙시네이트, 텍사메타손 숙시네이트, 텍사메타손

이소니코티네이트, 텍사메타손-21-아세테이트, 텍사메타손 포스페이트, 텍사메타손-21-포스페이트, 텍사메타손 테뷰테이트, 텍사메타손-17-발레레이트, 텍사메타손 아세테이트 일수화물, 텍사메타손 피발레이트, 텍사메타손 팔미테이트, 텍사메타손-21-팔미테이트, 텍사메타손 디프로피오네이트, 텍사메타손 프로피오네이트, 텍사메타손 아세테이트 무수물, 텍사메타손-21-페닐프로피오네이트, 텍사메타손-21-셀포벤조에이트, 텍사메타손 헤모-설페이트, 텍사메타손 설페이트, 텍사메타손 벨록실, 텍사메타손산, 텍사메타손 아세푸레이트, 텍사메타손 카르복시미드, 텍사메타손 시페실레이트, 텍사메타손 21-포스페이트 이나트륨염, 텍사메타손 메실레이트, 텍사메타손 리놀레이트, 텍사메타손 글루코시드, 텍사메타손 글루쿠로니드, 텍사메타손 요오드아세테이트, 텍사메타손 옥세타논, 카르복시메틸티오-텍사메타손, 텍사메타손비스에톡심, 텍사메타손 에폭시드, 텍사메타손리놀레레이데이트, 텍사메타손 메틸오르쏘발레레이트, 텍사메타손 스페르민, 6-히드록시 텍사메타손, 텍사메타손 트리부틸아세테이트, 텍사메타손 아스파르트산, 텍사메타손 갈락토피라노스, 텍사메타손 염산염, 히드록시 텍사메타손, 카르복시 텍사메타손, 테스옥시 텍사메타손, 텍사메타손 부타존, 텍사메타손 시클로헥스트린, 디히드로 텍사메타손, 옥소 텍사메타손, 프로피오닐옥시 텍사메타손, 텍사메타손 갈락토다이, 텍사메타손 이소니코티네이트, 텍사메타손 인산수소나트륨, 텍사메타손 알데하이드, 텍사메타손 피블레이트, 텍사메타손 트리데실레이트, 텍사메타손 크로토네이트, 텍사메타손 메탄술포네이트, 텍사메타손 부틸아세테이트, 데히드로 텍사메타손, 텍사메타손 이소티오시아나토에틸)티오에테르, 텍사메타손 브로모아세테이트, 텍사메타손 헤미글루타레이트, 테옥시 텍사메타손, 텍사메타손 클로람부실레이트, 텍사메타손 멜팔라네이트, 포르밀옥시 텍사메타손, 텍사메타손 부티레이트, 텍사메타손 라우레이트, 텍사메타손 아세테이트, 및 텍사메타손의 형태를 함유하는 임의의 조합 치료로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

- [0511] 112. 진술 111에 있어서, 상기 텍사메타손은 텍사메타손 소듐 포스페이트인 방법.
- [0512] *글루코코르티코이드 용량*
- [0513] 113. 진술 101 내지 112 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드가 대략 다음과 동등한 용량으로 투여되고:
  - [0514] i) 텍사메타손 염기의 적어도 6-12 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
  - [0515] ii) 텍사메타손 염기의 적어도 6 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
  - [0516] iii) 텍사메타손 염기의 적어도 12 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
  - [0517] iv) 텍사메타손 염기의 적어도 15 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
  - [0518] v) 텍사메타손 염기의 적어도 18 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
  - [0519] vi) 텍사메타손 염기의 적어도 24 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
  - [0520] vii) 텍사메타손 염기의 15 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
  - [0521] viii) 텍사메타손 염기의 24 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
  - [0522] ix) 텍사메타손 염기의 30 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
  - [0523] x) 텍사메타손 염기의 45 mg/kg 인간 등가 용량 (HED); 또는
  - [0524] xi) 텍사메타손 염기의 인간 등가 용량 (HED)은 mg/kg 값 범위에서 mg/kg 값을 취하고, 상기 범위는 상기 부분 i) 내지 x)에 제시된 mg/kg 값 중 2개에 의해 제한되는 방법.
- [0525] 114. 진술 101 내지 113 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 단일 급성 용량으로, 또는 약 72시간에 걸쳐 제공된 총 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0526] 115. 진술 101 내지 114 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 1회 이상의 추가 용량의 글루코코르티코이드를 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0527] 116. 진술 115에 있어서, 상기 1회 이상의 추가 용량이 다음과 같이 투여되는 방법:
  - [0528] i) 선행 글루코코르티코이드 투여 후 24시간 내지 120시간;
  - [0529] ii) 선행 글루코코르티코이드 투여 후 24시간 내지 48시간;
  - [0530] iii) 선행 글루코코르티코이드 투여 후 72시간 내지 120시간;

- [0531] iv) 첫 번째 글루코코르티코이드 투여 후 24, 48, 72, 96, 120, 144, 또는 168시간마다;
- [0532] v) 첫 번째 글루코코르티코이드 투여 후 2주마다 1회;
- [0533] vi) 첫 번째 글루코코르티코이드 투여 후 매월 1회; 또는
- [0534] vii) 첫 번째 글루코코르티코이드 투여 후 매주 2회.
- [0535] *NKT 세포 활성화*
- [0536] 117. 진술 101 내지 116 중 어느 하나에 있어서, NKT 세포 활성화제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0537] 118. 진술 117에 있어서, 상기 NKT 세포 활성화제는 알파 GalCer, 설파티드, 또는 NKT-활성화 항체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.
- [0538] 119. 진술 118에 있어서, 상기 NKT 세포 활성화제는 알파 GalCer 로딩된 수지상 세포 또는 단핵구인 방법.
- [0539] 120. 진술 117 내지 119 중 어느 하나에 있어서, 상기 NKT 세포 활성화제는 글루코코르티코이드의 투여 후 48시간 이내에 또는 48시간 전후에 투여되는 것인 방법.
- [0540] *대상체*
- [0541] 121. 진술 101 내지 120 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 포유동물이고, 바람직하게 상기 대상체가 인간인 방법.
- [0542] 122. 진술 101 내지 121 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체가 암, 자가면역 질환, 또는 감염성 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환을 갖거나, 가질 것으로 의심되거나, 또는 진단받은 적이 있는 방법.
- [0543] 123. 진술 122에 있어서, 상기 암이 고형 종양 암인 방법.
- [0544] 124. 진술 122에 있어서, 상기 암이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법: 편평세포암 (예를 들어 상피편평세포암); 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 선암종 및 폐의 편평암종을 포함하는 폐암; 복막암; 간세포암; 위장관암을 포함하는, 위 또는 복부암; 췌장암; 교모세포종; 자궁경부암; 난소암; 간암; 방광암; 간종양; 유방암; 대장암; 직장암; 결장직장암; 자궁내막암 또는 자궁암; 침샘암종; 신장 또는 신장암; 전립선암; 외음부암; 갑상선암; 간암종; 항문암종; 음경암종; 및 두경부암.
- [0545] 125. 진술 122에 있어서, 상기 암이 림프종, 바람직하게는 B 세포 림프종, T 세포 림프종, 또는 비호지킨 림프종인 방법.
- [0546] 126. 진술 122 내지 125 중 어느 하나에 있어서, 상기 NKT 세포가 종양 침윤을 통해 암을 치료하는 방법.
- [0547] 127. 진술 126에 있어서, 상기 NKT 세포가 면역 활성화 사이토카인의 방출을 통해 암을 치료하는 방법.
- [0548] 128. 진술 126 또는 127에 있어서, 상기 NKT 세포가 암세포를 삼켜 사멸시키는 것인 방법.
- [0549] 129. 진술 126 내지 128 중 어느 하나에 있어서, 상기 NKT 세포가 다른 면역 세포의 종양 내로의 침윤을 촉진하는 방법.
- [0550] 130. 진술 126 내지 129 중 어느 하나에 있어서, 상기 NKT 세포가 CD1d-유도 세포사멸사를 통해 암세포를 직접 사멸시키는 방법.
- [0551] 131. 진술 126 내지 130 중 어느 하나에 있어서, 상기 NKT 세포가 종양 괴사를 유발하는 방법.
- [0552] 132. 진술 122에 있어서, 상기 자가면역 질환은 다발성 경화증, 전신 경화증, 근위축성 측삭 경화증, 제1형 진성 당뇨병 (T1D), 경피증, 천포창, 및 루푸스로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.
- [0553] 133. 진술 122에 있어서, 상기 자가면역 질환은 제1형 진성 당뇨병 (T1D)인 방법.
- [0554] 134. 진술 122에 있어서, 상기 감염성 질환은 HIV 및 헤르페스, 간염, 인유두종 바이러스, 또는 COVID-19와 같은 코로나바이러스 감염으로 인한 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.
- [0555] 135. 진술 122에 있어서, 상기 감염성 질환이:
- [0556] i) HIV; 또는

- [0557] ii) COVID-19인 방법.
- [0558] 단리/확장 단계
- [0559] 136. 진술 101 내지 135 중 어느 하나에 있어서, 대상체로부터 또는 대상체로부터 유래된 샘플로부터 NKT 세포의 집단을 단리하는 단계를 추가로 포함하고,
- [0560] 선택적으로, 단리 단계가 다음과 같이 수행되는 방법:
- [0561] i) 글루코코르티코이드 투여 후 적어도 48시간;
- [0562] ii) 글루코코르티코이드 투여 후 48시간 내지 13일; 또는
- [0563] iii) 글루코코르티코이드 투여 후 6시간 내지 48시간.
- [0564] 137. 진술 136에 있어서, 상기 샘플이 혈액, 혈장, 중앙 생검 또는 외과적으로 제거된 종양, 골수, 간, 및 지방 또는 지방 조직으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.
- [0565] 138. 진술 136 또는 137에 있어서, 단리된 NKT 세포를 확장시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0566] 139. 진술 136 내지 138 중 어느 하나에 있어서, 단리된 NKT 세포를 NKT 세포 활성화제로 활성화시키는 단계를 추가로 포함하고
- [0567] 선택적으로 상기 NKT 세포 활성화제는 하기로부터 선택되는 방법:
- [0568] i) 사이토카인, 케모카인, 성장 인자, 및/또는 NKT 조절제;
- [0569] ii) 알파 GalCer (알파-갈락토실세라마이드;  $\alpha$ -GalCer) 셀파티드 (3-O-셀포갈락토실세라마이드; SM4; 황산화 갈락토세레브로시드).
- [0570] 단리된 NKT 세포의 형질감염
- [0571] 140. 진술 136 내지 139 중 어느 하나에 있어서, 단백질을 암호화하는 핵산을 단리된 NKT 세포 내로 도입하는 단계, 및 상기 단백질의 발현을 촉진하는 조건하에서 세포를 배양하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0572] 141. 진술 140에 있어서, 상기 단백질은 T-세포 수용체 (TCR), 키메라 항체 수용체 (CAR), 스플릿, 유니버설 및 프로그램 가능한 CAR (SUPRA-CAR) 중 하나 이상으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.
- [0573] 142. 진술 141에 있어서, 상기 CAR 및/또는 TCR이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 항원에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함하는 방법: CD19, CD20, CD22, GD2, CD133, EGFR, GPC3, CEA, MUC1, 메소텔린, IL-13R, PSMA, ROR1, CAIX, Her2.
- [0574] 143. 진술 140 내지 142 중 어느 하나에 있어서, NKT 세포를 확장하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0575] 144. 진술 140 내지 143 중 어느 하나에 있어서, NKT 세포를 NKT 세포 활성화제로 활성화시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0576] 단리된 NKT 세포의 투여
- [0577] 145. 대상체에서 암, 자가면역 질환, 또는 감염성 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효 용량의 진술 136 내지 144 중 어느 하나에 따라 단리된 NKT 세포, 진술 401 내지 406 중 어느 하나에 따라 단리된 NKT 세포, 또는 진술 407의 세포 집단을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0578] 146. 진술 145에 있어서, 상기 단리된 NKT 세포가 투여되는 대상체가 NKT 세포가 단리된 대상체와 동일한 대상체인 방법.
- [0579] 147. 진술 145에 있어서, 상기 단리된 NKT 세포가 투여되는 대상체가 NKT 세포가 단리된 대상체와 상이한 대상체인 방법.
- [0580] 148. 진술 145 내지 147 중 어느 하나에 있어서, 상기 NKT 세포가 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 방법에 의해 대상체에게 투여되는 것인 방법: 정맥 내 주사, 복강 내 주사, 림프 내 주사, 척추강 내 주사, 뇌척수액 (CSF) 내 주사, 중앙 내 직접 주사, 고형 중앙 위 또는 근처에 췌.
- [0581] 의학적 용도

- [0582] 149. 진술 101 내지 148 중 어느 한 항에 따른 방법에 사용하기 위한 글루코코르티코이드.
- [0583] 150. 진술 101 내지 148 중 어느 한 항에 따른 방법에 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 글루코코르티코이드의 용도.
- [0584] 151. NKT 세포의 집단을 유도 및/또는 동원하기 위한 텍사메타손의 용도로서, 상기 NKT 세포의 집단은 진술 101 내지 148 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 유도 및/또는 동원하는 용도.
- [0585] *AVM-NKT 유래 iPSC*
- [0586] 152. 유도 만능 줄기 세포 (iPSC)를 생산하는 방법으로서, 상기 방법은 iPSC를 생산하기 위해 진술 136 내지 138 중 어느 하나에 따른 방법에 의해 단리된 NKT 세포를 재프로그래밍하는 단계를 포함하는 방법.
- [0587] 153. 진술 152에 있어서, 상기 재프로그래밍이 Oct3/4, Klf4, Sox2, 및 C-myc를 암호화하는 하나 이상의 발현 카세트를 NKT 세포로 도입하는 단계를 포함하는 방법.
- [0588] 154. 진술 152에 있어서, 상기 재프로그래밍이 Oct3/4, KLF4, Sox2, 및 c-myc 암호화 mRNA를 NKT 세포로 도입하는 단계를 포함하는 방법.
- [0589] 155. 진술 153 또는 154에 있어서, 상기 재프로그래밍이 Sox1, Sox3, Sox15, Klf1, Klf2, Klf5, L-myc, N-myc, Nanog, 및/또는 LIN28 중 하나 이상을 암호화하는 하나 이상의 발현 카세트를 NKT 세포로 도입하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0590] 156. 진술 153 또는 154에 있어서, 상기 재프로그래밍이 Sox1, Sox3, Sox15, Klf1, Klf2, Klf5, L-myc, N-myc, Nanog, 및/또는 LIN28 암호화 mRNA 중 하나 이상을 NKT 세포로 도입하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0591] 157. 진술 152 내지 156 중 어느 하나에 있어서, iPSC의 분화를 유도하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0592] 158. 진술 157에 있어서, 상기 iPSC가 NKT 세포로 분화되는 것인 방법.
- [0593] 159. NKT 세포의 집단을 생산하는 방법으로서, 상기 방법은 진술 152 내지 156 중 어느 하나에 따른 방법에 의해 생산된 iPSC를 NKT 세포 계통으로 분화시키는 단계를 포함하는 방법.
- [0594] *AVM-T 세포 및 AVM-수지상 세포*
- [0595] 160. 진술 101 내지 135 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제가 또한 대상체에 서 T 세포의 집단을 유도하고,
- [0596] 선택적으로 상기 T 세포는 진술 202 내지 205 중 어느 하나에 의해 정의되는 방법.
- [0597] 161. 진술 101 내지 135 또는 160 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제가 또한 대상체에서 수지상 세포의 집단을 활성화하고,
- [0598] 선택적으로 상기 수지상 세포는 진술 302 내지 304 중 어느 하나에 의해 정의되는 방법.
- [0599] - - -
- [0600] *AVM-T 세포*
- [0601] 201. T 세포의 집단을 생산하는 방법으로서, 상기 방법은 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조절제를 텍사메타손 염기의 대략 적어도 6 mg/kg 인간 등가 용량 (HED)과 동등한 용량으로 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고,
- [0602] 여기서 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조절제는 대상체에서 T 세포의 집단을 유도하는 방법.
- [0603] *T 세포 마커 발현*
- [0604] 202. 진술 201에 있어서, 상기 T 세포의 집단은 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 세포가:
- [0605] i) CD3, CD4, CD45, 및/또는 CD49b를 발현하고/하거나;
- [0606] ii) CDCD49b를 발현하지 않는 것을 특징지어지는 방법.
- [0607] 203. 진술 202에 있어서, 상기 T 세포의 집단은 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 세포가

TCR 감마/델타를 발현하는 것을 특징으로 하는 방법.

