



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년02월03일
(11) 등록번호 10-2357968
(24) 등록일자 2022년01월26일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01) A61K 39/385 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) A61K 47/48 (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/28 (2013.01)
A61K 31/352 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7012417
- (22) 출원일자(국제) 2014년10월15일
심사청구일자 2019년10월11일
- (85) 번역문제출일자 2016년05월11일
- (65) 공개번호 10-2016-0062761
- (43) 공개일자 2016년06월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/060713
- (87) 국제공개번호 WO 2015/057852
국제공개일자 2015년04월23일
- (30) 우선권주장
61/891,347 2013년10월15일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
W02012082841 A2*
Curr. Opin. Chem. Biol., Vol. 17, No. 3, pp. 412-419 (2013)*
J. Am. Chem. Soc. Vol. 134, No. 24, pp. 9918-9921 (2012. 6.)
J. Mol. Biol. 406(4): 595-603*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
더 스크립스 리서치 인스티튜트
미국 캘리포니아주 92037 라 줄라 노스 토리 파인 로드 10550
- (72) 발명자
김찬혁
미국, 캘리포니아 92129, 샌 디에고, 아파트 103, 9434 트윈 트레일스 드라이브
영, 트래비스
미국, 캘리포니아 92037, 라 호야, 8012 엘 파세오 그란데
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 박정민

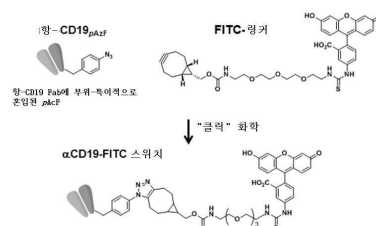
(54) 발명의 명칭 키메라 항원 수용체 T 세포 스위치 및 이의 용도

(57) 요약

본 명세서에서는 키메라 항원 수용체 효과기 세포(CAR-EC)의 활성을 조절하기 위한 스위치가 개시된다. 스위치는 일반적으로는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID) 및 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함한다. 스위치는 링커를 추가로 포함할 수 있다. 본 명세서에서는 치료가 필요한 대상체에서 하나 이상의 병태 또는 질환의 치료

(뒷면에 계속)

대표도 - 도4a



를 위해 스위치를 이용하는 방법이 추가로 개시된다.

(52) CPC특허분류

- A61K 31/4188* (2013.01)
- A61K 39/385* (2013.01)
- A61K 39/3955* (2013.01)
- A61K 47/6835* (2017.08)
- C07K 19/00* (2013.01)
- C07K 2317/522* (2013.01)
- C07K 2317/567* (2013.01)
- C07K 2317/622* (2013.01)

(72) 발명자

카오, 유

미국, 캘리포니아 92122, 샌 디에고, 아파트 1115, 7689 팔밀라 드라이브

마, 제니퍼

미국, 캘리포니아 92037, 라 호야, 유닛 이, 8680 비아 마요르카

김민수

미국, 캘리포니아 92122, 샌 디에고, 유닛 715, 7255 샤프망 드라이브

펑커튼, 스테파니

미국, 캘리포니아 92117, 샌 디에고, 유닛 디, 3535 모나이르 드라이브

술츠, 피터, 지.

미국, 캘리포니아 92037, 라 호야, 1650 라 호야 란초 로드

(30) 우선권주장

- 61/895,704 2013년10월25일 미국(US)
- 62/009,056 2014년06월06일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

키메라 항원 수용체-효과기 세포(chimeric antigen receptor-effector cell: CAR-EC) 스위치로서,

a. 상기 CAR-EC 상에서 키메라 항원 수용체와 상호작용하는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(chimeric antigen receptor-interacting domain: CAR-ID)으로서, 상기 CAR-ID는 플루오레세인 아이소티오사이아네이트 (FITC)를 포함하는, CAR-ID; 및

b. 표적 상호작용 도메인(target interacting domain: TID)으로서, 상기 TID는 비천연 아미노산을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 상기 항체는 항-CD19 항체 또는 항-Her2 항체인, TID를 포함하고,

상기 TID가 표적 세포 상에서 표면 분자와 상호작용하고,

상기 CAR-ID가 상기 비천연 아미노산을 통해 상기 TID에 부위-특이적으로 부착된, 스위치.

청구항 2

제1항에 있어서, 링커를 더 포함하되,

상기 링커가 상기 TID의 비천연 아미노산에 상기 CAR-ID를 부위-특이적으로 부착시키거나, 또는

상기 링커가 하나 이상의 말단에서 아미노옥시기, 아자이드기, 사이클로옥틴기, 또는 이들의 조합을 포함하는, 스위치.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 TID가 항-CD19 항체의 단일쇄 가변 도메인(scFv)을 포함하거나; 또는

상기 TID가 항-Her2 항체의 단일쇄 가변 도메인(scFv)을 포함하는, 스위치.

청구항 4

질병 치료 방법에 사용하기 위한 제1 키메라 항원 수용체-효과기 세포(chimeric antigen receptor-effector cell: CAR-EC) 스위치로서,

i. 상기 CAR-EC 상에서 키메라 항원 수용체와 상호작용하는 제1 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(chimeric antigen receptor-interacting domain: CAR-ID)으로서, 상기 CAR-ID는 플루오레세인 아이소티오사이아네이트 (FITC)를 포함하는, CAR-ID; 및

ii. 제1 표적 상호작용 도메인(target interacting domain: TID)으로서, 상기 TID는 비천연 아미노산을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 상기 항체는 항-CD19 항체 또는 항-Her2 항체인, TID를 포함하고,

상기 TID는 표적 세포 상에서 제1 표면 분자와 상호작용하고,

상기 TID는 상기 비천연 아미노산을 통해 TID에 부위-특이적으로 부착된 CAR-ID를 포함하고,

상기 방법이 피검체에 상기 제1 CAR-EC 스위치를 투여하고, 추가로 상기 제1 CAR-EC 스위치의 제1 CAR-ID에 결합하는 키메라 항원 수용체를 포함하는 제1 키메라 항원 수용체-효과기 세포를 투여하는 것을 포함하는,

질병 치료 방법에 사용하기 위한 스위치.

청구항 5

제4항에 있어서, 링커를 더 포함하되,

상기 링커가 상기 제1 TID의 비천연 아미노산에 대해 부위-특이적으로 상기 제1 CAR-ID를 부착시키는, 질병 치료 방법에 사용하기 위한 스위치.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 제1 TID가 단일쇄 가변 단편 (scFv)을 포함하는, 질병 치료 방법에 사용하기 위한 스위치.

청구항 7

제4항에 있어서, 상기 제1 TID가 항-CD19 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는, 질병 치료 방법에 사용하기 위한 스위치.

청구항 8

제4항에 있어서, 상기 제1 TID가 항-CD19 항체의 단일쇄 가변 단편 (scFv)을 포함하는, 질병 치료 방법에 사용하기 위한 스위치.

청구항 9

제4항에 있어서, 상기 제1 TID가 항-Her2 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는, 질병 치료 방법에 사용하기 위한 스위치.

청구항 10

제4항에 있어서, 상기 피검체에 하나 이상의 제2 CAR-EC 스위치를 투여하는 것을 추가로 포함하되,

각각의 제2 CAR-EC 스위치가

- i. 효과기 세포 상에서 키메라 항원 수용체와 상호작용하는 제2 CAR-ID; 및
- ii. 제2 TID로서, 상기 제2 TID는 비천연 아미노산을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는, 제2 TID

를 포함하고,

상기 제2 TID는 비천연 아미노산을 통해 부위 특이적으로 부착된 제2 CAR-ID를 포함하고, 상기 제2 TID는 표적 세포 상의 표면 분자와 상호작용하며;

각각의 제2 CAR-EC 스위치 상에 포함된 상기 제2 CAR-ID가 선택적으로 (i) 상기 제1 CAR-EC 스위치 상에 포함된 상기 제1 CAR-ID와 동일하거나, 또는 (ii) 상기 제1 CAR-EC 스위치 상에 포함된 상기 제1 CAR-ID와 상이한 제2 CAR-ID이며;

단, 상기 제2 CAR-ID가 제1 CAR-ID와 상이하면, 상기 방법은 제2 CAR-EC 스위치의 제2 CAR-ID와 상호작용하는 키메라 항원 수용체를 포함하는 제2 CAR-EC를 투여하는 것을 추가로 포함하는,

질병 치료 방법에 사용하기 위한 스위치.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 제1 TID가 항-CD19 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 상기 제2 TID가 항-CD20 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는, 질병 치료 방법에 사용하기 위한 스위치.

청구항 12

제4항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질병이 암인, 질병 치료 방법에 사용하기 위한 스위치.

청구항 13

제4항 내지 제11항 중 어느 한 항의 스위치를 포함하는, 암 치료 방법에 사용하기 위한 조성물.

- 청구항 14
- 삭제
- 청구항 15
- 삭제
- 청구항 16
- 삭제
- 청구항 17
- 삭제
- 청구항 18
- 삭제
- 청구항 19
- 삭제
- 청구항 20
- 삭제
- 청구항 21
- 삭제
- 청구항 22
- 삭제
- 청구항 23
- 삭제
- 청구항 24
- 삭제
- 청구항 25
- 삭제
- 청구항 26
- 삭제
- 청구항 27
- 삭제
- 청구항 28
- 삭제
- 청구항 29
- 삭제

- 청구항 30
삭제
- 청구항 31
삭제
- 청구항 32
삭제
- 청구항 33
삭제
- 청구항 34
삭제
- 청구항 35
삭제
- 청구항 36
삭제
- 청구항 37
삭제
- 청구항 38
삭제
- 청구항 39
삭제
- 청구항 40
삭제
- 청구항 41
삭제
- 청구항 42
삭제
- 청구항 43
삭제
- 청구항 44
삭제
- 청구항 45
삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 상호 참조

[0002] 본 출원은 2013년 10월 15일자로 출원된 미국 가출원 특허 제61/891,347호; 2013년 10월 25일자로 출원된 미국 가출원 특허 제61/895,704호; 및 2014년 6월 6일자로 출원된 미국 가출원 특허 제62/009,056호의 유익을 주장하며, 이들 기초출원은 모두 그들의 전문이 참고로서 포함된다.

배경 기술

[0003] 노벨상 수상자인 파울 에를리히(Paul Ehrlich)에 의해 "특효약(magic bullet)"으로 일단 생각되는 면역요법은 급속도로 화학요법에 대한 매력적인 대안이 되고 있다. 구체적으로, 악성 종양 세포를 인식 및 제거하기 위해 면역계를 "재교육하는" 유전자 변형된 T 세포를 사용하는 면역요법은 초기 단계 임상 시험에서 흥미로운 결과를 생성한다. 이러한 유전자 요법은 화학요법 내성의 다양한 메커니즘을 피하며, 재발/불응성 질환에 대해 활성이어서 치유 요법체에 대한 현실적 희망을 제공한다. 그러나, 유전자 요법 기법은 만성면역 조절장애 및 심지어 사망을 포함하는 임상에서 상당한 위험에 봉착했다. 개선된 면역요법에 대한 연구에서, 본 발명자들은 유전자 변형된 T 세포를 선택적으로 활성화 및 불활성화하는 방법을 확립하였는데, 이는 현재 임상에서 시험 중인 효과기 요법보다 더 안전하고 더 다재다능하다.

[0004] 유전자 공학처리된 키메라 항원 수용체 T 세포(CAR-T)의 양자 전달(adoptive transfer)은 종양 세포를 인식하고 제거하는 능력을 지니는 면역계를 갖추고 있다. 이 요법은 만성 림프성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia: CLL) 및 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia: ALL) 환자에 대한 임상 시험에서 지속적 관해를 달성하였고, 화학요법에 대한 강력한 대안으로서 빠르게 나타나고 있다. 이들 성공에도 불구하고, 이 요법은 독성 림프구감소증 및 혈액학적 표적에 대한 만성 저감마글로불린혈증, 및 고형 종양 표적에 대해 치명적인 표적을 벗어난 세포용해를 야기하는 CAR-T의 지속적 활성화에 기인하여 심각한 안전성 문제로 고통받는다.

발명의 내용

[0005] 본 명세서에서 (a) 소분자를 포함하는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(chimeric antigen receptor-interacting domain: CAR-ID); 및 (b) 비천연 아미노산을 포함하는 표적 상호작용 도메인(target interacting domain: TID)을 포함하는 키메라 항원 수용체-효과기 세포(chimeric antigen receptor-effector cell: CAR-EC) 스위치가 개시된다. CAR-ID는 효과기 세포 상에서 키메라 항원 수용체(CAR)와 상호작용할 수 있다. 효과기 세포는 키메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC)일 수 있다. 표적 상호작용 도메인(TID)은 표적 세포 상에서 표면 분자와 상호작용할 수 있다. CAR-ID는 TID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 TID에 부위-특이적으로 연결될 수 있다. CAR-ID는 TID의 비천연 아미노산에 부위-특이적으로 연결될 수 있다. TID는 항체 또는 항체 단편을 포함할 수 있다. 항체 단편은 Fab를 포함할 수 있다. 항체 또는 항체 단편은 면역글로불린의 적어도 일부를 포함할 수 있다. CAR-EC 스위치는 링커를 추가로 포함할 수 있다. 링커는 TID에 CAR-ID를 부착시킬 수 있다. 링커는 TID에 CAR-ID를 부위-특이적으로 연결할 수 있다. 링커는 TID의 비천연 아미노산에 CAR-ID를 부위-특이적으로 연결할 수 있다. 링커는 하나 이상의 화학적 기를 통해 TID에 CAR-ID를 연결할 수 있다. 화학적 기는 옥심, 트리아아졸, 사이클로옥틴, 테트라진, 사이클로프로펜, 노보넨, 트랜스-사이클로옥텐 및 셀레노시스테인으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 화학적 기는 링커와 TID 사이에 형성될 수 있다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 화학적 기는 링커와 CAR-ID 사이에 형성될 수 있다. CAR-EC 스위치는 하나 이상의 추가적인 링커를 추가로 포함할 수 있다. 하나 이상의 추가적인 링커는 CAR-ID에 대해 추가적인 TID를 연결할 수 있다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 하나 이상의 추가적인 링커는 추가적인 CAR-ID를 TID에 연결할 수 있다. 하나 이상의 추가적인 링커는 TID에 컨쥬게이팅될 수 있다. 대안적으로, 하나 이상의 추가적인 링커는 CAR-ID에 컨쥬게이팅될 수 있다. 하나 이상의 추가적인 링커는 TID에 CAR-ID를 부착되는 링커에 연결할 수 있다. 링커는 약 25Å의 길이를 가질 수 있다. 링커는 CAR-ID와 TID 사이의 거리를 약 2.5Å 내지 약 100Å로 제공할 수 있다. CAR-ID는 합텐일 수 있다. CAR-ID는 FITC 또는 이의 유도체를 포함할 수 있다. CAR-ID는 DOTA, 다이ナイト로페놀, 바이오틴 및 이의 유도체로부터 선택될 수 있다. TID는 비천연 아미노산을 포함하는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 폴리펩타이드는 항체 또는 이의 단편에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. 비천연 아미노산은 폴리펩타이드가 기반으로 하거나 또는 유래된 항체 또는 단편의 아미노산 잔기를 대체할 수 있다. 폴리펩타이드는 항체의 경쇄에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. 비천연 아미노산은 폴리펩타이드가 기반으로 하거나 또는 유래된 항체 경쇄의 아미노산을 대체할 수 있다. 예를 들어, 비천연 아미노산은 항체 경쇄의 세린 잔기를 대체할 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 경쇄 또는 이의 상동체의 세린 202를 대체할 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 경쇄의 글리신 잔기를 대체할 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 경쇄 또는 이의 상동체의 글리신 68을 대체할 수 있다. 비천연 아

미노산은 항체 경쇄의 트레오닌 잔기를 대체할 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 경쇄 또는 이의 상동체의 트레오닌 109를 대체할 수 있다. 폴리펩타이드는 항체의 중쇄에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 중쇄의 라이신 잔기를 대체할 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 중쇄 또는 이의 상동체의 라이신 136을 대체할 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 중쇄의 알라닌 잔기를 대체할 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 중쇄 또는 이의 상동체의 알라닌 123을 대체할 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 중쇄의 세린 잔기를 대체할 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 중쇄 또는 이의 상동체의 세린 74를 대체할 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 경쇄의 아미노산 잔기 및 항체 중쇄의 아미노산 잔기를 대체할 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 경쇄의 글리신 잔기 및 항체 중쇄의 세린 잔기를 대체할 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 중쇄의 세린 잔기 및 항체 경쇄의 아미노산 잔기를 대체할 수 있다. 항체 경쇄의 글리신 잔기는 글리신 68 또는 이의 상동체일 수 있다. 항체 중쇄의 세린 잔기는 세린 74 또는 이의 상동체일 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 경쇄의 세린 잔기 및 항체 중쇄의 아미노산을 대체할 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 경쇄의 세린 잔기 및 항체 중쇄의 라이신 잔기를 대체할 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 중쇄의 라이신 잔기 및 항체 경쇄의 아미노산 잔기를 대체할 수 있다. 항체 경쇄의 세린 잔기는 세린 202 또는 이의 상동체일 수 있다. 항체 중쇄의 세린 잔기는 라이신 136 또는 이의 상동체일 수 있다. TID는 항-EGFRvIII 항체, 항-CD33 항체, 항-CLL-1 항체, 항-CEA 항체, 항-CD19 항체, 항-BCMA 항체, 항-CS1 항체 및 이의 단편으로부터 선택된 항체에 기반하거나 또는 이들로부터 유래될 수 있다. TID는 항-EGFR 항체, 항-Her2 항체 및 이의 단편으로부터 선택될 수 있다. CAR-ID는 FITC를 포함할 수 있고, TID는 항-CD19 항체 또는 이의 단편을 포함할 수 있다. CAR-ID는 FITC를 포함할 수 있고, TID는 항-Her2 항체 또는 이의 단편을 포함할 수 있다. CAR-ID는 FITC를 포함할 수 있고, TID는 항-CS1 항체, 항-BCMA 항체, 항-CLL1 항체, 항-CD33 항체, 또는 이의 단편으로부터 선택될 수 있다. TID는 서열번호 5 내지 9 중 어느 하나의 뉴클레오타이드에 의해 암호화될 수 있다. TID는 서열번호 5 내지 9 중 어느 하나에 대해 적어도 약 70% 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화될 수 있다. TID는 서열번호 10 내지 17 중 어느 하나의 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. TID는 서열번호 10 내지 17 중 어느 하나에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나의 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 표적 세포는 암세포일 수 있다. 복수의 CAR-EC 스위치의 순도는 적어도 약 90%일 수 있다. 복수의 CAR-EC 스위치의 동질성은 적어도 약 90%일 수 있다. 복수의 CAR-EC 스위치의 구조적 동질성은 적어도 약 90%일 수 있다.

[0006] 본 명세서에서 (a) 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID); 및 (b) 표적 상의 표면 분자에 결합하는 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함하는, CAR-EC 스위치가 추가로 개시되되, CAR-ID 및 TID는 아마이드 결합에 의해 연결되는 2 이상의 아미노산을 포함하지 않는다. CAR-ID는 1 내지 5개의 아미노산을 포함할 수 있다. TID는 1 내지 5개의 아미노산을 포함할 수 있다. CAR-EC 스위치는 물질량이 약 1500Da 미만일 수 있다. CAR-EC 스위치는 물질량이 약 2500Da 미만일 수 있다. CAR-EC는 스위치 링커를 추가로 포함할 수 있다. 상기 링커는 CAR-ID를 링커에 부착시킬 수 있다. CAR-ID 및 TID는 링커를 통해 부위-특이적으로 연결될 수 있다. CAR-EC 스위치는 하나 이상의 추가적인 링커를 추가로 포함할 수 있다. 상기 하나 이상의 추가적인 링커는 CAR-ID를 추가적인 TID에 연결할 수 있다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 상기 하나 이상의 링커는 TID를 추가적인 CAR-ID에 연결할 수 있다. 하나 이상의 추가적인 링커는 TID에 컨주게이팅될 수 있다. 대안적으로, 하나 이상의 추가적인 링커는 CAR-ID에 컨주게이팅될 수 있다. 하나 이상의 추가적인 링커는 TID에 CAR-ID를 부착되는 링커에 연결할 수 있다. CAR-ID는 FITC, 다이아이트로페놀, 바이오틴 및 이의 유도체로부터 선택될 수 있다. CAR-ID는 FITC를 포함할 수 있다. TID는 전립선 특이적 막 항원(prostate specific membrane antigen: PSMA)에 대해 적어도 50% 상동성인 표적을 결합할 수 있다. TID는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산, 소분자 콜레스티스토키닌 B 수용체 길항제, 10-량체 펩타이드 황체형성 호르몬 방출 호르몬, 엽산, 이들의 유도체, 또는 이들의 변형 형태로부터 선택될 수 있다. TID는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산을 포함할 수 있다. TID는 엽산을 포함할 수 있다. TID는 엽산 수용체, 황체형성 호르몬 방출 호르몬 수용체 및 콜레스티스토키닌 B 수용체로부터 선택되는 수용체에 대해 적어도 50% 상동성인 표적에 결합할 수 있다. CAR-ID는 FITC를 포함할 수 있고, TID는 전립선 특이적 막 항원(PSMA)에 대해 적어도 50% 상동성인 표면 분자에 결합할 수 있다. CAR-ID는 FITC를 포함할 수 있고, TID는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산을 포함할 수 있다. CAR-ID는 FITC를 포함할 수 있고, TID는 엽산 수용체에 대해 적어도 50% 상동성인 표면 분자에 결합할 수 있다. 키메라 항원 수용체-결합 구성성분은 FITC를 포함할 수 있고, TID는 엽산 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. 표적은 암세포일 수 있다. 복수의 CAR-EC 스위치의 동질성은 적어도 약 90%일 수 있다.

[0007] 추가로 본 명세서에서 (a) FITC 또는 이들의 유도체를 포함하는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID);

(b) 항체 또는 항체 단편을 포함하는 표적 상호작용 도메인(TID); 및 (c) CAR-ID를 TID에 연결하는 링커를 포함하는 CAR-EC 스위치가 개시된다. 항체 또는 항체 단편은 항-Her2 항체, 항-CD19 항체 또는 이의 단편으로부터 선택될 수 있다. 링커를 지니는 CAR-EC 스위치의 기하학적 구조는 링커가 없는 CAR-EC 스위치의 기하학적 구조와 상이할 수 있다. 예를 들어, TID에 대한 CAR-ID의 각도는 링커가 없는 스위치 내의 TID에 대한 CAR-ID의 각도와 비교할 때 링커에 의해 변용될 수 있다. 링커를 지니는 스위치 내의 CAR-ID와 TID 사이의 거리는 링커가 없는 스위치 내의 CAR-ID와 TID 사이의 거리와 다를 수 있다. 예를 들어, CAR-ID와 TID 사이의 거리는 링커가 없는 스위치 내의 CAR-ID와 TID 사이의 거리보다 링커를 지니는 스위치 내에서 더 클 수 있다.

[0008]

본 명세서에서 키메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC)를 활성화하기 위한 스위치가 개시되며, 상기 스위치는 (a) CAR-EC 상의 키메라 항원 수용체와 상호작용하는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID); 및 (b) 비천연 아미노산을 포함하는 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함하되, 상기 TID는 표적 세포 상에서 표면 분자와 상호작용한다. CAR-ID는 TID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 비천연 아미노산을 통해 TID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 TID의 비천연 아미노산에 부위-특이적으로 부착될 수 있다. 스위치 링커를 추가로 포함할 수 있다. 상기 링커는 TID에 CAR-ID를 부착시킬 수 있다. 상기 링커는 비천연 아미노산을 통해 TID에 CAR-ID를 부착시킬 수 있다. 상기 링커는 TID의 비천연 아미노산에 CAR-ID를 부위-특이적으로 부착시킬 수 있다. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 동중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 말단에서 아미노옥시, 아자이드, 사이클로옥탄기, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 트리아졸을 포함할 수 있다. CAR-ID는 소분자를 포함할 수 있다. 소분자는 합텐일 수 있다. 소분자는 플루오레세인 아이소티오시아네이트(플루오레세인 아이소티오시아네이트: FITC)일 수 있다. TID는 FITC의 아이소티오시아네이트에 컨쥬게이팅될 수 있다. 스위치는 FITC의 아이소티오시아네이트에 컨쥬게이팅될 수 있는 링커를 추가로 포함할 수 있다. 소분자는 바이오틴일 수 있다. TID는 항체의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 단일쇄 가변 단편(single chain variable fragment: scFv)의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-CD19 항체의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-CD19 항체의 단일쇄 가변 도메인(scFv)의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-CD20, 항-CD22, 항-CD33, 항-BMSA, 항-CEA, 항-CLL1, 항-CS1, 항-EGFR 및 항-Her2로 이루어진 군으로부터 선택된 항체의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-CD20, 항-CD22, 항-CD33, 항-BMSA, 항-CEA, 항-CLL1, 항-CS1, 항-EGFR 및 항-Her2로 이루어진 군으로부터 선택된 항체의 단일쇄 가변 도메인(scFv)의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 서열번호 5 내지 9 중 어느 하나의 뉴클레오타이드에 의해 암호화될 수 있다. TID는 서열번호 5 내지 9 중 어느 하나에 대해 적어도 약 70% 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화될 수 있다. TID는 서열번호 10 내지 17 중 어느 하나의 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. TID는 서열번호 10 내지 17 중 어느 하나에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나의 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 비천연 아미노산은 TID가 기반으로 하거나 또는 유래된 항체의 일부에 삽입될 수 있다. 비천연 아미노산은 TID가 기반으로 하거나 또는 유래된 항체의 아미노산을 대체할 수 있다. 비천연 아미노산은 p-아세틸페닐알라닌(pAcF)일 수 있다. 비천연 아미노산은 p-아지도페닐알라닌(pAzF)일 수 있다. 비천연 아미노산은 항체의 경쇄 내로 삽입될 수 있다. 비천연 아미노산은 항체의 중쇄 내로 삽입될 수 있다.

[0009]

본 명세서에서 하나 이상의 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현시키는 키메라 항원 수용체 효과기 세포가 추가로 개시된다. 하나 이상의 CAR은 항-FITC 항체 또는 이의 단편을 포함할 수 있다. 항-FITC 항체 또는 이의 단편은 뮤린 4-4-20 scFv, 키메라 4D5Flu scFv, 뮤린 4M5.3 scFv 및 인간 FITC-E2 scFv으로부터 선택될 수 있다. CAR은 서열번호 1 내지 4로부터 선택되는 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화될 수 있다. CAR은 서열번호 1 내지 4로부터 선택되는 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드에 대해 적어도 약 70% 동일한 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화될 수 있다.

[0010]

본 명세서에서 키메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC)를 활성화하기 위한 복수의 스위치를 포함하는 조성물이 개시되며, 복수의 스위치 중의 스위치는 (a) CAR-EC 상의 키메라 항원 수용체와 상호작용하는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID); 및 (b) 표적 세포 상에서 표면 분자와 상호작용하는 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함하되, 스위치의 적어도 약 60%는 구조적으로 상동성이다. 스위치의 적어도 약 80%는 구조적으로 상동성일 수 있다. CAR-ID는 소분자를 포함할 수 있다. 소분자는 플루오레세인 아이소티오시아네이트(FITC)일 수 있다. 소분자는 바이오틴일 수 있다. 소분자는 다이아이트로페놀일 수 있다. TID는 소분자를 포함할 수 있다. 소분자는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이드] 펜탄다이온산 또는 이들의 유도체일 수 있다. 소분자는 엽산 또는 이들의 유도체일 수 있다. TID는 항체의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 단일쇄 가변 단편

(scFv)의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-CD19 항체의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-CD19 항체의 단일쇄 가변 도메인(scFv)의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-CD20, 항-CD22, 항-CD33, 항-BMSA, 항-CEA, 항-CLL1, 항-CS1, 항-EGFR 및 항-Her2로 이루어진 군으로부터 선택된 항체의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-CD20, 항-CD22, 항-CD33, 항-BMSA, 항-CEA, 항-CLL1, 항-CS1, 항-EGFR 및 항-Her2로 이루어진 군으로부터 선택된 항체의 단일쇄 가변 도메인(scFv)의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 서열번호 5 내지 9 중 어느 하나의 뉴클레오타이드에 의해 암호화될 수 있다. TID는 서열번호 5 내지 9 중 어느 하나에 대해 적어도 약 70% 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화될 수 있다. TID는 서열번호 10 내지 17 중 어느 하나의 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. TID는 서열번호 10 내지 17 중 어느 하나에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나의 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TID는 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 비천연 아미노산은 p-아세틸페닐알라닌(pAcF)일 수 있다. 비천연 아미노산은 p-아지도페닐알라닌(pAzF)일 수 있다. 복수의 스위치 중의 스위치는 링커를 추가로 포함할 수 있다. 상기 링커는 TID에 CAR-ID를 부착시킬 수 있다. 상기 링커는 비천연 아미노산을 통해 TID에 CAR-ID를 부착시킬 수 있다. 상기 링커는 TID의 비천연 아미노산에 CAR-ID를 부위-특이적으로 부착시킬 수 있다. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 동중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 말단에서 아미노옥시기, 아자이드기, 사이클로옥틴기, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 트라이아졸을 포함할 수 있다.

[0011]

본 명세서에서 키메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC)를 활성화하기 위한 복수의 스위치를 포함하는 조성물이 개시되되, 복수의 스위치 중의 스위치는 (a) CAR-EC 상에서 키메라 항원 수용체와 상호작용하는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID); 및 (b) 폴리펩타이드를 포함하는 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함하며, 상기 CAR-ID는 스위치의 적어도 60%에서 TID 내의 동일한 사전결정 부위에 부착된다. CAR-ID는 스위치의 적어도 80%에서 TID 내의 동일한 사전결정 부위에 부착된다. CAR-ID는 소분자를 포함할 수 있다. 소분자는 플루오로세인 아이소티오시아네이트(FITC)일 수 있다. 소분자는 바이오틴일 수 있다. 소분자는 다이나이트로페놀일 수 있다. TID는 소분자를 포함할 수 있다. 소분자는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 또는 이들의 유도체일 수 있다. 소분자는 염산 또는 이들의 유도체일 수 있다. TID는 소분자를 포함할 수 있다. TID는 항체의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 단일쇄 가변 단편(scFv)의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-CD19 항체의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-CD19 항체의 단일쇄 가변 도메인(scFv)의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-CD20, 항-CD22, 항-CD33, 항-BMSA, 항-CEA, 항-CLL1, 항-CS1, 항-EGFR 및 항-Her2로 이루어진 군으로부터 선택된 항체의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-CD20, 항-CD22, 항-CD33, 항-BMSA, 항-CEA, 항-CLL1, 항-CS1, 항-EGFR 및 항-Her2로 이루어진 군으로부터 선택된 항체의 단일쇄 가변 도메인(scFv)의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 서열번호 5 내지 9 중 어느 하나의 뉴클레오타이드에 의해 암호화될 수 있다. TID는 서열번호 5 내지 9 중 어느 하나에 대해 적어도 약 70% 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화될 수 있다. TID는 서열번호 10 내지 17 중 어느 하나의 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. TID는 서열번호 10 내지 17 중 어느 하나에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나의 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TID는 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 비천연 아미노산은 p-아세틸페닐알라닌(pAcF)일 수 있다. 비천연 아미노산은 p-아지도페닐알라닌(pAzF)일 수 있다. 복수의 스위치 중의 스위치는 추가로 링커를 포함할 수 있다. 링커는 TID에 CAR-ID를 부착시킬 수 있다. 상기 링커는 비천연 아미노산을 통해 TID에 CAR-ID를 부착시킬 수 있다. 상기 링커는 TID의 비천연 아미노산에 CAR-ID를 부위-특이적으로 부착시킬 수 있다. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 동중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 말단에서 아미노옥시기, 아자이드기, 사이클로옥틴기, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 트라이아졸을 포함할 수 있다. TID 내의 사전결정 부위는 아미노산 잔기일 수 있다. 아미노산 잔기는 비천연 아미노산일 수 있다. 비천연 아미노산은 p-아세틸페닐알라닌(pAcF)일 수 있다. 비천연 아미노산은 p-아지도페닐알라닌(pAzF)일 수 있다.

[0012]

본 명세서에서 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)을 표적 상호작용 도메인(TID)에 부위-특이적으로 연결함으로써 CAR-EC 스위치를 생성하는 단계를 포함하는, CAR-EC 스위치의 생성방법이 개시된다. 대안적으로, 또는 추가적으로, CAR-EC 스위치를 생성하는 방법은 (a) 비천연 아미노산을 폴리펩타이드에 혼입시킴으로써 표

적 상호작용 도메인(TID)을 생성하는 단계; 및 (b) TID를 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)과 접촉 시킴으로써 CAR-EC 스위치를 생성하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 방법은 TID에 제1 링커를 결합시켜 TID 및 제1 링커를 포함하는 제1 스위치 중간체를 생성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 제1 링커는 옥심 결합에 의해 TID에 결합될 수 있다. 상기 방법은 제2 링커를 CAR-ID에 결합시켜 CAR-ID 및 제2 링커를 포함하는 제2 스위치 중간체를 생성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 제2 링커는 옥심 결합에 의해 CAR-ID에 결합될 수 있다. TID를 CAR-ID와 접촉시키는 단계는 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체와 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체와 접촉시키는 단계는 클릭 화학 반응을 수행하는 단계를 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체와 접촉시키는 단계는 첨가 환화 반응을 수행하는 단계를 포함할 수 있다. 첨가 환화 반응은 [3+2] 첨가 환화 반응일 수 있다.

[0013] 본 명세서에서 (a) 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID); 및 (b) 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함하는 스위치를 생성하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 (a) 제1 링커를 TID에 결합시켜 TID에 컨쥬게이트된 제1 링커를 포함하는 제1 스위치 중간체를 생성하는 단계; (b) 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 결합시킴으로써, 스위치를 생성하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 추가로 제2 링커를 CAR-ID에 결합시켜 CAR-ID에 컨쥬게이트된 제2 링커를 포함하는 제2 스위치 중간체를 생성할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 결합시키는 단계는 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 결합시키는 단계를 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 결합시키는 단계는 옥심 결합을 포함할 수 있다. 제2 링커는 사이클로옥틴을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 결합시키는 단계는 첨가 환화 반응을 포함할 수 있다. 제1 링커는 아자이드를 포함할 수 있다. 첨가 환화 반응은 제2 링커의 사이클로옥틴을 제1 링커의 아자이드와 반응시키는 단계를 포함할 수 있다. 첨가 환화 반응은 [3+2] 첨가 환화 반응을 포함할 수 있다. TID는 소분자를 포함할 수 있다. 소분자는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이드] 펜탄다이온산 또는 이들의 유도체일 수 있다. 소분자는 염산 또는 이들의 유도체일 수 있다. TID는 항체의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 단일쇄 가변 단편(scFv)의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-CD19 항체의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-CD19 항체의 단일쇄 가변 도메인(scFv)의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-CD20, 항-CD22, 항-CD33, 항-BMSA, 항-CEA, 항-CLL1, 항-CS1, 항-EGFR 및 항-Her2로 이루어진 군으로부터 선택된 항체의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-CD20, 항-CD22, 항-CD33, 항-BMSA, 항-CEA, 항-CLL1, 항-CS1, 항-EGFR 및 항-Her2로 이루어진 군으로부터 선택된 항체의 단일쇄 가변 도메인(scFv)의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 서열번호 5 내지 9 중 어느 하나의 뉴클레오타이드에 의해 암호화될 수 있다. TID는 서열번호 5 내지 9 중 어느 하나에 대해 적어도 약 70% 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화될 수 있다. TID는 서열번호 10 내지 17 중 어느 하나의 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. TID는 서열번호 10 내지 17 중 어느 하나에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나의 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TID는 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 비천연 아미노산은 p-아세틸페닐알라닌(pAcF)일 수 있다. 비천연 아미노산은 p-아지도페닐알라닌(pAzF)일 수 있다. CAR-ID는 플루오레세인 아이소티오시아나이드(FITC)를 포함할 수 있다. 소분자는 바이오틴일 수 있다. 소분자는 다이아이트로페놀일 수 있다. 제1 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 제1 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 제1 링커는 동중 2작용성 링커일 수 있다. 제1 링커는 하나 이상의 말단에서 아미노옥시기, 아자이드기, 사이클로옥틴기, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 제1 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜 서브유닛을 포함할 수 있다. 제1 링커는 사이클로옥틴을 포함할 수 있다. 제1 링커는 PEG-사이클로옥틴 링커일 수 있다. 제1 링커는 트리아아졸을 포함할 수 있다. 트리아아졸은 1,2,3-트리아아졸 또는 1,2,4-트리아아졸일 수 있다. 제2 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 제2 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 제2 링커는 동중 2작용성 링커일 수 있다. 제2 링커는 하나 이상의 말단에서 아미노옥시기, 아자이드기, 사이클로옥틴기, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 제2 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜 서브유닛을 포함할 수 있다. 제2 링커는 사이클로옥틴을 포함할 수 있다. 제2 링커는 PEG-사이클로옥틴 링커일 수 있다. 제2 링커는 트리아아졸을 포함할 수 있다. 트리아아졸은 1,2,3-트리아아졸 또는 1,2,4-트리아아졸일 수 있다.

[0014] 본 명세서에서 개시된 임의의 키메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC) 스위치를 포함하는 키트가 개시된다. 상기 키트는 CAR-EC를 추가로 포함할 수 있다. CAR-EC는 CAR-EC 스위치의 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)과 상호작용하는 키메라 항원 수용체(CAR)를 포함할 수 있다. CAR-EC는 CAR을 발현시키는 T 세포를 포함할 수 있다. 키트는 본 명세서에 개시된 하나 이상의 추가적인 CAR-EC 스위치를 추가로 포함할 수 있다. CAR-EC 스위치는 상이할 수 있다. CAR-EC 스위치는 상이한 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함할 수 있다. CAR-EC 스위치는 상이한 CAR-ID를 포함할 수 있다. CAR-EC 스위치는 유사할 수 있다. CAR-EC 스위치는 동일한 TID를 포함

할 수 있다. CAR-EC 스위치는 동일한 CAR-ID를 포함할 수 있다.

[0015] 본 명세서에서 제1 스위치 중간체를 포함하는 키트가 개시된다. 제1 스위치 중간체는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체는 제1 링커를 추가로 포함할 수 있다. 제1 링커는 CAR-ID에 컨주게이팅될 수 있다. 상기 키트는 제2 스위치 중간체를 추가로 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체는 제1 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체는 제2 링커를 추가로 포함할 수 있다. 제2 링커는 제1 TID에 컨주게이팅될 수 있다. 상기 키트는 CAR-EC를 추가로 포함할 수 있다. CAR-EC는 CAR-EC 스위치의 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)과 상호작용하는 키메라 항원 수용체(CAR)를 포함할 수 있다. CAR-EC는 CAR을 발현시키는 T 세포를 포함할 수 있다. 상기 키트는 하나 이상의 추가적인 스위치 중간체를 추가로 포함할 수 있다. 하나 이상의 스위치 중간체는 하나 이상의 추가적인 CAR-ID를 포함할 수 있다. 하나 이상의 추가적인 스위치 중간체의 CAR-ID는 제1 스위치 중간체의 CAR-ID와 상이할 수 있다. 하나 이상의 추가적인 스위치 중간체의 CAR-ID는 제1 스위치 중간체의 CAR-ID와 동일할 수 있다. CAR-ID를 포함하는 하나 이상의 추가적인 스위치 중간체는 링커를 추가로 포함할 수 있다. CAR-ID를 포함하는 하나 이상의 추가적인 스위치 중간체의 상기 링커는 제1 스위치 중간체의 제1 링커와 상이할 수 있다. CAR-ID를 포함하는 하나 이상의 추가적인 스위치 중간체의 링커는 제1 스위치 중간체의 제1 링커와 동일할 수 있다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 하나 이상의 스위치 중간체는 하나 이상의 추가적인 TID를 포함할 수 있다. 하나 이상의 추가적인 스위치 중간체의 TID는 제2 스위치 중간체의 TID와 상이할 수 있다. 하나 이상의 추가적인 스위치 중간체의 TID는 제2 스위치 중간체의 TID와 동일할 수 있다. TID를 포함하는 하나 이상의 추가적인 스위치 중간체는 링커를 추가로 포함할 수 있다. TID를 포함하는 하나 이상의 스위치 중간체의 상기 링커는 제2 스위치 중간체의 제2 링커와 상이할 수 있다. TID를 포함하는 하나 이상의 스위치 중간체의 링커는 제2 스위치 중간체의 제2 링커와 동일할 수 있다.

[0016] 추가로 본 명세서에서 하기 화학식 XIII의 화합물이 개시된다:

[0017] A-L-B (화학식 XIII)

[0018] 식 중:

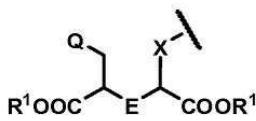
[0019] A는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 유도체 또는 2-(4-((2-아미노-4-옥소 3,4-다이하이드로프테리딘-6-일)메틸아미노)벤즈아미도)펜탄다이온산(엽산) 유도체이고;

[0020] L은 결합 또는 링커이며;

[0021] B는 플루오레세인 유도체 또는 바이오틴 유도체이다.

[0022] 일부 실시형태에서, 화학식 XIII(A-L-B)의 A는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 유도체이다. 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 유도체는 하기 화학식 XIV를 가질 수 있다:

[0023] [화학식 XIV]



[0024] 식 중:

[0025] Q는 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

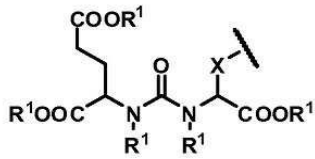
[0026] E는 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0027] X는 C₁-C₅알킬렌 또는 C₁-C₄알킬렌(C=O)-이고;

[0029] 각각의 R¹은 수소, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0030] 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 유도체는 하기 화학식 XIVa를 가질 수 있다:

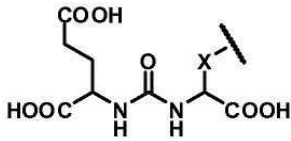
[0031] [화학식 XIVa]



[0032]

[0033] 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 유도체는 하기 화학식 IIb의 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 유도체일 수 있다:

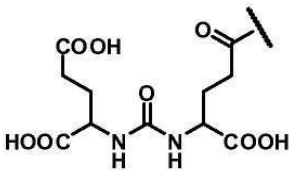
[0034] [화학식 XIVb]



[0035]

[0036] 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 유도체는 화학식 XIVc를 가질 수 있다:

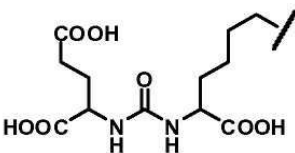
[0037] [화학식 XIVc]



[0038]

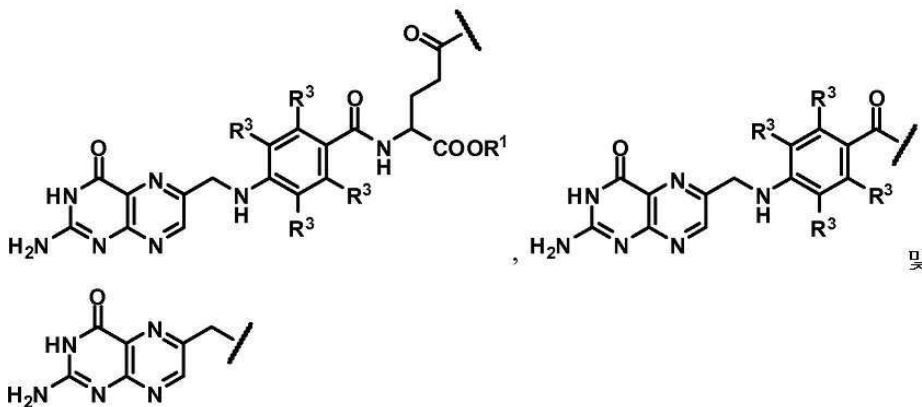
[0039] 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 유도체는 화학식 XIVd를 가질 수 있다:

[0040] [화학식 XIVd]



[0041]

[0042] 일부 실시형태에서, 화학식 XIII (A-L-B)의 A는 염산 유도체이다. 염산 유도체는 하기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:

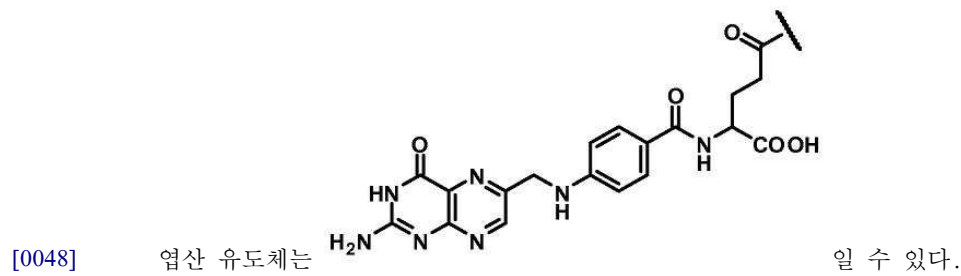
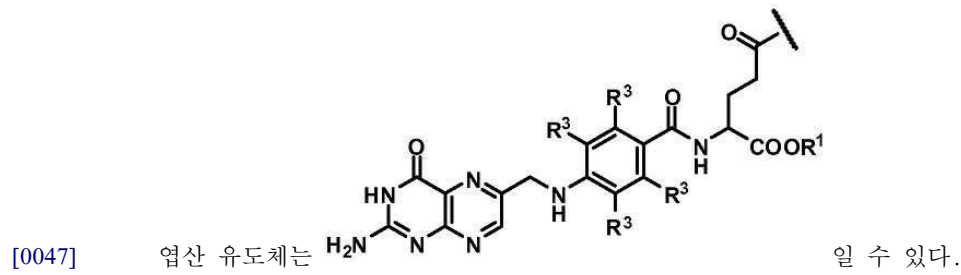


[0043]

[0044] 식 중:

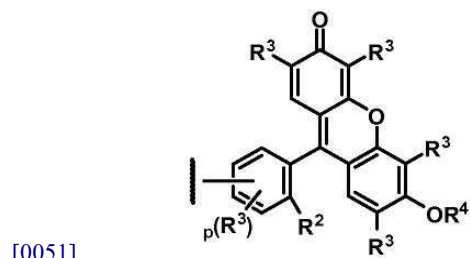
[0045] R¹은 수소, C₁-C₄ 알킬 또는 C₁-C₄ 할로알킬이고;

[0046] 각각의 R³은 수소, 할로젠, C₁-C₄ 알킬 및 C₁-C₄ 알콕시로부터 독립적으로 선택된다.

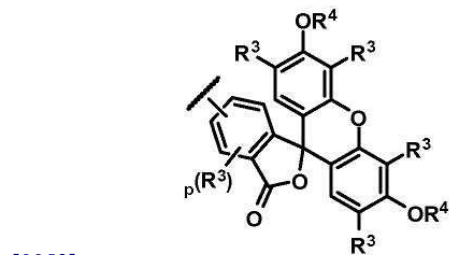


[0049] 일부 실시형태에서, 화학식 XIII (A-L-B)의 B는 플루오레세인 유도체이다. 플루오레세인 유도체는 화학식 XV 및 화학식 XVI로부터 선택될 수 있다:

[0050] [화학식 XV]



[0052] [화학식 XVI]



[0054] 식 중:

[0055] R²는 -C(=O)O(R¹) 또는 -C(=O)N(R^a)₂일 수 있고;

[0056] 각각의 R^a는 수소 및 C₁-C₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0057] 함께 취해진 2개의 R^a는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 고리를 형성하며;

[0058] 각각의 R³은 수소, 할로젠, C₁-C₄ 알킬 및 C₁-C₄ 알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

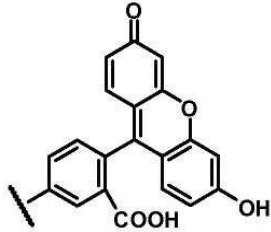
[0059] p는 0 내지 3이며;

[0060] R⁴는 수소, C₁-C₄ 알킬, -C(=O)C₁-C₄ 알킬 또는 -CH₂-C(=O)OR¹이고;

[0061] R¹은 수소, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 할로알킬이다.

[0062] 화학식 XV의 플루오레세인 유도체는 화학식 XVa를 가질 수 있다:

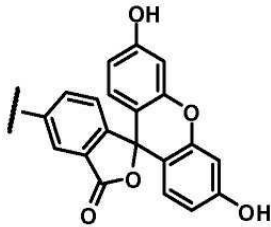
[0063] [화학식 XVa]



[0064]

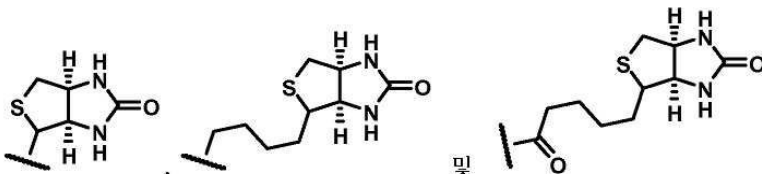
[0065] 화학식 XVI의 플루오레세인 유도체는 화학식 XVIa를 가질 수 있다:

[0066] [화학식 XVIa]



[0067]

[0068] 화학식 XIII (A-L-B)의 B는 바이오틴 유도체일 수 있다. 바이오틴 유도체는 하기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:

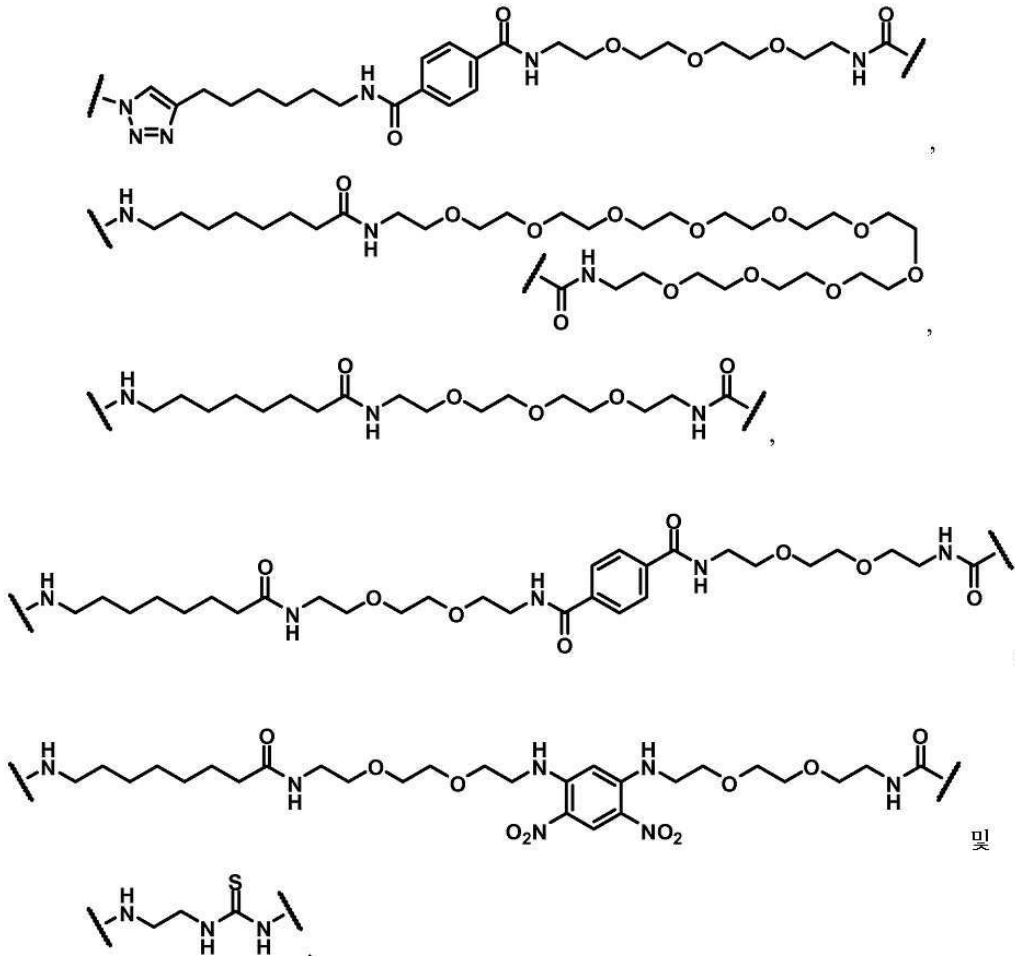


[0069]

[0070] 화학식 XIII (A-L-B)의 L은 링커일 수 있다. 상기 링커는 트리아아졸을 포함할 수 있다. 트리아아졸은 1,2,3-트리아아졸일 수 있다. 트리아아졸은 1,2,4-트리아아졸일 수 있다. 상기 링커는 아릴 또는 헤테로아릴을 포함할 수 있다. 상기 링커는 아릴을 포함할 수 있다. 아릴은 페닐일 수 있다. 페닐은 이치환될 수 있다. 이치환된 페닐은 1,4-이치환된 페닐일 수 있다. 이치환된 페닐은 1,3-이치환된 페닐일 수 있다. 페닐은 삼치환될 수 있다. 페닐은 사치환될 수 있다. 치환된 페닐의 치환체 중 둘은 NO₂일 수 있다. 일부 예에서, 링커는 벤질 치환체를 포함하지 않는다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 다중 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 2 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 3 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 4 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 5 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 6 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 7 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 8 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 9 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 10 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 11 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 12 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 13 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 14 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 말단에서 아마이드를 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아

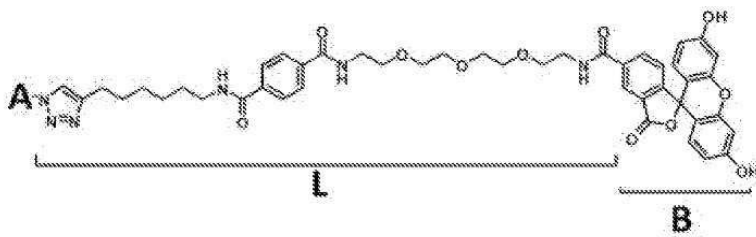
마이드 그리고 다른 하나의 단부에서 아민을 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아마이드 및 다른 하나의 단부에서 트리아졸을 포함할 수 있다.

[0071] 상기 링커는 하기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:

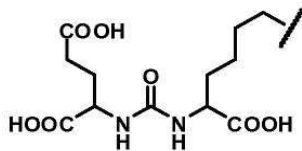


[0072] 화학식 XIII (A-L-B)은 화학식 XIIIa를 가질 수 있다:
 [0073]

[0074] [화학식 XIIIa]

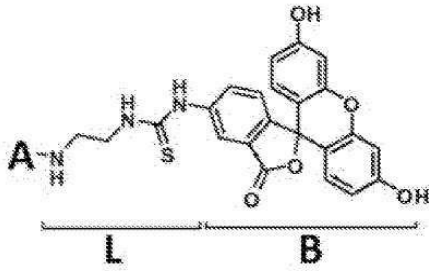


[0075] 화학식 XIIIa의 A는 일 수 있다.
 [0076]

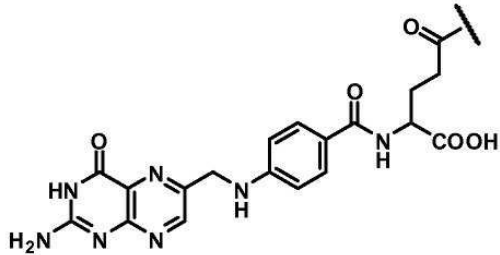


[0077] 화학식 XIII은 화학식 XIIIb를 가질 수 있다:
 [0078]

[0078] [화학식 XIIIb]



[0079]



[0080]

A는 일 수 있다.

[0081]

본 명세서에서 키메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC)를 활성화하기 위한 스위치 중간체가 개시되며, 상기 스위치 중간체는 (a) 소분자를 포함하는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID); 및 (b) CAR-ID에 연결된 링커를 포함하되, 상기 CAR-ID는 CAR-EC 상에서 키메라 항원 수용체와 상호작용하고, 상기 링커는 CAR-EC와 상호작용하는 영역을 포함하지 않고, 상기 링커는 표적 세포 상에서 표면 분자와 상호작용하는 영역을 포함하지 않는다. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 동종 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 말단에서 아미노옥시, 아자이드, 사이클로옥틴, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 사이클로옥틴을 포함할 수 있다. 상기 링커는 PEG-사이클로옥틴 링커를 포함할 수 있다. 상기 링커는 트리아아졸을 포함할 수 있다. 트리아아졸은 1,2,3-트리아아졸 또는 1,2,4-트리아아졸을 포함할 수 있다. CAR-ID는 플루오레세인 아이소티오사이아네이트(FITC)를 포함할 수 있다. CAR-ID는 바이오틴을 포함할 수 있다. CAR-ID는 다이나이트로페놀을 포함할 수 있다.

[0082]

본 명세서에서 키메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC)를 활성화시키기 위한 스위치 중간체가 개시되며, 스위치 중간체는 (a) 비천연 아미노산을 포함하는 표적 상호작용 도메인(TID); 및 (b) TID에 연결된 링커를 포함하되, TID는 표적 세포 상에서 표면 분자와 상호작용하고, 상기 링커는 CAR-EC와 직접적으로 상호작용하는 영역을 포함하지 않고, 링커는 표적 세포와 직접적으로 상호작용하는 영역을 포함하지 않는다. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커를 포함할 수 있다. 상기 링커는 동종 2작용성 링커를 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 4개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 10개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 20개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 30개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아자이드를 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아미노옥시를 포함할 수 있다. 상기 링커는 아자이드-PEG-아미노옥시 링커일 수 있다. 상기 링커는 옥심 결합을 통해 TID에 부착될 수 있다. TID는 소분자를 포함할 수 있다. 소분자는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 또는 이들의 유도체일 수 있다. 소분자는 염산 또는 이들의 유도체일 수 있다. TID는 항체의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 단일쇄 가변 단편(scFv)의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-CD19 항체의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-CD19 항체의 단일쇄 가변 도메인(scFv)의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-CD20, 항-CD22, 항-CD33, 항-BMSA, 항-CEA, 항-CLL1, 항-CS1, 항-EGFR 및 항-Her2으로 이루어진 군으로부터 선택되는 항체의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-CD20, 항-CD22, 항-CD33, 항-BMSA, 항-CEA, 항-CLL1, 항-CS1, 항-EGFR 및 항-Her2로 이루어진 군으로부터 선택된 항체의 단일쇄 가변 도메인(scFv)의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 서열번호 5 내지 9 중 어느 하나의 뉴클레오타이드에 의해 암호화될 수 있다. TID는 서열번호 5 내지 9 중 어느 하나에 대해 적어도 약 70% 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화될 수 있다. TID는 서열번호 10 내지 17 중 어느 하나의 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. TID는 서열번호 10 내지 17 중 어느 하나에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

미노산 서열을 포함할 수 있다. TID는 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 비천연 아미노산은 p-아세틸페닐알라닌(pAcF)일 수 있다. 비천연 아미노산은 p-아지도페닐알라닌(pAzF)일 수 있다.

[0083] 본 명세서에서 본 명세서에 개시된 하나 이상의 키메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC) 스위치 또는 이의 약제학적 조성물을 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 병태를 치료하는 방법이 추가로 개시된다. 상기 방법은 키메라 항원 수용체(CAR)를 포함하는 키메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC)를 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. CAR-EC 스위치와 CAR-EC는 동시에 투여될 수 있다. CAR-EC 스위치 및 CAR-EC는 순차적으로 투여될 수 있다. CAR은 CAR-EC 스위치의 키메라 항원 수용체-상호작용도메인(CAR-ID)과 상호작용할 수 있다. CAR-ID는 플루오레세인 유도체 또는 바이오틴 유도체를 포함할 수 있다. CAR-EC 스위치는 표적-상호작용 도메인(TID)을 포함할 수 있다. TID는 소분자를 포함할 수 있다. 소분자는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 또는 이들의 유도체일 수 있다. 소분자는 염산 또는 이들의 유도체일 수 있다. TID는 항체의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 단일쇄 가변 단편(scFv)의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-CD19 항체의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-CD19 항체의 단일쇄 가변 도메인(scFv)의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-CD20, 항-CD22, 항-CD33, 항-BMSA, 항-CEA, 항-CLL1, 항-CS1, 항-EGFR 및 항-Her2로 이루어진 군으로부터 선택된 항체의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-CD20, 항-CD22, 항-CD33, 항-BMSA, 항-CEA, 항-CLL1, 항-CS1, 항-EGFR 및 항-Her2로 이루어진 군으로부터 선택된 항체의 단일쇄 가변 도메인(scFv)의 적어도 일부에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 서열번호 5 내지 9 중 어느 하나의 뉴클레오타이드에 의해 암호화될 수 있다. TID는 서열번호 5 내지 9 중 어느 하나에 대해 적어도 약 70% 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화될 수 있다. TID는 서열번호 10 내지 17 중 어느 하나의 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. TID는 서열번호 10 내지 17 중 어느 하나에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나의 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나에 대해 적어도 약 70% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TID는 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 비천연 아미노산은 p-아세틸페닐알라닌(pAcF)일 수 있다. 비천연 아미노산은 p-아지도페닐알라닌(pAzF)일 수 있다. 스위치는 링커를 추가로 포함할 수 있다. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커를 포함할 수 있다. 상기 링커는 동종 2작용성 링커를 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 4개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 10개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 20개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 30개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아자이드를 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아미노옥시를 포함할 수 있다. 상기 링커는 아자이드-PEG-아미노옥시 링커일 수 있다. CAR은 항-FITC 항체 또는 이의 단편을 포함할 수 있다. 병태는 암일 수 있다.

[0084] 본 명세서에서 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID) 및 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함하는 제1 키메라 항원 효과기 세포(CAR-EC) 스위치를 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 질환 또는 병태를 치료하는 방법이 개시된다. 상기 방법은 CAR-EC 스위치에 결합하는 키메라 항원 수용체(CAR)를 포함하는 키메라 항원 수용체 효과기 세포(CAR-EC)를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. CAR-EC 스위치와 CAR-EC는 동시에 투여될 수 있다. CAR-EC 스위치 및 CAR-EC는 순차적으로 투여될 수 있다. 상기 방법은 제2 CAR-EC 스위치를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 제1 CAR-EC 스위치는 제1 표적 상에서 제1 표면 분자에 결합될 수 있고, 제2 CAR-EC 스위치는 제2 표적 상에서 제2 표면 분자에 결합할 수 있다. 제1 스위치 및 제2 스위치는 동시에 투여될 수 있다. 제1 스위치 및 제2 스위치는 순차적으로 투여될 수 있다. 제1 표면 분자와 제2 표면 분자는 상이할 수 있다. 제1 표면 분자와 제2 표면 분자는 동일할 수 있다. 제1 표적과 제2 표적은 상이할 수 있다. 제1 표적과 제2 표적은 동일할 수 있다. 제1 표면 분자와 제2 표면 분자는 상이한 표적 상에 있을 수 있다. 제1 표면 분자와 제2 표면 분자 동일한 표적일 수 있다. 제1 CAR-EC 스위치와 제2 CAR-EC 스위치는 CAR-EC 상에서 동일한 키메라 항원 수용체(CAR)에 결합할 수 있다. 상기 방법은 하나 이상의 추가적인 CAR-EC를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. CAR-EC는 동일할 수 있다. CAR-EC는 상이할 수 있다. CAR-EC는 T 세포, 효과기 B 세포, 자연 살해 세포, 대식세포 및 이의 전구체로부터 선택될 수 있다. CAR-EC는 T 세포일 수 있다. T 세포는 나이브 T 세포, 기억 줄기 세포 T 세포, 중추 기억 T 세포, 효과기 기억 T 세포, 헬퍼 T 세포, CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, CD8/CD4+ T 세포, αβ T 세포, γδ T 세포, 세포독성 T 세포, 자연 살해 T 세포, 자연 살해 세포, 대식세포로부터 선택될 수 있다. CAR-EC의 CAR은 항체 또는 이의 단편을 포함할 수 있다. 항체는 항-FITC 항체 또는 이의 단편을 포함할 수 있다. 이의 단편은 scFv일 수 있다. CAR-EC의 CAR은 서열번호 1 내지 4로부터 선택된 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화될 수 있다. CAR은 서열번호 1 내지 4로부터 선택된 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드에 대해 적어도 약 70% 동일한 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화될

수 있다. 병태는 암일 수 있다. 암은 재발성 암, 난치성 암, 교모세포종, 난소암, 전립선암, 호르몬 난치 전립선암 및 유방암으로부터 선택될 수 있다. 암은 액체 종양 또는 고형 종양으로부터 선택된 종양을 포함할 수 있다. 암은 이종성 종양을 포함할 수 있다. 암은 혈액학적 악성종양일 수 있다. 혈액학적 악성종양은 급성 림프구성 백혈병, B 세포 림프종, 맨틀 세포 림프종, B 세포 림프구성 백혈병, 미만성 거대 세포 림프종, 여포성 림프종 및 다발성 골수종으로부터 선택될 수 있다. 혈액학적 악성종양은 B 세포 악성종양일 수 있다. 혈액학적 악성종양은 CD19-양성 혈액학적 악성종양일 수 있다. 상기 병태는 감염될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0085]

도 1은 FITC-계 전환가능한(switchable) CAR-EC 플랫폼의 비제한적 예를 도시한 도면.

도 2a는 비천연 아미노산 p-아세틸페닐알라닌(pAcF)으로 대체될 수 있는 천연 아미노산 부위의 비제한적 예와 함께 항-CD19 Fab를 포함하는 개략적 표적 상호작용 도메인(TID)을 도시한 도면. HC는 중쇄를 나타내고, LC는 경쇄를 나타낸다.

도 2b는 옥심 반응 다음에 "클릭" 반응으로 이루어진 2 단계 컨쥬게이션 반응을 도시한 도면, 이때 p-아세틸페닐알라닌(pAcF) 잔기의 케톤은 이중 2작용성 N3-TEG-OH₂ 링커를 지니는 단백질을 변형시키기 위한 화학적 조작으로서 사용된다. 이 도식에서, FITC는 사이클로옥틴 내 링커에 의해 변형되는데, 이는 변형 단백질에 대해 분명해질 수 있다.

도 3은 E:T 비 10:1에서 24 시간 인큐베이션 동안 FITC-CAR-EC 세포독성 분석으로부터의 결과를 도시한 도면. 도 3a는 LC S202에 컨쥬게이션된 항-CD19 FITC 스위치를 지니는 IM-9 세포에 대한 4개 FITC-CAR-EC 작제물의 세포독성을 도시한 도면. 도 3b는 LC S202에서 컨쥬게이션된 항-CD19 FITC 스위치를 지니는 K562 세포에 대한 4개 FITC-CAR-EC 작제물의 세포독성을 도시한 도면. 도 3c는 HC K136, LC S202, 또는 둘 다에서 컨쥬게이션된 또는 비특이적으로(예를 들어, 무작위) 컨쥬게이션된 FITC 스위치를 지니는 IM-9 세포에 대한 FITC-CAR-EC 4M5.3의 세포독성을 도시한 도면. 도 3d는 LC S202에서 또는 비특이적으로(예를 들어, 무작위) 컨쥬게이션된 Her2 스위치를 지니는 SKBR3 세포에 대한 FITC-CAR-EC 4M5.3의 세포독성을 도시한 도면. LC는 경쇄를 나타낸다.

도 4a는 p-아지도페닐알라닌(pAzF)을 통한 컨쥬게이션의 도식을 도시한 도면. pAzF 비천연 아미노산은 사이클로옥틴 링커에 의해 변형된 FITC 분자에 대한 단일 단계 "클릭" 컨쥬게이션을 위한 단백질 구성원(proteinogenic) 기질을 생성하기 위해 항-CD19 내로 혼입된다.

도 4b는 3마리 마우스 모델에서 CAR-EC의 효능을 시험하기 위한 순서도를 도시한 도면.

도 5a는 TriA 링커에 의해 연결되는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도]펜탄다이온산 및 FITC의 구조를 도시한 도면.

도 5b는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도]펜탄다이온산-TriA-FITC CAR-EC 스위치의 합성 반응식을 도시한 도면.

도 5c는 P-TriA-FITC의 연속희석에 의해 C4-2 (PSMA+) 전립선 암세포를 표적화하는 항-FITC-CAR T 세포의 24시간 세포독성 분석에 대한 결과를 도시한 도면. 각각의 농도를 3회 중복해서 수행하였다. 결과를 세포독성의 평균 백분율로 나타낸다.

도 6a는 염산-FITC 스위치의 구조를 도시한 도면.

도 6b 내지 도 6c는 염산-FITC 스위치의 여러 가지 농도의 존재 하에 KB (FR+)(도 6b) 또는 A549(FR-)(도 6c) 표적 세포와 함께 공동 인큐베이션시킨 항-FITC-CAR-EC의 시험관내 세포독성 분석에 대한 결과를 도시한 도면. 각각의 농도를 3회 중복해서 수행하였다. 결과를 세포독성의 평균 백분율로 나타낸다.

도 7은 CCK2R 길항제 Z360을 도시한 도면.

도 8은 천연 LHRH(황체형성 호르몬 방출 호르몬)의 단백질분해에 안정한 형태인 [D-Lys6]-LHRH를 도시한 도면.

도 9a는 비천연 아미노산을 포함하는 표적 상호작용 도메인(TID)을 생성하기 위해 p-아지오페닐알라닌(pAzF)의 혼입을 위한 항-CD19 항체에서 돌연변이 부위를 도시한 도면.

도 9b는 클릭 반응을 통해 돌연변이된 Fab를 포함하는 다양한 표적 상호작용 도메인에 대한 FITC-링커 중간체의 1-단계, 부위-특이적 컨쥬게이션을 도시한 도면.

- 도 10A 내지 도 10N은 FITC-항-CD19 항체 스위치의 ESI-MS 스캔을 도시한 도면.
- 도 11은 FITC-항-CD19 항체 스위치의 SDS-PAGE 크기-배제 크로마토그래피를 도시한 도면.
- 도 12는 유세포분석기에 의해 측정된 바와 같은 FITC-항-CD19 항체 스위치의 세포독성을 도시한 도면.
- 도 13은 P-TriA-FITC-계 스위치 및 항-FITC-CART 세포로 처리한 마우스에서 PSMA-양성 종양 퇴행(regression)을 도시한 도면.
- 도 14A 내지 도 14I는 예시적인 스위치의 도식을 도시한 도면.
- 도 15A 내지 도 15H는 예시적인 스위치 중간체의 도식을 도시한 도면.
- 도 16은 스위치를 생성하는 예시적인 도식을 도시한 도면.
- 도 17A 내지 도 17C는 CAR-EC 조절자 및 CAR-EC의 도식을 도시한 도면.
- 도 18는 예시적인 링커를 도시한 도면.
- 도 19는 이중 2작용성 링커를 도시한 도면.
- 도 20는 2작용성 링커를 합성하기 위한 일반적 반응식을 도시한 도면.
- 도 21는 크기 배제 크로마토그래피에 의해 정제되고 SDS-PAGE에 의해 특성규명된 FITC-항-CD19 항체 컨쥬게이트를 도시한 도면.
- 도 22는 FITC-항-CD19 항체 컨쥬게이트를 위한 ESI-MS를 도시한 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0086] 현재의 CAR-T 요법은 다루기 힘든 방법 및 허용될 수 없는 안전성 위험을 겪고 있다. 이들 주된 제한은 종종 CAR-T 활성을 제어하는 불충분한 방법의 결과이다. 예를 들어, 현재의 항-CD19 CAR-T 요법은 지속적인 B 세포 무형성증을 초래한다. CAR-T의 활성을 제어하는 스위치의 도입은 신생 세포가 제거되고 B 세포가 재증식되게 한 후에 반응이 꺼지게 한다. 최근의 전임상 연구는 CAR-T 시스템이 항체-기반 스위치를 통해 제어될 수 있다는 것을 입증하였으며, 여기서 항체는 표적 세포(예를 들어, 암세포)에 결합하여 활성을 멎게 할 수 있다. 이들 시스템은 CAR-T를 이용하여 전환가능한 표적 종양을 개념적으로 허용하지만, 그들은 항체의 비특이적 표지와 같은 일련의 제한을 겪는다. 시스템인 또는 라이신을 이용하는 항체의 비특이적 표지는 종종 비-작용성일 수 있고, 잠재적으로 면역원성인 변용된 약동학을 갖고/갖거나 최적화되기 어려운 변이체를 포함하는 이중성 산물을 생성한다. 추가로, 단일 항체 상에서 다중 CAR-T-결합 영역을 포함하는 항체-기반 스위치는 비-특이적 활성화를 야기할 수 있는 T 세포에 대해 다가 기질을 생성한다.
- [0087] 키메라 항원 수용체(CAR)의 면역원성이 또한 문제이다. 예를 들어, CAR-T 세포 표면 상에서 일부 외래 단백질(예를 들어, 아비딘)의 발현은 원치않는 면역 반응을 활성화시킬 수 있다. 더 나아가, CAR에 의한 신호 전달은 표적(예를 들어, 암세포) 상에서 가장 큰 원치않는 효과를 생성하도록 최적화될 수 있다.
- [0088] 정확한 기하학적 구조를 지니는 동종의 CAR-T 세포 스위치를 개발함에 있어서, 제어된 활성 및 특이성은 악성 종양을 근절하는 한편, 안전하고 제어가능한 치료를 유지하는데 필수적인 효능 및 지속성을 갖는 CAR-T 요법을 개발하는데 중요할 수 있다. 본 명세서에 개시된 조성물, 방법, 플랫폼 및 키트는 이들 필요를 처리한다.
- [0089] 본 명세서에서 키메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC)의 활성을 조절하는데 사용하기 위한 스위치가 개시된다. 일반적으로, 스위치는 (a) 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID); 및 (b) 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함한다. 스위치는 하나 이상의 링커를 추가로 포함할 수 있다. TID는 폴리펩타이드에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. 폴리펩타이드는 하나 이상의 비천연 아미노산을 포함하도록 변형될 수 있다. TID는 소분자를 포함할 수 있다. 일부 예에서, TID는 아마이드 결합에 의해 연결된 2 이상의 아미노산을 포함하지 않는다. CAR-ID는 소분자를 포함할 수 있다. 일부 예에서, CAR-ID는 아마이드 결합에 의해 연결된 2 이상의 아미노산을 포함하지 않는다.
- [0090] 본 명세서에서 키메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC)의 활성을 조절하기 위한 스위치가 개시되며, 스위치는 (a) CAR-EC 상에서 키메라 항원 수용체와 상호작용하는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID); 및 (b) 비천연 아미노산을 포함하는 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함하되, TID는 표적 세포 상에서 표면 분자와 상호

작용한다.

- [0091] 본 명세서에서 키메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC)의 활성을 조절하기 위한 스위치가 개시되며, 스위치는 (a)CAR-EC 상에서 키메라 항원 수용체와 상호작용하는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID); 및 (b) 표적 세포 상에서 표면 분자와 상호작용하는 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함하되, CAR-ID 및 TID는 아마이드 결합에 의해 연결된 2 이상의 아미노산을 포함하지 않는다.
- [0092] 본 명세서에서 다양한 질환 및 병태의 치료에 대해 유용한 효과기 세포(CAR-EC)를 발현시키는 키메라 항원 수용체 및 효과기 세포 스위치(CAR-EC 스위치)를 발현시키는 키메라 항원 수용체가 개시된다. CAR-EC 스위치는 (a) 소분자를 포함하는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID); 및 (b) 항체 또는 항체 단편을 포함하는 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함할 수 있다. 항체 또는 항체 단편은 단편 항체-결합(Fab 단편) 또는 전장 항체를 포함할 수 있다.
- [0093] 본 명세서에서 (a) 제1 소분자를 포함하는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID); 및 (b) 제2 소분자를 포함하는 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함하는 CAR-EC 스위치가 추가로 개시된다.
- [0094] 키메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC)의 활성을 조절하기 위한 복수의 스위치를 포함하는 조성물이 본 명세서에서 개시되며, 복수의 스위치 중의 스위치는 (a) CAR-EC 상에서 키메라 항원 수용체와 상호작용하는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID); 및 (b) 표적 세포 상에서 표면 분자와 상호작용하는 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함하되, 스위치의 적어도 약 60%는 구조적으로 상동성이다.
- [0095] 본 명세서에서 키메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC)의 활성을 조절하는 복수의 스위치를 포함하는 조성물이 개시되며, 복수의 스위치 중의 스위치는 (a) CAR-EC 상에서 키메라 항원 수용체와 상호작용하는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID); 및 (b) 폴리펩타이드를 포함하는 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함하되, CAR-ID는 스위치의 적어도 60%에서 TID의 동일한 아미노산 잔기에 부착된다.
- [0096] 본 명세서에 개시된 스위치 및 스위치 중간체를 생성하는 방법은 CAR-EC 세포 활성의 제어, 표적을 벗어난 반응성의 적정, 중앙 용해 증후군(TLS)의 폐기, 사이토킨 방출 증후군(CRS)의 악화, 및/또는 친화도에 의한 CAR-EC 스위치 결합의 최적화, 원자가, 기하학적 구조, 링커 길이 및/또는 CAR-EC 스위치 구성성분/영역의 링커 화학 부위-특이적 컨주게이션을 유리하게 제공할 수 있다.
- [0097] 본 명세서에서 키메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC)의 활성을 조절하기 위한 스위치를 생성하는 방법이 개시된다. 상기 방법은 (a) 비천연 아미노산을 포함하는 표적 상호작용 도메인(TID)을 얻는 단계; 및 (b) 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)을 TID에 부착함으로써 스위치를 생성하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0098] 본 명세서에서 (a) 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)을 표적 상호작용 도메인(TID)과 접촉시키는 단계; 및 (b) CAR-ID를 TID 상의 사전결정 부위에 부착시킴으로써 스위치를 생성하는 단계를 포함하는 키메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC)의 활성을 조절하기 위한 스위치의 생성방법이 추가로 개시된다.
- [0099] 본 명세서에서 (a) 복수의 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)을 복수의 표적 상호작용 도메인(TID)과 접촉시키는 단계; 및 (b) 복수의 CAR-ID의 하나 이상의 CAR-ID를 복수의 TID 중 하나 이상의 TID에 부착함으로써, 복수의 스위치를 생성하는 단계를 포함하는, 키메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC)의 활성을 조절하기 위한 스위치의 생성방법이 추가로 개시되며, 스위치의 적어도 약 60%는 구조적으로 상동성이다.
- [0100] 본 명세서에서 (a) 복수의 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)을 복수의 표적 상호작용 도메인(TID)과 접촉시키는 단계; 및 (b) 복수의 CAR-ID 중의 CAR-ID를 복수의 TID 중의 TID에 부착함으로써 복수의 스위치를 생성하는 단계를 포함하는 키메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC)의 활성을 조절하기 위한 스위치의 생성방법이 추가로 개시되며, CAR-ID는 스위치의 적어도 60%에서 TID의 동일한 아미노산 잔기에 부착된다.
- [0101] 추가로 본 명세서에서 (a) L1을 X에 결합하여 화학식 IIA: L1-X의 제1 중간체를 생성하는 단계(식 중: i. X는 효과기 세포 상에서 키메라 항원 수용체와 상호작용하는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)을 포함하고; ii. L1은 X에 결합되기 전에 제1 링커를 포함함); (b) L2를 Y에 결합시켜 화학식 VA: Y-L2의 제2 중간체를 생성하는 단계(식 중: i. Y는 표적 세포 상에서 표면 분자와 상호작용하는 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함하고; ii. L2는 X에 결합되기 전에 제2 링커를 포함함); 및 (c) 제1 중간체를 제2 중간체에 연결함으로써 화학식 IV(X- L1-L2-Y) 또는 화학식 IVA (Y-L2-L1-X)의 스위치를 생성하는 단계를 포함하는 화학식 IV: X- L1-L2-Y 또는 화학식 IVA: Y-L2-L1-X의 스위치를 생성하는 방법이 개시된다.
- [0102] 본 명세서에서 스위치 중간체가 개시된다. 스위치 중간체는 (a) 소분자를 포함하는 키메라 항원 수용체-상호작

용 도메인(CAR-ID); 및 (b) CAR-ID에 연결되는 링커를 포함할 수 있되, CAR-ID는 CAR-EC 상에서 키메라 항원 수용체와 상호작용하고, 상기 링커는 CAR-EC와 상호작용하는 영역을 포함하지 않으며, 상기 링커는 표적 세포 상에서 표면 분자와 상호작용하는 영역을 포함하지 않는다.

- [0103] 추가로 본 명세서에서 (a) 소분자를 포함하는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID); 및 (b) CAR-ID에 연결되는 링커를 포함하는, 스위치 중간체가 개시되되, CAR-ID는 CAR-EC 상에서 키메라 항원 수용체와 상호작용하고, 링커는 하나 이상의 말단에서 아미노옥시기, 아자이드기 및/또는 사이클로옥틴기를 포함한다.
- [0104] 추가로 본 명세서에서, (a) 비천연 아미노산을 포함하는 표적 상호작용 도메인(TID); 및 (b) TID에 연결된 링커를 포함하는 스위치 중간체가 개시되되, TID는 표적 세포 상에서 표면 분자와 상호작용하고, 상기 링커는 CAR-EC와 직접 상호작용하는 영역을 포함하지 않으며, 상기 링커는 표적 세포와 직접 상호작용하는 영역을 포함하지 않는다.
- [0105] 추가로 본 명세서에서 (a) 폴리펩타이드를 포함하는 표적 상호작용 도메인(TID) 또는 소분자; 및 (b) TID에 연결된 링커를 포함하는 스위치 중간체가 개시되되, TID는 표적 세포 상에서 표면 분자와 상호작용하고, 상기 링커는 하나 이상의 말단에서 아미노옥시기, 아자이드기 및/또는 사이클로옥틴기를 포함한다.
- [0106] 추가로 본 명세서에서 (a) 표적 상호작용 도메인(TID)을 링커와 접촉시키는 단계; 및 (b) 상기 링커를 TID에 부착함으로써 스위치 중간체를 생성하는 단계를 포함하는, 키메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC)의 활성을 조절하기 위한 스위치 중간체를 생성하는 방법이 개시되되, 상기 링커는 하나 이상의 말단에서 아미노옥시기, 아자이드기 및/또는 사이클로옥틴기를 포함한다.
- [0107] 추가로 본 명세서에서 (a) 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)을 링커와 접촉시키는 단계; 및 (b) 상기 링커를 CAR-ID에 부착함으로써 스위치 중간체를 생성하는 단계를 포함하는 키메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC)의 활성을 조절하기 위한 스위치 중간체를 생성하는 방법이 개시되되, 상기 링커는 하나 이상의 말단에서 아미노옥시기, 아자이드기 및/또는 사이클로옥틴기를 포함한다.
- [0108] 추가로 본 명세서에서 보편적 키메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC) 플랫폼이 개시된다. CAR-EC 플랫폼은 하나 이상의 CAR-EC 스위치, CAR-ECs, CAR-EC 중간체, 및 링커를 포함할 수 있다. CAR-EC는 스위치에 대해 초 고 친화도 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv)을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR)를 포함할 수 있다.
- [0109] 추가로 본 명세서에서 CAR-EC 스위치를 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 질환 또는 병태의 치료방법이 개시된다. 상기 방법은 CAR-EC를 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. CAR-EC 스위치는 스위치의 투여를 제어함으로써 적정가능한 반응, 개선된 안전성 및/또는 CAR-EC 세포 활성의 중단을 제공할 수 있다. CAR-T 세포 활성을 제어할 때 CAR-T 활성을 "끄는" 이전의 접근과 대조적으로, 본 명세서에 개시된 CAR-EC 스위치는 일반적으로 CAR-EC 활성화 또는 "켜짐" 스위치로서 기능한다.
- [0110] 본 명세서에서 치료가 필요한 대상체의 질환 또는 병태를 치료하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 (a) 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID) that CAR-EC 상에서 키메라 항원 수용체와 상호작용하는; 및 (b) 비천연 아미노산을 포함하는 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함하는 스위치를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, TID는 표적 세포 상에서 표면 분자와 상호작용한다.
- [0111] 추가로 본 명세서에서 암을 지니는 대상체에서 사용하기 위한 약제학적 조성물의 제조에서 스위치의 용도가 개시되며, 상기 스위치는 (a) CAR-EC 상에서 키메라 항원 수용체와 상호작용하는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID); 및 (b) 비천연 아미노산을 포함하는 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함하되, 상기 TID는 표적 세포 상에서 표면 분자와 상호작용한다.
- [0112] CAR-EC 플랫폼, CAR-EC 스위치 및 CAR-EC를 생성하는 방법, 키트 및 조성물이 제공된다. 본 명세서에서 개시된 방법, 키트 및 조성물은 효과기 세포를 활성화하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, CAR-EC 스위치의 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)은 효과기 세포 상에서 키메라 항원 수용체(CAR)와 상호작용할 수 있고, CAR-스위치의 표적 상호작용 도메인(TID)은 표적 상의 표면 분자와 상호작용함으로써 효과기 세포를 활성화하고 효과기 세포의 활성을 표적에 보낼 수 있다. 이들 방법, 키트 및 조성물은 다수의 질환에서 치료적 용도를 발견할 수 있다. CAR-EC 플랫폼은 상이한 길이, 원자가, 배향, 링커, CAR-ID 및 TID를 지니는 다양한 CAR-EC 스위치를 생성하기 위해 사용될 수 있다. CAR-EC 스위치의 가변성은 다양한 질환 및 병태의 치료에서 CAR-EC 스위치의 최적화를 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 이종성 종양 및 혈액 세포 악성종양(예를 들어 급성 림프구성 백혈병 및 만성 림프성 백혈병)은 특정 표적을 위해 최적화된 CAR-EC 및 CAR-EC 스위치를 이용하여 더 효과적으로 치료될 수 있다. 이종성 종양은 또한 하나 이상의 종양 항원을 표적화하는 다중 CAR-EC 스위치를 이용하여 더

효과적으로 치료될 수 있다. 앞에서 본 CAR-EC 요법과 달리, 본 발명은 모두는 아니지만 다수에 대해, 이러한 최적화를 제공한다. 본 발명의 이들 및 다른 목적, 이점 및 특징은 이하에 더 완전하게 기재하는 조성물, 방법 및 키트의 상세한 설명을 읽을 때 당업자에게 명확하게 될 것이다.

[0113] 달리 구체화되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 용어 "스위치" 및 "CAR-EC 스위치"는 상호호환적으로 사용되고, 소분자-항체 스위치, 합텐-항체 스위치 및/또는 소분자 스위치를 지칭할 수 있다. 합텐-항체 스위치 또는 합텐-소분자 스위치의 항체 일부는 항체의 적어도 일부 또는 전체 항체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 합텐-항체 스위치의 항체 일부는 중쇄의 적어도 일부, 경쇄의 일부, 가변 영역의 일부, 불변 영역의 일부, 상보성 결정 영역(complementarity determining 영역: CDR)의 일부, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 소분자 항체 스위치 및/또는 합텐 항체 스위치의 항체 부분은 Fc(단편, 결정성) 영역의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 소분자 항체 스위치 및/또는 합텐 항체 스위치의 항체 부분은 상보성 결정 영역(예를 들어, CDR1, CDR2, CDR3)의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 소분자 항체 스위치 및/또는 합텐 항체 스위치의 항체 부분은 Fab(단편, 항원-결합) 영역의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 합텐-항체 스위치는 합텐-Fab 스위치일 수 있다.

[0114] 본 방법에 앞서, 키트 및 조성물은 더 상세하게 기재되며, 본 발명은 기재되는 특정 방법, 키트 또는 조성물로 제한되지 않는다는 것이 이해되어야 하며, 이들은 물론 변할 수 있다. 또한 본 명세서에서 사용되는 용어는 단지 특정 실시형태를 기재하는 목적을 위한 것이며, 본 발명의 범주는 첨부하는 청구범위에 의해서만 제한될 것이기 때문에, 제한하는 것으로 의도되지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 실시예는 본 발명을 제조 및 사용하는 방법의 완전한 개시내용 및 설명을 당업자에게 제공하기 위해 제시하며, 본 발명자들이 그들의 발명으로 여기는 것의 범주를 제한하는 것으로 의도되어서도 안 되고, 이하의 실험이 수행되는 모든 또는 유일한 실험이라는 것을 나타내는 것으로 의도되어서도 안 된다. 사용한 숫자(예를 들어, 양, 온도 등)에 관한 정확성을 보장하기 위한 노력을 하였지만, 일부 실험적 오차 및 편차는 고려되어야 한다. 달리 표시되지 않는 한, 부분은 중량부이며, 분자량은 평균 분자량이고, 온도는 섭씨이며, 압력은 대기압이거나 대기압 근처이다.

[0115] 값의 범위를 제공하는 경우 달리 명확하게 표시되지 않는 한, 하한 단위의 1/10까지 해당 범위의 상한과 하한 사이의 각각의 개재 값은 또한 구체적으로 개시된 것으로 이해된다. 언급한 범위 내의 임의의 언급된 값 또는 개재 값과 해당 언급 범위 내의 임의의 다른 언급한 또는 개재된 값 사이의 각각의 더 작은 범위는 본 발명 내에 포함된다. 이들 더 작은 범위의 상한과 하한은 해당 범위에서 독립적으로 포함 또는 제외될 수 있고, 제한 중 하나이거나, 둘 다 아니거나, 또는 둘 다인 경우의 각각의 범위는 더 작은 범위에 포함되며, 또한 본 발명 내에서 언급된 범위 내에 포함되고, 임의의 구체적으로 제외되는 제한을 받는다. 언급된 범위가 제한 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 경우, 이들 포함된 제한 중 하나 또는 둘 다를 제외하는 범위가 또한 본 발명에 포함된다.

[0116] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 또는 동일한 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 실행 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 일부 잠재적이고 바람직한 방법 및 물질이 이제 기재된다. 본 명세서에 언급된 모든 간행물은 인용되는 간행물과 관련하여 방법 및/또는 물질을 개시 및 기재하기 위해 본 명세서에 참고로 포함된다. 본 개시내용은 포함된 임의의 개시내용을 상충되는 정도로 대체한다는 것을 이해한다.

[0117] 본 개시내용을 읽을 때 당업자에게 명백할 바와 같이, 본 명세서에 기재 및 예시된 개개의 실시형태 각각은 본 발명의 범주 또는 정신으로부터 벗어나는 일 없이 임의의 다른 몇몇 실시형태의 특징으로부터 용이하게 분리되거나 또는 조합될 수 있는 별도의 구성성분 및 특징을 가진다. 임의의 인용된 방법은 나열된 사건의 순서로 또는 논리적으로 가능한 임의의 다른 순서로 수행될 수 있다.

[0118] 본 명세서에서 사용되고 첨부하는 청구범위에서 사용되는 바와 같은 단수 형태는 달리 문맥에서 명확하게 표시하지 않는 한 복수의 대상을 포함하는 것이 주목되어야 한다. 따라서, 예를 들어, "세포"에 대한 언급은 복수의 이러한 세포를 포함하고, "펩타이드"에 대한 언급은 하나 이상의 펩타이드 및 이의 동등물, 예를 들어, 당업자에게 공지된 폴리펩타이드 등에 대한 언급을 포함한다.

[0119] 본 명세서에 논의된 간행물은 본 출원의 출원일 전의 그들의 개시내용에 대해서만 제공된다. 본 명세서에서 본 발명은 이러한 간행물을 선행 발명이라는 이유로 선행한다는 자격을 부여하는 용인으로서 해석되어서는 안 된다. 추가로, 제공되는 간행물의 일자는 독립적으로 확인될 필요가 있을 수 있는 실제 공개일과 상이할 수 있다.

- [0120] 본 발명의 바람직한 실시형태는 본 명세서에 나타나고 기재하였지만, 이러한 실시형태가 단지 예로서 제공된다는 것은 당업자에게 분명할 것이다. 수많은 변형, 변화 및 대체가 본 발명으로부터 벗어나는 일 없이 이제 당업자에게 일어날 것이다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 실시형태에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실행함에 있어서 사용될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 다음의 청구범위는 본 발명의 범주를 정하며, 이렇게 해서 이들 청구범위의 범주 내의 방법 및 구조 및 이들의 동등물을 아우르는 것으로 의도된다.
- [0121] **CAR-EC 스위치**
- [0122] 본 명세서에서 스위치(예를 들어, 카메라 항원 수용체-효과기 세포 스위치, CAR-EC 스위치), 이러한 스위치의 생성 방법, 및 이의 용도가 개시된다. 일반적으로, 스위치는 (a) 카메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID); 및 (b) 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함할 수 있다. 스위치는 하나 이상의 추가적인 CAR-ID를 추가로 포함할 수 있다. 스위치는 하나 이상의 추가적인 TID를 추가로 포함할 수 있다. 스위치는 하나 이상의 링커를 추가로 포함할 수 있다. **도 14A 내지 도 14I**는 예시적인 스위치를 도시한다. **도 14A**에서 나타내는 바와 같이, 스위치는 TID(**1405**)에 부착된 CAR-ID(**1401**)를 포함할 수 있다. **도 14B**에 나타내는 바와 같이, 스위치는 CAR-ID(**1401**), 링커(**1410**) 및 TID(**1405**)를 포함할 수 있다. 링커(**1410**)는 TID(**1405**)에 CAR-ID(**1401**)를 부착시킬 수 있다. **도 14C**에 나타내는 바와 같이, 스위치는 CAR-ID(**1401**), 제1 링커(**1415**), 제2 링커(**1410**) 및 TID(**1405**)를 포함할 수 있다. 제1 링커(**1415**) 및 제2 링커(**1410**)는 각각 서로에 대해 연결될 수 있다. 추가로, 제1 링커(**1415**)는 CAR-ID(**1401**)에 부착될 수 있고, 제2 링커(**1410**)는 TID(**1405**)에 부착됨으로써 TID(**1405**)에 대한 CAR-ID(**1401**)의 부착을 야기할 수 있다. 제1 링커(**1410**)와 제2 링커(**1415**)는 동일할 수 있다. 제1 링커(**1410**)와 제2 링커(**1415**)는 상이할 수 있다.
- [0123] 스위치는 CAR-ID 및 2 이상의 TID를 포함할 수 있다. **도 14D**에서 나타내는 바와 같이, 스위치는 CAR-ID(**1401**), 제1 TID(**1405**), 및 제2 TID(**1420**)를 포함할 수 있다. 제1 TID(**1405**) 및 제2 TID(**1420**)는 CAR-ID(**1401**)에 부착될 수 있다. **도 14E**에서 나타내는 바와 같이, 스위치는 CAR-ID(**1401**), 링커(**1410**), 제1 TID(**1405**), 및 제2 TID(**1420**)를 포함할 수 있다. 링커(**1410**)는 CAR-ID(**1401**)에 제1 TID(**1405**)를 부착시킬 수 있다. 제2 TID(**1420**)는 CAR-ID(**1401**)에 부착될 수 있다. **도 14F**에서 나타내는 바와 같이, 스위치는 CAR-ID(**1401**), 제1 링커(**1410**), 제2 링커(**1415**), 제1 TID(**1405**), 및 제2 TID(**1420**)를 포함할 수 있다. 제1 링커(**1410**)는 CAR-ID(**1401**)에 제1 TID(**1405**)를 부착시킬 수 있다. 제2 링커(**1415**)는 제2 TID(**1420**)를 CAR-ID(**1401**)에 부착시킬 수 있다. 제1 TID(**1405**)와 제2 TID(**1420**)는 동일할 수 있다. 제1 TID(**1405**)와 제2 TID(**1420**)는 상이할 수 있다. 제1 링커(**1410**)와 제2 링커(**1415**)는 동일할 수 있다. 제1 링커(**1410**)와 제2 링커(**1415**)는 상이할 수 있다. 스위치는 하나 이상의 추가적인 CAR-ID를 추가로 포함할 수 있다. 스위치는 하나 이상의 추가적인 TID를 추가로 포함할 수 있다. 스위치는 하나 이상의 링커를 추가로 포함할 수 있다.
- [0124] 스위치는 TID 및 2 이상의 CAR-ID를 포함할 수 있다. **도 14G**에서 나타내는 바와 같이, 스위치는 TID(**1405**), 제1 CAR-ID(**1401**), 및 제2 CAR-ID(**1425**)를 포함할 수 있다. 제1 CAR-ID(**1401**) 및 제2 CAR-ID(**1425**)는 TID(**1405**)에 부착될 수 있다. **도 14H**에서 나타내는 바와 같이, 스위치는 TID(**1405**), 링커(**1410**), 제1 CAR-ID(**1401**), 및 제2 CAR-ID(**1425**)를 포함할 수 있다. 링커(**1410**)는 TID(**1405**)에 제1 CAR-ID(**1401**)를 부착시킬 수 있다. 제2 CAR-ID(**1425**)는 TID(**1405**)에 부착될 수 있다. **도 14I**에 나타내는 바와 같이, 스위치는 TID(**1405**), 제1 링커(**1410**), 제2 링커(**1415**), 제1 CAR-ID(**1401**), 및 제2 CAR-ID(**1425**)를 포함할 수 있다. 제1 링커(**1410**)는 TID(**1405**)에 제1 CAR-ID(**1401**)를 부착시킬 수 있다. 제2 링커(**1415**)는 TID(**1405**)에 제2 CAR-ID(**1425**)를 부착시킬 수 있다. 제1 CAR-ID(**1401**)와 제2 CAR-ID(**1425**)는 동일할 수 있다. 제1 CAR-ID(**1401**)와 제2 CAR-ID(**1425**)는 상이할 수 있다. 제1 링커(**1410**)와 제2 링커(**1415**)는 동일할 수 있다. 제1 링커(**1410**)와 제2 링커(**1415**)는 상이할 수 있다. 스위치는 하나 이상의 추가적인 CAR-ID를 추가로 포함할 수 있다. 스위치는 하나 이상의 추가적인 TID를 추가로 포함할 수 있다. 스위치는 하나 이상의 링커를 추가로 포함할 수 있다.
- [0125] CAR-ID는 TID에 부착될 수 있다. TID에 대한 CAR-ID의 부착은 당업계에서 공지된 임의의 방법에 의해 일어날 수 있다. 예를 들어, CAR-ID는 융합, 삽입, 이식, 또는 컨주게이션에 의해 TID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 TID에 융합될 수 있다. CAR-ID는 TID 내로 삽입될 수 있다. CAR-ID는 TID에 컨주게이팅될 수 있다.
- [0126] 스위치는 (a) 카메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID); 및 (b) 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함할 수 있다. CAR-ID는 플루오레세인 아이소티오사이아네이트(FITC)를 포함할 수 있다. TID는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산, 염산 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. 합텐을 포함하는 CAR-ID 및 소분자를 포함하는 TID를 포함하는 스위치는 합텐-소분자 스위치로서 지칭될 수 있다.
- [0127] 스위치는 카메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID); 및 (b) 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함할 수 있다.

CAR-ID는 효과기 세포 상에서 키메라 항원 수용체(CAR)와 상호작용할 수 있다. TID는 표적 상의 표면 분자와 상호작용할 수 있다. TID는 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. TID는 항체 또는 항체 단편에 기반하거나 또는 유래된 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 항체 또는 항체 단편은 하나 이상의 비천연 아미노산을 함유하도록 변형될 수 있다. CAR-ID는 TID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 TID에 부위-특이적으로 부착될 수 있다. CAR-ID는 TID 내의 비천연 아미노산에 부위-특이적으로 부착될 수 있다. 소분자를 포함하는 CAR-ID 및 항체 또는 항체 단편을 포함하는 TID를 포함하는 스위치는 소분자-항체 스위치로서 지칭될 수 있다.

[0128] 스위치는 (a) FITC 또는 이들의 유도체를 포함하는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID); 및 (b) 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함할 수 있다. TID는 항체의 중쇄에 기반하거나 유래될 수 있다. TID는 항체의 경쇄에 기반하거나 유래될 수 있다. TID는 항체의 Fab에 기반하거나 유래될 수 있다. TID는 항-CD19 항체 또는 이의 단편을 포함할 수 있다. TID는 항-Her2 항체 또는 이의 단편에 기반하거나 유래될 수 있다. TID는 항-CS1 항체 또는 이의 단편에 기반하거나 유래될 수 있다. TID는 항-BCMA 항체 또는 이의 단편에 기반하거나 유래될 수 있다. TID는 항-EGFRvIII 항체 또는 이의 단편에 기반하거나 유래될 수 있다. TID는 항-CD20 항체, 항-EGFR 항체, 항-CEA 항체, 항-CLL-1 항체, 항-CD33 항체 또는 이의 단편, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 항체 또는 항체 단편에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-CD19 Fab일 수 있다. TID는 항-CD22 Fab일 수 있다. TID는 항-Her2 Fab일 수 있다. TID는 항-CS1 Fab일 수 있다. TID는 항-BCMA Fab일 수 있다. TID는 항-EGFRvIII Fab일 수 있다. TID는 항-CD20 Fab, 항-EGFR Fab, 항-CEA Fab, 항-CLL-1 Fab, 항-CD33 Fab, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 Fab에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. CAR-ID는 TID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 TID에 부위-특이적으로 부착될 수 있다. CAR-ID는 TID에 융합될 수 있다. CAR-ID는 TID 내로 삽입될 수 있다. TID는 CAR-ID 내로 삽입될 수 있다. CAR-EC 스위치는 하나 이상의 링커를 추가로 포함할 수 있다. 하나 이상의 링커는 TID에 CAR-ID를 부착시킬 수 있다. CAR-EC는 스위치는 하나 이상의 비천연 아미노산을 추가로 포함할 수 있다. CAR-ID는 하나 이상의 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. TID는 하나 이상의 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. CAR-ID 및 TID는 하나 이상의 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. CAR-ID는 CAR-ID 내의 하나 이상의 비천연 아미노산을 통해 TID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 TID 내의 하나 이상의 비천연 아미노산을 통해 TID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 CAR-ID 내의 하나 이상의 비천연 아미노산 및 TID 내의 하나 이상의 비천연 아미노산을 통해 TID에 부착될 수 있다.

[0129] 스위치는 (a) 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID); 및 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함할 수 있되, CAR-ID 및 TID는 아마이드 결합에 의해 연결된 2 이상의 아미노산을 포함하지 않는다. CAR-ID는 제1 소분자를 포함할 수 있다. TID는 제2 소분자를 포함할 수 있다. 제1 소분자 및 제2 소분자 상이할 수 있다. 스위치는 하나 이상의 링커를 추가로 포함할 수 있다. 스위치는 하나 이상의 추가적인 CAR-ID를 추가로 포함할 수 있다. 스위치는 하나 이상의 추가적인 TID를 추가로 포함할 수 있다. CAR-ID는 하나의 아미노산을 포함할 수 있다. CAR-ID는 약 1, 약 2, 약 3, 약 4 또는 약 5개의 아미노산을 포함할 수 있다. CAR-ID는 2 이상의 아미노산을 포함할 수 있다. 2 이상의 아미노산은 각각 서로에 대해 인접할 수 있다. 2 이상의 아미노산은 각각 서로에 대해 연결될 수 있다. 2 이상의 아미노산은 각각 서로에 대해 비-인접할 수 있다. 2 이상의 아미노산은 아마이드 결합에 의해 연결되지 않을 수 있다.

[0130] 스위치는 (a) CAR-EC 상에서 키메라 항원 수용체와 상호작용하는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID); 및 (b) 표적 세포 상에서 표면 분자와 상호작용하는 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함하되, CAR-ID 및 TID는 아마이드 결합에 의해 연결되는 2 이상의 아미노산을 포함하지 않는다. 스위치는 하나 이상의 추가적인 CAR-ID를 추가로 포함할 수 있다. CAR-ID는 소분자를 포함할 수 있다. CAR-ID는 DOTA, 다이아이트로페놀, 퀴논, 바이오틴, 아닐린, 아트라진, 아닐린-유도체, o-아미노벤조산, p-아미노벤조산, m-아미노벤조산, 하이드랄라진, 할로탄, 디곡시게닌, 벤젠 아르소네이트, 락토스, 트라이나이트로페놀, 바이오틴 또는 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. CAR-ID는 플루오레세인 아이소티오시아네이트(FITC)를 포함할 수 있다. CAR-ID는 바이오틴을 포함할 수 있다. CAR-ID는 다이아이트로페놀을 포함할 수 있다. 스위치는 하나 이상의 추가적인 TID를 추가로 포함할 수 있다. TID는 소분자를 포함할 수 있다. TID는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. TID는 엽산 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. 스위치는 링커를 추가로 포함할 수 있다. 스위치는 2 이상의 링커를 추가로 포함할 수 있다. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 동중 2작용성 링커를 추가로 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 말단에서 아미노옥시, 아자이드기, 사이클로옥티기, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 4개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 10개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 20개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 30

개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아자이드를 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아미노옥시를 포함할 수 있다. 상기 링커는 아자이드-PEG-아미노옥시 링커일 수 있다. 상기 링커는 사이클로옥틴을 포함할 수 있다. 상기 링커는 PEG-사이클로옥틴 링커일 수 있다. 상기 링커는 트리아아졸을 포함할 수 있다. 트리아아졸은 1,2,3-트리아아졸 또는 1,2,4-트리아아졸일 수 있다. 상기 링커는 NHS-에스터 링커일 수 있다. 상기 링커는 TriA 링커일 수 있다.

[0131] 스위치는 (a) FITC를 포함하는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID); 및 (b) 전립선 특이적 막 항원(PSMA)에 대해 적어도 50% 상동성인 표면 분자에 결합하는 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함할 수 있다. TID는 소분자를 포함할 수 있다. TID는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 또는 유도체 또는 이들의 변형 형태를 포함할 수 있다. TID는 전립선 특이적 막 항원(PSMA)에 대해 적어도 50%, 55%, 57%, 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97% 또는 약 100% 상동성인 표면 분자에 결합할 수 있다. TID는 전립선 특이적 막 항원(PSMA)에 대해 적어도 70% 상동성인 표면 분자에 결합할 수 있다. TID는 전립선 특이적 막 항원(PSMA)에 대해 적어도 80% 상동성인 표면 분자에 결합할 수 있다. TID는 전립선 특이적 막 항원(PSMA)에 대해 적어도 90% 상동성인 표면 분자에 결합할 수 있다. TID는 전립선 특이적 막 항원(PSMA)에 대해 적어도 95% 상동성인 표면 분자에 결합할 수 있다.

[0132] 스위치는 (a) FITC를 포함하는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID) 및 (b) 엽산 수용체에 대해 적어도 50% 상동성인 표적에 결합하는 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함할 수 있다. TID는 소분자를 포함할 수 있다. TID는 엽산 또는 유도체 또는 이들의 변형 형태를 포함할 수 있다. TID는 엽산 수용체에 대해 약 50%, 55%, 57%, 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97% 또는 약 100% 상동성인 표면 분자에 결합할 수 있다. TID는 엽산 수용체에 대해 약 70% 상동성인 표면 분자에 결합할 수 있다. TID는 엽산 수용체에 대해 약 80% 상동성인 표면 분자에 결합할 수 있다. TID는 엽산 수용체에 대해 약 90% 상동성인 표면 분자에 결합할 수 있다. TID는 엽산 수용체에 대해 약 95% 상동성인 표면 분자에 결합할 수 있다.

[0133] 스위치는 약 1000kDa, 1100kDa, 1200kDa, 1300kDa, 1400kDa, 1500kDa, 1600kDa, 1700kDa, 1800kDa, 1900, kDa, 2000kDa, 2100kDa, 2200kDa, 2300kDa, 2400kDa, 2500kDa, 2600kDa, 2700kDa, 2800kDa, 2900kDa 미만 또는 약 3000kDa 미만일 수 있다. 스위치는 약 1200kDa 미만일 수 있다. 스위치는 약 1500kDa 미만일 수 있다. CAR-EC 스위치는 약 2000 kDa 미만일 수 있다.

[0134] TID에 대해 부위-특이적 방식으로 부착된 CAR-ID를 포함하는 스위치의 세포독성 백분율은 TID에 대해 무작위 방식으로 부착된 CAR-ID를 포함하는 스위치의 세포독성 백분율과 적어도 동일할 수 있다. TID에 대해 부위-특이적 방식으로 부착된 CAR-ID를 포함하는 스위치의 세포독성 백분율은 TID에 대해 무작위 방식으로 부착된 CAR-ID를 포함하는 스위치의 세포독성 백분율보다 클 수 있다. TID에 대해 부위-특이적 방식으로 부착된 CAR-ID를 포함하는 스위치의 세포독성 백분율은 TID에 대해 무작위 방식으로 부착된 CAR-ID를 포함하는 스위치의 세포독성 백분율보다 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 99% 더 클 수 있다. TID에 대해 부위-특이적 방식으로 부착된 CAR-ID를 포함하는 스위치의 세포독성 백분율은 TID에 대해 무작위 방식으로 부착된 CAR-ID를 포함하는 스위치의 세포독성 백분율보다 적어도 약 10% 클 수 있다. TID에 대해 부위-특이적 방식으로 부착된 CAR-ID를 포함하는 스위치의 세포독성 백분율은 TID에 대해 무작위 방식으로 부착된 CAR-ID를 포함하는 스위치의 세포독성 백분율보다 적어도 약 25% 클 수 있다. TID에 대해 부위-특이적 방식으로 부착된 CAR-ID를 포함하는 스위치의 세포독성 백분율은 TID에 대해 무작위 방식으로 부착된 CAR-ID를 포함하는 스위치의 세포독성 백분율보다 적어도 약 50% 클 수 있다. TID에 대해 부위-특이적 방식으로 부착된 CAR-ID를 포함하는 스위치의 세포독성 백분율은 TID에 대해 무작위 방식으로 부착된 CAR-ID를 포함하는 스위치의 세포독성 백분율보다 적어도 약 75% 클 수 있다. TID에 대해 부위-특이적 방식으로 부착된 CAR-ID를 포함하는 스위치의 세포독성 백분율은 TID에 대해 무작위 방식으로 부착된 CAR-ID를 포함하는 스위치의 세포독성 백분율보다 적어도 약 85% 클 수 있다. TID에 대해 부위-특이적 방식으로 부착된 CAR-ID를 포함하는 스위치의 세포독성 백분율은 TID에 대해 무작위 방식으로 부착된 CAR-ID를 포함하는 스위치의 세포독성 백분율보다 적어도 약 90% 클 수 있다.

[0135] TID에 대해 부위-특이적 방식으로 부착된 CAR-ID를 포함하는 스위치의 세포독성 백분율은 TID에 대해 무작위 방식으로 부착된 CAR-ID를 포함하는 스위치의 세포독성 백분율보다 적어도 약 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5 또는 10배 클 수 있다. TID에 대해 부위-특이적 방식으로 부착된 CAR-ID를 포함하는 스위치의 세포독성 백분율은 TID에 대해 무작위 방식으로 부착된 CAR-ID를 포함하는 스위치의 세포독성 백분율보다 적어도 약 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 또는 100배 클 수 있다. TID에 대해 부위-특이적 방식으로 부착된 CAR-ID를 포함하는 스위치의 세포독성 백분율은 TID에 대

해 무작위 방식으로 부착된 CAR-ID를 포함하는 스위치의 세포독성 백분율보다 적어도 약 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 또는 1000배일 수 있다. TID에 대해 부위-특이적 방식으로 부착된 CAR-ID를 포함하는 스위치의 세포독성 백분율은 TID에 대해 무작위 방식으로 부착된 CAR-ID를 포함하는 스위치의 세포독성 백분율보다 적어도 약 2배일 수 있다. TID에 대해 부위-특이적 방식으로 부착된 CAR-ID를 포함하는 스위치의 세포독성 백분율은 TID에 대해 무작위 방식으로 부착된 CAR-ID를 포함하는 스위치의 세포독성 백분율보다 적어도 약 3배일 수 있다. TID에 대해 부위-특이적 방식으로 부착된 CAR-ID를 포함하는 스위치의 세포독성 백분율은 TID에 대해 무작위 방식으로 부착된 CAR-ID를 포함하는 스위치의 세포독성 백분율보다 적어도 약 4배일 수 있다. TID에 대해 부위-특이적 방식으로 부착된 CAR-ID를 포함하는 스위치의 세포독성 백분율은 TID에 대해 무작위 방식으로 부착된 CAR-ID를 포함하는 스위치의 세포독성 백분율보다 적어도 약 5배일 수 있다.

[0136] **스위치 중간체**

[0137] 본 명세서에서 스위치 중간체(예를 들어, 키메라 항원 수용체-효과기 세포 스위치 중간체, CAR-EC 스위치 중간체), 이러한 스위치의 생성 방법, 및 이의 용도가 개시된다. 일반적으로, 스위치 중간체는 (a) 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID); 및 (b) 링커를 포함한다. 스위치 중간체는 하나 이상의 추가적인 CAR-ID를 추가로 포함할 수 있다. 스위치 중간체는 하나 이상의 추가적인 링커를 추가로 포함할 수 있다. CAR-ID는 하나 이상의 작용기를 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 작용기를 포함할 수 있다. CAR-ID를 포함하는 스위치 중간체는 CAR-ID 스위치 중간체로서 지칭될 수 있다. 스위치 중간체는 하나 이상의 추가적인 CAR-ID를 추가로 포함할 수 있다. CAR-ID는 소분자를 포함할 수 있다. CAR-ID는 DOTA, 다이나이트로페놀, 퀴논, 바이오틴, 아닐린, 아트라진, 아닐린-유도체, o-아미노벤조산, p-아미노벤조산, m-아미노벤조산, 하이드랄라진, 할로탄, 디콕시게닌, 벤젠 아르소네이트, 락토스, 트라이나이트로페놀, 바이오틴 또는 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. CAR-ID는 플루오레세인 아이소티오시아네이트(FITC)를 포함할 수 있다. CAR-ID는 바이오틴을 포함할 수 있다. CAR-ID는 다이나이트로페놀을 포함할 수 있다. 스위치 중간체는 하나 이상의 추가적인 링커를 추가로 포함할 수 있다. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 동중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜 서브유닛을 추가로 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 4개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 10개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 20개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 30개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아자이드를 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아미노옥시를 포함할 수 있다. 상기 링커는 아자이드-PEG-아미노옥시 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 사이클로옥틴을 포함할 수 있다. 상기 링커는 PEG-사이클로옥틴 링커일 수 있다. 상기 링커는 트라이아졸을 포함할 수 있다. 트라이아졸은 1,2,3-트라이아졸 또는 1,2,4-트라이아졸일 수 있다. 상기 링커는 NHS-에스터 링커일 수 있다. 상기 링커는 TriA 링커일 수 있다. 상기 링커는 옥심 결합에 의해 CAR-ID에 부착될 수 있다.

[0138] 스위치 중간체는 (a) 소분자를 포함하는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID); 및 (b) CAR-ID에 연결된 링커를 포함할 수 있되, CAR-ID는 CAR-EC 상에서 키메라 항원 수용체와 상호작용하고, 상기 링커는 하나 이상의 말단에서 아미노옥시기, 아자이드기 및/또는 사이클로옥틴기를 포함한다. 스위치 중간체는 하나 이상의 추가적인 CAR-ID를 추가로 포함할 수 있다. CAR-ID는 소분자를 포함할 수 있다. CAR-ID는 DOTA, 다이나이트로페놀, 퀴논, 바이오틴, 아닐린, 아트라진, 아닐린-유도체, o-아미노벤조산, p-아미노벤조산, m-아미노벤조산, 하이드랄라진, 할로탄, 디콕시게닌, 벤젠 아르소네이트, 락토스, 트라이나이트로페놀, 바이오틴 또는 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. CAR-ID는 플루오레세인 아이소티오시아네이트(FITC)를 포함할 수 있다. CAR-ID는 바이오틴을 포함할 수 있다. CAR-ID는 다이나이트로페놀을 포함할 수 있다. 스위치 중간체는 하나 이상의 추가적인 링커를 추가로 포함할 수 있다. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 동중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜 서브유닛을 추가로 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 4개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 10개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 20개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 30개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아자이드를 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아미노옥시를 포함할 수 있다. 상기 링커는 아자이드-PEG-아미노옥시 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 사이클로옥틴을 포함할 수 있다. 상기 링커는 PEG-사이클로옥틴 링커일 수 있다. 상기 링커는 옥심 결합에 의해 CAR-ID에 부착될 수 있다.

[0139] 대안적으로, 또는 추가적으로, 스위치 중간체는 (a) 표적 상호작용 도메인(TID); 및 (b) 링커를 포함할 수 있다. 스위치 중간체는 하나 이상의 추가적인 TID를 추가로 포함할 수 있다. 스위치 중간체는 하나 이상의 추가

적인 링커를 추가로 포함할 수 있다. TID는 하나 이상의 작용기를 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 작용기를 포함할 수 있다. TID를 포함하는 스위치 중간체는 TID 스위치 중간체로서 지칭될 수 있다. 스위치 중간체는 하나 이상의 추가적인 TID를 추가로 포함할 수 있다. TID는 소분자를 포함할 수 있다. TID는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. TID는 염산 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. TID는 항체 또는 항체 단편에 기반하거나 또는 유래된 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 항체는 항-CD19 항체, 항-CD22 항체, 항-CD20 항체, 항-EGFR 항체, 항-EGFRvIII 항체, 항-Her2 항체, 항-CS1 항체, 항-BCMA 항체, 항-CEA 항체, 항-CLL-1 항체 및 항-CD33 항체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 항체는 항-CD19 항체일 수 있다. 항체는 항-EGFR 항체일 수 있다. 항체는 항-CD20 항체일 수 있다. 항체는 항-HER2 항체일 수 있다. TID는 항체 단편을 포함할 수 있다. 항체는 서열번호 10 내지 17 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 항체는 서열번호 5 내지 9 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화될 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나에 기반하거나 또는 유래된 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. TID는 하나 이상의 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 스위치 중간체는 하나 이상의 추가적인 링커를 추가로 포함할 수 있다. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 동종 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 말단에서 아미노옥시, 아자이드기, 사이클로옥틴기, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 4개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 10개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 20개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 30개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아자이드를 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아미노옥시를 포함할 수 있다. 상기 링커는 아자이드-PEG-아미노옥시 링커일 수 있다. 상기 링커는 사이클로옥틴을 포함할 수 있다. 상기 링커는 PEG-사이클로옥틴 링커일 수 있다. 상기 링커는 트리아아졸을 포함할 수 있다. 트리아아졸은 1,2,3-트리아아졸 또는 1,2,4-트리아아졸일 수 있다. 상기 링커는 NHS-에스터 링커일 수 있다. 상기 링커는 TriA 링커일 수 있다. 상기 링커는 옥심 결합에 의해 TID에 부착될 수 있다.

[0140] 스위치 중간체는 (a) 폴리펩타이드를 포함하는 표적 상호작용 도메인(TID) 또는 소분자, 및 (b) TID에 연결된 링커를 포함할 수 있다, 상기 TID는 표적 세포 상에서 표면 분자와 상호작용하고, 상기 링커는 하나 이상의 말단에서 알록시-아민 (또는 아미노옥시)기, 아자이드기 및/또는 사이클로옥틴기를 포함한다. 스위치 중간체는 하나 이상의 추가적인 TID를 추가로 포함할 수 있다. TID는 소분자를 포함할 수 있다. TID는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. TID는 염산 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. TID는 항체 또는 항체 단편에 기반하거나 또는 유래된 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 항체는 항-CD19 항체, 항-CD22 항체, 항-CD20 항체, 항-EGFR 항체, 항-EGFRvIII 항체, 항-Her2 항체, 항-CS1 항체, 항-BCMA 항체, 항-CEA 항체, 항-CLL-1 항체 및 항-CD33 항체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 항체는 항-CD19 항체일 수 있다. 항체는 항-EGFR 항체일 수 있다. 항체는 항-CD20 항체일 수 있다. 항체는 항-HER2 항체일 수 있다. TID는 항체 단편을 포함할 수 있다. 항체는 서열번호 10 내지 17 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 항체는 서열번호 5 내지 9 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화될 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나에 기반하거나 또는 유래된 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. TID는 하나 이상의 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 스위치 중간체는 하나 이상의 추가적인 링커를 추가로 포함할 수 있다. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 동종 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 말단에서 아미노옥시, 아자이드기, 사이클로옥틴기, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 4개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 10개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 20개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 30개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아자이드를 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아미노옥시를 포함할 수 있다. 상기 링커는 아자이드-PEG-아미노옥시 링커일 수 있다. 상기 링커는 사이클로옥틴을 포함할 수 있다. 상기 링커는 PEG-사이클로옥틴 링커일 수 있다.

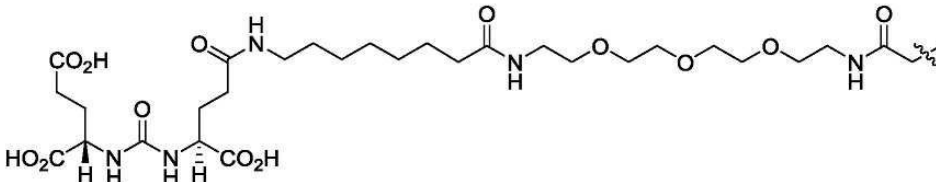
[0141] 도 15A 내지 도 15H는 예시적인 스위치 중간체를 도시한다. 도 15A는 CAR-ID(1505) 및 링커(1510)를 포함하는 스위치 중간체를 나타낸다. 도 15B는 CAR-ID(1505) 및 링커(1520)를 포함하는 스위치 중간체를 나타내며, 상기 링커는 작용기(1515)를 포함한다. 도 15C는 CAR-ID(1505), 제1 링커(1510), 및 제2 링커(1555)를 포함하는 스위치 중간체를 나타낸다. 도 15D는 CAR-ID(1505), 제1 링커(1520), 및 제2 링커(1555)를 포함하는 스위치 중간체를 나타내며, 제1 링커(1520)는 작용기(1515)를 포함한다. 도 15E는 TID(1535) 및 링커(1540)를 포함하는 스위치 중간체를 나타낸다. 도 15F는 TID(1535) 및 링커(1550)를 포함하는 스위치 중간체를 나타내며, 링커는 작용기(1545)를 포함한다. 도 15G는 TID(1535), 제1 링커(1540), 및 제2 링커(1560)를 포함하는 스위치 중간체를

나타낸다. 도 15H는 TID(1535), 제1 링커(1550), 및 제2 링커(1560)를 포함하는 스위치 중간체를 나타내며, 제1 링커(1550)는 작용기(1545)를 포함한다.

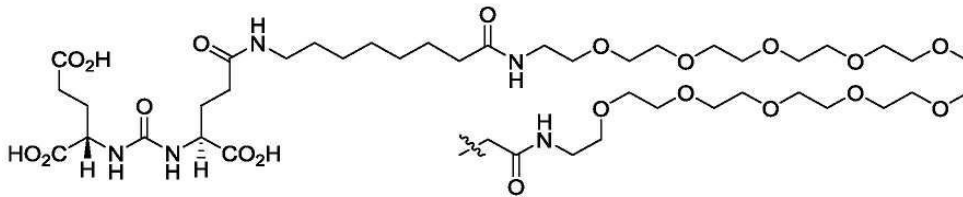
[0142] 스위치 중간체는 화학식 IIIA: L1-Y 또는 화학식 III: Y-L1의 화합물을 포함할 수 있다, Y는 PSMA에 대해 적어도 50% 상동성인 표면 분자와 상호작용하는 TID를 포함하고, L1은 링커를 포함한다. 스위치 중간체는 화학식 IIIA: L1-Y 또는 화학식 III: Y-L1의 화합물을 포함할 수 있다, Y는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산을 포함하고, L1은 링커를 포함한다. TID는 전립선 특이적 막 항원(PSMA)에 대해 적어도 50%, 55%, 57%, 60%, 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97% 또는 약 100% 상동성인 표면 분자와 상호작용할 수 있다. TID는 전립선 특이적 막 항원(PSMA)에 대해 적어도 70% 상동성인 표면 분자와 상호작용할 수 있다. TID는 전립선 특이적 막 항원(PSMA)에 대해 적어도 80% 상동성인 표면 분자와 상호작용할 수 있다. TID는 전립선 특이적 막 항원(PSMA)에 대해 적어도 90% 상동성인 표면 분자와 상호작용할 수 있다. TID는 전립선 특이적 막 항원(PSMA)에 대해 적어도 95% 상동성인 표면 분자와 상호작용할 수 있다.

[0143] 스위치 중간체는 비제한적 예로서 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII 및 화학식 IX의 화합물로부터 선택되는 화합물을 포함할 수 있다:

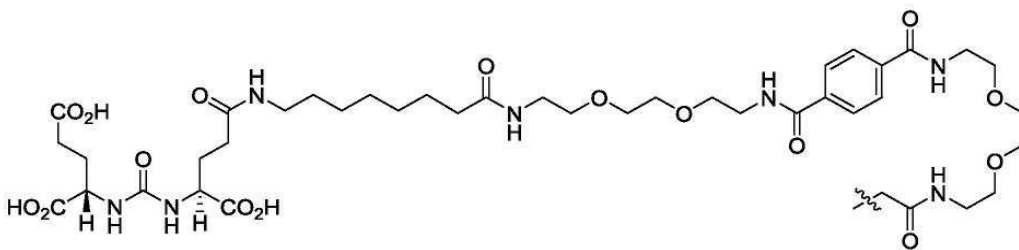
[0144] [화학식 VI]



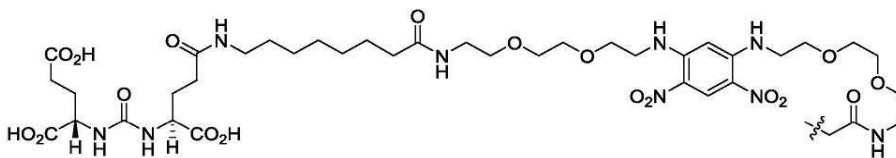
[0145]
[0146] [화학식 VII]



[0147]
[0148] [화학식 VIII]



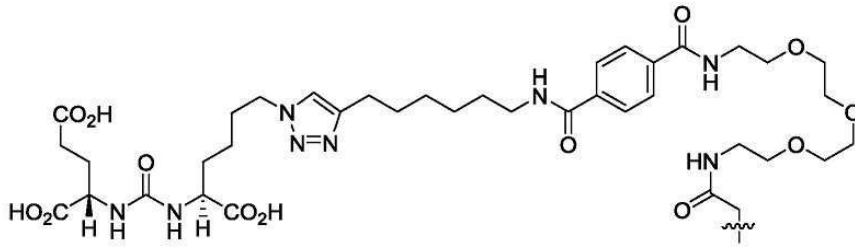
[0149]
[0150] [화학식 IX]



[0151]
[0152] 스위치 중간체는 비제한적 예로서 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII 및 화학식 IX의 유도체, 유사체, 이성질체, 재배열 또는 변형으로부터 선택되는 화합물을 포함할 수 있다.

[0153] 스위치 중간체는 화학식 X의 화합물을 포함할 수 있다:

[0154] [화학식 XI]



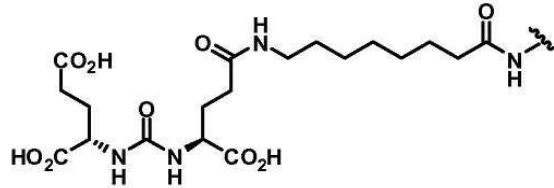
[0155]

[0156]

스위치 중간체는 화학식 XI의 화합물을 포함할 수 있다:

[0157]

[화학식 XI]



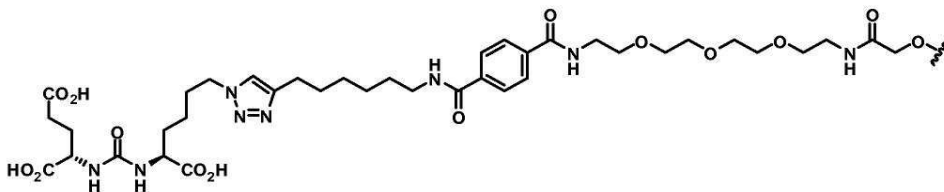
[0158]

[0159]

스위치 중간체는 화학식 XII의 화합물을 포함할 수 있다:

[0160]

[화학식 XII]



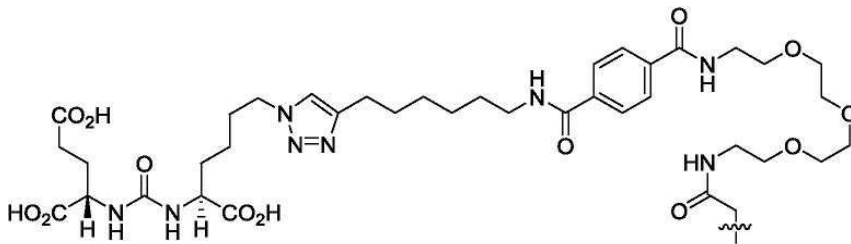
[0161]

[0162]

스위치 중간체는 비제한적 예로서 화학식 X, 화학식 XI 및 화학식 XII의 화합물의 유도체, 유사체, 이성질체, 재배열 또는 변형으로부터 선택된 화합물을 포함할 수 있다:

[0163]

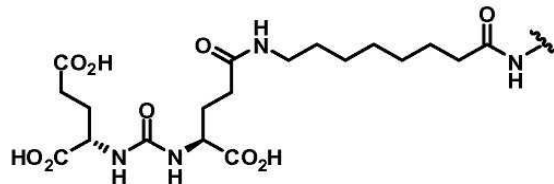
[화학식 X]



[0164]

[0165]

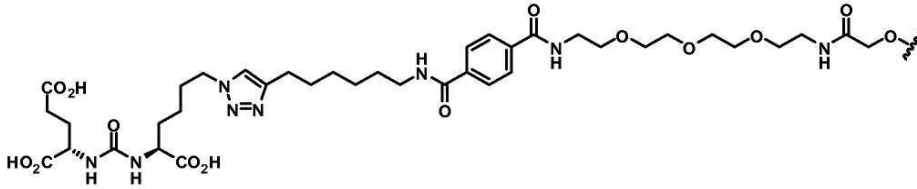
[화학식 XI]



[0166]

[0167]

[화학식 XII]



[0168]

[0169] 본 명세서에서 화학식 XIII의 CAR-EC 스위치가 추가로 개시된다:

[0170] A-L-B (화학식 XIII)

[0171] 식 중:

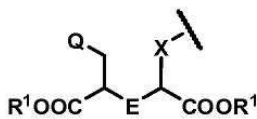
[0172] A는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 유도체 또는 2-(4-((2-아미노-4-옥소 3,4-다이하이드로프테리딘-6-일)메틸아미노)벤즈아미도)펜탄다이온산(엽산) 유도체이고;

[0173] L은 결합 또는 링커이며;

[0174] B는 플루오레세인 유도체 또는 바이오틴 유도체이다.

[0175] 일부 실시형태에서, 화학식 XIII (A-L-B)의 A는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 유도체이다. 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 유도체는 화학식 XIV일 수 있다:

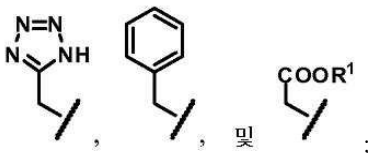
[0176] [화학식 XIV]



[0177]

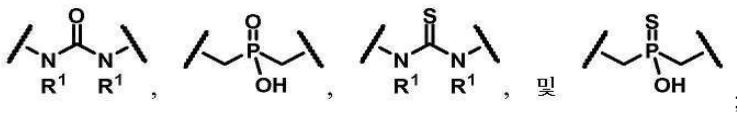
[0178] 식 중:

[0179] Q는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



[0180]

[0181] E는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되며:



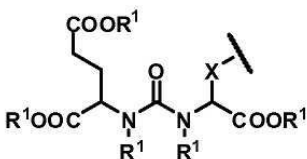
[0182]

[0183] X는 C₁-C₅알킬렌 또는 C₁-C₄알킬렌(C=O)-이고;

[0184] 각각의 R¹은 수소, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₁-C₄ 할로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0185] 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 유도체는 하기 화학식 XIVa를 가질 수 있다:

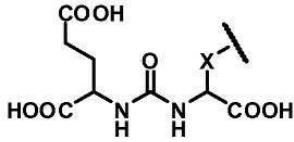
[0186] [화학식 XIVa]



[0187]

[0188] 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 유도체는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 유도체일 수 있으며 하기 화학식 IIb를 가진다:

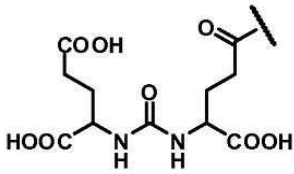
[0189] [화학식 XIVb]



[0190]

[0191] 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 유도체는 하기 화학식 XIVc를 가질 수 있다:

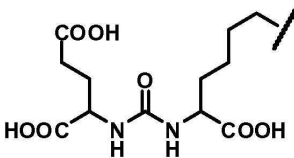
[0192] [화학식 XIVc]



[0193]

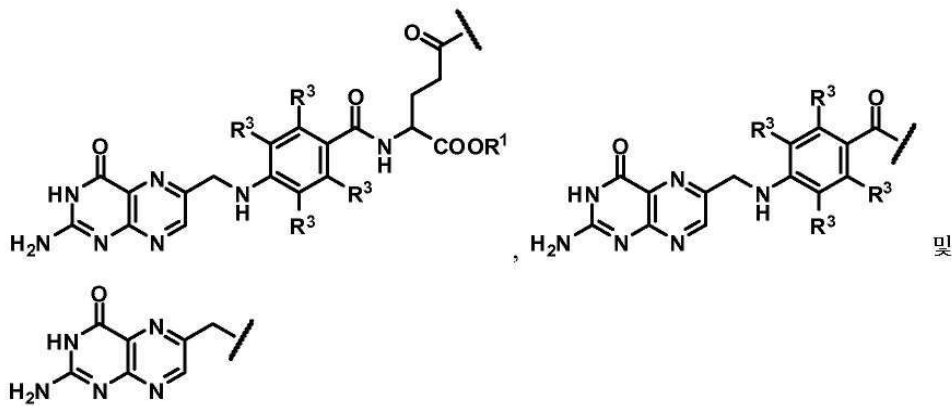
[0194] 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 유도체는 하기 화학식 XIVd를 가질 수 있다:

[0195] [화학식 XIVd]



[0196]

[0197] 일부 실시형태에서, 화학식 XIII (A-L-B)의 A는 염산 유도체이다. 염산 유도체는 하기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:



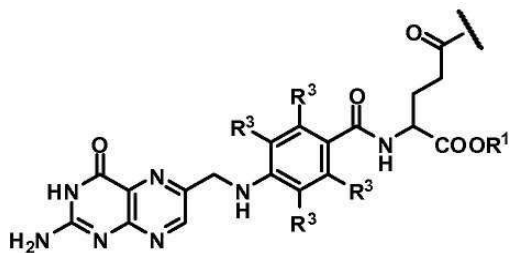
[0198]

[0199] 식 중:

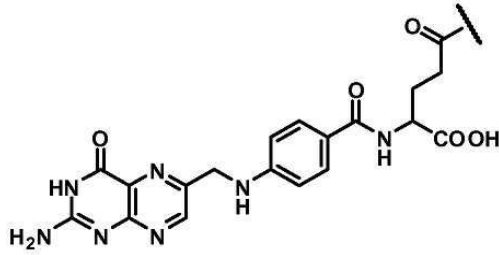
[0200] R¹은 수소, C₁-C₄ 알킬 또는 C₁-C₄ 할로알킬이고;

[0201] 각각의 R³은 수소, 할로겐, C₁-C₄ 알킬 및 C₁-C₄ 알콕시로부터 독립적으로 선택된다.

[0202] 염산 유도체는



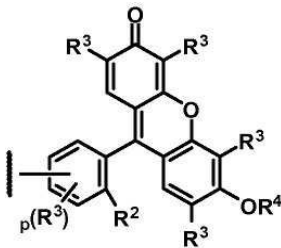
일 수 있다.



[0203] 염산 유도체는 일 수 있다.

[0204] 일부 실시형태에서, 화학식 XIII (A-L-B)의 B는 플루오레세인 유도체이다. 플루오레세인 유도체는 화학식 XV 및 화학식 XVI로부터 선택될 수 있다:

[0205] [화학식 XV]



[0206]

[0207] [화학식 XVI]



[0208]

[0209] 식 중:

[0210] R²는 -C(=O)O(R¹) 또는 -C(=O)N(R^a)₂일 수 있고;

[0211] 각각의 R^a는 수소 및 C₁-C₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0212] 함께 취해진 2개의 R^a는 선택적으로 치환된 헥테로사이클릴 고리를 형성하고;

[0213] 각각의 R³은 수소, 할로젠, C₁-C₄ 알킬 및 C₁-C₄ 알콕시로부터 독립적으로 선택되며;

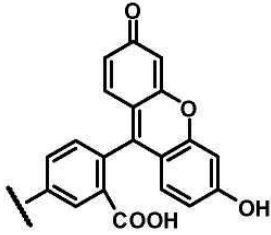
[0214] p는 0 내지 3이고;

[0215] R⁴는 수소, C₁-C₄ 알킬, -C(=O)C₁-C₄ 알킬 또는 -CH₂-C(=O)OR¹이며;

[0216] R¹은 수소, C₁-C₄ 알킬 또는 C₁-C₄ 할로알킬이다.

[0217] 화학식 XV의 플루오레세인 유도체는 화학식 XVa를 가질 수 있다:

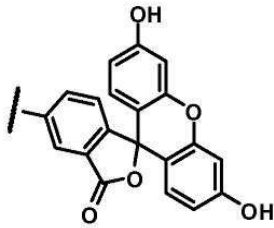
[0218] [화학식 XVa]



[0219]

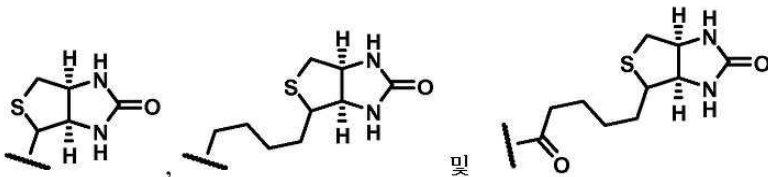
[0220] 화학식 XVI의 플루오레세인 유도체는 화학식 XVIa를 가질 수 있다:

[0221] [화학식 XVIa]



[0222]

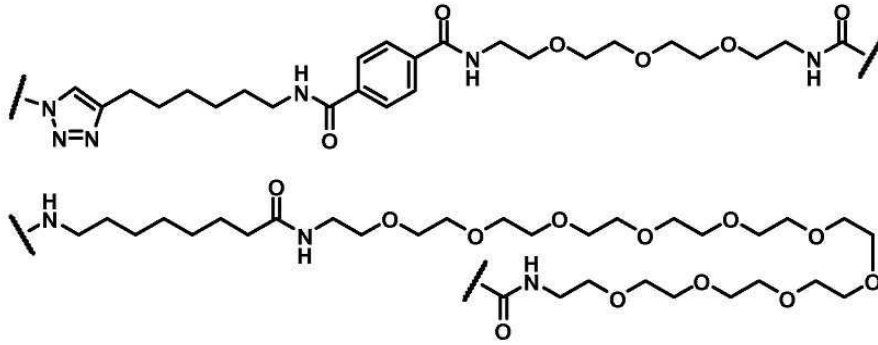
[0223] 화학식 XIII (A-L-B)의 B는 바이오틴 유도체일 수 있다. 바이오틴 유도체는 하기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:



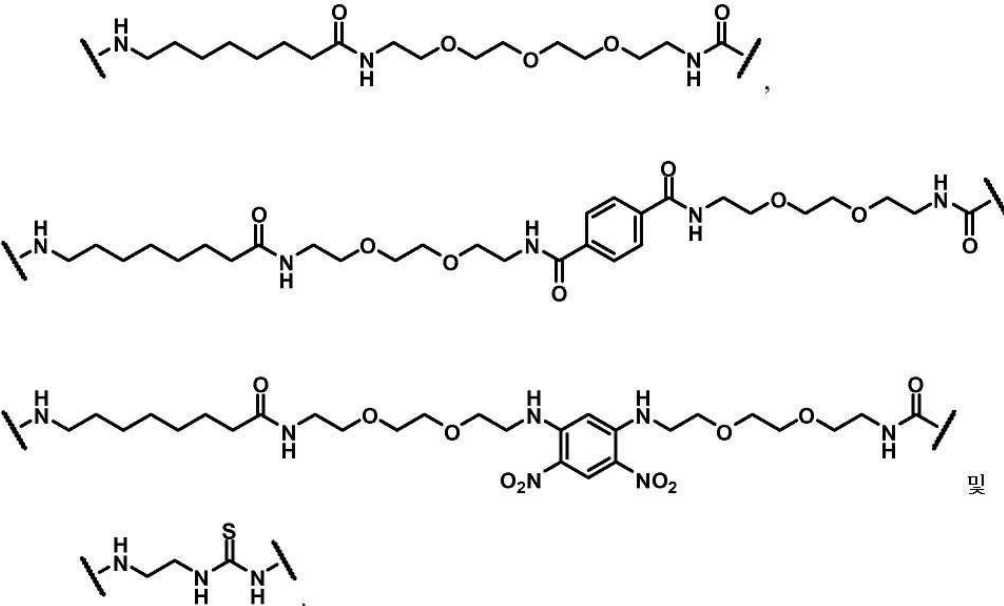
[0224]

[0225] 화학식 XIII (A-L-B)의 L은 링커일 수 있다. 상기 링커는 트리아졸을 포함할 수 있다. 트리아졸은 1,2,3-트리아졸일 수 있다. 트리아졸은 1,2,4-트리아졸일 수 있다. 상기 링커는 아릴 또는 헤테로아릴을 포함할 수 있다. 상기 링커는 아릴을 포함할 수 있다. 아릴은 페닐일 수 있다. 페닐은 이치환될 수 있다. 이치환된 페닐은 1,4-이치환된 페닐일 수 있다. 이치환된 페닐은 1,3-이치환된 페닐일 수 있다. 페닐은 삼치환될 수 있다. 페닐은 사치환될 수 있다. 치환된 페닐의 치환체 중 둘은 NO₂일 수 있다. 일부 예에서, 상기 링커는 벤질 치환체를 포함하지 않는다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 다중 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 2 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 3 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 4 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 5 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 6 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 7 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 8 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 9 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 10 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 11 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 12 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 13 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 14 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아마이드를 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아마이드 및 다른 하나의 단부에서 아민을 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아마이드 및 다른 하나의 단부에서 트리아졸을 포함할 수 있다.

[0226] 링커는 하기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:



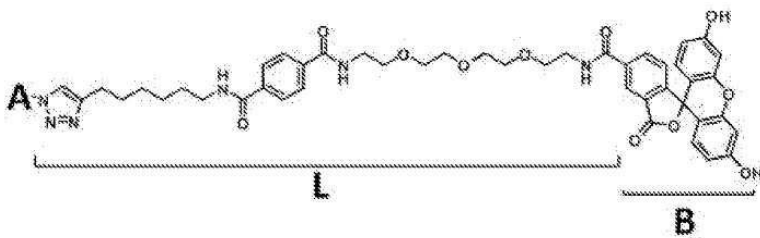
[0227]



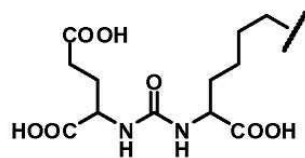
[0228]

[0229] 화학식 XIII(A-L-B)은 하기 화학식 XIIIa를 가질 수 있다:

[0230] [화학식 XIIIa]



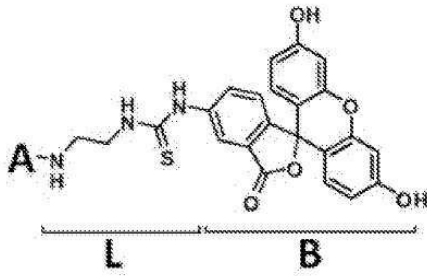
[0231]



[0232] 화학식 XIIIa의 A는 일 수 있다.

[0233] 화학식 XIII은 하기 화학식 XIIIb를 가질 수 있다:

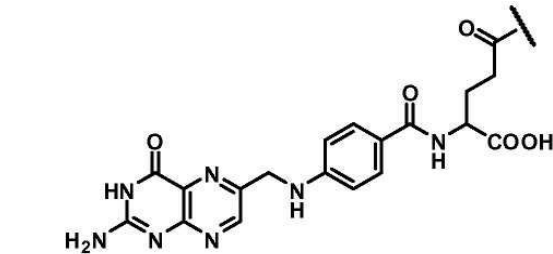
[0234] [화학식 XIIIb]



[0235]

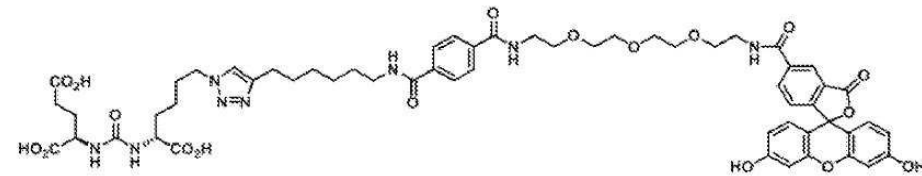
[0236]

[0237]

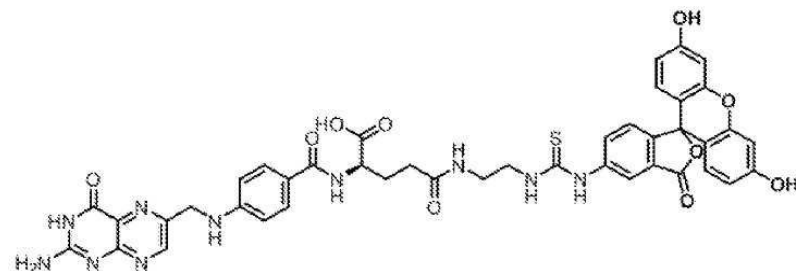


A는 일 수 있다.

화학식 XIII의 CAR-EC 스위치의 일부 실시형태에서, CAR-EC 스위치는



EC 스위치의 다른 실시형태에서, CAR-EC 스위치는, 이다. 화학식 XIII의 CAR-



[0238]

[0239]

[0240]

[0241]

키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)

본 명세서에 개시된 스위치는 하나 이상의 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)을 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 스위치는 2 이상의 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)을 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 스위치는 3 이상의 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)을 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 스위치는 4 이상의 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)을 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 스위치는 5, 6, 7, 8, 9, 10 이상의 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)을 포함할 수 있다. 2 이상의 CAR-ID는 동일할 수 있다. 3 이상의 CAR-ID 중 적어도 둘은 동일할 수 있다. 2 이상의 CAR-ID는 상이할 수 있다. 3 이상의 CAR-ID 중 적어도 둘은 상이할 수 있다. CAR-ID의 수는 안전성 및 효능에 대해 최적화될 수 있다. 예를 들어, TID 당 1 또는 2개의 CAR-ID는 효율적인 CAR-T 활성화를 수득할 수 있는 반면, TID 당 3 또는 4 개의 CAR-ID는 CAR-T의 비특이적 활성화를 초래할 수 있고 CAR-T의 비특이적 활성화를 초래할 수 있다.

본 명세서에 개시된 스위치 중간체는 하나 이상의 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)을 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 스위치 중간체는 2 이상의 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)을 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 스위치 중간체는 3 이상의 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)을 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 스위치 중간체는 4 이상의 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)을 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 스위치 중간체는 5, 6, 7, 8, 9, 10 이상의 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)을 포함할 수 있다. 2 이상의 CAR-IDs 동일할 수 있다. 3 이상의 CAR-ID 중 적어도 둘은 동일할 수 있

다. 2 이상의 CAR-ID는 상이할 수 있다. 3 이상의 CAR-ID 중 적어도 둘은 상이할 수 있다.

[0242] CAR-ID는 자연적으로 생기는 분자일 수 있다. 예를 들어, CAR-ID는 내인성 단백질에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. 대안적으로, CAR-ID는 단백질의 야생형 형태를 포함할 수 있다. CAR-ID는 인공 또는 합성 분자일 수 있다. 예를 들어, CAR-ID는 하나 이상의 비천연 아미노산을 포함하는 단백질을 포함할 수 있다. 대안적으로, CAR-ID는 자연적으로 생기지 않는 야생형 단백질의 변형 형태를 포함할 수 있다. CAR-ID는 CAR-EC 스위치의 표적 상호작용 도메인(TID)에 부착되지 않을 때, 세포막을 가로지를 수 있다. 일부 예에서, CAR-ID의 적어도 일부는 유전적으로 암호화되지 않는다. CAR-ID의 적어도 일부는 합성일 수 있다. CAR-ID는 자연적으로 생기지 않는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. CAR-ID는 유기 분자일 수 있다. CAR-BC는 무기 분자일 수 있다.

[0243] CAR-ID는 소분자일 수 있다. 소분자는 유기 화합물일 수 있다. 소분자는 크기가 약 10^{-8} m, 약 10^{-9} m, 약 10^{-10} m 규모일 수 있다. 소분자는 크기가 약 10^{-7} m일 수 있다. 소분자는 크기가 약 10^{-8} m 미만일 수 있다. 소분자는 크기가 약 10^{-9} m 미만일 수 있다. 소분자는 크기가 약 10^{-10} m 미만일 수 있다. 소분자는 크기가 약 10^{-11} m 미만일 수 있다.

[0244] 소분자는 질량이 약 5000kDa 미만, 약 4500kDa 미만, 약 4000kDa 미만, 약 3500kDa 미만, 약 3000kDa 미만, 약 2500kDa 미만, 약 2000kDa 미만, 약 1500kDa 미만, 약 1000kDa 미만, 약 900kDa 미만, 약 500kDa 미만 또는 약 100 kDa 미만일 수 있다.

[0245] 일부 예에서, 소분자는 폴리펩타이드를 포함하지 않는다. 일부 예에서, 소분자는 아마이드 결합에 의해 연결되는 2 이상의 아미노산을 포함한다. 소분자는 화학적 화합물일 수 있다.

[0246] CAR-ID는 합텐을 포함할 수 있다. CAR-ID는 더 큰 운반체 분자, 예컨대 단백질, 항체 또는 항체 단편에 부착될 때 면역 반응을 유도할 수 있다. CAR-ID는 FITC 또는 이들의 유도체일 수 있다. CAR-ID는 DOTA, 다이아이트로페놀, 퀴논, 바이오틴, 아닐린, 아트라진, 아닐린-유도체, o-아미노벤조산, p-아미노벤조산, m-아미노벤조산, 하이드랄라진, 할로탄, 디곡시게닌, 벤젠 아르소네이트, 락토스, 트라이아이트로페놀, 바이오틴 또는 이들의 유도체로부터 선택될 수 있다. CAR-ID는 페니실린 약물 또는 이들의 유도체일 수 있다. CAR-ID는 퀴논 또는 이들의 유도체일 수 있다. CAR-ID는 DOTA 또는 이들의 유도체일 수 있다. CAR-ID는 다이아이트로페놀 또는 이들의 유도체일 수 있다. CAR-ID는 바이오틴 또는 이들의 유도체일 수 있다.