- [0608] 204. 진술 202 내지 203 중 어느 하나에 있어서, 상기 T 세포는 CD3+/매우 밝음이고,
- [0609] 선택적으로, 여기서 발현 수준은 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제와 접촉되지 않은, 공통 공급원으로부터 유래된 참조 T 세포 집단에서의 평균 발현 수준에 대해 결정되는 것인 방법.
- [0610] 205. 진술 202 내지 204 중 어느 하나에 있어서, 상기 발현은 유세포분석에 의해 측정되고, 선택적으로 상기 유세포분석이 본원에 기술된 장비, 시약 및/또는 조건 (단독 또는 조합으로 취함)을 사용하여 수행되는 것인 방법.
- [0611] *글루코코르티코이드*
- [0612] 206. 진술 201 내지 205 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제는 글루코코르티코이드이고, 선택적으로 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손, 히드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니손, 프레드니솔론, 프레드니리덴, 코르티손, 부데소니드, 베타메타손, 플루메타손 및 베클로메타손으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.
- [0613] 207. 진술 206에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손, 베타메타손, 및 메틸프레드니손으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 바람직하게는 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손 또는 베타메타손인 방법.
- [0614] 208. 진술 206 내지 207 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손 염기, 텍사메타손 소듐 포스페이트, 텍사메타손 헤미숙시네이트, 텍사메타손 나트륨 숙시네이트, 텍사메타손 숙시네이트, 텍사메타손 이소니코티네이트, 텍사메타손-21-아세테이트, 텍사메타손 포스페이트, 텍사메타손-21-포스페이트, 텍사메타손 테뷰테이트, 텍사메타손-17-발레레이트, 텍사메타손 아세테이트 일수화물, 텍사메타손 피발레이트, 텍사메타손 팔미테이트, 텍사메타손-21-팔미테이트, 텍사메타손 디프로피오네이트, 텍사메타손 프로피오네이트, 텍사메타손 아세테이트 무수물, 텍사메타손-21-페닐프로피오네이트, 텍사메타손-21-셀포벤조에이트, 텍사메타손 헤모-셀페이트, 텍사메타손 설페이트, 텍사메타손 벨록실, 텍사메타손산, 텍사메타손 아세푸레이트, 텍사메타손 카르복시미드, 텍사메타손 시페실레이트, 텍사메타손 21-포스페이트 이나트륨염, 텍사메타손 메실레이트, 텍사메타손 리놀레이트, 텍사메타손 글루코시드, 텍사메타손 글루쿠로니드, 텍사메타손 요오드아세테이트, 텍사메타손 옥세타논, 카르복시메틸티오-텍사메타손, 텍사메타손비스에톡시, 텍사메타손 에폭시드, 텍사메타손리놀레레이테이트, 텍사메타손 메틸오르쏘발레레이트, 텍사메타손 스페르민, 6-히드록시 텍사메타손, 텍사메타손 트리부틸아세테이트, 텍사메타손 아스파르트산, 텍사메타손 갈락토피라노스, 텍사메타손 염산염, 히드록시 텍사메타손, 카르복시 텍사메타손, 데스옥시 텍사메타손, 텍사메타손 부타존, 텍사메타손 시클로텍스트린, 디히드로 텍사메타손, 옥소 텍사메타손, 프로피오닐옥시 텍사메타손, 텍사메타손 갈락토다이, 텍사메타손 이소니코티네이트, 텍사메타손 인산수소나트륨, 텍사메타손 알데하이드, 텍사메타손 피블레이트, 텍사메타손 트리데실레이트, 텍사메타손 크로토네이트, 텍사메타손 메탄술포네이트, 텍사메타손 부틸아세테이트, 데히드로 텍사메타손, 텍사메타손 이소티오시아나토에틸)티오에테르, 텍사메타손 브로모아세테이트, 텍사메타손 헤미글루타레이트, 데옥시 텍사메타손, 텍사메타손 클로람부실레이트, 텍사메타손 멜팔라네이트, 포르밀옥시 텍사메타손, 텍사메타손 부티레이트, 텍사메타손 라우레이트, 텍사메타손 아세테이트, 및 텍사메타손 형태를 함유하는 임의의 조합 치료로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.
- [0615] 209. 진술 208에 있어서, 상기 텍사메타손은 텍사메타손 소듐 포스페이트인 방법.
- [0616] *글루코코르티코이드 용량*
- [0617] 210. 진술 201 내지 209 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 다음과 동등한 용량으로 투여되고:
- [0618] i) 텍사메타손 염기의 적어도 6-12 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
- [0619] ii) 텍사메타손 염기의 적어도 6 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
- [0620] iii) 텍사메타손 염기의 적어도 12 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
- [0621] iv) 텍사메타손 염기의 적어도 15 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
- [0622] v) 텍사메타손 염기의 적어도 18 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
- [0623] vi) 텍사메타손 염기의 적어도 24 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);

- [0624] vii) 텍사메타손 염기의 15 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
- [0625] viii) 텍사메타손 염기의 24 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
- [0626] ix) 텍사메타손 염기의 30 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
- [0627] x) 텍사메타손 염기의 45 mg/kg 인간 등가 용량 (HED); 또는
- [0628] xi) 텍사메타손 염기의 인간 등가 용량 (HED)은 mg/kg 값 범위에서 mg/kg 값을 취하고, 상기 범위는 상기 부분 i) 내지 x)에 제시된 mg/kg 값 중 2개에 의해 제한되는 방법.
- [0629] 211. 진술 201 내지 210 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 단일 급성 용량으로, 또는 약 72시간에 걸쳐 주어진 총 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0630] 212. 진술 201 내지 211 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 1회 이상의 추가 용량의 글루코코르티코이드를 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0631] 213. 진술 212에 있어서, 상기 1회 이상의 추가 용량은 다음과 같이 투여되는 방법:
- [0632] viii) 선행 글루코코르티코이드 투여 후 24시간 내지 120시간;
- [0633] ix) 선행 글루코코르티코이드 투여 후 24시간 내지 48시간;
- [0634] x) 선행 글루코코르티코이드 투여 후 72시간 내지 120시간;
- [0635] xi) 첫 번째 글루코코르티코이드 투여 후 24, 48, 72, 96, 120, 144, 또는 168시간마다;
- [0636] xii) 첫 번째 글루코코르티코이드 투여 후 2주마다 1회;
- [0637] xiii) 첫 번째 글루코코르티코이드 투여 후 매월 1회; 또는
- [0638] xiv) 첫 번째 글루코코르티코이드 투여 후 매주 2회.
- [0639] *T 세포 활성화*
- [0640] 214. 진술 201 내지 213 중 어느 하나에 있어서, 대상체에게 T 세포 활성화제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0641] 215. 진술 214에 있어서, 상기 T 세포 활성화제는 T 세포 활성화 항체인 방법.
- [0642] 216. 진술 214 내지 215 중 어느 하나에 있어서, 상기 T 세포 활성화제는 글루코코르티코이드의 투여 후 48시간 이내 또는 약 48시간 내에 투여되는 것인 방법.
- [0643] *대상체*
- [0644] 217. 진술 201 내지 216 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 포유동물이고, 바람직하게 상기 대상체는 인간인 방법.
- [0645] 218. 진술 201 내지 217 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체가 암, 자가면역 질환, 또는 감염성 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환을 갖거나, 가질 것으로 의심되거나, 또는 진단된 적이 있는 방법.
- [0646] 219. 진술 218에 있어서, 상기 암이 고형 종양 암인 방법.
- [0647] 220. 진술 218에 있어서, 상기 암이 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법: 편평세포암 (예를 들어 상피편평세포암); 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 선암종 및 폐의 편평암종을 포함하는 폐암; 복막암; 간세포암; 위장관암을 포함하는, 위 또는 복부암; 췌장암; 교모세포종; 자궁경부암; 난소암; 간암; 방광암; 간종양; 유방암; 대장암; 직장암; 결장직장암; 자궁내막암 또는 자궁암; 침샘암종; 신장 또는 신장암; 전립선암; 외음부암; 갑상선암; 간암종; 항문암종; 음경암종; 및 두경부암.
- [0648] 221. 진술 218에 있어서, 상기 암이 림프종, 바람직하게는 B 세포 림프종, T 세포 림프종, 또는 비호지킨 림프종인 방법.
- [0649] 222. 진술 218 내지 221 중 어느 하나에 있어서, 상기 T 세포가 종양 침윤을 통해 암을 치료하는 방법.
- [0650] 223. 진술 222에 있어서, 상기 T 세포가 면역 활성화 사이토카인의 방출을 통해 암을 치료하는 방법.

- [0651] 224. 진술 222 내지 223 중 어느 하나에 있어서, 상기 T 세포가 종양 내로의 다른 면역 세포의 침윤을 촉진하는 방법.
- [0652] 225. 진술 222 내지 224 중 어느 하나에 있어서, 상기 T 세포가 세포자멸사를 유도함으로써 암세포를 직접 사멸시키는 방법.
- [0653] 226. 진술 222 내지 225 중 어느 하나에 있어서, 상기 T 세포가 종양 괴사를 유발하는 방법.
- [0654] 227. 진술 218에 있어서, 상기 자가면역 질환이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법: 다발성 경화증, 전신 경화증, 근위축성 측삭 경화증, 제1형 진성 당뇨병 (T1D), 경피증, 천포창, 및 루푸스.
- [0655] 228. 진술 218에 있어서, 상기 자가면역 질환이 1형 진성 당뇨병 (T1D)인 방법.
- [0656] 229. 진술 218에 있어서, 상기 감염성 질환이 HIV 및 헤르페스, 간염, 인유두종 바이러스, 또는 COVID-19와 같은 코로나바이러스 감염으로 인한 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.
- [0657] 230. 진술 218에 있어서, 상기 감염성 질환은:
- [0658] i) HIV; 또는
- [0659] ii) COVID-19인 방법.
- [0660] *단리/확장 단계*
- [0661] 231. 진술 201 내지 230 중 어느 하나에 있어서, 대상체로부터 또는 대상체로부터 유래된 샘플로부터 T 세포의 집단을 단리하는 단계를 추가로 포함하고,
- [0662] 선택적으로 상기 단리 단계가 하기에 수행되는 방법:
- [0663] i) 글루코코르티코이드 투여 후 적어도 48시간;
- [0664] ii) 글루코코르티코이드 투여 후 48시간 내지 13일; 또는
- [0665] iii) 글루코코르티코이드 투여 후 6시간 내지 48시간.
- [0666] 232. 진술 231에 있어서, 상기 샘플이 혈액, 혈장, 종양 생검 또는 외과적으로 제거된 종양, 골수, 간, 및 지방 또는 지방 조직으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.
- [0667] 233. 진술 231 또는 232에 있어서, 단리된 T 세포를 확장하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0668] 234. 진술 231 내지 233 중 어느 하나에 있어서, T 세포 활성화제로 단리된 T 세포를 활성화하는 단계를 추가로 포함하고
- [0669] 선택적으로 상기 T 세포 활성화제는 T 세포 활성화 항체인 방법.
- [0670] *단리된 T 세포의 형질감염*
- [0671] 235. 진술 231 내지 234 중 어느 하나에 있어서, 단백질을 암호화하는 핵산을 단리된 T 세포 내로 도입하는 단계, 및 상기 단백질의 발현을 촉진하는 조건하에 세포를 배양하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0672] 236. 진술 235에 있어서, 상기 단백질은 T-세포 수용체 (TCR), 키메라 항체 수용체 (CAR), 스플릿, 유니버설 및 프로그램 가능한 CAR (SUPRA-CAR) 중 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.
- [0673] 237. 진술 236에 있어서, 상기 CAR 및/또는 TCR은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함하는 것인 방법: CD19, CD20, CD22, GD2, CD133, EGFR, GPC3, CEA, MUC1, 메소텔린, IL-13R, PSMA, ROR1, CAIX, Her2.
- [0674] 238. 진술 235 내지 237 중 어느 하나에 있어서, T 세포를 확장하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0675] 239. 진술 235 내지 238 중 어느 하나에 있어서, T 세포 활성화제로 T 세포를 활성화하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0676] *단리된 T 세포의 투여*
- [0677] 240. 대상체에서 암, 자가면역 질환, 또는 감염성 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 대상체에게 치료적 유효 용량의 진술 231 내지 239 중 어느 하나에 따라 단리된 T 세포, 진술 408 내지 413 중 어느 하나의 단리된

T 세포, 또는 진술 414의 세포 집단을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

- [0678] 241. 진술 240에 있어서, 상기 단리된 T 세포가 투여되는 대상체는 T 세포가 단리된 대상체와 동일한 대상체인 방법.
- [0679] 242. 진술 240에 있어서, 상기 단리된 T 세포가 투여되는 대상체는 T 세포가 단리된 대상체와 상이한 대상체인 방법.
- [0680] 243. 진술 240 내지 242 중 어느 하나에 있어서, 상기 T 세포가 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 방법에 의해 대상체에게 투여되는 방법: 정맥 내 주사, 복강 내 주사, 림프 내 주사, 척추강 내 주사, 뇌척수액 (CSF) 내 주사, 종양 내 직접 주사, 및 고형 종양 위 또는 근처에 췌.
- [0681] *의학적 용도*
- [0682] 244. 진술 201 내지 243 중 어느 하나에 따른 방법에 사용하기 위한 글루코코르티코이드.
- [0683] 245. 진술 201 내지 243 중 어느 하나에 따른 방법에 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 글루코코르티코이드의 용도.
- [0684] 246. T 세포의 집단을 유도하기 위한 텍사메타손의 용도로서, 상기 T 세포의 집단은 진술 201 내지 243 중 어느 하나에 따른 방법에 의해 유도된 것인 용도.
- [0685] *AVM-T 세포 유래 iPSC*
- [0686] 247. 유도 만능 줄기 세포 (iPSC)를 생산하는 방법으로서, 상기 방법은 iPSC를 생산하기 위해 진술 231 내지 233 중 어느 하나에 따른 방법으로 단리된 T 세포를 재프로그래밍하는 것을 포함하는 방법.
- [0687] 248. 진술 247에 있어서, 상기 재프로그래밍은 Oct3/4, Klf4, Sox2, 및 C-myc를 암호화하는 하나 이상의 발현 카세트를 T 세포 내로 도입하는 단계를 포함하는 방법.
- [0688] 249. 진술 247에 있어서, 상기 재프로그래밍은 Oct3/4, KLF4, Sox2, 및 c-myc암호화 mRNA를 T 세포 내로 도입하는 단계를 포함하는 방법.
- [0689] 250. 진술 248 또는 249에 있어서, 상기 재프로그래밍은 Sox1, Sox3, Sox15, Klf1, Klf2, Klf5, L-myc, N-myc, Nanog, 및/또는 LIN28 중 하나 이상을 암호화하는 하나 이상의 발현 카세트를 T 세포 내로 도입하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0690] 251. 진술 248 또는 249에 있어서, 상기 재프로그래밍은 Sox1, Sox3, Sox15, Klf1, Klf2, Klf5, L-myc, N-myc, Nanog, 및/또는 LIN28 암호화 mRNA 중 하나 이상을 T 세포 내로 도입하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0691] 252. 진술 247 내지 251 중 어느 하나에 있어서, iPSC의 분화를 유도하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0692] 253. 진술 252에 있어서, 상기 iPSC는 T 세포로 분화되는 방법.
- [0693] 254. T 세포의 집단을 생산하는 방법으로서, 상기 방법은 진술 247 내지 251 중 어느 하나에 따른 방법에 의해 생산된 iPSC를 NKT 세포 계통으로 분화시키는 것을 포함하는 방법.
- [0694] *AVM-T 세포 및 AVM-수지상 세포*
- [0695] 255. 진술 201 내지 230 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제는 또한 대상체에서 NKT 세포의 집단을 유도하고,
- [0696] 선택적으로 상기 NKT 세포는 진술 102 내지 108 중 어느 하나에 정의되는 방법.
- [0697] 256. 진술 201 내지 230 또는 255 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제는 또한 대상체에서 수지상 세포의 집단을 활성화하고,
- [0698] 선택적으로 상기 수지상 세포는 진술 302 내지 304 중 어느 하나에 정의되는 방법.
- [0699] - - -
- [0700] *AVM-수지상 세포*
- [0701] 301. 활성화된 수지상 세포의 집단을 생산하는 방법으로서, 상기 방법은 대상체에게 텍사메타손 염기의 대략 적어도 6 mg/kg 인간 등가 용량 (HED)과 동등한 용량으로 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조

절제를 투여하는 단계를 포함하고,

- [0702] 상기 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제 또는 ICAM3 조절제는 대상체에서 수지상 세포의 집단을 유도하는 방법.
- [0703] *수지상 세포 마커 발현*
- [0704] 302. 진술 301에 있어서, 상기 수지상 세포의 집단은 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 세포가 CD11b를 발현하는 것을 특징으로 하는 방법.
- [0705] 303. 진술 301 내지 302 중 어느 하나에 있어서, 상기 수지상 세포는 CD11b+/매우 밝음이고,
- [0706] 선택적으로, 상기 발현 수준은 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제와 접촉하지 않은, 공통 공급원으로부터 유래된 참조 수지상 세포의 집단에서 평균 발현 수준에 비해 결정되는 것인 방법.
- [0707] 304. 진술 302 내지 303 중 어느 하나에 있어서, 상기 발현은 유세포분석에 의해 측정되고, 선택적으로 상기 유세포분석이 분원에 기술된 장비, 시약 및/또는 조건 (단독 또는 조합으로 취함)을 사용하여 수행되는 것인 방법.
- [0708] *글루코코르티코이드*
- [0709] 305. 진술 301 내지 304 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제는 글루코코르티코이드이고, 선택적으로 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손, 히드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니손, 프레드니솔론, 프레드닐리덴, 코르티손, 부데소니드, 베타메타손, 플루메타손 및 베클로메타손으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.
- [0710] 306. 진술 305에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손, 베타메타손, 및 메틸프레드니솔론으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 바람직하게는 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손 또는 베타메타손인 방법.
- [0711] 307. 진술 305 내지 306 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손 염기, 텍사메타손 소듐 포스페이트, 텍사메타손 헤미숙시네이트, 텍사메타손 나트륨 숙시네이트, 텍사메타손 숙시네이트, 텍사메타손 이소니코티네이트, 텍사메타손-21-아세테이트, 텍사메타손 포스페이트, 텍사메타손-21-포스페이트, 텍사메타손 테뷰테이트, 텍사메타손-17-발레레이트, 텍사메타손 아세테이트 일수화물, 텍사메타손 피발레이트, 텍사메타손 팔미테이트, 텍사메타손-21-팔미테이트, 텍사메타손 디프로피오네이트, 텍사메타손 프로피오네이트, 텍사메타손 아세테이트 무수물, 텍사메타손-21-페닐프로피오네이트, 텍사메타손-21-셀포벤조에이트, 텍사메타손 헤모-셀페이트, 텍사메타손 셀페이트, 텍사메타손 벨록실, 텍사메타손산, 텍사메타손 아세푸레이트, 텍사메타손 카르복시미드, 텍사메타손 시페실레이트, 텍사메타손 21-포스페이트 이나트륨염, 텍사메타손 메실레이트, 텍사메타손 리놀레이트, 텍사메타손 글루코시드, 텍사메타손 글루쿠로니드, 텍사메타손 요오드아세테이트, 텍사메타손 옥세타논, 카르복시메틸티오-텍사메타손, 텍사메타손비스에톡심, 텍사메타손 에폭시드, 텍사메타손리놀레레이데이트, 텍사메타손 메틸오르쏘발레레이트, 텍사메타손 스페르민, 6-히드록시 텍사메타손, 텍사메타손 트리부틸아세테이트, 텍사메타손 아스파르트산, 텍사메타손 갈락토피라노스, 텍사메타손 염산염, 히드록시 텍사메타손, 카르복시 텍사메타손, 데스옥시 텍사메타손, 텍사메타손 부타존, 텍사메타손 시클로텍스트린, 디히드로 텍사메타손, 옥소 텍사메타손, 프로피오닐옥시 텍사메타손, 텍사메타손 갈락토다이, 텍사메타손 이소니코티네이트, 텍사메타손 인산수소나트륨, 텍사메타손 알데하이드, 텍사메타손 피블레이트, 텍사메타손 트리데실레이트, 텍사메타손 크로토네이트, 텍사메타손 메탄술포네이트, 텍사메타손 부틸아세테이트, 데히드로 텍사메타손, 텍사메타손 이소티오시 아나토에틸)티오에테르, 텍사메타손 브로모아세테이트, 텍사메타손 헤미글루타레이트, 데옥시 텍사메타손, 텍사메타손 클로람부실레이트, 텍사메타손 멜팔라네이트, 포르밀옥시 텍사메타손, 텍사메타손 부티레이트, 텍사메타손 라우레이트, 텍사메타손 아세테이트, 및 텍사메타손의 형태를 함유하는 임의의 조합 치료로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.
- [0712] 308. 진술 307에 있어서, 상기 텍사메타손은 텍사메타손 소듐 포스페이트인 방법.
- [0713] *글루코코르티코이드 용량*
- [0714] 309. 진술 301 내지 308 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 약 하기와 동등한 용량으로 투여되고:
- [0715] i) 텍사메타손 염기의 적어도 6-12 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);

- [0716] ii) 텍사메타손 염기의 적어도 6 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
- [0717] iii) 텍사메타손 염기의 적어도 12 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
- [0718] iv) 텍사메타손 염기의 적어도 15 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
- [0719] v) 텍사메타손 염기의 적어도 18 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
- [0720] vi) 텍사메타손 염기의 적어도 24 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
- [0721] vii) 텍사메타손 염기의 15 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
- [0722] viii) 텍사메타손 염기의 24 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
- [0723] ix) 텍사메타손 염기의 30 mg/kg 인간 등가 용량 (HED);
- [0724] x) 텍사메타손 염기의 45 mg/kg 인간 등가 용량 (HED); 또는
- [0725] xi) 텍사메타손 염기의 인간 등가 용량 (HED)은 mg/kg 값 범위에서 mg/kg 값을 취하고, 상기 범위는 상기 부분 i) 내지 x)에 제시된 mg/kg 값 중 2개에 의해 제한되는 방법.
- [0726] 310. 진술 301 내지 309 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 단일 급성 용량으로, 또는 약 72시간에 걸쳐 제공된 총 용량으로 투여되는 방법.
- [0727] 311. 진술 301 내지 310 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 1회 이상의 추가 용량의 글루코코르티코이드를 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0728] 312. 진술 311에 있어서, 상기 1회 이상의 추가 용량은 다음과 같이 투여되는 방법:
  - [0729] i) 선행 글루코코르티코이드 투여 후 24시간 내지 120시간;
  - [0730] ii) 선행 글루코코르티코이드 투여 후 24시간 내지 48시간;
  - [0731] iii) 선행 글루코코르티코이드 투여 후 72시간 내지 120시간;
  - [0732] iv) 첫 번째 글루코코르티코이드 투여 후 24, 48, 72, 96, 120, 144, 또는 168시간마다;
  - [0733] v) 첫 번째 글루코코르티코이드 투여 후 2주마다 1회;
  - [0734] vi) 첫 번째 글루코코르티코이드 투여 후 매월 1회; 또는
  - [0735] vii) 첫 번째 글루코코르티코이드 투여 후 매주 2회.
- [0736] *수지상 세포 활성화*
- [0737] 313. 진술 301 내지 312 중 어느 하나에 있어서, 대상체에게 수지상 세포 활성화제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0738] 314. 진술 313에 있어서, 상기 수지상 세포 활성화제는 글루코코르티코이드 투여 후 48시간 이내 또는 48시간 전후에 투여되는 방법.
- [0739] *대상체*
- [0740] 315. 진술 301 내지 314 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 포유동물이고, 바람직하게는 상기 대상체는 인간인 방법.
- [0741] 316. 진술 301 내지 315 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체가 암, 자가면역 질환 또는 감염성 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환을 갖거나, 가질 것으로 의심되거나, 또는 진단된 적이 있는 방법.
- [0742] 317. 진술 316에 있어서, 상기 암이 고형 종양 암인 방법.
- [0743] 318. 진술 316에 있어서, 상기 암이 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법: 편평세포암 (예를 들어 상피편평세포암); 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 선암종 및 폐의 편평암종을 포함하는 폐암; 복막암; 간세포암; 위장관암을 포함하는 위 또는 복부암; 췌장암; 교모세포종; 자궁경부암; 난소암; 간암; 방광암; 간종양; 유방암; 대장암; 직장암; 결장직장암; 자궁내막암 또는 자궁암; 침샘암종; 신장 또는 신장암; 전립선암; 외음부암; 갑상선암; 간암종; 항문암종; 음경암종; 및 두경부암.

- [0744] 319. 진술 318에 있어서, 상기 암은 림프종, 바람직하게는 B 세포 림프종, T 세포 림프종, 또는 비호지킨 림프종인 방법.
- [0745] 320. 진술 317 내지 319 중 어느 하나에 있어서, 상기 수지상 세포가 종양 침윤을 통해 암을 치료하는 방법.
- [0746] 321. 진술 320에 있어서, 상기 수지상 세포가 면역 활성화 사이토카인의 방출을 통해 암을 치료하는 방법.
- [0747] 322. 진술 320 내지 321 중 어느 하나에 있어서, 상기 수지상 세포가 T 세포와 같은 다른 면역 세포의 종양 내로의 침윤을 촉진하는 방법.
- [0748] 323. 진술 320 내지 322 중 어느 하나에 있어서, 상기 수지상 세포가 종양 괴사를 촉진하는 방법.
- [0749] 324. 진술 316에 있어서, 상기 자가면역 질환이 다발성 경화증, 전신 경화증, 근위축성 측삭 경화증, 제1형 진성 당뇨병 (T1D), 경피증, 천포창, 및 루푸스로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.
- [0750] 325. 진술 316에 있어서, 상기 자가면역 질환이 1형 진성 당뇨병 (T1D)인 방법.
- [0751] 326. 진술 316에 있어서, 상기 감염성 질환이 HIV 및 헤르페스, 간염, 인유두종 바이러스, 또는 COVID-19와 같은 코로나바이러스 감염으로 인한 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.
- [0752] 327. 진술 316에 있어서, 상기 감염성 질환이:
- [0753] i) HIV; 또는
- [0754] ii) COVID-19인 방법.
- [0755] 단리/확장 단계
- [0756] 328. 진술 301 내지 327 중 어느 하나에 있어서, 대상체로부터 또는 대상체로부터 유래된 샘플로부터 수지상 세포의 집단을 단리하는 단계를 추가로 포함하고,
- [0757] 선택적으로 상기 단리 단계가 다음에 수행되는 방법:
- [0758] iv) 글루코코르티코이드 투여 후 적어도 48시간;
- [0759] v) 글루코코르티코이드 투여 후 48시간 내지 13일; 또는
- [0760] vi) 글루코코르티코이드 투여 후 6시간 내지 48시간.
- [0761] 329. 진술 328에 있어서, 상기 샘플이 혈액, 혈장, 종양 생검 또는 외과적으로 제거된 종양, 골수, 간, 및 지방 또는 지방 조직으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.
- [0762] 330. 진술 328 또는 329에 있어서, 단리된 수지상 세포를 확장시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0763] 331. 진술 328 내지 330 중 어느 하나에 있어서, 수지상 세포 활성화제로 단리된 수지상 세포를 확장시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0764] 단리된 수지상 세포의 형질감염
- [0765] 332. 진술 328 내지 331 중 어느 하나에 있어서, 단백질을 암호화하는 핵산을 단리된 수지상 세포 내로 도입하는 단계, 및 상기 단백질의 발현을 촉진하는 조건하에 세포를 배양하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0766] 333. 진술 332에 있어서, 상기 단백질은 T-세포 수용체 (TCR), 키메라 항체 수용체 (CAR), 스플릿, 유니버설 및 프로그램 가능한 CAR (SUPRA-CAR) 중 하나 이상으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.
- [0767] 334. 진술 333에 있어서, 상기 CAR 및/또는 TCR은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함하는 것인 방법: CD19, CD20, CD22, GD2, CD133, EGFR, GPC3, CEA, MUC1, 메소텔린, IL-13R, PSMA, ROR1, CAIX, Her2.
- [0768] 335. 진술 332 내지 334 중 어느 하나에 있어서, 수지상 세포를 확장하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0769] 336. 진술 332 내지 335 중 어느 하나에 있어서, 수지상 세포 활성화제로 수지상 세포를 활성화하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0770] 단리된 수지상 세포의 투여

- [0771] 337. 대상체에서 암, 자가면역 질환, 또는 감염성 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 대상체에게 치료적 유효 용량의 진술 328 내지 336 중 어느 하나에 따라 단리된 수지상 세포, 진술 415 내지 420 중 어느 하나의 단리된 수지상 세포, 또는 진술 421의 세포 집단을 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0772] 338. 진술 337에 있어서, 상기 단리된 수지상 세포가 투여되는 대상체가 수지상 세포가 단리된 대상체와 동일한 대상체인 방법.
- [0773] 339. 진술 337에 있어서, 상기 단리된 수지상 세포가 투여되는 대상체가 수지상 세포가 단리된 대상체와 상이한 대상체인 방법.
- [0774] 340. 진술 337 내지 339 중 어느 하나에 있어서, 상기 수지상 세포는 대상체에게 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 방법에 의해 투여되는 방법: 정맥 내 주사, 복강 내 주사, 림프 내 주사, 척추강 내 주사, 뇌척수액 (CSF) 내 주사, 종양 내 직접 주사, 및 고형 종양 위 또는 근처에 젤.
- [0775] *의학적 용도*
- [0776] 341. 진술 301 내지 340 중 어느 하나에 따른 방법에 사용하기 위한 글루코코르티코이드.
- [0777] 342. 진술 301 내지 340 중 어느 하나에 따른 방법에 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 글루코코르티코이드의 용도.
- [0778] 343. 수지상 세포의 집단을 유도하기 위한 텍사메타손의 용도로서, 상기 수지상 세포의 집단은 진술 301 내지 340 중 어느 하나에 따른 방법에 의해 유도된 것인 용도.
- [0779] *AVM-수지상 세포 유래된 iPSC*
- [0780] 344. 유도 다능 줄기 세포 (iPSC)를 생산하는 방법으로서, 상기 방법은 iPSC를 생산하기 위해 진술 328 내지 330 중 어느 하나에 따른 방법에 의해 단리된 수지상 세포를 재프로그래밍하는 것을 포함하는 방법.
- [0781] 345. 진술 344에 있어서, 상기 재프로그래밍은 Oct3/4, Klf4, Sox2, 및 C-myc를 암호화하는 하나 이상의 발현 카세트를 수지상 세포 내로 도입하는 것을 포함하는 방법.
- [0782] 346. 진술 344에 있어서, 상기 재프로그래밍은 Oct3/4, KLF4, Sox2, 및 c-myc 암호화 mRNA를 수지상 세포 내로 도입하는 것을 포함하는 방법.
- [0783] 347. 진술 345 또는 346에 있어서, 상기 재프로그래밍은 Sox1, Sox3, Sox15, Klf1, Klf2, Klf5, L-myc, N-myc, Nanog, 및/또는 LIN28 중 하나 이상을 암호화하는 하나 이상의 발현 카세트를 수지상 세포 내로 도입하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0784] 348. 진술 345 또는 346에 있어서, 상기 재프로그래밍은 Sox1, Sox3, Sox15, Klf1, Klf2, Klf5, L-myc, N-myc, Nanog, 및/또는 LIN28 암호화 mRNA 중 하나 이상을 수지상 세포 내로 도입하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0785] 349. 진술 344 내지 348 중 어느 하나에 있어서, iPSC의 분화를 유도하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0786] 350. 진술 349에 있어서, 상기 iPSC가 수지상 세포로 분화되는 것인 방법.
- [0787] 351. 수지상 세포의 집단을 생산하는 방법으로서, 상기 방법은 진술 344 내지 348 중 어느 하나에 따른 방법에 의해 생산된 iPSC를 수지상 세포 계통으로 분화시키는 것을 포함하는 방법.
- [0788] *AVM-T 세포 및 AVM-수지상 세포*
- [0789] 352. 진술 301 내지 327 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제는 또한 대상체에서 NKT 세포의 집단을 유도하고,
- [0790] 선택적으로 상기 NKT 세포는 진술 102 내지 108 중 어느 하나에 의해 정의된 바와 같은 방법.
- [0791] 353. 진술 301 내지 327 또는 352 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제는 또한 대상체에서 T 세포의 집단을 활성화하고,
- [0792] 선택적으로 상기 T 세포는 진술 202 내지 205 중 어느 하나에 의해 정의된 바와 같은 방법.
- [0793] - - -
- [0794] 401. 진술 101 내지 159 중 어느 하나에 따른 방법에 의해 생산된 단리된 자연 살해 T 세포 (NKT 세포) 또는 자

연 살해 T 세포 (NKT 세포)의 집단.

- [0795] 402. 단리된 자연 살해 T 세포 (NKT 세포)로서, 상기 세포는 CD3를 발현하고, 그리고
- [0796] i) CD4, CD8, CD45, CD49b, CD56, CD62L, NK1.1, Ly6G, Sca1, 및/또는 TCR 감마/델타를 발현하고/하거나;
- [0797] ii) C-kit, B220, FoxP3, 및/또는 TCR 알파/베타를 발현하지 않는 것을 특징으로 하는 단리된 NKT 세포.
- [0798] 403. 진술 402에 있어서, 상기 NKT 세포 또는 그의 전구체가 대상체로부터 단리되었고, 상기 NKT 세포 또는 NKT 세포의 단리 전 생체 내 또는 단리 후 시험관 내에서 고용량 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제와 접촉하고, 상기 CD3 발현 수준이 GR 조절제와 접촉되지 않은 대상체로부터의 참조 NKT 세포 집단에서 CD3 발현의 평균 수준보다 적어도 2배 더 높은 단리된 NKT 세포.
- [0799] 404. 진술 403에 있어서, 상기 단리된 NKT 세포 및 상기 참조 NKT 세포 집단의 CD3 발현 수준이 유세포 분석에 의해 측정되는 것인 단리된 NKT 세포.
- [0800] 405. 진술 404에 있어서, 상기 유세포 분석이 본원에 기재된 장비, 시약 및/또는 조건 (단리 또는 조합으로 취함)을 사용하여 수행되는 것인 단리된 NKT 세포.
- [0801] 406. 진술 403 내지 405 중 어느 하나에 있어서, 상기 단리된 NKT 세포의 CD3 발현 수준은 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제와 접촉되지 않은 대상체로부터의 참조 NKT 세포의 집단에서 CD3 발현의 평균 수준보다 적어도 3배, 적어도 4배, 또는 적어도 5배 더 높은 단리된 NKT 세포.
- [0802] 407. 자연 살해 T 세포 (NKT 세포)의 단리된 집단으로서, 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 세포가:
- [0803] i) CD3, CD4, CD8, CD45, CD49b, CD56, CD62L, NK1.1, Ly6G, Sca1, 및/또는 TCR 감마/델타를 발현하고/하거나;
- [0804] ii) C-kit, B220, FoxP3, 및/또는 TCR 알파/베타를 발현하지 않는 것을 특징으로 하는 NKT 세포의 단리된 집단.
- [0805] - - -
- [0806] 408. 진술 201 내지 254 중 어느 하나에 따른 방법에 의해 생산된 단리된 T 세포 또는 T 세포의 집단.
- [0807] 409. 단리된 T 세포로서, 상기 세포는 CD3를 발현하고,
- [0808] i) CD4, CD45, 및/또는 CD49b를 발현하고/하거나
- [0809] ii) CD8을 발현하지 않고;
- [0810] 선택적으로 상기 세포가 TCR 감마/델타를 발현하는 것을 특징으로 하는 단리된 T 세포.
- [0811] 410. 진술 409에 있어서, 상기 T 세포 또는 그의 전구체가 대상체로부터 단리되었고, 상기 T 세포 또는 T 세포의 전구체가 생체 내 단리 전 또는 시험관 내 단리 고용량 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제와 접촉하고, 여기서 CD3 발현 수준은 적어도 GR 조절제와 접촉되지 않은 대상체로부터의 참조 T 세포 집단에서 CD3 발현의 평균 수준보다 적어도 2배 더 높은 단리된 T 세포.
- [0812] 411. 진술 410에 있어서, 상기 단리된 T 세포 및 상기 참조 T 세포의 집단의 CD3 발현 수준이 유세포 분석에 의해 측정되는 단리된 T 세포.
- [0813] 412. 진술 411에 있어서, 상기 유세포 분석이 본원에 기재된 장비, 시약 및/또는 조건 (단리 또는 조합으로 취함)을 사용하여 수행되는 것인 단리된 T 세포.
- [0814] 413. 진술 410 내지 412 중 어느 하나에 있어서, 상기 단리된 T 세포의 CD3 발현 수준이 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제와 접촉되지 않은 대상체로부터의 참조 T 세포의 상기 집단에서의 CD3 발현 평균 수준보다 적어도 3배, 적어도 4배, 또는 적어도 5배 더 높은 단리된 T 세포.
- [0815] 414. 단리된 T 세포의 집단으로서, 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 세포가
- [0816] i) CD3, CD4, CD45, 및/또는 CD49b를 발현하고/하거나;
- [0817] ii) CD8을 발현하지 않고;
- [0818] 여기서 CD3 발현 수준이 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제와 접촉되지 않은 대상체로부터의 참조 T 세포

집단에서의 CD3 발현 평균 수준보다 적어도 3배, 적어도 4배, 또는 적어도 5배 더 높고;