[0247] 대안적으로, CAR-ID는 합텐을 포함하지 않는다. CAR-ID는 스테로이드, 비타민, 비타민, 대사산물, 항생제, 단당류, 이당류, 지질, 지방산, 핵산, 알칼로이드, 지질, 지방산, 핵산, 알칼로이드, 글리코사이드, 펩틴, 폴리케타이드, 터펜 및 테트라피롤 및 이들의 일부로부터 선택될 수 있다.

[0248] **표적 상호작용 도메인(TID)**

[0249] 본 명세서에 개시된 스위치는 하나 이상의 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 스위치는 2 이상의 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 스위치는 3 이상의 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 스위치는 4 이상의 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 스위치는 5, 6, 7, 8, 9, 10 이상의 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함할 수 있다. 2 이상의 TID는 동일할 수 있다. 3 이상의 TID 중 적어도 둘은 동일할 수 있다. 2 이상의 TID는 상이할 수 있다. 3 이상의 TID 중 적어도 둘은 상이할 수 있다.

[0250] 본 명세서에 개시된 스위치 중간체는 하나 이상의 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 스위치 중간체는 2 이상의 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 스위치 중간체는 3 이상의 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 스위치 중간체는 4 이상의 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 스위치 중간체는 5, 6, 7, 8, 9, 10 이상의 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함할 수 있다. 2 이상의 TID는 동일할 수 있다. 3 이상의 TID 중 적어도 둘은 동일할 수 있다. 2 이상의 TID는 상이할 수 있다. 3 이상의 TID 중 적어도 둘은 상이할 수 있다.

[0251] 일반적으로, TID는 표적 상에서 또는 표적으로부터 분자와 상호작용할 수 있다. TID는 비제한적 예로서 소분자, 리간드, 수용체 효연체, 수용체 길항제, 효소 저해제, DNA 앵타머, PNA 앵타머, 비타민, 기질 및 기질 유사체로부터 선택될 수 있다. 일부 예에서, TID는 항체 또는 항체 단편을 포함하지 않는다.

[0252] TID는 비타민 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. 비타민은 비제한적 예로서 비타민 A, 비타민 B, 비타민 C, 비타민 D, 비타민 E 및 비타민 K로부터 선택될 수 있다. 비타민은 비타민 C일 수 있다. 비타민은 비타민 D일 수

있다. 비타민 엽산 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. 비타민은 엽산 또는 이들의 유도체일 수 있다. TID는 엽산일 수 있다. TID는 비타머일 수 있다. TID는 비타민 대사산물 또는 비타민 전구체를 포함할 수 있다. 비타머는 비제한적 예로서, 레티놀, 레티날, 베타 카로틴, 카로테노이드, 티아민, 리보플라빈, 니아신, 니아신아마이드, 판토텐산, 피리독신, 피리독사민, 피리도졸, 바이오틴, 엽산, 폴린산, 사이아노코발라민, 하이드록시코발라민, 메틸코발라민, 아스코브산, 콜레칼시페롤, 에르고칼시페롤, 토코페롤, 토코트라이엔올, 필로퀴논, 및 메나퀴논 또는 이들의 유도체로부터 선택될 수 있다. TID는 항산화제 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다.

[0253] TID는 효소 저해제일 수 있다. TID는 비제한적 예로서 타이로신 키나제 저해제, 프로테아제 저해제, 성장 인자 수용체 저해제, 호르몬 수용체 저해제, 야누스 키나제 저해제, 악성 림프종 키나제(ALK) 저해제, Bcl-2 저해제, 폴리 ADP 리보스 중합효소(PARP) 저해제, PI3K 저해제, Braf 저해제, MAP 키나제 저해제, 사이클린 의존적 키나제 저해제 및 열충격 단백질 저해제로부터 선택될 수 있다. 효소 저해제는 아파티닙, 보르테조미, 이마티닙, 이브루티닙, 셀릭시클립, 보수티닙, 카보잔티닙, 크리조티닙, 다브라페닙, 다사티닙, 독스루비신, 에블로티닙, 에베롤리무스, 게피티닙, 이마티닙, 이니파립, 라파티닙, LEE011, LGX818, 밀로티닙, 오바토클락스, 올라파립, 파조파닙, PD-0332991, 페리포신, 포나티닙, 레고라페닙, 룩솔리티닙, 살리노마이신, 소라페닙, 룩솔리티닙, 살리노마이신, 소라페닙, 수니티닙, 타목시펜, 템시롤리무스, 토파시티닙, 트라메티닙, 반데타닙 및 베무라페닙 또는 이들의 유도체로부터 선택될 수 있다.

[0254] TID는 2-[3-(1,3-다이카복시필)우레이도] 펜탄다이온산 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. TID는 종양을 침투하기에 충분히 작을 수 있다.

[0255] TID는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. TID는 폴리펩타이드에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 합성 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 합성 폴리펩타이드는 유전적으로 암호화되지 않는 폴리펩타이드를 지칭할 수 있다. TID는 자연적으로 생기는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 자연적으로 생기는 폴리펩타이드는 유전적으로 암호화된 폴리펩타이드를 지칭할 수 있다. 폴리펩타이드는 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 30, 약 35, 약 40, 약 45, 약 50, 약 55, 약 60, 약 65, 약 70, 약 75, 약 80, 약 85 또는 약 90개 이상의 아미노산을 포함할 수 있다.

[0256] TID는 10-량체 펩타이드 호르몬 황체형성 호르몬 방출 호르몬, 봄베신, 성선자극호르몬-방출 호르몬, 펜타가스 트린, cRGD, 옥트레오타이드, 옥트레오타이트 및 이의 유사체로부터 선택될 수 있다. TID는 성선자극 호르몬 방출 호르몬 수용체, 전립선 특이적 막 항원, c-형 렉틴-유사 분자, 엽산 수용체, 콜레시스토키닌 B 수용체, 소마토스타틴 수용체, $\alpha v \beta 3$ 인테그린, 가스 트린-방출 펩타이드 수용체, 뉴로키닌 수용체, 멜라노코르틴 수용체, 뉴로텐인 수용체, 황체형성 호르몬 방출 호르몬 수용체 및 뉴로펩타이드 수용체에 대해 적어도 50% 상동성인 표적에 결합할 수 있다.

[0257] TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산에 기반하거나 또는 유래된 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산에 대해 적어도 60% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 70% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 75% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0258] TID는 콜레시스토키닌 B 수용체 효현제를 포함할 수 있다. TID는 콜레시스토키닌 B 수용체 길항제(예를 들어 CCK2 길항제)를 포함할 수 있다. TID는 비제한적 예로서, 도 7에 도시한 바와 같은 콜레시스토키닌 B 수용체 길항제를 포함할 수 있다.

[0259] TID는 항체 또는 항체 단편에 기반하거나 또는 유래된 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 본 명세서에 사용하는 바와 같은 용어 "항체 단편"은 진장 형태 이외의 임의의 형태의 항체를 지칭한다. 본 명세서의 항체 단편은 진장 항체 내에 존재하는 더 작은 구성성분인 항체 및 공학 처리된 항체를 포함한다. 항체 단편은 Fv, Fc, Fab 및 (Fab')₂, 단일쇄 Fv (scFv), 다이어바디(diabody), 트리아어바디(triobody), 테트라바디(tetrabody), 2작용성 혼성 항체, CDR1, CDR2, CDR3, CDR의 조합, 가변 영역, 프레임워크 영역, 불변 영역, 중쇄, 경쇄, 대안의 스캐폴드 비-항체 분자, 및 이중특이성 항체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 달리 구체적으로 언급되지 않

는 한, 용어 "항체" 또는 "항체들"을 사용하는 언급 및 청구범위는 구체적으로 "항체 단편" 및 "항체 단편"을 포함할 수 있다.

- [0260] TID는 Fv, Fc, Fab, 및 (Fab')₂, 단일쇄 Fv (scFv), 다이어바디, 트리아어바디, 테트라바디, 2작용성 혼성 항체, 단클론성 용액 TCR, 상보성 결정 영역 1(CDR1), CDR2, CDR3, CDR의 조합, 가변 영역, 프레임워크 영역, 불변 영역, 중쇄, 경쇄, 대안의 스캐폴드 비-항체 분자 및 이중특이성 항체로부터 선택될 수 있는 항체 또는 항체 단편을 포함할 수 있다. 폴리펩타이드는 면역글로불린일 수 있다. 폴리펩타이드는 Fab일 수 있다. TID는 단클론성 TCR일 수 있다.
- [0261] TID는 인간, 완전한 인간, 인간화, 인간 공학 처리, 비-인간 및/또는 키메라 항체일 수 있다. 비-인간 항체는 인간에 대해 면역원성을 감소시키도록 인간화될 수 있는 한편, 모 비-인간 항체의 선택성 및 친화도를 보유할 수 있다. 일반적으로, 인간화된 항체는 하나 이상의 가변 도메인을 포함하며, 이때 CDR(또는 이의 일부)는 비-인간 항체로부터 유래되고, FR(또는 이의 일부)는 인간 항체 서열로부터 유래된다. 인간화된 항체는 또한 인간 불변 영역의 적어도 일부를 포함한다. 일부 실시형태에서, 인간화된 항체에서 일부 FR 잔기는, 예를 들어, 항체 특이성 또는 친화도를 회복 또는 개선시키기 위해 비-인간 항체(예를 들어, CDR 잔기로부터 유래된 항체)로부터의 대응되는 잔기로 치환된다.
- [0262] TID는 키메라 항체에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. 키메라 항체는 별도의 항체에 대해 선택적으로 암호화된 2 이상의 항체 유전자의 결합을 통해 생성된 항체를 지칭할 수 있다. 키메라 항체는 제1 항체로부터의 적어도 하나의 아미노산 및 제2 항체로부터의 적어도 하나의 아미노산을 포함할 수 있되, 제1 항체와 제2 항체는 상이하다. 항체 또는 항체 단편의 적어도 일부는 소 종, 인간 종, 또는 무린 종으로부터 유래될 수 있다. 항체 또는 항체 단편의 적어도 일부는 래트, 염소, 기니픽 또는 토끼로부터 유래될 수 있다. 항체 또는 항체 단편의 적어도 일부는 인간으로부터 유래될 수 있다. 항체 또는 항체 단편 항체의 적어도 일부는 사이노몰거스 원숭이로부터 유래될 수 있다.
- [0263] TID는 포유류, 새, 어류, 양서류, 및 파충류로부터의 항체 또는 항체 단편에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. 포유류는 육식동물, 설치류, 코끼리, 유대목 동물, 토끼, 박쥐, 영장류, 바다표범, 개미핥기, 고래, 말목 및 소목을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 포유류는 인간, 비-인간 영장류, 마우스, 양, 고양이, 개, 소, 말, 염소 또는 돼지일 수 있다.
- [0264] TID는 항-CD19 항체, 항-Her2 항체, 항-EGFR 항체, 항-CD22 항체, 항-CS1 항체, 항-CLL-1 항체, 항-CD33 항체 및 항-CEA 항체로 이루어진 군으로부터 선택된 항체 또는 항체 단편에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-CD19 항체 또는 이의 단편에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-Her2 항체 또는 이의 단편에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-EGFR 항체 또는 이의 단편에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-EGFRvIII 항체 또는 이의 단편에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-BCMA 항체 또는 이의 단편에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-CD22 항체 또는 이의 단편에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-CS1 항체 또는 이의 단편에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-CLL-1 항체 또는 이의 단편에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-CD33 항체 또는 이의 단편에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. TID는 항-CEA 항체 또는 이의 단편에 기반하거나 또는 유래될 수 있다.
- [0265] TID는 면역글로불린(Ig)에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. 면역글로불린은 IgG, IgA, IgD, IgE, IgM, 이들의 단편 또는 이들의 변형 형태로부터 선택될 수 있다. 면역글로불린은 IgG일 수 있다. IgG는 IgG1일 수 있다. IgG는 IgG2일 수 있다. IgG는 감소된 Fc 수용체(FcR) 결합을 위해 하나 이상의 Fc 돌연변이를 가질 수 있다. Fc 돌연변이는 IgG의 중쇄에 있을 수 있다. IgG1에서의 Fc 돌연변이는 L234A 및 L235A일 수 있다. IgG1에서의 Fc 돌연변이는 L234A 및 L235E일 수 있다. IgG1에서의 Fc 돌연변이는 N297A일 수 있다. IgG2에서의 Fc 돌연변이는 V234A 및 V237A일 수 있다. TID는 Fc 삭제 면역글로불린 또는 이의 단편을 포함할 수 있다.
- [0266] TID는 아도-트라스투주맙 엠탄신, 알렘투주맙, 베바시주맙, 브렌톡시맙, 베도틴, 겐투주맙 오조가미신, 이필리무맙 이브리투모맙 티옥세탄 또는 파니투무맙 또는 이들의 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 항체를 포함할 수 있다. 일부 예에서, TID는 세톡시맙을 포함하지 않는다. TID는 에르비투스 또는 이의 단편일 수 있다. TID는 에르비투스가 아닐 수 있다. TID는 리톡시맙 또는 이의 단편일 수 있다. TID는 리톡시맙이 아닐 수 있다. TID는 트라스투주맙 또는 이의 단편일 수 있다. TID는 트라스투주맙이 아닐 수 있다.
- [0267] TID는 항-CD19 항체 또는 이의 단편일 수 있다. TID는 항-CD22 항체 또는 이의 단편일 수 있다. TID는 항-CD19 항체 또는 이의 단편이 아닐 수 있다. TID는 비제한적 예로서, Her2, CLL-1, CD33, EGFRvIII, CD20, BCMA, CS1

또는 이의 단편으로부터 선택된 항원을 표적화할 수 있다. 항원은 야생형 항원을 포함할 수 있다. 항원은 하나 이상의 돌연변이를 포함할 수 있다.

[0268] TID는 항-CD19 항체 또는 이의 단편을 포함할 수 있다. 항-CD19 항체 또는 이의 단편의 경쇄는 서열번호 16 또는 상동성 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 아미노산 서열은 서열번호 16에 대해 약 99%, 약 98%, 약 97%, 약 96%, 약 95%, 약 92%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55%, 약 50%, 약 45%, 약 40%, 약 35%, 약 30%, 약 25%, 약 20%, 약 15%, 약 10%, 약 5% 또는 약 2% 상동성일 수 있다. 항-CD19 항체 또는 이의 단편의 중쇄는 서열번호 17 또는 상동성 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 아미노산 서열은 서열번호 17에 대해 약 99%, 약 98%, 약 97%, 약 96%, 약 95%, 약 92%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55%, 약 50%, 약 45%, 약 40%, 약 35%, 약 30%, 약 25%, 약 20%, 약 15%, 약 10%, 약 5% 또는 약 2% 상동성일 수 있다.

[0269] TID는 항-BCMA 항체 또는 이의 단편일 수 있다. TID는 항-CS1 항체 또는 이의 단편일 수 있다. TID는 항-EGFRvIII 항체 또는 이의 단편일 수 있다. TID는 항-Her2 항체 또는 이의 단편일 수 있다. TID는 항-CD20 항체 또는 항체 단편을 포함할 수 있다. TID는 항-CEA 항체 또는 항체 단편을 포함할 수 있다. TID는 항-EGFR 항체 또는 항체 단편을 포함할 수 있다. TID는 항-CEA 항체 또는 항체 단편을 포함할 수 있다. TID는 항-CLL-1 항체 또는 항체 단편을 포함할 수 있다. TID는 항-CD33 항체 또는 항체 단편을 포함할 수 있다. TID는 트라스투주맙 또는 이의 단편을 포함할 수 있다. TID는 세톡시맙 또는 이의 단편을 포함하지 않을 수 있다. TID는 트라스투주맙 또는 이의 단편을 포함하지 않을 수 있다. TID는 리톡시맙 또는 이의 단편을 포함하지 않을 수 있다. TID는 EpCAM에 대한 항체 또는 이의 단편을 포함하지 않을 수 있다. TID는 서열번호 5 내지 9로부터 선택된 뉴클레오타이드 또는 아미노산에 의해 암호화된 항체 또는 항체 단편일 수 있되, 비천연 아미노산은 항체 또는 항체 단편의 임의의 아미노산을 대체할 수 있다.

[0270] TID 소분자일 수 있다. 소분자는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산일 수 있다. 소분자는 염산일 수 있다. CAR-ID는 FITC 또는 이들의 유도체일 수 있다. CAR-EC 스위치는 제2 TID를 추가로 포함할 수 있다. CAR-EC 스위치는 1, 2, 3, 4 또는 5개 이상의 TID를 포함할 수 있다.

[0271] TID는 단백질 A, 리포칼린, 피브로넥틴 도메인, 안키린 공통 반복 도메인 및 티오레독신으로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩타이드에 기반하거나 또는 유래될 수 있다.

[0272] 본 명세서에 개시된 CAR-EC 스위치는 하나 이상의 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 하나 이상의 CAR-ID는 하나 이상의 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 하나 이상의 TID는 하나 이상의 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 하나 이상의 링커는 하나 이상의 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. TID에 대한 CAR-ID의 부착은 하나 이상의 비천연 아미노산을 통해 일어날 수 있다. 하나 이상의 링커는 하나 이상의 비천연 아미노산을 통해 하나 이상의 CAR-ID를 하나 이상의 TID에 대해 부위-특이적으로 연결할 수 있다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 하나 이상의 링커는 하나 이상의 TID를 하나 이상의 TID에 대해 부위-특이적으로 연결할 수 있되, 비천연 아미노산은 하나 이상의 TID를 하나 이상의 TID에 연결할 필요가 없다. TID는 TID 상에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 비천연 아미노산에 연결될 수 있다. TID는 TID 상에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 비천연 아미노산에 대해 부위-특이적으로 연결될 수 있다. 대안적으로, TID는 TID 상에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 비천연 아미노산에 연결될 수 있다. TID는 TID 상에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 비천연 아미노산에 부위-특이적으로 연결될 수 있다.

[0273] 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID) 하나 이상의 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 CAR-ID는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. TID는 하나 이상의 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 표적 항체 또는 항체 단편은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 비천연 아미노산은 링커와 반응하여 화학적 결합을 생성할 수 있다.

[0274] 하나 이상의 비천연 아미노산은 TID에서 2개의 자연적으로 생기는 아미노산 사이에 삽입될 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 TID에서 하나 이상의 자연적으로 생기는 아미노산을 대체할 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 TID의 N 말단에 혼입될 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 TID의 C 말단에서 혼입될 수 있다. 비천연 아미노산은 표적 상에서 또는 표적으로부터의 분자와 상호작용하는 TID의 영역에 대해 원위로 혼입될 수 있다. 비천연 아미노산은 표적으로부터의 분자와 상호작용하는 TID의 영역 근처에 혼입될 수 있다. 비천연 아미노산은 표적 상에서 또는 표적으로부터의 분자와 상호작용하는 TID의 영역에 혼입될 수 있다.

[0275] 하나 이상의 비천연 아미노산은 TID에서 하나 이상의 아미노산을 대체할 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산

은 TID에서 임의의 자연적 아미노산을 대체할 수 있다.

[0276]

하나 이상의 비천연 아미노산은 TID가 기반으로 하거나 유래된 면역글로불린의 경쇄에 혼입될 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 TID가 기반으로 하거나 유래된 면역글로불린의 중쇄에 혼입될 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 TID가 기반으로 하거나 유래된 면역글로불린의 중쇄 및 경쇄에 혼입될 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 TID가 기반으로 하거나 유래된 면역글로불린의 경쇄 내 아미노산을 대체할 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 TID가 기반으로 하거나 유래된 면역글로불린의 중쇄 내 아미노산을 대체할 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 TID가 기반으로 하거나 유래된 면역글로불린의 중쇄 및 경쇄 내 아미노산을 대체할 수 있다.

[0277]

하나 이상의 비천연 아미노산은 TID가 기반으로 하거나 유래된 면역글로불린의 경쇄의 알라닌을 대체할 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 TID가 기반으로 하거나 유래된 면역글로불린의 경쇄의 시스테인을 대체할 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 TID가 기반으로 하거나 유래된 면역글로불린의 경쇄의 세린을 대체할 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 TID가 기반으로 하거나 유래된 면역글로불린의 경쇄의 라이신을 대체할 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 TID가 기반으로 하거나 유래된 면역글로불린의 경쇄의 아스파라긴을 대체할 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 TID가 기반으로 하거나 유래된 면역글로불린의 경쇄의 트레오닌을 대체할 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 TID가 기반으로 하거나 유래된 면역글로불린의 중쇄의 알라닌을 대체할 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 TID가 기반으로 하거나 유래된 면역글로불린의 중쇄의 시스테인을 대체할 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 TID가 기반으로 하거나 유래된 면역글로불린의 중쇄의 세린을 대체할 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 TID가 기반으로 하거나 유래된 면역글로불린의 중쇄의 라이신을 대체할 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 TID가 기반으로 하거나 유래된 면역글로불린의 중쇄의 아스파라긴을 대체할 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 TID가 기반으로 하거나 유래된 면역글로불린의 중쇄의 트레오닌을 대체할 수 있다.

[0278]

하나 이상의 비천연 아미노산은 TID가 기반으로 하거나 유래된 면역글로불린의 경쇄의 Ser 202를 대체할 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 TID가 기반으로 하거나 유래된 면역글로불린의 중쇄의 Lys 136을 대체할 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 TID가 기반으로 하거나 유래된 면역글로불린의 중쇄의 Ala 123을 대체할 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 TID가 기반으로 하거나 유래된 면역글로불린의 경쇄의 Ser 202 및 중쇄의 Lys 136을 대체할 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 TID가 기반으로 하거나 유래된 면역글로불린의 경쇄의 Thr 109를 대체할 수 있다. 비천연 아미노산은 폴리펩타이드가 기반으로 하거나 또는 유래된 항체 경쇄의 아미노산을 대체할 수 있다. 예를 들어, 비천연 아미노산은 항체 경쇄의 세린 잔기를 대체할 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 경쇄의 세린 202를 대체할 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 경쇄의 글리신 잔기를 대체할 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 경쇄 또는 이의 상동체의 글리신 68을 대체할 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 경쇄의 트레오닌 잔기를 대체할 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 경쇄 또는 이의 상동체의 트레오닌 109를 대체할 수 있다. 폴리펩타이드는 항체의 중쇄에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 중쇄의 라이신 잔기를 대체할 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 중쇄 또는 이의 상동체의 라이신 136을 대체할 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 중쇄의 알라닌 잔기를 대체할 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 중쇄 또는 이의 상동체의 알라닌 123을 대체할 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 중쇄의 세린 잔기를 대체할 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 중쇄 또는 이의 상동체의 세린 74를 대체할 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 경쇄의 아미노산 잔기 및 항체 중쇄의 아미노산 잔기를 대체할 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 경쇄의 글리신 잔기 및 항체 중쇄의 아미노산을 대체할 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 경쇄의 글리신 잔기 및 항체 중쇄의 세린 잔기를 대체할 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 중쇄의 세린 잔기 및 항체 경쇄의 아미노산 잔기를 대체할 수 있다. 항체 경쇄의 글리신 잔기는 글리신 68 또는 이의 상동체일 수 있다. 항체 중쇄의 세린 잔기는 세린 74 또는 이의 상동체일 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 경쇄의 세린 잔기 및 항체 중쇄의 아미노산을 대체할 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 경쇄의 세린 잔기 및 항체 중쇄의 라이신 잔기를 대체할 수 있다. 비천연 아미노산은 항체 중쇄의 라이신 잔기 및 항체 경쇄의 아미노산 잔기를 대체할 수 있다. 항체 경쇄의 세린 잔기는 세린 202 또는 이의 상동체일 수 있다. 항체 중쇄의 세린 잔기는 라이신 136 또는 이의 상동체일 수 있다.

[0279]

하나 이상의 비천연 아미노산은 TID의 아미노산을 대체할 수 있되, TID는 항-CD19 항체 또는 이의 단편이다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 항-CD19 항체 또는 이의 단편의 경쇄의 임의의 세린을 대체할 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 항-CD19 항체 또는 이의 단편의 경쇄의 임의의 라이신을 대체할 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 항-CD19 항체 또는 이의 단편의 경쇄의 임의의 아스파라긴을 대체할 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 항-CD19 항체 또는 이의 단편의 경쇄의 임의의 트레오닌을 대체할 수 있다. 하나 이상의 비천

연 아미노산은 항-CD19 항체 또는 이의 단편의 중쇄의 임의의 세린을 대체할 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 항-CD19 항체 또는 이의 단편의 중쇄의 임의의 라이신을 대체할 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 항-CD19 항체 또는 이의 단편의 중쇄의 임의의 아스파라긴을 대체할 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 항-CD19 항체 또는 이의 단편의 중쇄의 임의의 트레오닌을 대체할 수 있다. 항체 또는 항체 단편은 항-CD19 항체 또는 이의 단편일 수 있되, 하나 이상의 비천연 아미노산은 항-CD19 항체 또는 이의 단편의 경쇄의 하나 이상의 아미노산을 대체할 수 있다. 항-CD19 항체 또는 이의 단편의 경쇄는 서열번호 16을 포함할 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 서열번호 16의 하나 이상의 아미노산을 대체할 수 있다. 서열번호 16의 하나 이상의 아미노산은 G68, K107, T109, E152, S156, K169 및 S202를 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 항-CD19 항체 또는 이의 단편의 중쇄의 하나 이상의 아미노산을 대체할 수 있다. 항-CD19 항체 또는 이의 단편의 중쇄는 서열번호 17을 포함할 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 서열번호 17의 하나 이상의 아미노산을 대체할 수 있다. 서열번호 17의 하나 이상의 아미노산은 S74, A121 및 K136으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0280] 하나 이상의 비천연 아미노산은 20종의 천연 아미노산 중 하나를 암호화하지 않는 코돈에 의해 암호화될 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 넌센스 코돈(정지 코돈)에 의해 암호화될 수 있다. 정지 코돈은 앰버 코돈일 수 있다. 앰버 코돈은 UAG 서열을 포함할 수 있다. 정지 코돈은 오키(ochre) 코돈일 수 있다. 오키 코돈은 UAA 서열을 포함할 수 있다. 정지 코돈은 오팔(opal) 또는 움버(umber) 코돈일 수 있다. 오팔 또는 움버 코돈은 UGA 서열을 포함할 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 4-염기 코돈에 의해 암호화될 수 있다.

[0281] 하나 이상의 비천연 아미노산은 p-아세틸페닐알라닌(pAcF 또는 pAcPhe)일 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 셀레노시스테인일 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 p-플루오로페닐알라닌(pFPhe)일 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 p-아지도페닐알라닌(pAzF), p-아지도메틸페닐알라닌(pAzCH2F), p-벤조일페닐알라닌(pBpF), p-프로파길옥시페닐알라닌(pPrF), p-요오도페닐알라닌(pIF), p-사이아노페닐알라닌(pCNF), p-카복시메틸페닐알라닌(pCmF), 3-(2-나프틸)알라닌(NapA), p-보로노페닐알라닌(pBoF), o-나이트로페닐알라닌(oNiF), (8-하이드록시퀴놀린-3-일)알라닌(HQA), 셀레노시스테인 및 (2,2'-비피리딘-5-일)알라닌(BipyA)을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 4-(6-메틸-s-테트라진-3-일)아미노페닐알라닌일 수 있다.

[0282] 하나 이상의 비천연 아미노산은 β-아미노산(β3 및 β2), 호모-아미노산s, 프롤린 및 피루브산 유도체, 3-치환된 알라닌 유도체, 글리신 유도체, 고리-치환된 페닐알라닌 및 타이로신 유도체, 선형 코어 아미노산, 다이아미노산, D-아미노산, N-메틸 아미노산 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0283] 비천연 아미노산의 추가적인 예는, 1) 다양한 치환된 타이로신 및 페닐알라닌 유사체, 예컨대 O-메틸-L-타이로신, p-아미노-L-페닐알라닌, 3-나이트로-L-타이로신, p-나이트로-L-페닐알라닌, m-메톡시-L-페닐알라닌 및 p-아이소프로필-L-페닐알라닌; 2) 광가교될 수 있는 아릴 아자이드 및 벤조페논기를 지니는 아미노산; 3) 아세틸-L-페닐알라닌 및 m-아세틸-L-페닐알라닌, O-알릴-L-타이로신, O-(2-프로필일)-L-타이로신, p-에틸티오카보닐-L-페닐알라닌 및 p-(3-옥소부타노일)-L-페닐알라닌을 포함하는 독특한 화학적 반응성을 갖는 아미노산; 4) p-요오도 및 p-브로모-L-페닐알라닌을 포함하는 X-선 결정학에서 위상을 위한 중-원소-함유 아미노산; 5) 산화환원-활성 아미노산 다이하이드록시-L-페닐알라닌; 6) b-N-아세틸글루코사민-O-세린 및 a-N-아세틸갈락토사민-O-트레오닌을 포함하는 글리코실화된 아미노산; 7) 나프틸, 단실, 및 7-아미노쿠마린 측쇄를 지니는 형광 아미노산; 8) 아조벤젠 및 나이트로벤질 Cys, Ser, 및 Tyr 측쇄를 지니는 광절단성 및 광이성질체성 아미노산; 9) 포스포타이로신 모방체 p-카복시메틸-L-페닐알라닌; 10) 글루타민 상동체 호모글루타민; 및 11) 2-아미노옥탄산을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 비천연 아미노산은 화학적 기를 혼입하도록 변형될 수 있다. 비천연 아미노산은 케톤 기를 혼입하도록 변형될 수 있다.

[0284] 하나 이상의 비천연 아미노산은 적어도 하나의 옥심, 카보닐, 다이카보닐, 하이드록실아민기 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 적어도 하나의 카보닐, 다이카보닐, 알콕시-아민, 하이드라진, 비환식 알켄, 비환식 알킨, 사이클로옥탄, 아릴/알킬 아자이드, 노보넨, 사이클로프로펜, 트랜스-사이클로옥텐, 또는 테트라진 작용기 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0285] 하나 이상의 비천연 아미노산은 당업자에게 공지된 방법에 의해 TID 및/또는 CAR-ID 내로 혼입될 수 있다. 세포계 또는 무세포 시스템은 TID 및/또는 CAR-ID의 유전자 서열을 변용시킴으로써 하나 이상의 비천연 아미노산을 지니는 TID 및/또는 CAR-ID를 생성하기 위해 사용될 수 있다. 영양요구성 균주는 공학 처리된 tRNA 및 합성효소 대신 사용될 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 하나 이상의 천연 아미노산의 선택적 반응을 통해 생성될 수 있다. 선택적 반응은 하나 이상의 효소에 의해 매개될 수 있다. 하나의 비-제한적 실시예에서, 포틸글리신

생성 효소(FGE)를 이용하는 하나 이상의 시스템의 선택적 반응은 하나 이상의 포밀글리신을 생성할 수 있다 (본 명세서에 전문이 참고로서 포함되는 문헌[Rabuka et al., Nature Protocols 7:1052-1067 (2012)] 참고).

[0286] 하나 이상의 비천연 아미노산은 링커를 형성하기 위한 화학 반응에 참여할 수 있다. 링커를 형성하기 위한 화학 반응은 생물지구화학 반응일 수 있다. 링커를 형성하기 위한 화학 반응은 클릭 화학일 수 있다.

[0287] 추가적인 비천연 아미노산은 리우(Liu) 등의 (Annu Rev Biochem, 79:413-44, 2010), 왕(Wang) 등의(Angew Chem Int Ed, 44:34-66, 2005) 및 PCT 출원 PCT/US2012/039472호, PCT/US2012/039468호, PCT/US2007/088009호, PCT/US2009/058668호, PCT/US2007/089142호, PCT/US2007/088011호, PCT/US2007/001485호, PCT/US2006/049397호, PCT/US2006/047822호 및 PCT/US2006/044682호에 개시되어 있으며, 이들 모두는 본 명세서에 그의 전문이 참고로서 포함된다.

[0288] 당업자는 질환 또는 병태에서 세포 상의 다양한 분자가 표적화되도록 확장될 수 있다는 것을 생각할 것이다. 본 명세서에 개시된 CAR-EC 스위치는 비제한적 예로서, 결장 및 폐암에 대해 EGFR, 신경교종 및 교모세포종에 대해 EGFRvIII, 다발성 골수종에 대해 BCMA, 및 CS1, 및 급성 골수성 백혈병에 대해 CLL-1 및 CD33을 표적화하는 항체에 기반하거나 또는 유래된 TID를 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 CAR-EC 스위치는 암세포를 표적화하기 위해 사용되는 소분자를 포함하는 TID를 포함할 수 있다. 난소암을 치료하기 위해 엽산을 포함하는 TID를 포함하는 CAR-EC 스위치가 사용될 수 있다. PSMA 양성 전립선 암세포를 치료하기 위해 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산을 포함하는 TID를 포함하는 CAR-EC 스위치가 사용될 수 있다.

[0289] **링커**

[0290] 본 명세서에 개시된 스위치는 하나 이상의 링커를 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 스위치는 2 이상의 링커를 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 스위치는 3 이상의 링커를 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 스위치는 4 이상의 링커를 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 스위치는 5, 6, 7, 8, 9, 10 이상의 링커를 포함할 수 있다. 2 이상의 링커는 동일할 수 있다. 3 이상의 링커 중 적어도 둘은 동일할 수 있다. 2 이상의 링커는 상이할 수 있다. 3 이상의 링커 중 적어도 둘은 상이할 수 있다.

[0291] 본 명세서에 개시된 스위치 중간체는 하나 이상의 링커를 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 스위치 중간체는 2 이상의 링커를 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 스위치 중간체는 3 이상의 링커를 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 스위치 중간체는 4 이상의 링커를 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 스위치 중간체는 5, 6, 7, 8, 9, 10 이상의 링커를 포함할 수 있다. 2 이상의 링커는 동일할 수 있다. 3 이상의 링커 중 적어도 둘은 동일할 수 있다. 2 이상의 링커는 상이할 수 있다. 3 이상의 링커 중 적어도 둘은 상이할 수 있다.

[0292] 도 18은 예시적인 링커를 도시한다. 도 19는 예시적인 이중 2작용성 링커를 도시한다. 도 20은 2작용성 링커를 합성하기 위한 일반적 반응식을 나타낸다. 추가적인 예시적인 링커 및 링커를 구성하는 방법은 W02014/153002호에서 발견할 수 있으며, 이는 그의 전문이 참고로 포함된다.

[0293] 링커는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)에 부착될 수 있다. 상기 링커는 표적 상호작용 도메인(TID)에 부착될 수 있다. 상기 링커는 CAR-ID를 TID에 부착시킬 수 있다. 하나 이상의 링커는 하나 이상의 CAR-ID를 하나 이상의 TID에 부착시킬 수 있다. 하나 이상의 링커는 하나 이상의 CAR-ID를 하나 이상의 TID에 부위 특이적 방식으로 부착시킬 수 있다. 부위-특이적 방식의 부착은 하나 이상의 TID 상에서 하나 이상의 CAR-ID를 사전결정 부위에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 부위-특이적 방식의 부착은 하나 이상의 TID에서 비천연 아미노산에 하나 이상의 CAR-ID를 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 하나 이상의 링커는 부위-독립적 방식으로 하나 이상의 TID에 하나 이상의 CAR-ID를 부착시킬 수 있다. 부위-독립적 방식으로 부착은 하나 이상의 TID 상에서 무작위 부위에 하나 이상의 CAR-ID를 부착시키는 것을 포함할 수 있다. CAR-ID는 부위-특이적 방식으로 1, 2, 3, 4, 5 이상의 TID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 부위-독립적 방식으로 1, 2, 3, 4, 5 이상의 TID에 부착될 수 있다. 대안적으로, TID는 부위-특이적 방식으로 1, 2, 3, 4, 5 이상의 CAR-ID에 부착될 수 있다. 부위-특이적 방식의 부착은 하나 이상의 CAR-ID 상에서 사전결정 부위에 하나 이상의 TID를 부착시키는 것을 포함할 수 있다. TID는 부위-독립적 방식으로 1, 2, 3, 4, 5 이상의 CAR-ID에 부착될 수 있다. 부위-독립적 방식의 부착은 하나 이상의 CAR-ID 상에서 무작위 부위에 하나 이상의 TID를 부착시키는 것을 포함할 수 있다.

[0294] 하나 이상의 링커는 CAR-ID, TID, 또는 이들의 조합에 결합될 수 있다. 하나 이상의 링커는 화학식 IIA: L1-X 또는 화학식 II: X-L1의 하나 이상의 스위치 중간체를 형성하기 위해 CAR-ID에 결합될 수 있되, X는 CAR-ID이고, L1은 링커이다. 하나 이상의 링커는 옥십에 의해 CAR-ID에 결합될 수 있다. 하나 이상의 링커는 사

이클로옥틴, 사이클로프로펜, 아틸/알킬 아자이드, 트랜스-사이클로옥텐, 노보렌, 테트라진, 또는 이들의 조합에 의해 CAR-ID에 결합될 수 있다. 하나 이상의 링커는 공유 결합, 비-공유 결합, 이온 결합, 또는 이들의 조합에 의해 CAR-ID에 결합될 수 있다. 하나 이상의 링커는 화학식 IIIA: L1-Y 또는 화학식 III: Y-L1의 하나 이상의 스위치 중간체를 형성하기 위해 TID에 결합될 수 있되, Y는 TID이고, L1은 링커이다. 하나 이상의 링커는 옥심에 의해 TID에 결합될 수 있다. 하나 이상의 링커는 사이클로옥틴, 사이클로프로펜, 아틸/알킬 아자이드, 트랜스-사이클로옥텐, 노보렌, 테트라진, 또는 이들의 조합에 의해 TID에 결합될 수 있다. 하나 이상의 링커는 공유 결합, 비-공유 결합, 이온 결합, 또는 이들의 조합에 의해 TID에 결합될 수 있다.

[0295] TID는 하나 이상의 아미노산을 포함할 수 있다. 하나 이상의 아미노산은 천연 아미노산을 포함할 수 있다. 상기 링커는 TID 상에서 하나 이상의 천연 아미노산과 결합될 수 있다. 하나 이상의 아미노산은 하나 이상의 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 상기 링커는 TP 상에서 하나 이상의 비천연 아미노산과 결합될 수 있다. 링커는 부위-특이적 돌연변이유발의 산물인 아미노산과 결합될 수 있다. 링커는 부위-특이적 돌연변이유발의 산물인 시스템인과 결합될 수 있다. 링커(예를 들어, 치환된 말레이미드)는 부위-특이적 돌연변이유발뿐만 아니라 천연 시스템인 잔기의 산물인 시스템인과 결합할 수 있다. 각각 상보적 반응성 작용기를 지니는 두 링커는 서로 결합할 수 있다.

[0296] 하나 이상의 링커는 절단성 링커일 수 있다. 하나 이상의 링커는 비-절단성 링커일 수 있다. 하나 이상의 링커는 가요성 링커일 수 있다. 하나 이상의 링커는 비가요성 링커일 수 있다. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 2작용성 링커는 하나의 단부에서 제1 작용기 및 제2 단부에서 제2 작용기를 포함할 수 있다. 2작용성 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 이중 2작용성 링커는 하나의 단부에서 제1 작용기 및 제2 단부에서 제2 작용기를 포함할 수 있되, 제1 작용기와 제2 작용기는 상이하다. 2작용성 링커는 동중 2작용성 링커일 수 있다. 동중 2작용성 링커는 하나의 단부에서 제1 작용기 및 제2 단부에서 제2 작용기를 포함할 수 있되, 제1 작용기와 제2 작용기는 동일하다.

[0297] 링커는 화학적 결합을 포함할 수 있다. 상기 링커는 작용기를 포함할 수 있다. 상기 링커는 중합체를 포함할 수 있다. 중합체는 폴리에틸렌 글리콜일 수 있다. 상기 링커는 아미노산을 포함할 수 있다.

[0298] 링커는 하나 이상의 작용기를 포함할 수 있다. 상기 링커는 2 이상의 작용기를 포함할 수 있다. 상기 링커는 3 이상의 작용기를 포함할 수 있다. 상기 링커는 4 이상의 작용기를 포함할 수 있다. 상기 링커는 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 작용기를 포함할 수 있다. 상기 링커는 2작용성 에틸렌 글리콜 링커일 수 있다.

[0299] 링커는 에틸렌 글리콜을 포함할 수 있다. 상기 링커는 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19 또는 약 20개 이상의 에틸렌 글라이콜 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 4개 이상의 에틸렌 글라이콜 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 8개 이상의 에틸렌 글라이콜 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 10개 이상의 에틸렌 글라이콜 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 12개 이상의 에틸렌 글라이콜 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 15개 이상의 에틸렌 글라이콜 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 20개 이상의 에틸렌 글라이콜 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 25개 이상의 에틸렌 글라이콜 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 30개 이상의 에틸렌 글라이콜 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 35개 이상의 에틸렌 글라이콜 서브유닛을 포함할 수 있다.

[0300] 링커는 폴리에틸렌 글라이콜(PEG)을 포함할 수 있다. 상기 링커는 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19 또는 약 20개 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 4개 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 8개 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 10개 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 12개 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 15개 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 20개 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 25개 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 30개 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 35개 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 서브유닛을 포함할 수 있다.

[0301] 링커는 트리아아졸을 포함할 수 있다. 트리아아졸은 1,2,3-트리아아졸일 수 있다. 트리아아졸은 1,2,4-트리아아졸일 수 있다.

- [0302] 링커는 아릴 또는 헤테로아릴을 포함할 수 있다. 상기 링커는 아릴을 포함할 수 있다. 아릴은 페닐일 수 있다. 페닐은 이치환될 수 있다. 이치환된 페닐은 1,4-이치환된 페닐일 수 있다. 이치환된 페닐은 1,3-이치환된 페닐일 수 있다. 페닐은 삼치환될 수 있다. 페닐은 사치환될 수 있다. 치환된 페닐의 치환체 중 둘은 NO₂일 수 있다. 일부 예에서, 링커는 벤질 치환체를 포함하지 않는다.
- [0303] 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 다중 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 2개 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 3개 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 4개 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 5개 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 6개 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 7개 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 8개 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 9개 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 10개 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 11개 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 12개 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 13개 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다. 상기 링커는 14 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 단위를 포함할 수 있다.
- [0304] 상기 링커는 하나의 단부에서 아마이드를 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아마이드 및 다른 하나의 단부에서 아민을 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아마이드 및 다른 하나의 단부에서 트리아졸을 포함할 수 있다.
- [0305] 하나 이상의 링커는 1,4-다이카복실 모이어티를 포함할 수 있다. 하나 이상의 링커는 1,3-다이아이트로 치환된 페닐 모이어티를 포함할 수 있다.
- [0306] 하나 이상의 링커는 하나 이상의 반응성 작용기를 포함할 수 있다. 반응성 작용기는 결합 상태의 상보적 반응성 작용기와 반응할 수 있다. 결합 상태의 상보적 반응성 작용기에 대한 링커 상의 반응성 작용기의 반응은 CAR-EC 스위치 내로 링커의 혼입 전에 일어날 수 있다.
- [0307] 링커는 알콕시-아민, 하이드라진, 아릴/알킬 아자이드, 알킨, 알켄, 테트라진, 다이클로로트라이아진, 트레실레이트, 숙신이미딜 카보네이트, 벤조트리아아졸 카보네이트, 나이트로페닐 카보네이트, 트라이클로로페닐 카보네이트, 카보닐이미다졸, 숙신이미딜 숙시네이트, 말레이미드, 비닐설폰, 할로아세트아마이드, 및 다이설파이드로부터 선택된 적어도 하나의 반응성 작용기를 포함할 수 있다. 알켄은 노보넨, 트랜스-사이클로옥텐, 및 사이클로프로펜으로부터 선택될 수 있다. 상기 링커는 적어도 하나의 알콕시 아민을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 하나의 아자이드를 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 하나의 사이클로옥틴을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 하나의 테트라진을 포함할 수 있다.
- [0308] 하나 이상의 링커는 하나 이상의 말단에서 알콕시-아민(또는 아미노옥시)기, 아자이드기 및/또는 사이클로옥틴기를 포함할 수 있다. 하나 이상의 링커는 하나의 말단에서 알콕시-아민 및 다른 하나의 말단에서 아자이드기를 포함할 수 있다. 하나 이상의 링커는 하나의 말단에서 알콕시-아민 및 다른 하나의 말단에서 사이클로옥틴기를 포함할 수 있다. 알콕시-아민은 아미노산 상에서 케톤기를 지니는 안정한 옥심을 형성할 수 있다. 알콕시-아민은 비천연 아미노산 상에서 케톤기를 지니는 안정한 옥심을 형성할 수 있다. 케톤기는 p-아세틸 페닐알라닌(pAcF) 상에 있을 수 있다.
- [0309] TID에 부착되는 링커의 상보적 반응성 작용기와 CAR-ID 상의 반응성 작용기의 반응에 의해 하나 이상의 링커가 형성될 수 있다. CAR-ID에 부착되는 링커의 상보적 반응성 작용기와 TID 상의 아미노산 또는 다른 반응성 작용기의 반응에 의해 하나 이상의 링커가 형성될 수 있다. TID에 부착되는 다른 링커와 CAR-ID에 부착되는 링커의 반응에 의해 하나 이상의 링커가 형성될 수 있다. 도 16은 두 스위치 중간체 상에서 반응성 작용기의 반응에 의해 링커를 생성하는 반응식을 나타낸다. 도 16에 나타내는 바와 같이, CAR-ID(1605) 및 제1 링커(1610)를 포함하는 제1 스위치 중간체(1601)는 TID(1625) 및 제2 링커(1630)를 포함하는 제2 스위치 중간체(1620)와 접촉된다. 제1 링커(1610)의 반응성 작용기(1615)는 제2 링커(1635)의 제2 작용기(1635)와 반응하여 새로운 링커(1645)를 생성한다. 두 스위치 중간체(1601, 1620)의 반응은 새로운 링커(1645)를 통해 TID(1625)에 연결된 CAR-ID(1605)를 포함하는 스위치(1640)의 형성을 초래할 수 있다.
- [0310] 링커는 생물직교화학 반응의 산물일 수 있다. 예를 들어, 케톤, 아자이드, 알킨, 알켄 및 테트라진 측쇄를 함유하는 아미노산은 닌센스 및 프레임쉬프트 코돈에 반응하여 유전자 암호화될 수 있다. 이들 측쇄는 생물직교화학

컨쥬게이션 반응에 대한 화학적 조절로서 작용할 수 있다(Kim et al., Curr Opin Chem Bio 17:412-419 (2013), 본 명세서에 그의 전문이 참고로서 포함됨). 상기 링커는 옥심, 테트라졸, 디스 알더 부가물(Diels Alder adduct), 헤테로 디스 알더 부가물, 방향족 치환 반응 생성물, 친핵성 치환 반응 생성물, 에스터, 아마이드, 카밤산염, 에터, 티오에터 또는 마이클 반응(Michael reaction) 생성물을 포함할 수 있다. 상기 링커는 첨가 환화 생성물, 복분해 반응 생성물, 금속-매개 교차-결합 반응 생성물, 라디칼 중합 생성물, 산화적 결합 생성물, 아실-전달 반응 생성물, 또는 광 클릭 반응 생성물일 수 있다. 첨가 환화는 후이스겐(Huisgen)-첨가 환화일 수 있다. 첨가 환화는 무구리(copper-free) [3+2] 후이스겐-첨가 환화일 수 있다. 첨가 환화는 디스-알더 반응일 수 있다. 첨가 환화는 헤테로 디스-알더 반응일 수 있다. 상기 링커는 효소-매개 반응의 생성물일 수 있다. 상기 링커는 트랜스글루타미나제-매개 반응의 생성물일 수 있으며, 이의 비제한적 예는 문헌[Lin et al., J. Am. Chem. Soc. 128:4542-4543 (2006)] 및 제WO 2013/093809호에 기재되어 있다. 상기 링커는 폴리테릭스(PolyTherics)에 의한 티오브릿지(ThioBridge)(상표명) 기법과 같이 두 시스템인 잔기를 연결하는 이황화 브릿지를 포함할 수 있다. 상기 링커는 두 아미노산 잔기를 연결하는 말레이미드 브릿지를 포함할 수 있다. 상기 링커는 두 시스템 잔기를 연결하는 말레이미드 브릿지를 포함할 수 있다.

[0311] 2 이상의 링커가 연결될 수 있다. 2 이상의 링커는 하나 이상의 무-구리 반응을 통해 연결될 수 있다. 2 이상의 링커는 하나 이상의 첨가 환화를 통해 연결될 수 있다. 2 이상의 링커는 하나 이상의 후이스겐-첨가 환화를 통해 연결될 수 있다. 2 이상의 링커는 하나 이상의 무-구리 [3+2] 후이스겐-첨가 환화를 통해 연결될 수 있다. 2 이상의 링커는 하나 이상의 구리-함유 반응을 통해 연결될 수 있다. 2 이상의 링커는 하나 이상의 디스 알더 반응을 통해 연결될 수 있다. 2 이상의 링커는 하나 이상의 헤테로 디스 알더 반응을 통해 연결될 수 있다.

[0312] CAR-EC 스위치는 링커 길이를 조절함으로써 최적화될 수 있다. CAR-EC 스위치는 상이한 길이의 링커를 포함할 수 있다. 링커는 상대적으로 짧을 수 있다. 링커는 상대적으로 길 수 있다. 하나 이상의 링커는 길이로 약 1 옹스트롬(Å) 내지 약 120 옹스트롬(Å)일 수 있다. 하나 이상의 링커는 길이로 약 5 옹스트롬(Å) 내지 약 105 옹스트롬(Å)일 수 있다. 하나 이상의 링커는 길이로 약 10 옹스트롬(Å) 내지 약 100 옹스트롬(Å)일 수 있다. 하나 이상의 링커는 길이로 약 10 옹스트롬(Å) 내지 약 90 옹스트롬(Å)일 수 있다. 하나 이상의 링커는 길이로 약 10 옹스트롬(Å) 내지 약 80 옹스트롬(Å)일 수 있다. 하나 이상의 링커는 길이로 약 10 옹스트롬(Å) 내지 약 70 옹스트롬(Å)일 수 있다. 하나 이상의 링커는 길이로 약 15 옹스트롬(Å) 내지 약 45 옹스트롬(Å)일 수 있다. 하나 이상의 링커는 길이로 약 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 27, 30 옹스트롬 이상일 수 있다. 하나 이상의 링커는 길이로 약 10 옹스트롬 이상일 수 있다. 하나 이상의 링커는 길이로 약 15 옹스트롬 이상일 수 있다. 하나 이상의 링커는 길이로 약 20 옹스트롬 이상일 수 있다. 하나 이상의 링커는 길이로 약 110, 100, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 43, 42, 41, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30 옹스트롬 이하일 수 있다. 하나 이상의 링커는 길이로 약 100 옹스트롬 이하일 수 있다. 하나 이상의 링커는 길이로 약 80 옹스트롬 이하일 수 있다. 하나 이상의 링커는 길이로 약 60 옹스트롬 이하일 수 있다. 하나 이상의 링커는 길이로 약 40 옹스트롬 이하일 수 있다.

[0313] 링커의 총 길이는 약 1 옹스트롬(Å) 내지 약 120 옹스트롬(Å)일 수 있다. 링커의 총 길이는 약 5 옹스트롬(Å) 내지 약 105 옹스트롬(Å)일 수 있다. 링커의 총 길이는 약 10 옹스트롬(Å) 내지 약 100 옹스트롬(Å)일 수 있다. 링커의 총 길이는 약 10 옹스트롬(Å) 내지 약 90 옹스트롬(Å)일 수 있다. 링커의 총 길이는 약 10 옹스트롬(Å) 내지 약 80 옹스트롬(Å)일 수 있다. 링커의 총 길이는 약 10 옹스트롬(Å) 내지 약 70 옹스트롬(Å)일 수 있다. 링커의 총 길이는 약 15 옹스트롬(Å) 내지 약 45 옹스트롬(Å)일 수 있다. 링커의 총 길이는 약 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 27, 30 옹스트롬 이상일 수 있다. 링커의 총 길이는 약 10 옹스트롬 이상일 수 있다. 링커의 총 길이는 약 15 옹스트롬 이상일 수 있다. 링커의 총 길이는 약 20 옹스트롬 이상일 수 있다. 링커의 총 길이는 약 110, 100, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 43, 42, 41, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30 옹스트롬 이하일 수 있다. 링커의 총 길이는 약 100 옹스트롬 이하일 수 있다. 링커의 총 길이는 약 80 옹스트롬 이하일 수 있다. 링커의 총 길이는 약 60 옹스트롬 이하일 수 있다. 링커의 총 길이는 약 40 옹스트롬 이하일 수 있다. 링커의 총 길이는 약 25Å 이하일 수 있다. CAR-ID와 TID 사이의 거리는 약 30Å일 수 있다.

[0314] 본 명세서에서, 복수의 스위치를 포함하는 조성물이 개시되되, 복수의 스위치 중의 스위치는 (a) CAR-ID; (b) TID; 및 (c) 링커를 포함하고, 복수의 스위치 중의 스위치의 적어도 약 60%는 구조적으로 동종이다. 복수의 스위치 중의 스위치의 적어도 약 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68% 또는 69%는 구조적으로 동종이다. 복수의 스위치 중의 스위치의 적어도 약 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78% 또는 79%는 구조적으로 동종이다. 복수의 스위치 중의 스위치의 적어도 약 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%

또는 89%는 구조적으로 동종이다. 복수의 스위치 중의 스위치의 적어도 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%는 구조적으로 동종이다. 구조적으로 동종의 CAR-EC 스위치는 CAR-ID와 TID를 부위-특이적으로 연결함으로써 제공될 수 있다. 상기 링커는 CAR-ID에 부위-특이적으로 연결될 수 있다. 상기 링커는 TID에 부위-특이적으로 연결될 수 있다. 링커의 제1 부위는 CAR-ID에 부위-특이적으로 연결될 수 있고, 링커의 제2 부위는 TID에 부위-특이적으로 연결될 수 있다.

[0315] **스위치 및 스위치 중간체의 생성방법**

[0316] 본 명세서에서 CAR-EC 스위치를 생성하는 방법이 개시된다. 일반적으로, 상기 방법은 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)을 표적 상호작용 도메인(TID)에 부착시키는 단계를 포함한다. 대안적으로, 상기 방법은 CAR-ID 및 링커를 포함하는 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 단계를 포함할 수 있다. 상기 방법은 TID 및 링커를 포함하는 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 단계를 포함할 수 있다. 상기 방법은 CAR-ID 및 제1 링커를 포함하는 제1 스위치 중간체를 TID 및 제2 링커를 포함하는 제2 스위치에 부착시키는 단계를 포함할 수 있다. CAR-ID의 TID에 대한 부착은 부위-특이적 방식으로 일어날 수 있다. 부위-특이적 방식의 부착은 TID 상의 사전결정 부위에 CAR-ID를 부착시키는 단계를 포함할 수 있다. 부위-특이적 방식의 부착은 CAR-ID 상의 사전결정 부위에 TID를 부착시키는 단계를 포함할 수 있다. TID에 대한 CAR-ID의 부착은 부위-독립적 방식으로 일어날 수 있다. 부위-독립적 방식의 부착은 TID 상에서 무작위 부위에 CAR-ID를 부착시키는 단계를 포함할 수 있다. 부위-독립적 방식의 부착은 CAR-ID 상의 무작위 부위에 TID를 부착시키는 단계를 포함할 수 있다. 상기 방법은 TID에 하나 이상의 추가적인 CAR-ID를 부착시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 상기 방법은 CAR-ID에 하나 이상의 추가적인 TID를 부착시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 상기 방법은 TID를 CAR-ID에 연결하기 위해 하나 이상의 추가적인 링커를 이용하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. TID에 CAR-ID를 부착시키는 단계는 하나 이상의 화학적 반응을 수행하는 단계를 포함할 수 있다.

[0317] 스위치를 생성하는 방법은 CAR-ID를 포함하는 CAR-ID 또는 스위치 중간체에 대한 항체 또는 항체 단편에 기반하거나 또는 유래된 TID를 연결하여 (a) TID; (b) 하나 이상의 링커; 및 (c) CAR-ID를 포함하는 CAR-EC 스위치를 생성하는 단계를 포함할 수 있다. 하나 이상의 링커는 TID를 CAR-ID에 연결할 수 있다. TID를 CAR-ID에 연결하는 것은 부위-특이적 방식으로 생길 수 있다. CAR-ID는 하나 이상의 링커를 통해 TID 상의 사전결정 부위에 부착될 수 있다. TID는 하나 이상의 링커를 통해 CAR-ID 상에서 사전결정 부위에 부착될 수 있다.

[0318] 본 명세서에서 화학식 I: X-L1-Y 또는 화학식 IA: Y-L1-X의 스위치를 생성하는 방법이 개시되되, X는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)이고, Y는 표적 상호작용 도메인(TID)이며, L1은 링커이다. X는 CAR 결합 소분자일 수 있고, Y는 항체 또는 항체 단편일 수 있다. X는 펩타이드를 포함하지 않는 CAR 결합 소분자일 수 있고, Y는 항체 또는 항체 단편을 포함하지 않는 펩타이드일 수 있다. X는 펩타이드를 포함하지 않는 CAR 결합 소분자일 수 있고, Y는 펩타이드를 포함하지 않는 표적화 소분자일 수 있다. 상기 방법은 CAR-ID를 TID 내의 사전결정 부위에 부착시키는 하나 이상의 반응을 수행하는 단계를 포함할 수 있다. TID에 CAR-ID를 부착하기 위해 하나 이상의 반응을 수행하는 것은 복수의 CAR-ID를 복수의 TID와 혼합하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 방법은 TID 링커의 하나의 단부를 부착한 다음에, CAR-ID에 대한 링커의 다른 단부의 부착시키는 단계를 포함할 수 있다. 상기 방법은 CAR-ID에 대한 링커의 한 단부를 부착한 다음에, TID에 대한 링커의 다른 단부의 부착을 포함할 수 있다. TID에 대한 링커의 부착은 부위-특이적 방식으로 일어날 수 있다. 상기 링커는 TID의 사전결정 아미노산에 부착될 수 있다. 아미노산은 비천연 아미노산일 수 있다. 상기 링커는 아미노산과 상호작용하는 작용기를 포함할 수 있다. TID에 대한 링커의 부착은 부위-독립적 방식으로 일어날 수 있다. 상기 링커는 TID에 대해 무작위적으로 부착될 수 있다. 상기 링커는 TID에서 작용기와 반응하는 작용기를 포함할 수 있다. 링커의 CAR-ID에 대한 부착은 부위-특이적 방식으로 일어날 수 있다. 링커의 CAR-ID에 대한 부착은 부위-독립적 방식으로 일어날 수 있다. 상기 링커는 CAR-ID에서 작용기와 반응하는 작용기를 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 하나 이상의 반응을 수행하는 것은 옥심 결합을 수행하는 것을 포함할 수 있다.

[0319] 대안적으로, 또는 추가적으로, 상기 방법은 CAR-ID에 링커 또는 링커의 전구체를 부착하여 CAR-ID에 컨쥬게이팅된 링커를 포함하는 스위치 중간체를 생성하는 반응을 수행하는 단계를 포함할 수 있다. 스위치 중간체는 화학식 II: X-L1 또는 화학식 IIA: L1-X를 가질 수 있되, X는 CAR-ID이고, L1은 링커 또는 링커의 전구체이다. 상기 링커는 부위-특이적 방식으로 CAR-ID에 컨쥬게이팅될 수 있다. 상기 링커는 부위-독립적 방식으로 CAR-ID에 컨쥬게이팅될 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착하기 위한 하나 이상의 반응을 수행하는 것은 스위치 중간체의 링커 일부를 TID에 부착시키는 단계를 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착하기 위한 하나 이상의 반응을 수행하는 것은 CAR-ID에 컨쥬게이팅된 링커 또는 링커 전구체를 포함하는 복수의 스위치 중간체를 복수의 TID와 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. TID에 대한 스위치 중간체의 링커 일부의 부착은 부위-특이적 방식으로 일어날 수

있다. TID는 하나 이상의 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 스위치의 링커 일부는 하나 이상의 비천연 아미노산을 통해 TID에 부착될 수 있다. 스위치 중간체의 링커 일부의 부착은 부위-독립적 방식으로 일어날 수 있다.

[0320] 대안적으로, 또는 추가적으로, 상기 방법은 링커 또는 링커의 전구체를 TID에 부착하여 TID에 컨주게이팅된 링커 또는 링커의 전구체를 포함하는 스위치 중간체를 생성하는 반응을 수행하는 단계를 포함할 수 있다. 스위치 중간체는 화학식 III: Y-L1 또는 화학식 IIIA: L1-Y를 가질 수 있되, Y는 TID이고 L1은 링커 또는 링커 전구체이다. 상기 링커는 부위-특이적 방식으로 TID에 컨주게이팅될 수 있다. 상기 링커는 부위-독립적 방식으로 TID에 컨주게이팅될 수 있다. TID에 CAR-ID를 부착시키는 하나 이상의 반응을 수행하는 것은 스위치 중간체의 링커 일부를 CAR-ID에 부착시키는 단계를 포함할 수 있다. TID에 CAR-ID를 부착시키는 하나 이상의 반응을 수행하는 것은 TID에 컨주게이팅된 링커 또는 링커 전구체를 포함하는 복수의 스위치 중간체를 복수의 CAR-ID와 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. CAR-ID에 대한 스위치 중간체의 링커 일부의 부착은 부위-특이적 방식으로 일어날 수 있다. 스위치 중간체의 링커 일부의 부착은 부위-독립적 방식으로 일어날 수 있다.

[0321] 상기 방법은 TID에 하나 이상의 링커를 결합하여 화학식 III: Y-L1 또는 화학식 IIIA: L1-Y의 스위치 중간체를 생성하는 단계(Y는 TID이고, L1은 링커임); CAR-ID에 스위치 중간체를 컨주게이팅함으로써 CAR-ID에 스위치를 생성하는 단계를 포함할 수 있다. 스위치 중간체는 부위-특이적 방식으로 CAR-ID에 컨주게이팅될 수 있다. 스위치 중간체는 부위-독립적 방식으로 CAR-ID에 컨주게이팅될 수 있다. 상기 방법은 하나 이상의 비천연 아미노산을 CAR-ID 및/또는 TID 내로 혼입시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 스위치 중간체는 비천연 아미노산의 사용을 통해 부위-특이적 방식으로 CAR-ID에 컨주게이팅될 수 있다.

[0322] 상기 방법은 하나 이상의 링커를 CAR-ID에 결합시켜 화학식 II: X-L1 또는 화학식 IIA: L1-X의 스위치 중간체를 생성하는 단계(X는 CAR-ID이고, L1은 링커임); 스위치 중간체를 TID에 컨주게이팅함으로써 CAR-ID에 스위치를 생성하는 단계를 포함할 수 있다. 스위치 중간체는 부위-특이적 방식으로 TID에 컨주게이팅될 수 있다. 스위치 중간체는 부위-독립적 방식으로 TID에 컨주게이팅될 수 있다. 상기 방법은 하나 이상의 비천연 아미노산을 CAR-ID 및/또는 TID 내로 혼입하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 스위치 중간체는 비천연 아미노산의 사용을 통해 부위-특이적 방식으로 TID에 컨주게이팅될 수 있다.

[0323] 화학식 II: X-L1 또는 화학식 IIA: L1-X(X는 CAR-ID 및 L1임)의 스위치 중간체를 TID에 컨주게이팅하는 단계는 옥심을 형성하는 단계를 포함할 수 있다. 화학식 III: Y-L1 또는 화학식 IIIA: L1-Y의 스위치 중간체(Y는 TID 및 L1임)를 CAR-ID에 컨주게이팅하는 것은 옥심을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 옥심을 형성하는 것은 산성 조건 하에서 하나 이상의 반응을 수행하는 단계를 포함할 수 있다. 옥심을 형성하는 것은 약간 산성인 조건 하에서 하나 이상의 반응을 수행하는 단계를 포함할 수 있다. 옥심을 형성하는 것은 약간 중성의 조건 하에서 하나 이상의 반응을 수행하는 단계를 포함할 수 있다.

[0324] 스위치를 생성하는 방법은 (a) 비천연 아미노산을 포함하는 표적 상호작용 도메인(TID)을 생성하는 단계; (b) 제1 링커를 TID에 부착하여 TID 및 제1 링커를 포함하는 제1 스위치 중간체를 생성하는 단계; (c) 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID) 및 제2 링커를 포함하는 제2 스위치 중간체를 제1 스위치 중간체에 부착함으로써, 스위치를 생성하는 단계를 포함할 수 있다. 비천연 아미노산은 p-아세틸펜알라닌(pAcF)일 수 있다. 상기 TID는 항체 또는 항체 단편에 기반하거나 또는 유래된 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 항체는 항-CD19 항체, 항-CD22 항체, 항-CD20 항체, 항-EGFR 항체, 항-EGFRvIII 항체, 항-Her2 항체, 항-CS1 항체, 항-BCMA 항체, 항-CEA 항체, 항-CLL-1 항체 및 항-CD33 항체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 항체는 항-CD19 항체일 수 있다. 항체는 항-EGFR 항체일 수 있다. 항체는 항-CD20 항체일 수 있다. 항체는 항-HER2 항체일 수 있다. TID는 항체 단편을 포함할 수 있다. 항체는 서열번호 10 내지 17 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 항체는 서열번호 5 내지 9 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화될 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나에 기반하거나 또는 유래된 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 제1 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 서브유닛을 포함할 수 있다. 제1 링커 사이클로옥틴을 포함할 수 있다. 제1 링커는 PEG-사이클로옥틴 링커일 수 있다. 상기 링커는 아자이드를 포함할 수 있다. 제1 링커는 트리아아졸을 포함할 수 있다. 트리아아졸은 1,2,3-트리아아졸일 수 있다. 트리아아졸은 1,2,4-트리아아졸일 수 있다. 제1 링커는 아자이드-PEG-아미노시 링커를 포함할 수 있다. 제1 링커는 비천연 아미노산의 케톤에 부착될 수 있다. 제1 링커는 옥심 결합을 통해 TID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 소분자를 포함할 수 있다. CAR-ID는 FITC를 포함할 수 있다. 제2 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커를 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 서브유닛을 포함할 수 있다. 제2 링커는 사이클로옥틴을 포함할 수 있다. 제2 링커는 PEG-사이클로옥틴 링커일 수 있다. 상기 링커는 아자이드를 포함할 수 있다. 제2 링커는 트리아아졸을 포함할 수 있다. 트리아아

줄은 1,2,3-트리아아졸일 수 있다. 트리아아졸은 1,2,4-트리아아졸일 수 있다. 제2 링커는 PEG-사이클로옥틴 링커일 수 있다. 제2 스위치 중간체는 클릭 화학 반응을 통해 제1 스위치 중간체에 부착될 수 있다. 제2 스위치 중간체는 첨가 환화 반응을 통해 제1 스위치 중간체에 부착될 수 있다. 첨가 환화 반응은 [3+2] 첨가 환화 반응일 수 있다.

[0325] CAR-ID에 링커를 컨쥬게이팅하여 스위치를 생성하는 것은 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. TID에 링커를 컨쥬게이팅하여 스위치를 생성하는 것은 링커와 TID 사이에 하나 이상의 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 하나 이상의 결합은 이온 결합, 공유 결합, 비-공유 결합 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. CAR-ID와 TID의 링커를 컨쥬게이팅하는 추가적인 방법은 본 명세서에 그의 전문이 참고로 포함되는 문헌[Roberts et al., *Advanced Drug Delivery Reviews* 54:459-476 (2002)]에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다.

[0326] CAR-ID는 본 명세서에 개시된 임의의 CAR-ID를 포함할 수 있다. 예를 들어, CAR-ID는 소분자를 포함할 수 있다. CAR-ID는 FITC를 포함할 수 있다. CAR-ID는 DOTA, 다이아이트로페놀, 퀴논, 바이오틴, 아닐린, 아트라진, 아닐린-유도체, *o*-아미노벤조산, *p*-아미노벤조산, *m*-아미노벤조산, 하이드릴라진, 할로탄, 디곡시게닌, 벤젠 아르소네이트, 락토스, 트라이아이트로페놀, 바이오틴 및 이의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. TID는 본 명세서에 개시된 임의의 TID를 포함할 수 있다. 예를 들어, TID는 소분자를 포함할 수 있다. TID는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. TID는 염산을 포함할 수 있다. TID는 항체 또는 항체 단편에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. 항체 또는 항체 단편은 항-CD19를 포함할 수 있다. 항체 또는 항체 단편은 항-CD20, 항-CD22, 항-CD33, 항-BMSA, 항-CEA, 항-CLL1, 항-CS1, 항-EGFR 및 항-Her2로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 링커는 본 명세서에 개시된 임의의 링커를 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 링커는 하나 이상의 말단에서 아미노옥시기, 아자이드기, 사이클로옥틴기, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커를 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다.

[0327] 본 명세서에서 화학식 IV: X-L1-L2-Y의 스위치를 생성하는 방법이 개시되되, X는 CAR-ID이고, L1은 제1 링커이며, L2는 제2 링커이고 Y는 TID이다. 상기 방법은 (a) L1을 X에 결합시켜 화학식 II: X-L1의 제1 스위치 중간체를 생성하는 단계; (b) L2를 Y에 결합시켜 화학식 V: L2-Y의 제2 스위치 중간체를 생성하는 단계; 및 (c) 화학식 II의 제1 스위치 중간체를 화학식 V의 제2 스위치 중간체에 연결함으로써 화학식 IV의 스위치를 생성하는 단계를 포함할 수 있다.

[0328] 본 명세서에서 화학식 IVA: Y-L2-L1-X의 스위치를 생성하는 방법이 개시되되, Y는 TID이고, L1은 제1 링커이며, L2는 제2 링커이고, X는 CAR-ID이다. 상기 방법은 (a) L1을 X에 결합시켜 화학식 IIA: L1-X의 제1 스위치 중간체를 생성하는 단계; (b) L2를 Y에 결합시켜 화학식 VA: Y-L2의 제2 스위치 중간체를 생성하는 단계; 및 (c) 화학식 IIA의 제1 중간체를 화학식 VA의 제2 중간체에 연결함으로써, 화학식 IVA의 CAR-EC 스위치를 생성하는 단계를 포함할 수 있다.

[0329] 상기 방법은 하나 이상의 비천연 아미노산을 X 및/또는 Y 내로 혼입하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. L1은 부위-특이적 방식으로 X에 결합될 수 있다. L1은 하나 이상의 비천연 아미노산을 통해 부위-특이적 방식으로 X에 결합될 수 있다. L2는 부위-특이적 방식으로 Y에 결합될 수 있다. L2는 하나 이상의 비천연 아미노산을 통해 부위-특이적 방식으로 Y에 결합될 수 있다. 상기 방법은 X를 암호화하는 핵산을 변형하여 X에서 하나 이상의 앰버 코돈을 생성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 상기 방법은 Y를 암호화하는 핵산을 변형하여 Y에서 하나 이상의 앰버 코돈을 생성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0330] CAR-ID에 링커를 컨쥬게이팅하여 제1 스위치 중간체를 생성하는 단계는 링커와 CAR-ID 사이의 하나 이상의 결합을 형성하는 단계를 포함할 수 있다. TID에 링커를 컨쥬게이팅하여 제2 스위치 중간체를 생성하는 단계는 링커와 TID 사이의 하나 이상의 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 하나 이상의 결합은 이온 결합, 공유 결합, 비-공유 결합 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. CAR-ID와 TID의 링커를 컨쥬게이팅하는 추가적인 방법은 문헌[Roberts et al., *Advanced Drug Delivery Reviews* 54:459-476 (2002)]에 기재된 바와 같이 수행될 수 있으며, 그의 전문은 참고로서 포함된다.

[0331] 제2 스위치 중간체에 제1 스위치 중간체를 연결하는 것은 후이스겐-첨가 환화, 딜스-알더 반응, 헤테로 딜스-알더 반응 또는 효소-매개 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 연결하는 것은 옥심, 테트라졸, 딜스 알더 부가물, 헤테로 딜스 알더 부가물, 방향족 치환 반응 생성물, 친핵성 치환 반응 생성물, 에스터, 아마이드, 카바메이트, 에터, 티오에터, 마이클 반응 생성물, 첨가 환화 생성물, 복분해 반응 생

성물, 금속-매개 교차-결합 반응 생성물, 라디칼 중합 생성물, 산화적 결합 생성물, 아실-전달 반응 생성물, 또는 광 클릭 반응 생성물을 생성할 수 있다. 제2 스위치 중간체에 제1 스위치 중간체를 연결하는 것은 이황화 브릿지 또는 말레이미드 브릿지를 생성할 수 있다.

[0332] L1 및/또는 L2는 2작용성 링커, 절단성 링커, 비-절단성 링커, 에틸렌 글리콜 링커, 2작용성 에틸렌 글리콜 링커, 가요성 링커 또는 비가요성 링커로부터 선택되는 링커를 포함할 수 있다. L1 및/또는 L2는 사이클로옥탄, 사이클로프로펜, 아릴/알킬 아자이드, 트랜스-사이클로옥텐, 노보렌 및 테트라진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 링커를 포함할 수 있다. L1의 말단 및/또는 L2의 말단은 알콕시-아민을 포함할 수 있다. L1의 말단 및/또는 L2의 말단은 아자이드 또는 사이클로옥탄기를 포함할 수 있다. X는 사이클로옥탄, 사이클로프로펜, 아릴/알킬 아자이드, 트랜스-사이클로옥텐, 노보렌 및 테트라진으로부터 선택된 화학적 기에 의해 L1에 결합될 수 있다. 제1 스위치 중간체(X-L1 또는 L1-X) 및 제2 스위치 중간체(Y-L2 또는 L2-Y)를 연결하는 것은 하나 이상의 무-구리 반응을 수행하는 단계를 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체(X-L1 또는 L1-X) 및 제2 스위치 중간체(Y-L2 또는 L2-Y)를 연결하는 단계는 하나 이상의 구리-함유 반응을 수행하는 단계를 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체(X-L1 또는 L1-X)와 제2 스위치 중간체(Y-L2 또는 L2-Y)를 연결하는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체(X-L1 또는 L1-X)와 제2 스위치 중간체(Y-L2 또는 L2-Y)를 연결하는 단계는 하나 이상의 후이스겐-첨가 환화를 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체(X-L1 또는 L1-X)와 제2 스위치 중간체(Y-L2 또는 L2-Y)를 연결하는 단계는 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체(X-L1 또는 L1-X)와 제2 스위치 중간체(Y-L2 또는 L2-Y)를 연결하는 단계는 하나 이상의 헤테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다.

[0333] 본 명세서에 개시된 방법은 하나 이상의 링커를 하나 이상의 TID, CAR-ID 또는 이의 조합에 결합하여 하나 이상의 스위치 중간체를 생성하는 단계를 포함할 수 있다. 스위치 중간체는 링커에 부착된 TID(예를 들어, TID 스위치 중간체)를 포함할 수 있다. 스위치 중간체는 링커에 부착된 CAR-ID(예를 들어, CAR-ID 스위치 중간체)를 포함할 수 있다. 상기 방법은 제1 링커를 TID에 결합하여 TID 스위치 중간체를 생성하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 방법은 링커를 CAR-ID에 결합시켜 CAR-ID 스위치 중간체를 생성하는 단계를 포함할 수 있다.