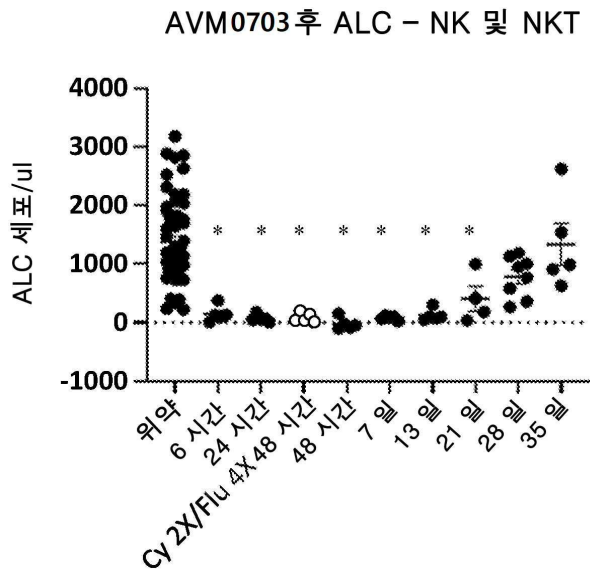
- [0819] 선택적으로 여기서 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 세포가 TCR 감마/델타를 발현하는 것을 특징으로 하는 단리된 T 세포.
- [0820] - - -
- [0821] 415. 진술 301 내지 351 중 어느 하나에 따른 방법에 의해 생산된 단리된 수지상 세포 또는 수지상 세포의 집단.
- [0822] 416. 단리된 수지상 세포로서, 상기 세포가 CD11b를 발현하는 것을 특징으로 하는 단리된 수지상 세포.
- [0823] 417. 진술 416에 있어서, 상기 수지상 세포 또는 이의 전구체가 대상체로부터 단리되고, 여기서 수지상 세포 또는 수지상 세포의 전구체가 생체 내 단리 전 또는 시험관 내 단리 후 고용량 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제와 접촉되고, 상기 CD11b 발현 수준이 GR 조절제와 접촉되지 않은 대상체로부터의 참조 수지상 세포의 집단에서의 CD11b 발현의 평균 수준보다 적어도 2배 더 높은 단리된 수지상 세포.
- [0824] 418. 진술 417에 있어서, 상기 단리된 수지상 세포 및 상기 참조 수지상 세포의 집단의 CD11b 발현 수준이 유세포 분석에 의해 측정되는 것인 단리된 수지상 세포.
- [0825] 419. 진술 418에 있어서, 상기 유세포 분석이 본원에 기재된 장비, 시약 및/또는 조건 (단리 또는 조합으로 취합)을 사용하여 수행되는 것인 단리된 수지상 세포.
- [0826] 420. 진술 417 내지 419 중 어느 하나에 있어서, 상기 단리된 수지상 세포의 CD11b 발현 수준이 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제와 접촉되지 않은 대상체로부터의 참조 수지상 세포의 집단에서의 CD11b 발현 평균 수준보다 적어도 3배, 적어도 4배, 또는 적어도 5배 더 높은 단리된 수지상 세포.
- [0827] 421. 단리된 수지상 세포의 집단으로서, 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 세포가 CD11b를 발현하고; 여기서 CD11b 발현이 세포 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제와 접촉되지 않은 대상체로부터의 참조 수지상 집단에서의 CD11b 발현의 평균 수준보다 수준이 적어도 3배, 적어도 4배, 또는 적어도 5배 더 높은 것을 특징으로 하는 단리된 수지상 세포의 집단.
- [0828] - - -
- [0829] 422. 대상체에서 암, 자가면역 질환, 또는 감염성 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 글루코코르티코이드로서, 상기 방법은 글루코코르티코이드를 대상체에게 텍사메타손 염기의 약 6 - 45 mg/kg 인간 등가 용량 (HED)과 동등한 용량으로 투여하는 것을 포함하고,
- [0830] 상기 글루코코르티코이드는 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 세포가:
- [0831] i) CD3, CD4, CD8, CD45, CD49b, CD56, CD62L, NK1.1, Ly6G, Sca1, 및/또는 TCR 감마/델타를 발현하고/하거나;
- [0832] ii) C-kit, B220, FoxP3, 및/또는 TCR 알파/베타를 발현하지 않는 것을 특징으로 하는 NKT 세포의 집단을 유도하는 글루코코르티코이드.
- [0833] 423. 대상체에서 암, 자가면역 질환, 또는 감염성 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 글루코코르티코이드로서, 상기 방법은 글루코코르티코이드를 대상체에게 텍사메타손 염기의 약 6 - 45 mg/kg 인간 등가 용량 (HED)과 동등한 용량으로 투여하는 것을 포함하고,
- [0834] 상기 글루코코르티코이드는 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 세포는 CD3를 발현하고, 여기서 CD3 발현 수준이 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제와 접촉되지 않은 대상체로부터의 참조 T 세포의 집단에서의 CD3 발현 평균 수준보다 적어도 3배, 적어도 4배, 또는 적어도 5배 더 높은 것을 특징으로 하는 T 세포의 집단을 유도하는 글루코코르티코이드.
- [0835] 424. 대상체에서 암, 자가면역 질환, 또는 감염성 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 글루코코르티코이드로서, 상기 방법은 글루코코르티코이드 대상체에게 텍사메타손 염기의 약 6 - 45 mg/kg 인간 등가 용량 (HED)과 동등한 용량으로 투여하는 것을 포함하고,
- [0836] 상기 글루코코르티코이드 적어도 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99 %의 세포는 CD11b를 발현하고; 여기서 CD11b 발현 수준이 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제와 접촉되지 않은 대상체로부터의 참조 수지상 세포 집단에서의 CD11b 발현 평균 수준보다 적어도 3배, 적어도 4배, 또는 적어도 5배 더 높은 것을 특징으로

하는 수지상 세포의 집단을 활성화하는 글루코코르티코이드.

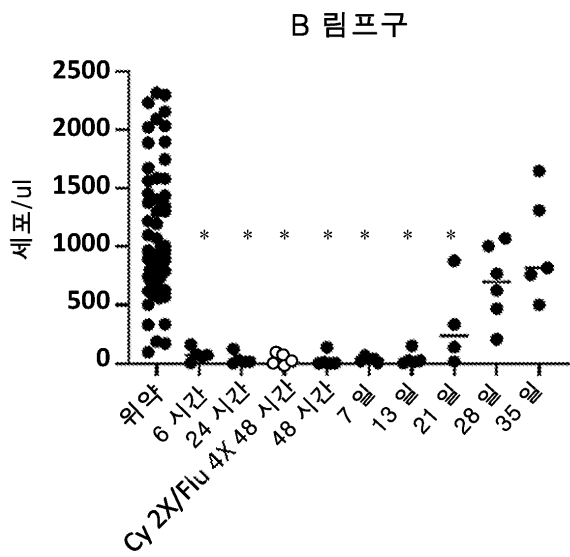
- [0837] 425. 대상체에서 암, 자가면역 질환, 또는 감염성 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 글루코코르티코이드로서, 상기 방법은 글루코코르티코이드를 대상체에게 텍사메타손 염기의 약 6 - 45 mg/kg 인간 등가 용량 (HED)과 동등한 용량으로 투여하는 것을 포함하고,
- [0838] 상기 글루코코르티코이드는:
- [0839] i) 진술 101 내지 159 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 자연 살해 T 세포 (NKT 세포)의 집단을 유도하고;
- [0840] ii) 진술 201 내지 254 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 T 세포의 집단을 유도하고/하거나;
- [0841] iii) 진술 301 내지 351 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 수지상 세포의 집단을 활성화하는 글루코코르티코이드.
- [0842] 426. 대상체에서 암, 자가면역 질환, 또는 감염성 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 하기의 치료적 유효 용량의:
- [0843] i) 진술 136 내지 144 중 어느 하나에 따라 단리된 NKT 세포, 진술 401 내지 406 중 어느 하나의 단리된 NKT 세포, 또는 진술 407의 세포 집단;
- [0844] ii) 대상체에게 진술 231 내지 239 중 어느 하나에 따라 단리된 T 세포, 진술 408 내지 413 중 어느 하나의 단리된 T 세포, 또는 진술 414의 세포 집단; 및/또는
- [0845] iii) 대상체에게 진술 328 내지 336 중 어느 하나에 따라 단리된 수지상 세포, 진술 415 내지 420 중 어느 하나의 단리된 수지상 세포, 또는 진술 421의 세포 집단을 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0846] - - -
- [0847] 501. 대상체에서 코로나바이러스 감염으로 인한 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제를 대상체에게 텍사메타손 염기의 대략 적어도 6 mg/kg 인간 등가 용량 (HED)과 동등한 용량으로 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0848] 502. 진술 501에 있어서, 상기 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제는 글루코코르티코이드인 방법.
- [0849] 503. 진술 501에 있어서, 상기 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제는 텍사메타손 또는 베타메타손인 방법.
- [0850] 504. 진술 501 내지 503 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드 수용체 조절제는 텍사메타손 염기의 대략 적어도 18 mg/kg 인간 등가 용량 (HED)과 동등한 용량으로 투여되는 방법.
- [0851] 505. 진술 501 내지 504 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드 수용체 조절제는 텍사메타손 염기의 약 18 mg/kg 내지 30 mg/kg 인간 등가 용량 (HED)과 동등한 용량으로 투여되는 방법.
- [0852] 506. 진술 501 내지 505 중 어느 하나에 있어서, 상기 질환이 COVID-19인 방법.
- [0853] 507. 진술 501 내지 506 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드 수용체 조절제는:
- [0854] i) 진술 101 내지 159 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 자연 살해 T 세포 (NKT 세포) 집단을 유도하고;
- [0855] ii) 진술 201 내지 254 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 T 세포의 집단을 유도하고/하거나;
- [0856] iii) 진술 301 내지 351 중 어느 하나에서 정의된 바와 같은 수지상 세포의 집단을 활성화하는 방법.
- [0857] 508. 진술 507에 있어서, 상기 NKT 세포는 코로나바이러스를 삼켜 사멸시키고/거나 다른 선천성 및 적응성 면역 세포를 활성화함으로써 질환을 치료하는 방법.
- [0858] 509. 진술 501 내지 508 중 어느 하나에 따른 방법에 사용하기 위한 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제.
- [0859] 510. 진술 501 내지 508 중 어느 하나에 따른 방법에 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 조절제의 용도.

도면

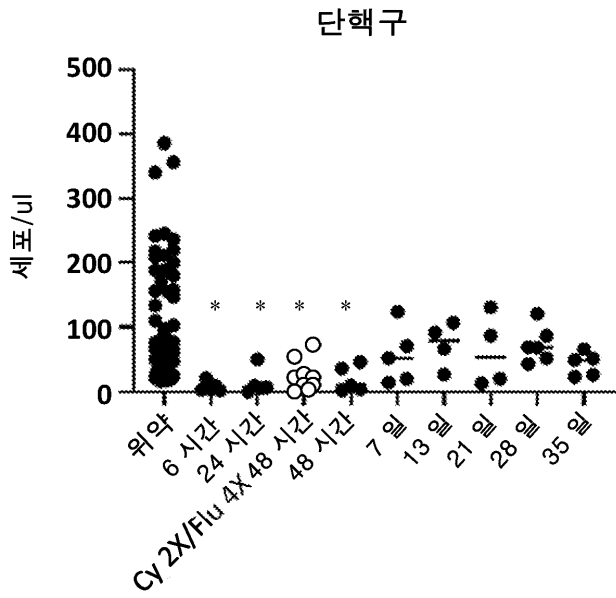
도면1



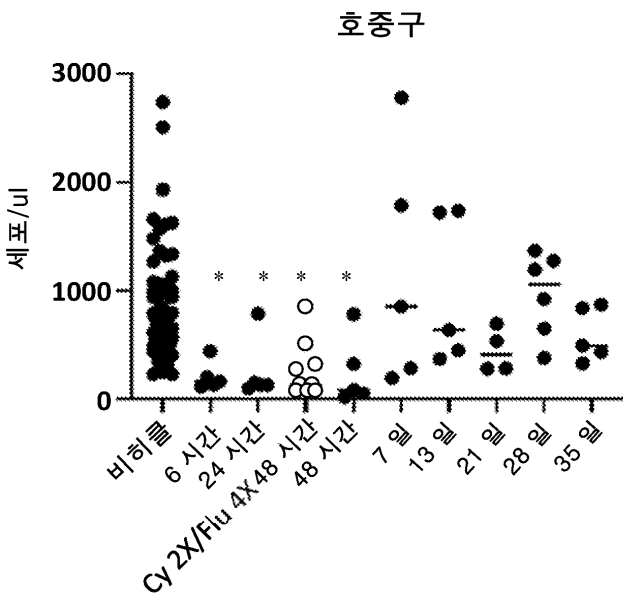
도면2



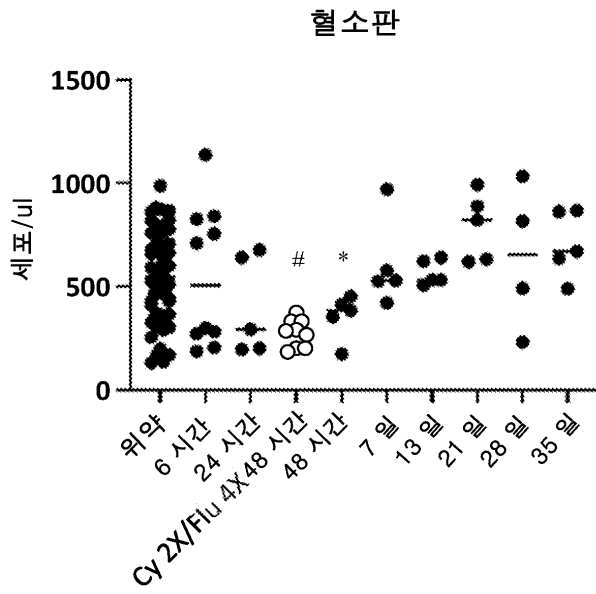
도면3



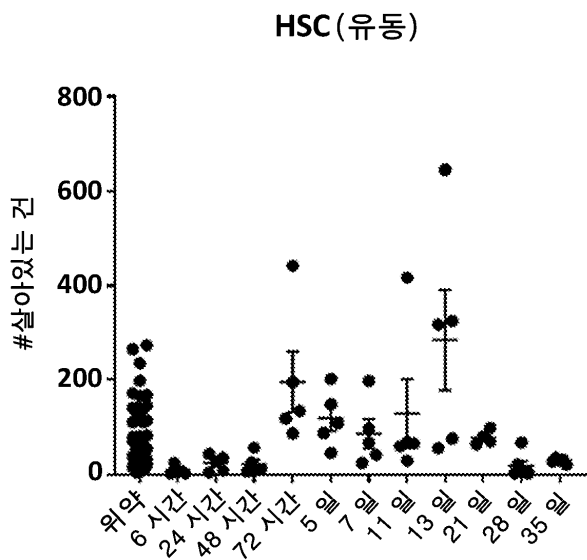
도면4



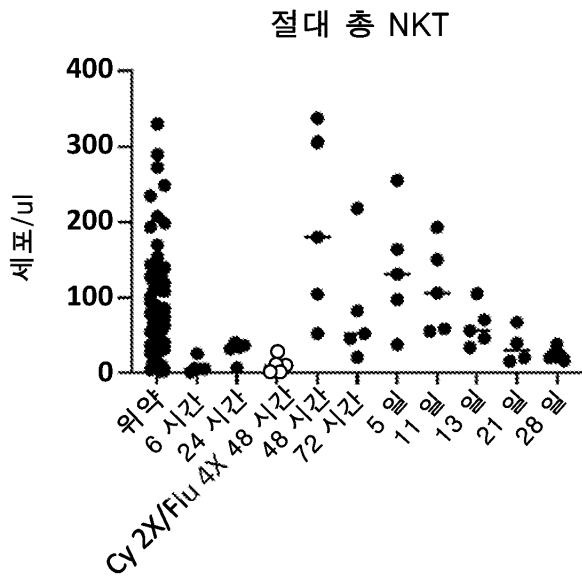
도면5



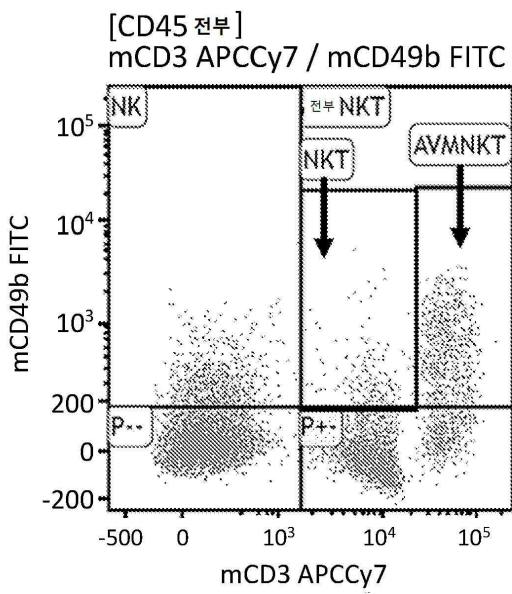
도면6



도면7

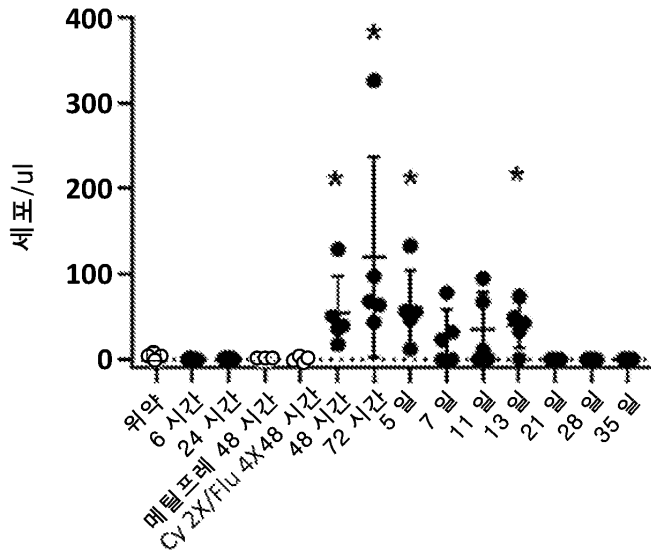


도면8

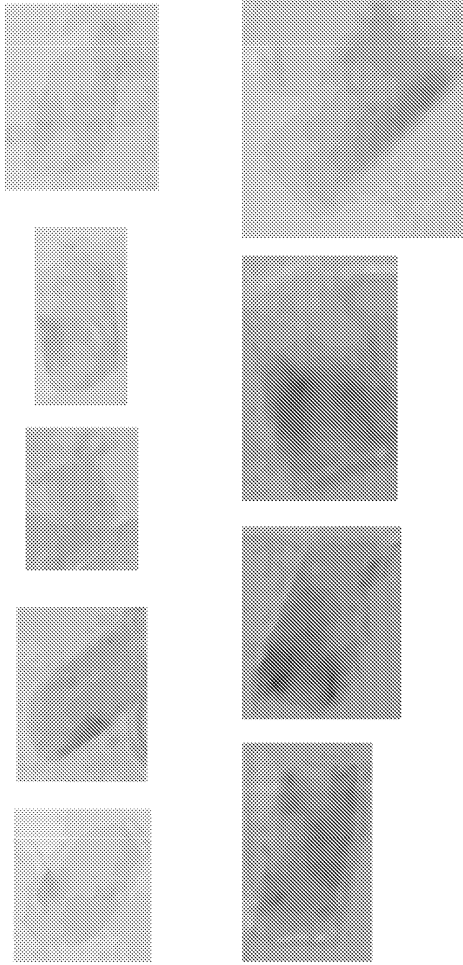


도면9

신규 CD3 매우 높음  
자연 살해 T 세포



도면10

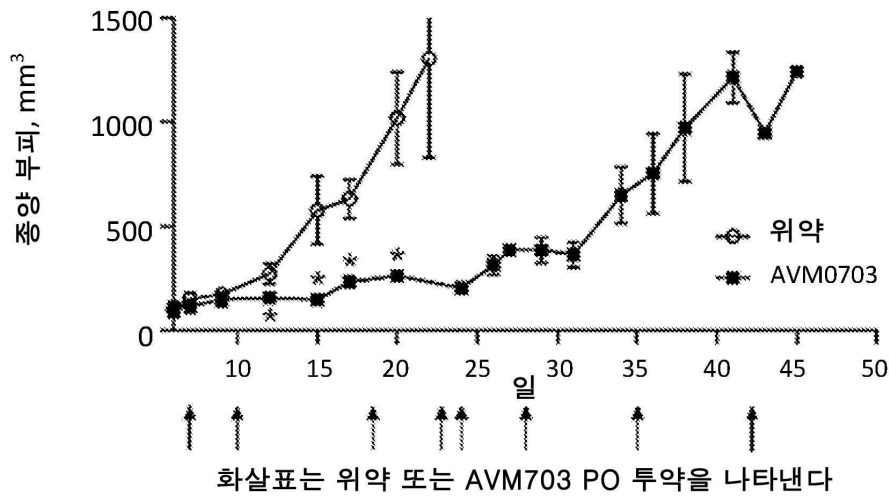


위약

AVM0703

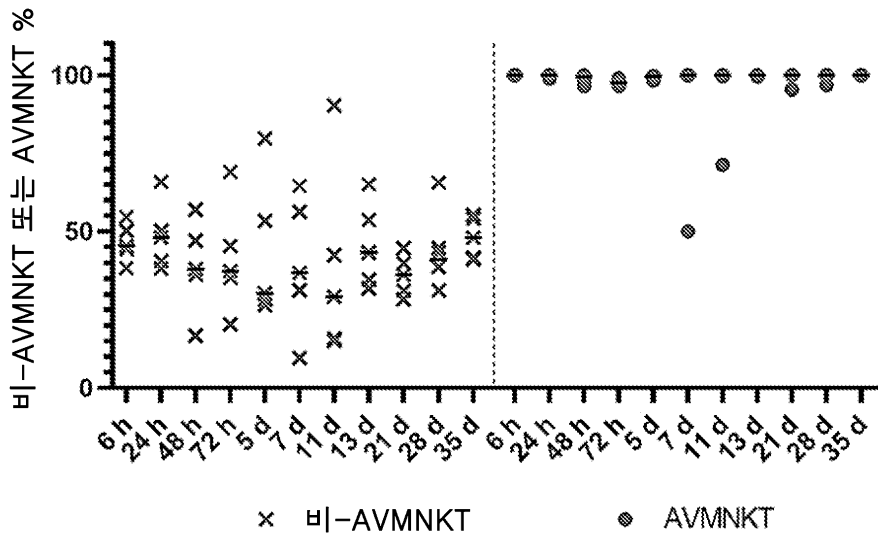
도면11

반복 AVM0703 (18.06 mg/kgHED DP)은  
마우스 A20 림프종 성장을 유의하게 지연시킨다

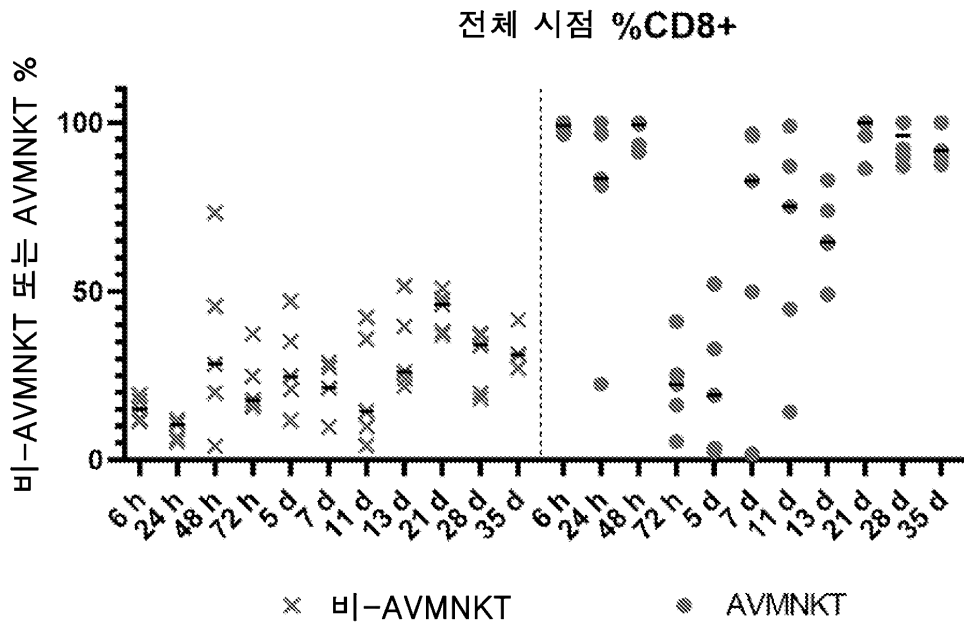


도면12

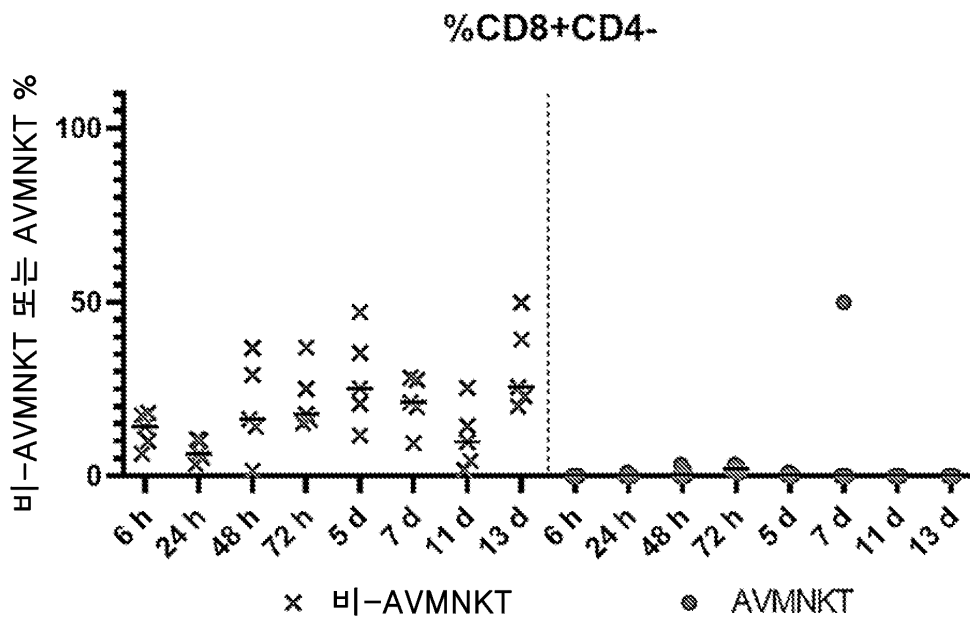
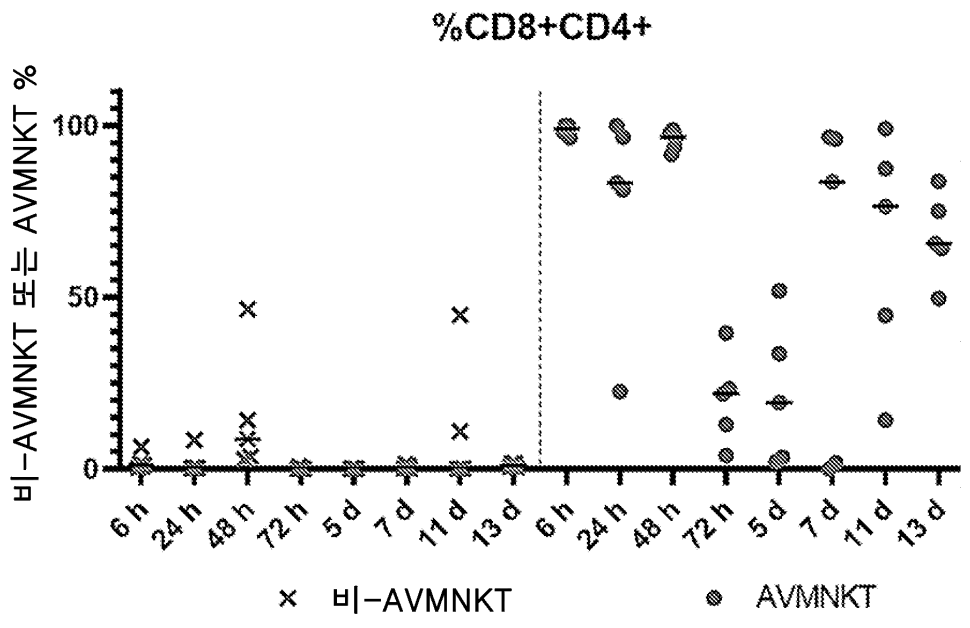
전체 시점 %CD4+