[0334] 하나 이상의 링커의 TID 및 CAR-ID에 대한 결합은 동시에 일어날 수 있다. 하나 이상의 링커의 TID 및 CAR-ID에 대한 결합은 순차적으로 일어날 수 있다. 하나 이상의 링커의 TID 및 CAR-ID에 대한 결합은 단일 반응 용적에서 일어날 수 있다. 하나 이상의 링커의 TID 및 CAR-ID에 대한 결합은 2 이상의 반응 용적에서 일어날 수 있다.

[0335] 하나 이상의 링커의 TID 및/또는 CAR-ID에 대한 결합은 링커와 TID 및/또는 CAR-ID 사이에 하나 이상의 옥심을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 하나 이상의 링커의 TID 및/또는 CAR-ID에 대한 결합은 링커와 TID 및/또는 CAR-ID 사이에 하나 이상의 안정적인 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 하나 이상의 링커의 TID 및/또는 CAR-ID에 대한 결합은 링커와 TID 및/또는 CAR-ID 사이에 하나 이상의 공유 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 하나 이상의 링커의 TID 및/또는 CAR-ID에 대한 결합은 링커와 TID 및/또는 CAR-ID 사이에 하나 이상의 비공유 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 하나 이상의 링커의 TID 및/또는 CAR-ID에 대한 결합은 링커와 TID 및/또는 the CAR-ID 사이에 하나 이상의 이온 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다.

[0336] 하나 이상의 링커의 TID 및/또는 CAR-ID에 대한 결합은 하나 이상의 링커의 TID 및/또는 CAR-ID에 대한 부위 특이적 결합을 포함할 수 있다. 부위-특이적 결합은 하나 이상의 링커의 TID의 비천연 아미노산에 및/또는 CAR-ID에 대한 연결을 포함할 수 있다. 하나 이상의 링커의 TID 및/또는 CAR-ID의 비천연 아미노산에 대한 연결은 옥심 형성을 포함할 수 있다. 하나 이상의 링커의 TID 및/또는 CAR-ID의 비천연 아미노산에 대한 연결은, 비제한적 예로서, 하나 이상의 링커의 하이드록실아민을 아미노산의 알데하이드 또는 케톤과 반응시키는 단계를 포함할 수 있다. 아미노산은 비천연 아미노산일 수 있다.

[0337] CAR-ID를 TID에 부위-특이적으로 연결하고, 링커 또는 링커의 전구체를 CAR-ID에 부위-특이적으로 부착하며, 링커 또는 링커의 전구체를 TID에 부위-특이적으로 부착하고, CAR-ID 스위치 중간체를 TID에 부위-특이적으로 부착하며, TID 스위치 중간체를 CAR-ID에 부위-특이적으로 부착하거나 또는 TID 스위치 중간체를 CAR-ID 스위치 중간체에 부위-특이적으로 부착하기 위한 하나 이상의 반응을 수행하는 것은 무-구리 반응, 첨가 환화, 후이스겐-첨가 환화, 무-구리 [3+2] 후이스겐-첨가 환화, 구리-함유 반응, 딜스 알더 반응, 헤테로 딜스 알더 반응, 복분해 반응, 금속-매개 교차-결합 반응, 라디칼 중합, 산화적 결합, 아실-전달 반응, 광 클릭 반응, 효소-매개 반응, 트랜스글루타미나제-매개 반응으로부터 선택된 하나 이상의 반응을 수행하는 단계를 포함할 수 있다.

[0338] 본 명세서에 개시된 스위치는 FITC 또는 이들의 유도체를 포함하는 CAR-ID를 포함할 수 있다. 이러한 스위치를 생성하는 방법은 링커 또는 이의 전구체, TID를 포함하는 스위치 중간체(예를 들어, TID 스위치 중간체), 또는

CAR-ID에 대한 TID를 결합하는 것을 포함할 수 있다. 링커 또는 이의 전구체, TID 스위치 중간체를 CAR-ID에 결합하는 것은 링커 또는 이의 전구체, TID 스위치 중간체 또는 TID에 대한 FITC의 아이소티오시아네이트의 컨쥬게이션을 포함할 수 있다. TID는 폴리펩타이드에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. 상기 폴리펩타이드는 항체 또는 항체 단편일 수 있다. TID를 CAR-ID에 결합하는 것은 FITC의 아이소티오시아네이트를 TID의 아미노산에 컨쥬게이션하는 것을 포함할 수 있다. 아미노산은 라이신일 수 있다. 상기 방법은 이상의 CAR-ID를 TID에 결합시키는 단계를 포함할 수 있다. 상기 방법은 2 이상의 CAR-ID로부터의 FITC를 2 이상의 TID의 아미노산에 컨쥬게이션하는 것을 포함할 수 있다. 2 이상의 아미노산은 라이신일 수 있다.

[0339] 본 명세서에 개시된 스위치를 생성하는 것은 에스터 결합을 포함할 수 있다. 에스터 결합은 CAR-ID와 TID 사이의 아마이드 결합을 형성하는 단계를 포함할 수 있다. 에스터 결합은 스위치 중간체와 TID 사이의 아마이드 결합을 형성하는 단계를 포함할 수 있다. 스위치 중간체는 링커에 부착된 CAR-ID를 포함할 수 있다. 아마이드 결합은 스위치 중간체의 링커와 TID 사이에 형성될 수 있다. 상기 링커는 NHS-에스터 링커일 수 있다. 아마이드 결합은 스위치 중간체의 링커와 TID의 아미노산 사이에 형성될 수 있다. CAR-ID는 소분자를 포함할 수 있다. 소분자는 FITC일 수 있다. TID는 폴리펩타이드에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. 폴리펩타이드는 항체 또는 항체 단편일 수 있다. TID는 소분자를 포함할 수 있다.

[0340] 본 명세서에 개시된 스위치의 생성 방법은 (a) (i) 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID); 및 (ii) 링커를 포함하는 스위치 중간체를 얻는 단계; 및 (b) 스위치 중간체를 표적 상호작용 도메인(TID)과 접촉시킴으로써, 스위치를 생성하는 단계를 포함할 수 있다. 스위치 중간체를 TID와 접촉시키는 단계는 에스터 결합 반응을 수행하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 링커는 NHS-에스터 링커를 포함할 수 있다. TID는 하나 이상의 아미노산을 포함할 수 있다. 에스터 결합 반응을 수행하는 단계는 스위치 중간체의 NHS-에스터 링커와 TID의 하나 이상의 아미노산 사이의 아마이드 결합을 형성하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 방법은 복수의 스위치를 생성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 복수의 스위치의 2 이상의 스위치는 TID의 2 이상의 상이한 아미노산에 부착된 2 이상의 스위치 중간체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 스위치 중간체는 제1 TID의 라이신 잔기에 부착될 수 있고, 제2 스위치 중간체는 제2 TID의 글리신 잔기에 부착될 수 있다. 복수의 스위치의 2 이상의 스위치는 동일한 TID의 아미노산에 부착된 2 이상의 스위치 중간체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 2 이상의 스위치 중간체는 제1 및 제2 TID의 라이신 잔기에 부착될 수 있다. 복수의 스위치의 2 이상의 스위치는 TID에서 2 이상의 상이한 위치에 위치한 동일한 아미노산에 부착된 2 이상의 스위치 중간체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 스위치 중간체는 제1 TID의 라이신 10에 부착될 수 있고, 제2 스위치 중간체는 제2 TID의 라이신 45에 부착될 수 있다. 복수의 스위치의 2 이상의 스위치는 TID에서 동일한 위치에 위치한 동일한 아미노산에 부착된 2 이상의 스위치 중간체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 스위치 중간체는 제1 TID의 라이신 10에 부착될 수 있고, 제2 스위치 중간체는 제2 TID의 라이신 10에 부착될 수 있다.

[0341] 본 명세서에 개시된 스위치의 생성방법은 하나 이상의 비천연 아미노산을 이용하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 방법은 하나 이상의 비천연 아미노산을 CAR-ID 내로 혼입하는 단계를 포함할 수 있다. CAR-ID는 효과기 세포 상에서 키메라 항원 수용체와 상호작용할 수 있는 폴리펩타이드에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. 폴리펩타이드는 비-항체 기반 폴리펩타이드일 수 있다. 일반적으로, 비-항체 기반 폴리펩타이드는 항체 또는 항체 단편을 포함하지 않는 폴리펩타이드이다. 비천연 아미노산은 비-항체기반 폴리펩타이드 내로 혼입될 수 있다. 비천연 아미노산은 비-항체기반 폴리펩타이드의 아미노산을 대체할 수 있다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 상기 방법은 TID 내로 하나 이상의 비천연 아미노산을 혼입하는 단계를 포함할 수 있다. TID 폴리펩타이드에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. 폴리펩타이드는 항체일 수 있다. 상기 폴리펩타이드는 비-항체기반 폴리펩타이드일 수 있다. 비천연 아미노산은 폴리펩타이드 내로 혼입될 수 있다. 비천연 아미노산은 폴리펩타이드의 아미노산을 대체할 수 있다.

[0342] 스위치의 생성 방법은 CAR-ID가 기반으로 하거나 또는 유래된 폴리펩타이드에서 하나 이상의 아미노산 잔기를 변형시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 스위치의 생성방법은 TID가 기반으로 하거나 또는 유래된 폴리펩타이드에서 하나 이상의 아미노산 잔기를 변형시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 하나 이상의 아미노산 잔기를 변형시키는 것은 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열 내에 하나 이상의 뉴클레오타이드를 돌연변이시키는 단계를 포함할 수 있다. 뉴클레오타이드 서열 암호화에서 하나 이상의 뉴클레오타이드의 돌연변이는 아미노산을 암호화하는 코돈을 넌센스 코돈으로 변용시키는 단계를 포함할 수 있다.

[0343] 하나 이상의 비천연 아미노산을 CAR-ID가 기반으로 하거나 또는 유래된 폴리펩타이드 내로 혼입시키는 것은 폴리펩타이드 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기를 변형시켜서 항체 또는 항체 단편에서 하나 이상의 엠버 코돈을 생성하는 단계를 포함할 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산을 TID가 기반으로 하거나 또는 유래된 폴리펩타

이드 내로 혼입시키는 것은 폴리펩타이드 내에서 하나 이상의 아미노산 잔기를 변형시켜서 항체 또는 항체 단편 내에서 하나 이상의 앰버 코돈을 생성하는 단계를 포함할 수 있다.

[0344] 하나 이상의 비천연 아미노산은 앰버 코돈에 반응하여 폴리펩타이드 내로 혼입될 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 폴리펩타이드 내로 부위-특이적으로 혼입될 수 있다.

[0345] 하나 이상의 비천연 아미노산을 CAR-ID 및 TID가 기반으로 하거나 또는 유래된 폴리펩타이드 내로 혼입시키는 것은 정규 20종의 아미노산에 대한 수직의 화학적 반응성을 지니는 하나 이상의 유전자 암호화된 비천연 아미노산을 사용하여 항체, 항체 단편, 또는 표적 펩타이드를 부위-특이적으로 변형시키는 단계를 포함할 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산을 혼입시키는 것은 하나 이상의 tRNA 합성효소의 사용을 포함할 수 있다. tRNA 합성효소는 아미노아실 tRNA 합성효소일 수 있다. tRNA 합성효소는 돌연변이체 tRNA 합성효소일 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산을 혼입시키는 것은 tRNA/tRNA 합성효소쌍을 포함할 수 있다. tRNA/tRNA 합성효소쌍은 tRNA/아미노아실-tRNA 합성효소 쌍을 포함할 수 있다. tRNA/tRNA 합성효소쌍은 tRNA^{Tyr}/타이로실-tRNA 합성효소쌍을 포함할 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산을 혼입시키는 것은 하나 이상의 앰버 넌센스 코돈에 반응하여 폴리펩타이드에서 정해진 부위에 하나 이상의 비천연 아미노산을 부위-특이적으로 혼입시키기 위한 진보된 tRNA/아미노아실-tRNA 합성효소 쌍의 사용을 포함할 수 있다.

[0346] 비천연 아미노산을 혼입시키기 위한 추가적인 방법은 차터지(Chatterjee) 등(A Versatile Platform for Single- and Multiple-Unnatural Amino Acid Mutagenesis in Escherichia coli, Biochemistry, 2013), 카자네(Kazane) 등(J Am Chem Soc, 135(1):340-6, 2013), 김(Kim) 등(J Am Chem Soc, 134(24):9918-21, 2012), 존슨(Johnson) 등(Nat Chem Biol, 7(11):779-86, 2011) 및 허친스(Hutchins) 등(J Mol Biol, 406(4):595-603, 2011)에 개시된 방법을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0347] 키메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC)를 활성화하기 위한 스위치의 생성 방법은 (a) 비천연 아미노산을 포함하는 표적 상호작용 도메인(TID)을 얻는 단계; 및 (b) 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)을 TID에 부착함으로써, 스위치를 생성하는 단계를 포함할 수 있다. CAR-ID는 소분자를 포함할 수 있다. CAR-ID는 DOTA, 다이아이트로페놀, 퀴논, 바이오틴, 아닐린, 아트라진, 아닐린-유도체, o-아미노벤조산, p-아미노벤조산, m-아미노벤조산, 하이드랄라진, 할로탄, 디곡시게닌, 벤젠 아르소네이트, 락토스, 트라이아이트로페놀, 바이오틴 또는 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. CAR-ID는 플루오레세인 아이소티오사이아네이트(FITC)를 포함할 수 있다. CAR-ID는 바이오틴을 포함할 수 있다. CAR-ID는 다이아이트로페놀을 포함할 수 있다. TID는 소분자를 포함할 수 있다. TID는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. TID는 염산 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. TID는 항체 또는 항체 단편에 기반하거나 또는 유래된 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 항체는 항-CD19 항체, 항-CD22 항체, 항-CD20 항체, 항-EGFR 항체, 항-EGFRvIII 항체, 항-Her2 항체, 항-CS1 항체, 항-BCMA 항체, 항-CEA 항체, 항-CLL-1 항체 및 항-CD33 항체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 항체는 항-CD19 항체일 수 있다. 항체는 항-EGFR 항체일 수 있다. 항체는 항-CD20 항체일 수 있다. 항체는 항-HER2 항체일 수 있다. TID는 항체 단편을 포함할 수 있다. 항체는 서열번호 10 내지 17 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 항체는 서열번호 5 내지 9 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화될 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나에 기반하거나 또는 유래된 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 스위치는 링커를 추가로 포함할 수 있다. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 동중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜 서브유닛을 추가로 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 4개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 10개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 20개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 30개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아자이드를 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아미노옥시를 포함할 수 있다. 상기 링커는 아자이드-PEG-아미노옥시 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 사이클로옥틴을 포함할 수 있다. 상기 링커는 PEG-사이클로옥틴 링커일 수 있다. 상기 링커는 트리아아졸을 포함할 수 있다. 트리아아졸은 1,2,3-트리아아졸 또는 1,2,4-트리아아졸일 수 있다. 상기 링커는 NHS-에스터 링커일 수 있다. 상기 링커는 TriA 링커일 수 있다. 상기 링커는 NHS-에스터 링커일 수 있다.

[0348] CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 무-구리 첨가 환화를 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 무 구리 반응을 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함

할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 헥테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 아이소티오시아네이트 결합을 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 CAR-ID를 TID의 아미노산에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 아미노산은 비천연 아미노산일 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 생물직교화학 반응을 포함할 수 있다. CAR-ID는 부위-특이적 방식으로 TID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 TID 내의 사전결정 부위에 부착될 수 있다. CAR-ID는 부위-독립적 방식으로 TID에 부착될 수 있다.

[0349] 상기 방법은 제1 링커를 TID에 부착하여 제1 스위치 중간체를 생성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 무구리 반응을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 헥테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 옥심 결합을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 제1 링커와 TID 사이에 하나 이상의 옥심을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 제1 링커와 TID 사이에 하나 이상의 안정한 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 제1 링커와 TID 사이에 하나 이상의 공유 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 제1 링커와 TID 사이에 하나 이상의 비-공유 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 제1 링커와 TID 사이에 하나 이상의 이온 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 링커를 TID의 아미노산에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 아미노산은 비천연 아미노산일 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 생물직교화학 반응을 포함할 수 있다.

[0350] CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 무-구리 첨가 환화를 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 무 구리 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 헥테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 아이소티오시아네이트 결합을 포함할 수 있다.

[0351] 상기 방법은 제2 링커를 CAR-ID에 부착시켜 제2 스위치 중간체를 생성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 무 구리 반응을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 헥테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 옥심 결합을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 제2 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 옥심을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 제2 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 안정한 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 제2 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 공유 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 제2 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 비-공유 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 제2 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 이온 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다.

[0352] CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 무-구리 첨가 환화를 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 무 구리 반응을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 헥테로 딜

스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 아이소티오시아네이트 결합을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 링커를 CAR-ID의 아미노산에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 아미노산은 비천연 아미노산일 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 생물지화학 반응을 포함할 수 있다.

[0353] CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 무-구리 첨가 환화를 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 무 구리 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 하나 이상의 헤테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 하나 이상의 아이소티오시아네이트 결합을 포함할 수 있다.

[0354] 카메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC)를 활성화하기 위한 스위치의 생성방법은 (a) 카메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)을 표적 상호작용 도메인(TID)과 접촉시키는 단계; 및 (b) CAR-ID를 TID 상의 사전결정 부위에 부착시킴으로써 스위치를 생성하는 단계를 포함할 수 있다. CAR-ID는 소분자를 포함할 수 있다. CAR-ID는 DOTA, 다이나이트로페놀, 퀴논, 바이오틴, 아닐린, 아트라진, 아닐린-유도체, o-아미노벤조산, p-아미노벤조산, m-아미노벤조산, 하이드랄라진, 할로탄, 디콕시게닌, 벤젠 아르소네이트, 락토스, 트라이나이트로페놀, 바이오틴 또는 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. CAR-ID는 플루오레세인 아이소티오시아네이트 (FITC)를 포함할 수 있다. CAR-ID는 바이오틴을 포함할 수 있다. CAR-ID는 다이나이트로페놀을 포함할 수 있다. TID는 소분자를 포함할 수 있다. TID는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. TID는 염산 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. TID는 항체 또는 항체 단편에 기반하거나 또는 유래된 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 항체는 항-CD19 항체, 항-CD22 항체, 항-CD20 항체, 항-EGFR 항체, 항-EGFRvIII 항체, 항-Her2 항체, 항-CS1 항체, 항-BCMA 항체, 항-CEA 항체, 항-CLL-1 항체 및 항-CD33 항체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 항체는 항-CD19 항체일 수 있다. 항체는 항-EGFR 항체일 수 있다. 항체는 항-CD20 항체일 수 있다. 항체는 항-HER2 항체일 수 있다. TID는 항체 단편을 포함할 수 있다. 항체는 서열번호 10 내지 17 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 항체는 서열번호 5 내지 9 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화될 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나에 기반하거나 또는 유래된 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 스위치는 링커를 추가로 포함할 수 있다. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 동중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜 서브유닛을 추가로 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 4개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 10개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 20개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 30개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아자이드를 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아미노옥시를 포함할 수 있다. 상기 링커는 아자이드-PEG-아미노옥시 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 사이클로옥틴을 포함할 수 있다. 상기 링커는 PEG-사이클로옥틴 링커일 수 있다. 상기 링커는 트리아아졸을 포함할 수 있다. 트리아아졸은 1,2,3-트리아아졸 또는 1,2,4-트리아아졸일 수 있다. 상기 링커는 NHS-에스터 링커일 수 있다. 상기 링커는 TriA 링커일 수 있다. 상기 링커는 NHS-에스터 링커일 수 있다.

[0355] CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 무-구리 첨가 환화를 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 무 구리 반응을 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 헤테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 아이소티오시아네이트 결합을 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 CAR-ID를 TID의 아미노산에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 아미노산은 비천연 아미노산일 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은

하나 이상의 생물직교화학 반응을 포함할 수 있다. CAR-ID는 부위-특이적 방식으로 TID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 TID 내의 사전결정 부위에 부착될 수 있다. CAR-ID는 부위-독립적 방식으로 TID에 부착될 수 있다.

[0356] 상기 방법은 제1 링커를 TID에 부착시켜 제1 스위치 중간체를 생성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 무구리 반응을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 헥테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 옥심 결합을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 제1 링커와 TID 사이에 하나 이상의 옥심을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 제1 링커와 TID 사이에 하나 이상의 안정적인 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 제1 링커와 TID 사이에 하나 이상의 공유 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 제1 링커와 TID 사이에 하나 이상의 비-공유 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 제1 링커와 TID 사이에 하나 이상의 이온 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 링커를 TID의 아미노산에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 아미노산은 비천연 아미노산일 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 생물직교화학 반응을 포함할 수 있다.

[0357] CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 무-구리 첨가 환화를 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 무 구리 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 헥테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 아이소티오시아네이트 결합을 포함할 수 있다.

[0358] 상기 방법은 제2 링커를 CAR-ID에 부착시켜 제2 스위치 중간체를 생성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 무 구리 반응을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 헥테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 옥심 결합을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 제2 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 옥심을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 제2 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 안정적인 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 제2 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 공유 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 제2 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 비-공유 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 제2 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 이온 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다.

[0359] CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 무-구리 첨가 환화를 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 무 구리 반응을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 헥테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 아이소티오시아네이트 결합을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 링커를 CAR-ID의 아미노산에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 아미노산은 비천연 아미노산일 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 생물직

교화학 반응을 포함할 수 있다.

[0360]

CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 무-구리 첨가 환화를 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 무 구리 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 하나 이상의 헥테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 하나 이상의 아이소티오시아네이트 결합을 포함할 수 있다.

[0361]

키메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC)를 활성화시키기 위한 스위치의 생성방법은 (a) 복수의 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)을 복수의 표적 상호작용 도메인(TID)과 접촉시키는 단계; 및 (b) 복수의 CAR-ID의 하나 이상의 CAR-ID를 복수의 TID의 하나 이상의 TID에 부착함으로써 복수의 스위치를 생성하는 단계를 포함할 수 있다. 스위치의 적어도 약 60%는 구조적으로 상동성이다. 스위치의 적어도 약 65%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 99% 또는 100%는 구조적으로 상동성일 수 있다. 스위치의 적어도 약 70%는 구조적으로 상동성일 수 있다. 스위치의 적어도 약 75%는 구조적으로 상동성일 수 있다. 스위치의 적어도 약 80%는 구조적으로 상동성일 수 있다. 스위치의 적어도 약 85%는 구조적으로 상동성일 수 있다. 스위치의 적어도 약 90%는 구조적으로 상동성일 수 있다. 스위치의 적어도 약 95% 구조적으로 상동성일 수 있다. CAR-ID는 소분자를 포함할 수 있다. CAR-ID는 DOTA, 다이아이트로페놀, 퀴논, 바이오틴, 아닐린, 아트라진, 아닐린-유도체, o-아미노벤조산, p-아미노벤조산, m-아미노벤조산, 하이드랄라진, 할로탄, 디곡시게닌, 벤젠 아르소네이트, 락토스, 트라이아이트로페놀, 바이오틴 또는 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. CAR-ID는 플루오레세인 아이소티오시아네이트(FITC)를 포함할 수 있다. CAR-ID는 바이오틴을 포함할 수 있다. CAR-ID는 다이아이트로페놀을 포함할 수 있다. TID는 소분자를 포함할 수 있다. TID는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. TID는 염산 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. TID는 항체 또는 항체 단편에 기반하거나 또는 유래된 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 항체는 항-CD19 항체, 항-CD22 항체, 항-CD20 항체, 항-EGFR 항체, 항-EGFRvIII 항체, 항-Her2 항체, 항-CS1 항체, 항-BCMA 항체, 항-CEA 항체, 항-CLL-1 항체 및 항-CD33 항체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 항체는 항-CD19 항체일 수 있다. 항체는 항-EGFR 항체일 수 있다. 항체는 항-CD20 항체일 수 있다. 항체는 항-HER2 항체일 수 있다. TID는 항체 단편을 포함할 수 있다. 항체는 서열번호 10 내지 17 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 항체는 서열번호 5 내지 9 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화될 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나에 기반하거나 또는 유래된 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 스위치 링커를 추가로 포함할 수 있다. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 동중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜 서브유닛을 추가로 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 4개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 10개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 20개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 30개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아자이드를 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아미노옥시를 포함할 수 있다. 상기 링커는 아자이드-PEG-아미노옥시 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 사이클로옥틴을 포함할 수 있다. 상기 링커는 PEG-사이클로옥틴 링커일 수 있다. 상기 링커는 트라이아졸을 포함할 수 있다. 트라이아졸은 1,2,3-트라이아졸 또는 1,2,4-트라이아졸일 수 있다. 상기 링커는 NHS-에스터 링커일 수 있다. 상기 링커는 TriA 링커일 수 있다. 상기 링커는 NHS-에스터 링커일 수 있다.

[0362]

CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 무-구리 첨가 환화를 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 무 구리 반응을 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 헥테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 아이소티오시아네이트 결합을 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 CAR-ID를 TID의 아미노산

에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 아미노산은 비천연 아미노산일 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 생물직교화학 반응을 포함할 수 있다. CAR-ID는 부위-특이적 방식으로 TID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 TID 내의 사전결정 부위에 부착될 수 있다. CAR-ID는 부위-독립적 방식으로 TID에 부착될 수 있다.

[0363] 상기 방법은 제1 링커를 TID에 부착시켜 제1 스위치 중간체를 생성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 무구리 반응을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 헥테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 옥심 결합을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 제1 링커와 TID 사이에 하나 이상의 옥심을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 제1 링커와 TID 사이에 하나 이상의 안정한 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 제1 링커와 TID 사이에 하나 이상의 공유 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 제1 링커와 TID 사이에 하나 이상의 비-공유 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 제1 링커와 TID 사이에 하나 이상의 이온 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 링커를 TID의 아미노산에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 아미노산은 비천연 아미노산일 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 생물직교화학 반응을 포함할 수 있다.

[0364] CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 무-구리 첨가 환화를 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 무 구리 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 헥테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 아이소티오시아아네이트 결합을 포함할 수 있다.

[0365] 상기 방법은 제2 링커를 CAR-ID에 부착시켜 제2 스위치 중간체를 생성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 무 구리 반응을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 헥테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 옥심 결합을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 제2 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 옥심을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 제2 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 안정한 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 제2 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 공유 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 제2 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 비-공유 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 제2 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 이온 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다.

[0366] CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 무-구리 첨가 환화를 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 무 구리 반응을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 헥테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 아이소티오시아아네이트 결합을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 링커를 CAR-ID의 아미노산에 부착시키는 것을 포함할 수

있다. 아미노산은 비천연 아미노산일 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 생물적 교화학 반응을 포함할 수 있다.

[0367] CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 무-구리 첨가 환화를 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 무 구리 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 하나 이상의 헥테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 하나 이상의 아이소티오시아네이트 결합을 포함할 수 있다.

[0368] 키메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC)를 활성화하기 위한 스위치의 생성 방법은 (a) 복수의 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)을 복수의 표적 상호작용 도메인(TID)과 접촉시키는 단계; 및 (b) 복수의 CAR-ID의 CAR-ID를 복수의 TID의 TID에 부착시킴으로써, 복수의 스위치를 생성하는 단계를 포함할 수 있다. CAR-ID는 스위치의 적어도 약 60%에서 TID의 동일한 아미노산 잔기에 부착된다. CAR-ID는 스위치의 적어도 약 62%, 65%, 67%, 70%, 72%, 75%, 77%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97%, 99% 또는 100%에서 TID의 동일한 아미노산 잔기에 부착될 수 있다. CAR-ID는 스위치의 적어도 약 70%에서 TID의 동일한 아미노산 잔기에 부착된다. CAR-ID는 스위치의 적어도 약 75%에서 TID의 동일한 아미노산 잔기에 부착된다. CAR-ID는 스위치의 적어도 약 80%에서 TID의 동일한 아미노산 잔기에 부착된다. CAR-ID는 스위치의 적어도 약 85%에서 TID의 동일한 아미노산 잔기에 부착된다. CAR-ID는 스위치의 적어도 약 90%에서 TID의 동일한 아미노산 잔기에 부착된다.

[0369] CAR-ID는 소분자를 포함할 수 있다. CAR-ID는 DOTA, 다이나이트로페놀, 퀴논, 바이오틴, 아닐린, 아트라진, 아닐린-유도체, o-아미노벤조산, p-아미노벤조산, m-아미노벤조산, 하이드랄라진, 할로탄, 디곡시게닌, 벤젠 아르소네이트, 락토스, 트라이나이트로페놀, 바이오틴 또는 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. CAR-ID는 플루오레세인 아이소티오시아네이트(FITC)를 포함할 수 있다. CAR-ID는 바이오틴을 포함할 수 있다. CAR-ID는 다이나이트로페놀을 포함할 수 있다. TID는 소분자를 포함할 수 있다. TID는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. TID는 염산 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. TID는 항체 또는 항체 단편에 기반하거나 또는 유래된 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 항체는 항-CD19 항체, 항-CD22 항체, 항-CD20 항체, 항-EGFR 항체, 항-EGFRvIII 항체, 항-Her2 항체, 항-CS1 항체, 항-BCMA 항체, 항-CEA 항체, 항-CLL-1 항체 및 항-CD33 항체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 항체는 항-CD19 항체일 수 있다. 항체는 항-EGFR 항체일 수 있다. 항체는 항-CD20 항체일 수 있다. 항체는 항-HER2 항체일 수 있다. TID는 항체 단편을 포함할 수 있다. 항체는 서열번호 10 내지 17 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 항체는 서열번호 5 내지 9 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화될 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나에 기반하거나 또는 유래된 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 스위치는 링커를 추가로 포함할 수 있다. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 동중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜 서브유닛을 추가로 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 4개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 10개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 20개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 30개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아자이드를 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아미노옥시를 포함할 수 있다. 상기 링커는 아자이드-PEG-아미노옥시 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 사이클로옥틴을 포함할 수 있다. 상기 링커는 PEG-사이클로옥틴 링커일 수 있다. 상기 링커는 트리아졸을 포함할 수 있다. 트리아졸은 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸일 수 있다. 상기 링커는 NHS-에스터 링커일 수 있다. 상기 링커는 TriA 링커일 수 있다. 상기 링커는 NHS-에스터 링커일 수 있다.

[0370] CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 무-구리 첨가 환화를 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 무 구리 반응을 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함

할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 헤테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 아이소티오시아네이트 결합을 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 CAR-ID를 TID의 아미노산에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 아미노산은 비천연 아미노산일 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 생물직교화학 반응을 포함할 수 있다. CAR-ID는 부위-특이적 방식으로 TID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 TID 내의 사전결정 부위에 부착될 수 있다. CAR-ID는 부위-독립적 방식으로 TID에 부착될 수 있다.

[0371] 상기 방법은 제1 링커를 TID에 부착시켜 제1 스위치 중간체를 생성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 무구리 반응을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 헤테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 옥심 결합을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 제1 링커와 TID 사이에 하나 이상의 옥심을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 제1 링커와 TID 사이에 하나 이상의 안정한 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 제1 링커와 TID 사이에 하나 이상의 공유 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 제1 링커와 TID 사이에 하나 이상의 비-공유 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 제1 링커와 TID 사이에 하나 이상의 이온 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 링커를 TID의 아미노산에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 아미노산은 비천연 아미노산일 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 생물직교화학 반응을 포함할 수 있다.

[0372] CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 무-구리 첨가 환화를 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 무 구리 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 헤테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 아이소티오시아네이트 결합을 포함할 수 있다.

[0373] 상기 방법은 제2 링커를 CAR-ID에 부착시켜 제2 스위치 중간체를 생성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 무 구리 반응을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 헤테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 옥심 결합을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 제2 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 옥심을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 제2 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 안정한 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 제2 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 공유 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 제2 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 비-공유 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 제2 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 이온 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다.

[0374] CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 무-구리 첨가 환화를 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 무 구리 반응을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 헤테로 딜

스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 아이소티오시아네이트 결합을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 링커를 CAR-ID의 아미노산에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 아미노산은 비천연 아미노산일 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 생물지화학 반응을 포함할 수 있다.

[0375] CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 무-구리 첨가 환화를 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 무 구리 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 하나 이상의 헥테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 하나 이상의 아이소티오시아네이트 결합을 포함할 수 있다.

[0376] 카메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC)를 활성화시키기 위한 스위치의 생성 방법은 (a) 카메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)을 표적 상호작용 도메인(TID)과 접촉시키는 단계; 및 (b) 옥심 컨주게이션, 후이스겐 첨가 환화, 또는 딜스 알더 반응에 의해 CAR-ID를 TID에 부착시킴으로써, 스위치를 생성하는 단계를 포함할 수 있다. CAR-ID는 소분자를 포함할 수 있다. CAR-ID는 DOTA, 다이아이트로페놀, 퀴논, 바이오틴, 아닐린, 아트라진, 아닐린-유도체, o-아미노벤조산, p-아미노벤조산, m-아미노벤조산, 하이드랄라진, 할로탄, 디곡시게닌, 벤젠 아르소네이트, 락토스, 트라이아이트로페놀, 바이오틴 또는 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. CAR-ID는 플루오레세인 아이소티오시아네이트(FITC)를 포함할 수 있다. CAR-ID는 바이오틴을 포함할 수 있다. CAR-ID는 다이아이트로페놀을 포함할 수 있다. TID는 소분자를 포함할 수 있다. TID는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. TID는 염산 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. TID는 항체 또는 항체 단편에 기반하거나 또는 유래된 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 항체는 항-CD19 항체, 항-CD22 항체, 항-CD20 항체, 항-EGFR 항체, 항-EGFRvIII 항체, 항-Her2 항체, 항-CS1 항체, 항-BCMA 항체, 항-CEA 항체, 항-CLL-1 항체 및 항-CD33 항체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 항체는 항-CD19 항체일 수 있다. 항체는 항-EGFR 항체일 수 있다. 항체는 항-CD20 항체일 수 있다. 항체는 항-HER2 항체일 수 있다. TID는 항체 단편을 포함할 수 있다. 항체는 서열번호 10 내지 17 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 항체는 서열번호 5 내지 9 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화될 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나에 기반하거나 또는 유래된 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 스위치는 링커를 추가로 포함할 수 있다. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 동중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜 서브유닛을 추가로 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 4개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 10개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 20개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 30개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아자이드를 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아미노옥시를 포함할 수 있다. 상기 링커는 아자이드-PEG-아미노옥시 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 사이클로옥틴을 포함할 수 있다. 상기 링커는 PEG-사이클로옥틴 링커일 수 있다. 상기 링커는 트리아아졸을 포함할 수 있다. 트리아아졸은 1,2,3-트리아아졸 또는 1,2,4-트리아아졸일 수 있다. 상기 링커는 NHS-에스터 링커일 수 있다. 상기 링커는 TriA 링커일 수 있다. 상기 링커는 NHS-에스터 링커일 수 있다.

[0377] CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 무-구리 첨가 환화를 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 무 구리 반응을 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 헥테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 아이소티오시아네이트 결합을 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 CAR-ID를 TID의 아미노산에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 아미노산은 비천연 아미노산일 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은

하나 이상의 생물직교화학 반응을 포함할 수 있다. CAR-ID는 부위-특이적 방식으로 TID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 TID 내의 사전결정 부위에 부착될 수 있다. CAR-ID는 부위-독립적 방식으로 TID에 부착될 수 있다.

[0378] 상기 방법은 제1 링커를 TID에 부착시켜 제1 스위치 중간체를 생성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 무구리 반응을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 헥테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 옥심 결합을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 제1 링커와 TID 사이에 하나 이상의 옥심을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 제1 링커와 TID 사이에 하나 이상의 안정적인 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 제1 링커와 TID 사이에 하나 이상의 공유 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 제1 링커와 TID 사이에 하나 이상의 비-공유 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 제1 링커와 TID 사이에 하나 이상의 이온 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 링커를 TID의 아미노산에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 아미노산은 비천연 아미노산일 수 있다. 제1 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 생물직교화학 반응을 포함할 수 있다.

[0379] CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 무-구리 첨가 환화를 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 무 구리 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 헥테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 아이소티오시아네이트 결합을 포함할 수 있다.

[0380] 상기 방법은 제2 링커를 CAR-ID에 부착시켜 제2 스위치 중간체를 생성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 무 구리 반응을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 헥테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 옥심 결합을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 제2 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 옥심을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 제2 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 안정적인 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 제2 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 공유 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 제2 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 비-공유 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제2 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 제2 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 이온 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다.

[0381] CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 무-구리 첨가 환화를 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 무 구리 반응을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 헥테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 아이소티오시아네이트 결합을 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 링커를 CAR-ID의 아미노산에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 아미노산은 비천연 아미노산일 수 있다. 제2 스위치 중간체를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 생물직

교화학 반응을 포함할 수 있다.

[0382] CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 무-구리 첨가 환화를 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 무 구리 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 하나 이상의 헤테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 부착시키는 것은 하나 이상의 아이소티오시아네이트 결합을 포함할 수 있다.

[0383] 카메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC)를 활성화시키기 위한 스위치 중간체의 생성방법은(b) 표적 상호작용 도메인(TID)을 링커와 접촉시키는 단계; 및 (c) 상기 링커를 TID에 부착시키는 단계를 포함할 수 있되, 상기 링커는 하나 이상의 말단에서 아미노옥시기, 아자이드기 및/또는 사이클로옥틴기를 포함한다. TID는 항체 또는 항체 단편에 기반하거나 또는 유래된 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 항체는 항-CD19 항체, 항-CD22 항체, 항-CD20 항체, 항-EGFR 항체, 항-EGFRvIII 항체, 항-Her2 항체, 항-CS1 항체, 항-BCMA 항체, 항-CEA 항체, 항-CLL-1 항체 및 항-CD33 항체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 항체는 항-CD19 항체일 수 있다. 항체는 항-EGFR 항체일 수 있다. 항체는 항-CD20 항체일 수 있다. 항체는 항-HER2 항체일 수 있다. TID는 항체 단편을 포함할 수 있다. 항체는 서열번호 10 내지 17 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 항체는 서열번호 5 내지 9 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화될 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나에 기반하거나 또는 유래된 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. TID는 하나 이상의 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 링커를 TID에 부착시키는 것은 옥심을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 옥심은 TID 상의 아미노산의 케톤과 링커 상의 아미노 옥시기 사이에 형성될 수 있다. 옥심은 링커의 알콕시-아민기 및 비천연 아미노산의 케톤 사이에 형성될 수 있다. 옥심은 링커의 알콕시-아민기와 비천연 아미노산의 케톤 사이에 형성될 수 있되, 비천연 아미노산은 p-아세틸페닐알라닌(pAcF)이다. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 동중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 말단에서 아미노옥시기, 아자이드기, 사이클로옥틴기, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 4개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 10개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 20개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 30개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아자이드를 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아미노옥시를 포함할 수 있다. 상기 링커는 아자이드-PEG-아미노옥시 링커일 수 있다. 상기 링커는 사이클로옥틴을 포함할 수 있다. 상기 링커는 PEG-사이클로옥틴 링커일 수 있다. 상기 링커는 트리아아졸을 포함할 수 있다. 트리아아졸은 1,2,3-트리아아졸 또는 1,2,4-트리아아졸일 수 있다. 상기 링커는 NHS-에스터 링커일 수 있다. 상기 링커는 TriA 링커일 수 있다. 상기 링커는 NHS-에스터 링커일 수 있다.

[0384] 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 링커를 TID에 부착시키는 것은 무 구리 반응을 포함할 수 있다. 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 헤테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. 링커를 TID에 부착시키는 것은 옥심 결합을 포함할 수 있다. 링커를 TID에 부착시키는 것은 링커와 TID 사이에 하나 이상의 옥심을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 링커를 TID에 부착시키는 것은 링커와 TID 사이에 하나 이상의 안정한 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 링커를 TID에 부착시키는 것은 링커와 TID 사이에 하나 이상의 공유 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 링커를 TID에 부착시키는 것은 링커와 TID 사이의 하나 이상의 비-공유 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 링커를 TID에 부착시키는 것은 링커와 TID 사이의 하나 이상의 이온 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 링커를 TID에 부착시키는 것은 링커를 TID의 아미노산에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 아미노산은 비천연 아미노산일 수 있다. 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 생물직교화학 반응을 포함할 수 있다.

[0385] 카메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC)를 활성화시키기 위한 스위치 중간체의 생성방법은 may comprise (a)

키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)을 링커와 접촉시키는 단계; 및 (b) 상기 링커를 CAR-ID에 부착시키는 단계를 포함하되, 상기 링커는 하나 이상의 말단에서 아미노옥시, 아자이드 및/또는 사이클로옥틴기를 포함한다. CAR-ID는 소분자를 포함할 수 있다. CAR-ID는 DOTA, 다이나이트로페놀, 퀴논, 바이오틴, 아닐린, 아트라진, 아닐린-유도체, o-아미노벤조산, p-아미노벤조산, m-아미노벤조산, 하이드랄라진, 할로탄, 디곡시게닌, 벤젠 아르소네이트, 락토스, 트라이나이트로페놀, 바이오틴 또는 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. CAR-ID는 플루오레세인 아이소티오시아네이트(FITC)를 포함할 수 있다. CAR-ID는 바이오틴을 포함할 수 있다. CAR-ID는 다이나이트로페놀을 포함할 수 있다. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 동종 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜 서브유닛을 추가로 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 4개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 10개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 20개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 적어도 30개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아자이드를 포함할 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 아미노옥시를 포함할 수 있다. 상기 링커는 아자이드-PEG-아미노옥시 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나의 단부에서 사이클로옥틴을 포함할 수 있다. 상기 링커는 PEG-사이클로옥틴 링커일 수 있다. 상기 링커는 옥심 결합에 의해 CAR-ID에 부착될 수 있다.

[0386] CAR-ID에 링커를 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. CAR-ID에 링커를 부착시키는 것은 무 구리 반응을 포함할 수 있다. CAR-ID에 링커를 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. CAR-ID에 링커를 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. CAR-ID에 링커를 부착시키는 것은 하나 이상의 헤테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. CAR-ID에 링커를 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. CAR-ID에 링커를 부착시키는 것은 옥심 결합을 포함할 수 있다. CAR-ID에 링커를 부착시키는 것은 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 옥심을 형성하는 것을 포함할 수 있다. CAR-ID에 링커를 부착시키는 것은 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 안정한 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. CAR-ID에 링커를 부착시키는 것은 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 공유 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. CAR-ID에 링커를 부착시키는 것은 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 비-공유 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. CAR-ID에 링커를 부착시키는 것은 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 이온 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. CAR-ID에 링커를 부착시키는 것은 링커를 CAR-ID의 아미노산에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 아미노산은 비천연 아미노산일 수 있다. CAR-ID에 링커를 부착시키는 것은 하나 이상의 생물직교화학 반응을 포함할 수 있다.

[0387] 화학식 IV: X-L1-L2-Y 또는 화학식 IVA: Y-L2-L1-X의 스위치를 생성하는 방법은 (a) L1을 X에 결합시켜 화학식 IIA: L1-X의 제1 스위치 중간체를 생성하는 단계로서, (i) X는 효과기 세포 상에서 키메라 항원 수용체와 상호작용하는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)을 포함하고; 및 (ii) L1은 X에 결합되기 전에 제1 링커를 포함하는, 단계; (b) L2를 Y에 결합시켜 화학식 VA: Y-L2의 제2 스위치 중간체를 생성하는 단계로서, (i) Y는 표적 세포 상에서 표면 분자와 상호작용하는 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함하고; 및 (ii) L2는 X에 결합되기 전에 제2 링커를 포함하는, 단계; 및 (c) 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 연결함으로써, 화학식 IV 또는 IVA의 스위치를 생성하는 단계를 포함할 수 있다. CAR-ID는 소분자를 포함할 수 있다. CAR-ID는 DOTA, 다이나이트로페놀, 퀴논, 바이오틴, 아닐린, 아트라진, 아닐린-유도체, o-아미노벤조산, p-아미노벤조산, m-아미노벤조산, 하이드랄라진, 할로탄, 디곡시게닌, 벤젠 아르소네이트, 락토스, 트라이나이트로페놀, 바이오틴 또는 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. CAR-ID는 플루오레세인 아이소티오시아네이트(FITC)를 포함할 수 있다. CAR-ID는 바이오틴을 포함할 수 있다. CAR-ID는 다이나이트로페놀을 포함할 수 있다.

[0388] 제1 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 제1 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 제1 링커는 동종 2작용성 링커일 수 있다. 제1 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜 서브유닛을 추가로 포함할 수 있다. 제1 링커는 적어도 4개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 제1 링커는 적어도 10개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 제1 링커는 적어도 20개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 제1 링커는 적어도 30개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 제1 링커는 하나의 단부에서 아자이드를 포함할 수 있다. 제1 링커는 하나의 단부에서 아미노옥시를 포함할 수 있다. 제1 링커는 아자이드-PEG-아미노옥시 링커일 수 있다. 제1 링커는 하나의 단부에서 사이클로옥틴을 포함할 수 있다. 제1 링커는 PEG-사이클로옥틴 링커일 수 있다.

[0389] TID는 소분자를 포함할 수 있다. TID는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. TID는 염산 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. TID는 항체 또는 항체 단편에 기반하거나 또는 유래된 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 항체는 항-CD19 항체, 항-CD22 항체, 항-CD20 항체, 항-EGFR 항체, 항-EGFRvIII 항체, 항-Her2 항체, 항-CS1 항체, 항-BCMA 항체, 항-CEA 항체, 항-CLL-1 항체 및 항-CD33

항체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 항체는 항-CD19 항체일 수 있다. 항체는 항-EGFR 항체일 수 있다. 항체는 항-CD20 항체일 수 있다. 항체는 항-HER2 항체일 수 있다. TID는 항체 단편을 포함할 수 있다. 항체는 서열번호 10 내지 17 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 항체는 서열번호 5 내지 9 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화될 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나에 기반하거나 또는 유래된 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[0390] 제2 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 제2 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 제2 링커는 동종 2작용성 링커일 수 있다. 제2 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜 서브유닛을 추가로 포함할 수 있다. 제2 링커는 적어도 4개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 제2 링커는 적어도 10개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 제2 링커는 적어도 20개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 제2 링커는 적어도 30개의 PEG 서브유닛을 포함할 수 있다. 제2 링커는 하나의 단부에서 아자이드를 포함할 수 있다. 제2 링커는 하나의 단부에서 아미노옥시를 포함할 수 있다. 제2 링커는 아자이드-PEG-아미노옥시 링커일 수 있다. 제2 링커는 하나의 단부에서 사이클로옥틴을 포함할 수 있다. 제2 링커는 PEG-사이클로옥틴 링커일 수 있다.

[0391] 상기 방법은 하나 이상의 비천연 아미노산을 X 내로 혼입시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다. L1을 X에 결합시키는 것은 L1을 X의 비천연 아미노산에 부착시키는 단계를 포함할 수 있다. L1을 X에 결합시키는 것은 부위-특이적 부착을 포함할 수 있다. L1을 X에 결합시키는 것은 사전결정 부위에서 L1을 X에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. L1을 X에 결합시키는 것은 옥심 결합을 포함할 수 있다. L1을 X에 결합시키는 것은 에스터 결합을 포함할 수 있다.

[0392] 상기 방법은 하나 이상의 비천연 아미노산을 Y 내로 혼입시키는 것을 추가로 포함할 수 있다. L2를 Y에 결합시키는 것은 L2를 Y 내의 비천연 아미노산에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. L2를 Y에 결합시키는 것은 부위-특이적 부착을 포함할 수 있다. L2를 Y에 결합시키는 것은 사전결정 부위에서 L2를 Y에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. L2를 Y에 결합시키는 것은 옥심 결합을 포함할 수 있다. L2를 Y에 결합시키는 것은 에스터 결합을 포함할 수 있다.

[0393] 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 결합시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 [3+2] 후이스겐 첨가 환화를 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가 환화는 무-구리 첨가 환화를 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 결합시키는 것은 무 구리 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 결합시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. CAR-ID를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 결합시키는 것은 하나 이상의 헤테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 결합시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 결합시키는 것은 하나 이상의 아이소티오시아네이트 결합을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 결합시키는 것은 CAR-ID를 TID의 아미노산에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 아미노산은 비천연 아미노산일 수 있다. 제1 스위치 중간체를 제2 스위치 중간체에 결합시키는 것은 하나 이상의 생물직교화학 반응을 포함할 수 있다. 제1 스위치 중간체는 부위-특이적 방식으로 제2 스위치 중간체에 부착될 수 있다. 제1 스위치 중간체는 제2 스위치 중간체에서 사전결정 부위에 부착될 수 있다. 제1 스위치 중간체는 부위-독립적 방식으로 제2 스위치 중간체에 부착될 수 있다.

[0394] 제1 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 제1 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 무 구리 반응을 포함할 수 있다. 제1 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. 제1 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 헤테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제1 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. 제1 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 옥심 결합을 포함할 수 있다. 제1 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 제1 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 옥심을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제1 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 제1 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 안정적인 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제1 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 제1 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 공유 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제1 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 제1 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 비-공유 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제1 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 제1 링커와 CAR-ID 사이에 하나 이상의 이온 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제1 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 링커를 CAR-ID의 아미노산에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 아미노산은 비천연 아미노산일 수 있다. 제

1 링커를 CAR-ID에 부착시키는 것은 하나 이상의 생물직교화학 반응을 포함할 수 있다.

- [0395] 제2 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 첨가 환화를 포함할 수 있다. 제2 링커를 TID에 부착시키는 것은 무 구리 반응을 포함할 수 있다. 제2 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 구리-함유 반응을 포함할 수 있다. 제2 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제2 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 헥테로 딜스 알더 반응을 포함할 수 있다. 제2 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 에스터 결합을 포함할 수 있다. 제2 링커를 TID에 부착시키는 것은 옥심 결합을 포함할 수 있다. 제2 링커를 TID에 부착시키는 것은 제2 링커와 TID 사이에 하나 이상의 옥심을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제2 링커를 TID에 부착시키는 것은 제2 링커와 TID 사이에 하나 이상의 안정적인 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제2 링커를 TID에 부착시키는 것은 제2 링커와 TID 사이에 하나 이상의 공유 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제2 링커를 TID에 부착시키는 것은 제2 링커와 TID 사이에 하나 이상의 비-공유 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제2 링커를 TID에 부착시키는 것은 제2 링커와 TID 사이에 하나 이상의 이온 결합을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 제2 링커를 TID에 부착시키는 것은 링커를 TID의 아미노산에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 아미노산은 비천연 아미노산일 수 있다. 제2 링커를 TID에 부착시키는 것은 하나 이상의 생물직교화학 반응을 포함할 수 있다.
- [0396] 본 명세서에 개시된 스위치를 생성하는 방법은 스위치를 정제하는 방법을 추가로 포함할 수 있다. 상기 방법은 TID, CAR-ID, 링커, 또는 이들의 임의의 조합을 정제하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 상기 방법은 하나 이상의 스위치 중간체를 정제하는 것을 추가로 포함할 수 있다. TID는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 폴리펩타이드는 항체 또는 항체 단편을 포함할 수 있다. 스위치 중간체는 TID 및 링커를 포함할 수 있다. 스위치 및 스위치 중간체를 정제하는 것은 과량의 링커, 과량의 TID, 및 과량의 CAR-ID를 제거하는 것을 포함할 수 있다. 과량의 링커, TID 및 CAR-ID는 동시에 제거될 수 있다. 과량의 링커, TID 및 CAR-ID는 순차적으로 제거될 수 있다. 폴리펩타이드를 포함하는 TID 및 CAR-ID의 제거는 스위치, 스위치 중간체, 링커, CAR-ID, 및/또는 TID를 포함하는 용액을 하나 이상의 프로테아제로 처리하는 것을 포함할 수 있다. 스위치, 스위치 중간체, 링커, CAR-ID 및/또는 TID를 정제하는 것은 칼럼 정제를 포함할 수 있다. 스위치, 스위치 중간체, 링커, CAR-ID 및/또는 TID를 정제하는 것은 하나 이상의 농축기 칼럼, 전기영동, 여과, 원심분리, 크로마토그래피 또는 이들의 조합의 사용을 포함할 수 있다. 크로마토그래피는 크기-배제 크로마토그래피를 포함할 수 있다. 추가적인 크로마토그래피 방법은 소수성 상호작용 크로마토그래피, 이온 교환 크로마토그래피, 친화도 크로마토그래피, 금속 결합, 면역 친화도 크로마토그래피, 및 고성능 액체 크로마토그래피 또는 고압 액체 크로마토그래피를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 전기영동은 변성 전기영동 또는 비-변성 전기영동을 포함할 수 있다.
- [0397] 스위치, 스위치 중간체, 링커, CAR-ID, 및/또는 TID는 하나 이상의 정제 태그 또는 정제 분자를 포함할 수 있다. 링커는 하나 이상의 태그를 포함할 수 있다. 태그는 스위치, 스위치 중간체, 링커, CAR-ID, 및/또는 TID를 정제시키기 위해 사용될 수 있다. 태그의 예는 폴리히스티딘, FLAG(등록상표) 태그, HA, c-myc, V5, 키틴 결합 단백질(CBP), 말토스 결합 단백질(MBP) 및 글루타티온-S-트랜스퍼라제(GST)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 태그는 비-펩타이드 태그일 수 있다. 태그는 바이오틴일 수 있다. 하나 이상의 태그는 하나 이상의 프로테아제에 의해 절단될 수 있다.
- [0398] 상기 방법은 CAR-BP, CAR-ID, CAR-ID, TC, TID 및 이의 중간체의 동결건조 또는 초원심분리를 추가로 포함할 수 있다.
- [0399] 스위치, 스위치 중간체, 링커, CAR-ID, 및/또는 TID의 정제는 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상일 수 있다. 스위치, 스위치 중간체, 링커, CAR-ID, 및/또는 TID의 정제는 85% 이상일 수 있다. 스위치, 스위치 중간체, 링커, CAR-ID, 및/또는 TID의 정제는 90% 이상일 수 있다. 스위치, 스위치 중간체, 링커, CAR-ID, 및/또는 TID의 정제는 95% 이상일 수 있다. CAR-BP, CAR-ID, CAR-ID, TC, TID 및 이의 중간체의 정제는 97% 이상일 수 있다.
- [0400] 본 명세서에 개시된 스위치 또는 스위치 중간체의 동질성은 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상일 수 있다. 스위치 또는 스위치 중간체의 동질성은 85% 이상일 수 있다. 스위치 또는 스위치 중간체의 동질성은 90% 이상일 수 있다. 스위치 또는 스위치 중간체의 동질성은 95% 이상일 수 있다. 스위치 또는 스위치 중간체의 동질성은 97% 이상일 수 있다. 동질성은 구조적 상동성을 지칭할 수 있다. 동질성은 대상체에게 세포를 투여하는 단계 전의 구조적 동질성일 수 있다. 동질성은 세포 활성화(메틸화, 아세틸화, 글리코실화 등)에 의해 CAR-EC 스위치에 대한 변형 전의 구조적 동질성일 수 있다. 동질성의 이들 높은 백분율은 CAR-EC 스위치의 더 예측가능한 효과를 제공할 수 있다. 동질성의 이들 높은 백분율

은 대상체에서 병태를 치료하기 위해 CAR-EC와 조합될 때, CAR-EC 스위치의 더 적은 표적을 벗어난 효과를 제공할 수 있다.

[0401] 본 명세서에 개시된 CAR-EC 스위치를 생성하는 방법은 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 순도를 지니는 복수의 스위치를 생성하는 것을 포함할 수 있다. 복수의 스위치의 순도는 85% 이상일 수 있다. 복수의 스위치의 순도는 90% 이상일 수 있다. 복수의 스위치의 순도는 95% 이상일 수 있다. 복수의 스위치의 순도는 97% 이상일 수 있다. 정제는 당업계에 공지된 방법(예를 들어, 색, 물 함량, 발열원 함량, 불순물 함량 등)에 의해 평가될 수 있다. FITC를 포함하는 CAR-ID 및 옥심 컨주게이션, 후이스겐 첨가 환화 또는 딜스 알더 반응에 의해 생성되는 폴리펩타이드를 포함하는 TID를 포함하는 복수의 CAR-EC 스위치의 정제는 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97% 또는 99% 초과일 수 있다. FITC를 포함하는 CAR-ID 및 옥심 컨주게이션, 후이스겐 첨가 환화, 또는 딜스 알더 반응에 의해 생성되는 폴리펩타이드를 포함하는 TID를 포함하는 복수의 CAR-EC 스위치의 정제는 85% 초과일 수 있다. FITC를 포함하는 CAR-ID 및 옥심 컨주게이션, 후이스겐 첨가 환화, 또는 딜스 알더 반응에 의해 생성되는 폴리펩타이드를 포함하는 TID를 포함하는 복수의 CAR-EC 스위치의 정제는 90% 초과일 수 있다. FITC를 포함하는 CAR-ID 및 옥심 컨주게이션, 후이스겐 첨가 환화, 또는 딜스 알더 반응에 의해 생성되는 폴리펩타이드를 포함하는 TID를 포함하는 복수의 CAR-EC 스위치의 순도는 95%일 수 있다. FITC를 포함하는 CAR-ID 및 화학적 합성에 의해 생성되는 소분자를 포함하는 TID를 포함하는 복수의 스위치의 순도는 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 90%, 92%, 95%, 97% 또는 99% 초과일 수 있다. FITC를 포함하는 CAR-ID 및 화학적 합성에 의해 생성되는 소분자를 포함하는 TID를 포함하는 복수의 스위치의 순도는 80% 초과일 수 있다. FITC를 포함하는 CAR-ID 및 화학적 합성에 의해 생성되는 소분자를 포함하는 TID를 포함하는 복수의 스위치의 순도는 85% 초과일 수 있다. FITC를 포함하는 CAR-ID 및 화학적 합성에 의해 생성되는 소분자를 포함하는 TID를 포함하는 복수의 스위치의 순도는 90% 초과일 수 있다. FITC를 포함하는 CAR-ID 및 화학적 합성에 의해 생성되는 소분자를 포함하는 TID를 포함하는 복수의 스위치의 순도는 95% 초과일 수 있다. FITC를 포함하는 CAR-ID 및 화학적 합성에 의해 생성되는 소분자를 포함하는 TID를 포함하는 복수의 스위치의 순도는 98% 초과일 수 있다.

[0402] **키메라 항원 수용체 효과기 세포(CAR-EC)**

[0403] 본 명세서에 개시한 방법, 플랫폼 및 키트는 하나 이상의 키메라 항원 수용체 효과기 세포(CAR-EC) 또는 이의 용도를 포함할 수 있다. 상기 방법, 플랫폼 또는 키트는 2 이상의 CAR-EC 또는 이의 용도를 포함한다. 상기 방법, 플랫폼 또는 키트는 복수의 CAR-EC 또는 이의 용도를 포함할 수 있다. 복수의 CAR-EC 중 적어도 둘은 동일한 세포 유형을 가질 수 있다. 복수의 CAR-EC 중 적어도 둘은 동일한 세포 계통을 가질 수 있다. 복수의 CAR-EC 중 적어도 둘은 상이한 세포 유형을 가질 수 있다. 복수의 CAR-EC 중 적어도 둘은 상이한 세포 계통을 가질 수 있다. 복수의 CAR-EC 중 적어도 둘은 동일한 CAR을 포함할 수 있다. 복수의 CAR-EC 중 적어도 둘은 2 이상의 상이한 CAR을 포함할 수 있다. 복수의 CAR-EC 중 적어도 둘은 2 이상의 유사한 CAR을 포함할 수 있다.

[0404] CAR-EC는 CAR을 발현시키는 효과기 세포를 포함할 수 있다. 효과기 세포는 T 세포일 수 있다. 효과기 세포는 T 세포 계통의 세포일 수 있다. 효과기 세포는 성숙 T 세포일 수 있다. 효과기 세포는 전구체 T 세포일 수 있다. 효과기 세포는 세포독성 T 세포일 수 있다. 효과기 세포는 나이브 T 세포일 수 있다. 효과기 세포는 기억 줄기 세포 T 세포(TMSC)일 수 있다. 효과기 세포는 중추 기억 T 세포(TCM)일 수 있다. 효과기 세포는 효과기 T 세포(TE)일 수 있다. 효과기 세포는 CD4+ T 세포일 수 있다. T 세포는 CD8+ T 세포일 수 있다. 효과기 세포는 CD4+ 및 CD8+ 세포일 수 있다. 효과기 세포는 $\alpha\beta$ T 세포일 수 있다. 효과기 세포는 $\gamma\delta$ T 세포일 수 있다. 효과기 세포는 자연 살해 T 세포일 수 있다. 효과기 세포는 헬퍼 T 세포일 수 있다. T 세포는 FoxP3을 과발현시킬 수 있다.

[0405] 효과기 세포는 표적 또는 표적 세포의 근위로 운반될 때 표적 또는 표적 세포 상에서 효과를 갖는 효과기 세포일 수 있다. 효과기 세포는 표적 또는 표적 세포의 근위로 운반될 때 표적 또는 표적 세포 상에서 세포독성 효과를 갖는 세포일 수 있다. 효과기 세포는 면역 세포일 수 있다. 효과기 세포는 B 세포, 단핵구, 혈소판, 백혈구, 호중구, 호산구, 호염구, 대식세포, 또는 림프구로부터 선택될 수 있다. 효과기 세포는 림프구일 수 있다. 효과기 세포는 대식세포일 수 있다. 효과기 세포는 식세포일 수 있다. 효과기 세포는 효과기 B 세포일 수 있다. 효과기 세포는 자연 살해 세포일 수 있다. 효과기 세포는 본 명세서에 개시된 CAR-EC 스위치 또는 스위치 중간체로 치료될 대상체로부터 유래된 세포일 수 있다.

[0406] CAR-EC는 서열번호 1 내지 4로부터 선택된 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. CAR-EC는 서열번호 1 내지 4로부터 선택된 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드에 대해 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%,

35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 폴리뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. CAR-EC는 서열번호 1 내지 4로부터 선택된 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드에 대해 적어도 약 70% 동일한 폴리뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. CAR-EC는 서열번호 1 내지 4로부터 선택된 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화된 폴리펩타이드를 발현시킬 수 있다. CAR-EC는 서열번호 1 내지 4로부터 선택된 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드에 대해 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화된 폴리펩타이드를 발현시킬 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 구성적으로 발현될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 조건적으로 발현될 수 있다. 예를 들어, CAR-EC에서 폴리뉴클레오타이드의 발현을 활성화시키기 위해, 약물은 CAR-EC에 투여된다. 대안적으로, CAR-EC에서 폴리뉴클레오타이드의 발현을 종결시키기 위해, 약물은 CAR-EC에 투여된다.

[0407] 본 명세서에서 하나 이상의 CAR-EC를 생성하는 방법이 개시된다. 상기 방법은 (a) 효과기 세포를 서열번호 1 내지 4로부터 선택된 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 하나 이상의 바이러스로 감염시키는 단계; 및 (b) 배양 배지 내에서 효과기 세포를 배양시킴으로써 CAR-EC를 생성하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 방법은 폴리뉴클레오타이드의 발현을 자극하기 위해 배양 배지에 하나 이상의 시약을 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 상기 방법은 CAR-EC가 풍부한 배양 배지에 하나 이상의 시약을 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 폴리뉴클레오타이드는 바이러스로 감염된 효과기 세포를 풍부하게 하기 위해 사용될 수 있는 약물-선택성 마커를 추가로 포함할 수 있다. 상기 방법은 CAR-EC를 정제하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. CAR-EC를 정제하는 단계를 세포분리기를 이용하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 폴리뉴클레오타이드는 바이러스로 감염된 효과기 세포를 정제하기 위해 사용될 수 있는 검출가능한 마커(예를 들어, 형광 단백질)를 추가로 포함할 수 있다. CAR-EC를 정제하는 것은 양성 선택을 포함할 수 있다. 예를 들어, 효과기 세포 및 CAR-EC를 포함하는 혼합물은 CAR-EC의 CAR과 상호작용할 수 있는 분자를 포함하는 칼럼을 통과할 수 있다. 따라서, CAR-EC는 칼럼에 의해 결합될 수 있고, 성공적으로 감염되지 않은 효과기 세포는 용출액에서 방출된다. 칼럼은 몇 회 세척될 수 있다. CAR-EC는 칼럼으로부터 용리될 수 있다. CAR-EC를 정제하는 것은 음성 선택을 포함할 수 있다. 예를 들어, 감염된 효과기 세포에서 CAR의 발현은 표면 분자의 하향 조절을 야기할 수 있다. 효과기 세포 및 CAR-EC를 포함하는 혼합물은 하향 조절된 표면 분자와 상호작용할 수 있는 분자를 포함하는 칼럼을 통과할 수 있다. 따라서, 감염되지 않은 효과기 세포는 칼럼에 의해 결합될 수 있으며, CAR을 발현시키지 않은 효과기 세포는 용출액 중에서 방출된다. 바이러스는 렌티바이러스일 수 있다. 바이러스는 아데노바이러스일 수 있다. 바이러스는 레트로바이러스일 수 있다. 바이러스는 아데노-연관 바이러스일 수 있다. 바이러스는 자기-상보적 아데노-연관 바이러스(scAAV)일 수 있다. 바이러스는 변형된 인간 면역결핍(HIV) 바이러스일 수 있다. 바이러스는 단순 포진 바이러스(HSV) 바이러스일 수 있다.

[0408] CAR-EC를 생성하는 방법은 (a) 효과기 세포를 서열번호 1 내지 4로부터 선택된 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 하나 이상의 벡터로 형질감염시키는 단계; 및 (b) 배양 배지 내 효과기 세포를 배양함으로써 CAR-EC를 생성하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 방법은 폴리뉴클레오타이드의 발현을 자극하기 위해 하나 이상의 시약을 배양 배지에 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 상기 방법은 CAR-EC를 풍부화하기 위해 배양 배지에 하나 이상의 시약을 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 폴리뉴클레오타이드는 형질감염된 효과기 세포를 풍부화하기 위해 사용될 수 있는 약물-선택성 마커를 추가로 포함할 수 있다. 상기 방법은 CAR-EC를 정제하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. CAR-EC를 정제하는 단계는 세포분리기를 이용하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 폴리뉴클레오타이드는 형질감염된 효과기 세포를 정제하기 위해 사용될 수 있는 검출가능한 마커(예를 들어, 형광 단백질)를 추가로 포함할 수 있다. CAR-EC를 정제하는 단계는 양의 선택을 포함할 수 있다. 예를 들어, 효과기 세포 및 CAR-EC를 포함하는 혼합물은 CAR-EC의 CAR과 상호작용할 수 있는 분자를 포함하는 칼럼을 통과할 수 있다. 따라서, CAR-EC는 칼럼에 의해 결합될 수 있고, 성공적으로 형질감염되지 않은 효과기 세포는 용출액에서 방출된다. 칼럼은 몇 회 세척될 수 있다. CAR-EC는 칼럼으로부터 용리될 수 있다. CAR-EC를 정제하는 단계는 음성 선택을 포함할 수 있다. 예를 들어, 형질감염된 효과기 세포 내 CAR의 발현은 표면 분자의 하향 조절을 초래할 수 있다. 효과기 세포 및 CAR-EC를 포함하는 혼합물은 하향 조절된 표면 분자와 상호작용할 수 있는 분자를 포함하는 칼럼을 통과할 수 있다. 따라서, 형질감염되지 않은 효과기 세포는 칼럼에 의해 결합될 수 있고, CAR을 발현시키는 효과기 세포는 용출액 중에서 방출된다.

[0409] **키메라 항원 수용체(CAR)**

[0410] 본 명세서에 개시된 스위치는 CAR-EC 상에서 키메라 항원 수용체(CAR)와 상호작용함으로써 CAR-EC의 활성을 조절할 수 있다. 일반적으로, CAR-ID의 CAR과의 상호작용은 세포에 의한 면역 반응의 활성화를 초래할 수 있다. CAR은 세포밖 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 도메인을 포함할 수 있다. 세포밖 도메인은 CAR-EC 스위치의

CAR-ID와 상호작용할 수 있다. 세포밖 도메인은 항체의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 일부 예에서, 항체는 전장 항체가 아니다. 세포밖 도메인은 면역글로불린의 적어도 일부 또는 이의 단편을 포함할 수 있다. 면역글로불린 또는 이의 단편은 IgA1, IgA2, IgD, IgM, IgE, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, scFv, di-scFv, bi-scFv 및 Fab, Fc, F(ab')₂, pFc', 나노바디, 어피바디, DARPin, 다이어바디, 카멜리드, 유전자 조작된 T 세포 수용체, 또는 모노바디를 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다. 면역글로불린은 IgG4를 포함할 수 있다.

[0411] 상기 항체는 결합 친화도가 약 0.01pM, 약 0.02pM, 약 0.03pM, 약 0.04pM, 0.05pM, 약 0.06pM, 약 0.07pM, 약 0.08pM, 약 0.09pM, 약 0.1pM, 약 0.2pM, 0.3pM, 약 0.4pM, 약 0.5pM, 약 0.6pM, 약 0.7pM, 약 0.8pM, 약 0.9pM 또는 약 1pM, 약 2pM, 약 3pM, 약 4pM, 약 5pM, 약 6pM, 약 7pM, 약 8pM, 약 9pM, 약 10pM, 약 0.01nM, 약 0.02nM, 약 0.03nM, 약 0.04nM, 약 0.05nM, 약 0.06nM, 약 0.07nM, 약 0.08nM, 약 0.09nM, 약 0.1nM, 약 0.2nM, 약 0.3nM, 약 0.4nM, 약 0.5nM, 약 0.6nM, 약 0.7nM, 약 0.8nM, 약 0.9nM, 약 1nM, 약 2nM, 약 3nM, 약 4nM, 약 5nM, 약 6nM, 약 7nM, 약 8nM, 약 9nM, 약 10nM, 약 12nM, 약 14nM, 약 16nM, 약 18nM, 약 20nM, 약 22nM, 약 24nM, 약 26nM, 약 28nM 또는 약 30nM일 수 있다. 세포밖 도메인은 단일쇄 가변 단편(scFv)의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 세포밖 도메인은 아비딘 또는 이의 단편을 포함할 수 있다. 세포밖 도메인은 아비딘 또는 이의 단편을 포함하지 않을 수도 있다. 상기 항체는 항-FITC 항체 또는 이의 단편을 포함할 수 있다. 항-FITC 항체는 항-FITC scFv일 수 있다. 항-FITC scFv는 4-4-20, 4D5F1u, 4M5.3 및 FITC-E2로부터 선택될 수 있다. 항-FITC scFv는 서열번호 1 내지 4로부터 선택된 서열에 의해 암호화될 수 있다.

[0412] FITC에 대한 항체 또는 이의 단편은 FITC에 대한 결합 친화도가 0.1pM 미만일 수 있다. FITC에 대한 항체 또는 이의 단편은 FITC에 대한 결합 친화도가 약 0.1pM 내지 약 1pM일 수 있다. FITC에 대한 항체 또는 이의 단편은 FITC에 대한 결합 친화도가 약 1pM 내지 약 10pM일 수 있다. FITC에 대한 항체 또는 이의 단편은 FITC에 대한 결합 친화도가 약 10pM, 약 20pM, 약 30pM, 약 40pM, 약 50pM, 약 60pM, 약 70pM, 약 80pM, 약 90pM 또는 약 100pM일 수 있다. FITC에 대한 항체 또는 이의 단편은 FITC에 대한 결합 친화도가 약 100pM, 약 200pM, 약 300pM, 약 400pM, 약 500pM, 약 600pM, 약 700pM, 약 800pM, 약 900pM 또는 약 1nM일 수 있다. FITC에 대한 항체 또는 이의 단편은 FITC에 대한 결합 친화도가 약 1nM, 약 2nM, 약 3nM, 약 4nM, 약 5nM, 약 6nM, 약 7nM, 약 8nM, 약 9nM 또는 약 10nM일 수 있다. FITC에 대한 항체 또는 이의 단편은 FITC에 대한 결합 친화도가 약 10nM, 약 15nM, 약 20nM, 약 25nM, 약 30nM, 약 35nM, 약 40nM, 약 45nM 또는 약 50nM일 수 있다. FITC에 대한 항체 또는 이의 단편은 FITC에 대한 결합 친화도가 50nM 초과일 수 있다. FITC에 대한 항체는 항-FITC scFv 또는 이의 단편을 포함할 수 있다. 항-FITC scFv는 4-4-20, 4D5F1u, 4M5.3 및 FITC-E2를 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다. 4-4-20의 친화도는 약 0.2nM일 수 있다. 4D5F1u의 결합 친화도는 약 20nM일 수 있다. 4M5.3의 결합 친화도는 약 0.3pM일 수 있다. FITC-E2의 결합 친화도는 약 0.3nM일 수 있다.

[0413] 막관통 도메인 및/또는 세포내 도메인은 세포질 신호전달 도메인의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 세포내 도메인은 CD3ξ, CD28 및 4-1BB를 포함하는 군으로부터 선택된 신호전달 분자의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 세포내 도메인은 Fc 수용체 또는 이들의 일부를 포함할 수 있다. Fc 수용체 또는 이들의 일부는 CD16 또는 이들의 일부일 수 있다. 신호전달 분자는 CD3ξ를 포함할 수 있다. 신호전달 분자는 CD28을 포함할 수 있다. 신호전달 분자는 4-1BB를 포함할 수 있다. 세포내 도메인은 CD3ξ의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 세포내 도메인은 CD28의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 세포내 도메인은 4-1BB의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 세포내 도메인은 OX-40의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 세포내 도메인은 CD30의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 세포내 도메인은 CD40의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 세포내 도메인은 CD2의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 세포내 도메인은 CD27의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 세포내 도메인은 PD-1의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 세포내 도메인은 ICOS의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 세포내 도메인은 림프구 작용-관련 항원-1(LFA-1)의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 세포내 도메인은 CD7의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 세포내 도메인은 LIGHT의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 세포내 도메인은 NKG2C의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 세포내 도메인은 B7-H3의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 세포내 도메인은 하나 이상의 신호전달 분자로부터 세포질 신호전달 도메인의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 세포내 도메인은 2 이상의 세포질 신호전달 도메인의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 2 이상의 세포질 신호전달 도메인은 2 이상의 상이한 신호전달 분자로부터 유래될 수 있다. 세포내 도메인은 3 이상의 세포질 신호전달 도메인의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 세포내 도메인은 4 이상의 세포질 신호전달 도메인의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 세포내 도메인은 하나 이상의 신호전달 분자에 결합하는 리간드의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 세포내 도메인은 CD83에 결합하는 리간드의 적어도 일부를 포함할 수 있다.