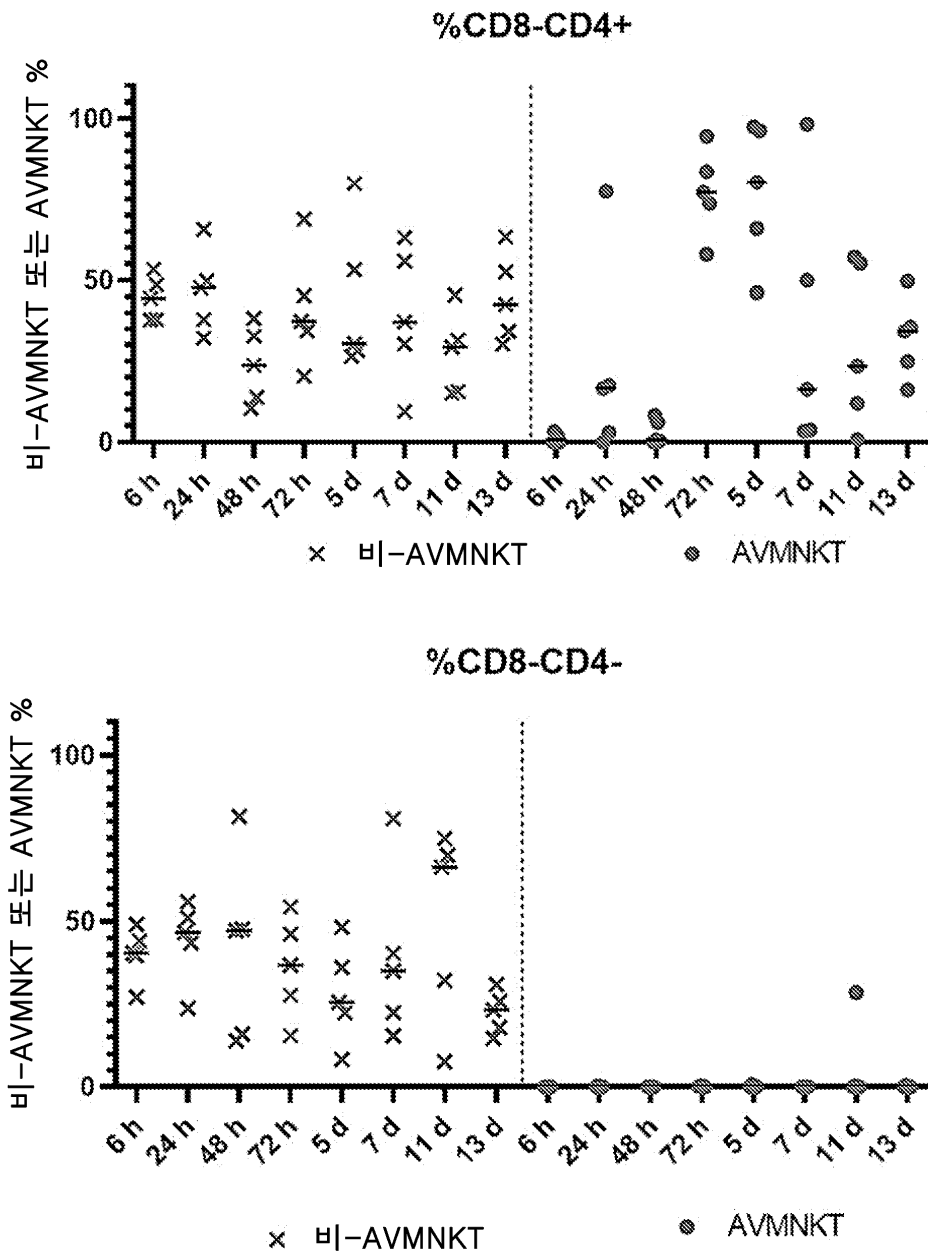
도면13



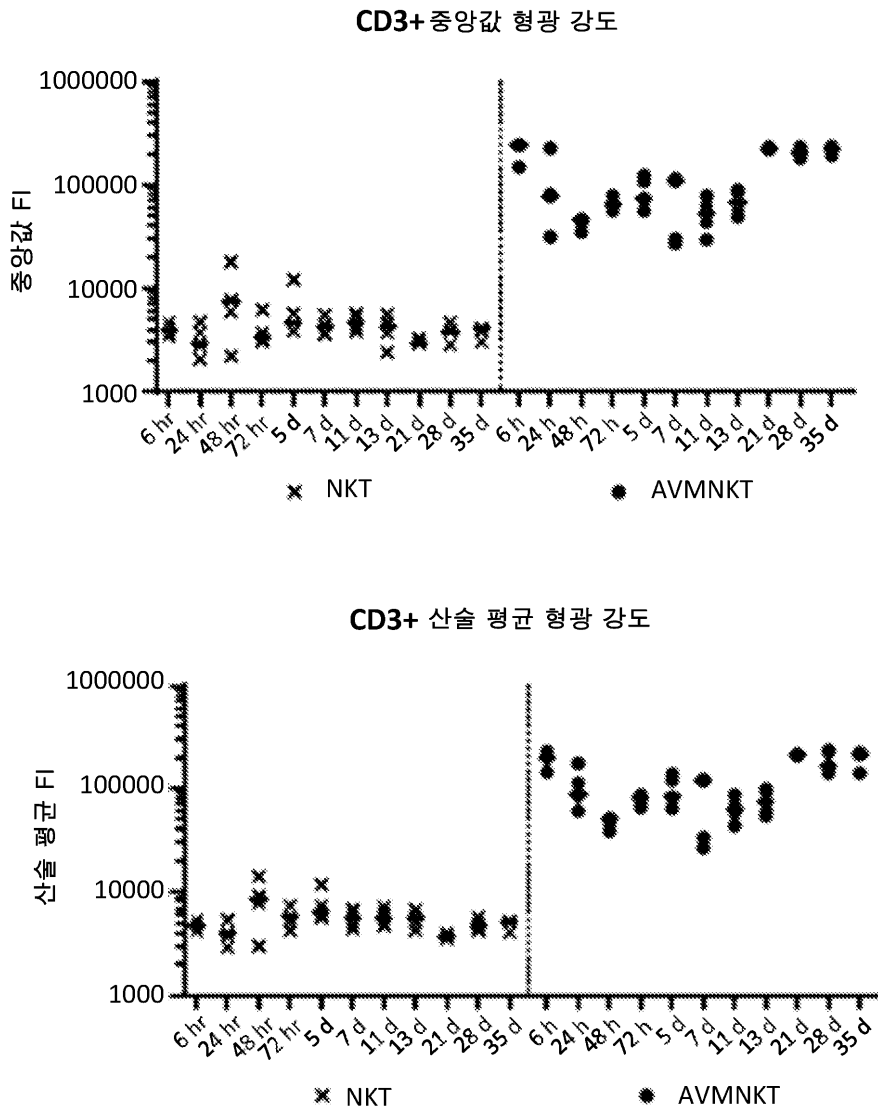
도면14a



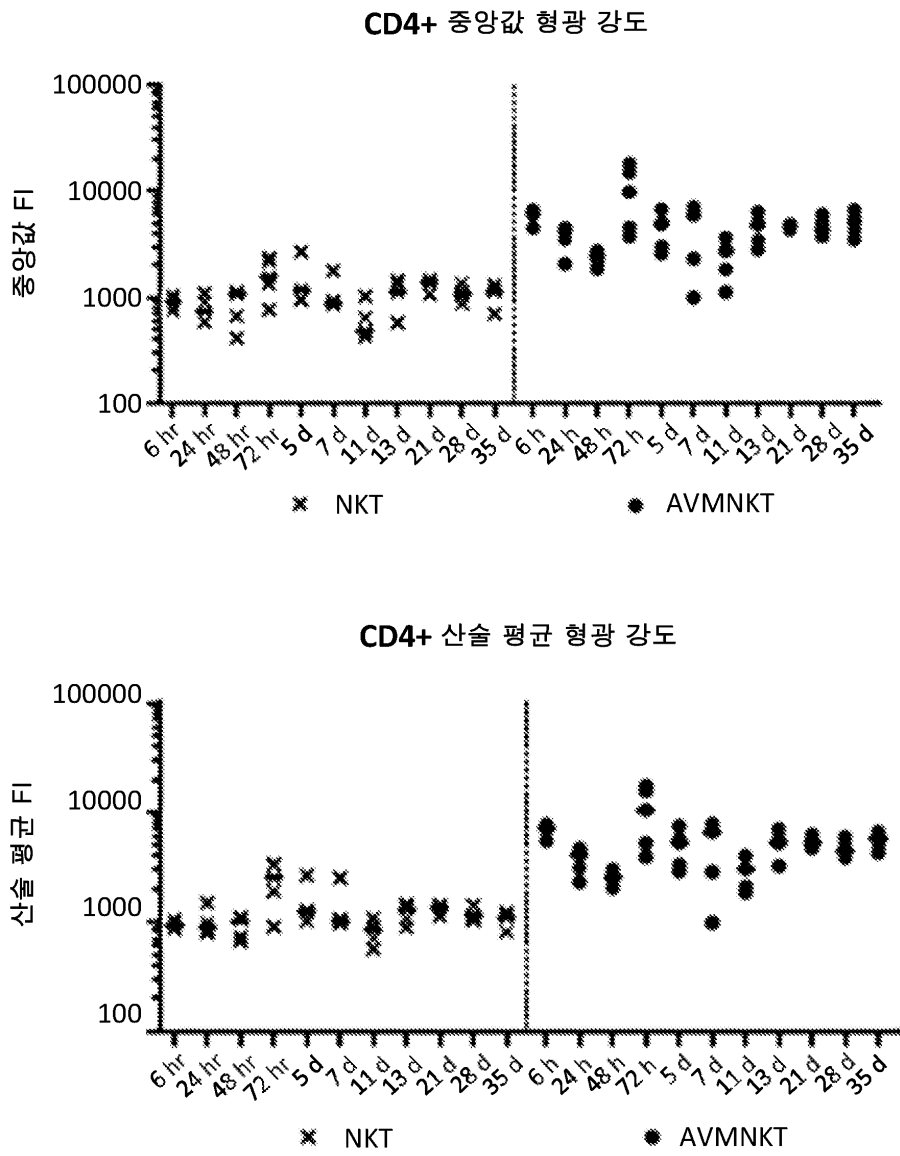
도면14b



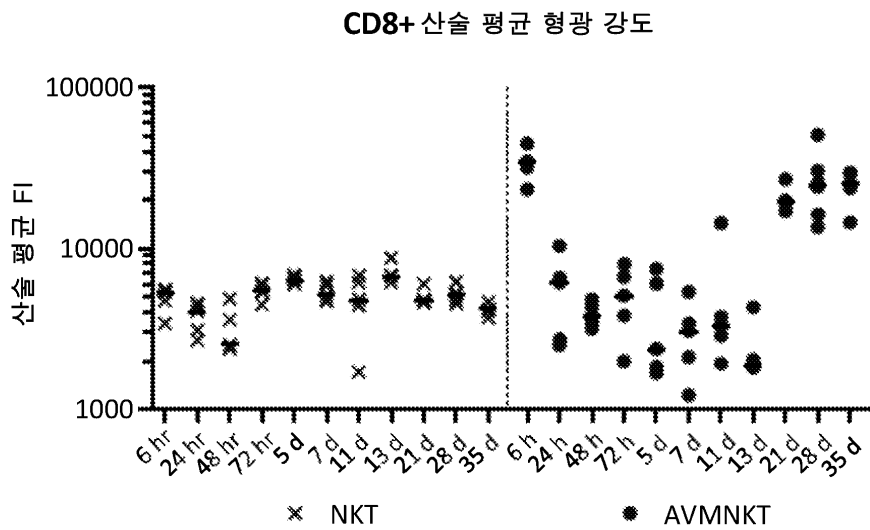
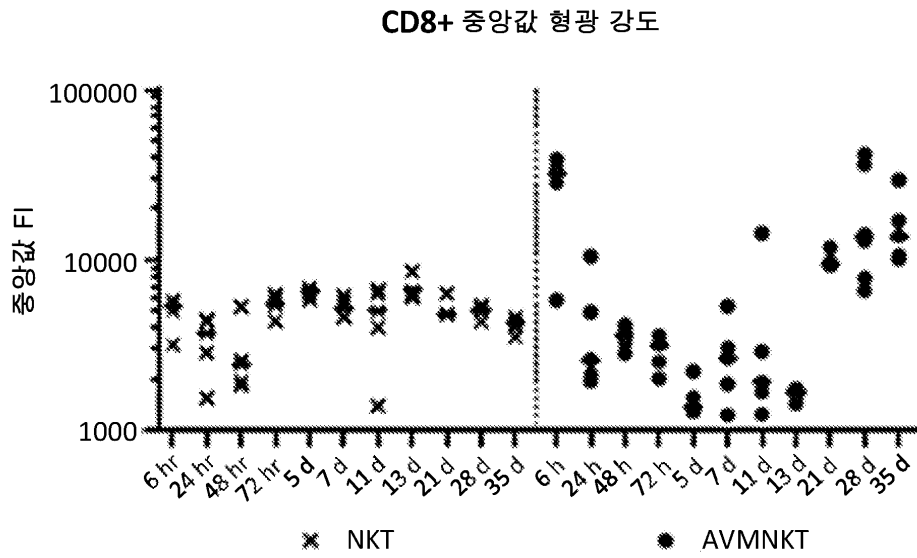
도면15



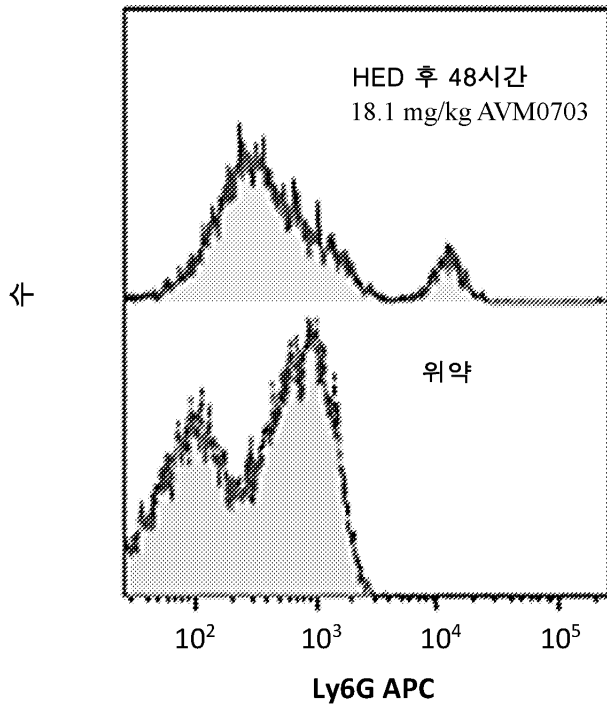
도면16



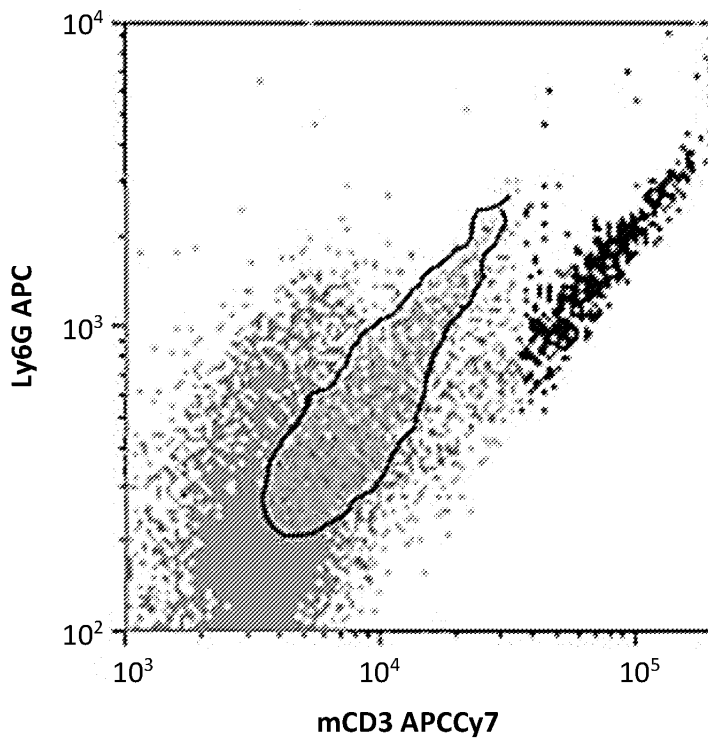
도면17



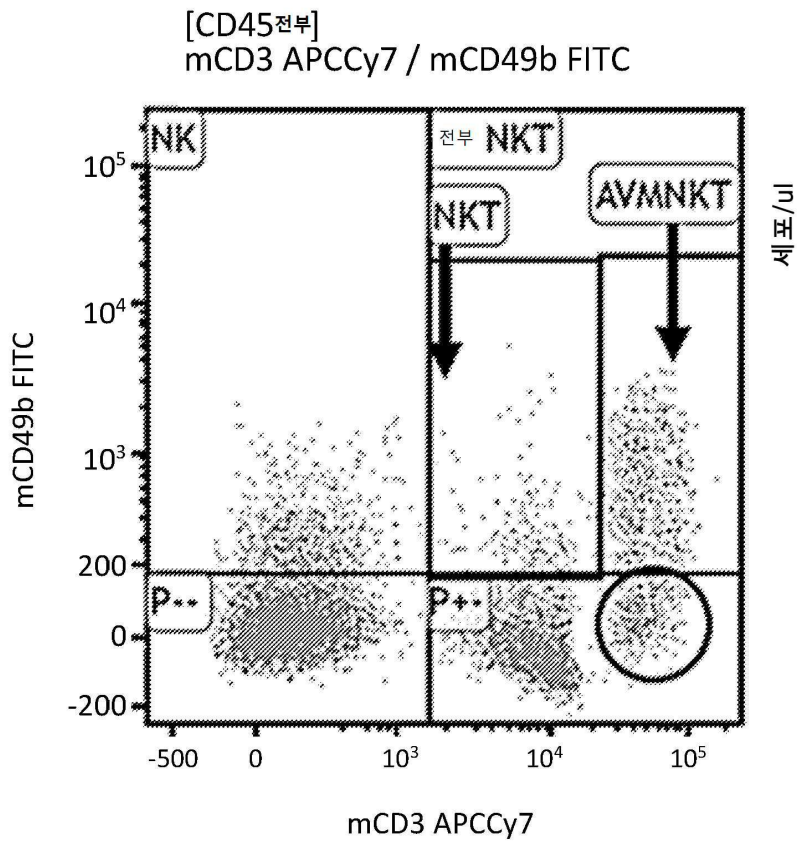
도면18



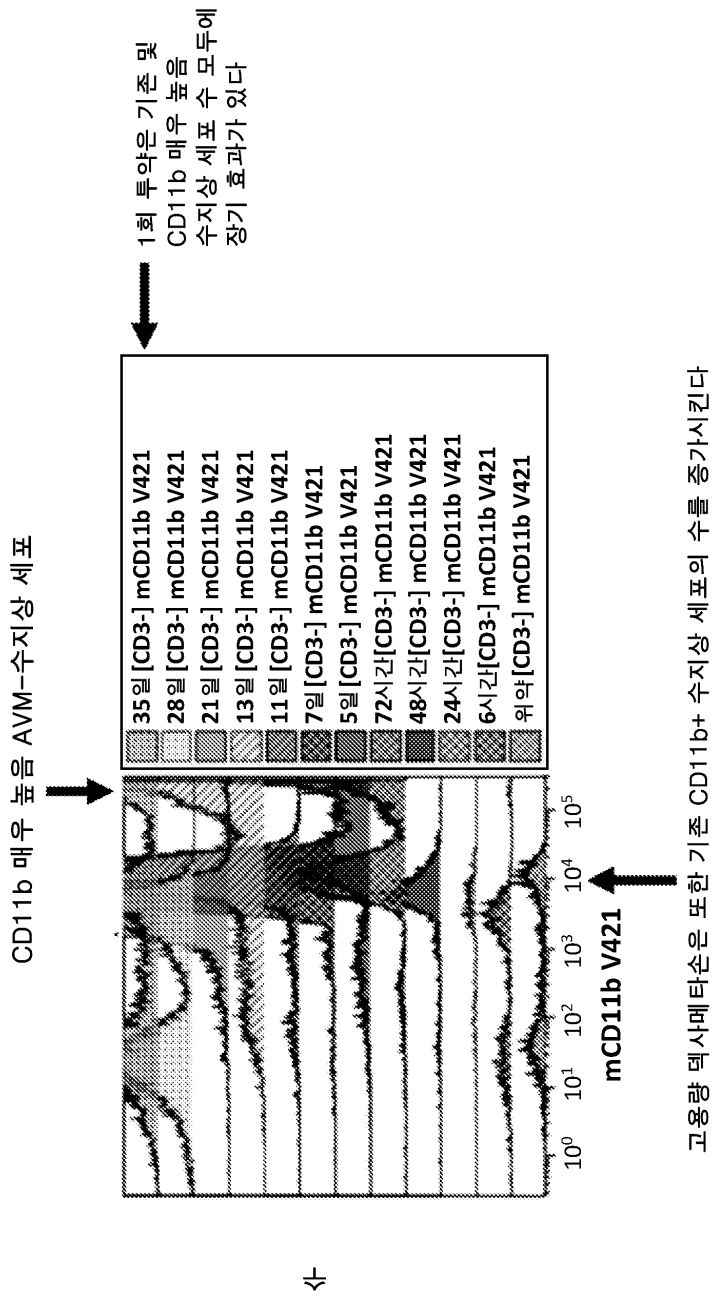
도면19



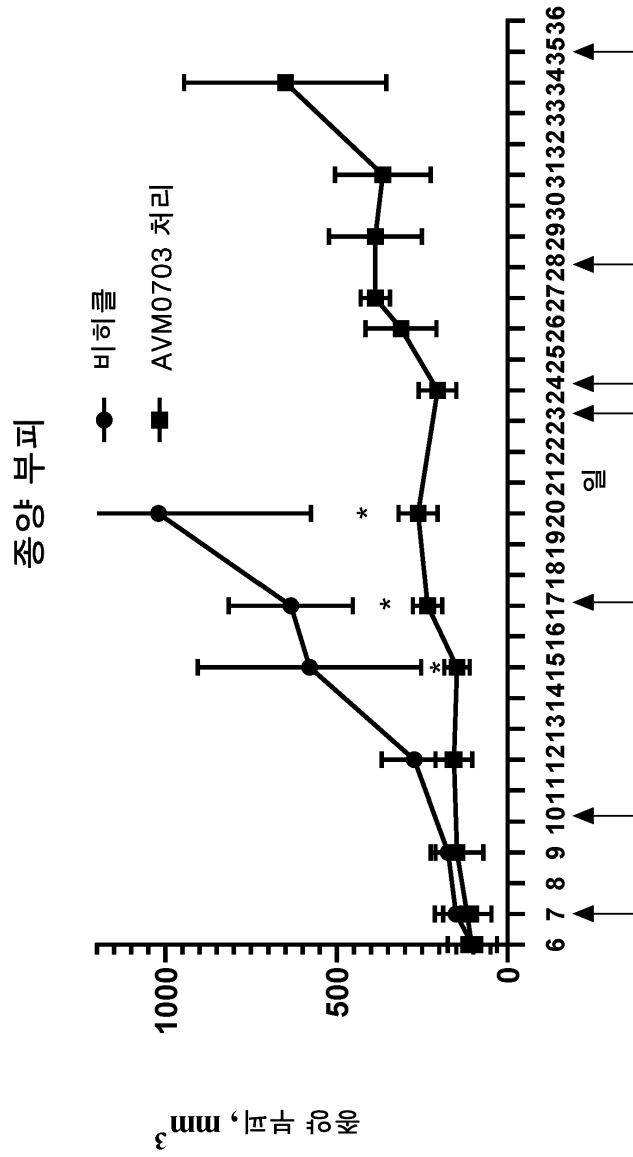
도면20



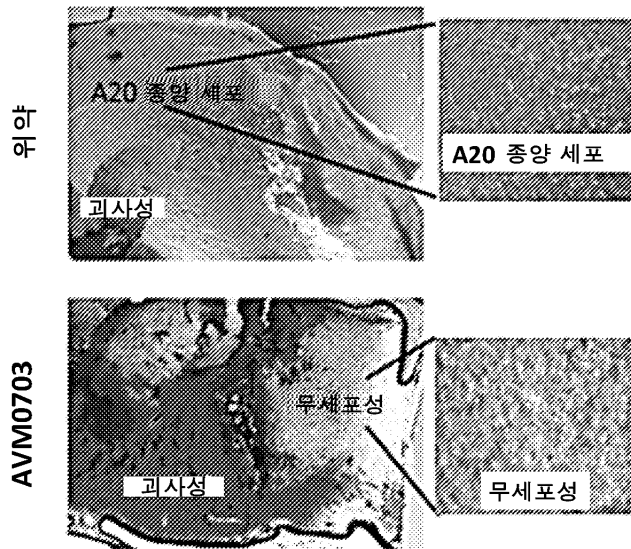
도면21



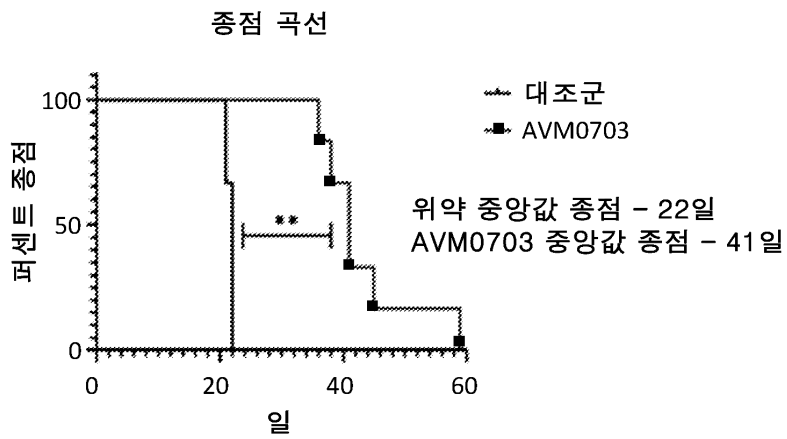
도면22



도면23a

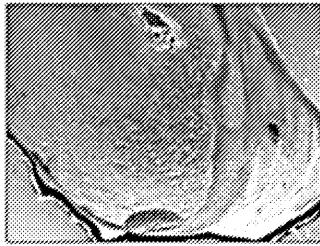
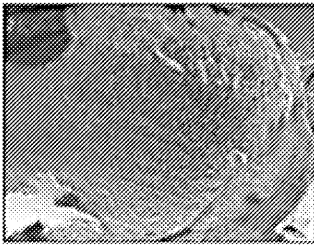
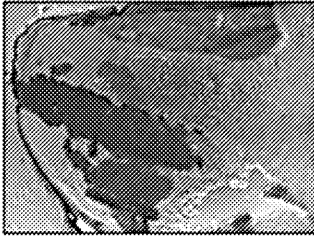


도면23b



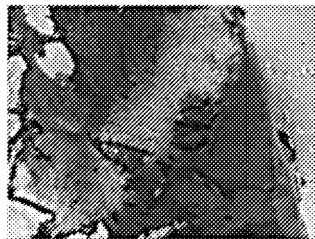
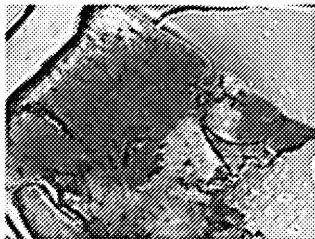
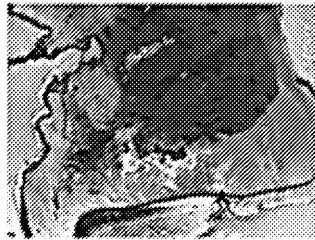
도면23c

위약

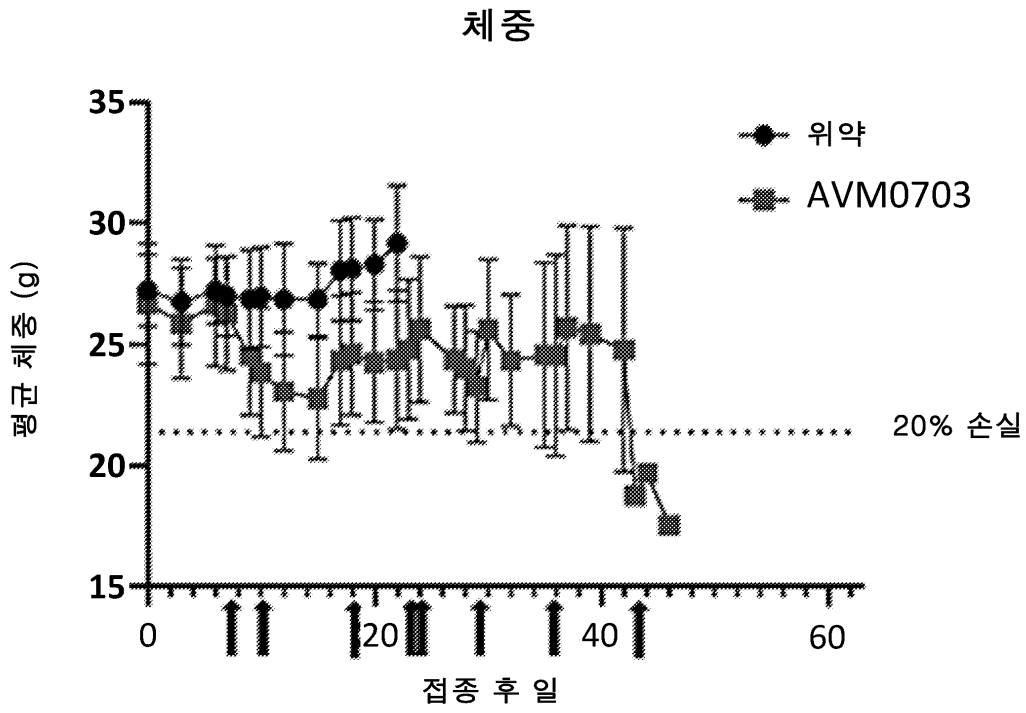


도면23d

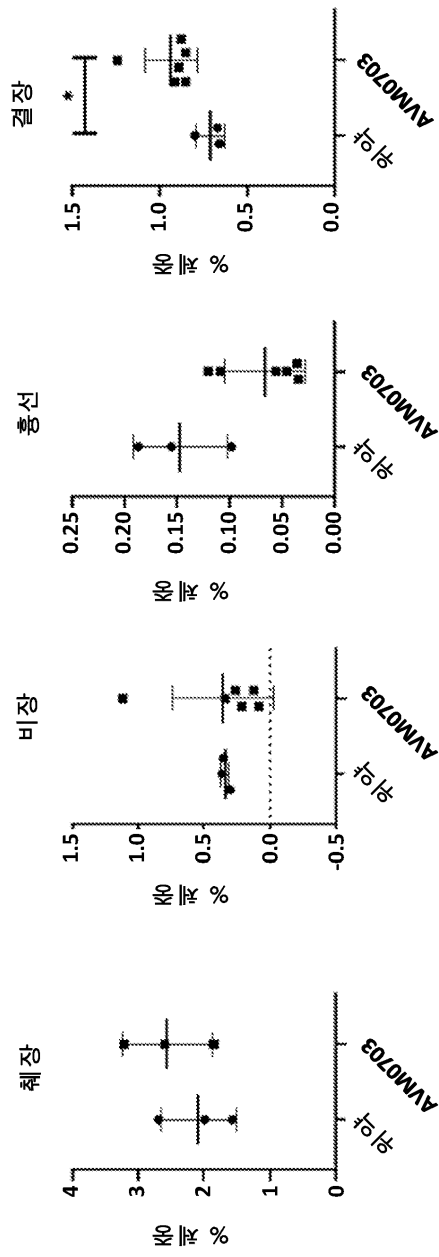
AVM0703



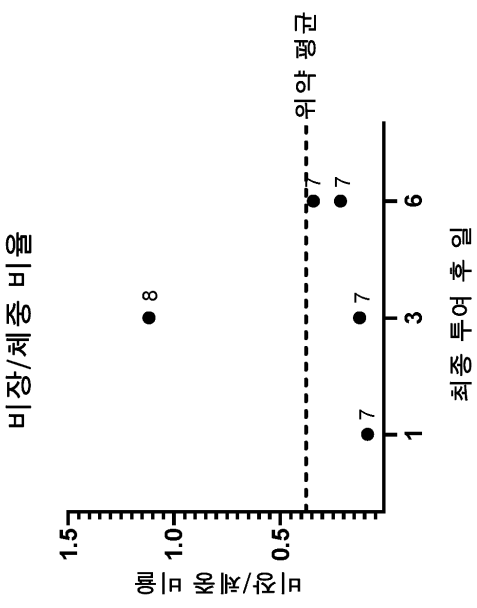
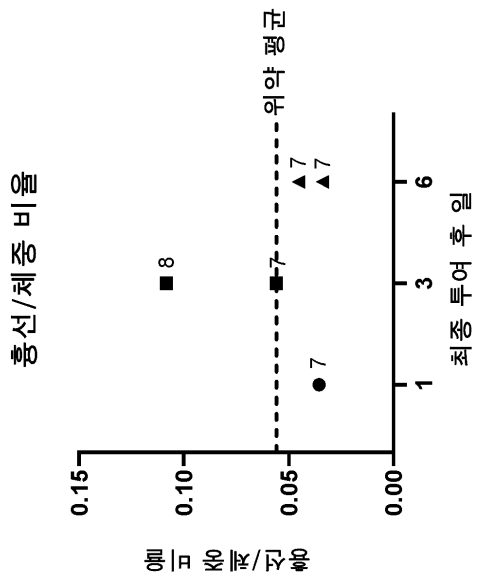
도면24