[0414] **CAR-EC 플랫폼**

- [0415] 본 명세서에서 카메라 항원 수용체(CAR)를 발현시키는 효과기 세포; 및 본 명세서에 개시된 카메라 항원 수용체 효과기 세포(CAR-EC) 스위치를 포함하는 카메라 항원 수용체 효과기 세포(CAR-EC) 플랫폼이 개시된다. CAR-EC 스위치는 상동성일 수 있다. CAR-EC 스위치는 구조적으로 상동성일 수 있다. CAR-ID는 CAR 결합 소분자(CAR-ID) 및 본 명세서에 개시된 CAR 결합 구성성분(CAR-ID)으로부터 선택될 수 있다. TID는 표적 상호작용 도메인 및 본 명세서에 개시된 TID로부터 선택될 수 있다.
- [0416] CAR-EC 플랫폼은 복수의 CAR-EC 스위치를 포함할 수 있되, CAR-EC 스위치 중 적어도 하나가 본 명세서에서 개시된다. 복수의 CAR-EC 스위치는 2 이상의 CAR-EC 스위치를 포함할 수 있다. 복수의 CAR-EC 스위치는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 CAR-EC 스위치를 포함할 수 있다. 복수의 CAR-EC 스위치는 20개 초과, 25개 초과, 30개 초과, 35개 초과, 40개 초과, 45개 또는 50개 초과인 CAR-EC 스위치를 포함할 수 있다. 2 이상의 CAR-EC 스위치는 본 명세서에 개시된 하나 이상의 CAR-EC 스위치 또는 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다.
- [0417] 본 명세서에 개시된 항체 또는 펩타이드는 하나 이상의 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. TID는 하나 이상의 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. CAR-ID 및 TID는 하나 이상의 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. CAR-ID 및 TID는 하나 이상의 비천연 아미노산을 통해 연결될 수 있다. CAR-ID 및 TID는 2개의 비천연 아미노산을 통해 연결될 수 있다. CAR-ID 및 TID는 3개의 비천연 아미노산을 통해 연결될 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 TID의 하나 이상의 아미노산 잔기를 대체할 수 있다. 하나 이상의 비천연 아미노산은 본 명세서에 개시된 펩타이드 또는 항체의 임의의 아미노산을 대체할 수 있다.
- [0418] 본 명세서에 개시된 CAR-EC 플랫폼은 2 이상의 CAR-EC 스위치를 추가로 포함할 수 있다. 2 이상의 CAR-EC 스위치는 2 이상의 동일한 CAR-ID를 포함할 수 있다. 2 이상의 CAR-EC 스위치는 2 이상의 상이한 CAR-ID를 포함할 수 있다. 2 이상의 CAR-EC 스위치는 2 이상의 유사한 CAR-ID를 포함할 수 있다. 2 이상의 CAR-ID는 유사한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 2 이상의 CAR-ID의 아미노산 서열은 약 99%, 약 98%, 약 97%, 약 96%, 약 95%, 약 92%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55%, 약 50%, 약 45%, 약 40%, 약 35%, 약 30%, 약 25%, 약 20%, 약 15%, 약 10%, 약 5% 또는 약 2% 동일할 수 있다. 2 이상의 CAR-ID의 아미노산 서열은 약 75% 동일할 수 있다.
- [0419] 2 이상의 CAR-EC 스위치는 2 이상의 상이한 TID를 포함할 수 있다. 2 이상의 CAR-EC 스위치는 2 이상의 동일한 TID를 포함할 수 있다. 2 이상의 CAR-EC 스위치는 2 이상의 유사한 TID를 포함할 수 있다. 2 이상의 TID는 유사한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 2 이상의 TID의 아미노산 서열은 약 99%, 약 98%, 약 97%, 약 96%, 약 95%, 약 92%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55%, 약 50%, 약 45%, 약 40%, 약 35%, 약 30%, 약 25%, 약 20%, 약 15%, 약 10%, 약 5% 또는 약 2% 동일할 수 있다. 2 이상의 TID의 아미노산 서열은 약 75% 동일할 수 있다.
- [0420] **CAR-EC 표적**
- [0421] 본 명세서에 개시된 스위치는 하나 이상의 카메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC)를 하나 이상의 표적에 보낼 수 있다. 일반적으로, CAR-EC의 결합 및 CAR-EC 스위치에 대한 표적에 대한 효과를 갖는 CAR-EC의 활성화에 충분히 가까운 CAR-EC의 근위에 표적을 운반한다. 예를 들어, CAR-EC 및 표적이 CAR-EC 스위치에 부착될 때, CAR-EC는 표적 상에서 사이토카인 수용체에 결합되는 사이토카인을 방출할 수 있다. 본 명세서에 개시된 스위치는 하나 이상의 카메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC)를 2 이상의 표적에 보낼 수 있다. 본 명세서에 개시된 스위치는 하나 이상의 카메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC)를 3 이상의 표적에 보낼 수 있다. 본 명세서에 개시된 스위치는 4 이상의 카메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC)를 하나 이상의 표적에 보낼 수 있다. 본 명세서에 개시된 스위치는 5 이상의 카메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC)를 하나 이상의 표적에 보낼 수 있다. 본 명세서에 개시된 스위치는 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 카메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC)를 하나 이상의 표적에 보낼 수 있다. 2 이상의 표적은 동일할 수 있다. 2 이상의 표적은 동일한 세포 유형을 가질 수 있다. 2 이상의 표적은 동일한 세포 계통을 가질 수 있다. 2 이상의 표적은 상이할 수 있다. 2 이상의 표적은 상이한 세포 유형을 가질 수 있다. 2 이상의 표적은 상이한 세포 계통을 가질 수 있다. 3 이상의 표적 중 적어도 둘은 동일할 수 있다. 3 이상의 표적 중 적어도 둘은 동일한 세포 유형을 가질 수 있다. 3 이상의 표적 중 적어도 둘은 동일한 세포 계통을 가질 수 있다. 3 이상의 표적 중 적어도 둘은 상이할 수 있다. 3 이상의 표적 중 적어도 둘은 상이한 세포 유형을 가질 수 있다. 3 이상의 표적 중 적어도 둘은 상이한 세포 계통을 가질 수 있다.
- [0422] 표적은 세포일 수 있다. 표적은 세포의 단편일 수 있다. 표적은 하나 이상의 세포일 수 있다. 표적은 질병 또는

병태로 고통받는 대상체로부터의 세포를 포함할 수 있다. 표적은 감염된 세포를 포함할 수 있다. 표적은 병원성으로 감염된 세포를 포함할 수 있다. 표적은 병에 걸린 세포를 포함할 수 있다. 표적은 암세포일 수 있다. 표적은 유전자 변형된 세포일 수 있다. 표적은 하나 이상의 분화된 세포일 수 있다. 표적은 대상체에 대해 외래인 세포를 포함할 수 있다. 표적은 침입성 유기체(예를 들어, 효모, 벌레, 박테리아, 진균)으로부터 유래될 수 있다. 표적은 병원균일 수 있다. 표적은 박테리아일 수 있다. 표적은 바이러스 또는 이들의 일부일 수 있다.

[0423] 표적은 줄기 세포, 암 줄기 세포, 다능성 세포, 조혈 줄기 세포 또는 혈관내피 전구 세포로부터 선택될 수 있다. 표적은 조직으로부터 유래될 수 있다. 조직은 뇌, 식도, 유방, 결장, 폐, 신경교, 난소, 자궁, 고환, 전립선, 위장관, 방광, 간, 흉선, 뼈 및 피부로부터 선택될 수 있다. 표적은 하나 이상의 내분비샘으로부터 유래될 수 있다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 표적은 하나 이상의 내분비샘으로부터 유래될 수 있다. 내분비샘 림프샘, 뇌하수체, 갑상선, 부갑상선, 췌장, 생식샘 또는 송과선일 수 있다.

[0424] 표적은 암성 세포를 포함할 수 있다. 암성 세포는 조직으로부터 유래될 수 있다. 조직은 뇌, 식도, 유방, 결장, 폐, 신경교, 난소, 자궁, 고환, 전립선, 위장관, 방광, 간, 흉선 및 피부로부터 선택될 수 있다. 암성 세포는 뼈로부터 유래될 수 있다. 암성 세포는 혈액으로부터 유래될 수 있다. 암성 세포는 B 세포, T 세포, 단핵구, 혈소판, 백혈구, 호중구, 호산구, 호염구, 림프구, 조혈 줄기 세포 또는 내피세포 조상으로부터 유래될 수 있다. 암성 세포는 CD19-양성 B 림프구로부터 유래될 수 있다. 암성 세포는 줄기 세포로부터 유래될 수 있다. 암성 세포는 다능성 세포로부터 유래될 수 있다. 암성 세포는 하나 이상의 내분비샘으로부터 유래될 수 있다. 내분비샘은 림프샘, 뇌하수체, 갑상선, 부갑상선, 췌장, 생식샘 또는 송과선일 수 있다.

[0425] 표적은 CD19-양성 세포일 수 있다. 표적은 CD19-양성 B 림프구일 수 있다. 표적은 Her2-양성 세포일 수 있다. Her2-양성 세포는 Her2-양성 유방암세포일 수 있다. 표적은 BCMA-양성 세포일 수 있다. 표적은 BCMA-양성 다발성 골수종 세포일 수 있다. 표적은 CS1-양성 세포일 수 있다. CS1-양성 세포는 다발성 골수종 세포일 수 있다. 표적은 EGFRvIII-양성 세포일 수 있다. 표적은 EGFRvIII-양성 교모세포종 세포일 수 있다. 표적은 CD20-양성 세포일 수 있다. 표적은 PSMA-양성 세포일 수 있다. 표적은 PSMA-양성 전립선 암세포일 수 있다. 표적은 엽산 수용체-양성 세포일 수 있다. 표적은 엽산 수용체-양성 난소 암세포일 수 있다.

[0426] **CAR-EC 표적 상의 표면 분자**

[0427] 본 명세서에 개시된 스위치의 표적 상호작용 도메인(TID)은 표적 상에서 분자에 결합하거나 또는 상호작용할 수 있다. TID는 표적 상에서 항원, 단백질, 펩타이드, 또는 생체분자에 결합할 수 있다. 단백질은 효소일 수 있다. 효소는 효소적 활성을 가질 수 있다. 생체분자는 비제한적 예로서, 섬유, 생중합체(예를 들어, 콜라겐), 글리칸, 당지질, 프로테오글리칸, 지질, 스테롤, 탄수화물, 핵산 및 세포 단편으로부터 선택될 수 있다. 항원은 세포 상에서 표면 항원 또는 세포 표면 마커의 적어도 일부일 수 있다. 항원은 세포 상의 수용체 또는 공-수용체일 수 있다.

[0428] TID는 표적 상에서 항원에 결합될 수 있다. 항원은 표적 상의 표면 항원일 수 있다. 항원은 단백질, 지질, 당지질, 탄수화물, 다당류, 핵산 또는 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다. 항원은 박테리아, 바이러스 및 다른 미생물의 부분(예를 들어, 코팅, 캡슐, 세포벽, 편모, 선모 및 독소)을 포함할 수 있다. 상기 항원은 글리칸을 포함할 수 있다. 항원은 지질을 포함할 수 있다. 항원은 당지질을 포함할 수 있다. 항원은 탄수화물을 포함할 수 있다. 항원은 단백질을 포함할 수 있다. 항원은 변형을 포함할 수 있다. 변형은 비제한적 예로서, 인산화, 아세틸화, 미리스토일화, 팔미토일화 또는 메틸화일 수 있다. 항원은 전립선 특이적 막 항원을 포함할 수 있다.

[0429] 항원은 하나 이상의 항체의 생성을 유발할 수 있다. 항원은 주조직 적합성 복합체(major histocompatibility complex: MHC)에 의해 결합되고 T-세포 수용체에 대해 제시될 수 있는 분자 또는 분자 단편을 지칭할 수 있다. 용어 "항원"은 또한 면역원을 지칭할 수 있다. 면역원은 대상체에게 그 자체로 주사된다면, 적응 면역 반응을 유발할 수 있다. 면역원은 단독으로 면역 반응을 유발할 수 있다. 항원은 초항원, T-의존적 항원 또는 T-독립적 항원일 수 있다.

[0430] 항원은 외인성 항원 또는 내인성 항원일 수 있다. 외인성 항원은 전형적으로는, 예를 들어, 흡입, 섭취 또는 흡입에 의해 외부로부터 신체 내로 유입되는 항원이다. 일부 항원은 외인성 항원으로서 시작될 수 있고, 이후에 내인성(예를 들어, 세포내 바이러스)일 수 있다. 세포내 항원은 감염된 세포의 파괴 시 다시 순환 내로 방출될 수 있다. 내인성 항원은 정상 세포 대사의 결과로서, 또는 바이러스 EH는 세포내 박테리아 감염 때문에 이전의 정상 세포 내에서 생성된 항원일 수 있다.

[0431] 항원은 또한 자기 항원을 포함할 수 있다. 자기 항원은 특이적 자가면역 질환으로 고통받고 있는 환자의 면역계

에 의해 인식되는 정상 단백질 또는 단백질의 복합체(및 일부 DNA 또는 RNA)일 수 있다. 이들 항원은 정상 조건 하에서 면역계의 표적이 아니어야 하지만, 주로 유전자 및 환경적 인자에 기인하여, 이러한 항원에 대한 정상 면역학적 내약성은 이들 환자에서 상실되지 않는다.

- [0432] 항원은 종양 항원을 포함할 수 있다. 종양 항원 또는 신항원은 종양 세포의 표면에 대한 MHC I 또는 MHC II 항원에 의해 제시되는 항원일 수 있다. 이들 항원은 때때로 종양 세포에 의해 제시될 수 있고, 정상 세포에 의해서는 결코 제시될 수 없다. 이 경우에, 그들은 종양-특이적 항원(tumor-specific antigen: TSA)으로 불리며, 일반적으로, 종양-특이적 돌연변이로부터 초래된다. 종양 세포 및 정상 세포에 의해 제시되는 항원은 더 흔하며, 그들은 종양-관련 항원(tumor-associated antigen: TAA)으로 불린다. 이들 항원을 인식하는 세포독성 T 림프구는 그들이 증식 또는 전이되기 전에 종양 세포를 파괴할 수 있다. 종양 항원은 또한, 예를 들어 돌연변이된 수용체의 형태로 종양의 표면 상에 있을 수 있고, 이 경우에, 그들은 B 세포에 의해 인식될 수 있다.
- [0433] 항원은 수용체일 수 있다. 수용체는 세포막 수용체일 수 있다. 수용체는 세포 표면 수용체일 수 있다. 수용체는 호르몬, 신경전달물질, 사이토카인, 성장 인자 또는 세포 인식 분자에 결합할 수 있다. 수용체는 막투과 수용체일 수 있다. 수용체는 효소-결합 수용체일 수 있다.
- [0434] TID는 표면 분자에 결합할 수 있다. 표면 분자는 비제한적 예로서, 표적 상에서 항원, 수용체, 공-수용체, 트랜스-막 단백질 또는 세포 마커로부터 선택될 수 있다. 세포 표면 단백질은 콜레스티로키닌 B 수용체, 성선자극호르몬-방출 호르몬 수용체, 소마토스타틴 수용체 2, avb3 인테그린, 가스트린-방출 펩타이드 수용체, 뉴로키닌 1 수용체, 펠라노코르틴 1 수용체, 뉴로텐신 수용체, 뉴로펩타이드 Y 수용체 및 C-유형 렉틴 유사 분자 1로부터 선택될 수 있다.
- [0435] TID는 전립선 특이적 막 항원(PSMA)에 대해 적어도 약 5%, 약 10 %, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 98% 또는 약 100% 상동성인 표적에 결합할 수 있다. TID는 전립선 특이적 막 항원(PSMA)에 대해 적어도 약 50% 상동성인 표적에 결합할 수 있다. TID는 전립선 특이적 막 항원(PSMA)에 대해 적어도 약 70% 상동성인 표적에 결합할 수 있다. TID는 전립선 특이적 막 항원(PSMA)에 대해 적어도 약 85% 상동성인 표적에 결합할 수 있다. TID는 전립선 특이적 막 항원(PSMA) 리간드, 활성제, 결합 분자 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. TID는 전립선 특이적 막 항원(PSMA) 저해제, 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. PSMA는 또한 글루타메이트 카복시펩티다제 II 및 N-아세틸-L-아스파틸-L-글루타메이트 펩티다제 I로서 지칭될 수 있다. PSMA 저해제는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 또는 이들의 유도체일 수 있다.
- [0436] TID는 엽산 수용체에 대해 적어도 약 5%, 약 10 %, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 98% 또는 약 100% 상동성인 표적에 결합할 수 있다. TID는 엽산 수용체에 대해 적어도 약 50% 상동성인 표적에 결합할 수 있다. TID는 엽산 수용체에 대해 적어도 약 70% 상동성인 표적에 결합할 수 있다. TID는 엽산 수용체에 대해 적어도 약 85% 상동성인 표적에 결합할 수 있다. TID는 엽산 수용체 리간드, 엽산 수용체 저해제, 엽산 수용체 활성제, 엽산 수용체 결합 분자 또는 이들의 유도체로부터 선택될 수 있다. TID는 엽산 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. TID는 본질적으로 엽산 또는 이들의 유도체로 이루어질 수 있다.
- [0437] 수용체는 G-단백질 결합 수용체(GPCR)일 수 있다. GPCR 수용체는 GNRH 수용체, 엔도텔린 수용체, 평활화, 프리즐드(Frizzled), CXCR4, CCR5, CXCR1, CXCR2, CCR7, CCK2 수용체, S1P 수용체, 프로테아제 활성화 수용체(PAR) 또는 이들의 일부일 수 있다. 수용체는 이온 채널 연결 수용체일 수 있다. 이온 채널 연결 수용체는 전압 개폐 칼륨 채널, 전압 개폐 칼슘 채널, 일시적 수용체 전위 채널, 펠라스타틴-유사 일시적 수용체 전위 채널(예를 들어 TRPM1, TRPM7, TRPM8), 발리노이드(vallinoid) 채널(예를 들어 TRPV6) 또는 상피세포 나트륨 채널일 수 있다.
- [0438] TID는 표적 상에서 수용체와 상호작용할 수 있다. 수용체는 성장 인자 수용체일 수 있다. 성장인자 수용체는 표피 성장인자 수용체, 섬유아세포 성장인자 수용체, 혈소판 유래 성장인자 수용체, 신경 성장인자 수용체, 형질 전환 성장인자 수용체, 뼈 형태형성 단백질 성장인자 수용체, 간세포 성장인자 수용체, 혈관 내피 성장인자 수용체, 줄기 세포 인자 수용체, 인슐린 성장인자 수용체, 소마토메딘 수용체 또는 에리트르포이에틴 수용체일 수 있다. 수용체는 호르몬 수용체일 수 있다. 수용체는 인슐린 수용체일 수 있다. 수용체는 에이코사노이드 수용체, 프로스타글란딘 수용체, 에스트로겐 수용체, 여포자극 호르몬 수용체, 프로게스테론 수용체, 성장 호르몬 수용체 또는 성선자극호르몬-방출 호르몬 수용체일 수 있다. 수용체는 아드레날린 작용성 수용체일 수 있다. 수용체는 인테그린일 수 있다. 수용체는 Eph 수용체일 수 있다.

- [0439] 수용체는 면역 수용체일 수 있다. 면역 수용체는 패턴 인식 수용체, 톨-유사 수용체, NOD 유사 수용체, 킬러 활성화 수용체, 킬러 저해제 수용체, Fc 수용체, B 세포 수용체, 보체 수용체, 케모카인 수용체 또는 사이토카인 수용체일 수 있다. 사이토카인 수용체는 인터류킨 수용체, 인터페론 수용체, 형질전환 성장인자 수용체, 종양 괴사 인자 수용체 또는 집락 자극 인자 수용체일 수 있다.
- [0440] 수용체는 수용체 키나제일 수 있다. 수용체는 키나제는 타이로신 키나제 수용체일 수 있다. 수용체 키나제는 세린 키나제 수용체일 수 있다. 수용체 키나제는 트레오닌 키나제 수용체일 수 있다. 수용체 키나제는 Ras, Raf, PI3K, PKA, PKC, AKT, AMPK 또는 포스포리파제를 활성화시킬 수 있다. 수용체 키나제는 MAPK/ERK 신호전달 경로를 활성화시킬 수 있다. 수용체 키나제는 Jak, Stat 또는 Smad를 활성화시킬 수 있다.
- [0441] TID는 당지질을 포함하는 표면 분자와 상호작용할 수 있다. TID는 탄수화물을 포함하는 표면 분자와 상호작용할 수 있다. TID는 분화클러스터(cluster of differentiation: CD) 단백질을 포함하는 표면 분자와 상호작용할 수 있다. TID는 CD34, CD31, CD117, CD45, CD11b, CD15, CD24, CD114, CD182, CD14, CD11a, CD91, CD16, CD3, CD4, CD25, Foxp3, CD8, CD38, CD61, CD56, CD30, CD13 및 CD33으로 이루어진 군으로부터 선택되는 표면 분자와 상호작용할 수 있다.
- [0442] **키트, 벡터 및 폴리뉴클레오타이드**
- [0443] 본 명세서에서 본 명세서에 개시된 하나 이상의 CAR-EC 스위치를 포함하는 키트가 개시된다. 키트는 2 이상의 CAR-EC 스위치를 추가로 포함할 수 있다. 키트는 3개의 CAR-EC 스위치를 포함할 수 있다. 상기 키트는 약 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 24, 30, 35, 48, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 96, 100, 120, 150, 200, 300, 384, 400, 500, 600, 700, 800, 900 또는 1000 CAR-EC 스위치를 포함할 수 있다. 2 이상의 CAR-EC 스위치를 포함하는 키트는 2 이상의 동일한 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 2 이상의 CAR-EC 스위치는 2 이상의 상이한 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 2 이상의 CAR-EC 스위치는 2 이상의 유사한 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 2 이상의 CAR-EC 스위치는 상이한 부위에서 2 이상의 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 2 이상의 CAR-EC 스위치는 연속적 부위에서 2 이상의 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 키트는 생물학적 연구를 위해 사용될 수 있다. 키트는 질환 또는 병태를 진단하기 위해 사용될 수 있다. 키트는 질환 또는 병태를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 키트는 하나 이상의 효과기 세포를 추가로 포함할 수 있다. 효과기 세포는 T 세포일 수 있다. 효과기 세포는 하나 이상의 CAR를 발현시킬 수 있다. 키트는 CAR의 항체/펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 추가로 포함할 수 있다. 키트는 CAR의 항체/펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터를 추가로 포함할 수 있다. CAR은 본 명세서에 개시된 임의의 CAR로부터 선택될 수 있다.
- [0444] 본 명세서에 개시된 CAR-EC 스위치의 항체 및/또는 펩타이드는 서열번호 5 내지 9로부터 선택된 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화될 수 있다. CAR 또는 이의 일부는 서열번호 5 내지 9로부터 선택된 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드에 대해 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화될 수 있다. 본 명세서에 개시된 CAR-EC 스위치의 항체 및/또는 펩타이드는 서열번호 5 내지 9로부터 선택된 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드에 대해 적어도 약 70% 동일할 수 있는 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화될 수 있다. 본 명세서에서 서열번호 5 내지 9로부터 선택된 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터가 개시된다.
- [0445] **치료적 용도**
- [0446] 키메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC) 스위치 및 스위치 중간체는 치료가 필요한 대상체에서 질환 또는 병태의 치료에서 사용될 수 있다. 스위치 또는 본 명세서에 개시된 스위치 중간체는 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서 사용될 수 있다. 치료가 필요한 대상체에서 질환 또는 병태를 치료하는 방법은 대상체에게 임의의 본 명세서에 개시된 스위치를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 스위치는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID) 및 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함할 수 있다. 스위치는 하나 이상의 추가적인 CAR-ID를 추가로 포함할 수 있다. 스위치는 소분자를 포함하는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)을 포함할 수 있다. CAR-ID는 FITC를 포함할 수 있다. CAR-ID는 하나 이상의 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 스위치는 하나 이상의 TID를 추가로 포함할 수 있다. 스위치는 항체에 기반하거나 또는 유래된 폴리펩타이드를 포함하는 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함할 수 있다. 항체는 항-CD19 항체일 수 있다. 항체는 서열번호 10 내지 17 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 항체는 서열번호 5 내지 9 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화될 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나에 기반하거나 또는 유래된 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. TID는 비천연 아미노산을 포함하는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. CAR-ID 및 TID는 부위-특이적 방식으로 부착될 수 있다. CAR-ID의 TID에 대한 부위-특이적 부착은 비천연 아미노산을 통해 일어날 수 있다. CAR-ID

및 TID는 부위-독립적 방식으로 부착될 수 있다. 스위치는 소분자를 포함하는 TID를 포함할 수 있다. TID 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. TID는 염산을 포함할 수 있다. 스위치는 링커를 추가로 포함할 수 있다. 스위치는 하나 이상의 추가적인 링커를 추가로 포함할 수 있다. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 사이클로옥틴을 포함할 수 있다. 상기 링커는 PEG-사이클로옥틴 링커일 수 있다. 상기 링커는 아자이드를 포함할 수 있다. 상기 링커는 트리아아졸을 포함할 수 있다. 트리아아졸은 1,2,3-트리아아졸일 수 있다. 트리아아졸은 1,2,4-트리아아졸일 수 있다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 상기 방법은 키메라 항원 수용체 효과기 세포(CAR-EC)를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. CAR-EC는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현시킬 수 있다. CAR은 임의의 서열번호 1 내지 4의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화될 수 있다. CAR은 항체에 기반하거나 또는 유래된 외부 도메인을 포함할 수 있다. CAR의 외부 도메인은 항-FITC 항체에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. CAR의 외부 도메인은 항-FITC scFv에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. 스위치 및 CAR-EC는 동시에 투여될 수 있다. 스위치 및 CAR-EC는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0447]

치료가 필요한 대상체에서 질환 또는 병태를 치료하는 방법은 상기 대상체에게 하나 이상의 스위치 중간체를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 스위치 중간체는 CAR-ID 및 링커를 포함할 수 있되, 상기 링커는 반응성 작용기를 포함한다. 스위치 중간체는 TID 및 링커를 포함할 수 있다. 스위치 중간체는 TID 및 링커를 포함할 수 있되, 링커는 반응성 작용기를 포함한다. 스위치 중간체는 반응성 작용기를 포함하는 CAR-ID를 포함할 수 있다. 스위치 중간체는 반응성 작용기를 포함하는 TID를 포함할 수 있다. CAR-ID를 포함하는 제1 스위치 중간체는 TID를 포함하는 제2 스위치 중간체와 조합될 수 있다. CAR-ID를 포함하는 제1 스위치 중간체 및 링커는 TID를 포함하는 제2 스위치 중간체와 조합될 수 있다. CAR-ID를 포함하는 제1 스위치 중간체는 TID를 포함하는 제2 스위치 중간체 및 링커와 조합될 수 있다. CAR-ID를 포함하는 제1 스위치 중간체는 및 제1 링커는 TID를 포함하는 제2 스위치 중간체 및 제2 링커와 조합될 수 있다. 제1 스위치 중간체는 제1 반응성 작용기를 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체는 제2 반응성 작용기를 포함할 수 있다. 제1 스위치의 제1 반응성 작용기 및 제2 스위치의 제2 반응성 작용기는 각각 서로 상호작용할 수 있다. CAR-ID는 소분자를 포함할 수 있다. CAR-ID는 FITC를 포함할 수 있다. CAR-ID는 하나 이상의 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. TID는 항체에 기반하거나 또는 유래된 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 항체는 항-CD19 항체일 수 있다. 항체는 서열번호 10 내지 17 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 항체는 서열번호 5 내지 9 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화될 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나에 기반하거나 또는 유래된 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. TID는 비천연 아미노산을 포함하는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. TID는 소분자를 포함할 수 있다. TID는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. TID는 염산을 포함할 수 있다. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 사이클로옥틴. 상기 링커는 PEG-사이클로옥틴 링커일 수 있다. 상기 링커는 아자이드를 포함할 수 있다. 상기 링커는 트리아아졸을 포함할 수 있다. 트리아아졸 1,2,3-트리아아졸일 수 있다. 트리아아졸은 1,2,4-트리아아졸일 수 있다.

[0448]

상기 방법은 하나 이상의 CAR-EC 스위치를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 방법은 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 24, 30, 35, 48, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 96, 100, 120, 150, 200, 300, 384, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000개 이상의 CAR-EC 스위치를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 방법은 2 이상의 CAR-EC 스위치를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 2 이상의 CAR-EC 스위치는 동일한 CAR-ID를 포함할 수 있다. 2 이상의 CAR-EC 스위치는 동일한 TID를 포함할 수 있다. 2 이상의 CAR-EC 스위치는 동일한 링커를 포함할 수 있다. 2 이상의 CAR-EC 스위치는 하나 이상의 상이한 CAR-ID를 포함할 수 있다. 2 이상의 CAR-EC 스위치는 하나 이상의 상이한 TID를 포함할 수 있다. 2 이상의 CAR-EC 스위치는 하나 이상의 상이한 링커를 포함할 수 있다. 2 이상의 CAR-EC 스위치는 하나 이상의 동일한 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 2 이상의 CAR-EC 스위치는 하나 이상의 상이한 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 2 이상의 CAR-EC 스위치는 하나 이상의 유사한 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 2 이상의 CAR-EC 스위치는 동일한 부위에서 하나 이상의 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 CAR-EC 스위치의 제1 TID는 위치 309에서 비천연 아미노산을 포함할 수 있고, 제2 CAR-EC 스위치의 제2 TID는 위치 309에서 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 2 이상의 CAR-EC 스위치는 상이한 부위에서 하나 이상의 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 CAR-EC 스위치의 제1 TID는 위치 110에서 비천연 아미노산을 포함할 수 있고, 제2 CAR-EC 스위치의 제2 TID는 위치 205에서 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 2 이상의 CAR-EC 스위치는 연속적 부위에서 하나 이상의 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 CAR-EC 스위치의 제1 TID는 위치 202에서 비천연 아미노산을 포함할 수 있고,

제2 CAR-EC 스위치의 제2 TID는 위치 203에서 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 비천연 아미노산은 TID 내에 있을 수 있다. 비천연 아미노산은 CAR-ID 내에 있을 수 있다.

[0449] 본 명세서에서 치료가 필요한 대상체에서 질환 또는 병태를 치료하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 본 명세서에 개시된 키메라 항원 수용체 효과기 세포(CAR-EC) 스위치를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, CAR-EC 스위치는 CAR-EC 상에서 키메라 항원 수용체(CAR)에 결합하는 키메라 항원 수용체-결합 소분자(CAR-ID); 및 표적 상의 표면 분자에 결합하고 비천연 아미노산을 포함하는 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함한다. CAR-ID는 및 TID는 비천연 아미노산을 통해 부위-특이적으로 연결될 수 있다. CAR-ID는 비제한적 예로서 FITC일 수 있다. TID는 비제한적 예로서, 항-CD19 항체, 항-CD22 항체, 항-CD20 항체, 항-EGFR 항체, 항-EGFRvIII 항체, 항-Her2 항체, 항-CS1 항체, 항-BCMA 항체, 항-CEA 항체, 항-CLL-1 항체 및 항-CD33 항체로부터 선택될 수 있다. TID는 항체 단편을 포함할 수 있다. CAR-EC는 스위치 링커를 추가로 포함할 수 있다. 상기 링커는 CAR-ID를 TID에 연결할 수 있다. 상기 링커는 TID 내에서 비천연 아미노산에 연결될 수 있다. 상기 링커는 옥심 결찰에 의해 TID에 부착될 수 있다. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 사이클로옥틴. 상기 링커는 PEG-사이클로옥틴 링커일 수 있다. 상기 링커는 아자이드를 포함할 수 있다. 상기 링커는 트리아아졸을 포함할 수 있다. 트리아아졸은 1,2,3-트리아아졸일 수 있다. 트리아아졸은 1,2,4-트리아아졸일 수 있다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 상기 방법은 키메라 항원 수용체 효과기 세포(CAR-EC)를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. CAR-EC는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현시킬 수 있다. CAR은 서열번호 1 내지 4 중 임의의 하나의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화될 수 있다. CAR은 항체에 기반하거나 또는 유래되거나 외부 도메인을 포함할 수 있다. CAR의 외부 도메인은 항-FITC 항체에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. CAR의 외부 도메인은 항-FITC scFv에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. 스위치와 CAR-EC는 동시에 투여될 수 있다. 스위치와 CAR-EC는 순차적으로 투여될 수 있다. 질환 또는 병태는 암일 수 있다. 암은 전립선암일 수 있다. 암은 유방암일 수 있다. 암은 백혈병일 수 있다.

[0450] 본 명세서에서 치료가 필요한 대상체에서 질환 또는 병태를 치료하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 대상체에게 키메라 항원 수용체 효과기 세포(CAR-EC) 스위치를 투여하는 단계를 포함하되, CAR-EC 스위치는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID); 및 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함하되, CAR-ID와 TID는 아마이드 결합에 의해 연결되는 2 이상의 아미노산을 포함하지 않는다. CAR-ID는 소분자일 수 있다. CAR-ID는, 비제한적 예로서 FITC일 수 있다. TID는 소분자일 수 있다. TID는 염산 또는 이들의 유도체일 수 있다. TID는 전립선 특이적 막 항원(PSMA)에 대해 적어도 50% 상동성인 표적 상의 표면 분자와 상호작용할 수 있다. TID는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 또는 이들의 유도체일 수 있다. CAR-EC는 스위치 링커를 추가로 포함할 수 있다. 상기 링커는 CAR-ID를 TID에 연결할 수 있다. 상기 링커는 TID 내에서 비천연 아미노산에 연결될 수 있다. 상기 링커는 옥심 결찰에 의해 TID에 부착될 수 있다. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 사이클로옥틴. 상기 링커는 PEG-사이클로옥틴 링커일 수 있다. 상기 링커는 아자이드를 포함할 수 있다. 상기 링커는 트리아아졸을 포함할 수 있다. 트리아아졸은 1,2,3-트리아아졸일 수 있다. 트리아아졸은 1,2,4-트리아아졸일 수 있다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 상기 방법은 키메라 항원 수용체 효과기 세포(CAR-EC)를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. CAR-EC는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현시킬 수 있다. CAR은 서열번호 1 내지 4 중 임의의 하나의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화될 수 있다. CAR은 항체에 기반하거나 또는 유래되거나 외부 도메인을 포함할 수 있다. CAR의 외부 도메인은 항-FITC 항체에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. CAR의 외부 도메인은 항-FITC scFv에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. 스위치와 CAR-EC는 동시에 투여될 수 있다. 스위치와 CAR-EC는 순차적으로 투여될 수 있다. 질환 또는 병태는 암일 수 있다.

[0451] 본 명세서에 개시된 스위치 또는 스위치 중간체는 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서 사용될 수 있다. 스위치는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID) 및 표적화 상호작용 도메인(TID)을 포함할 수 있다. 스위치는 하나 이상의 링커를 추가로 포함할 수 있다. 스위치는 하나 이상의 추가적인 CAR-ID를 추가로 포함할 수 있다. 스위치는 하나 이상의 TID를 추가로 포함할 수 있다. CAR-ID는 하나 이상의 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. TID는 하나 이상의 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. CAR-ID 및 TID는 부위-특이적 방식으로 부착될 수 있다. CAR-ID의 TID에 대한 부위-특이적 부착은 비천연 아미노산을 통해 일어날 수 있다. CAR-ID 및 TID는 부위-독립적 방식으로 부착될 수 있다. 스위치 중간체는 CAR-ID 및 링커를 포함할 수 있다. 스위치 중간체는 CAR-ID 및 링커를 포함할 수 있되, 링커는 반응성 작용기를 포함한다. 스위치 중간체는 TID 및 링커를 포함할 수 있다. 스위치 중간체는 TID 및 링커를 포함할 수 있되, 상기 링커는 반응성 작용기를 포함한다. 스위치 중간체는 반응성 작용기를 포함하는 CAR-ID를 포함할 수 있다. 스위치 중간체는 반응성 작용기를 포함하는 TID를 포함할 수

있다. CAR-ID를 포함하는 제1 스위치 중간체는 TID를 포함하는 제2 스위치 중간체와 조합될 수 있다. CAR-ID 및 링커를 포함하는 제1 스위치 중간체는 TID를 포함하는 제2 스위치 중간체와 조합될 수 있다. CAR-ID를 포함하는 제1 스위치 중간체는 TID 및 링커를 포함하는 제2 스위치 중간체와 조합될 수 있다. CAR-ID 및 제1 링커를 포함하는 제1 스위치 중간체는 TID 및 제2 링커를 포함하는 제2 스위치 중간체와 조합될 수 있다. 제1 스위치 중간체는 제1 반응성 작용기를 포함할 수 있다. 제2 스위치 중간체는 제2 반응성 작용기를 포함할 수 있다. 제1 스위치의 제1 반응성 작용기와 제2 스위치의 제2 반응성 작용기는 각각 서로 상호작용할 수 있다.

[0452] 본 명세서에서 효과기 세포 상에서 키메라 항원 수용체(CAR)와 상호작용하는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID)을 포함하는 스위치; 및 비천연 아미노산을 포함하는 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함하는 스위치의 사용이 개시되되, TID는 표적 상의 표면 분자와 상호작용하여 치료가 필요한 대상체에서 질환 또는 병태를 치료한다. CAR-ID 및 TID는 부착될 수 있다. CAR-ID 및 TID는 부위-특이적 방식으로 부착될 수 있다. CAR-ID의 TID에 대한 부위-특이적 부착은 CAR-ID를 TID 내의 비천연 아미노산에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 스위치는 링커를 추가로 포함할 수 있다. CAR-ID는 소분자를 포함할 수 있다. CAR-ID는 FITC를 포함할 수 있다. CAR-ID는 하나 이상의 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. TID는 항체에 기반하거나 또는 유래된 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 항체는 항-CD19 항체, 항-CD22 항체, 항-CD20 항체, 항-EGFR 항체, 항-EGFRvIII 항체, 항-Her2 항체, 항-CS1 항체, 항-BCMA 항체, 항-CEA 항체, 항-CLL-1 항체 및 항-CD33 항체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 항체는 항-CD19 항체일 수 있다. 항체는 항-EGFR 항체일 수 있다. 항체는 항-CD20 항체일 수 있다. 항체는 항-HER2 항체일 수 있다. TID는 항체 단편을 포함할 수 있다. 항체는 서열번호 10 내지 17 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 항체는 서열번호 5 내지 9 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화될 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나에 기반하거나 또는 유래된 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. TID는 비천연 아미노산을 포함하는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. TID는 소분자를 포함할 수 있다. TID는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. TID는 염산을 포함할 수 있다. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 사이클로옥틴. 상기 링커는 PEG-사이클로옥틴 링커일 수 있다. 상기 링커는 아자이드를 포함할 수 있다. 상기 링커는 트리아아졸을 포함할 수 있다. 트리아아졸 1,2,3-트리아아졸일 수 있다. 트리아아졸은 1,2,4-트리아아졸일 수 있다. 질환은 암일 수 있다. 암은 전립선암일 수 있다. 암은 유방암일 수 있다. 암은 백혈병일 수 있다.

[0453] 본 명세서에서 효과기 세포 상에서 키메라 항원 수용체(CAR)와 상호작용하는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID); 및 비천연 아미노산을 포함하는 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함하는 스위치의 용도가 개시되되, TID는 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서 표적 상의 표면 분자와 상호작용한다. CAR-ID 및 TID는 부착될 수 있다. CAR-ID 및 TID는 부위-특이적 방식으로 부착될 수 있다. CAR-ID의 TID에 대한 부위 특이적 부착은 CAR-ID를 TID 내의 비천연 아미노산에 부착시키는 것을 포함할 수 있다. 스위치는 링커를 추가로 포함할 수 있다. CAR-ID는 소분자를 포함할 수 있다. CAR-ID는 FITC를 포함할 수 있다. CAR-ID는 하나 이상의 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. TID는 항체에 기반하거나 또는 유래된 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 항체는 항-CD19 항체, 항-CD22 항체, 항-CD20 항체, 항-EGFR 항체, 항-EGFRvIII 항체, 항-Her2 항체, 항-CS1 항체, 항-BCMA 항체, 항-CEA 항체, 항-CLL-1 항체 및 항-CD33 항체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 항체는 항-CD19 항체일 수 있다. 항체는 항-EGFR 항체일 수 있다. 항체는 항-CD20 항체일 수 있다. 항체는 항-HER2 항체일 수 있다. TID는 항체 단편을 포함할 수 있다. 항체는 서열번호 10 내지 17 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 항체는 서열번호 5 내지 9 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화될 수 있다. TID는 서열번호 18 내지 56 중 어느 하나에 기반하거나 또는 유래된 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. TID는 비천연 아미노산을 포함하는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. TID는 소분자를 포함할 수 있다. TID는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. TID는 염산을 포함할 수 있다. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 사이클로옥틴을 포함할 수 있다. 상기 링커는 PEG-사이클로옥틴 링커일 수 있다. 상기 링커는 아자이드를 포함할 수 있다. 상기 링커는 트리아아졸을 포함할 수 있다. 트리아아졸은 1,2,3-트리아아졸일 수 있다. 트리아아졸은 1,2,4-트리아아졸일 수 있다. 질환은 암일 수 있다. 암은 전립선암일 수 있다. 암은 유방암일 수 있다. 암은 백혈병일 수 있다.

[0454] 추가로 본 명세서에서 (a) FITC를 포함하는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID) 또는 이의 유도체; 및 (b) 대상체에서 질환 또는 병태의 치료를 위해 표적 상의 표면 분자와 상호작용하는 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함하는 스위치의 용도가 개시된다. TID는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 폴리펩타이드는 항체 또는 항체 단편에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. 항체는 항-CD19 항체, 항-CD22 항체, 항-CD20 항체, 항-EGFR 항체,

항-EGFRvIII 항체, 항-Her2 항체, 항-CS1 항체, 항-BCMA 항체, 항-CEA 항체, 항-CLL-1 항체 및 항-CD33 항체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 항체는 항-CD19 항체일 수 있다. TID는 항체 단편을 포함할 수 있다. TID는 비천연 아미노산을 포함하는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. CAR-ID는 TID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 TID에 부위-특이적으로 부착될 수 있다. CAR-ID는 비천연 아미노산을 통해 TID에 부위-특이적으로 부착될 수 있다. CAR-ID는 부위-독립적 방식으로 TID에 부착될 수 있다. 스위치는 링커를 추가로 포함할 수 있다. 상기 링커는 TID에 CAR-ID를 부착시킬 수 있다. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 사이클로옥틴. 상기 링커는 PEG-사이클로옥틴 링커일 수 있다. 상기 링커는 아자이드를 포함할 수 있다. 상기 링커는 트라이아졸을 포함할 수 있다. 트라이아졸은 1,2,3-트라이아졸일 수 있다. 트라이아졸은 1,2,4-트라이아졸일 수 있다. TID는 표적 상의 표면 분자와의 상호작용을 포함할 수 있다. 표면 분자는 CD19일 수 있다. CD19는 B-세포 상에 있을 수 있다. CD19는 혈장 세포 상에 있을 수 있다. CD19는 혈장 B-세포 상에 있을 수 있다. CD19는 형질 세포 상에 있을 수 있다. CD19는 효과기 B-세포 상에 있을 수 있다. 질환 또는 병태는 암일 수 있다. 암은 다발성 골수종일 수 있다.

[0455] 추가로 본 명세서에서 (a) FITC를 포함하는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID) 또는 이의 유도체; 및 (b) 대상체에서 질환 또는 병태의 치료를 위해 표적 상의 표면 분자와 상호작용하는 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함하는 스위치의 용도가 개시된다. TID는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 폴리펩타이드는 항체 또는 항체 단편에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. 항체는 항-CD19 항체, 항-CD22 항체, 항-CD20 항체, 항-EGFR 항체, 항-EGFRvIII 항체, 항-Her2 항체, 항-CS1 항체, 항-BCMA 항체, 항-CEA 항체, 항-CLL-1 항체 및 항-CD33 항체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 항체는 항-HER2 항체일 수 있다. TID는 항체 단편을 포함할 수 있다. TID는 비천연 아미노산을 포함하는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. CAR-ID는 TID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 TID에 부위-특이적으로 부착될 수 있다. CAR-ID는 비천연 아미노산을 통해 TID에 부위-특이적으로 부착될 수 있다. CAR-ID는 부위-독립적 방식으로 TID에 부착될 수 있다. 스위치는 링커를 추가로 포함할 수 있다. 상기 링커는 TID에 CAR-ID를 부착시킬 수 있다. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 사이클로옥틴. 상기 링커는 PEG-사이클로옥틴 링커일 수 있다. 상기 링커는 아자이드를 포함할 수 있다. 상기 링커는 트라이아졸을 포함할 수 있다. 트라이아졸은 1,2,3-트라이아졸일 수 있다. 트라이아졸은 1,2,4-트라이아졸일 수 있다. TID는 표적 상의 표면 분자와의 상호작용을 포함할 수 있다. 표면 분자는 Her2일 수 있다. Her2는 암세포 상에 있을 수 있다. Her2는 유방암세포 상에 있을 수 있다. Her2는 유방 조직으로부터 유래된 세포 상에 있을 수 있다. 표적은 Her2를 발현시키는 세포일 수 있다. 표적은 Her2를 과발현시키는 세포일 수 있다. 질환 또는 병태는 암일 수 있다. 암은 유방암일 수 있다.

[0456] 추가로 본 명세서에서 (a) FITC를 포함하는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID) 또는 이의 유도체; 및 (b) 대상체에서 질환 또는 병태의 치료를 위해 표적 상의 표면 분자와 상호작용하는 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함하는 스위치의 용도가 개시된다. TID는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 폴리펩타이드는 항체 또는 항체 단편에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. 항체는 항-CD19 항체, 항-CD22 항체, 항-CD20 항체, 항-EGFR 항체, 항-EGFRvIII 항체, 항-Her2 항체, 항-CS1 항체, 항-BCMA 항체, 항-CEA 항체, 항-CLL-1 항체 및 항-CD33 항체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 항체는 항-CS1 항체일 수 있다. TID는 항체 단편을 포함할 수 있다. TID는 비천연 아미노산을 포함하는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. CAR-ID는 TID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 TID에 부위-특이적으로 부착될 수 있다. CAR-ID는 비천연 아미노산을 통해 TID에 부위-특이적으로 부착될 수 있다. CAR-ID는 부위-독립적 방식으로 TID에 부착될 수 있다. 스위치는 링커를 추가로 포함할 수 있다. 상기 링커는 TID에 CAR-ID를 부착시킬 수 있다. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 사이클로옥틴. 상기 링커는 PEG-사이클로옥틴 링커일 수 있다. 상기 링커는 아자이드를 포함할 수 있다. 상기 링커는 트라이아졸을 포함할 수 있다. 트라이아졸은 1,2,3-트라이아졸일 수 있다. 트라이아졸은 1,2,4-트라이아졸일 수 있다. TID는 표적 상의 표면 분자와의 상호작용을 포함할 수 있다. 표면 분자는 CS1일 수 있다. CS1은 B-세포 상에 있을 수 있다. CS1은 혈장 세포 상에 있을 수 있다. CS1은 혈장 B-세포 상에 있을 수 있다. CS1은 형질세포 일 수 있다. CS1은 효과기 B-세포 상에 있을 수 있다. 질환 또는 병태는 암일 수 있다. 암은 다발성 골수종일 수 있다.

[0457] 추가로 본 명세서에서 (a) FITC를 포함하는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID) 또는 이의 유도체; 및 (b) 대상체에서 질환 또는 병태의 치료를 위해 표적 상에서 표면 분자와 상호작용하는 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함하는 스위치의 용도가 개시된다. TID는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 폴리펩타이드는 항체 또는

항체 단편에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. 항체는 항-CD19 항체, 항-CD22 항체, 항-CD20 항체, 항-EGFR 항체, 항-EGFRvIII 항체, 항-Her2 항체, 항-CS1 항체, 항-BCMA 항체, 항-CEA 항체, 항-CLL-1 항체 및 항-CD33 항체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 항체는 항-BCMA 항체일 수 있다. TID는 항체 단편을 포함할 수 있다. TID는 비천연 아미노산을 포함하는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. CAR-ID는 TID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 TID에 부위-특이적으로 부착될 수 있다. CAR-ID는 비천연 아미노산을 통해 TID에 부위-특이적으로 부착될 수 있다. CAR-ID는 부위-독립적 방식으로 TID에 부착될 수 있다. 스위치는 링커를 추가로 포함할 수 있다. 상기 링커는 TID에 CAR-ID를 부착시킬 수 있다. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 사이클로옥틴. 상기 링커는 PEG-사이클로옥틴 링커일 수 있다. 상기 링커는 아자이드를 포함할 수 있다. 상기 링커는 트리아아졸을 포함할 수 있다. 트리아아졸은 1,2,3-트리아아졸일 수 있다. 트리아아졸은 1,2,4-트리아아졸일 수 있다. TID는 표적 상의 표면 분자와의 상호작용을 포함할 수 있다. 표면 분자는 BCMA일 수 있다. BCMA는 B-세포 상에 있을 수 있다. BCMA는 혈장 세포 상에 있을 수 있다. BCMA는 혈장 B-세포 상에 있을 수 있다. BCMA는 형질세포 상에 있을 수 있다. BCMA는 효과기 B-세포 상에 있을 수 있다. 질환 또는 병태는 암일 수 있다. 암은 다발성 골수종일 수 있다.

[0458] 추가로 본 명세서에서 (a) FITC를 포함하는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID) 또는 이의 유도체; 및 (b) 대상체에서 질환 또는 병태의 치료를 위한 표적 상의 표면 분자와 상호작용하는 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함하는 스위치의 용도가 개시된다. TID는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 폴리펩타이드는 항체 또는 항체 단편에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. 항체는 항-CD19 항체, 항-CD22 항체, 항-CD20 항체, 항-EGFR 항체, 항-EGFRvIII 항체, 항-Her2 항체, 항-CS1 항체, 항-BCMA 항체, 항-CEA 항체, 항-CLL-1 항체 및 항-CD33 항체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 항체는 항-EGFRvIII 항체일 수 있다. TID는 항체 단편을 포함할 수 있다. TID는 비천연 아미노산을 포함하는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. CAR-ID는 TID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 TID에 부위-특이적으로 부착될 수 있다. CAR-ID는 비천연 아미노산을 통해 TID에 부위-특이적으로 부착될 수 있다. CAR-ID는 부위-독립적 방식으로 TID에 부착될 수 있다. 스위치는 링커를 추가로 포함할 수 있다. 상기 링커는 TID에 CAR-ID를 부착시킬 수 있다. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 사이클로옥틴. 상기 링커는 PEG-사이클로옥틴 링커일 수 있다. 상기 링커는 아자이드를 포함할 수 있다. 상기 링커는 트리아아졸을 포함할 수 있다. 트리아아졸은 1,2,3-트리아아졸일 수 있다. 트리아아졸은 1,2,4-트리아아졸일 수 있다. TID는 표적 상의 표면 분자와의 상호작용을 포함할 수 있다. 표면 분자는 수용체일 수 있다. 수용체는 성장 인자 수용체일 수 있다. 성장인자 수용체는 EGFR일 수 있다. EGFR은 EGFRvIII일 수 있다. 표면 분자는 신경교종으로부터의 세포 상에 있을 수 있다. 표면 분자는 교아종으로부터의 세포 상에 있을 수 있다. 표면 분자는 신경교 세포 상에 있을 수 있다. 표면 분자는 상의 세포, 정상교세포 또는 희소돌기아교세포 상에 있을 수 있다. 질환 또는 병태는 암일 수 있다. 암은 뇌종양일 수 있다. 암은 신경교종일 수 있다. 암은 교모세포종일 수 있다.

[0459] 본 명세서에서 (a) 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID); 및 (b) 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함하는 스위치의 용도가 개시되되, 상기 CAR-ID 및 TID는 치료가 필요한 대상체에서 질환 또는 병태를 치료하기 위해 아자이드 결합에 의해 연결된 2 이상의 아미노산을 포함하지 않는다. CAR-ID는 소분자를 포함할 수 있다. CAR-ID는 FITC를 포함할 수 있다. TID는 소분자를 포함할 수 있다. TID는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. TID는 염산을 포함할 수 있다. 스위치는 링커를 추가로 포함할 수 있다. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 사이클로옥틴. 상기 링커는 PEG-사이클로옥틴 링커일 수 있다. 상기 링커는 아자이드를 포함할 수 있다. 상기 링커는 트리아아졸을 포함할 수 있다. 트리아아졸 1,2,3-트리아아졸일 수 있다. 트리아아졸은 1,2,4-트리아아졸일 수 있다. CAR-ID는 TID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 부위-특이적 방식으로 TID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 TID 상의 사전결정 부위에 부착될 수 있다. CAR-ID는 TID에 대해 FITC의 아이소티오시아네이트의 컨쥬게이션에 의해 TID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 에스터 결합에 의해 TID에 부착될 수 있다. 링커는 TID에 CAR-ID를 부착시킬 수 있다. 상기 링커는 클릭 화학 반응에 의해 CAR-ID를 TID에 부착시킬 수 있다. 상기 링커는 CAR-ID에 부착될 수 있다. 상기 링커는 CAR-ID에 화학적으로 부착될 수 있다. 상기 링커는 옥심 결합에 의해 CAR-ID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 링커에 대한 FITC의 아이소티오시아네이트의 컨쥬게이션에 의해 링커에 부착될 수 있다. CAR-ID는 에스터 결합에 의해 링커에 부착될 수 있다. 링커는 TID에 부착될 수 있다. 상기 링커는 ID에 화학적으로 부착될 수 있다. 상기 링커는 옥심 결합에 의해 TID에 부착될 수 있다. 질환 또는 병태는

암일 수 있다. 암은 전립선암일 수 있다. 암은 난소암일 수 있다.

[0460] 본 명세서에서 (a) 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID); 및 (b) 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함하는 소분자 CAR-EC 스위치의 용도가 개시되되, CAR-ID 및 TID는 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서 아마이드 결합에 의해 연결되는 2 이상의 아미노산을 포함하지 않는다. CAR-ID는 소분자를 포함할 수 있다. CAR-ID는 FITC를 포함할 수 있다. TID는 소분자를 포함할 수 있다. TID는 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. TID는 염산을 포함할 수 있다. 스위치는 링커를 추가로 포함할 수 있다. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 사이클로옥탄. 상기 링커는 PEG-사이클로옥탄 링커일 수 있다. 상기 링커는 아자이드를 포함할 수 있다. 상기 링커는 트리아아졸을 포함할 수 있다. 트리아아졸은 1,2,3-트리아아졸일 수 있다. 트리아아졸은 1,2,4-트리아아졸일 수 있다. CAR-ID는 TID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 부위-특이적 방식으로 TID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 TID 상의 사전결정 부위에 부착될 수 있다. CAR-ID는 TID에 대한 FITC의 아이소티오시아네이트의 컨쥬게이션에 의해 TID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 에스터 결합에 의해 TID에 부착될 수 있다. 상기 링커는 TID에 CAR-ID를 부착시킬 수 있다. 상기 링커는 클릭 화학 반응에 의해 CAR-ID를 TID에 부착시킬 수 있다. 상기 링커는 CAR-ID에 부착될 수 있다. 상기 링커는 CAR-ID에 대해 화학적으로 부착될 수 있다. 상기 링커는 옥심 결합에 의해 CAR-ID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 링커에 대한 FITC의 아이소티오시아네이트의 컨쥬게이션에 의해 링커에 부착될 수 있다. CAR-ID는 에스터 결합에 의해 링커에 부착될 수 있다. 상기 링커는 TID에 부착될 수 있다. 상기 링커는 TID에 화학적으로 부착될 수 있다. 상기 링커는 옥심 결합에 의해 TID에 부착될 수 있다. 질환 또는 병태는 암일 수 있다. 암은 전립선암일 수 있다. 암은 난소암일 수 있다.

[0461] 본 명세서에서 (a) FITC를 포함하는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID); 및 (b) 질환 또는 병태를 치료하기 위해 2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 또는 이들의 유도체를 포함하는 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함하는 스위치의 용도가 추가로 개시된다. 질환 또는 병태는 암일 수 있다. 암은 전립선암일 수 있다. 스위치는 링커를 추가로 포함할 수 있다. 링커. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 사이클로옥탄. 상기 링커는 PEG-사이클로옥탄 링커일 수 있다. 상기 링커는 아자이드를 포함할 수 있다. 상기 링커는 트리아아졸을 포함할 수 있다. 트리아아졸은 1,2,3-트리아아졸일 수 있다. 트리아아졸은 1,2,4-트리아아졸일 수 있다. CAR-ID는 TID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 부위-특이적 방식으로 TID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 TID 상의 사전결정 부위에 부착될 수 있다. CAR-ID는 TID에 대한 FITC의 아이소티오시아네이트의 컨쥬게이션에 의해 TID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 에스터 결합에 의해 TID에 부착될 수 있다. 상기 링커는 TID에 CAR-ID를 부착시킬 수 있다. 상기 링커는 클릭 화학 반응에 의해 TID에 CAR-ID를 부착시킬 수 있다. 상기 링커는 CAR-ID에 부착될 수 있다. 상기 링커는 CAR-ID에 대해 화학적으로 부착될 수 있다. 상기 링커는 옥심 결합에 의해 CAR-ID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 링커에 대한 FITC의 아이소티오시아네이트의 컨쥬게이션에 의해 링커에 부착될 수 있다. CAR-ID는 에스터 결합에 의해 링커에 부착될 수 있다. 상기 링커는 TID에 부착될 수 있다. 상기 링커는 TID에 화학적으로 부착될 수 있다. 상기 링커는 옥심 결합에 의해 TID에 부착될 수 있다.

[0462] 본 명세서에서 (a) FITC를 포함하는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID); 및 (b) 질환 또는 병태를 치료하기 위해 염산 또는 이들의 유도체를 포함하는 표적 상호작용 도메인(TID)을 포함하는 스위치의 용도가 개시된다. 링커. 상기 링커는 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 이중 2작용성 링커일 수 있다. 상기 링커는 하나 이상의 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 서브유닛을 포함할 수 있다. 상기 링커는 사이클로옥탄을 포함할 수 있다. 상기 링커는 PEG-사이클로옥탄 링커일 수 있다. 상기 링커는 아자이드를 포함할 수 있다. 상기 링커는 트리아아졸을 포함할 수 있다. 트리아아졸은 1,2,3-트리아아졸일 수 있다. 트리아아졸은 1,2,4-트리아아졸일 수 있다. CAR-ID는 TID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 부위-특이적 방식으로 TID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 TID 상의 사전결정 부위에 부착될 수 있다. CAR-ID는 TID에 대한 FITC의 아이소티오시아네이트의 컨쥬게이션에 의해 TID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 에스터 결합에 의해 TID에 부착될 수 있다. 상기 링커는 TID에 CAR-ID를 부착시킬 수 있다. 상기 링커는 클릭 화학 반응에 의해 TID에 CAR-ID를 부착시킬 수 있다. 상기 링커는 CAR-ID에 부착될 수 있다. 상기 링커는 CAR-ID에 대해 화학적으로 부착될 수 있다. 상기 링커는 옥심 결합에 의해 CAR-ID에 부착될 수 있다. CAR-ID는 링커에 대한 FITC의 아이소티오시아네이트의 컨쥬게이션에 의해 링커에 부착될 수 있다. CAR-ID는 에스터 결합에 의해 링커에 부착될 수 있다. 상기 링커는 TID에 부착될 수 있다. 상기 링커는 TID에 화학적으로 부착될 수 있다. 상기 링커는 옥심 결합에 의해 TID에 부착될 수 있다. 질환 또는 병태는 암

일 수 있다. 암은 난소암일 수 있다.

[0463] 본 명세서에 개시된 방법은 하나 이상의 효과기 세포를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 하나 이상의 효과기 세포는 본 명세서에 개시된 키메라 항원 수용체 효과기 세포(CAR-EC) 중 임의의 하나를 포함할 수 있다. 하나 이상의 효과기 세포는 키메라 항원 수용체(CAR)를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. CAR은 서열번호 1 내지 4 중 임의의 하나의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화될 수 있다. CAR은 항체에 기반하거나 또는 유래되거나 외부 도메인을 포함할 수 있다. CAR의 외부 도메인은 항-FITC 항체에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. CAR의 외부 도메인은 항-FITC scFv에 기반하거나 또는 유래될 수 있다. 스위치 및 CAR-EC는 동시에 투여될 수 있다. 스위치 및 CAR-EC는 순차적으로 투여될 수 있다. 상기 방법은 제1 효과기 세포 및 제2 효과기 세포를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 제1 효과기 세포와 제2 효과기 세포는 상이할 수 있다. 제1 효과기 세포와 제2 효과기 세포는 동일할 수 있다. 제1 효과기 세포와 제2 효과기 세포는 동일한 세포 유형일 수 있다. 제1 효과기 세포와 제2 효과기 세포는 동일한 세포 계통을 가질 수 있다. 제1 효과기 세포는 제1 CAR-EC 스위치의 제1 CAR-ID에 결합하는 제1 세포밖 도메인을 갖는 CAR을 포함할 수 있고, 제2 효과기 세포는 제2 CAR-EC 스위치의 제2 CAR-ID에 결합하는 제2 세포밖 도메인을 갖는 CAR을 포함할 수 있다. 제1 CAR-ID와 제2 CAR-ID 상이할 수 있다. 제1 CAR-ID와 제2 CAR-ID는 동일할 수 있다. 제1 CAR-IEC 스위치와 제2 CAR-EC 스위치는 상이할 수 있다. 제1 CAR-EC 스위치와 제2 CAR-EC 스위치는 상이한 TID를 포함할 수 있다. 제1 CAR-EC 스위치와 제2 CAR-EC 스위치는 동일할 수 있다. 제1 CAR-EC 스위치와 제2 CAR-EC 스위치는 동일한 TID를 포함할 수 있다.

[0464] CAR-EC 스위치는 그것이 표적 세포의 근위에서 효과기 세포를 가져오기 때문에 치료 효과를 가질 수 있다. CAR-EC 스위치의 의도된 적응증에 대한 치료 효과는 표적 세포에 대해 효과기 세포를 동원하는 CAR-EC 스위치에 기인할 수 있다. CAR-EC 스위치의 의도된 적응증에 대한 치료 효과는 표적 세포에 대해 효과기 세포를 동원하는 CAR-EC 스위치에 전적으로 기인할 수 있다. CAR-EC 스위치의 의도된 적응증에 대한 치료 효과는 대부분 표적 세포에 대해 효과기 세포를 동원하는 CAR-EC 스위치에 기인할 수 있다.

[0465] 의도된 적응증의 치료 효과는 표적 세포에 대해 단백질, 펩타이드 또는 생체분자를 동원하는 CAR-EC 스위치에 기인할 수 있다. 의도된 적응증의 치료 효과는 표적 세포에 대해 단백질, 펩타이드 또는 생체분자를 동원하는 CAR-EC 스위치에 전적으로 기인할 수 있다. 의도된 적응증에 대한 치료 효과는 표적 세포에 대해 단백질, 펩타이드 또는 생체분자를 동원하는 CAR-EC 스위치에 적어도 부분적으로 기인할 수 있다.

[0466] CAR-EC 스위치를 투여하는 단계는 효과기 세포를 추가로 투여하는 일 없이 임의의 치료적 효과를 가질 수 있다. CAR-EC 스위치는 효과기 세포를 추가로 투여하는 일 없이 상당한, 바람직한 및/또는 의도된 치료적 효과를 갖지 않을 수도 있다. CAR-EC 스위치는 효과기 세포를 추가로 투여하는 일 없이 CAR-EC 플랫폼의 의도된 적응증에 대한 임의의 치료적 효과를 갖지 않을 수도 있다. CAR-EC 스위치(예를 들어 TID)의 일부 또는 구성성분은 CAR-EC 스위치(예를 들어 CAR-ID)의 제2 부분 또는 구성성분에 컨주게이트되는 일 없이 CAR-EC 스위치의 의도된 적응증에 대해 치료 효과를 갖지 않을 수도 있다. 치료 효과를 제공하기 위해 CAR-EC 플랫폼의 부분으로서 투여될 때 CAR-EC 스위치(예를 들어 CAR-ID, TID)의 일부 또는 구성성분의 용량은 CAR-EC 스위치의 일부 또는 구성성분이 해당 용량에서 단독으로 투여될 때 치료효과를 갖지 않을 수도 있다. CAR-EC 스위치의 일부 또는 구성성분은 표적 세포에 대해 효과기 세포를 동원하는 것 이외에 임의의 치료 효과를 갖는 것으로 의도되지 않을 수도 있다. CAR-EC 스위치의 일부 또는 구성성분은 표적 세포에 대해 치료 효과를 가질 수 있되, 치료 효과는 효과기 세포, 단백질, 펩타이드 또는 생체분자를 표적 세포에 동원하는 CAR-EC 스위치의 치료 효과에 대해 무시할 수 있다. CAR-EC 스위치의 일부 또는 구성성분은 표적 세포에 대해 치료 효과를 가질 수 있되, 치료 효과는 표적 세포에 대해 효과기 세포를 동원 하는 치료 효과보다 적다. 표적 세포에 대한 CAR-EC 스위치의 일부 또는 구성성분의 결합은 표적 세포로부터의 의도하지 않은 반응을 유도할 수 있다. 표적 세포에 대한 CAR-EC 스위치의 일부 또는 구성성분의 결합은 효과기 세포, 단백질, 펩타이드 또는 생체분자를 표적 세포에 동원하는 것의 치료 효과에 추가로 의도하지 않은 치료 효과를 유도할 수 있다.

[0467] 본 명세서에서 대상체에서 질환 또는 병태를 치료하기 위한 플랫폼, 키트 및 방법이 개시된다. 대상체는 질환 또는 병태로 고통받을 수 있다. 대상체는 하나 이상의 질환 또는 병태로 고통받을 수 있다. 대상체는 만성 림프성 백혈병으로 고통받을 수 있다. 대상체는 급성 림프구성 백혈병으로 고통받을 수 있다. 대상체는 동물일 수 있다. 대상체는 포유류일 수 있다. 포유류는 인간, 침팬지, 고릴라, 원숭이, 소, 말, 당나귀, 노새, 개, 고양이, 돼지, 토끼, 염소, 양, 래트, 햄스터, 기니피그 또는 마우스일 수 있다. 대상체는 새 또는 닭일 수 있다. 대상체는 인간일 수 있다. 대상체는 성인일 수 있다. 대상체는 소아일 수 있다. 소아는 급성 림프구성 백혈병으로 고통받고 있을 수 있다. 대상체는 6개월령 미만일 수 있다. 대상체는 적어도 약 1세, 약 2세, 약 3세, 약 4세, 약 5세, 약 6세, 약 7세, 약 8세, 약 9세, 약 10세, 약 11세, 약 12세, 약 13세, 약 14세, 또는 약 15세일

수 있다. 대상체는 적어도 약 16세, 약 17세, 또는 약 18세일 수 있다. 대상체는 적어도 약 19세, 약 20세, 또는 약 25세일 수 있다. 상기 대상체는 적어도 약 30세, 약 35세, 약 40세, 약 45세, 약 50세, 약 55세일 수 있다. 상기 대상체는 적어도 약 60세, 약 65세, 약 70세, 약 75세, 약 80세, 또는 약 85세일 수 있다. 상기 대상체는 약 90세, 약 95세, 약 100세 또는 약 105세일 수 있다. 상기 대상체는 65세 초과일 수 있다. 상기 대상체는 30세 미만일 수 있다.

- [0468] 본 명세서에 개시된 스위치 및 스위치 중간체는 치료가 필요한 대상체에서 하나 이상의 질환 또는 병태를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 질환 또는 병태는 암, 병원균 감염, 자가면역 질환, 염증성 질환 또는 유전자 장애일 수 있다.
- [0469] 일부 예에서, 하나 이상의 질환은 암을 포함한다. 암은 재발 및/또는 난치성 암을 포함할 수 있다. 암은 급성암일 수 있다. 암은 만성암일 수 있다. 암은 재발성 암일 수 있다. 암은 가속화된 난치성 암일 수 있다. 암은 관해에 있을 수 있다. 암은 I기, II기, III기 또는 IV기 암일 수 있다. 암은 청소년 암일 수 있다. 암은 성인 암일 수 있다. 암의 예는 육종, 암종, 림프종 또는 백혈병을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 질환 또는 병태는 세포 증식성 장애일 수 있다. 세포 증식성 장애는 고형 종양, 림프종, 백혈병 및 지방육종으로부터 선택될 수 있다. 암은 골수성 백혈병, 림프모구성 백혈병, 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 단핵구성 백혈병, 호중구성 백혈병, 골수형성이상 증후군, B-세포 림프종, 버킷 림프종, 거대 세포 림프종, 혼합 세포 림프종, 여포성 림프종, 맨틀 세포 림프종, 호지킨 림프종, 재발성 소림프구성 림프종, 모발세포 백혈병, 다발성 골수종, 호염구성 백혈병, 호산구성 백혈병, 거핵아구성 백혈병, 단모구 백혈병, 단구 백혈병, 적백혈병, 적혈구 백혈병 및 간세포 암종으로부터 선택될 수 있다. 암은 혈액학적 악성종양을 포함할 수 있다. 혈액학적 악성종양은 B 세포 악성종양을 포함할 수 있다. 암은 만성 림프성 백혈병을 포함할 수 있다. 암은 급성 림프구성 백혈병을 포함할 수 있다. 암은 CD19-양성 버킷 림프종을 포함할 수 있다.
- [0470] 암은 신경내분비 암을 포함할 수 있다. 암은 체장암을 포함할 수 있다. 암은 외분비 체장암을 포함할 수 있다. 암은 갑상선암을 포함할 수 있다. 갑상선암은 갑상선수질암을 포함할 수 있다.
- [0471] 암은 전립선암을 포함할 수 있다. 전립선암은 PSMA-양성 전립선암일 수 있다. PSMA 발현은 고도로 상향조절될 수 있고, 전립선암의 일부 또는 모든 단계에서의 암세포로 제한될 수 있다. 암은 호르몬-난치 전립선암일 수 있다.
- [0472] 암은 상피암을 포함할 수 있다. 암은 유방암을 포함할 수 있다. 암은 자궁내막암을 포함할 수 있다. 암은 난소암을 포함할 수 있다. 난소암은 기질 난소암을 포함할 수 있다. 암은 자궁경부암을 포함할 수 있다.
- [0473] 암은 피부암을 포함할 수 있다. 피부암은 신생혈관형성 피부암을 포함할 수 있다. 피부암은 흑색종을 포함할 수 있다.
- [0474] 암은 신장암을 포함할 수 있다.
- [0475] 암은 폐암을 포함할 수 있다. 폐암은 소세포 폐암을 포함할 수 있다. 폐암은 비소세포 폐암을 포함할 수 있다.
- [0476] 암은 결장직장암을 포함할 수 있다. 암은 위암을 포함할 수 있다. 암은 결장암을 포함할 수 있다.
- [0477] 암은 뇌암을 포함할 수 있다. 뇌암은 뇌종양을 포함할 수 있다. 암은 교모세포종을 포함할 수 있다. 암은 성상세포종을 포함할 수 있다.
- [0478] 암은 혈액암을 포함할 수 있다. 혈액암은 백혈병을 포함할 수 있다. 백혈병은 골수성 백혈병을 포함할 수 있다. 암은 림프종을 포함할 수 있다. 림프종은 비호지킨 림프종을 포함할 수 있다.
- [0479] 암은 육종을 포함할 수 있다. 일반적으로, 육종은 뼈, 연골, 지방, 근육, 혈관 또는 다른 연결 또는 지지 조직의 암이다. 육종은 뼈암, 섬유육종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 혈관내피종, 악성 신경초종, 양측성 전정 슈반종, 골육종, 연조직 육종 (예를 들어 폐포성 연부육종, 혈관육종, 엽상낭상육종, 피부섬유육종, 데스모이드 종양, 상피모양 육종, 골격외 골육종, 섬유육종, 혈관주위세포종, 혈관육종, 카포씨 육종, 평활근육종, 지방육종, 림프혈관육종, 림프육종, 악성 섬유성 조직구종, 신경섬유육종, 횡문근육종, 및 활막육종)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 육종은 유잉 육종을 포함할 수 있다.
- [0480] 암은 암종일 수 있다. 일반적으로, 암종은 신체 표면을 뒤덮고, 호르몬을 생성하며, 샘을 구성하는 세포인 상피세포에서 시작하는 암이다. 비제한적 예로서, 암종은 유방암, 체장암, 폐암, 결장암, 직장결장암, 직장암, 신장암, 방광암, 위암, 전립선암, 간암, 난소암, 뇌암, 질암, 외음부암, 방광암, 구강암, 음경암, 고환암, 식도암,

피부암, 나팔관암, 두경부암, 위장관간질종양, 선암종, 피부 또는 안구내 흑색종, 항문부암, 소장암, 내분비계 암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 요도암, 신우암, 자궁암, 자궁내막암, 자궁경부암, 뇌하수체암, 중추신경계의 신생물(CNS), 1차 CNS 림프종, 뇌 줄기 신경교종, 및 척수종양을 포함한다. 일부 예에서, 암은 피부암, 예컨대 기저세포 암종, 편평, 흑색종, 비흑색종 또는 화학선 (태양광) 각화증이다.

[0481] 일부 예에서, 암은 폐암이다. 폐암은 기관에서 갈라지는 기도에서 시작하여 폐(기관지) 또는 폐의 작은 공기 주머니(폐포)로 공급될 수 있다. 폐암은 비소세포 폐 암종(NSCLC), 소세포 폐 암종, 및 중피종을 포함한다. NSCLC의 예는 편평세포 암종, 선암종 및 거대 세포 암종을 포함한다. 중피종은 폐 및 흉강(늑막)의 내벽 또는 복부(복막)의 내벽의 암성 종양일 수 있다. 중피종은 석면 노출에 기인할 수 있다. 암은 뇌암, 예컨대 교모세포종일 수 있다.

[0482] 대안적으로, 암은 중추신경계(CNS) 종양일 수 있다. CNS 종양은 신경교종 또는 비신경교종으로서 분류될 수 있다. 신경교종은 악성 신경교종, 고등급 신경교종, 미만성 내재 뇌교종 신경교종일 수 있다. 신경교종의 예는 성상세포종, 희소돌기신경교종(또는 희소돌기신경교종 및 성상세포종 구성요소의 혼합물), 및 뇌실막세포종을 포함한다. 성상세포종은 저등급 성상세포종, 악성 성상세포종, 교모세포종 다형홍반, 모양세포성 성상세포종, 다형성 황색성상세포종, 및 뇌실막 및 거대 세포 성상세포종을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 희소돌기신경교종은 저등급 희소돌기신경교종(또는 올리고성상세포종) 및 악성 희소돌기아교신경교종을 포함한다. 비신경교종은 수모세포종, 뇌하수체 종양, 원발성 CNS 림프종, 및 수아세포종을 포함한다. 일부 예에서, 암은 수막종이다.

[0483] 백혈병은 급성 림프성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 또는 만성 골수성 백혈병일 수 있다. 백혈병은 추가적인 유형은 모발세포 백혈병, 만성 단핵구성 백혈병, 및 청소년 단핵구성 백혈병을 포함한다.

[0484] 림프종은 림프구의 암이며, B 또는 T 림프구로부터 생길 수 있다. 림프종의 두 가지 주된 유형은 호지킨병으로서 이미 알려진 호지킨 림프종, 및 비-호지킨 림프종이다. 호지킨 림프종은 리드스텐버그 세포의 존재에 의해 표시된다. 비-호지킨 림프종은 호지킨 림프종이 아닌 모든 림프종이다. 비-호지킨 림프종은 나태한 림프종 및 공격적 림프종일 수 있다. 비-호지킨 림프종은 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 점막 연관 림프 조직 림프종(MALT), 소세포 림프구 림프종, 맨틀 세포 림프종, 버킷 림프종, 종격동 거대 B 세포 림프종, 발덴스트롬 마크로글로블린혈증, 림프절 변연부 B 세포 림프종(NMZL), 비장 변연부 림프종(SMZL), 림프절밖 변연부 B 세포 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, 원발성 삼출성 림프종, 및 육아종성림프종증을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0485] 암은 고형 종양을 포함할 수 있다. 암은 육종일 수 있다. 암은 방광암, 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막암, 신장암, 폐암, 흑색종, 골수종, 갑상선암, 췌장암, 신경교종, 뇌의 악성 신경교종, 교모세포종, 난소암, 전립선암 및 PSMA-양성 전립선암으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 암은 비-균일 항원 발현을 가질 수 있다. 암은 조절된 항원 발현을 가질 수 있다. 항원은 표면 항원일 수 있다. 암은 골수종을 포함하지 않을 수 있다. 암은 흑색종을 포함하지 않을 수 있다. 암은 결장암을 포함하지 않을 수 있다. 암은 급성 림프구성 백혈병(ALL)일 수 있다. 암은 재발 ALL일 수 있다. 암은 난치 ALL일 수 있다. 암은 재발, 난치 ALL일 수 있다. 암은 만성 림프성 백혈병(CLL)일 수 있다. 암은 재발 CLL일 수 있다. 암은 난치 CLL일 수 있다. 암은 재발, 난치 CLL일 수 있다.