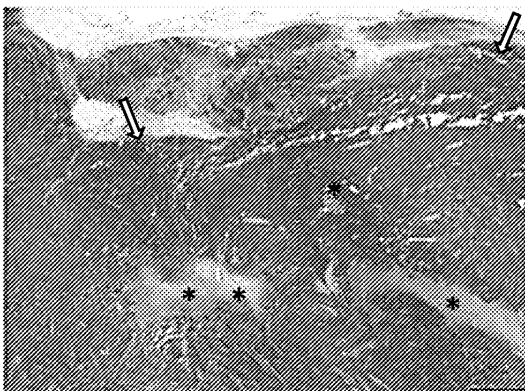
도면25



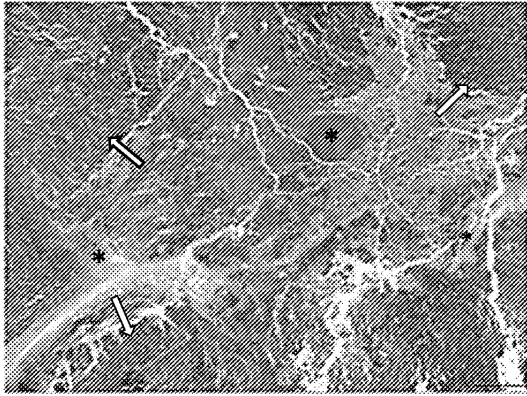
도면26



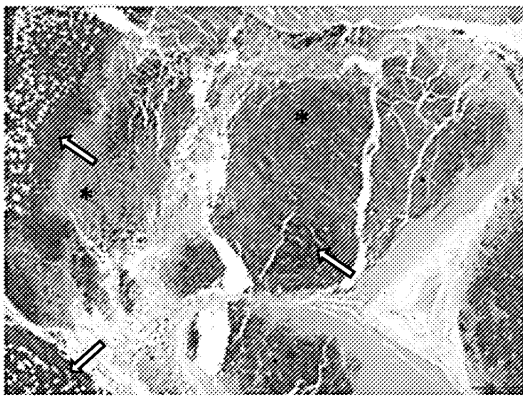
도면27a



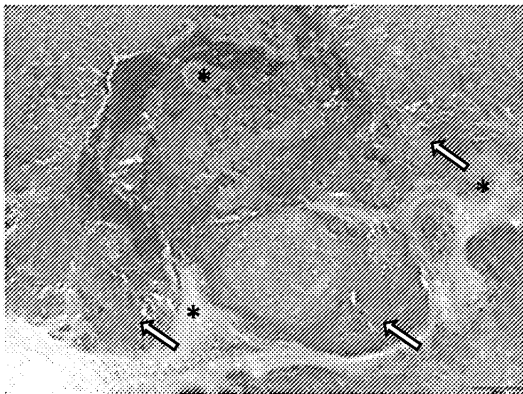
도면27b



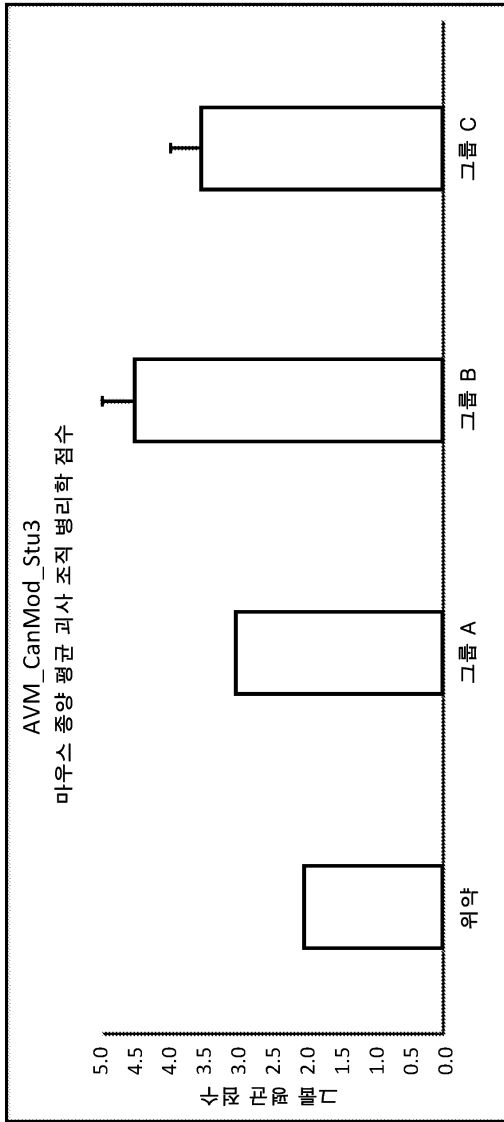
도면27c



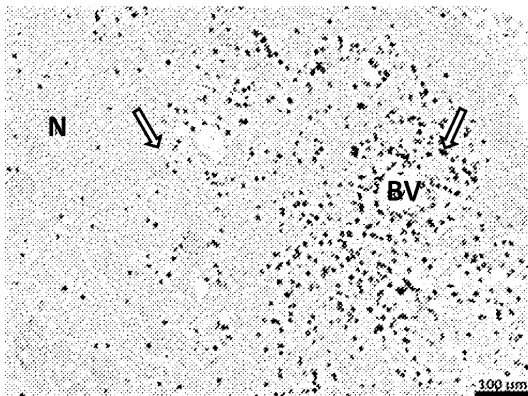
도면27d



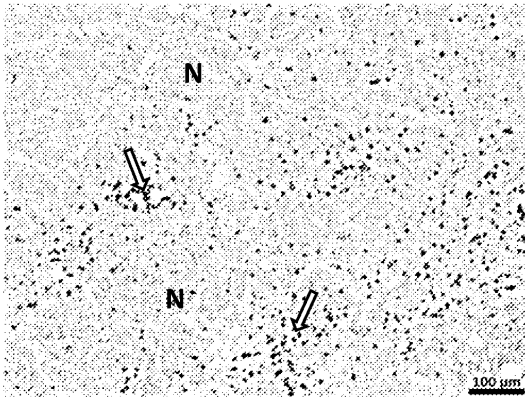
도면27e



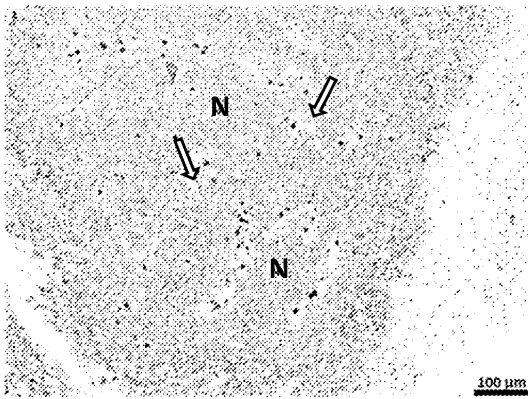
도면28a



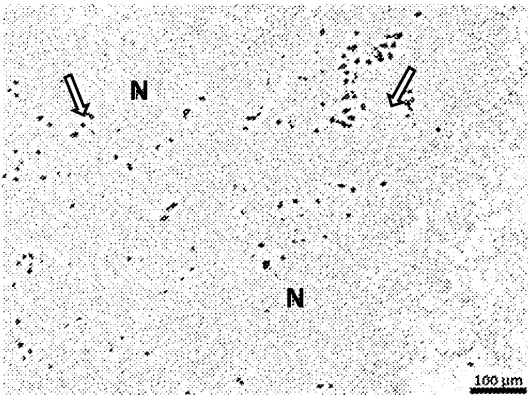
도면28b



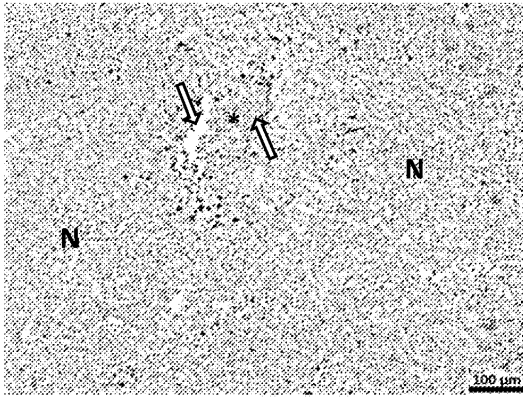
도면28c



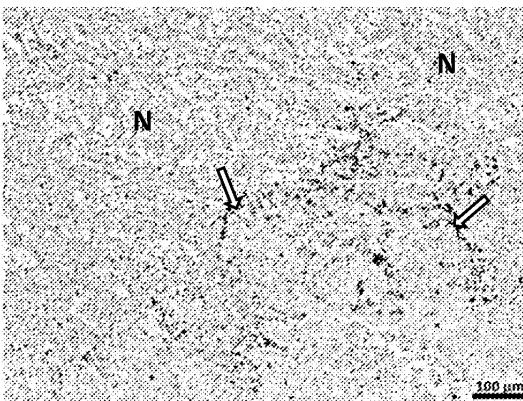
도면28d



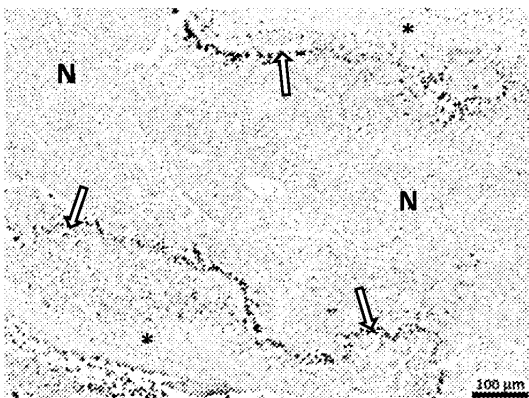
도면29a



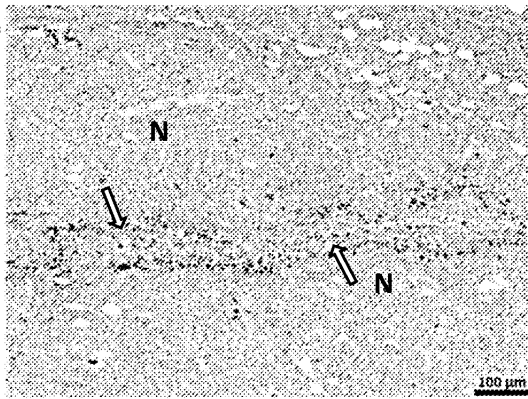
도면29b



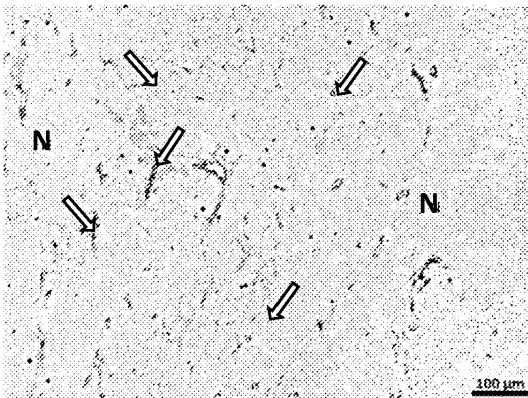
도면29c



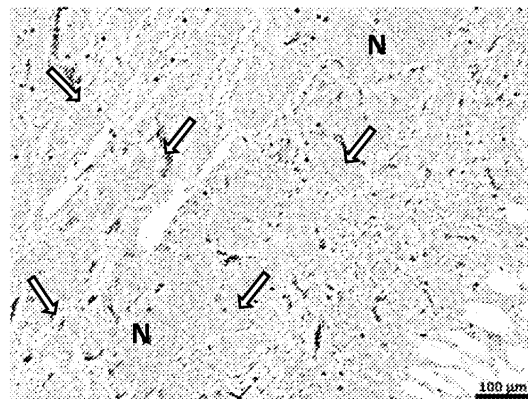
도면29d



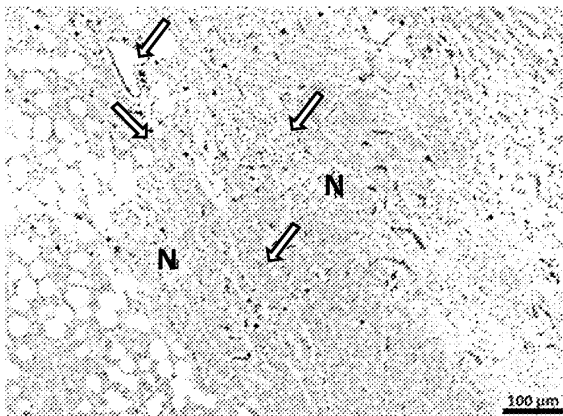
도면30a



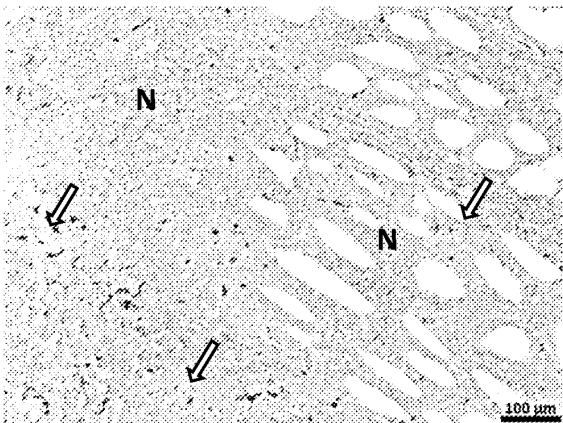
도면30b



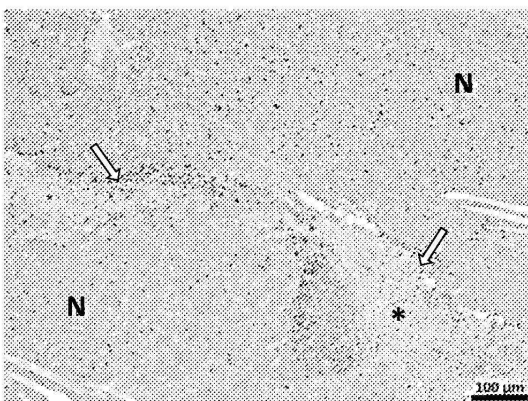
도면30c



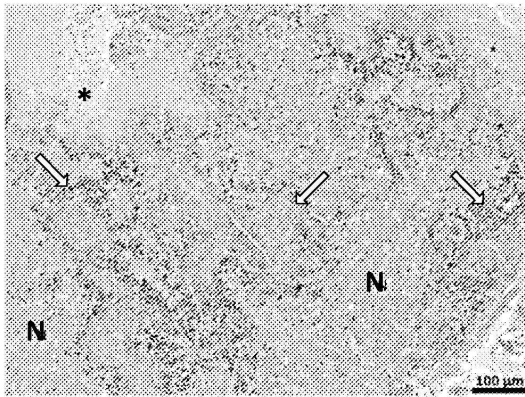
도면30d



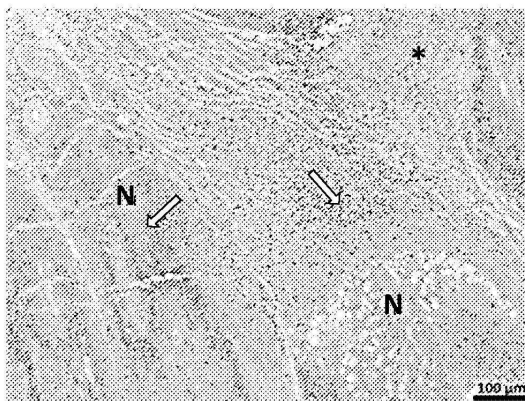
도면31a



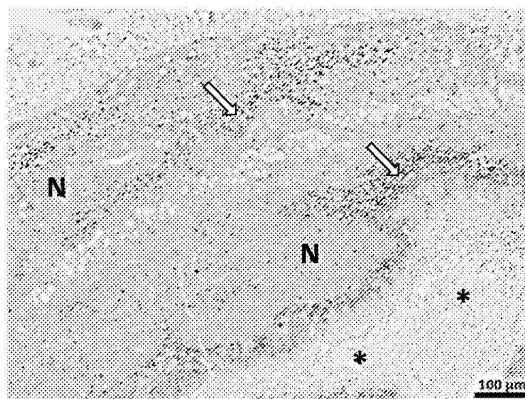
도면31b



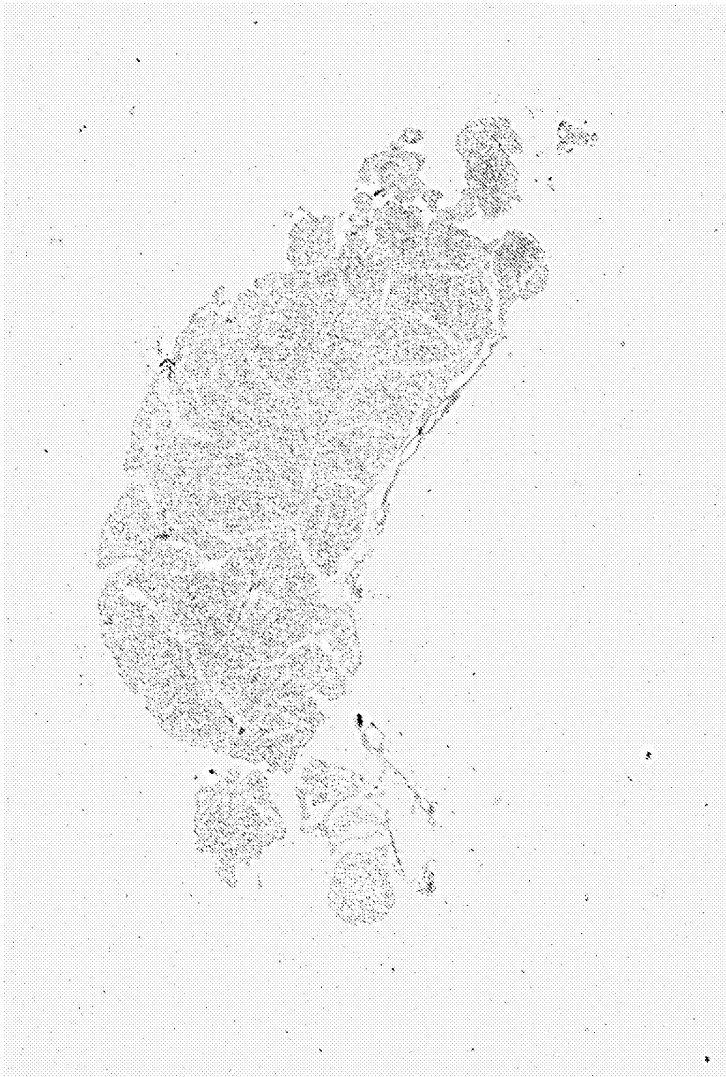
도면31c



도면31d



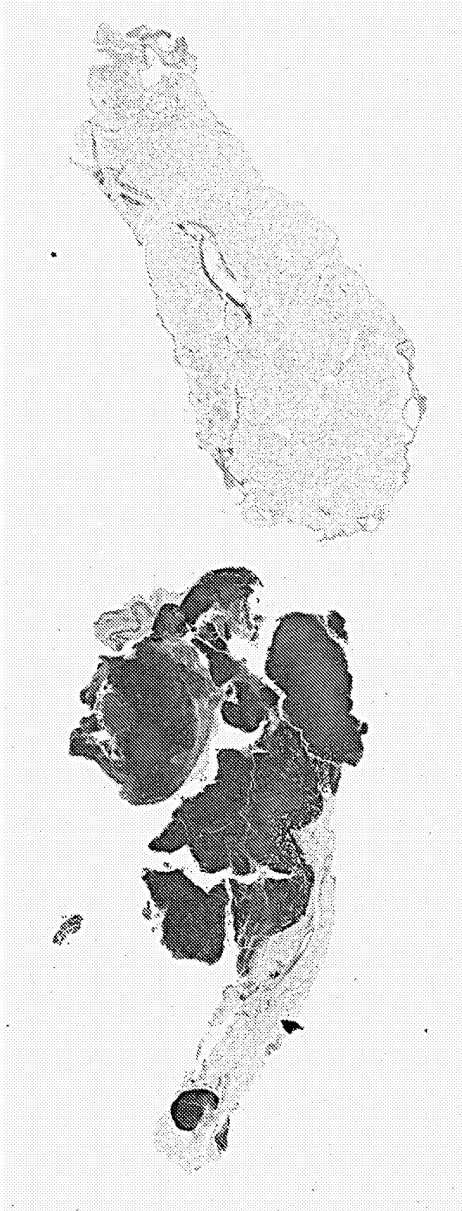
도면32



도면33



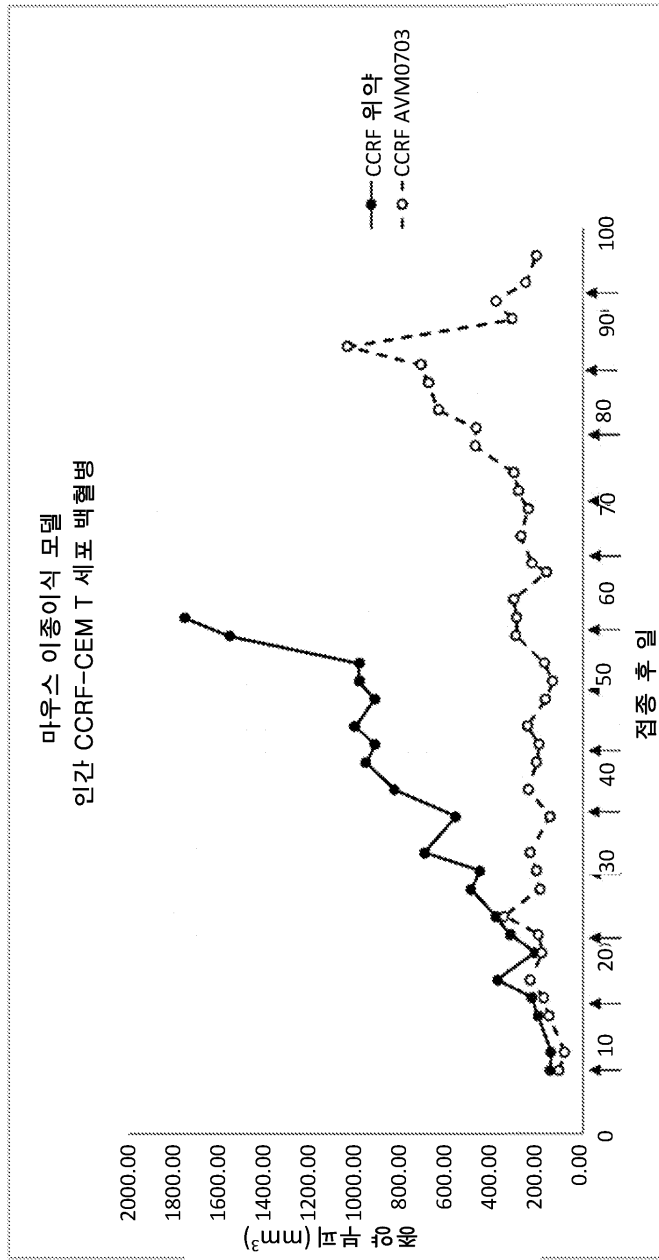
도면34



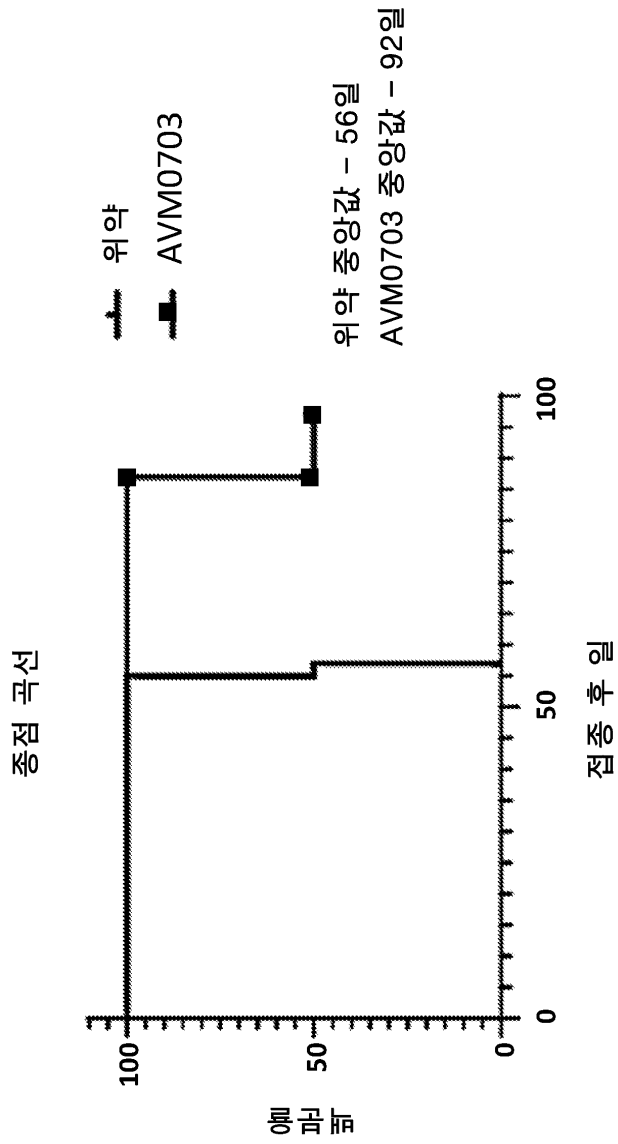
도면35



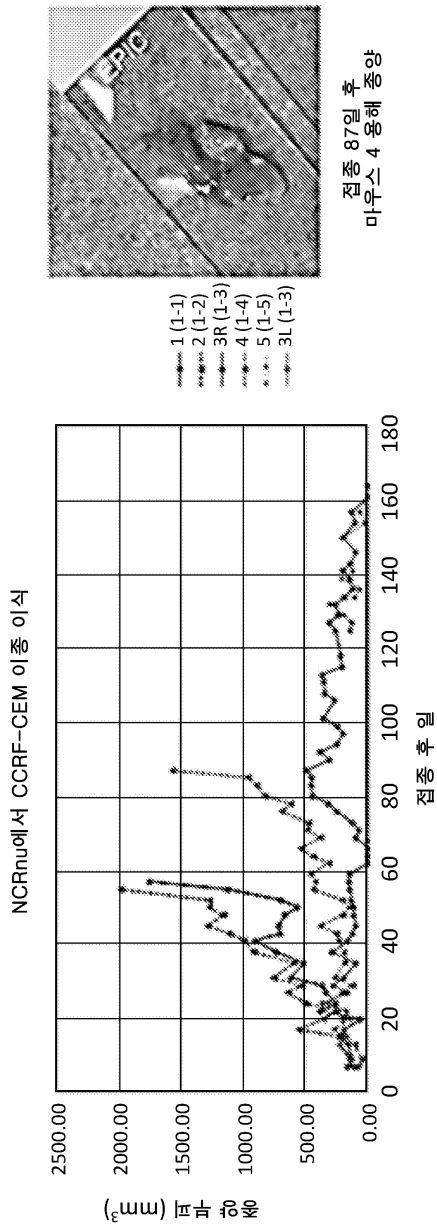
도면36



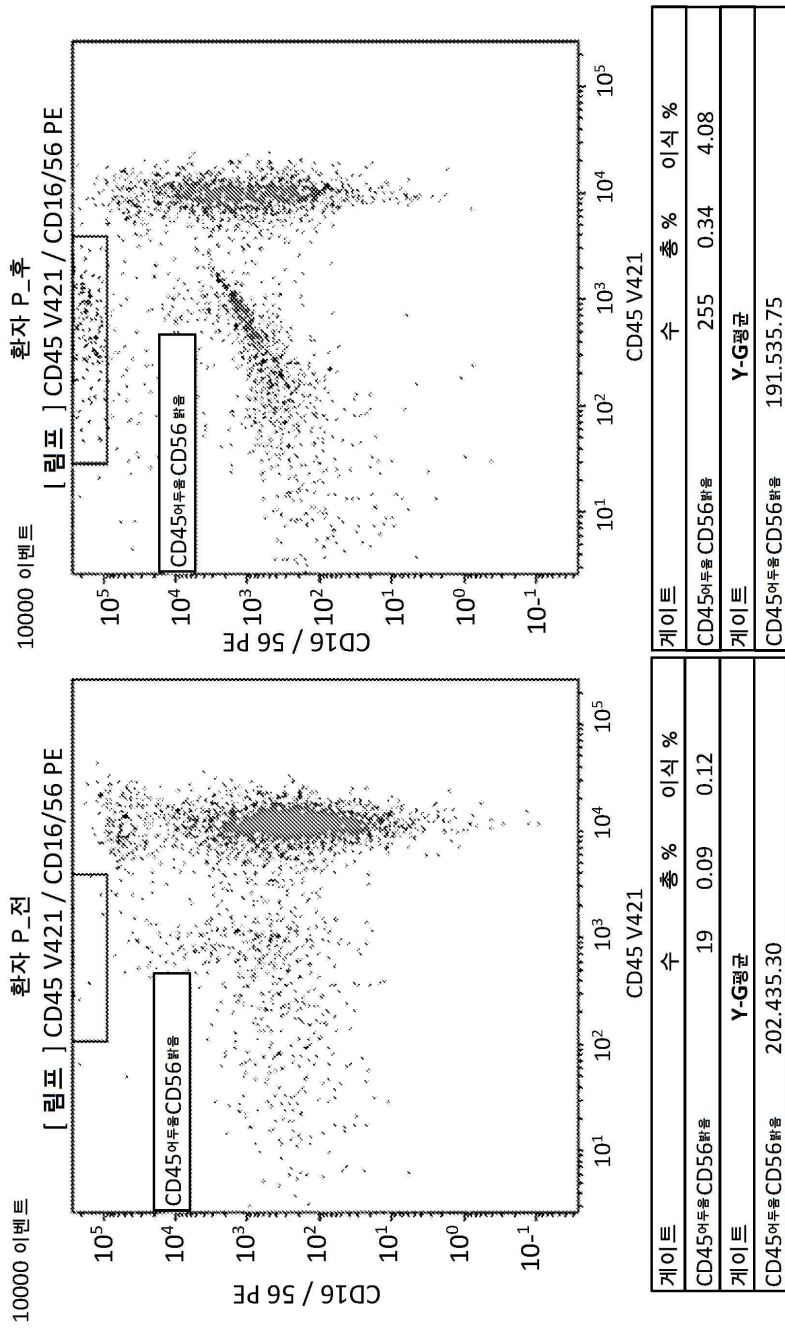
도면37



도면38



도면39



도면40