[0486] 암은 유방암을 포함할 수 있다. 유방암은 삼중 양성유방암(에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체 및 Her2 양성)일 수 있다. 유방암은 삼중 음성 유방암(에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체 및 Her2 음성)일 수 있다. 유방암은 에스트로겐 수용체 양성일 수 있다. 유방암은 에스트로겐 수용체 음성일 수 있다. 유방암은 프로게스테론 수용체 양성일 수 있다. 유방암은 프로게스테론 수용체 음성일 수 있다. 유방암은 Her2 양성 유방암을 포함할 수 있다. 유방암은 저발현 Her2 유방암을 포함할 수 있다. 유방암은 Her2 양성 유방암을 포함할 수 있다. Her2를 발현시키는 세포주는 항원 밀도에 대해 잘 특성구명되었고, 0(<20,000 Her2 항원/세포), 1+(100,000 Her2 항원/세포), 2+(500,000 Her2 항원/세포) 및 3+(>2,000,000 Her2 항원/세포)로서 악성종양으로 분류되는 임상 면역조직화학 특징을 반영한다. 본 발명은 이들 분류의 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 유방암은 Her2 0로서 분류되는 유방암을 포함할 수 있다. 유방암은 Her2 1+로서 분류되는 유방암을 포함할 수 있다. 유방암은 Her2 2+로서 분류되는 유방암을 포함할 수 있다. 유방암은 Her2 3+로서 분류되는 유방암을 포함할 수 있다.

[0487] 질환 또는 병태는 병원성 감염일 수 있다. 병원성 감염은 하나 이상의 병원균에 의해 야기될 수 있다. 일부 예에서, 병원균은 박테리아, 진균, 바이러스 또는 원생동물이다.

[0488] 예시적인 병원균은 보르데텔라(Bordetella), 보렐리아(Borrelia), 브루셀라(Brucella), 캄필로박터(Campylobacter), 클라미디아(Chlamydia), 클라미도필라(Chlamydomphila), 클로스트리듐(Clostridium), 코리네박테륨(Corynebacterium), 엔테로코커스(Enterococcus), 에스케리키아(Escherichia), 프란시셀라(Francisella), 헤모필루스(Haemophilus), 헬리코박터(Helicobacter), 레지오넬라(Legionella), 렙토스피라(Leptospira), 리스테리아(Listeria), 마이코박테륨(Mycobacterium), 마이코플라스마(Mycoplasma), 네이세리아(Neisseria), 슈도모나스(Pseudomonas), 리케차(Rickettsia), 살모넬라(Salmonella), 쉬겔라(Shigella), 스타필로코커스(Staphylococcus), 스트렙토코커스(Streptococcus), 트레포네마(Treponema), 비브리오(Vibrio) 또는 예르시니아(Yersinia)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 경우에, 병원균에 의해 야기되는 질환 또는 병태는 결핵이고, 이중성 샘플은 박테리아 마이코박테륨 투베르쿨로시스(Mycobacterium tuberculosis)로부터 유래된 외래 분자 및 대상체로부터 유래된 분자를 포함한다. 일부 예에서, 질환 또는 병태는 박테리아에 의해 야기되며, 결핵, 스트렙토코커스(Streptococcus) 및 슈도모나스(Pseudomonas)와 같은 박테리아에 의해 야기될 수 있는 폐렴, 쉬겔라(Shigella), 캄필로박터(Campylobacter) 및 살모넬라(Salmonella)와 같은 박테리아에 의해 야기될 수 있는 식품매개 질병, 및 과상풍, 장티푸스, 디프테리아, 매독 및 한센병과 같은 감염이다. 질환 또는 병태는 자연적으로 생기는 박테리아군의 불균형에 의해 야기되는 질의 질환인 박테리아성 질염일 수 있다. 대안적으로, 질환 또는 병태는 박테리아성 수막염, 수막의 박테리아성 염증(예를 들어, 뇌 및 척수를 뒤덮는 보호막)이다. 박테리아에 의해 야기되는 다른 질환 또는 병태는 박테리아성 폐렴, 요로 감염, 박테리아성 위장염, 및 박테리아성 피부 감염을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 박테리아성 피부 감염의 예는 스타필로코커스 아우레우스(Staphylococcus aureus) 또는 스트렙토코커스 피오게네스(Streptococcus pyogenes)에 의해 야기될 수 있는 농가진; 림프행성이 있는 깊은 표피의 스트렙토코커스 박테리아성 감염에 의해 야기될 수 있는 단독; 및 정상 피부 상재균에 의해 또는 외인성 박테리아에 의해 야기될 수 있는 봉와직염을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0489] 병원균은 진균, 예컨대 칸디다(Candida), 아스퍼질루스(Aspergillus), 크립토코커스(Cryptococcus), 히스토플라스마(Histoplasma), 뉴모시스티스(Pneumocystis) 및 스타키보트리스(Stachybotrys)일 수 있다. 진균에 의해 야기되는 질환 또는 병태의 예는 완선, 질염, 백선증 및 무좀을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0490] 병원균은 바이러스일 수 있다. 바이러스의 예는 아데노바이러스, 콕사키바이러스, 엡스타인-바르 바이러스, 간염바이러스(예를 들어, A, B 및 C형 감염), 단순 포진 바이러스(1형 및 2형), 사이토메갈로바이러스, 헤르페스 바이러스, HIV, 인플루엔자 바이러스, 홍역 바이러스, 볼거리 바이러스, 유두종 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스, 폴리오바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 풍진 바이러스 및 대상포진 바이러스를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 바이러스에 의해 야기되는 질환 또는 병태의 예는 감기, 독감, 간염, AIDS, 수두, 풍진, 볼거리, 홍역, 무사마귀 및 회백수염을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0491] 병원균은 원생동물, 예컨대 아칸타모에바(Acanthamoeba)(예를 들어, 아칸타모에바 아스트로닉시스(A. astronyxis), 아칸타모에바 카스텔라니(A. castellanii), 아칸타모에바 쿨베르트소니(A. culbertsoni), 아칸타모에바 해치타이티(A. hatchetti), 아칸타모에바 폴리파가(A. polyphaga), 아칸타모에바 리소데스(A. rhyodes), 아칸타모에바 헤알라이(A. healyi), 아칸타모에바 디비오넨시스(A. divionensis)), 브라키올라(Brachiola)(예를 들어, 브라키올라 콘노리(B. connori), 브라키올라 베시쿨라룸(B. vesicularum)), 크립토스포리디움(Cryptosporidium)(예를 들어, 크립토스포리디움 파븀(C. parvum)), 사이클로스포라(Cyclospora)(예를 들어, 사이클로스포라 사예타넨시스(C. cayetanensis)), 엔세팔리토존(Encephalitozoon)(예를 들어, 엔세팔리토존 쿠니쿨리(E. cuniculi), 엔세팔리토존 헬렘(E. hellem), 엔세팔리토존 인테스티날리스(E. intestinalis)), 엔타모에바(Entamoeba)(예를 들어, 엔타모에바 히스톨리티카(E. histolytica)), 엔테로사이트존(Enterocytozoon)(예를 들어, 엔테로사이트존 비에네우시(E. bienewisi)), 기아르디아(Giardia)(예를 들어, 기아르디아 람블리아(G. lamblia)), 이소스포라(Isospora)(예를 들어, 아이소스포라 벨리(I. belli)), 마이크로스포리디움(Microsporidium)(예를 들어, 마이크로스포리디움 아프리카눔(M. africanum), 마이크로스포리디움 세일로넨시스(M. ceylonensis)), 나에글레리아(Naegleria)(예를 들어, 나에글레리아 포우레리(N. fowleri)), 노세마(Nosema)(예를 들어, 노세마 알게라에(N. algerae), 노세마 오쿨라룸(N. ocularum)), 플레이스토포라(Pleistophora), 트라키플레이스토포라(Trachipleistophora)(예를 들어, 트라키플레이스토포라 안트로포프테라(T. anthropophthera), 트라키플레이스토포라 호미니스(T. hominis)) 및 비타포르마(Vittaforma)(예를 들어, 비타포르마 코르네아에(V. corneae))일 수 있다.

[0492] 질환 또는 병태는 자가면역 질환 또는 자가면역 관련 질환일 수 있다. 자가면역 장애는 신체가 그 자신의 조직을 공격하게 하는 신체 면역계의 기능부전일 수 있다. 자가면역 질환 및 자가면역 관련 질환의 예는 애디슨병,

원형 탈모증, 강직성 척추염, 항인지질 항체 증후군(APS), 자가면역 재생불량성 빈혈, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 간염, 자가면역 심근염, 베체트병, 복강 증후군, 크론병, 피부근육염, 호산구성 근막염, 결정성 홍반, 거대세포 동맥염(측두동맥염), 궂파스처 증후군, 그레이브스병, 하시모토병, 특발성 혈소판 감소성 자반증(ITP), IgA 신장병, 청소년 관절염, 당뇨병, 청소년 당뇨병, 카와사키 증후군, 램베르트-이튼 증후군, 루푸스(SLE), 혼합 결합 조직병(MCTD), 다발성 경화증, 중증 근무력증, 친포창, 결절 다발 동맥염, I, II, 및 III형 자가면역 다선성 증후군, 류마티스성 근통증, 다발성 근염, 건선, 건선성 관절염, 라이터증후군, 재발성 다발 연골염, 류마티스 관절염, 유육종증, 피부경화증, 쇼그렌 증후군, 정자 및 고환 자가면역, 강직인간 증후군, 타카야수 동맥염, 측두동맥염/거대세포 동맥염, 케양성 대장염, 포도막염, 혈관염, 백반증 및 베게너 육아종증을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0493] 질환 또는 병태는 염증성 질환일 수 있다. 염증성 질환의 예는 치조염, 아밀로이드증, 혈관염, 강직성 척추염, 무혈관성 괴사, 바제도병, 벨마비, 율활낭염, 수근관 증후군 증후군, 셸리악병, 담관염, 슬개골연골연화, 만성 활동성 간염, 만성 피로 증후군, 코간 증후군, 선천성 고관절 이형성증, 늑연골염, 크론병, 낭성 섬유증, 드케르뱅 건초염, 당뇨병 관련 관절염, 미만성 특발성 골과골화증 증후군, 원관상 루푸스, 엘러스-단로스 증후군, 가족성 지중해열, 근막염, 결합 조직염/섬유근육통, 오십견, 결절낭종, 거대세포 동맥염, 통풍, 그레이브스병, HIV-관련 류마티스성 질환 증후군, 부갑상선기능항진성 관련 관절염, 감염성 관절염, 염증성 장 증후군/자극성 장 증후군, 청소년 류마티스 관절염, 라임병, 마르판 증후군, 미콜리츠병, 혼합 결합 조직병, 다발성 경화증, 근막동통 증후군, 골관절염, 골연화증, 골다공증 및 피질스테로이드-유발 골다공증, 파제트병, 재발성 류마티즘, 파킨슨병, 플러머병, 류마티스성 근통증, 다발성 근염, 가성통풍, 건선성 관절염, 레이노 현상/증후군, 라이터 증후군, 류마티스열, 류마티스 관절염, 유육종증, 좌골신경통(요부 신경근성병증), 피부경화증, 괴혈병, 겸상 적혈구 관절염, 쇼그렌 증후군, 척추관 협착증, 척추전방전위증, 스틸병, 전신 홍반성 낭창, 타카야수(무맥성) 질환, 건염, 테니스엘보/골프엘보, 갑상선 관련 관절염, 방아쇠 수지, 케양성 대장염, 베게너 육아종증 및 휘플병을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0494] 본 명세서에 개시된 치료방법은 사이토카인 수준에 의해 측정된 바와 같은 표적을 벗어난 활성을 포함할 수 있다. 상기 방법은 다른 CAR-EC 요법과 비교할 때, 사이토카인 수준에 의해 측정된 바와 같은 표적을 벗어난 활성을 감소시킬 수 있다. 상기 방법은 인터페로노 감마 수준에 의해 측정된 바와 같은 표적을 벗어난 활성을 감소시킬 수 있다. 감소될 수 있는 다른 표적을 벗어난 활성은 독성 림프구감소증, 고형 종양 표적의 치명적 세포용해 및 혈액학적 표적에 대한 만성 저감마글로불린혈증을 포함한다. 본 명세서에 개시된 치료방법 및 조성물은 CD19-매개 B 세포 무형성증을 포함하는 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 상기 방법 및 조성물은 CD19-매개 B 세포 무형성증을 최소화할 수 있다. 상기 방법은 장기간 B-세포 무형성증을 회피할 수 있다.

[0495] 본 명세서에 개시된 CAR-EC 플랫폼, 방법 및 조성물은 치료가 필요한 대상체에서 이중성 종양 또는 이중성 혈액 세포 악성종양을 치료하기 위해 사용될 수 있다. "pan-B 세포" 마커 CD20은 B 세포 신생물에 대해 가장 우선하게 표적화된 항원이며, FDA-승인 항체 리툽시맙은 다수의 백혈병 및 림프종의 치료에서 생명 유지에 필수적인 구성성분이다. 그러나, CD20 항원 발현의 조절과 관련된 내성 메커니즘은 상당한 다수의 환자에서 일어난다. CD19 또는 CD20 항원 중 하나 단독에 의한 표적화는 치유 요법제에 불충분하다는 것이 명백하다. 본 명세서에 개시된 방법은 상이한 특이성을 지니는 2 이상의 스위치(예를 들어, 항-CD19 항체 CAR-EC 스위치 및 항-CD20 항체 CAR-EC 스위치)의 구성 및 투여를 제공한다. 본 명세서에 개시된 방법은 상이한 특이성을 지니는 2 이상의 스위치(예를 들어, 항-CD19 항체 CAR-EC 스위치 및 항-CD22 항체 CAR-EC 스위치)의 구성 및 투여를 제공한다. 이중성 종양 또는 이중성 혈액 세포 악성종양은 제1 항체 CAR-EC 스위치 및 제2 항체 CAR-EC 스위치에 의해 치료될 수 있되, CAR-EC 스위치는 2개의 상이한 표적에 결합한다. 하나 이상의 CAR-EC 스위치는 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다.

[0496] CAR-EC 스위치는 하나 이상의 추가적인 치료제로 투여될 수 있다. 하나 이상의 추가적인 치료제는 면역요법, 화학요법 및 스테로이드로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 하나 이상의 추가적인 치료제는 화학요법 약물일 수 있다. 화학요법 약물은 알킬화제, 항대사산물, 화학요법 약물은 알킬화제, 항대사산물, 안트라사이클린, 토포아이스오머라제 저해제, 유사분열 저해제, 피질스테로이드 또는 분화제일 수 있다. 화학요법 약물은 악티노마이신-D, 블레오마이신, 알트레타민, 보르테조미, 부셀판, 카보플라틴, 카페시타빈, 카무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 사이클로포스파마이드, 시타라빈, 다카바진, 다우노루비신, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 에토포사이트, 에스트라무스틴, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오로유라실, 겐시타빈(겐자르(Gemzar)), 하이드록시우레아, 이다루비신, 이포스파마이드, 이리노테칸(캄토사르(Camptosar)), 익사베필론, L-아스파라기나제, 로무스틴, 메클로르에타민, 멜팔란, 6-머캅토피린, 메토트렉세이트, 미토마이신-C, 파클리탁셀

(탁솔(Taxol)), 페메트렉세드, 펜토스타틴, 스트렙토조신, 테모졸로마이드, 테니포사이드, 티오구아닌, 티오테과, 토포테칸(하이캄틴(Hycamtin)), 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 레티노이드, 트레티노인(ATRA 또는 아트랄린(Atraline)(등록상표)), 백사로텐(타르그레틴(Targretin)(등록상표)) 및 삼산화비소(아르세녹스(Arsenox)(등록상표))로부터 선택될 수 있다. 화학요법은 연하를 위한 알약으로서, 근육 또는 지방 조직 내로의 주사로서, 정맥내, 국소 또는 체강 내로 직접 투여될 수 있다.

[0497] 하나 이상의 추가적인 치료제는 혈관형성 저해제를 포함할 수 있다. 혈관형성 저해제는 베바시주맙, 이트라코나졸, 카복시아미도트라이아졸, TNP-470, CM101, IFN 알파, IL-12, 혈소판 인자 4, 수라민, SU5416, 트롬보스폰딘, VEGFR 길항제, 헤파린을 지니는 혈관생성억제 스테로이드, CAR-ECilage-유래 혈관형성 저해 인자, 기질 금속 단백질 분해효소 저해제, 엔지오스타틴, 엔도스타틴, 소라페닙, 수니티닙, 파조파닙, 에베롤리무스, 2-메톡시에스트라다이올, 테코갈란, 테트라티오몰리브데이트, 탈리도마이드, 프롤락틴, $\alpha\beta3$ 저해제, 리노마이드, 타스퀴니모드, 가용성 VEGFR-1, 가용성 NRP-1, 엔지오포이에틴 2, 바소스타틴, 칼레티쿨린, TIMP, CDAI, Meth-1, Meth-2, 인터페론-알파, 인터페론-베타, 인터페론-감마, CXCL10, IL-4, IL-12, IL-18, 프로트롬빈, 항트롬빈 III 단편, 프롤락틴, VEGI, SPARC, 오스테오펀틴, 마스핀, 칸스타틴, 프롤리페린-관련 단백질 및 레스틴으로부터 선택될 수 있다.

[0498] 하나 이상의 추가적인 치료제는 호르몬 요법을 포함할 수 있다. 호르몬 요법은 항-에스트로겐(예를 들어 풀베스트란트(파솔로렉스(Faslodex)(등록상표)), 타목시펜, 토레미펜(파레스톤(Fareston)(등록상표))); 아로마타제 저해제(예를 들어, 아나스트로졸(아리미덱스(Arimidex)(등록상표)), 엑세메스탄(아로마신(Aromasin)(등록상표)), 레트로졸(페마라(Femara)(등록상표))); 프로게스틴(예를 들어, 메게스트롤 아세테이트(메가세(Megace)(등록상표))); 에스트로겐; 항-안드로겐(예를 들어, 비칼루타마이드(카소덱스(Casodex)(등록상표)), 플루타마이드(유렉신(Eulexin)(등록상표)), 닐루타마이드(닐란드론(Nilandron)(등록상표))); 성선자극호르몬-방출 호르몬(GnRH) 또는 황체형성 호르몬-방출 호르몬(LHRH) 효현제 또는 유사체(예를 들어, 레우프롤라이드(푸프론(Lupron)(등록상표)), 고세렐린(졸라덱스(Zoladex)(등록상표)))로부터 선택될 수 있다.

[0499] 하나 이상의 추가적인 치료제는 스테로이드를 포함할 수 있다. 스테로이드는 피질스테로이드일 수 있다. 스테로이드는 코티솔 또는 이들의 유도체일 수 있다. 스테로이드는 프레드니손, 메틸프레드니솔론(솔루메드론(Solumedrol)(등록상표)) 또는 데게사메타손으로부터 선택될 수 있다.

[0500] CAR-EC 스위치는 하나 이상의 추가적인 요법과 함께 투여될 수 있다. 하나 이상의 추가적인 요법은 레이저 요법을 포함할 수 있다. 하나 이상의 추가적인 요법은 방사선 요법을 포함할 수 있다. 하나 이상의 추가적인 요법은 수술을 포함할 수 있다.

[0501] **CAR-EC 조절제**

[0502] 일부 예에서, 대상체로부터 불활성 키메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC)를 제거하거나 또는 CAR-EC에 의해 키메라 항원 수용체(CAR)의 발현을 하향조절하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, CAR-EC는 대상체로부터 면역 반응을 유발할 수 있고, 면역 반응을 제거하기 위해 CAR의 발현을 하향조절하는 것이 바람직할 수 있다. 대안적으로, CAR-EC의 세포사를 촉발하는 것이 바람직할 수 있다. 본 명세서에서 대상체에서 CAR-EC를 조절하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 CAR-EC 조절제를 투여하는 단계를 포함한다. CAR-EC를 활성화시키고 표적에 대해 CAR-EC의 활성을 보내는 본 명세서에 개시된 스위치와 달리, CAR-EC 조절제는 CAR의 발현의 하향 조절을 유도하거나 또는 CAR-EC의 프로그래밍된 세포사를 유도하도록 CAR-EC 상에서 표면 분자와 상호작용할 수 있다. CAR-EC는 CAR를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. CAR의 발현은 프로모터에 의해 제어될 수 있다. 프로모터는 조절가능한 프로모터일 수 있다. 예를 들어, CAR의 발현은 Tet 프로모터에 의해 제어될 수 있다. 테트라사이클린 또는 이들의 유도체(예를 들어, 독시사이클린)이 없을 때, CAR-EC는 CAR을 발현시킬 수 있다. 테트라사이클린 또는 이의 유도체의 존재 하에, CAR의 발현은 저해된다. 따라서, CAR-EC 조절제는 CAR의 발현을 저해하는 분자(예를 들어, 테트라사이클린, 독시사이클린)를 포함할 수 있다. CAR의 발현은 키메라 조절가능 시스템에 의해 제어될 수 있다. CAR-EC 조절제는 CAR을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 내로 공학처리된 특이적 서열과 상호작용할 수 있는 전사활성제를 포함할 수 있다. 키메라 시스템은 테트라사이클린, 프로게스테론 길항제 RU486, 곤충 호르몬 엑디손, 또는 라파마이신(FK506)에 의해 조절될 수 있다. 이들 약물 또는 호르몬(또는 그들의 유사체)는 천연 또는 돌연변이체 리간드 결합 도메인 및 고유한 또는 외부의 DNA 결합 및 전사 활성화 도메인으로 구성된 조절제 트랜스활성체 상에서 작용할 수 있다. (문헌[Agha-Mohammadi and Lotze, Regulatable systems: applications in gene therapy and replicating viruses, *J Clin Invest.*, 105(9):1177-1183,

2000], 그의 전문이 참고로 포함됨).

- [0503] CAR-EC 조절제는 CAR-EC의 CAR과 상호작용하는 분자를 포함할 수 있다. CAR-EC 조절제는 CAR-EC의 CAR에 대해 CAR-EC 스위치와 경쟁할 수 있다. CAR-EC 조절제는 소분자를 포함할 수 있다. CAR-EC 조절제는 펩타이드를 포함할 수 있다. 펩타이드는 항체 또는 항체 단편일 수 있다.
- [0504] CAR-EC 조절제는 약물 또는 독소를 추가로 포함할 수 있다. 약물 또는 독소는 CAR-EC의 CAR과 상호작용하는 CAR-EC 조절제의 일부에 대해 컨주게이팅될 수 있다. 약물 또는 독소는 메타신(예를 들어 DM1, DM4), 모노메틸아우리스타틴 E, 모노메틸아우리스타틴 F, Ki-4.dgA, 돌라스타틴 10, 칼리키아마이신, SN-38, 듀오카르마이신, 이리노테칸, 리신, 사포린, 겔로닌, 자리공 항바이러스 단백질, 슈도모나스 아에루기노사 엑소톡신 A 또는 디프테리아 독소로부터 선택될 수 있다. 독소는 독, 박테리아성 독소(예를 들어, 과상풍, 디프테리아을 야기하는 박테리아성 독소), 식물 독소 또는 동물 독소를 포함할 수 있다. 독소는 뱀의 독일 수 있다. 독소는 빈블라스틴을 포함할 수 있다. 독소는 아우리스타틴을 포함할 수 있다. 독소는 리포좀막-코팅 소포에 함유될 수 있다. 항체는 리포좀 막-코팅 소포에 부착될 수 있다.
- [0505] 도 17A 내지 도 17C는 예시적인 CAR 조절제-CAR-EC 상호작용의 개략도를 나타낸다. 도 17A에서 나타내는 바와 같이, 키메라 항원 수용체 효과기 세포(CAR-EC)(1701)는 키메라 항원 수용체(1704) 및 공자극 분자(1720)를 포함할 수 있다. CAR(1704)은 외부 도메인(1715), 막관통 도메인(1710) 및 내부 도메인(1705)을 포함할 수 있다. CAR-EC 조절제(1725)는 CAR(1704)의 외부 도메인(1715)과 상호작용할 수 있다. CAR-EC 조절제(1725)의 CAR(1704)에 대한 부착은 CAR-EC의 세포자멸사를 유도할 수 있다. CAR-EC 조절제(1725)의 CAR(1704)에 대한 부착은 CAR-EC의 활성화-유도 세포사를 유도할 수 있다. CAR-EC 조절제(1725)의 CAR(1704)에 대한 부착은 CAR-EC의 자가소화작용을 유도할 수 있다. CAR-EC 조절제(1725)의 CAR(1704)에 대한 부착은 CAR의 하향조절을 유도할 수 있다. CAR-EC 조절제(1725)의 CAR(1704)에 대한 부착은 CAR-EC 스위치가 CAR에 부착되는 것을 방지할 수 있다.
- [0506] 도 17B에 나타내는 바와 같이, 키메라 항원 수용체 효과기 세포(CAR-EC)(1730)는 키메라 항원 수용체(CAR)(1731), 공자극 분자(1750) 및 표면 분자(1755)를 포함할 수 있다. CAR(1731)은 외부 도메인(1745), 막관통 도메인(1740) 및 내부 도메인(1735)을 포함할 수 있다. CAR-EC 조절제(1760)는 CAR(1731)의 외부 도메인(1715)과 상호작용하는 제1 단부(1765) 및 CAR-EC 상에서 표면 분자(1755)와 상호작용하는 제2 단부(1770)를 포함할 수 있다. CAR(1731)에 대한 CAR-EC 조절제(1760)의 한 단부의 부착 및 CAR-EC(1730)의 표면 분자(1755)는 CAR-EC의 세포자멸사를 유도할 수 있다. CAR(1731)에 대한 CAR-EC 조절제(1760)의 한 단부의 부착 및 CAR-EC(1730)의 표면 분자(1755)는 CAR-EC의 활성화-유도 세포사를 유도할 수 있다. CAR(1731)에 대한 CAR-EC 조절제(1760)의 한 단부의 부착 및 CAR-EC(1730)의 표면 분자(1755)는 CAR-EC의 자가소화작용을 유도할 수 있다. CAR(1731)에 대한 CAR-EC 조절제(1760)의 한 단부의 부착 및 CAR-EC(1730)의 표면 분자(1755)는 CAR의 하향 조절을 유도할 수 있다. CAR(1731)에 대한 CAR-EC 조절제(1765)의 한 단부의 부착은 CAR-EC 스위치가 CAR에 부착되는 것을 방지할 수 있다.
- [0507] 도 17C에서 나타낸 바와 같이, 키메라 항원 수용체 효과기 세포(CAR-EC) (1775)는 키메라 항원 수용체(1774) 및 공자극 분자(1779)를 포함할 수 있다. CAR(1774)은 외부 도메인(1778), 막관통 도메인(1777) 및 내부 도메인(1776)을 포함할 수 있다. CAR-EC 조절제(1780)는 효과기 세포 상에서 CAR(1774)의 외부 도메인(1778)과 상호작용하는 제1 영역(1781)을 포함할 수 있다. CAR-EC 조절제(1780)는 다른 세포(1790) 상에서 표면 분자(1791)와 상호작용하는 제2 영역(1782)을 추가로 포함할 수 있다. 세포(1790)는 CAR-EC와 상호작용할 수 있는 사이토카인 또는 다른 분자를 분비할 수 있다. 사이토카인 또는 다른 분자의 CAR-EC와의 상호작용은 CAR-EC의 세포자멸사를 유도할 수 있다. 사이토카인 또는 다른 분자의 CAR-EC와의 상호작용은 CAR-EC의 활성화-유도 세포사를 유도할 수 있다. 사이토카인 또는 다른 분자의 CAR-EC와의 상호작용은 CAR-EC의 자가소화작용을 유도할 수 있다. 사이토카인 또는 다른 분자의 CAR-EC와의 상호작용은 CAR의 하향조절을 유도할 수 있다. CAR(1774)에 대한 CAR-EC 조절제(1781)의 한 단부의 부착은 CAR-EC 스위치가 CAR에 부착되는 것을 방지할 수 있다.
- [0508] CAR-EC는 CAR-EC 조절제와 상호작용할 수 있는 표면 분자를 발현시키도록 변형된 효과기 세포를 포함할 수 있다. CAR-EC 상에서 표면 분자는 바이러스 단백질 또는 이의 단편일 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 효과기 세포는 세포 표면 마커가 아닌 바이러스 단백질 또는 이의 단편을 발현시킨다. 바이러스 단백질 또는 이의 단편을 발현시키는 효과기 세포는 약물에 의해 표적화될 수 있다. 여기서 효과기 세포는 바이러스 단백질 또는 이의 단편을 포함하며, 약물은 아바카비어, 아사이클로비어, 아데포비어, 아만타딘, 암프레나비어, 암플리젠, 아르비돌, 아타자나비어, 아트리플라, 발라비어, 보세프레비레테트, 시도포비어, 콤비비어, 다루나비어, 텔라비

르딘, 디다노신, 도코사놀, 에독수딘, 에파비렌즈, 엠트리시타빈, 엔푸비르타이드, 엔테카비어, 유입 저해제, 팜시클로비어, 고정된 용량 조합 항레트로바이러스 약물, 포미비르센, 포삼프레나비어, 포스카르넷, 포스포넷, 융합 저해제, 간시클로비어, 이바시타빈, 이뮤노비어, 이독수리딘, 이미퀴모드, 인디나비어, 이노신, 인테그라제 저해제, 인터페론 III형, 인터페론 II형, 인터페론 I형, 인터페론, 라미부딘, 로피나비어, 로비리데, 마라비록, 모록시딘, 메티사존, 벨피나비어, 네비이라핀, 넥사비어, 뉴클레오사이드, 유사체, 오셀타미비어, 페그인테페론알파-2a, 페시클로비어, 페라미비어, 플레코나닐, 포도필로독신, 프로테아제 인히비터, 랄테그라비어, 역전사효소 저해제, 리바비린, 리만타딘, 리토나비어, 피라미딘, 사퀴나비어, 소포스부비어, 스타부딘, 상승적 증강제 레트로바이러스 약물, 티트리 오일, 텔라프레비어, 테노포비어, 테노포비어 디소프록실, 티프라나비어, 트리플루리딘, 트리지비어, 트로만타딘, 트루바다, 발락시클로비어, 비크리비록, 비다라빈, 비라미딘, 자시타빈, 자나미비어 또는 지도부딘을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다. 약물은 간시클로비어일 수 있다. 약물은 아사이클로비어일 수 있다.

[0509] **약제학적 조성물**

[0510] 본 명세서에 개시된 스위치, 스위치 중간체 및 CAR-EC는 하나 이상의 조성물의 제형에서 사용될 수 있다. 조성물은 약제학적 조성물일 수 있다. 하나 이상의 스위치, 스위치 중간체 및/또는 CAR-EC를 포함하는 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 염, 부형제 또는 비히클을 추가로 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 염, 부형제 또는 비히클은 담체, 부형제, 희석제, 항산화제, 보존제, 착색제, 향미제 및 희석제, 유화제, 현탁제, 용매, 충전제, 벌크화제, 완충제, 전달 비히클, 등장제, 공용매, 습윤제, 복합화제, 완충제, 향균제 및 계면활성제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 중성 완충 식염수 또는 혈청 알부민과 혼합된 식염수는 예시적인 적절한 담체이다.

[0511] 조성물은 항산화제, 예컨대 아스코브산; 저분자량 폴리펩타이드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 알기닌 또는 라이신; 단당류, 이당류, 및 글루코스, 만노스 또는 텍스트린을 비롯한 기타 탄수화물; 킬레이트제, 예컨대 EDTA; 당 알코올, 예컨대 만니톨 또는 솔비톨; 염-형성 반대이온, 예컨대 나트륨; 및/또는 비이온성 계면활성제, 예컨대 트윈(Tween), 플루로닉스(pluronic) 또는 폴리에틸렌 글라이콜(PEG)을 포함할 수 있다. 또한 예로서, 적합한 등장 증진제는 알칼리 금속 할로겐화물(바람직하게는 염화나트륨 또는 염화칼륨), 만니톨, 솔비톨 등을 포함한다. 적합한 보존제는 염화벤즈알코늄, 티메로살, 벤에틸 알코올, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로르헥시딘, 솔보산 등을 포함한다. 과산화수소는 또한 보존제로서 사용될 수 있다. 적합한 공용매는 글리세린, 프로필렌 글리콜 및 PEG를 포함한다. 적합한 복합화제는 카페인, 폴리비닐피롤리돈, 베타-사이클로덱스트린 또는 하이드록시-프로필-베타-사이클로덱스트린을 포함한다. 적합한 계면활성제 또는 습윤제는 솔비탄 에스터, 폴리솔베이트, 예컨대 폴리솔베이트 80, 트로메타민, 레시틴, 콜레스테롤, 킬록사팔 등을 포함한다. 완충제는 전통적인 완충제, 예컨대 아세트산염, 붕산염, 시트르산염, 인산염, 중탄산염 또는 트리스-HCl일 수 있다. 아세트산염 완충제는 약 pH 4 내지 5.5일 수 있고, 트리스 완충제는 약 pH 7 내지 8.5일 수 있다. 추가적인 약제학적 작용제는 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, A. R. Gennaro, ed., Mack Publishing Company, 1990]에서 제시된다.

[0512] 조성물은 액체 형태, 동결건조 형태 또는 냉동-건조 형태일 수 있다. 조성물은 하나 이상의 동결보호제, 부형제, 계면활성제, 고분자량 구조적 첨가제 및/또는 벌크화제를 포함할 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제 6,685,940호, 제6,566,329호 및 제6,372,716호 참조). 일 실시형태에서, 수크로스, 락토스 또는 트레할로스와 같은 비환원당인 동결보호제가 포함된다. 동결보호제의 양은 일반적으로 재구성 시, 얻어진 제형이 고장성 또는 약간 고장성 제형이 또한 적합할 수 있다고 해도, 등장성일 수 있도록 포함된다. 추가로, 동결보호제의 양은 동결건조 시 허용가능하지 않은 양의 단백질의 분해 및/또는 응집을 방지하기에 충분하여야 한다. 사전 동결건조된 제형에서 당(예를 들어, 수크로스, 락토스, 트레할로스)에 대한 예시적인 동결보호제는 약 10mM 내지 약 400mM이다. 다른 실시형태에서, 계면활성제는, 예를 들어, 비이온성 계면활성제 및 이온성 계면활성제, 예컨대 폴리솔베이트(예를 들어, 폴리솔베이트 20, 폴리솔베이트 80); 폴록사머(예를 들어, 폴록사머 188); 폴리에틸렌 글리콜 페닐 에터(예를 들어, 트리톤); 도데실황산나트륨(SDS); 라우릴황산나트륨; 나트륨 옥틸 글리코사이드; 라우릴-, 미리스틸-, 리놀레일- 또는 스테아릴-설포베타인; 라우릴-, 미리스틸-, 리놀레일- 또는 스테아릴-사르코신; 리놀레일, 미리스틸- 또는 세틸-베타인; 라우로아미도프로필-, 코카미도프로필-, 리놀레아미도프로필-, 미리스타미도프로필-, 팔미도프로필-, 또는 아이소스테아르아미도프로필-베타인(예를 들어, 라우로아미도프로필); 미리스타미도프로필-, 팔미도프로필-, 또는 아이소스테아르아미도프로필-다이메틸아민; 나트륨 메틸코코일-, 또는 2나트륨 메틸 오페일-타우레이트; 및 모나쿠아트(MONAQUAT)(상표명)가 포함된다. 시리즈(Mona

Industries, Inc., Paterson, N.J.), 폴리에틸 글리콜, 폴리프로필 글리콜, 및 에틸렌 및 프로필렌 글라이콜의 공중합체(예를 들어, 플루로닉스(Pluronic), PF68 등). 사전 동결건조된 제형에 존재할 수 있는 계면활성제의 예시적 양은 약 0.001 내지 0.5%이다. 고분자량 구조적 첨가제(예를 들어, 충전제, 결합제)는, 예를 들어, 아카시아, 알부민, 알긴산, 인산칼슘(2염기성), 셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 하이드록시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 텍스트린, 텍스트레이트, 수크로스, 타일로스, 전호화 전분, 황산칼슘, 아밀로스, 글리신, 벤토나이트, 말토스, 솔비톨, 에틸셀룰로스, 인산수소이 나트륨, 인산나트륨, 파이로아황산나트륨, 폴리비닐 알코올, 젤라틴, 글루코스, 구아검, 액체 글루코스, 압축성 당, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 말토텍스트린, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리메타아크릴레이트, 포비돈, 알긴산나트륨, 트래거캔스 미정질 셀룰로스, 전분 및 제인을 포함할 수 있다. 고분자량 구조적 첨가제의 예시적 농도는 0.1중량% 내지 10중량%이다. 다른 실시형태에서, 벌크화제(예를 들어, 만니톨, 글리신)이 포함될 수 있다.

[0513] 조성물은 비경구 투여에 적합할 수 있다. 예시적인 조성물은 당업자에게 이용가능한 임의의 경로, 예컨대 동맥내, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 대뇌내(뇌실내), 뇌혈관내, 근육내, 안구내, 동맥내 또는 병변내 경로에 의해 동물 내로 주사 또는 주입에 적합하다. 비경구 제형은 전형적으로 선택적으로 약제학적으로 허용가능한 보존제를 함유하는 멸균, 무발열원, 등장성 수용액일 수 있다.

[0514] 비수성 용매의 예는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일, 및 주사용 유기에스터, 예컨대 에틸 올레이트이다. 수성 담체는 물, 알코올/수용액, 식염수 및 완충 매질을 포함하는 에멀전 또는 현탁액을 포함한다. 비경구 비히클은 염화나트륨 용액, 링거 텍스트로스, 텍스트로스 및 염화나트륨, 젯산 링거 또는 고정유를 포함한다. 정맥내 비히클은 유체 및 영양분 보충제, 전해질 보충제, 예컨대 링거 텍스트로스에 기반한 것 등을 포함한다. 또한, 예를 들어 항미생물제, 항산화제, 킬레이트제, 비활성 기체 등과 같은 보존제 및 다른 첨가제가 존재할 수 있다. 일반적으로, 전문가 참고로서 포함되는 문헌[Remington's Pharmaceutical Science, 16th Ed., Mack Eds., 1980]을 참조한다.

[0515] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 생성물의 국소 농도(예를 들어, 볼루스, 데포 효과) 및/또는 특정 국소 환경에서 증가된 안정성 또는 반감기를 제공하는 방식으로 제어 또는 지속된 전달을 위해 제형화될 수 있다. 조성물은 CAR-EC 스위치, 폴리펩타이드, 핵산 또는 본 명세서에 개시된 벡터 with 중합체 화합물, 예컨대 폴리락트산, 폴리글리콜산 등의 미립자 제제뿐만 아니라 활성제의 제어 또는 지속 방출을 제공하고, 이어서 데포 주사로서 전달될 수 있는 작용제, 예컨대 생분해성 기질, 주사용 마이크로스피어, 마이크로캡슐 입자, 마이크로캡슐, 생분해성 입자 비드, 리포솜 및 이식가능한 전달 장치를 지니는 CAR-EC 스위치, 폴리펩타이드, 핵산 또는 본 명세서에 개시된 벡터의 제형을 포함할 수 있다. 이러한 지속- 또는 제어된-전달 수단을 제형화하기 위한 기법은 공지되어 있으며, 다양한 중합체가 약물의 지속적 방출 및 전달을 위해 개발되고 사용되었다. 이러한 중합체는 전형적으로는 생분해성 및 생체적합성이다. 온도 또는 pH 민감성 특성을 이용한 거울상체 중합체 또는 폴리펩타이드 세그먼트 및 하이드로겔의 복합체화에 의해 형성된 것을 포함하는 중합체 하이드로겔은 생활성 단백질 작용제(예를 들어, 상당히 긴 CDR3를 포함하는 항체)를 트래핑함 있어서 수반되는 약한 그리고 수성의 조건 때문에 약물 데포 효과를 제공하는데 바람직할 수 있다. 예를 들어, 제WO 93/15722호에서 약제학적 조성물의 전달을 위한 제어 방출 다공성 중합체 마이크로입자의 설명을 참고한다. 이 목적을 위한 적합한 물질은 폴리락타이드(예를 들어, 미국 특허 제3,773,919호 참조), 폴리-(a-하이드록시카복실산)의 중합체, 예컨대 폴리-D(-)-3-하이드록시뷰티르산 (EP 133,988A), L-글루탐산 및 감마 에틸-L-글루타메이트의 공중합체(Sidman et al., Bio중합체, 22: 547-556 (1983)), 폴리(2-하이드록시에틸-메트아크릴레이트)(Langer et al., J. Biomed. Mater. Res., 15: 167-277 (1981), 및 Langer, Chem. Tech., 12: 98-105 (1982)), 에틸렌 비닐 아세테이트, 또는 폴리-D(-)-3-하이드록시뷰티르산을 포함한다. 다른 생분해성 중합체는 폴리(락톤), 폴리(아세탈), 폴리(오쏘에스터) 및 폴리(오쏘카보네이트)를 포함한다. 지속 방출 조성물은 또한 당업계에 공지된 임의의 몇몇 방법에 의해 제조될 수 있는 리포솜을 포함할 수 있다(예를 들어, 문헌[Eppstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82: 3688-92 (1985)] 참조). 담체 그 자체 또는 그의 분해 생성물은 표적 조직에서 비독성이어야 하며, 상태를 추가로 악화시키지 않아야 한다. 이는 표적 장애의 동물 모델에서 임상적 선별에 의해, 또는 이러한 모델이 이용가능하지 않다면 정상 동물에서 결정될 수 있다. 지속 방출을 위한 재조합 단백질의 마이크로캡슐화는 인간 성장 호르몬(rhGH), 인터페론-(rhIFN-), 인터류킨-2 및 MN rgp120에 의해 성공적으로 수행될 수 있다. Johnson et al., Nat. Med., 2:795-799 (1996); Yasuda, Biomed. Ther., 27:1221-1223 (1993); Hora et al., Bio/Technology, 8:755-758 (1990); Cleland, "Design and Production of Single Immunization Vaccines Using Polylactide Polyglycolide Microsphere Systems," in Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach, Powell and Newman, eds, (Plenum Press: New York, 1995), pp. 439-462; 제WO 97/03692호, 제WO

96/40072호, WO 96/07399호; 미국 특허 제5,654,010호. 이들 단백질의 지속 방출 제형은 그의 생체적합성 및 넓은 범위의 생분해성 특성에 기인하여 폴리-락트-코글리콜산(PLGA) 중합체를 이용하여 개발되었다. PLGA, 락트산 및 글리콜산의 분해 생성물은 인간 신체 내에서 빠르게 클리어런스될 수 있다. 게다가, 이 중합체의 분해능력은 그의 분자량 및 조성에 따를 수 있다. 문헌[Lewis, "Controlled release of bioactive agents from lactide/glycolide polymer," in: M. Chasin and R. Langer (Eds.), *Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems* (Marcel Dekker: New York, 1990), pp. 1-41]. 지속 방출 조성물의 추가적인 예는, 예를 들어, EP 58,481A호, 미국 특허 제3,887,699호, EP 158,277A호, 캐나다 특허 제1176565호, 문헌[U. Sidman *et al.*, *Biopolymers* 22, 547 [1983], R. Langer *et al.*, *Chem. Tech.* 12, 98 [1982], Sinha *et al.*, *J. Control. Release* 90, 261 [2003], Zhu *et al.*, *Nat. Biotechnol.* 18, 24 [2000], 및 Dai *et al.*, *Colloids Surf B Biointerfaces* 41, 117 [2005]]을 포함한다.

[0516] 생접착성 중합체는 또한 본 개시내용에서 또는 본 개시내용의 조성물과 함께 사용을 위해 고려된다. 생접착체는 장기간의 시간 기간 동안 생물학적 기질에 접착될 수 있는 합성 및 자연적으로 생기는 물질이다. 예를 들어, 카보폴 및 폴리카보폴은 둘 다 폴리(아크릴산)의 합성 가교 유도체이다. 자연적으로 생기는 물질에 기반한 생접착성 전달 시스템은, 예를 들어 하이알루로난으로서도 알려진 하이알루론산을 포함한다. 하이알루론산은 D-글루쿠론산 및 N-아세틸-D-글루코사민의 잔기로 이루어진 자연적으로 생기는 뮤코다당류이다. 하이알루론산은 결합조직에서만뿐만 아니라 혈액 내 그리고 눈의 유체 및 안방수 내를 포함하는, 척추동물의 세포밖 조직 기질에서 발견된다. 하이알루론산의 에스테르화된 유도체는 생체적합성 및 생분해성인 전달에서 사용을 위해 마이크로스피어를 생성하기 위해 사용되었다(예를 들어, 문헌[Cortivo *et al.*, *Biomaterials* (1991) 12:727-730; 유럽 특허 제517,565호; 제WO 96/29998호; Illum *et al.*, *J. Controlled Rel.* (1994) 29:133-141] 참조).

[0517] 생분해성과 비-생분해성 중합체 기질은 둘 다 본 개시내용의 조성물을 전달하기 위해 사용될 수 있고, 이러한 중합체 기질은 천연 또는 합성 중합체를 포함할 수 있다. 생분해성 기질이 바람직하다. 방출이 일어나는 시간 기간은 중합체의 선택에 기반한다. 전형적으로, 몇 시간 내지 3-12개월의 범위에 있는 기간에 따른 방출이 가장 바람직하다. 생분해성 전달 시스템을 형성하기 위해 사용될 수 있는 예시적인 합성 중합체는 락트산 및 글리콜산의 중합체, 폴리아마이드, 폴리카보네이트, 폴리알킬렌, 폴리알킬렌 글리콜, 폴리알킬렌 옥사이드, 폴리알킬렌 테레프탈레이트, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 에터, 폴리비닐 에스터, 폴리-비닐 할로겐화물, 폴리비닐피롤리돈, 폴리글리콜라이드, 폴리실록산, 폴리무수물, 폴리우레탄 및 이들의 공중합체, 폴리(부트산), 폴리(발레르산), 알킬 셀룰로스, 하이드록시알킬 셀룰로스, 셀룰로스 에터, 셀룰로스 에스터, 나이트로 셀룰로스, 아크릴산 및 메트아크릴산 에스터의 중합체, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 하이드록시부틸 메틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세트산염, 셀룰로스 프로피온산염, 셀룰로스 아세테이트 뷰티레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 카복실에틸 셀룰로스, 셀룰로스 트리아세테이트, 셀룰로스 설페이트 나트륨염, 폴리(메틸 메트아크릴레이트), 폴리(에틸 메트아크릴레이트), 폴리(부틸메트아크릴레이트), 폴리(아이소부틸 메트아크릴레이트), 폴리(헥실메트아크릴레이트), 폴리(아이소데실 메트아크릴레이트), 폴리(라우릴 메트아크릴레이트), 폴리(페닐 메트아크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(아이소프로필 아크릴레이트), 폴리(아이소부틸 아크릴레이트), 폴리(옥타데실 아크릴레이트), 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리(에틸렌 옥사이드), 폴리(에틸렌 테레프탈레이트), 폴리(비닐 알코올), 폴리비닐 아세테이트, 염화폴리 비닐, 폴리스타이렌 및 폴리비닐피롤리돈의 중합체를 포함한다. 예시적인 천연 중합체는 텍스트란 및 셀룰로스, 콜라겐, 화학물질, 이의 유도체(화학적 기의 치환, 첨가, 예를 들어, 알킬, 알킬렌, 하이드록실화, 산화 및 당업자에 의해 일상적으로 이루어지는 다른 변형), 알부민 및 다른 친수성 단백질, 제인 및 다른 프롤라민 및 소수성 단백질, 공중합체 및 이들의 혼합물을 포함한다. 일반적으로, 이들 물질은 효소적 가수분해 또는 생체내에서 물에 대한 노출에 의해, 표면 또는 벌크 부식에 의해 분해된다. 중합체는 선택적으로 수 중에서 그의 중량의 약 90%까지를 흡수하고, 추가로 선택적으로 다가 이온 또는 다른 중합체와 가교되는 하이드로겔의 형태이다(예를 들어, 제WO 04/009664호, 제WO 05/087201호, Sawhney, *et al.*, *Macromolecules*, 1993, 26, 581-587 참조).

[0518] 전달은 또한 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스터 및 지방산 또는 중성 지방, 예컨대 모노-다이-및 트라이-글리세라이드; 하이드로겔 방출 시스템; 실라스틱 시스템; 펩타이드 기반 시스템; 왁스 코팅; 통상적인 결합제 및 부형제를 이용하는 압축 정제; 부분적으로 융합된 이식물 등과 같은 스테롤을 포함하는 지질인 비-중합체 시스템을 포함한다. 특이적 실시예는 (a) 생성물이 미국 특허 제4,452,775호, 제4,675,189호 및 제5,736,152호에 기재된 것과 같은 기질 내에서의 형태에 함유된 부식 시스템 및 (b) 생성물이 미국 특허 제3,854,480호, 제5,133,974호 및 제5,407,686호에 기재된 바와 같은 중합체로부터 제어된 속도로 침투하는 확산 시스템을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 생성물을 함유하는 리포솜은, 예를 들어(DE 3,218,121; Epstein *et al.*, *Proc. Natl. Acad.*

Sci. USA, 82: 3688-3692 (1985); Hwang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 4030-4034 (1980); 유럽 특허 제52,322호; 유럽 특허 제36,676호; 유럽 특허 제88,046호; 유럽 특허 제143,949호; 유럽 특허 제142,641호; 일본 특허 제83-118008호; 미국 특허 제4,485,045호 및 제4,544,545호; 및 유럽 특허 제102,324호)와 같은 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0519] 대안적으로 또는 추가적으로, 조성물은 본 명세서에 개시된 CAR-EC 스위치가 흡수 또는 캡슐화된 막, 스펀지 또는 다른 적절한 물질의 영향받은 면적 내로 이식을 통해 국소적으로 투여될 수 있다. 이식 장치가 사용되는 경우, 장치는 임의의 적합한 조직 또는 기관 내로 이식될 수 있고, 본 명세서에 개시된 CAR-EC 스위치, 핵산 또는 벡터의 전달은 볼루스를 통한, 또는 연속적 투여를 통한 또는 연속적 주입을 이용하는 카테터를 통한 장치를 통해 직접적일 수 있다.

[0520] 본 명세서에 개시된 CAR-EC 스위치를 포함하는 약제학적 조성물은 흡입, 예를 들어 건조 분말로서 제형화될 수 있다. 흡입 용액은 또한 에어로졸 전달을 위한 액화 추진제로 제형화될 수 있다. 또 다른 제형에서, 용액은 네블라이징될 수 있다. 폐 투여를 위한 추가적인 약제학적 조성물은, 예를 들어, 화학적으로 변형된 단백질의 폐 전달을 개시하는 제WO 94/20069호에 기재된 것을 포함한다. 폐 전달을 위해, 입자 크기는 원위의 폐에 대한 전달에 적합하여야 한다. 예를 들어, 입자 크기는 1 μ m 내지 5 μ m일 수 있지만; 그러나, 예를 들어, 각각의 입자가 상당히 다공성이라면, 더 큰 입자가 사용될 수 있다.

[0521] 본 명세서에 개시된 CAR-EC 스위치를 함유하는 특정 제형은 경구로 투여될 수 있다. 본 방식으로 투여되는 제형은 정제 및 캡슐과 같은 고체 제형의 조제에서 관습적으로 사용되는 담체와 함께 또는 담체 없이 제형화될 수 있다. 예를 들어, 캡슐은 생체이용가능성이 최대화되고, 사전-전신성 분해가 최소화될 때 위장관 내 지점에서 제형의 활성 부분을 방출하도록 설계될 수 있다. 추가적인 작용제는 선택적 결합제의 흡수를 용이하게 하기 위해 포함될 수 있다. 희석제, 향미제, 저융점 왁스, 식물성 오일, 윤활제, 현탁제, 정제 붕해제 및 결합제가 또한 사용될 수 있다.

[0522] 다른 제제는 정제의 제조에 적합한 비 독성 부형제와의 혼합물로 본 명세서에 개시된 CAR-EC 스위치의 효과적인 양을 수반할 수 있다. 멸균수 또는 다른 적절한 비히클 중에서 정제를 용해시킴으로써, 용액은 단위 용량 형태로 제조될 수 있다. 적합한 부형제는 비활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨 또는 중탄산나트륨, 락토스 또는 인산칼슘; 또는 결합제, 예컨대 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 또는 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 탈크를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0523] 적합한 및/또는 바람직한 약제학적 제형은 의도된 투여 경로, 전달 형식 및 목적으로 하는 투약량에 따라서 본 개시내용 및 제형화 기법의 일반적인 지식에 비추어 결정될 수 있다. 투여방식에도 불구하고, 효과적인 용량은 환자 체중, 표면적 또는 기관 크기에 따라서 계산될 수 있다. 본 명세서에 기재된 각각의 제형을 수반하는 치료를 위한 적절한 투약량을 결정하기 위한 계산의 추가적인 정제는 당업계에서 일상적으로 이루어지며, 당업계에서 일상적으로 수행되는 작업의 영역 내에 있다. 적절한 투약량은 적절한 용량-반응 데이터의 사용을 통해 확인될 수 있다.

[0524] **실시예**

[0525] 다음의 예시적 실시예는 본 명세서에 기재한 적용, 시스템 및 방법의 실시형태를 나타내며, 임의의 방법으로 제한하는 것을 의미하지 않는다.

[0526] **실시예 1 - CAR-T 부위-특이적으로 연결된 FITC-항 -CD19 항체 CAR-T 스위치 플랫폼의 세포독성**

[0527] 항-FITC scFv's 4-4-20(4-4-20), 4D5F1u(4D5F1u), 4M5.3(4M5.3) 및 FITC-E2 (FITC-E2)(표 1)을 제2 세대 CAR(C-말단으로부터: CD3 ξ , 4-1BB, CD8 막관통 도메인, FITC scFv)을 함유하는 렌티바이러스 벡터 내로 서브클로닝시켰다. 얻어진 렌티바이러스 벡터를 이용하여 T 세포를 형질도입하였다.

표 1

[0528]

FITC 항체			
scFv	스캐폴드	Kd	주의
4-4-20	뮤린	0.23nM	마우스 혼성세포로부터 생성되고, 프레임워크 이식 및 오류 유발 DNA 서플링에 의해 성숙됨
4D5F1u	키메라	22nM	4D5의 인간 프레임워크에 이식된 4-4-20의 CDR
4M5.3	뮤린	0.3pM	오류 유발 DNA 서플링에 의해 돌연변이유발된 4-4-20: 극도로 높은 친화도

FITC-E2	인간	0.3nM	나이브 인간 scFv 라이브러리로부터 파지 디스플레이에 의해 선택됨
---------	----	-------	---------------------------------------

[0529] CAR-T 스위치 생성을 비천연 아미노산 *p*-아세틸페닐알라닌(*p*AcF)을 이용하는 항-CD19 Fab의 부위-특이적 변형을 이용하여 수행하였다. *p*AcF를 항-CD19 Fab의 결합 계면에 대해 원위로 2개의 독립적 부위(중쇄, HC K136; 또는 경쇄, LC S202, 도 2a)에서 혼입시켰다. 이어서, 옥심 결합을 통해 헤테로2작용성 아자이드-PEG-아미노옥시 링커(N₃-TEG-OH)를 이용하여 Fab를 부위-특이적으로 변형시키기 위해 화학적 조절로서 *p*AcF의 케톤을 사용하였다 (도 2b). 옥심 결합은 생리학적 조건 하에서 고도로 안정하다. 이어서, PEG-사이클로옥틴 링커에 의해 변형된 FITC를 [3+2] 첨가 환화 반응을 통해 단백질에 대해 "클릭"하였다.

[0530] 전환가능한 CAR-T 플랫폼의 활성 및 특이성을 평가하기 위해, 4개의 FITC-기반 키메라 항원 수용체 중 하나를 보유하는 렌티-바이러스를 이용하여 형질도입한 단리된 인간 효과기 세포의 세포독성(형질도입 효율은 40 내지 60%임)을 분석하였다. CAR-T의 세포독성 활성은 CD19 양성 다발성 골수종 세포(IM-9, EC₅₀ = 3-12pM) 및 CD19 양성 급성 림프구성 백혈병(ALL) 세포(RS4;11)에 대해 항-CD19-FITC 스위치 상에서 의존적이었지만, CD19 음성 세포(K562, EC₅₀ n.d.)에 대해 매우 낮은 활성을 가졌다(도 3a 내지 도 3B),(표 2). 예상치 못하게, 세포용해는 이들 분석에서 FITC scFv 친화도와 독립적이었다. 이들 결과는 CD19-양성 버킷 림프종(다우디(Daudi)) 및 CD-19 양성 IM-9 세포에 대해 재생가능하였다. 특히, 결과는 항-CD19-FITC(평균 FITC 대 항체 비 = 2:1)의 무작위 컨주게이션을 통해 생성된 스위치가 LC S202*p*AcF, HC K136*p*AcF 중 하나, 또는 둘 다에 대해 부위 특이적 컨주게이션에 의해 생성된 스위치보다 덜 효능있다는 것을 나타낸다(도 3c). 추가적으로, 비특이적으로 컨주게이팅된 스위치는 1nM 이상의 농도에서 (부위-특이적으로 컨주게이팅된 스위치보다) CD19-음성 K562 세포의 더 높은 배경 세포용해를 야기하였다. 비특이적으로 컨주게이팅된 스위치는 또한 세포독성 분석에서 배취 가변성을 입증하였다. 따라서 부위-특이적 스위치는 예비 결과에서 더 높은 효능 및 더 낮게 표적을 벗어남을 입증하여, 그들의 추가적인 조사를 정당화하였다.

[0531] 세포독성 분석

[0532] 형질도입된 인간 효과기 세포(~ 50% 형질도입 효율)를 FITC "스위치"의 여러 농도의 존재 하에서 24시간 동안 10:1(표적 세포에 대한 총 T 세포) 비에서 표적 세포와 공동인큐베이션시켰다. 표적 세포의 재지시된 용해를 제조업자의 프로토콜에 따라 사이토크스96(CytoTox96) 비방사성 세포독성 분석 키트(위스콘신주 메디슨에 소재한 프로메가(Promega))에 의해 결정하였다. 세포독성의 백분율을 다음에 의해 계산하였다: 세포독성% = (흡광도 실험 평균 - 흡광도 자발성 평균)/(흡광도 최대 사멸 평균 - 흡광도 자발성 평균) x 100.

표 2

[0533]

RS4;11	세포독성%			
농도(pM)	4-4-20	4D5Flu	4M5.3	FITC-E2
1	4.736842	6.952663	7.608696	15.92837
10	15.89474	20.46351	33.69565	36.19227
100	37.68421	39.00394	53.36439	51.46088
1000	45.05263	51.13412	62.57764	54.38266
10000	43.78947	53.59961	65.68323	55.04241
IM-9	세포독성%			
농도(pM)	4-4-20	4D5Flu	4M5.3	FITC-E2
1	0	0	16.92913	6.829268
10	43.08943	68.19923	60.62992	65.36585
100	77.64227	73.18008	88.97638	68.78049
1000	69.51219	77.0115	87.00787	86.82927
10000	63.00813	75.09579	79.52756	81.95122
K562	세포독성%			
농도(pM)	4-4-20	4D5Flu	4M5.3	FITC-E2
1	5.214724	0	0.3948667	0
10	0	0	1.48075	0
100	0.9202454	0	4.047384	0
1000	1.533742	0	0	17.75599

10000	13.59918	30.28105	13.6229	15.35948
-------	----------	----------	---------	----------

[0534] 실시예 2 - 부위-특이적으로 연결된 FITC-항 -Her2 항체 CAR-T 스위치의 세포독성

[0535] 트라스투주맙(허셉틴(Herceptin)) 항체에 기반한 항-Her2 스위치를 이용하여 SKBR3 Her2-양성 유방암세포에 대한 CAR-T 활성을 분석하였다. Fab 스위치를 무작위로 컨쥬게이팅된 FITC-항-CD19 항체 CAR-T 스위치와 유사한 방식으로 FITC를 지니는 LC S202pAcF에서 컨쥬게이팅 또는 무작위로 컨쥬게이팅시켰다. 결과는 LC S202pAcF에서 FITC 컨쥬게이팅된 이런 FITC-항 -Her2 항체 CAR-T 스위치가 Her2-양성 세포(EC₅₀ = 8 내지 20nM)에 대해 활성을 제어하는데 효과적이었다는 것을 입증하였다(도 3D, 표 3). 비특이적으로 컨쥬게이팅된 스위치는 또한 세포독성 분석은 또한 세포독성 분석에서 배척 가변성을 입증하였다.

표 3

[0536]

컨쥬게이션 방법에 의한 FITC 스위치 활성					
SKBR3	세포독성%				
농도 (pM)	aHer2 메트 아자이드	aHer2 wt NHS (0.5)	aHer2 wt NHS (1)	aHer2 wt iso (0.5)	aHer2 wt iso (1)
0.01	1.973684	0.5695688	1.72117	0.5967605	3.948577
0.1	9.12966	14.533	7.825433	0.0372995	0
1	41.97158	60.69239	24.68021	27.04215	0
10	77.65542	73.0256	60.19564	72.69675	35.50652
100	87.67318	84.06059	78.85629	75.53152	54.46339
1000	95.7016	85.28669	92.85177	89.10854	72.81846
10000	91.08348	87.23404	91.94884	83.28982	74.42327
MDA MB231	세포독성%				
농도 (pM)	aHer2 메트 아자이드	aHer2 wt NHS (0.5)	aHer2 wt NHS (1)	aHer2 wt iso (0.5)	aHer2 wt iso (1)
0.01	0	3.824247	1.72117	0.5967605	3.948577
0.1	0	0	0	0	0
1	0.4157044	0	0	0	0
10	9.745958	0	0.877193	3.500691	0
100	47.99076	34.01163	36.88828	39.88945	20.78413
1000	48.72979	46.89922	46.49123	45.87748	37.12801
10000	45.86605	43.70155	43.53647	41.08706	36.65564
MDA MB468	세포독성%				
농도 (pM)	aHer2 메트 아자이드	aHer2 wt NHS (0.5)	aHer2 wt NHS (1)	aHer2 wt iso (0.5)	aHer2 wt iso (1)
0.01	0	0	0	0	0
0.1	0	0	0.6703911	0	0
1	-5.84989	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0
100	0	0	0	2.99667	30.60296
1000	0	0	14.07821	36.73696	39.70421
10000	2.538631	8.604651	21.45251	36.29301	40.84187

[0537] 실시예 3 - 각각의 CAR에 대해 친화도를 변화시킨 FITC-항-Her2 CAR-T 스위치의 효능.

[0538] Her2를 발현시키는 세포주를 악성 세포를 0 (<20,000 항원/세포), 1+(100,000 /세포), 2+ (500,000 /세포) 및 3+ (>2,000,000 /세포)로서 분류하는 임상적 면역조직화학 특징을 반영하여 항원 밀도에 대해 잘 특성규명하였다. Her2에 대해 정량적으로 특성규명한 세포주의 이용가능성은 그것을 항원 밀도에 대한 CAR-T scFv 친화도의 효과를 연구하기 위한 이상적인 시스템으로 만들었다. SKBR3 세포(Her2, 3+)에 대한 Her2 스위치의 효능을 입증한 예비 데이터를 구성하여, 유방암 계통 MDA MB453(Her2, 2+), MDA MB231(Her2, 1+), 및 MDA MB468(Her2, 음성, 0)에 대한 다양한 Her2 스위치의 활성을 시험하였다. 절제불가능한 Her2 1+ 또는 2+ 유방암(트라스투주맙은 3+ 환자에 대해서만 처방함)에 대해 효과적인 요법이 없기 때문에, 이 CAR-T의 임상 적용은 절제불가능한 유방

암을 지니는 수천명의 여성에 대한 상당한 치료적 선택사항을 제공할 수 있다. 추가로, Her2 CAR-T 세포에 의한 임상 시험은 이들 요법이 고용량에서 잠재적으로 독성이라는 것을 입증하였다. CAR-T 반응에 대해 또는 반응을 벗어나서 역가에 대한 스위치의 사용은 이 내용에서 특히 유리할 수 있다.

표 4

표적 항원 밀도에 의한 FITC 스위치 활성화				
SKBR3				
세포독성%				
농도(pM)	4-4-20	4D5Flu	4M5.3	FITC-E2
1	4.736842	6.952663	7.608696	15.92837
10	15.89474	20.46351	33.69565	36.19227
100	37.68421	39.00394	53.36439	51.46088
1000	45.05263	51.13412	62.57764	54.38266
10000	43.78947	53.59961	65.68323	55.04241
MDA MB231				
세포독성%				
농도(pM)	4-4-20	4D5Flu	4M5.3	FITC-E2
1	0	0	0	0
10	3.395062	8.403806	25.14029	12.71137
100	32.65432	34.93658	55.66779	49.79592
1000	36.97531	47.51586	57.68799	50.37901
10000	30.4321	51.32135	59.48373	57.95918
MDA MB468				
세포독성%				
농도(pM)	4-4-20	4D5Flu	4M5.3	FITC-E2
1	0	0	0	0
10	0	0	0	0
100	0	0	0	0
1000	0	0	0	0
10000	0	0	0	0

실시예 4. 최적 스위치의 생물물리학 특징

가성 번역학적 시냅스에서 구조 활성화 관계의 철저한 이해는 임상 후보에 대해 전환가능한 CAR-EC를 전진시키는 데 중요하다. 부위 특이적 컨주게이션 방법은 본 명세서에 개시된 CAR-EC 스위치를 생성하기 위해 사용되기 때문에, 전통적인 비특이적 컨주게이션 방법을 이용하여 달리 탐구할 수 없는 스위치의 생물물리학적 특징(예를 들어, 기하학적 구조, 길이, 원자가 및 스위치의 항체 형태 및 CAR-EC 활성화에 대한 그들의 효과)을 평가할 수 있다.

컨주게이션의 현재 두 단계 방법(옥심 결합 다음에 클릭 화학, 도 2)은 링커 최적화에 대해 편리할 수 있고, 1-단계 클릭 컨주게이션은 확장가능한 생성이 바람직할 수 있다. 이와 관련하여, 비천연 아미노산 p-아지도페닐알라닌(pAzF)은 FITC-링커의 1 단계 부착을 위한 단백질 생성 클릭 기질로서 작용하도록 혼입된다(도 5a). 이 컨주게이션 전략을 이용하여 스위치의 크기를 탐구하기 위해, PEG 링커의 길이는 4개의 PEG 서브유닛(16Å)으로부터 32개의 PEG 서브유닛(112Å)까지 변하며, 세포독성을 매개하는 스위치 능력에 대해 평가한다. 너무 짧은 링커는 결합을 방해하는 반면, CAR-T와 표적 세포 사이의 거리를 증가시킴으로써 효능을 감소시켰다.

전환가능한 CAR-EC에 대한 부위-특이적 컨주게이션의 효과를 추가로 연구하기 위해, pAzF를 본래의 부위로부터 30Å 이상인 LC T109 또는 HC A123에서 혼입시키고 번역학적 시냅스에 대해 수직인 스위치의 기하학적 구조를 "회전시킨다". 추가로, 이들 부위는 항원 Fab의 결합 계면에 더 가까우며, CAR-T를 그의 표적에 더 가깝게 가져와야 한다. 추가적인 돌연변이는 Fa를 통해 탐구한다.

다가 기질을 동시에 생성하기 위해 단백질 내 다중 부위에서 pAzF 잔기를 혼입시킴으로써 원자가 효과를 시험하였다. 예비 결과는 LC S202와 HC K136 둘 다에 대한 2개의 FITC 분자의 컨주게이션이 하나의 부위에 대한 컨주게이션과 동일하게 효능있다는 것을 나타내었다(도 3C).

실시예 5. 이중이식 및 동계이식 마우스 모델에서, 그리고 이중성 종양을 지니는 CAR-T 시스템의 평가.

시험관내 스위치 및 표적을 벗어난 반응성의 최적화 후에, CAR-T 플랫폼의 효능을 3개의 마우스 모델에서 분석

한다: 이중이식, 동계이식, 및 이중성(도 4B에서 도시한 순서도 참조). 최적의 FITC- CAR-T 입체배치를 생체내 연구에서 수행한다. 스위치의 혈청 반감기는 생체내 활성을 조절하기 위한 능력에 대해 큰 영향을 가질 가능성이 있기 때문에, Fab의 PK, 및 IgG 스위치를 우선 평가하였다. 지속적 T 세포 반응에 대해 안전하게 적정하는 능력을 지니는 혈청 반감기의 균형을 맞추는 것은 중요할 것이다. Fab' 는 CAR-EC의 효능 및 대조군에 대한 이상적인($t_{1/2} = 3$ 내지 4 시간) 항체 형식일 수 있다. FITC를 지니는 항체의 변형은 PK를 상당히 변형시키는 것으로 예상되지 않는다. PK 연구에서 FITC 컨쥬게이트의 무결성을 샌드위치 ELISA 및 고해상도 질량 분석법에 의해 확인한다. 정맥내 투여에 추가로, 피하 생체이용가능성을 또한 평가한다.

[0547] **이중이식**

[0548] 효능을 평가하기 위해, 마우스 이중이식 모델을 사용하여 이들 전환가능한 플랫폼을 CAR-T 스위치 플랫폼에 의해 앞서 개발된 것과 비교한다. 이를 위하여, RS4;11, NALM-6, Raji 또는 다른 CD19 양성 세포주를 사용하여 비-비만 당뇨병-중증 조합 면역결핍(NOD-SCID- $\gamma^{-/-}$, NSG) 마우스에서 종양 모델을 확인한다. FITC-CAR-EC를 IV로 전달하고, 용량-범위 발견을 FITC 항-CD19 스위치에 대해 수행하고 나서, 야생형 CD19 Fab 대조군과 비교한다. 효능을 종양 부담 및 전반적인 생존 기준으로 판단한다. 마우스를 말초 혈액에서 CAR-EC의 증식을 모니터링하기 위해 매주 혈액을 회수하면서 90일 동안 모니터링한다. 효과기에 초점을 둔 CAR-EC의 면역표현형 특성규명을 상술하면, 기억, 노화(말단 분화됨) 또는 면역성 결핍화된 표현형을 다채널 유세포 분석기를 이용하여 표준 표현형 매개변수에 따라 정하였다. 이는 전환가능한 CAR-EC의 생체내 개발이 CAR-T-19에 비해 세포의 임상적 지속성에 영향을 미치는 특정 T 세포 격벽쪽으로 편향되는지 여부를 결정하는데 특히 적절하다.

[0549] Fab 및 IgG 기반 스위치의 효능을 관찰한 PK 데이터마다 적절한 투약량에서 전달하고, 비교한다. IgG는 생체내에서 그의 긴 체류시간 동안 이 모델에서 가장 효능이 있을 수 있다. 이 생각에 대한 추가적인 설명을 동계이식 모델에서 수행한다.

[0550] 1차 환자-유래 ALL 또는 CLL 샘플을 얻고, NSG 마우스에서 이중이식 모델을 생성한다. 1차 샘플을 유세포분석기에 의해 CD19 발현에 대해 특성규명한다. 요법의 투여 전 2 내지 3주 동안 마우스에서 백혈병을 확립한다. 말초 혈액에서 CD19+ ALL 아구 계수를 모니터링함으로써 CAR-T-19에 대한 효능을 판단한다. 백혈병이 제어 또는 제거되지 않는 경우에, 증식된 아구를 면역표현형화한다(구체적으로 추가 연구를 위해 CD19 항원 발현의 손실을 찾음). (후자는 RS4;11-기반 이중이식과 실질적으로 상이한 것으로 예상되지 않지만)CAR-EC의 지속을 또한 모니터링한다.

[0551] **동계이식**

[0552] 전환가능한 CAR-EC는 면역적격 B 세포 림프종 마우스 모델에서 B 세포 무형성증을 반전시키는 능력에 대해 시험 중에 있다. 무린 대용 CAR-T를 생성하기 위해, 공학처리한 FITC-기반 키메라 수용체를 무린 비장세포 내로 형질 도입을 위해 몰로니 무린 백혈병-기반 레트로바이러스 벡터로 클로닝한다. 무린-유래 신호전달 도메인 CD28 및 CD3z를 사용한다. 항-인간 CD19 항체는 마우스 CD19와 교차반응하지 않으며; 따라서, 래트 항-마우스 CD19 혼성 세포 1D3를 얻고(ATCC로부터) 가변 영역을 시퀀싱한다. 이 서열을 비천연 아미노산 혼입을 위해 발현 벡터 내로 클로닝시켜 스위치를 생성하고, 키메라 항원 수용체 내로 클로닝시켜 CAR-T-19 마우스 대용물을 생성한다.

[0553] 형질도입의 최적화 및 시험관내 효능의 평가 후에, Myc5-CD19 세포주를 사용하여 야생형 C57BL/6 마우스에서 B 세포 림프종을 확립한다. CAR-EC 및 스위치를 이중이식 연구 및 대용 시스템에 의한 시험관내 분석에 기반한 투약 스케줄을 이용하여 투여한다. 특히 이 모델에서의 관심 대상은 Myc5-CD19 소멸 및 B 세포 절제 속도에 대해 Fab 및 IgG 기반 스위치를 비교하는 것이다. 이중이식 연구에 대해, CAR-T 증식을 모니터링하고, 면역표현형 특성규명을 생체 밖에서 수행한다. 림프종 세포의 제거 후에, 스위치 투여를 중단하고, 말초 혈액에서 B 세포의 재증식을 모니터링한다. 대용 CAR-T-19와 대용 전환가능한 CAR-T는 둘 다 장기간 관해를 가능하게 하는 것으로 예상될 뿐만 아니라 전환가능한 플랫폼이 B 세포의 골수 증식을 가능하게 한다. 주요 기관에 대한 CAR-T 침입을 사전에 정한 코호트 조직학을 통해 모니터링하고, 치료 후 180일에 세포 분석을 수행한다. 자극이 없는 CAR-EC의 장기간 지속을 따른다.

[0554] **이중성 종양을 표적화하기 위한 CAR-EC 스위치**

[0555] CAR-T-19 요법 동안 CD19 탈출 변이체에 기인하는 ALL 재발과 싸우기 위해 단일의 양자 전달된 CAR-T를 이용하여 동일 환자에서 상이한 항원을 순차적으로 또는 동시에 표적화하기 위해 항-CD20 항체 리튬시말에 기반한 제2 스위치.

[0556] 항-CD20 스위치를 실시예 3에서 결정한 최적의 특징을 이용하여 항-CD19 스위치와 유사한 방식으로 생성한다. 리톡시맵에 기반한 CAR-T-20을 비교를 위해 구성한다. CD20-양성 IM-9 및 다우디 세포주에 대해 시험관내로 효능을 시험한다. 이종성 B-세포 림프아구를 생성하기 위해, 만성 골수성 백혈병-유래 K562 세포주(CD20 및 CD19에 대해 음성임)를 렌티바이러스 벡터를 이용하여 CD19 항원에 의해 안정하게 형질도입한다. 유동 분류를 통해 단일 세포 클론을 얻어서 상동성 CD19 발현을 지니는 집단을 얻는다. 이어서 이 세포주를 CD20에 의해 형질도입하고, 고(CD20^{hi}) 또는 저(CD20^{lo}) 수준의 항원 발현에 의해 분류한다. CD19⁺CD20⁻ 및 CD19⁺CD20^{hi} 또는 CD19⁺CD20^{lo}의 혼합물에 대한 전환가능한 CAR-T의 활성화 및 세포독성을 CD19 및 CD20 스위치(동시 또는 순차적 투여)를 이용하여 시험관내 평가한다. 상기 방법은 리톡시맵 스위치를 이용하여 CAR-T를 자극하는데 필수적인 집단에서 CD20^{hi} 또는 CD20^{lo} 세포의 가장 낮은 백분율을 연구할 기회를 제공한다. 이어서, 이 시스템을 이종이식 마우스 모델에서 시험한다. CD19⁺CD20⁻ 및 CD19⁺CD20^{hi}의 혼합물을 사용하여 이종이식을 확립한다. 대안적으로, 본 발명자들의 초기 이종이식 연구에서 CD19 또는 CD20 발현에 대해 이종성이 되는 것으로 발견된다면, 1차 환자 유래 ALL 샘플을 이 실험에 대해 사용한다. 항-CD20 스위치를 지니는 전환가능한 CAR-EC를 투여하여 CD19⁺CD20⁺ 집단을 제거하고 나서, CD19⁺CD20⁻ 세포의 결과물을 허용한다. 동일한 CAR-T의 재표적화의 실현가능성을 입증하기 위해, 항-CD19 스위치를 후속적으로 투여하고, 남아있는 이종이식의 성장을 모니터링한다. 희생시킨 마우스의 코호트에서 또는 1차 아구에서 항원 발현에 대해 종양을 평가한다. 동시 표적화를 또한 평가한다. 치료를 CAR-T-19, CAR-T-20, 또는 동시에 둘 다와 비교한다. 이 방법은 임상에서 재발에 대한 경향에 대해 상당한 이점을 제공할 수 있는 반면, B 세포의 지속적 손실을 회피한다.

[0557] **실시예 6. 소분자 스위치**

[0558] **PBMC 및 세포주**

[0559] 인간 PBMC를 제조업자의 프로토콜에 따라 피콜-파크 플러스(Ficoll-Paque PLUS)(뉴저지주 피츠카타웨이에 소재한 GE 헬스케어(GE healthcare) 밀도 구배를 이용하는 원심분리에 의해 건강한 공여체의 전혈로부터 새로 분리시켰다. 5% 인간 AB 혈청(버지니아주 윈체스터에 소재한 벨라 바이오메디칼(Valley Biomedical))을 함유하는 AIM-T 배지(라이프 테크놀로지스)에서 3:1(비드 대 세포)로 다이나비즈 인간(Dynabeads Human) 효과기-활성체 CD3/CD28(캘리포니아주 칼스베드에 소재한 라이프 테크놀로지스(Life Technologies))를 이용하여 세포를 즉시 활성화시켰다. HEK293FT 세포주를 이용하여 렌티바이러스 생성을 수행하였다. 바이러스 상청액을 사용하여 황산 프로타민 및 재조합 인간 IL2(미네소타주 미니애폴리스에 소재한 알앤디 시스템즈(R&D systems))의 존재 하에 원심분리적 접종(sp inoculation)을 통해 활성화된 PBMC를 형질도입하였다. C4-2, KB 및 A549 세포주를 RPMI-1640, 이글의 최소 필수 배지 및 10% 소태아 혈청으로 보충한 F-12K 배지(모두 라이프 테크놀로지스(Life Technologies))에서 각각 유지하였다.

[0560] 도 5a는 P-TriA-FITC의 구조를 나타낸다. 도 5b는 TriA-2-[3-(1,3-다이카복시프로필)우레이도] 펜탄다이온산 링커가 FITC에 킨주게이팅되는 합성에 대한 반응식을 도시한다. 도 5c는 P-TriA-FITC의 연속 희석을 이용하는 항-FITC-CAR T 세포 표적화 C4-2(PSMA+) 전립선 암세포의 24시간 세포독성 분석으로부터의 결과를 도시한다. 각각의 농도를 3회 중복해서 수행하였다. 세포독성의 평균 백분율로서 결과를 나타낸다. 도 5c에서 도시한 그래프에 대한 수치적 값을 표 5에 나타낸다.

표 5

[0561]

농도(pM)	4M5.3			비-형질도입된 T 세포		
0.000000	4.662171	4.215603	5.510651	0.176394	0.346090	1.203501
0.000512	3.992319	3.358192	4.688965	1.417854	0.846247	1.051668
0.002560	3.661859	2.491850	2.206047	0.265708	0.846247	0.140669
0.012800	3.554682	1.303979	1.205734	1.632206	0.149600	0.855178
0.064000	2.840173	2.447193	4.572858	0.506855	-0.814990	0.881972
0.320000	2.223909	2.545438	2.965212	0.194257	0.551512	-0.189790
1.600000	4.340642	3.652927	3.956594	-0.341620	0.551512	1.212432
8.000000	9.172509	10.762290	7.582727	1.408922	0.462198	0.551512
40.000000	52.561070	55.812080	53.561380	-1.109720	-0.582770	1.176707
200.000000	77.220560	76.532850	73.915960	-0.529180	0.506855	-0.422010
1000.000000	82.624030	79.944630	78.908590	0.024561	0.096012	0.042424

5000.000000	82.043500	77.452780	78.006520	1.051668	-0.913230	0.113875
-------------	-----------	-----------	-----------	----------	-----------	----------

[0562] 도 6a는 엽산-FITC의 구조를 나타낸다. 도 6b 내지 도 6c는 엽산-FITC의 다양한 농도의 존재에서 KB(FR+)(도 6b) 또는 A549(FR-)(도 6c 참조) 표적 세포와 함께 공동 인큐베이션시킨 항-FITC-CAR-T의 시험관내 세포독성 분석으로부터의 결과를 도시한다. 각각의 농도를 3회 중복하여 수행하였다. 결과를 세포독성의 평균 백분율로서 나타낸다. 도 6b 및 도 6c에 도시한 그래프에 대한 수치적 값을 표 6 및 표 7에 각각 나타낸다.

표 6

[0563]

FR+ 세포에서 FITC-엽산 스위치의 세포독성		
KB	세포독성%	
농도(μM)	4M5.3	비-형질도입된 T 세포
0	5.777075	1.843410667
0.32	8.299503	2.267117
1.6	16.50075	3.005248333
8	37.10323	2.186593667
40	68.10538	2.880628667
200	74.5856	2.324634
1000	77.07735	2.380233333
5000	76.95082	2.042802

표 7

[0564]

A549	세포독성%	비-형질도입된 T 세포
농도(μM)	4M5.3	비-형질도입된 T 세포
0	0.483774	0.212992333
0.32	0.957294667	-0.985726667
1.6	0.526652	-1.021143333
8	0.765276333	-1.052836667
40	2.554960333	-1.51517
200	5.776392333	-0.959626667
1000	5.873333	-1.157236667
5000	3.145929	-1.613976667

[0565] 실시예 7. CAR 및 CAR-T 스위치 구성

[0566] CAR을 다음과 같이 구성하였다:

[0567] 플루오레세인 아이소티오시아네이트(FITC)를 표적화하기 위해 LV-EF1a-4-4-20-BBZ(서열번호 1)를 설계하였다. 20nM 친화도를 지니는 scFv 4-4-20를 마우스 혼성세포로부터 생성하였고, 프레임워크 이식 또는 오류유발 DNA 셔플링에 의해 성숙시켰다. 문헌[Plückthun A. Improving in vivo folding and stability of a single-chain Fv antibody fragment by loop grafting. Protein Eng. 1997 Aug;10(8):959-66]으로부터의 경쇄 다음에 중쇄 및 (GGGS)₆, (서열번호 57, 여기서 n=6) 링커를 이용하여 구성하였다.

[0568] LV-EF1a-4D5F1u-BBZ(서열번호 2)를 플루오레세인 아이소티오시아네이트(FITC)를 표적화하도록 설계하였다. 20nM 친화도를 지니는 scFv 4D5F1u를 인간화된 Her2/neu scFv 4D5의 프레임워크에 4-4-20의 CDR을 이식함으로써 생성하였다. 문헌[Jung S, Plückthun A. Improving in vivo folding and stability of a single-chain Fv antibody fragment by loop grafting. Protein Eng. 1997 Aug;10(8):959-66]으로부터의 경쇄 다음에 중쇄 및 (GGGS)₆, (서열번호 57, 여기서 n=6) 링커로 구성하였다.

[0569] LV-EF1a-4M5.3-BBZ(서열번호 3)를 플루오레세인 아이소티오시아네이트(FITC)를 표적화하도록 설계하였다. 0.3pM의 친화도를 지니는 scFv 4M5.3을 오류 유발 DNA 셔플링에 의해 돌연변이유발된 그의 모 scFv 4-4-20으로부터 생성하였다. 문헌[Boder ET, Midelfort KS, Wittrup KD. Directed evolution of antibody fragments

with monovalent femtomolar antigen-binding affinity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Sep 26;97(20):10701-5]으로부터의 경쇄 다음에 중쇄 및 25 아미노산 링커(SSADDAKKDAAKKDDAKKDDAKKDG), (서열번호 58)로 구성하였다.

[0570] LV-EF1a-FITC-E2-BBZ(서열번호 4)를 플루오레세인 아이소티오시아네이트(FITC)를 표적화하도록 설계하였다. 0.3nM의 친화도를 지니는 scFv FITC-E2를 과거 라이브러리를 이용함으로써 나이브 인간 scFv 라이브러리로부터 선택하였다. 문헌[Vaughan J, Williams AJ, Pritchard K, Osbourn JK, Pope AR, Earnshaw JC, McCafferty J, Hodits RA, Wilton J, Johnson KS. Human antibodies with sub-nanomolar affinities isolated from a large non-immunized phage display library. Nat Biotechnol. 1996 Mar;14(3):309-14]으로부터의 경쇄 다음에 중쇄 및 (GGGGS)₃, (서열번호 57, 여기서 n=3) 링커로 구성하였다.

[0571] CAR-T 스위치의 표적 상호작용 도메인(TID)을 다음과 같이 구성하였다:

[0572] pBAD-CD19wt(서열번호 5)는 B-세포의 표면, 및 관련 악성 종양 상에서 발견되는 마우스 항-인간 CD19 수용체를 표적화하는 Fab를 포함한다. 마우스 항-인간 CD19 VH 및 VL 도메인을 인간 CH1 및 CL 프레임 내로 삽입함으로써 서열을 구성하였다. 서열은 문헌[Milone MC, Fish JD, Carpenito C, Carroll RG, Binder GK, Teachey D, Samanta M, Lakhai M, Gloss B, Danet-Desnoyers G, Campana D, Riley JL, Grupp SA, June CH. Chimeric receptors containing CD137 signal transduction domains mediate enhanced survival of T cells and increased antileukemic efficacy in vivo. Mol Ther. 2009 Aug;17(8):1453-64]으로부터의 서열이다. 서열은 항-CD19 항체 FMC63으로부터 유래되었다. 서열을 pBAD 벡터로 클로닝하였다.

[0573] pBAD-CD19 LS202X mt(서열번호 6)는 B-세포의 표면, 관련 악성 종양 상에서 발견되는 마우스 항-인간 CD19 수용체를 표적화하는 Fab를 포함한다. 마우스 항-인간 CD19 VH 및 VL 도메인을 인간 CH1 및 CL 프레임 내로 삽입함으로써 서열을 구성하였다. 경쇄의 세린 202 내에 하나의 앰버 돌연변이체 부위가 있다. 앰버 돌연변이체 부위는 비천연 아미노산을 혼입시킨다.

[0574] pBAD-CD19 HK136X mt(서열번호 7)는 B-세포의 표면, 관련 악성 종양 상에서 발견되는 마우스 항-인간 CD19 수용체를 표적화하는 Fab를 포함한다. 마우스 항-인간 CD19 VH 및 VL 도메인을 인간 CH1 및 CL 프레임 내로 삽입함으로써 서열을 구성하였다. 중쇄의 라이신 136 내에 하나의 앰버 돌연변이체 부위가 있다. 앰버 돌연변이체 부위는 비천연 아미노산을 혼입시킨다.

[0575] pBAD-CD19 LS202/HK136X mt(서열번호 8)는 B-세포의 표면, 관련 악성 종양 상에서 발견되는 마우스 항-인간 CD19 수용체를 표적화하는 Fab를 포함한다. 마우스 항-인간 CD19 VH 및 VL 도메인을 인간 CH1 및 CL 프레임 내로 삽입함으로써 서열을 구성하였다. 경쇄의 세린 202 및 중쇄의 라이신 136 내의 2개의 앰버 돌연변이 부위가 있다. 앰버 돌연변이체 부위는 비천연 아미노산을 혼입시킨다.

[0576] **실시예 8. FITC-αCS1 항체 CAR-T 스위치의 세포독성**

[0577] FITC-αCS1 항체 CAR-T 스위치의 세포독성을 MM.1S 세포주에서 분석하였다. 항-CS1 클론 HuLuc63(서열번호 10 또는 11)로부터의 가변 영역을 Fab 형식으로 인간 불변 영역 내로 클로닝시키고, 이콜라이 세포 내의 pBAD 벡터로부터 발현시켰다. Fab를 단백질 G에 의해 정제하였고, NHS-에스터 활성화된 링커-FITC 분자를 이용하여 FITC와 비특이적으로 컨쥬게이션시켰다. 컨쥬게이션은 항체 대 FITC 비를 0.5 대 1.5의 범위로 수득하였다. 세포독성을 평가하기 위해 컨쥬게이션된 항-CS1-FITC 스위치의 여러 가지 농도로 표적 세포에 대한 10:1 비에서 FITC-E2 scFv로부터 유래된 항-FITC CAR-T를 사용하였다.

표 8

[0578]

MM.1S (CS1 ⁺ CD19 ⁻) 세포주에서 FITC-αCS1 항체 스위치의 세포독성		
농도(pM)	세포독성%	
	αCS1-FITC 스위치	αCD19-FITC 스위치
10	97.29295	4.996922
1	81.90135	8.273115
0.1	54.43238	4.841375
0.01	5.488979	-0.8360615
0.001	1.685213	-3.69422
0.0001	1.669164	6.05658
0.00001	3.715493	9.459152

[0579] 실시예 9. FITC- α BCMA 항체 CAR-T 스위치의 세포독성

[0580] FITC- α BCMA 항체 CAR-T 스위치의 세포독성을 RPMI 8226 (BCMA⁺) 세포주에서 분석하였다. 항-BCMA 클론 BCMA98 (서열번호 14 또는 15)로부터의 가변 영역을 Fab 형식으로 인간 불변 영역 내로 클로닝시키고, 이콜라이 세포 내의 pBAD 벡터로부터 발현시켰다. Fab를 단백질 G에 의해 정제하였고, NHS-에스터 활성화된 링커-FITC 분자를 이용하여 FITC와 비특이적으로 컨쥬게이션시켰다. 컨쥬게이션은 항체 대 FITC 비를 0.5 대 1.5의 범위로 수득하였다. 세포독성을 평가하기 위해 컨쥬게이팅된 항-BCMA-FITC 스위치의 여러 가지 농도로 표적 세포에 대한 10:1 비에서 FITC-E2 scFv로부터 유래된 항-FITC CAR-T를 사용하였다.

표 9

[0581]

RPMI 8226 (BCMA ⁺) 세포주에서 FITC- α BCMA 항체 스위치의 세포독성	
세포독성%	
농도(pM)	α BCMA-FITC 스위치
10	57.57705
1	48.45045
0.1	24.6988
0.01	0.7577045
0.001	-3.643465
0.0001	-2.776545
0.00001	-1.573434

[0582] 실시예 10. FITC- α EGFRvIII 항체 CAR-T 스위치의 세포독성

[0583] FITC-EGFRvIII 항체 스위치의 세포독성을 U87MG Δ EGFR(EGFRvIII⁺) 세포주에서 분석하였고, 항-EGFRvIII 클론 hu806(서열번호 12 및 13)으로부터의 A549(EGFRvIII^{low}) 세포주 가변 영역을 Fab 형식으로 인간 불변 영역 내로 클로닝시키고, 이콜라이 세포 내의 pBAD 벡터로부터 발현시켰다. Fab를 단백질 G에 의해 정제하였고, NHS-에스터 활성화된 링커-FITC 분자를 이용하여 FITC와 비특이적으로 컨쥬게이션시켰다. 컨쥬게이션은 항체 대 FITC 비를 0.5 대 1.5의 범위로 수득하였다. 세포독성을 평가하기 위해 컨쥬게이팅된 항-EGFRvIII-FITC 스위치의 여러 가지 농도로 표적 세포에 대한 10:1 비에서 FITC-E2 scFv로부터 유래된 항-FITC CAR-T를 사용하였다.

표 10

[0584]

U87MG Δ EGFR(EGFRvIII ⁺) 세포주 및 A549(EGFRvIII ^{low}) 세포주에서 FITC-EGFRvIII 항체 스위치의 세포독성		
세포독성%		
농도(pM)	A549(EGFR ^{low})	U87MG Δ EGFR(EGFRvIII ⁺)
10	1.6	34.5
1	0.7	31.4
0.1	-0.5	24.1
0.01	-0.1	9.7
0.001	0	1
0.0001	1.2	3
0.00001	1.2	1.5

[0585] 실시예 11: 항-CD19 Fab에서 FITC 컨쥬게이션 부위의 최적화

[0586] 본 명세서에 개시된 항-FITC-CAR-T 세포는 전통적인 CAR-T 세포와 유사한 신호전달 도메인을 구성함에도 불구하고, 전환가능한 CAR-T 세포의 활성화는 전통적인 CAR-T 세포에 의해 관찰한 바이너리 복합체(예를 들어, 표적 세포 및 CAR-T 세포)에 비해 터너리 복합체(예를 들어, 표적 세포, 항체 스위치, 및 CAR-T 세포)의 형성에 의존한다. 따라서, 터너리 복합체의 각각의 구성성분을 연구하여 보편적인 CAR-EC 플랫폼에 대한 최적의 매개변수를 결정하였다. 컨쥬게이션 부위의 효과를 연구하기 위해, 몇몇 항-CD19 Fab 돌연변이체를 발현시켰고, 이때 pAzF를 항-CD19 Fab의 경쇄(LC) 및 중쇄(HC) 상에서 상이한 위치에 혼입시켰다(도 9a). pAzF를 항-CD19 Fab의 경쇄

의 위치 세린 202(LCS202), 글리신 68(LCG68) 및 트레오닌 109(LCT109)에서 혼입시켰다. pAzF를 항-CD19 Fab의 중쇄의 위치 세린 74(HCS74), 알라닌 121(HC121), 라이신 136(HCK136)에 혼입시켰다. 이중 돌연변이체를 또한 경쇄의 세린 202 및 중쇄의 라이신 136 내로 혼입시킴으로써(LCS202/HCK136) 그리고 pAzF를 중쇄의 세린 74 및 경쇄의 글리신 68 내로 혼입시킴으로써(HCS74/LCG68) 구성하였다. 간략하게, 수직의 앰버 역제자 tRNA 및 아미노아실-tRNA 합성효소(aaRS) 쌍을 상이한 위치에서 TAG 코돈을 함유하는 Fab 유전자를 이용하여 이콜라이에서 공동발현시켰고, 배양물을 성장시키고, 도입된 TAG 코돈에서 pAzF를 혼입시켰다. 이콜라이의 주변세포질 용해 후에, Fab를 단백질 G 친화도 정제에 의해 정제하였다. Fab에서 pAzF의 분자량 및 부위 특이적 혼입을 SDS-PAGE 겔 및 ESI-MS에 의해 확인하였다. 이어서, 상이한 부위에서 pAzF를 함유하는 돌연변이체 Fab를 단일 단계 반응에서 사이클로옥탄-FITC 링커를 이용하여 부위-특이적으로 변형시켰다(도 9b). 최종 항체 컨쥬게이트를 크기-배제 크로마토그래피에 의해 추가로 정제하고 나서, SDS-PAGE(도 11 및 도 21) 및 ESI-MS(도 10A 내지 도 10N 및 도 22A 내지 22H)에 의해 특성규명하였다. 도 11에서 나타내는 바와 같이, 레인 1은 단백질 표준이고, 레인 2는 LCG68이며, 레인 3은 LCT109이고, 레인 4는 HCS74이며, 레인 5는 HCA121이고, 레인 6은 LCS202이며, 레인 7은 HCK136이고, 레인 8은 LCS202/HCK136이며, 레인 9는 블랭크이고 레인 10은 DTT로 처리한 LCS202/HCK136이다. 도 21에서 나타내는 바와 같이, 레인 1은 단백질 표준이고, 레인 2는 LCS202(DTT 없음)이며, 레인 3은 HCS74(DTT 없음)이고, 레인 4는 HCS74/LCG68(DTT 없음)이며, 레인 5는 WT:DAR ~1(DTT 없음)이고, 레인 6은 블랭크이며, 레인 7은 LCS202(DTT 있음)이고, 레인 8은 HCS74(DTT 있음)이며, 레인 9는 HCS74/LCG68(DTT 있음)이고, 레인 10은 WT:DAR ~1(DTT 있음)이다. 도 10A는 HCS74에 대한 ESI-MS 스캔을 나타낸다. 도 10B는 HCK136에 대한 ESI-MS 스캔을 나타낸다. 도 10C는 LCS202/HCK136에 대한 ESI-MS 스캔을 나타낸다. 도 10D는 HCA121에 대한 ESI-MS 스캔을 나타낸다. 도 10E는 LCG68에 대한 ESI-MS 스캔을 나타낸다. 도 10F LCS202에 대한 ESI-MS 스캔을 나타낸다. 도 10G는 LCT109에 대한 ESI-MS 스캔을 나타낸다. 도 10H는 HCS74에 대한 디콘볼루션된(deconvoluted) ESI-MS 스캔을 나타낸다. 도 10I는 HCK136에 대한 디콘볼루션된 ESI-MS 스캔을 나타낸다. 도 10J는 LCS202/HCK136에 대한 디콘볼루션된 ESI-MS 스캔을 나타낸다. 도 10K는 HCA121에 대한 디콘볼루션된 ESI-MS 스캔을 나타낸다. 도 10L은 LCG68에 대한 디콘볼루션된 ESI-MS 스캔을 나타낸다. 도 10M은 LCS202에 대한 디콘볼루션된 ESI-MS 스캔을 나타낸다. 도 10N은 LCT109에 대한 디콘볼루션된 ESI-MS 스캔을 나타낸다. 도 22A는 HCS74/LCG68에 대한 ESI-MS 스캔을 나타낸다. 도 22B는 야생형 항-CD19-FITC DAR~2에 대한 ESI-MS 스캔을 나타낸다. 도 22C는 야생형 항-CD19-FITC DAR~1에 대한 ESI-MS 스캔을 나타낸다. 도 22D는 야생형 항-CD19-FITC DAR~0.5에 대한 ESI-MS 스캔을 나타낸다. 도 22E는 HCS74/LCG68에 대한 디콘볼루션된 ESI-MS 스캔을 나타낸다. 도 22F는 야생형 항-CD19-FITC DAR~2에 대한 디콘볼루션된 ESI-MS 스캔을 나타낸다. 도 22G는 야생형 항-CD19-FITC DAR~1에 대한 디콘볼루션된 ESI-MS 스캔을 나타낸다. 도 22H는 야생형 항-CD19-FITC DAR~0.5에 대한 디콘볼루션된 ESI-MS 스캔을 나타낸다. FITC 분자에 대한 부위 특이적 컨쥬게이션의 완료 시, 상이한 농도의 스위치 분자의 존재 하에 항-FITC (FITC-E2) CAR-T 세포의 시험관내 세포용해 활성을 표적 세포로서 CD19+ B-세포 백혈병 계통 NALM-6을 이용하여 평가하였다. 간략하게, 항-FITC-CAR T 세포(FITC-E2) 및 NALM6(CD19+) 세포를 효과기에서 공동 배양시켜 다양한 항-CD19Fab-FITC 컨쥬게이팅된 스위치 분자의 연속 희석에 의해 5 대 1의 비로 표적화시켰다. 세포독성을 유세포분석기에 의해 측정하였다. 도 12와 표 11 및 표 12에서 나타낸 바와 같이, 대부분의 스위치 분자는 피코몰 범위에서 강한 시험관내 효능을 입증하였다. 특히, 항체, LG68 및 HS74의 가변 영역에 위치된 두 컨쥬게이션 부위는 다른 위치에 비해 우수한 활성을 입증하였다. 게다가, 이중 컨쥬게이트 HS74/LG68X 항-CD19-FITC 스위치는 효능에서 가장 유의한 개선을 입증하며, 본 발명자들의 분석 환경에서 서브-피코몰(EC₅₀ = 0.07pM) 활성을 생성하였다. 따라서, 이들 결과는 최적의 스위치 분자의 개발에서 각각의 Fab의 이상적인 컨쥬게이션 부위를 결정하는 것의 중요성을 입증한다.

표 11

NALM6 (CD19+) 세포에 대한 항-CD19 Fab-FITC CAR-T 스위치 및 항-FITC-CAR T 세포(FITC-E2)의 세포독성 EC50										
돌연변이	LG68X	LT109X	HS74X	HA121X	LS202X	HK136X	LS202X/HS74X	무작위/DAR-0.5	무작위/DAR-1	무작위/DAR-2
EC50 [pM]	3.53	2.823	0.97	3.39	3.80	2.43	2.53	2.60	2.19	1.46

[0587]

표 12

NALM6 (CD19+) 세포에 대한 다양한 농도의 항-CD19 Fab-FITC CAR-T 스위치 및 항-FITC-CAR T 세포(FITC-E2)의 세포독성										
세포독성%										
농도 (μM)	aCD19-FITC LG68X	aCD19-FITC LT108X	aCD19-FITC HA121X	aCD19-FITC HA121X	aCD19-FITC LS202X	aCD19-FITC HK136X	aCD19-FITC LS202X/HK136X	aCD19-FITC 무작위 DAR (0.5)	aCD19-FITC 무작위 DAR (1.0)	aCD19-FITC 무작위 DAR (2.0)
0.01	0	0	0	4.408353	0.465116	1.502146	0	0	0	4.98576
0.1	3.846154	7.537155	21.42857	0	8.139535	0	14.94737	24.18953	0	0
1	17.78846	17.19746	47.55102	18.79351	25.5814	25.1073	26.94737	24.93766	23.0137	31.9088
10	56.73077	66.66667	74.69388	64.03713	60.23256	69.95709	60	67.0823	53.1507	60.9687
100	78.125	76.22081	89.59184	78.42227	83.96349	86.2661	76.63158	71.82045	72.0548	69.5158
1000	74.51923	77.91932	92.85715	84.45476	87.67442	86.05151	77.05263	81.79551	66.5754	74.9289

[0588]

[0589] 실시예 12. FITC-CART 및 P-TriA-FITC의 생체내 효능

[0590] PSMA 표적화 소분자 스위치, 즉, 마우스에서 P-TriA-FITC의 약동학적(PK) 연구는 화합물이 보통의 정맥내(IV) 반감기($t_{1/2} = 1.08 \pm 0.14$ 시간)를 가진다는 것을 나타내었다. 간략하게, 피하 C4-2(PSMA+) 종양을 비-비만 당뇨병-중증 조합 면역결핍(NOD-SCID- $\gamma^-/-$, NSG) 마우스에서 확립하였다. 감지할 수 있는 종양의 형성 시(종양의 길이 또는 폭이 $> 200\text{mm}^3$), FITC-CART 세포(FITC-E2)를 복강내 주사에 의해 양자 전달하였고, 1mg/kg에서 P-TriA-FITC의 1일 용량을 10연속일 동안 정맥내로 투여하였다. 스위치 처리의 완료 시, FITC-CART 세포 및 P-TriA-FITC를 받은 마우스에서 종양은 퇴행된 반면, CART 세포 또는 스위치 단독, 또는 비히클(PBS)의 1일 용량을 지니는 CART 세포를 받은 마우스에서 종양 성장은 계속되었다. 도 13 참조. 이런 생체내 효능 연구는 P-TriA-FITC 스위치와 조합한 FITC-CART 세포가 PSMA-양성 종양을 표적화함에 있어서 고도로 효과적이라는 것을 나타낸다. 추가적인 연구는 전환가능한 CAR-T 세포의 생체내 용량-적정능력을 입증하기 위해 특성규명 및 최적화를 수반할 수 있다.

[0591] 실시예 13. B-세포 림프종의 치료에서 항-FITC CAR-EC 및 FITC-항-CD19 스위치의 평가

[0592] 목적: 이 연구는 B 세포 림프종의 치료에서 키메라 항원 수용체(CAR) 및 스위치를 발현시키는 효과기 세포를 포함하는 키메라 항원 수용체-효과기 세포(CAR-EC)의 효능 및 안전성을 평가한다. CAR은 항-FITC scFv를 포함하는 외부 영역을 포함한다. 스위치는 FITC를 포함하는 키메라 항원 수용체-상호작용 도메인(CAR-ID) 및 항-CD19 scFv를 포함하는 표적 상호작용 도메인을 포함한다.

병태	중재	상
B-세포 림프종	유전자: 항-FITC CAR T 세포 및 FITC-항-CD19 scFv 스위치	I상, II상

[0593]

[0594] 연구 유형: 중재

[0595] 연구 설계: 종말점 분류: 안전성/효능 연구

[0596] 중재 모델: 단일 그룹 할당

[0597] 마스킹: 개방 표지

[0598] 1차적 목적: 치료

[0599] 1차적 결과 측정:

[0600] 유해 사건을 지니는 환자의 수. [시간: 2년][안전성 문제로 지적: 있음]

[0601] 유해 효과에 대한 통상의 독성 기준(Common Toxicity Criteria for Adverse Effects: CTCAE) 버전 4.0을 이용한 CAR T 세포의 독성 프로파일을 결정.

[0602] 2차적 결과 측정:

[0603] 생체내에서 항-FITC CAR T 세포의 생존 시간. [시간 프레임: 2년][안전성 문제로 지적: 없음] 항-FITC 렌티바이러스 벡터에 의해 형질도입된 CAR T 세포의 생존 측정.

[0604] CAR T세포에 대한 반응 속도. [시간: 2년][안전성 문제로 지적: 없음] 부분적 관해(partial remission: PR), 완전한 관해(complete remission: CR), 안정한 질환(stable disease: SD) 및 진행성 질환(progressive disease: PD)을 비롯한 4세대 CAR T세포로 치료한 환자의 반응 속도를 기재한다.

[0605] 환자의 생존 시간. [시간: 2년][안전성 문제로 지적: 없음] 무진행 생존율(progression free survival: PFS) 및 전반적인 생존(overall survival: OS)을 비롯한 4세대 CAR T 세포로 치료한 환자의 생존 시간을 평가한다.

추정 등록:	20
연구 시작일:	TBD
추정 연구 완료일:	TBD
추정 1차 완료일:	TBD (1차적 결과 측정을 위한 최종 데이터 수집일)

[0606]

암 (Arm)	할당된 증제
실험: CAR T 세포 자가 항-FITC CAR T 세포	유전자: 항-FITC CAR T 세포 자가 4세대 회수가 가능한 렌티바이러스-형질도입된 항-FITC CAR T 세포

[0607]

[0608] 상세한 설명:

[0609] CD19 단일쇄 항체 기반 키메라 항원 수용체(CAR)-공학 처리된 T 세포는 만성 및 급성 B 세포 백혈병을 치료함에 있어서 큰 임상적 가능성을 입증하였다. B 세포 백혈병과 유사한 B 세포 림프종은 CD19 표면 분자를 발현시키고, 대부분의 B 세포 림프종 환자는 표준 화학-방사선요법에 의해 치유될 수 없다. CD19 CAR-기반 양자 T 세포 요법은 원치않는 유해 효과인 CD19 B 세포의 손실과 관련되는데, 이는 체액성 면역 결핍증을 야기한다. 이 연구는 림프종 환자에서 효능과 안전성 둘 다에 대해 신규한 항-FITC CAR-T 세포 및 FITC-항-CD19 scFv 스위치를 평가할 것이다. 항-FITC CAR-T 세포 및 FITC-항-CD19 scFv 스위치를 받은 환자를 주입 반응, 종양 근절 효과, CAR T 세포의 장기 지속성 및 CAR T 세포 및/또는 FITC-항-CD19 scFv 스위치의 회수 후 B 세포 기능의 회복에 대해 엄밀히 모니터링할 것이다.

[0610] 적격성

연구에 적격인 연령:	18세 이상
연구에 적격인 성별:	둘 다
건강한 지원자를 수용:	없음

[0611]

[0612] 기준

[0613] 포함 기준:

- [0614] • 면역조직화학(IHC) 또는 유세포분석기에 의해 증명된 재발 또는 난치 CD19(+) B 세포 림프종 환자.
- [0615] • 자가 줄기-세포 이식(ASCT) 또는 ASCT 후 재발에 대해 적격이 아님.
- [0616] • 동부 종양 공동 연구군(Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG) 수행 상태 0 내지 2.
- [0617] • 연령 ≥ 18.
- [0618] • 실내 공기 상에서 맥박 산소측정법 > 90%.
- [0619] • 정상(ULN)의 <3 x 상한의 알라닌 트랜스아미나제(ALT), 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) <3 x ULN로서 정의되는 충분한 간기능; 혈청 빌리루빈 및 알칼린 포스파타제 <2 x ULN.
- [0620] • 혈청 크레아틴 <2.0mg/dl로서 정의되는 충분한 신장 기능.
- [0621] • LVEF ≥ 50%를 지니는 충분한 심장 기능

- [0622] • $Hb \geq 80g/l$
- [0623] • 측정가능한 질환을 동정할 수 있다.
- [0624] • 예상 수명 ≥ 3 개월.
- [0625] • 성적으로 활성인 환자는 연구 동안 그리고 연구가 끝난 후 1년 동안 더 효과적인 출생 제어 방법 중 하나를 기꺼이 이용하여야 한다. 남성 상대는 콘돔을 사용하여야 한다.
- [0626] • 환자는 사전동의서에 사인하여야 한다.
- [0627] 제외 기준:
- [0628] • 제어되지 않은 활성 감염.
- [0629] • B형 간염 바이러스(HBV), C형 간염 바이러스(HCV)를 이용한 활성의 감염.
- [0630] • HIV 양성
- [0631] • 임신 또는 수유.
- [0632] • 다른 임상 시험에 현재 등록됨.
- [0633] • 전신성 스테로이드의 동시 사용.
- [0634] 본 발명의 바람직한 실시형태를 본 명세서에서 나타내고 기재하였지만, 이러한 실시형태가 단지 예로서 제공된다는 것은 당업자에게 분명할 것이다. 수많은 변형, 변화 및 치환이 본 발명으로부터 벗어나는 일 없이 이제 당업자에게 떠오를 것이다. 본 명세서에 기재한 본 발명의 실시형태에 대한 다양한 대안을 본 발명을 실행함에 있어서 사용할 수 있다는 것을 이해하여야 한다.

표 13

CAR - 뉴클레오타이드 서열		
명칭	서열 번호	서열
LV- EF1a-4- 4-20- BBZ	1	cagggtggcacttttcggggaaatgtgcgcggaaccctatftgtttatftttctaaatfacattcaaatatgtatccgctcatga gacaataaccctgataaatgcttcaataatftgaaaaaggaaagatagatgattcaacatftccgtgtcgccctfattcc ctttttgcggcattttgcttctgttttctcaccagaaacgctggfgaaagttaaagatgctgaagatcagttgggtg cagcagtggttacatcgaactggatctcaacagcggtaagatccttgagagttttcgccccgaagacgttttccaatg atgagcacttttaaagtctgctatgtggcgggtattatccctattgacgcccggcgaagcaactcggctcgccgcat acactattctcagaatgacttgggtgactaccagctcacagaaaagcatcttacggatggcatgacagtaagagaat tatgcagtctgccataacctgagtgataaactcggccaaacttactctgacaacgatcggaggaccgaaggagc taaccgctttttgcacaacatggggatcatgtaactcgcttgatcgttgggaaccggagctgaatgaggccatacca aacgacgagcgtgacaccacgatgctgtagcaatggcaacaacgttgcgcaactatftaactggcgaactacttact ctgactcccgcacaataatagactggatggaggcggataaaagttgcaggaccacttctgcctcgccctccgg ctggctggtttatgctgataaactggagccggtgagcgtgggtctcgcggtatcattgcaacactggggccagatgtg aagcctccgctatcgtagttatctacacgacgggagtcaggcaactatggatgaacgaataagagagatcctggg ataggtgctcactgattaagcattggttaactgtcagaccaagttactcatatatactttagattttaaaactctttta attaaaaggatctagggtgaagatccttttgataatctcatgacaaaatcccttaacgtgagtttctgtccactgagcgtc agaccctgtagaaaagatcaaggatctcttgagatcctttttctgcgctaactctgctgctgcaaacaaaaaac accgctaccgctggtttgttttgcggatcaagagctaccaactcttttccgaaagtaactggctcagagagc agatacaaaactgctctctagtgtgacgctgtagccgtagttagcccaacttcaagaactctgtagcaccgctacatactc ctctgtaactctgttaccagtgctgctgacagtgagcagataagtcgttaccgggtggactcaagaagatgtagt cggataaggcgcagcggctgggctgacgggggttctgtcacacagccagctggagcgaacgactacaccg aactgagatacctcagcgtgagctatgagaaagcccaactctccgaaagggaagggcggagacagctacgggt aagcggcagggctggaacaggagagcgcacgaggagcttccaggggaaacgctggtatctttatgctctc ggttttcccaactctgacttgagcgtcgattttctgtagctctgtagggggcggagcctatggaaaaaccgagca acgccccttttaccggtcctgtgcttctgtgctcactgttcttctgctgtaaccctgattctgtggataa ccgtattaccgctttgagtgagctgataaccgctcgcgcagccgaacgacgagcgcagcagctgagtgagcgg gaagcggaaagcgcaccaatacgaaccgctctccccgcgcttggcgcgattcaatgcaagctggcagcaca ggttcccactggaagcggcagtgagcgcacgcaataatgtgagttagctcactcattagaccaccagcgtt acacttattgctccgctctatgtgtggaattgtgagcggataacaattcacaagaaacagctatgacatgat tacccaagcgcgaattaaccctcactaaagggaacaaaagctggagctgcaagcttaatgtagtcttatgcaatact ctgtgacttgcacaatggtaacgatgagttagcaacatgccttacaaggagagaaaaagcaccgtgatgccgattg gtggagtaagggtgtacgactgcttattaggaaggcaacagacgggtctgacatggattggagcaaccactgaa ttgccgattgagagatattgtatftaagtgcctagctgatacaataaacgggtctctctggttagaccagatctgagcc tgggagctctctggcttaactagggaaccactgcttaagcctcaataaagcttgcctttagtcttcaagtagtgtgtgccc cgtctgtgtgactctggttaactagatccctcagacccttttagtcagtggtgaaatctctagcagtgccgcccga acagggacctgaaagcgaagggaaccagagctctctcagcagggactcggcttctgtagaagcgcgacggcaa gaggcggggggcgcgactggtgagtagcacaataatftgactagcggaggtagaaggagagatgggtgccc agagcgtcagttatgaagcgggggagaattagatcgcgatgggaaaaaattcgggttaaggccaggggaaagaaaa atataaataaaacatagtagtggcaagcagggagctagaacgattcgcagttatcctggcctgttgaacaatcag aaggctgtagacaaactgggacagctacaacctccctcagacagggatcagaagaacttagatcattatataaca gtgacaacctctattgtgtgcatcaaaggatagagataaaagacccaaggaaacttagacaagatagaggaaag caaaacaaaagtaagaccaccgacacagcaagcggcctgacttccagacctggaggagagatagagggacaat tggagaagtgaattatataataaaagtatgtaaaatgaaccattaggagtagcaccaccaaggcaaaagagaaga gtgggtcagagagaaaaagagcagttgggaataggagctttgtccttgggtcttgggagcagcaggaagcactatg ggcgacgctcaatgacgctgacggtacagggcagacaattatgtctggtatagtcagcagcagaacaattgtctga gggctattgaggcgaacagctctgtgcaactcacagctctgggcatcaagcagctccaggcaagaactcggctg tggaaagatacctaaaggatcaacagctcctggggatttggggttgcctggaaaaactattgaccactgctgtcctt ggaatgctagttggagtaataaactctggaacagattggaatcacacgacctggatggagtggaacagagaattaa

[0635]

CAR - 뉴클레오타이드 서열		
명칭	서열 번호	서열
		caattacacaagcttaatacactccttaattgaagaatcgcaaaaccagcaagaaaagaatgaacaagaattattggaat tagataaatgggcaagtttgggaattggttaacatacaaaatggctgtggtatataaaattatcataatgatagtaggga ggcttggtaggtttaagaatagtttctgtactttctatagtagaatagagttaggcaggatattcaccaittatcgtttcag acccactccaacccggaggaccgacagccggaaggaatagaagaagaaggtggagagagacagag acagatccattcgattagtgaaacgatctcgacggttaactttaaaaaaggggggattgggggtacagtgacg gggaagaatagtagacataatagcaacagacatacaaaactaaagaattcaaaaaaatacaaaaattcaaaatttt atcggactttgcaaaagtggaataaagttaaacagagaggaatcttgcagctaattggacctctaggtctgaaaggag tgcctcgtgaggctccggtcccgtcagtgaggcagagcgcacatcgccacagctcccagagaagtgggggagg ggtcggcaattgaaacgggtgcttagaagaaggtggcgcgggttaacctgggaaagtgatgctgctgactggctccc tttttccggagggtgggggagaaccgtatataagtgcagtagtgcctgaaactgttctttcgcacagggttgcgccc aagaacacaggttaactggcgtggtgggtcccgcggcctggcctcttacgggttatggccctgctgctcctgaattac ttccactggctgcagtagctgattctgatccgagcttcgggtggaagtgggtgggagagttcagggccttgcgctt aaggagccccctgcctgctgcttagttagggcctggcctgggcctggggccgcccgtgcaaatctgggtgacac ctctggcctgctctgctcttgcataagtctctagccattaaaaattttgatgacctgctgacgctttttctggcaag atagctctgtaaatgcggccaagatcgcacactggatattcgggttttggggccgcggcggcagcggggcccgtg cgtcccagcgcacatgctggcgaggcggggcctgagcgcggccaccagagaatcggagggggtgactcaag ctggcggcctgctctggtgctggcctcgcgcgcctgctatcggcccctggggcggcaaggctggcccgtc ggacaggtgctgtagcggaaagatggccttcccgcctgctgagggagctcaaaaatggggagcgcgccc ctgggagagcggggcgggtgagtcaccacacaaaggaaaaggccttccgtctcagccctgctctcatgtagct ccacggagtagcggggcggcctccagcactcgattagttctcgagctttggagtagctgctttaggttgggggga ggggttttatgcatgaggtttccccactgagtggtgggtagagactgaagttagccagcttgccactgtagaattctc ctggaaattgcccctttgagttggatctggttcaattcaagcctcagacagttggttcaaaattttttctccattcaggt ctgtaggaactcggtagcggccaacggcggccggggatccatggcctaccagtagaccctgctctctgctgctggcct tgcctcctccagcccgaggccggatggtttagtaccagaccctgctctcctgcccgttccctgggtgaccagggc gtagtattcttggcttctctcagctccctgggtcacagtcagggttaacacctatctgctgctgtagctgcaaaaaccagg ccagagccctaaagtctgattataaagtttcaaatcgggtttagcggcgtcccggatcgtctctctgggagtgatcag ggaccgactttacactgaaatagccgctggaaagcagaggatctgggctgtagctttgagccagctccactcatgt gccgtggaccttcggcggtagcaaaaactgaaatgaagcgtgcaaggagcgggtgggagcggagggcgggtggc cggaggcgggtgggtctggaggcgggtgggagtgaggcgggtgggtcaggcgggtgggtgggagcgaagtgaactgg atgagacaggagaggtctggttagccaggtcggccatgaaagctgctctgctgctgctgctgctgctgctgctgctg ctattggatgaactgggtccgtcagctcccgaaaaaggctcggagtggtggcgagattcggaaacaagccctacaa ctacgaaacttactactctgtagtgaagggccttccactcagctgtagtagctcaaaaagcagcgttacctgca aatgaacaatctcgtgctcagggacatgggcatctattactgcacaggctcctactatgggatggattattggggcag gggactcagttacagtttctcaaccagcagccagcgcggaccaccaacaccgcccggccacctgctgctgca gccctgtccctcggccagagcgtgcccggcagcggcggggggcgcagtgcacacgagggggctggaactcg cctgtagatctacatctggggcccttggccgggactgtgggtccttctcctgtagctgtagctacacctttactgcaa accggggcagaagaactcctgtatattcaacaacctttatgagaccagtacaaactactcaagagggaagtggc ftgactgcccatttccagaagaagaagggatgtgaaactgagagtgaaagttagcaggagcgcagagcggcc ccgctgacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggcagaagagaggagtagcagattttggac aagagacgtggccgggacctgagatgggggaaagccgagaaggaaacacctcaggaaggcctgtacaatga actgcagaagaataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcagcggcggaggggcaaggggc acgatggcctttaccagggctcagtagcagcccaaggacactcagcagcccttcaatgacggcctgcccctc gctaaagtcgacaatcaactctgattcaaaaattgfgaaagattgactggtagtcttaactatggtgctccttttacgctat gtggatagctcttaagcctttagtcaatgctatgcttcccgtatggcttcaatttctcctctgtataaatcctggtgc tgtctctttatgaggagttgtggcccgtgtaggcaactggcgtggtgtagctggttctgtagcgaacccccactg gttggggcattgccaccactgtagctccttccgggacttctgcttcccctcctattgccagcggaaactcatg

[0636]

CAR - 뉴클레오타이드 서열		
명칭	서열 번호	서열
		ccgctgctccttcccgcctgctggacagggcctcggctgttgggcaactgacaattccgtggtgttgcggggaagctgacgtccttccatggctgctcgcctgttggccacctggattctgcgcgggacgtccttctgctacgtcccttcggccctcaatccagcggacctcttcccggcctgctcctcggctctcggcctcttccgccttctcgccttcccctcagacgagtcggatctcccttggggcgcctcccgcctggaaatcgagctcggtaacctttagaccaatgacttacaaggcagctgtagatcttagccacttttaaaagaaaagggggactggaaaggctaaftcactcccaacgaagacaagatctgctttttgcttctactgggtctctctggttagaccagatctgagcctgggagctctctggctaactagggaacccactgcttaagcctcaataaagcttgccttgagtgctcaagtagtgtgcccgtctgttgtgactctggttaactagagatccctcagacccttttagtcagtggtggaaaatctctagcagtagtgatcaatgctcaatcttattcagttatttaactgcaaagaaaatgaaatcagagagtgagaggaaactgtttattgacagctataatggttacaataaagcaatagcatcaaafttcaaaaataagcattttttcaactgcttctagttggtttgtccaaactcaatgctatctatgcttggctctagctatcccctcccaactccgcccagttccgcccattctcggccatggctgactaatttttttattatgacagggccgaggccctcggcctctgagctattccagaagtgtgaggagcctttttggaggcctaggccttttgcgtcgagacgtaccaaftccctatagtgagtcgtaftaccgctcactggcctgttttacaactcgtgactggaaaacctggcttaccacacttaatcgcttgagcacatcccccttccagcctggcgttaatgcaagaggccgcacgatcgccctcccaacagtgcgcagcctgaatggcgaatggcgcagcgcctctagcggcgcaataagcgcggcgggtgtggtgttacgagcagcgtgaccgctacacttggcagcgcctagcgcgccctccttctccttctcttctcccaactgctcgcggtttcccctcaagcttcaactcggggctcccttaggggtccgatttagtctttaccgcaactcagcccaaaaaactgattagggtgatggttcaactgtagggccatcgccctgatagacggttttcccttggactggagaccagcttcttaatagtgacctctgtccaaactggaacaacactcaacctatctcggctacttctttagattataagggaatttgcgatttgcgctatgggttaaaaaatgagctgatttaaaaaattaacgcgaatttaaaaaatataacgtttacaattcc
LV-EF1a-4D5Flu-BBZ	2	caggteggcacttttccgggaaatgtcgcgggaacccctattgtttatttttaaatacattcaaatatgtatccctcatgagacaataacccctgataaagtctcaataatattgaaaaggaaagatgatgattcaacattccgtgctcccttattcccttttttggccacttttgccttctgttttctcaccagaacgctggtgaaagtaaaagatgctgaaagatcagttgggtgacagagtggttacatcgaactggatcacaacagcgtgaagatccttgagagtttcccccgaagaaactttccaatgatgagcaactttaaagtctctatgtggcgggtattatcccgtattgacgcgggcaagagcaactcggctcggcctaacctattctcagaatgacttgggtgagctactcaccagtcacagaaaagcatcttccggtgagatgacagtaagagaatfatcagtgctccataaacatgagtgataaacactcggcccaacttctctgacaacgatcggaggaccgaaaggcfaaccgctttttgcaacaactggggatcatgtaactcgccttgatcgttgggaaccggagctgaatgaaagccataccaacgacgagcgtgacaccacgatgctgtagcaatggcaacaacttgcgcaacttaactggcgaactacttactctagcttcccggcaacaataatagactggatggagcggataaagttgcaaggaccacttctgcctcggcccttccgctggctggtttattgctgataaactggagccggtagcgtgggtctcgggtatcattgacgactggggccagatggt aagccctccgctatcgtagttatctacacgagggagtcaggcaactatggatgaacgaaatagacagatcgtgag ataggtgctcactgattaaagcattggtaactgtcagaccaagttaactatatactttgattgatttaaaactcatttttaatttaaaaggatcagggtgaagatccttttgataatctcatgaccaaaatcccttaactgagtttctgctccactgagcgtc agaccctgtagaaaagatcaaaaggatctctgagatcctttttctgcgcgtaactgctgcttgcacaacaaaaaac accgctaccagcgggtgttgggttccggatcaagagctaccaactcttttccgaaggtaactggctcagcagagc agatacaaaactgcttctctagtagccgttagtgccaccacttcaagaactctgtagcaccgctacatcctgctctgtaactctgttaccagtgctgctgccagtggcgataagtcgttctaccgggtggactcaagacgatagttac cggataaggcgcagcggctcggctgaacgggggtctgtgcacacagccagcttggagcgaacgactacaccg aactgagatacctacagcgtgagctatgagaaagcgcacgcttcccgaaggagaaaaggcggagaggtatccggt aagcggcagggctggaaacaggagagcgcacgaggagcttccaggggaaacgctggtatctttatagctctgtc ggggttcccaactctgactgagcgtcgattttgtgatctctcagggggcggagcctatggaaaaacggcaca acgcccctttttacggctctgcttctccttctcctcactggttcttctggttatccctgattctgtggataa ccgtataccgctttttagtgagctgataccgctcggcagccgaacgagcgcagcagctgagtgagcag

[0637]

CAR - 뉴클레오타이드 서열		
명칭	서열 번호	서열
		gaagcgggaagagcgcceaafacgcaaacccctctcccgcgcgcttgccgattcattaatgcagctggcagcaca ggtttccgactggaagcgggagtgagcgcacgcaatgaatgaggttagctcactcattaggcaccagcgttt acacttatgtctccggctcgtatgtgtggaattgtagcggataacaattcacacaggaacagctatgacctgat tacgccaagcgcgaatfaacctcactaaagggaacaaaagctggagctgcaagcttaatgtagtcttatgcaatac ctgtagcttgaacatggaacgatgtagcaacatgcttacaaggagagaaaaagcaccgtgcatgccgattg gtggaagtaagggtgtagcgtcgtcttattaggaaggcaacagacgggtctgacatggattggcgaaccactgaa ttgccgcatgagagatattgattaaagtgcctagctcgatacaataaacgggtctctctggttagaccagatctgagcc tggagactctctggctaactagggaaccactgcttaagcctcaataaagcttgcttgagtgcttcaagtagtgtgccc cgtctgtgtgactctggaactagagatccctcagacccttttagtcagtgtggaatactctagcagtgccgcccga acagggaactgaaagcgaagggaaccagagctctctcgaccagggactcggctgctggaagcgcgacggcga gaggcgaaggcggcgcgactgtgtgtagtgcgcaaaaatttgactagcggagctagaaggagagagatgggtgcg agagcgtcagctattaagcgggggagaattagatcggatgggaaaaaattcggtaaggcagggaagaaagaaaa atataaataaaacataatagtagggcaagcaggagctagaacgattcagcttaactctggcctgttagaaacatcag aaggcttagacaaatactgggacagctacaaccctcctcagacaggatcagaagaacttagatcattatataataga tagcaaccctctattgtgtgcatcaaaaggatagagataaaagacaccaaggaagcttagacaagatagaggaaagag caaaaacaaaagtaagaccaccgcacagcaagcggcctgctcagacctggaggagagatagaggacaat tggagaagtgaattatataaataaaagtagtaaaaatgaacattaggagtagcaccaccaaggcaagagaaga gtggtgacagagaaaaagagcagtgaggaaataggactttgttcttgggttcttgggagcagcaggaagcactatg ggccagcctcaatgacgctgacggtacagccagacaatattgtctgtagatgacagcagcagaacaatttgcctga tagctattgaggcgaacacagcatctgtgcaactcacagtctggggcatcaagcagctcaggcaagaactcctggctg tggaaaagatacctaaaggatcaacagctcctgggatttgggtgtgctctgaaaactcattgcaaccctgctgtgctt ggaatgctagtggagataataatctctggaacagattggaatcacacgacctggatggagtgggacagagaaftaa caattacacaagcttaatacactccttaattgaaagatcgcaaaacagcaagaaaagaaftgaacaagaatattggaat tagataaattgggcaagtttggaaftgggttaacatacaaaatggctgtggtatataaaatattcataatgataggga ggcttgtaggttaagaatggtttgtgtacttctatagtagaattagagtaggcaaggatattcaccattatcgtttcag accacctccaacccggaggaccgacagcccgaaaggatagaagaaaggtggagagagagacagag acagatcattcagattgtaaccgctcgcagcgttaactttaaaagaaaagggggattgggggtacagtgacg gggaaaagatagtagacataatagcaacagacatacaactaaagaaftaacaacaaaatfacaacaaatcaaaatftt atcagacttfgcaaaagatggataaagtttaaacagagagaaatcttgcagctaatggcctttaggtctgaaaggag tgcctctgtaggctcgggtgccgtcagtgaggcagagcgcacatcgccacagctcccgaaggtgggggagg ggtcggcaattgaaaccgctcctagagaaggtggcgcgggtaactgggaaagtgatgctgtactggctccgc tttttccgggggtggggggaaccgtatataaagtgcagtagtcccggaacgttcttttcgaacgggtttgccgc agaacacagataagtgcctgtgtgttcccgggcctgctctttacgggttatggccttgcgtgccttgaattac ttccactggctgacgtacgtgattctgatcccagcttgggttggaaagggtgggagaggtcagggccttgcctt aaggagccctcctcctcgtgctgagttgagcctggcctggcgcgctgggcccgcgctgtagaatctggtggcac ctctgcgctgctcgtcttctgataagtcttagcatttaaaatftttagactgctgcgacgctttttctggcaag atagcttggtaaaatgggccaagatctgcacactggtatttgcgttttggggccggcgcgacggggccgctg cgtcccagcgcacatgttcggcgaggcgggctcgcgagcggccaccgagaatcggacgggggtatgtcgaag ctggccggcctgctgctgctgctcgcgcgctgctgctcgcctggcggcgaaggctgcccggctc ggaccaggttgcgtgagcggaaagatggcggcttccggcctgctgcaaggagctcaaatggaggacgcggcg ctgggagagcgggctggtgagtcaccaacaaaaggaaaggccttccgtctcagcgcgtcctcatgtgact ccacggagtaccgggcccgtccagcgcctcagattgtctcagcctttggagtacgtcgtcttaggttgggggga ggggttttagcagtggaattccccacactgagtggtggagactgaagttaggccagcttggcacttgatgtaattctc ctggaafttgcctttttagtttggatctggttcaattcaagcctcagacagtggttcaagtttttctcattcaggt gtctgtaggaattcggtaaccggccgcccgggtagcctaccagtgaccgccttgcctcctgcccgtgctgct tgcctcaccgcccaggccggacattcagatgactcagagcccgtctcctgctcctcagtggtgacgctgt

[0638]

CAR - 뉴클레오타이드 서열		
명칭	서열 번호	서열
		taccattacctgccgtgtctcagagcctgggtgcaactcccagggtaacacctatctgctgggtatcagcagaaccg ggcaaggcccccaagtctgattataaggctctaatcgggttagtgccgttccgtcacgcttctcaggtagcgggtcc ggaacagatfttaccctgacaattagcagcctgcaaccgggaagacttcgcaacctattactccagcagctaccatgt gccctggacatttggccagggtactaagggttggctgaaacgtgctggagggtggaggagcggagggtggagcagc ggcgggtgggggatctggcgggtggggaagtggcgggtgggggatcaggcgggtgggggaagcgaagtccagctggt ggagagtggagggtggctgggtgagccaggaggcagcctgctgtctgtctgtccgctgtctgtttacctcagcga ttactggatgaactgggtccgtcaggcaccaggaaaggccctggaatgggtggcgagattcggaacaacgcttaca actacgagacttactcgggtagcgtgaaagggtcgcttcccatcagtcgtgacacatcaagaacactgtttacct gcaaatgaacacctcgtgagcaagaataccgctgtctattactgacagcctcttattacggcatggactactggggc cagggtactctgggtaccgtttctagtaccacgagccagcggcggacaccaacaccggcgccaccatcgcgctc cgacccctgtccctggcggcagagggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggc tgcctgtgatctctacctggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggc caaacggggcagaagaacactcctgtatataccaacaacattatgagaccagtacaaactactcaagaggagat ggctgtagctggcatttccagaagaagaaggaggatgtaactgagagtgaagtccagcaggagcgcagcagc cccccgtacaacaggggcagaaccgctctataacgagctcaatctaggacgaagaggagtagatgttttg gacaagagactgaccgggaccctgagatgggggaaacggagaaggaagcctcaggaaaggcctgtacaa tgaactgcagaagaataagatggcggggcctacagtgagatgggatgaaaggcggagcggcggaggcgaagg ggacagatggccttaccagggtctcagtagccaccaaggacacctcagcagcctcctacatgcaggccctgccc cctcgttaagtgcacaatcaacctctggatatacaaaattgtgaaagattgactggatcttctaactatgtgctctttac ctatgtggatagctgctttaaagccttggatcatgctattgctcccgataggcttcttctcctcctgtataaactcgg ttgctgtctctttagaggagtgtggccgtgtcaggcaactggcgggtgctgactgtgttctgacgcaaccccc actggttggggcattgcccaccctgtcagctccttccgggacttctgcttccccctccctattgcccggcggaaact atcggcctgctccttcccgtctggacagggcctcggctgttggcactgacaattccgtgggtgtgctggggaag ctgactgcttccatggctgtcgcctgtgttgcacctggattctgcggggagcgtctctctgactcctcctcggcc ctcaatccagcggacttccctcccgccctgtcggcggcctctctccgctctcggcctctcggcctccctcagac gagtggatctcccttggggcggcctcccggcctggaattcgagctcggtacctttagaccaatgacttacaaggcag ctgtagacttagccacttttaaaagaaaagggggactggaagggttaattactcccaacgaagacaagatctgctt ttgctgtgactgggtctctctgggttagaccagatctgagcctgggagctctctggctaaactagggaacccactgcttaag cctcaataaaggcttcccttgggtctcaagtgtgtgcccgtctgtgtgactcggtaactagagatcctcagac ccttttagctaggtggaaaatctctagcagtagttagtcatgtcatcttattcagtagtataacttcaaaagaatgaa atcagagagtgagaggaaactgtttatgacagcttataatgggtacaataaaagcaatagatcacaatttcaaaaata agcaatttttctactgacttagtgggttggcctcaactcaatgtatcttatcatgtctggccttagetacccgccct aactccgccaggtccgcttctccgcccctggctgactaattttttatttagcagaggccgaggcggcctcggc ctctgagctattccagaagttagggaggcctttttggaggcctaggcttttgcgtcagagctacccaattcggcctat agtgagctgattaccggcgtcactggcctgttttacaacgtcgtgactgggaaacccctggcgtacccaacttaa tcgcttgcagcacatcccccttccgcaactggcgttaataagcgaaggccgcgacagatgcccctcccaacagtt ggcagacctgaatggcgaatggcggcagcggccctgtagcggcgcaftaaagcggcgggggtggtgtgtgttacgg cagcgtgaccgctacacttgcagcggcctagcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggc ctctccctcgaactcaaatcggggcctcccttaggggtcggattaggtttagctttagcggcactcgaaccccaaaaactt gatagggtgatggttcaactgtagtggccatcggctgataagcgggttttcgcccctttagcgttggagtccaggtcttta atagtgactctgttccaaactggaacaactcaacctatctcggctattcttttgattataagggttttggcgtttc ggctattggttaaaaaatgactgatttaaaaaatfaacgcgaatttaaaaaatataactgttacaatttc
LV- EF1a- 4M5.3-	3	cagggtggcacttttccgggaaatgtgcgggaacccctattgttttttctaaatacaataatgatccgctcatga gacaataaccctgataaatgctcaataatgaaaaaggagatgatgattcaacattccgtgtcgccttattcc ctfttttggcgtatttgcctcctgttttgcctaccagaaacgctggtgaaagttaaagatgctgaagatcagttgggtg

[0639]

CAR - 뉴클레오타이드 서열		
명칭	서열 번호	서열
BBZ		cacgagtggggttacatcgaactggatctcaacagcggtaagatccttgagagtttcgccccgaagaacgtttccaatg atgagcacttttaaagtctgctatgtggcgggtattatcccgtatfgacgccccgcaagagcaactcggctcccgcat acactattctcagaatgacttgggtgagtactaccaggtcacagaaaagcatcttacggatggcatgacagtaagagaat tatgcagtgctccataaacatgagtgataaactcggccaacttactctgacaacgatcggaggaccgaaaggagc taaccgctttttgcaacaacatgggggatcatgtaactcgcttgatcgttgggaaccggagctgaatgaagccatacca aacgacgagcgtgacaccacgatgcctgtagcaatggcaacaacgttgcgcaactatfaactggcgaactactact ctactctcccgaacaataatagactggatggaggcggataaaagtgcaggaccactctcgctcggcccttccgg ctggctggtttatgctgataaatcggagccgggtgagcgtgggtctcgggtatcattgcagcaactggggccagatggt aagccctcccgtatcgtagtattctacacgacggggagtcaggccaactatggatgaacgaaatgacagatcgtgag ataggtgctcactgattaagcattggttaactgtcagaccaagttaactatatactttagattgattfaaaactcatttta attfaaaaggatctaggtgaagctcttttgataatctatgaccaaaatcccttaactgagtttctgctccactgagcgtc agaccccgtaaaaaagatcaaaaggatctctgagatcctttttctgcgctaactctgctgcaacaaaaaaacc accgtacacgcgttgggttgggttccggatcaagagctaccaactcttttccgaaggttaactgctcagcagagcgc agatacaaaactctgctctctagttagccgttagttaggccaccactcaagaactctgtagaccgctacatacctcg ctctcctaactctgttacagtgctgctgccaagtggcgataagtcgtctaccgggtggactcaagacgatagttac cggataaggcgcagcggctgggctgaacgggggggtcgtgcacacagccagcttggagcgaacgacactacaccg tacgcaagcgcgcaattaacccctacataaagggaacccaacgtcccgaaagggaagggcggagcaggtaccggt aagcggcagggctggaaacaggagagcgcacgaggagctccagggggaaacgctggtatctttatagtcctgtc ggggttcccaactctgactgagcgtcgattttggatgctcgtcaggggggggagcctatggaaaaaccggaca acgcgcccttttacggctcctggcctttgctgcactgtcttctcgtttatccctgattctgtggataa ccgtattaccgctttgagtgagctgataccgctcggcagccgaacgacgagcgcagcagtgctgagcagcag gaagcggaaagcgcgccaatacgcacaaccgctctcccgcgcttggcgtattcaatgcaagctggcagcagaca gggttcccagctggaagcggcagtgagcgcacgcaatfaatgtagttagctactcattaggcaccaccagcgtt acactttatgctccggctgtagttgtgtggaattgtgagcggataacaattcacacaggaacacgctatgacctgat tacgcaagcgcgcaattaacccctacataaagggaacaaaagctggagctgcaagcttaatgtagtcttatgcaatac ctgtgtagcttgaacatggttaacgatgagttagcaacatgcttacaaggagagaaaaagcaccgtgcatgccattg gtggaaatgaaggtggtacgatcgtgcttattaggaaggcaacagcgggtgacatggattggacgaaccactgaa ttgccgattgcagagataatgattfaagtgcctagctcgatacaataaacgggtcctctctggttagaccagatctgagcc tgggagctctcggctaaactagggaaccactgcttaagcctcaataaagcttgccttgagcttcaagtagtgtgtgccc cgtctgtgtgtagctctgtaactagagatccctcagacccttttagtcagtggtgaaaactcttagcagtgccgcccga acagggacctgaaagcgaaggggaaaccagagctctctcgcagcaggactcggcttgcgtaagcgcgcacgca gagcggagggggcggcactggtgagtagcacaataatgactagcggaggtagaaggagagagatgggtgcg agagcgtcagtttaagcgggggagaattagatcgcgatgggaaaaaattcgggttaaggccaggggggaaagaaaa atataaattaaaacatagtagtggcgaagcagggagctagaacgattcgcagttaatcctggcctgtaaaaacatcag aaggctgtagacaaactctgggacagctacaacctcccctcagacaggtcagaagaacttagatcattatataataca gtgacaaccctctattgtgcatcaaaggatagagataaaagacaccaaggaaacttagacaagatagaggaaagag caaaaacaaaagtaagaccaccgcacagcaagcggcggctgatctcagacctggaggaggagatagagggacaat tggagaagtgaattatataatataaagtatgtaaaatgaaacattaggagtagcaccaccaaggcaaaagagaaga gtgggtcagagagaaaaagagcagtggggaataggagcttgttcttgggttcttgggagcagcaggaagcactatg ggcgacgctcaatgacgctgacggtacaggccagacaattattgtctggtatagtcagcagcagaacaattgtctga gggctattgagcgcacaacagcatctgtgcaactcacagctcgggcatcaagcagctccaggcaagaatcctggctg tggaaaatacctaaaggatcaacagctcctgggatttgggttgcctggaaaactcattgcaccactgctgtgctt ggaaatgctagtggagtaataaatctctggaacagattggaaatcacagcctggatggagtgggacagagaaatfa caattacacaagcttaatacactccttaattgaagaatcgaacaccgcaagaaagaatgaacaagaattatggaaat tagataaattggcaagtttggaaftgggttaacatacaaatggctgtggtatataaaatattcataatgatagtagga ggcttggtaggttfaagaatggtttgctgacttctatagatagagttaggcaggatattcaccattatcgtttcag

[0640]

CAR - 뉴클레오타이드 서열		
명칭	서열 번호	서열
		accacacctcccaacccccgaggggaccggacagggccggaaggaaatagaaagaaggaggagagagacagag acagatccattcgattagtgaaacggatctcgacggtaactttaaaagaaaagggggattgggggggtacagtgacg gggaaagaatagtagacataaataagcaacagacatacaaaactaaagaattcaaaaacaaattcaaaaatttt atcgagctttgcaaaagatggataaaagtttaaacagagaggaactttgacagctaatggacctctaggtcttgaaggag tgcctcgtgaggctcgggtgccgtcagtgaggcagagcgacatcgccacagctcccgagaagtgggggagg ggtcggcaattgaaaccggctcctagagaagggtggcggggtaaacgggaaagtgatgctgactggctccgccc ttttcccagggtgggggagaaccgtatataagtgacagtagtcggcgtgaacgtttctttcgcaacgggtttggccg agaacacaggttaagtccgtgctggttcccggggcctggcctctttacgggttatggcccttgcgtgcttgaattac ttccacctggctgacgtacgtgattctgatcccagcttcgggttggaaagtgggtgggagagtgcaggccttgcgctt aaggagcccttcgctcgtgcttggatggagcctggcctggcgctggggccgcccgtgcgaatctggggcac ctfcggcgtctcgtctgttctgataaagctctagccattaaatattttgatgacctgctgcgacctttttctggcaag atagctctgtaaatgggccaagatctgcacactggatcttgggttttggggcggcgggcgacggggccgtg cgtcccagcgcacatgttcggcgaggcggggcctcggagcggcggccacgagaatcggagggggtagtctcaag ctggcggcctgctcgtgctggcctcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggc ggacacaggttcgtgagcggaaagatggccttcccggcctcgtcagggagctcaaaaatggagggacggcggc ctccggagagcggggcgggtgagtcaccacacaaaggaagggccttccgtcctcagccgtcctcatgtagt ccacggagtagcggggc ggggtttatgcatgaggttcccacactgagtggtggagactgaagttagggcagcttggcacttgaatgaattctc ctggaaattgccccttttgagttggatcttgggtcattctcaagcctcagacagtggttcaaaattttttccattcaggt gtctgaggaaattggatccggcggcccccggggatccatggccttaccagtgacccttgcctcctcggcgtggcct tgcgtcctcacggc cctccattcttccgtgagttcacagtcctcgtgacttaacggaaatacctatctgcgctggtaactgcagaaccgg gccagagcccaaaagctcgtatataaggttccaacggggtgctggttgcggatcgttttcaggagcggcag cggcaccgactcacactgaagatcaatcgtgtgaaagcagggatcgggctctacttttgcctcagaatcacatg tggatggactttcgcggtgggaccaaactggaaatfaagagctccgagatgacgtcaaaaagggacggcggcggc aaggatgacccaaaaggatgacgcgaaaaggatggaggcgtcaaacggagagaccgggtggggactggt gcagccggcggtgcaatgaaagctgagttgtagtactcaggttttacctcgggactattggatgaactgggtcgtc agagtccagaaaaaggctggagtggtcgtcagttcggaaacagccttacaactcgaacataactactcagatag cgttaaaaggcgcttcaactatagccgtgagtagtccaagtctagtgtagtctgacagatgaacaactcggggtgagg acacagcacttactgcacagggcgtcctatggatggagatctggggcagggaaacaaagcgtaccgtctcaa ccacagcggc gctggc ccttggcgggactgtgggtccttctcctgtagtgggtatcaccttactgcaaacggggcagaaagaaactcct gtatattcaacaaccattatgagaccgtacaactactcaagaggaaatggctgtagctgccgatttccagaag aagaagaaggaggtgtaactgagagtgaaagttcagcagggcggcagacggcccccgtacaagcgggcccag aaccagctataacgagctcaatctaggacgaagagaggatcagatgtttggacaagagacgtggcgggacc tgagatgggggaaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaaactcagaagaatagatggc ggaggcctcagtgagatgggatgaaaggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggc cagtagaccccaaggacactacgacggccttcaatgagggcctgcccctcgttaagtgcacaatcaacctct ggtatcaaaaattgtgaaagattgactggtatcttaactatgtgctcctttacgctatggatagcgtcttaagcctt tgtatcgtatgcttcccgtagcttcaittctcctctgtataaactcgtgtgctgctctttatgaggagtgtggc ccgtgtcaggcaacgtggcgtggtgctgctgtttgctgacgcaaccccactgggtggggcattgccaccactg tcagctccttccgggacttctccttcccctcctattgccacggcggaaactcatcgccgctgcttggcctgctg gacaggggctggcgttggcactgacaattcgtggtgtgtcgggaaagctgacgtccttccatggctgctgccc tgtgttccacctgattctgcgggacgtcctctgtagtccctcggcctcaatccagcggacttcttcccgc ggctgctgcccgtctcggcctctcggccttccgcttccctcagacagtgaggatctcccttggggcgcctc

[0641]

CAR - 뉴클레오타이드 서열		
명칭	서열 번호	서열
		cccgcctggaatfcagctcggfacctftaagaccaatgactfacaaggcagctgtagactftagccactttttaaagaa aaggggggactggaaggcctaattcactccaacgaagacaagatctgcttttgcctgactgggtctctctggttaga ccagatctgagcctgggagctctctggctaactagggaaccaactgcttaagcctcaataaaagcttgccttgagcttc aagtagtgtgcccgtctgttactctgactcggtaactagagatccctcagacccttttagtcagctgggaaaatctctag cagtagtagtcatgtcatcttattatcagtaattataactgcaaaagaafgaatfcagagagtgagaggaaactgtttatt gcagcttaataaggttacaataaagcaatagcatcacaattcacaataaagcaatfttttcaactgcattctagtgtggt ttgtccaaactcaatgtatctatcatgtctggctctagctatcccgccctaaactccgcccaacttccgccattctccg cccatggctgactaattttttatgatcgagggcggcggcctcggcctctgagctattccagaagtagtgagga ggtttttggaggccttaggctttgctcagagactccaattccctatagtgagctgattacgcgcctcactgg ccgtgcttttcaacgtcgtgactgggaaaacctggcgttacccaactaatcgccttcagcaccatcccccttccca gctggcgaatagcgaagaggcccgcaccgatcgccttcccaacagttgcccagcctgaatggcgaatggcgcga cgcgccctgtagcctcgaatgaagcgcggcgggtgtggttacgcgcagcgtgacgctacactgccaagcgc ctagcggcgcctcttctgcttctccctcttctcggcacttccggcgttcccccgtcaagctcaaatcgggggct ccttttaggggttccgatttagtgccttacggcacctcgacccaaaaaactgattaggggtgatggttcaactgagggcc atcgcctgatagacggttttgcctctgactgtgagctccagcttcttaataaggactctgttccaaactggaaaca caactaacctatctcgtctatctttagtataagggtttgcccgaattccgctattggttaaaaaatgagctgattta acaaaaattaacgcgaatttaacaaaatfaacgtttacaattcc
LV- EF1a- FITC(E2)- BBZ	4	cagggtggcacttttgggggaaatgtgcgcggaaccctattgttttttcaataatcaataatgataccgctcatga gacaataaccctgataaatgcttcaataattgaaaaaggaagagatgagattcaacattccgtgctccctattcc ctttttggcctatttgcctctctgttttctcaccgaaacgctggtgaaagtaaaagatctgaaagatcagttgggtg cacgagtggtttacatcgaactggatctcaacagcggtaagatccttgagagttttcggcccgaagaaactttccaatg atgagcacttttaaagtctctatgtgcccgggtattatccgtattgacgcccggcaagagcaactcggctgcccat aactattctcagaatgacttggtagtactcaccagtacagaaaaagcatctacggatggcatgacagtaagagaat tatgagctgctgccataaccatgagtgataaactcgcggcaactactctgacaacgatcggaggaccgaaggagc taaccctttttgcacaacatgggggatcatgtaactcgccttgatcgttgggaaccggagctgaatgaaagcaca aacgacgagcgtgacaccagatgcctgtagcaatggcaacaactgcccgaactattactggcgaactactact ctagcttcccgcacaataatagactggatggagggcgataaaagtgcaggaccactctcgcctcggccctccgg ctggctggtttatgctgataaactggagccggtagcgtgggtctcgggtatcattgacgactggggccagatggt aagccctcccgtatcgtagttatctacacgacggggagtccggcaactatggatgaacgaaatagacagatcgtgag ataggctcactgattagcattggtactgtcagaccaagttactcatatatactttagattgattaaaactcattttta atttaaaaggatcaggtgaagatccttttgataatctcatgacaaaatcccttaacgtgagtttctgctccactgagcgtc agacccttagaaaagatcaaggatctctgagatcctttttctgcgcgtaactctgctgctgcaacaaaaaaacc accgctaccagcgggtggtttgttgcgggatcaagagctaccaactcttttccgaaggtaactggcttcagcagagcgc agatacaaaactgctctctagtgtagccgtagttaggccaccactcaagaactctgtagaccgcctacatactcgt ctctgtaactctgttaccagtggtcctgcccagtgccgataaagtcgtgtcttaccgggtggactcaagacgatagttac cggataaaggcgcagcgtcgggctgaaacgggggttctgacacagcccagctggagcgaacgacctacaccg aactgagatacctacagcgtgagctatgagaagcgcacgcttcccgaagggaagaaaggcagagatccgggt aagcggcagggctggaacagagagcgcacgaggagcttccagggggaaacgcctggtatctttatagctctgct ggtttccaccctctgactgagcgtcgattttggatgctcgtcagggggcggagcctatggaaaaaccggcga acgccccttttaccggttctggccttttgccttttgcctcactgcttctctcgttatccccctgattctgtggataa ccgtattaccgctttgagtgagctgataccgctcggcagccgaacgacagcgcagcagctgagtgagcggag gaagcggaaagcgcaccaatacgcacaaccgctctcccgcgcgtggcagattcaatgagctggcagcagaca ggtttccgactggaagcggcagtgagcgcacgcaatfaatgtagttagctcaactattaggcaccaccggcttt acactftatgcttccgctgtagtgtgtggaattgtgagcggataacaattcacaaggaacagctatgacctgat tacccaagcgcgaatfaaccctcactaaagggaacaaaagctggagctcaagcttaattgtagcttatgcaatact

[0642]

CAR - 뉴클레오타이드 서열		
명칭	서열 번호	서열
		cttgtagcttgcacacatggtaacgatgagttagcaacatgccttacaaggagagaaaaagcaccgtgcatgccgattg gtggaaagtaagggtggtacgatcgtgccttattaggaaggcaacagacgggtctgacatggattggacgaaccactgaa ttgccgattgcagagatattgtatagtgcttagctcgatacaataaacgggtctctctggttagaccagatctgagcc tgggagctctctggctaaactagggaaaccactgcttaagcctcaataaaagcttgcttgagctctcaagtagtggcc cgtctgtgtgactggtaactagagatccctcagacccttttagtcaggtggaaaaactctagcagtgccgccga acagggacctgaaagcgaagggaaccagagctctctcagcagcagactcggcttgctgaagcgcgcacggcaa gagggcgaaggcgccgactggtgactacccaataatttgactagcggaggctagaaaggagagagatgggtgag agagctcagtttaagcgggggagaattagatcgcgatgggaaaaaattcggttaaggccagggggaaagaaaa atataaataaacatagtagtggcaagcagggagctagaacgattcgcagtttaactggcctgttagaacatcag aaggctgtagacaataactgggacagctacaacatccctcagacagatcagaagaacttagatattatataataca tagaacacctctattggtgatcaaggatagagataaaagacccaaggaaacttagacaagatagaggagagag caaaacaaaagtaagaccaccgcagcaagcggcctgatctcagacctggaggagagatagaggacaat tggagaagtgaattataataataaagtagtaaaatgaaacataggagtagcaacccaaggcaagagagaaga gtggtcagagagaaaaagcagtggaataggagctttctctgggtcttgggagcagcaggaaactatg ggccagcctcaatgacgtgacggtagcggcagacaattattgctgtagtgagcagcagagaacaattgctga gggtattgaggcgaacagatctgtgcaactcacagctggggcatcaagcagctccaggcaagaatcctggctg tggaaagatacctaaggatcaacagctcctggggaattggggtgctctggaaaactattgaccactgctgtcctt ggaatgctagtggagtaataaactctggaacagattggaatcacagcactggatggagtgggacagagaaattaa caattacaagcctaataacactcctaattgaagaatcgaacaccagcaagaaagaatgaacaagaatttggaa tagataaatgggcaagtgtggaaattggttaacatacaaaatggctgtggtatataaaattatcataatgatagtagga gcttggtaggttaagaatagtttctgactttctatagtagaatagagttaggcaggatattcaccattatcgttcag acccactccaacccgggggaccgacagccggaaggaaatagaagaagaagggtggagagagagacagag acagatccattcgattgtagcggatctcagcggtaactttaaagaaaaaggggattgggggtcaggtgag gggaagaatagtagacataatagcaacagacatacaaaactaaagaatcaaaaacaaattcaaaaattcaaaattt atcgagcttgcagaagatggataaagttaaacagagagaaatcttcagctaattgacacttctaggtctgaaaggag tgctCGTGAGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGCCCA CAGTCCCGGAGAAGTTGGGGGAGGGGTCGGCAATTGAACCGGTGCCT AGAGAAGGTGGCGCGGGTAAACTGGGAAAAGTGATGTCGTGACTGGC TCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGTGCAGTAGT CGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGC CGCCAGAACACAGGTA AGTGCCGTGTGTGGTCCC CGGGCCTGGCCTCTTACGGGTTATGGCC CTTGCGTGCCTGAATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTGAT CCCGAGCTTCGGGTTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTCGAGGCCTTGCCTT AAGGAGCCCTTCGCCTCGTGTGTTGAGTTGAGGCCTGGCCTGGGCGCTG GGGCCCGCCGTGCGAATCTGGTGGCACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCT TTCGATAAGTCTCTAGCCATTTAAAATTTTGATGACCTGCTGCGACGCT TTTTTCTGGCAAGATAGTCTTGTAATGCGGGCCAAGATCTGCACACT GGTATTTCGGTTTTTGGGGCCGCGGGCGGCACGGGGCCGTGCGTCCC AGCGCACATGTTTCGGCGAGGCGGGCCTGCGAGCGCGGCCACCGAGAA TCGGACGGGGGTAGTCTCAAGCTGGCCGGCTGCTCTGGTGCCTGGCCT CGCGCCCGCTGTATCGCCCCCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCCGGTTC GGCACCACTGCGTGAGCGGAAAAGATGGCCGCTTCCCGGCCCTGCTGC AGGGAGCTCAAAATGGAGGACGCGGCTCGGGAGAGCGGGCGGGTG AGTCACCCACAAAAGGAAAAGGGCCTTTCGTCTCAGCCGTGCTTC ATGTGACTCCACGGAGTACCGGGCGCCGTCAGGCACCTCGATTAGTTC TCGAGCTTTTGGAGTACGTCGCTTTAGGTTGGGGGAGGGGTTTTATG

[0643]

CAR - 뉴클레오타이드 서열		
명칭	서열 번호	서열
		CGATGGAGTTTCCCCACACTGAGTGGGTGGAGACTGAAGTTAGGCCAG CTTGGCACTTGATGTAATTCTCCTTGGAATTTGCCCTTTTGTAGTTGGA TTTTGGTTCAATCTCAAGCCTCAGACAGTGGTCAAAGTTTTTTCTTCC ATTTACAGGTGTCGTGAaggaattcggtaccgagccgcccgggagccatccatgacctaccggtaccgccc ttgctcctgcccgtgacctgctccacgcccagggccgCAGGTTACAGCTGGTTGAGAGCG GAGGCAATCTGGTTCAGCCCGGTGGTAGTCTGCGTCTGTCTTGTGCGGC GTCAGGGTTCACTTTCGGTAGTTTTTCAATGAGCTGGGTCCGTCAGGCA CCAGCACTGGGGCTGGAATGGGTGGCAGGTCGTCTGCACGTAGCTCC CTGACCCACTATGCAGATAGTGTTAAAGGGCGGTTCAAAATTTACGCG ACAACGCTAAGAATAGCGTCTACCTGCAAAATGAACTCCCTGCGGGTCG AGGATACCGCAGTGTATTACTGCGCTCGCCGTTCTTATGACTCTAGTGG ATACTGGGGCCATTTTATAGCTACATGGATGTGTGGGGACAGGGCACT CTGGTGACCGTTTTCCGGAGGGCGGTGGGTCTGGAGGCGGTGGGAGTGGA GGCGGTGGGTCAAGCGTTCTGACCCAGCCGTCCTCTGTGACGCGCCGCGC CAGGCCAGAAAAGTGACAATTTCTGTCTGGAAGTACTTCAAACATCGG CAACAATTATGTTTTCTGGTATCAGCAGCACCCGGGCAAAGCGCCAA GCTGATGATTTATGATGTGTCTAAACGTCCAAGTGGTGTCTCTGACCGG TTCAGCGGTTCCAAGTCTGGGAATAGTCCTCACTGGACATCTCAGGCC TGCAAAGCGAAGATGAGGCGGACTATTACTGCGCAGCTTGGGATGACA GCCTGTCCGAATTTCTGTTTCGGCACCCGGGACAAAGCTGACCGTGTGGG Caccacagccagcgcgaccaccaacacgcccgcacacatcgctcgagcccctgcccctgcccag agggctgcccggccagcggcgggggcccagctgcacacgagggggctggactcgcctgtgatctacatctggg cgccctggccgggactgtggggctctctctgctcactggttatcccccctactgcaaacggggcagaagaaact ctgtatattcaaacacactttatgagaccagtacaactactcaagaggaagatggctgtagctgcccattccagaa gaagaagaaggaggtgtaactgagagtgaaagttcagcaggagcgcagacgcccccgctacaagccaggcaca gaaccagctctataacagactcaactagagcgaagagaggagtagatgtttggacaagagactggccgggacc ctgagatgggggaaagccgagaaggaagaccctcagggaaggcctgtacaatgaaactcgagaagataagatgg cggaggcctacagttagattgggatgaaagcggagcggccggaggggcaaggggacagatggcctttaccagggtc tcagtacagcccaaggacacactacagcgccttcacatgagggcctgcccctcgctaaagtcgacaatcaacctc tggattacaaaatttgaaagattgactggattcttaactatgtgctcctttacgctatggatagctgctttaatgct ttgtatcatgctattgtcccgtatggctttcatttctcctctgtataaatcctggctgtctctttatgaggagtgtgg cccgtgtcagggcaacgtggcgtgggtgctgactgtttgctgacgcaaccccactggtggggcaattgccaccact gtaactcctttccgggactttcgctttccccctccctattgccacgggggaactcaatcgccgcctgcttggccgctgct ggacaggggctcggctgtgggactgacaattccgtgggtgtgctggggaagctgactcctttccatggctgctgc ctgtgttgccacctggattctgcgcccggagcctctctgctacgtcctctcggccctcaatccagcggactcctctccc gggcctgctcccgtctcggccctctccgctctcgccttcgcccctcagacgagtgatcctcctttgggcccct cccgctggaaftcagactcggtacctttaaagaccaatgacttaacaaggcagctgtagatcttagccacttttaaaaga aaagggggactggaaaggctactccaacgaagacaagatctcttttctgtactgggtctctctgttag accagatctgagcctgggactctctggctaaactagggaaccactgcttaagcctcaataaagctgctttagtct caagtagtgtgcccgtctgtgtgactctgtaactagagatccctcagacccttttagctggtggaaaactcta gcagtagtagtctatgcatcttattcagtafttaactgcaaaagaatgaatcagagagtgagaggaaactgttta ttgcagctataatggttacaataaagcaatagcatcacaattcaacaataaagcatttttcaactgacttctagtgtg gtgtgcaaacatcaatgtatctatcatgtctggctctagctatcccgccctaaactccgcccagttccgccattctc cgcccattggctgactaattttttattatgtagagccgagggccgcccctcggcctctgactatccagaagtagtag gaggctttttggaggcctaggcttttgcgtcgagacgtacccaattcgccctatagtagtctgattacgcccctcact ggccgctgttttacaactgctgactgggaaaaccctggcgttacccaactaatcgcttgcagcacaatcccccttgc

[0644]

CAR - 뉴클레오타이드 서열		
명칭	서열 번호	서열
		ccagctggcgtaatagcgaaggcccaccgatgcccctccaacagttcgccagcctgaatggcgaatggcg cgacgcgcccctgtagcggcgcaatagcggcggggtgggttacgcgacgctgaccgctacacttccagc gcccagcggccctcttctgcttctcctctctctctcgcacgttcgcccgtttcccgtcaagctcaaatcggg ggctccccttaggggtccgatttagtctttacggcaactcgaccccaaaaactgattagggtgatgggttacgtagt ggccatgcccctgatagacgggttttcgccccttgacgtggagtcacagctcttttaatgtagactctgttcaaacggg acaacactcaacctatctcggtctatctttgattataagggatttggcatttcggcctattgggttaaaaatgagctg atttaacaaaatttaacgcaatttaacaaaatataacgtttacaatttc

[0645]

표 14

CAR-EC 스위치 표적 상호작용 도메인(항체)-뉴클레오타이드 서열		
명칭	서열 번호	서열
pBAD-CD19wt	5	aagaaccaattgtccatattgcatcagacattgccgtcactgctctttactggctcttctcgctaaccaaacggtaac cctgattattgcaeggagtcacacttggctatgccatagcattttatccataaagtagcggatcctactgacgctttttat cgcaactctctactgtttccataaccgtttttgggctagaataattttgtaacttaagaaggagaataacatacaacta gtacgcaagttcacgtaaaaagggtatctagaggtagggtgattttatgaaaaagaatatcgcatcttcttctgtagcat gttcgtttttctattgctacaaacgcatacgcgtgacatccagatgacacagactacatcctcctctgctcctctcggga gacagagtcaccatcagttgcagggaagtcaggacattagtaaatatthaaattggtatcagcagaaaccagatggaa ctgttaaacctcgtgactaccatacaagattacactcaggagtcaccatcaagggtcagtgaggcagctgggtcggaa gattattctctaccattagcaacctggagcaagaagattgccactactttgccaacagggaataacgctcctcgta cgttcggaggggggaccaagctgagatcaaacgaactgctggctgcaccatctgctcttactctccgccatctgatga gcagttgaaatcggaaactgctctgctgctgctgctgtaactctatccagagaggcacaagtagcagttgaa gggataacgcccctcaatcgggtaactccaggagaggtgcacagagcaggacagcaaggagcagctcaatcagcc tcagcagcaccctgacgctgacaaagcagactacgagaaacacaaagctacgctcggaaagtcaccatcagggg cctgtcctcgcccctcaaaaagactcaacaggggagaggttaagctggggatcctctagaggttgagggtttttat gaaaaagaatcgcatttctctgcatctatgtctgtttttctattgctcaaacgcgtacgctgaggtgaaactcgagg agtcaggactcgtcctcgtcgcgcctcacaagagcctgctcgtcacatgactgctcaggggtctcattcaaggaac tgggtgaagctggattcgccagcctccacgaaagggtctggagtgctgggagtaaatggggtagtgaaaccacata ctataatcagctctcaatccagactgacctatcaaggacaactccaagagccaagtttcttaaaatgaacagct gcaaacctgagacacagccattactactgtgccaacattactacgggtgtagctatgctgactactggggcca aggaacctcagtcctcctcagcctccaccaaggcccatcggtcttcccctggccac cctcctccaaggaac ctctgggggacagcggcctgggctcctgggtcaaggactactccccgaaccggtagcgggtgctgaggaaactcag gcccctgacagcggcgtgacacactcccggctgctacagtcctcaggactcctcctccagcagcgtgggga ctgtgcccttagcagctgggaccagacactacatcgaactggaatcaaacgccaacacccaaggtggag aagaaagttgagcccctcctgtgcaaaaactcacacataaagtcgaccgatgcccctgagagctcaaccagct cagctcctccggtgggctggggcatgactatgctcgcgcaactatgactgctctttttatcatgcaactcgtaggaca ggtgccaacgggtctccagctggctgtttggcggatgagagaagattttcagcctgatacagattaaatcagaaacgca gaagcggctgataaaaagaattgctggcggcagtagcgggtgggtcccactgaccatgcccgaactcagaa gtgaaacccgtagcgcgagtggtgagtggggtctcccactgcgagagtagggaaactgcagcagcatcaataaaac gaaaggctcagtcgaaagactgggcttctgtttatctgtttgttgcgtgaaactcctcagtaggacaaatccgc cgggagcggattgaaactgcaagcaacggcccggaggggtgcccggcaggagcccgcataaactgcccagg catcaaatgaagcaagggccatcctgacggatggccttttgcgtttctacaactctttgtttttttctaaatacattca aatattatccgctcatgagacaataaccctgataaatgctcaataatattgaaaaaggagagtagatgattcaacatt tccgtgctgcccctattccctttttgcccattttgcttctgtttttgtcaccagaaacgctggtgaaagttaaagatg ctgaagatcagttgggtgacaggtgggttacatcgaactggatcacaacgcgtaagatccttgagagtttgcgcc gaagaactgtttccaatgatgacactttaaagtctgctatgtggcgggtattatcccgtgtgacggggcaagag caactcggctcggcctacactattctcagaatgactgggtgagtagtaccaggtcacagaaaagcattctacggatgg catgacagtaagagaattatgagctgctgccataaccatgagtgataaactcggccaactactctgacaacgatcg gaggaccgaaggagctaacccgtttttgcacaacatgggggatcatgtaactcgccttgatcgttgggaaccggagct gaatgaagccataccaaacgacgagcgtgacaccagatgctctgcaatggcaacaactgtgcccactattaa ctggcgaactactactgactcggcaacaataatagactggatggagggcggataaagttgcaggaccactctg cgctcggccctccggctgctggtttattgctgataaatcggagccggtagcgtgggtctcgggtatcattgcagc actggggccagatggtaagccctcccgtatcgtattatctacagcagggggagtcaggcaactatggatgaacgaaa tagacagatcgtgagataggtcctcactgattaagcattgtaactgctcagaccaagttactcatatatacttagattg atttaaaactcatttttaattaaaaggatcagggtgaagatccttttgataatctcatgacaaaaatcccctaacgtgagttf

[0646]

CAREC 스위치 표적 상호작용 도메인(항체)-뉴클레오타이드 서열		
명칭	서열 번호	서열
		tcgttccactgagcgtcagaccctgagaaaagatcaaaggatcttctgagatcctttttctgcgctaatctgctgctt gcaaacaaaaaacaccgctaccagcgggtgtttgttccggatcaagagctaccaactcttttccgaaaggtaactg gcttcagcagagcgagataccaataactgtccttctagtgtagcctgagttaggcccacttcaagaaactctgtagca ccgctcatatcctcgtctgtaaatctgttaccagtgctgctgccagtgccgataagtcgtgtcttaccgggtggac tcaagacgatagttaccgataaaggcagcggctgggctgaacgggggggttctgacacagccagcttggagc gaacgactacaccgaaactgagatacctacagcgtgagctatgagaaaagcggcacttccgaaaggagaaaaggc ggacaggtatccggtaagcggcagggtcggaacaggagagcgacaggggaacttccagggggaaacccctggt atctttatagctgtcgggtttccacctctgactgagcgtcgattttgtgatgctcgtcagggggggcggacctatg gaaaaacgacgcaacggccttttaccgttctggccttttggccttttctcacaatgttcttctcgttattccc ctgattctgtggataaccgtattaccctttgagtgagctgataccgctcggcagccgaacaccgagcgcagcg agtcagtgagcgggaagcggagcgcctgatgaggtatttctccttacatctgtgctgatttccacaccgata tggctcactctcagtaaatctgctgatgccgatagttaagccagatacactccgctatcgtactgactgggtca tggctgcgcccgaaccgcacaaccctgctgacgcgcctgacgggctgtgtctcccgctaccgcttacaga caagctgtgacctctccgggagctgcatgtgacaggtttaccctcatcaccgaaacggcagggcagcagatc aattcagcgcgggaagcggcatgataatgtcctgtcaaatggacgaagcagggttctgcaaacctatg ctactcgtcaagcgtcaattgtctgattcgttaccatfagcaactgacggctacatcattttttcacaacc ggcaacgaaactcgtcgggctgcccgggtcatttttaataaccgagaaatagagttgatctcaaaaccaac attgcgaccagcgggtggcagatggcctcgggtggtgctcaaaagcagcttgcctggctgatacgttggctcgcg ccagcttaagcagctaatccctactgctggcggaaaagatgtgacagacgcagcggcgaacgaaacatgctgtg cgacgctggcgafatcaaaatgctgtctccaggtgatcgtgatgactgacaagcctcgtaccggattatccatc ggtggatggagcactgtaattcgttccatgcccgcagtaacaattgctcaagcagattatccgacagctccg gcgaaaagaccctgattggcaaatfagcggcagtaagccattcatccagtaggcggcggcgaagaaataaa cccactggtgataccattcgcgacctccggatgacgacctagtatgatctctctcgggggaacagcaaaafat caccggctggcaaacaaattctcgtccctgattttaccaccccctgaccgcaatgggtgagattgagaataaacctt ctaattccagcggctggctgataaaaaaatcgagataaccgttggcctcaatcggcgttaaacccgcccagatggg cattaacagagatfcccggcagcaggggatcattttgcgctcagccatactttcactcctccgcatcagag
pBAD-CD19 LS20X mt	6	aagaaccaattgtccatattgcatcagacattgccgctactcgtcttttactggctctctcctcaacaaaccgtaac cctgattattgacagggatcacacttctgctatgccatagcatttttccataagattagcggatcctacctgacgcttttat cgcaactctactgttttctcacaaccgttttttgggctgaaaataatttttaactttaaaggagaaatatacaacta gtacgcaagttcacgtaaaaagggtatctagaggttgagggtattttatgaaaaagaatcgcatttctcttctgtagcat gttcgtttttctatgtcacaacgcatacctgacatccagatgacacagactacatcctcctgtctcctctctggga gacagagtcacatcagttgacgggcaagtcaggacattagtaaatfataattggatcagcagaacacagatggaa ctgttaactctctgatcaccatacatcaagattactcaggagtcctcaaggttcagtgccagtggtctggaaaca gattattctcaccattagcaacctggagcaagaagatfggcacttctttgccaacagggtatacgttccgtaca cgttcggaggggggaccaagctgagatcaaacgaactgtggctgcacctctgtcttcatctcccctcatgatga gcagttgaaatctggaaactgctctgtctgtcctgctgaataacttctatccagagaggccaaagtacagtggaag gtggataacgcccctcaactcgggtaactccaggagaggtgacagagcagcagcaaggacagcacctacagcc tcagcagcacctgacgctgagcaaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgctcggaaagtacccatcaggg cctgTAGtgcctcacaagagctcaacaggggagaggttaagctgggatcctctagaggttgaggtgattt fatgaaaaagaatcgafttctctgcatctatgtctgttttctatgctcaaacgcgtacgctgaggtgaaactgca ggagtcaggacctggcctggcgcctcagagacgtctcctgcatgactgtctcagggtctcattaccgca ctatggtgtaagctggattcggcctccacgaaagggtctggagggctgggagtaaatggggtagtgaaaccac atactataaftcagctcnaatccagactgacctatcaaggacaactccaagcgaagtcttcttaaaatgaacag tctgcaaacgatgacacagccatttactactgtgccaacattattactacgggtgtagctatgctatggactactgggg

[0647]

CAREC 스위치 표적 상호작용 도메인(항체)-뉴클레오타이드 서열		
명칭	서열 번호	서열
		ccaaggaacctcagtcaccgtctctcagcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcacctctccaagag cacctctgggggacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgctgctggaact caggcgcctgaccagcggcgtgcaacacttcccggctgtctcagctctcagcgtctactcctcagcagcgtgg tgaactgctcctagcagcttgggcaaccagactacatctcaacgtgaatcaaacgccagcaacaccaaggtgg acaagaaggtgagcccaatcttggcaaaactcacataataagtcaccgatgacctgagagcctcaacca gtacgtctctccggggcggcgtcatgactatgctgcccaactatgactgtctcttctatcatgcaactcgtagga cagggtccaacggctcaccgcttggctgtttggcggatgagagaagatttcagcctgatacagattaaatcagaac cagaagcggctgataaaacagaatttgcctggcggcagtagcgcgggtggccacctgaccctatgccgaactcag aagtgaaacgcctgtagcggatggtgtagtggggctccccatgcgagagtagggaaactgccagcatcaataaa acgaaaggctcagtgaaagactggccttctgtttatctgttggctgggtaacgctctcctgagtaggacaatcc gccgggagcggatttgaacgttgcgaagcaacggcccggaggggtgcccggcaggacgccccaataactgccca ggcatacaattaaagcagaagggcctcctgacggatggccttttgcgtttcaaaactctttgtttattttcaatacat caaataatgatacctcctcagacaataaccctgataaatctcaataatgaaaaaggagaatgtagtaftcaac atttccgtgctcccttattccttttggcggcatttgcctctgttttgcctaccagaacgctggtgaaagtaaaaga tgcgtaagatcagttgggtgcacaggtgggttacatgcaactggatctcaacagcggtaagatccttgagagtttgc ccgaaagactgtttccaatgatgagcacttttaaagtctgctatgtggcgggtattatcccgtgttgacgccggcaag agcaactcgtcgcgcatacactattctcagaatgacttggtagtactcaccagtcacagaaaagcatcttacggat ggcatgacagttaagagaatfagcagtgctccataaccatgagtgataacactcggccaacttactctgacaacga tccgggagccgaaggagtaaccgtttttgcacaactggggatcatgtaactcgccttgatcgtggggaaccgga gctgaatgaagcacaacacagcagcgtgacaccacgatgctgtagcaatggcaaacgttgcgcaactatt aactggcgaactacttactagcttcccggcaacaattaatagactggatggggcggataaagttgcaggaccact ctgcgctcggccctccggctggctgtttattgctgataaatctggagccggtagcgtgggtctcgcggatcattgc agcactggggccagatggttaagccctcccgtatcgtatgtatctacacgacggggagtcaggcaactatggtgaa caatagacagatcgtgagataggtgctcactgattaagcattggttaactgtagaccaagttaactatatacttag attgattaaactctattttaaattaaaaggatcaggtgaagatccttttgataatctcatgaccaaaatcccttaactga gttttcgttccactgagcgtcagaccccgtagaaaagatcaaggatctcttgagatcctttttctgcgctaactgct gcttgcacaacaaaaaacaccgctaccagcgggtgtttgttggcggatcaagagctaccaactcttttccgaaaggta actggtctcagcagagcagataccaatactgctctctagtgtagccgtagttaggccaccactcaagaactcgt agcaccgcctacatacctcgtctgctaaactcctgttaccagtggtcgtcggatggcgataagctgcttaccgggt ggactcaagcagatggtaccggataaaggcagcggctcgggtgaacgggggttctgacacagccagctg gagcgaacgactacaccgaactgagatcctacagcgtgagctatgagaaagcggccacgctcccgaaggagaa agggcggacaggtatccggtaagcggcagggtcgaacagggagcgcacgagggagctccaggggaaacgc ctggatctttatagctcgtcgggttccaccctcgtgactgagcgtcgtatgttggtagctcgtcagggggcgggagc ctatgaaaaaacggcagcaacggcctttttacgggtctcggccttttgcggcctttgctcacaatgcttctcgtgta tccccgtattctgtgataaccgtatfaccgctttgagtgagctgataaccgctcggcagccgaaccaccgagcga gcgagtcagtgagcaggaagcggaaagcgcctgatcgggtatttctcttaccgcatctgtcgggtatttcacacg catagtgactcagtaacaatctcctctgatccgcatagtttaagccagatatacactccgctatcgtactgactgg gtatggctcggccccagaccgcgaacaccgctgacgcgcctgacgggttctgtctccggcatcggctta cagacaactgtgaccgtctcgggagctcatgtgtcagaggttttaccgtcatcaccgaaacgcgcgaggcagc agatcaattcgcgcggaaaggcgaagcggcatgcataatgacctgcaaatggacgaagcagggttctgcaaac ctatgctactcctgcaagcgtcaattgtctgattccttaccatattgacaactgacggctacatcattcacttttctcac aaccggcagcgaactcgtcgggtgcccgggtcattttttaaataaccggagaaatagagttgatcgtcaaac caacattgcgaccgaggtggcagatggcatccgggtgtgctcaaaagcagcttccgctgctgatacgttggctct cgcgccagcttaagcgtcaatccctaactgctggcggaaaaagatgtgacagacgcagcggcgacaagcaaacatg ctgtgcgacgctggcagatcaaaaattgctctgcccaggtgatcgtgatgactgacaagcctcgtaccgattat ccatcgggtgagcagcactgtaactcgtctccatgcccgcagtaacaattgctcaagcagattatcggcagcag

[0648]

CAR-EC 스위치 표적 상호작용 도메인(항체)-뉴클레오타이드 서열		
명칭	서열 번호	서열
		ctccgaatagcgccttccccctggcccggcgtaatgattggcccaaacaggctcgctgaaatgcggtcggcgcttcat cggggcgaagaacccccgattggcaaatattgacggccagtttaagccattcatgccagtaggcgcgcggacgaaag taaacacctgggtgatacattcgcgagcctcggatgacgacctagtgatgaatctctctggcgggaacagcaaa atatcaccggctggcaaacaaattctcgtccctgattttcaccaccctgaccggaatggtagattgagaataaa ccttctattcccagcggctggtagataaaaaaatcgagataaccgtggcctcaatcgcgcttaaacccgccaccgat gggcattaaacgagatccccggcagcaggggatcattttgcgcttcagccatactttcatactcccgcattcagag
pBAD- CD19 HK136X mt	7	aagaaccaaattgtccatattgcatcagacattgcccgtcactgcgcttttactggctcttctcgtfaaccaaacggtaac ctgattatttgcacggagtcacactttgctatgcccatagcattttatccataaagattagcggatcctaccgacgcttttat cgcaactctctactgtttccataaccgttttttgggctagaataattttgtaacttaagaaggagaatacatcaacta gtacgcaagttcagctaaaaagggtatctagaggttgaggtgattttatgaaaaagaatcagcatttctcttctgtagcat gttctgtttttctattgtcacaacgcatacgtgacatccagatgacacagactacatctccctgtctgcctctctggga gacagagtcaccatctggacttgcaggcgaagttaggacattagtaaatatftaaatgtagatcagcagaacccagatggaa ctgttaaacctctgtagtaccatacaagattacactcaggagtcctcaagggttcagtgccagtggtctggaaca gattattctcaccattagcaacctggagcaagaagatattgccactactttgccaacagggttaatacgtctccgtaca cgttcggaggggggaccaagcttgagatcaaacgaactggctgcaccatctgtctcatcttcccgcattgatga gcagttgaaactggagactctctctctgctgctgctgtaatactcttccagagagggccaaagtacagtggaag gtggataacgcccctcaactcggtaactcccaggagagtgacagagcagcagcaaggacagcacctacagcc tcagcagcaccctgacgctgagcaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctcgaagtcacccatcaggg cctgtctcggcgcacaaaagcgtcaacaggggagagtgftaaagctggggatcctctagaggttgaggtgattttat gaaaaagaatgacagacttctctctgcatctatgtctgtttttctatgctacaaacgcgtagcgtgaggtgaaactcgagg agtcaggacctggcctggcgcctcagagcctgctcgtcacatgcaactgtctcagggtctcataccgcacta tgggtgtaagctggattcggcagcctccacgaaagggtctggagtgctgggagtaaatatggggtagtgaaaccata ctataattcagctcctcaatccagactgacctatcaaggacaactccaagagccaagtttcttaaaatgaacagctc gcaaaactgagcagaccatttactactgtgccaacattattactcgggtgtagctatgctatggactactggggcca aggaacctcagtcaccgtctcctcagcctccaccaaggcccatcgggtctccctggcaccctcctcctc TAG agc acctctggggcagcagcggcctggcctgctgctgctcaaggactactcccgaaccggtagcgtgctgaggaaactc aggcgcctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgctcctacagtctcaggactctactccctcagcagcgtggt gactgtgccccttagcagcttgggcaccagacctgcaactgcaactgaaatcacaagccagcaacacaaagggtgg acaagaagttgagcccaaatcttggacaaaactcacacataataaagtcgaccgatgccccttgagagccttcaacca gtcagctccttccgggtggcgcgggcatgactatcgtcccgcacttatgactgtcttctttatcatgcaactcgtagga caggtgccaacagctctccagcttggctgttttggcggatgagagaagatttccagcctgatacagattaaatcagaac cagaagcgtctgataaaaacagaatttgcctggcgcagtagcgcggtgggtcccactgaccccatgccgaactcag aagtgaaacgcctgagcgcgatggtagtgggtctcccactgcgagagtagggaaactgcccagcacaataaaa acgaaaggctcagtgaaagactggccttctgtttatctgtttgtcggtagaacgctcctcgtgagtagcaaaatcc gcccggagcggatttgaagcttgcgaagcaacggcccggaggggtggcggcaggagcccgcataaaactgcca ggcatcaaatgagcagaaggccatcctgacggatggccttttgcgtttctacaaactctttgtttattttctaaatcatt caaatatgtagcctcatgagacaataaccctgataatgcttcaataatgaaaaaggaagatgagattcaac atttccgtgctgcccttattccctttttcggcattttgcttctgttttctcaccagaaacgctggtgaaagttaaaga tctgaaagatcagttgggtgacagagtggttcatcgaactggatctcaacagcggtaagatccttgagagtttccgc ccgaaagacgttttccaatgatgacacttttaaagtctgctatgtggcgggtattatcccgtgttgacgcccggcaag agcaactcggctcggcagatacattctcagaatgacttgggtgagtagtaccagctcacagaaaagcatttacggat ggcatgacagtagagaattatgagtgctgcataacctgagtgataaactcggccaacttacttctgacaacga tcggagaccgaaggagctaacctttttgcacaacatgggggatcatgtaactcctctgactgttgggaaccgga gctgaatgaaaccataccaacgacgagcgtgacaccagatgctgtagcaatggcaacagcttgcgcaaacatt aactggcgaactactctagcttcccggcaacaatfaatagactggatggaggcggataaaagttgcaggaccatt

[0649]

CAREC 스위치 표적 상호작용 도메인(항체)-뉴클레오타이드 서열		
명칭	서열 번호	서열
		ctgctgctggccctccggctggctggttttctgctgataaatctggagccggctgagcgtgggtctgctgctatcattgc agcactggggccagatggtaagccctcccgtatcgtagtctatcacagcggggagtccaggcaactatggatgaacg aaatagacagatcgtgagataggctcactgattagcattggttaactgicagaccaagtctactatataacttttag atfgattaaaactcattttaattaaaagatctaggtgaagatccttttgataatctcatgacaaaatcccttaacgtga gttttctgtccactgagcgtcagaccctgaaagatcaaggatctctgagatcctttttctgctgctaatctgct gctgcaaacaaaaaacccctaccagcgggtggtttgtttgcccgatcaagagctaccaactcttttccgaaggta actgcttcagcagagcgcagataccaaatactgctcctctagtgtagccgtagttaggcccacttcaagaactctgt agcaccgctacatacctgctctgctaatcctgtfaccagtggtgctgcccagtgagcgaataagctgtcttaccgggtt ggactcaagcagatagttaccgataaggcgcagcgtcgggctgaacgggggtctgtgcaacagccagcttg gagcgaacagcactacaccgaactgagatctacagcgtgagctatgagaagcggccagcctcccgaaggagaa aggcggacaggtatccggtaagcggcaggctggaacaggagagcgcacgaaggagctccagggggaaacgc ctggtatctttatagctcgtcgggttccaccctctgactgagcgtcgtattttgtgatcctgcaaggggcgaggc ctatgaaaaaacgcccagcaacgcggccttttacggctctgctgctgtgctgtgctcctttgtctcaatgtcttctgctgta tcccctgattctgtggataaccgtattaccgctttgagtgagctgataccgctcggcagccgaacgaccgagcgc gcgagtcagtgagcggaaagcggaaagcgcctgatcggctattttctctacgcatctgtgctgattttcacaccg gtatggctcgtcccagcaaccgcgccaaccgcctgacgcgcctgacgggctfctgctcccggtaccgctta cagcaagctgtgaccgtctccgggagctgcatgtgtagaggtttaccgtcataccgaaacgcgcgaggcagc agatcaattcgcgcgaaagcgaagcggcatgataatgtgctctcaatggacgaagcaggatctgcaaac ctatgctactcctcaagccgtcaattgtctgattgcttaccatgatgacaactgacggctacatcattcattcttccac aacggcaccggaactcgtcggctgcccggctgcttttaataaccgagaaatagagttgatcgtcaaac caacattgcgaccgacgtggcgataggcatccgggtgctcaaaagcagctcgcctggctgatacgttggtcct cgcgcagcttaagacgctaatccctaactgctggcggaaagatgtgacagacgcgacggcgaacgaacatg ctgtgagcgtcggcgatacaaaaatgctgtctgcccagtgatcgtgatgactgacaagcctcgtaccgattat ccatcgtggatggagcagcactgtaactcgttccatgcccgcagtaacaattgctcaagcagatttatcggcagc ctccgaatagcgccttcccctggccgctgtaattgcccacaaggtcgtgaaatggcgtggtgctcttcat ccggcgaaagaaccccgtattggcaaatattgacggccagtttaagcattcatgccagtaggcgcggacgaaag taaacccactggtgataccattcggagcctccggatgacgacctagtgtatgaatctcctggcgggaacagcaaa atatccccctggcgaacaaaattctgctcctgattttaccaccctcagccgcaatgggtgagattgagaataaa cctttcattcccagcggctgctgataaaaaatcgagataaccgtggcctcaatcggcgttaaacccgccaccagat gggcataaacagatgccggcagcaggggatcatttgcgcttcagccatactttcatactcccgcattcagag
pBAD- CD19 LS202/H K136X mt	8	aagaaccaattgtccatattgcatcagacatggcctgactcgtcttttactggctttctgctaaccaaccgtaac cctgattattgacgggagtcacactttgctatgcatagcatttttatccataagattagcggatcctaccgacgttttat cgcaactctactgttttccataaccgttttttgggctagaaataattttgtaactttaagaaggagaatacatcaacta gtacgcaagttcacgtaaaaagggtatctagagggtgaggtgattttatgaaaaagaatcgcatttcttctgtagcat gttctgtttttctattgctacaacgcatacgtgacatccagatgacacagactacatctcctctgctgctctctggga gacagagtcaccatcagttgcaaggcaagtccggacattagtaaatatgaaatgggtatcagcagaaccaagatggaa ctgtfaaactcctgatctaccatacatcaagattacactcaggagtcctcaagggtcagtgagcagtggtctggaaca gattattctcaccattagcaacctggagcaagaagatattgccaacttactttgccaacagggtaatcgcctcctgaca cgttcggaggggggcaaacgttgagatcaaacgaactgtggctgaccatctgtcttcatcttcccgcattctgatga gcagttgaaatctggaaactgctctgctgtgctgctgaataactctatcccagagggcgaagtcagtggaag gtggataacgcccctcaatcgggtaactcccaggaggtgacagagcagcagcaaggacagcacctacagcc tcagcagcaccctgacgtgagcaaacgagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcaaggtcaccatcaggg cctgTAGtgcctcacaagagctcaacaggggaggtgtaagctggggtcctctagaggtgaggtgatt tatgaaaaagaatcgcatttctctgcatctatgttctgtttttctattgctacaacgcgtacgctgaggtgaaactgca

[0650]

CAREC 스위치 표적 상호작용 도메인(항체)-뉴클레오타이드 서열		
명칭	서열 번호	서열
		ggagtcaggaccctggctggcgcctccacagagcctgctccgctcacatgcaactgctcagggtctcattaccgga ctatgggtgtaagctggattgccagcctccacgaaagggctggagtgctgggagtaatatggggtagtgaaccac atactataaactcagctcctcaatccagactgacatcatcaaggacaactccaagaccaggtttcttaaaaatgaacag tctgcaaaactgatgacacagccatttactactggtccaaaacttactacgggtggtagctatgctatggactcgggg ccaagaaactcagtcaccgtctctcagcctccaccaaggccatcggtcttccccctggcacccctctcTAG agcacctctgggggacagcggcctggctgctcctggcaaggactactccccgaaccgtgacggtgctgfgga actcaggcgccctgaccagcggcgtgcaaccttccggctgctctacagtcctcaggactctactccctcagcagcg tggtagactggtccctctagcagctgggcaaccagactacatctgcaactggaatcacaagcccaacaccaaagg fggacaagaaagttagcagcccaatctgtgacaaaactacacataaagtgcagcctgagccttgagagcctcaac ccagtcagctccttccggggcggcggcagactatctgcccgaacttaactgactgctctttatcatgcaactcgtg ggacaggtgcaaacgcttccagctggctgtttggcggatgagagaagatttccagcctgatacagattaaatcaga acgagaaagcggctgataaaaacagaatttgcctggcggcagtagcgggtgggtcccactgacccatgcccgaact cagaagtgaaacgcttagcggcctgtagtgggtctcccactgagagtagggaaactgccaagcctcaaaat aaaaacgaaaggctcagtcgaaagactgggcttctgtttatctgttttgggtgaaactcctcctgtaggacaaa tccggcggagcggatttgaaactgcaagcaacggcggcggaggtgagcggcagaccccgcaataaactcgc caggcatcaaatgaagcagaagccatctgacggatggccttttgcgtttcacaactctttgtttatcttaaatc attcaaatgtagtccgctcatgagacaataaccctgataaatgctcaataatggaagaaagtagtagtattca acattccgtgctcccttattcccttttggcggcatttgccttctgttttctcaccagaaacgctgggaaagtaaaa gatcctgaaagatcagttgggtgcaagcagtggttaccatcgaactggatcacaacgggtaagactccttgagagtttcc cccgaaagacgtttccaatgatgagcactttaaagtctgtagtggcgggtatttcccgtttgacgcccgggca agagcaactcgggtcgccgatacactattctcagaatgactgggtgagtagtactcaccagtcacagaaaagcattaccgg atggcatgacagtaagagaattatgcaactgctccataaccatgagtgataacactcggccaactactctgacaac gatcggagagcgaagagctaacccctttttgcaacaactgggggatcatgtaactcgccttgatcgttgggaaccg gagctgaatgaagccatacacaacgacgagcgtgacaccagatgcctgtagcaatggcaacaacttgcccaact attaaactggcgaactactctactctgcttcccggcaacaattaatgagtaggagggagcagataaagttagcagga cttctgctgctggccttccggctgctgtttatgctgataaatctggagccggtagcgtgggtctcgcggtatcatt gcagcactggggccagatggttaagccctccgctatcgtatctacacgaggggagtcaggcaactatggatgaa cgaaatagacagatcgtgagataggtgctcactgattaagcattgtaactgtagaccaagttactcatataacttt agattgatttaaaactcatttttaatttaaaaggatctaggtagaagatccttttgataatctcagcaaaaatcccttaactg gattttcgttccactgagcgtcagaccccgtgaaaagatcaaggatcttctgtagactctttttctcgcgtaactctg ctgctgcaaacaaaaaacaccgctaccagcgggtgtttgttggcggatcaagagctaccaactcttttccgaaagg taactggctcagcagcgcagatacacaactctgctcttagttagccgtagttaggccaccactcaagaactct gtgacaccgctacatacctcgtctgctaatcctgttaccagtggtgctgctgcaagtgagcagataagctgcttaccgg gttgactcaagcagatgtagccgataaggcgcagcggctgggctgaacggggggtctgacacagccagc ttggagcgaacgactacaccgaactgagatacctacagcgtgagctatgagaaagcggcagctcccgaaggga gaaaggcggcagggatccggtaagcggcagggctggaacagggagcgcacgagggagctccagggggaaa cgctggatctttatagctcgtcgggtttcggccactctgacttgagcgtcgatttttgtagtctgctcagggggcgg agcctatggaaaaaaccagcaacggcctttttacggctctggccttttctgctcactgcttcttctgctg gttatcccctgattctggtgataaccgtattaccgctttgagtgagctgataaccgctcggcagccgaacgaccgagc gcagcagtcagtgagcaggaagcggagagcgcctgatcgggtattttctcctacgcatctgctgggtattcaca ccgcatatggtagcactctcagtaacaactctgctctgagccgcatagtaagccagatatacctccgctatcgtcagtgac tgggtatggctgccccgacacccgccaacaccgctgacgcccctgacgggcttctgctcggcatccgc ttacagacaagctgagcctctccggagctgcatgtgtagaggttttaccgtcatcaccgaaacggcggagga gcagatcaattcggcggcgaagcgaagcggcatgcataatgtcctgtcaaatggacgaagcagggattctgcaaa ccctatgctactccgtcaagccgtcaattgtctgattctgtaacaattatgacaacttgacggcctacatcattctttctc acaaccggcacgaaactcgtcgggtgcccggctgatttttaaataccggcagaaatagagttgatcgtcaaa

[0651]

CAR-EC 스위치 표적 상호작용 도메인(항체)-뉴클레오타이드 서열		
명칭	서열 번호	서열
		accaacattgacgaccgagcggcgcgatagccatccgggtggctgctcaaaagcagcttcgctggctgatacgttggctc ctccgcccagcttaagacgctaactcctaactgctggcggaaaagatgtgacagacgcgagcgcgacaagcaaacat gctgtgacgagcctggcgatataaaattgctgtcgcaggtgatcgctgactgacaagcctcgcgtaccggatta tccatcggtggatggagcagctgtaactcgttccatgcccgcagtaacaattgctcaagcagattatcgcagcag ctccgaatagccctcccctgcccggcgttaatgattgcccacaaggtcgtgaaatgcccgtggctgctcattcat ccggcgaaaagaaccccgtattggcaaatattgacgcccagtaagccattcatgccagtagggcgcggcagcaaaag taaaccactggatgatacattcgcgagcctccggatgacgaccgtatgatgaatctctcctggcgggaacagcaaa atatcacccgctggcacaacaaattctcctccctgattttaccaccccctgaccgcaatggatgagattgagaatataa cctttcattccagcggctggctgataaaaaaatcgagataaccgttggcctcaatcggcgttaaacccgccaccgat gggcattaacagatataccggcagcaggggatcatttgcgctcagccatactttcactcccgcattcagag
LV- EF1a- CD19(F MC63)- BBZ	9	cagggtggcactttcggggaatgtgcgcggaaaccctattgtttatttttctaatacatcaaatatgtatccgctcatga gacaataaccctgataaaatgctcaataatgaaaaaggaaagatgatgagttaacatttccgtgctcccttattcc ctttttggcgtatttgcctcctgttttgcctaccagaacacgctggtaaaagtaaaagatgctgaagatcagttgggtg cagcagtggttaccatcgaactggatctcaacagcggtaagatcctgagagtttgcgcccaagaacgttttcaaatg atgagcattttaaagtctgctatgtggcgcggtatttcccgattgacgcccggcaagcaactcggctcgcgcat acactatctcagaatgacttggtagtactcaccagtcacagaaaagatctacggatggcatgacagtaagagaat tatgcagctgctccataaacatgagtgataacactgcggcaacttactctgacaacagctcggaggaccgaaggagc taaccgctttttgacaacatggggatcatgtaactcgccttgatcgttggaaaccggagctgaatgaagccatacca aacgacgagcgtgacaccagatgcctgtgcaaatggcaacaacgttgcgcaaatattactggcgaactactact ctgactcccggcaacaatataagactggatggagcggataaaattgacaggaccacttctcgcctcggcccttccgg ctggctggttattgctgataaatctggagccggtagcgtgggtctcgcggtatcattgacagcactggggcagatgg aagccctcccgtatcgtatgtaacacagcgggagtcaggcaactatggatgaacgaaatagacagatcgtgag ataggctcctcactgataagcattggaactgtcagaccaagttactcatatatacttagattttaaactcaitttta atftaaaaggatcagtggaagatccttttgataatctcatgacaaaatcccttaacgtgagtttctgtccactgagcgtc agacccttagaaaaatcaaaaggatcttctgagatccttttctcgcgtaactctgctccttcaaaaaaaacc accgctaccagcgtggtttgttgcggatcaagagctaccaactctttccgaaggtaactggctcagcagagcgc agatacaaaatgctccttagttagccgtgtagggccaccactcaagaactctgtagcaccgctacatacctcgt ctctgataatcctgttaccagtgctgctccagtgggcagataaagtctgtcttaccgggtggactcaagacgatgttac cggataaaggcagcagcggctggcgtgaacgggggttctgacacagccagcttggagcgaacgacctacaccg aactgagatacctacagcgtgagctatgagaaagcgcacgctcccgaaggagaaaaggcggacaggtatccggt aagcggcagggctggaaacagagagcgcacgagggagcttccaggggaaacgcctgtatctttatagctctgtc ggtttcgcacactctgactgagcgtcgtattttgtgatgctcgtcagggggcggagcctatggaaaaacccagca acgggccttttacggttctggccttttgcctcactatgctcactatgcttctcctgcttaccctgattctgtggataa ccglataccgctttgagtagctgataccgctcggcagccgaacgacgagcgcagcagagtcagtgagcag gaagcggaaagagcccaatagcaaacgctctcccgcgcgtggcagattcaatgacagctggcagcagaca ggtttccgactggaaagcggcagtgagcgaacgcaatlaatgtagttagctcactataggcaacccaggcttt acactttatgctccggctgtagtggtaattgtagcggataacaattcacacaggaacagctatgacctgat tagccaaagcgcgaatlaaccctcactaaagggaacaaaagctggagctgcaagcttaatgtagcttatgcaatact cttgtagcttgcaacatggtaacgatgagtagcaacatgcttacaaggagagaaaaagcaccgtgcatgccgattg gtgaaagtaaggtggtacgatgcttattggaaggcaacagacgggctgacatggattggacgaacacctgaa ttgcccttagcagagatattgattaaagtcctagctcgatacaataaacgggtctctcgttagaccagatctgagcc tggagctctctggtaactagggaaacactgcttaagcctcaataaagctgctttagcttcaagtagtggctgccc cgtctgtgtgtagcttggtaactagagatccctcagacccttttagtcagtgtaggaaaatcttagcagtgggcggcga acagggacctgaaaagcgaagggaacagagctctcgcagcagagactcgttctgtagagcgcgacgcaaa gagcggagggggcgcgactggtgagtagcgcacaaaattttagctagcggaggctagaaggagagatgggtgctg

[0652]

CAR-EC 스위치 표적 상호작용 도메인(항체)-뉴클레오타이드 서열		
명칭	서열 번호	서열
		agagcgtcagttattaagcgggggagaattagatcgcgatgggaaaaatcggftaaggccaggggaaagaaaa atataaattaaaacataatagtagggcaagcagggagctagaacgattcgcagftaatcctggcctgttagaaacatcag aaggctgtagacaaactactgggacagctacaacctcccttcagacaggatcagaagaacttagatcattatataataca gtagcaacctctattgtgtgcatcaaaggatagagataaaagacaccaaggaaagccttagacaagatagaggaaagag caaaaacaaagtaagaccaccgacagcaagcggccctgatcttcagacctggaggaggagatagaggacaat tggagaagtgaattatataaataaagttagtaaaattgaaccattaggagtagcaccaccaaggcaaaagagaaga gtgtgtcagagagaaaaagagcagtgaggaaataggagctttgttcttgggttcttgggagcagcaggaagcactatg ggcgagcctcaatgacgctgacggfagcggccagacaattatgtctggatagtgagcagcagagaacaattgtctga gggctattgagggcgaacagatctgtgcaactcacagtctgggcatcaagcagctccaggcaagaatcctggctg tggaaagatacctaaggatcaacagctcctgggatttggggttgctctggaaaactcatttgcaccactgctgtgctt ggaatgctagtggagtaataactctggaacagattggaatcacagacctggatggagtgggacagagaaataa caattacacaagcttaatacactcctaattgagaatcgcaaacagcaagaaaagaatgacaagaatattggaat tagataaatggcaagtttggaaatggttaacatacaaatggctgtggtatataaaatattcataatgatagtagga ggcttggtaggttaagaatagttttgctgtactttctatagtagagtagggcaggatattcaccattatcgtttcag accacacctcaaccccgaggggaccgacagggccgaaggaaatagaagaagaaggtggagagagagacagag acagatcattcgattgtaacggtctcagcggftaactttaaaagaaaagggggattgggggtacagtgacg gggaaagaatagtagacataatagcaacagacatacaactaaagaattcaaaaacaattcaaaaattcaaaattt atcgacttgcgaagatggataaagtttaaacagagaggaatcttgcagctaatggaccttaggtctgaaaggag tgcctCGTAGGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGCCCA CAGTCCCGAGAAAGTTGGGGGAGGGGTCGGCAATTGAACCGGTCCCT AGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACTGGGAAAGTGATGTCTGTACTGGC TCCGCCTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGTGCAGTAGT CGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCAGAACACAGGTA AGTGCAGTGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCTTTACGGGTTATGGCC CTTGCGTGCCTTGAATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGATTTCTTGAT CCCGAGCTTCGGGTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTCGAGGCCCTTGCCTT AAGGAGCCCTTCGCCTCGTCTTGTAGTTGAGGCCTGGCTGGGCGCTG GGGCCCGCGCTGCGAATCTGGTGGCACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCT TTCGATAAGTCTCTAGCCATTTAAAATTTTTGATGACCTGCTGCGACGCT TTTTTCTGGCAAGATAGTCTTGTAAATGCGGGCCAAGATCTGCACACT GGTATTTTCGGTTTTTTGGGGCCGCGGGCGGCGACGGGGCCCGTGCCTCCC AGCGCACATGTTTCGGCGAGGCGGGGCTTGCAGCGCGGCCACCGAGAA TCGGACGGGGGTAGTCTCAAGCTGGCCGGCCTGCTCTGGTGCCTGGCCT CGCGCCCGCGTGTATCGCCCGCCCTGGGCGCAAGGCTGGCCCGGTC GGCACCAAGTTGCGTGAGCGGAAAGATGGCCGCTTCCCGGCCCTGCTGC AGGGAGCTCAAAAATGGAGGACGCGCGCTCGGGAGAGCGGGCGGGTG AGTCAACCCACACAAAAGGAAAAGGGCCTTTCCGTCTCAGCCGTGCTTC ATGTGACTCCACGGAGTACCGGGCGCCGTCCAGGCACCTCGATTAGTTC TCGAGCTTTTGGAGTACGTCGCTTTTAGGTTGGGGGAGGGGTTTTATG CGATGGAGTTTTCCACACTGAGTGGGTGGAGACTGAAAGTTAGGCCAG CTTGGCACTTGATGTAATTCCTTGGAAATTTGCCCTTTTTGAGTTTGA TCTTGGTTCATTCTCAAGCCTCAGACAGTGGTTCAAAGTTTTTTCTTCC ATTTCAAGTGTGCTGAaggattcggtaaccgcccgggggatccatggccttaccagtaccgccc ttgctctgcccgtggccttctgctccacgcgcagcagccggacatccagatgacacagactacatcctcctgctg cctctctgggagacagatccatcagttgcaaggcaagtcaggacattagtaaatattaaattggtatcagcagaaa ccagatggaaactgttaaactcctgatcaccatacatcaagattacactcaggagtcctcaaggttcagtgccagtg

[0653]

CAR-EC 스위치 표적 상호작용 도메인(항체)-뉴클레오타이드 서열		
명칭	서열 번호	서열
		gtctggaacagattattctctcaccattagcaacctggagcaagaagatattgccactacttttgccaacagggtataac gcttccgtacacgttcggaggggggaccaagctggagatcacaggtggcgggtggctcgggcgggtgggtcgggt gggcggggattctgaggtgaaactgcaggagtcaggacctggcctgtggcgccctcacagagcctgtccgtcacat gcaactgtctcaggggtctcattaccgactatggtgtaagctggattcggcagcctccacgaaagggtctggagtggct ggggagtaatatggggtagtgaaccacatactataattcagctcctcaatccagactgacctatcaaggacaactcc aagagccaagtttcttaaaaatgaacagtctgcaaacctgatgacacagccatttactactgtgccaacatttactacg gtgtagctatgctatggactactggggccaaggaacctcagtcaccgtctcctcaaccacgacgccaagcgcgcga ccaccaacacggcgcccaccatcgcgtcgagccctgtccctcgcgccagaggcgtgcccggccagcggcggg gggcgagctgacacagagggggtgacttcgctgtgatatctacatctgggcgcccttggccgggacttggggg tccctctctcactggttatcccttactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatataatcaaacaccattatg agaccagtacaactactcaagaggaagatggctgtactgcccatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaact gagagtgaaagttagcagggcgcagacgccccgcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaat ctaggacgaagaaggagtagatgtttggacaagagactggccgggacctgagatggggggaagccgaga aggaagaacctcaggaaggcctgtacaatgaaactgcagaagataagatggcggagccctacagtgagattggga tgaaggcgagcgcgggagggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtaacgccaccaaggaacct acgacgcccttcaatgcaagcctcgcctcctcgtcaagtgcacaatcaacctctggtatcaaaaatttgaagattg actggtatttctaactatgttctctttacgctatgtggatacgtctttaatgcctttgtatcatgctattgctcccgtatg gctttcatttctcctctgataaatcctggttctgtctctttatgaggagtgtggcccgttgcaggcaacgtggcctg gtgtgcaactgtgttctgacgcaacccccactggtggggcaltgccaccactgtcagctccttccggacttctgct ttccccctcccttgcagcgggcaactatcgcctcctgcccgtcgtgacaggggctcgtgctgtgggc actgacaattccgtggtgttgcggggaagctgacgtccttccatggctgctcgcctgtgttgcacctgallctcgcg gggagctccttctgctacgtcccttcggccctcaatccagcggaccttccctccgcggcctgctgcccctcgcgc ctctcccgctctcgccttcgcccctcagacgagtcggatctcccttggcccgcctcccgcctggaattcgagctcgg tacctttaagaccaatgactacaaggcagctgtagatcttagccacttttaaaagaaaaagggggactggaaaggcta attcactccaacgaagacaagatctgttttgcctgactgggtctctctggttagaccagatctgagcctgggagctct ctggctaactagggaaccctgcttaagcctcaataaagcttgccttgagtgcttcaagtagtgtgcccctgtgtgt gtgactgtgtaactagagatccctcagaccttttagtcaagtgggaaaatcttagcagtagtagttcatgtcatctatt attcagatattataacttgcaaaagaatgaatatacagagagtgagaggaactgtttattgacgcttataatggttacaata aagcaatagcatcaaaaftcaaaaataaagcatttttcaactgcaactctagtgtgtgttgcacaaactcaaatgtatct tatcatgtctgctctagctatcccgccctaaactcgcgccagttccgccattctcgcgccatggctgactaattttttta tttatgcagagccgagggccctcggcctctgagctattccagaagtagtgaggaggctttttggaggcctaggcttt tgcgtcgagagctaaccaattcgcctatagtgagtgatattacgcgcgctcactggccgtcgttttaaacgtctgact gggaaaaacctggcgttaccacacttaactgccttgcagcacatcccccttcccaagctggcgtaataagcgaagagg cccgcaccgatcgccttcccaacagtgcgcagcctgaatggcgaatggcgagcgcgcccttagcggcgcaatta agcggcggggtgtgtgtgttacgcgcagcgtgacgcctacactgcccagcgccttagcgcgccgctcttgccttct tcccttcttctcggcaggttcggcgttcccccgaagctcaaatcgggggctccctttagggttccgatttagtgct ttacggcactgcaccccaaaaacttgattagggtgatgggtcacgtagtggccatgcctgatagacggttttctg cctttgacgttggagtccacgtttttaaagtgactctgttcaaacctggaaacaactcaacctatctcggctatt cttttgattataaggatttggcatttccgactatgggttaaaaatgagctgatttaacaaaatttaacgcgaattttaa caaaaatattaacgtttacaatttc
표 12에 대해: <u>볼드체</u> , <u>밑줄</u> , <u>윗첨자</u> = 앰버 돌연변이체 부위		

[0654]

표 15

CAR-EC 스위치 표적 상호작용 도메인 (항체) -아미노산 서열		
명칭	서열 번호	서열
야생형 항-CS1 항체의 경쇄	10	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCKASQDVGI AVAWYQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATY YCQQYSSYPYTFGGGTKLEIK
야생형 항-CS1 항체의 중쇄	11	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD FSRYWMSWVRQAPGKGLEWIGENPDSSITINYAPSLKDKFIISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPDGNYWYFDVWGQGLTVTVSS
항-EGFRv111 항체 (Hu806 VL)의 경쇄	12	DIQMTQSPSSMSVSVGDRTVITCHSSQDINSNIGWLQKPKGSFKGLIYHGTNLDGVP SRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYYC VQYAQFPWTFGGGTKLEIK
항-EGFRv111 항체 (Hu806 HL)의 중쇄	13	QLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYSISDFAWNWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRLTISRDTSKNQFFLKLNSVTAA DTATYYCVTAGRGFPYWGQGLTVTVSS
항-BCMA 항체 (BCMA98)의 경쇄	14	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRANQGISNNLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYYC QQFTSLPYTFGGGTKLEIK
항-BCMA 항체 (BCMA98)의 중쇄	15	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFDMAWVRQAPGKGLVWVSSITGGGDTYYADSVKGRFTISRDN AKSTLYLQMDSLRSEDTAVYYCVRHGYYDGYHLFDYWGQGLTVTVSS
항-CD19-Fab 경쇄	16	DIQMTQTSSLSASLGDRTVITSCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
항-CD19-Fab 중쇄	17	EVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLVGIWGSSETTYYN SALKSRLTIHKDNSKSKVFLKMNSLQ TDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHT

[0655]

표 16

CAR-EC 소분자 스위치 T1D-아미노산 서열		
명칭	서열 번호	서열
SS-14 (소마토스타틴 유사체)	18	Ala-Gly-사이클로 (Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys)
OC (소마토스타틴 유사체)	19	D-Phe1-사이클로 (Cys2-Phe3-D-Trp4-Lys5-Thr6-Cys7)Thr(ol)8
TOC (소마토스타틴 유사체)	20	D-Phe1-사이클로 (Cys2-Tyr3-D-Trp4-Lys5-Thr6-Cys7)Thr(ol)8
TATE (소마토스타틴 유사체)	21	D-Phe1-사이클로 (Cys2-Tyr3-D-Trp4-Lys5-Thr6-Cys7)Thr8
NOC (소마토스타틴 유사체)	22	D-Phe1-사이클로 (Cys2-1-NaI3-D-Trp4-Lys5-Thr6-Cys7)Thr(ol)8
NOC-ATE (소마토스타틴 유사체)	23	D-Phe1-사이클로 (Cys2-1-NaI3-D-Trp4-Lys5-Thr6-Cys7)Thr8
BOC (소마토스타틴 유사체)	24	D-Phe1-사이클로 (Cys2-BzThi3-D-Trp4-Lys5-Thr6-Cys7)Thr(ol)8
BOC-ATE (소마토스타틴 유사체)	25	D-Phe1-사이클로 (Cys2-BzThi3-D-Trp4-Lys5-Thr6-Cys7)Thr8
KE108 (소마토스타틴 유사체)	26	Tyr-사이클로 (DAB-Arg-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe)
LM3 (소마토스타틴 유사체)	27	p-CI-Phe-사이클로 (D-Cys-Tyr-D-Aph(Cbm)-Lys-Thr-Cys)D-Tyr-NH2
BN (봄베신 유사체)	28	pGlu1-Gln2-Arg3-Leu4-Gly5-Asn6-Gln7-Trp8-Ala9-Val10-Gly11-His12-Leu13-Met14-NH2
RP527 (봄베신 유사체)	29	N3S-Gly-5-Ava-[Gln7-Trp8-Ala9-Val10-Gly11-His12-Leu13-Met14-NH2]
데모베신 1 (봄베신 유사체)	30	N40-1-bzlg0 [D-Phe6-Gln7-Trp8-Ala9-Val10-Gly11-His12-Leu-NHET13]
데모베신 4 (봄베신 유사체)	31	N4-[Pro1-Gln2-Arg3-Tyr4-Gly5-Asn6-Gln7-Trp8-Ala9-Val10-Gly11-His12-Leu13-Nle14-NH2]
BBS-38 (봄베신 유사체)	32	(N α His)Ac- β -Ala- β -Ala-[Gln7-Trp8-Ala9-Val10-Gly11-His12-Cha13-Nle14-NH2]
BAY 86-4367 (봄베신 유사체)	33	3-사이아노-4-트라이메틸암모늄-벤조일-Ala(SO3H)-Ala(SO3H)-Ava-[Gln7-Trp8-Ala9-Val10-NMeGly11-His12-Sta13-Leu14-NH2]
MG (미니가스트린 유사체)	34	Leu1-Glu2-Glu3-Glu4-Glu5-Glu6-Ala7-Tyr8-Gly9-Trp10-Met11-Asp12-Phe13-NH2
MGO (미니가스트린 유사체)	35	D-Glu1-Glu2-Glu3-Glu4-Glu5-Glu6-Ala7-Tyr8-Gly9-

[0656]

CAR-EC 소분자 스위치 T1D-아미노산 서열		
명칭	서열번호	서열
유사체)		Trp10-Met11-Asp12-Phe13-NH2
MG11 (미니가스트린 유사체)	36	D-Glu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH2
H2-Met (미니가스트린 유사체)	37	His-His-Glu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH2
H2-Nle (미니가스트린 유사체)	38	His-His-Glu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Nle-Asp-Phe-NH2
데모가스트린 (미니가스트린 유사체)	39	N4-D-Glu-(Glu)5-Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH2
사이클로-MG1 (미니가스트린 유사체)	40	c(γ-D-Glu-Ala-Tyr-D-Lys)-Trp-Met-Asp-Phe-NH2
MGD5(미니가스트린 유사체)	41	Gly-Ser-Cys(숙신이미도프로피오닐-Glu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Nle-Asp-Phe-NH2)-Glu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Nle-Asp-Phe-NH2
부세렐린 (GnRH 유사체)	42	pGlu1-His2-Trp3-Ser4-Tyr5-D-Ser(tBu)6-Leu7-Arg8-Pro9-NHC2H5
고세렐린 (GnRH 유사체)	43	pGlu1-His2-Trp3-Ser4-Tyr5-D-Ser(tBu)6-Leu7-Arg8-Pro9-AzGly10-NH2
류프플라이드 (GnRH 유사체)	44	pGlu1-His2-Trp3-Ser4-Tyr5-D-Leu6-Leu7-Arg8-Pro9-NHC2H5
나파렐린 (GnRH 유사체)	45	pGlu1-His2-Trp3-Ser4-Tyr5-D-Nal(2)6-Leu7-Arg8-Pro9-NHC2H5
트립토헬린 (GnRH 유사체)	46	pGlu1-His2-Trp3-Ser4-Tyr5-D-Trp6-Leu7-Arg8-Pro9-Gly10-NH2
아브라렐릭스 (GnRH 유사체)	47	Ac-D-Ala1-D-Cpa2-D-Ala3-Ser4-Tyr5-D-Asp6-Leu7-Ilys8-Pro9-D-Ala10-NH2
에이사이클린 (GnRH 유사체)	48	Ac-D-Nal1-D-Cpa2-D-Pal3-Ser4-Aph(Ac)5-D-Aph(Ac)6-Leu7-Ilys8-Pro9-D-Ala10-NH2
안타렐릭스 (GnRH 유사체)	49	Ac-D-Nal1-D-Cpa2-D-Pal3-Ser4-Tyr5-D-Hci6-Leu7-Ilys8-Pro9-D-Ala10-NH2
안타이드 (GnRH 유사체)	50	Ac-D-Nal1-D-Cpa2-D-Pal3-Ser4-Lys(Nic)5-D-Lys(Nic)6-Leu7-Ilys8-Pro9-D-Ala10-NH2
아잘린 B (GnRH 유사체)	51	Ac-D-Nal1-D-Cpa2-D-Pal3-Ser4-Aph(Atz)5-D-Aph(Atz)6-Leu7-Ilys8-Pro9-D-Ala10-NH2
세트로렐릭스 (GnRH 유사체)	52	Ac-D-Nal1-D-Cpa2-D-Pal3-Ser4-Tyr5-D-Cit6-Leu7-Arg8-Pro9-D-Ala10-NH2
데가렐릭스 (GnRH 유사체)	53	Ac-D-Nal1-D-Cpa2-D-Pal3-Ser4-Aph(L-하이드로오로틸)5-D-Aph(카바모일)6-Leu7-Ilys8-Pro9-D-Ala10-NH2
가니렐릭스 (GnRH 유사체)	54	Ac-D-Nal1-D-Cpa2-D-Pal3-Ser4-Tyr5-D-hArg(Et2)6-Leu7-hArg(Et2)8-Pro9-D-Ala10-NH2
오자렐릭스 (GnRH 유사체)	55	Ac-D-Nal1-D-Cpa2-D-Pal3-Ser4-N-MeTyr5-D-hCit6-Nle7-Arg8-Pro9-D-Ala10-NH2
LHRH	56	Glp-His-Trp-Ser-Tyr-Lys-Leu-Arg-Pro-Gly-NH2

[0657]

[0658]

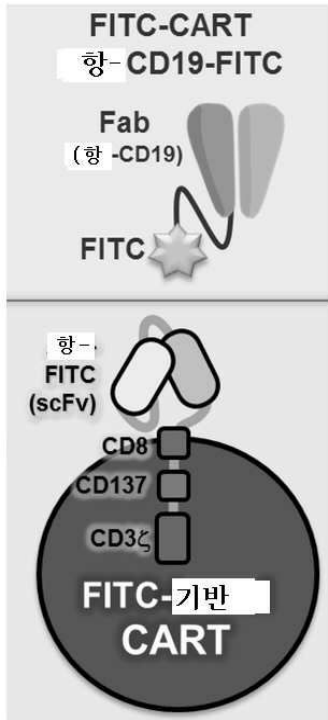
표 17

CAR-EC 스위치 링커 - 아미노산 서열		
명칭	서열번호	서열
링커	57	(GGGS) _n , 여기서 n≥1
25 아미노산 링커	58	SSADDAKKDAAKKDDAKKDDAKKDD

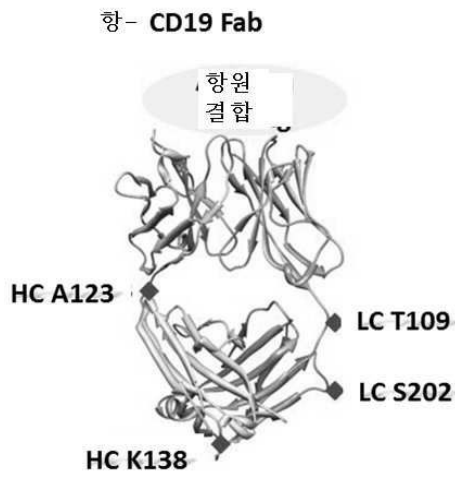
[0659]

도면

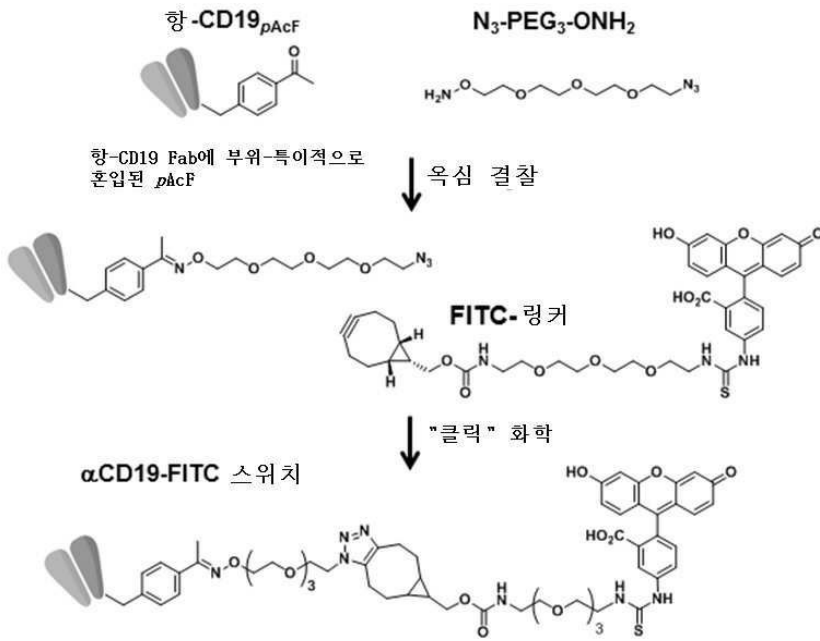
도면1



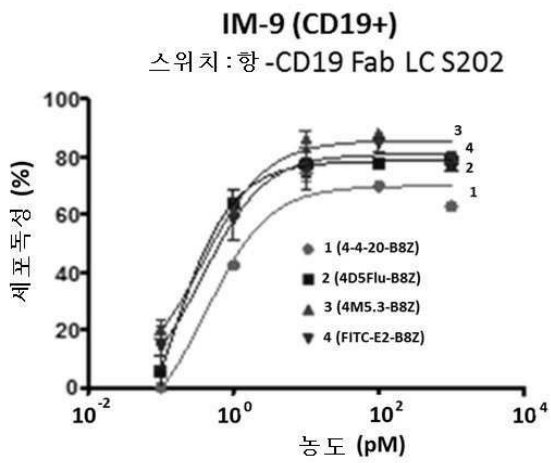
도면2a



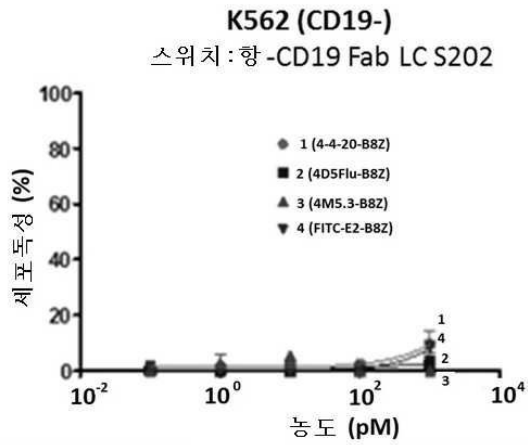
도면2b



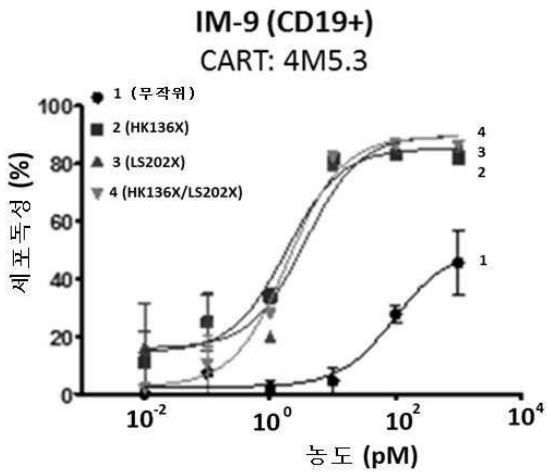
도면3a



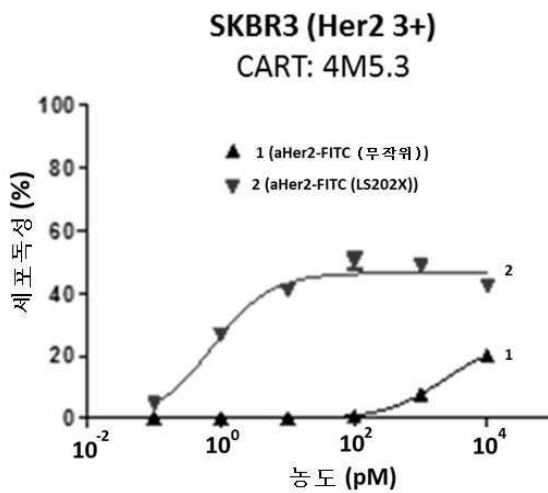
도면3b



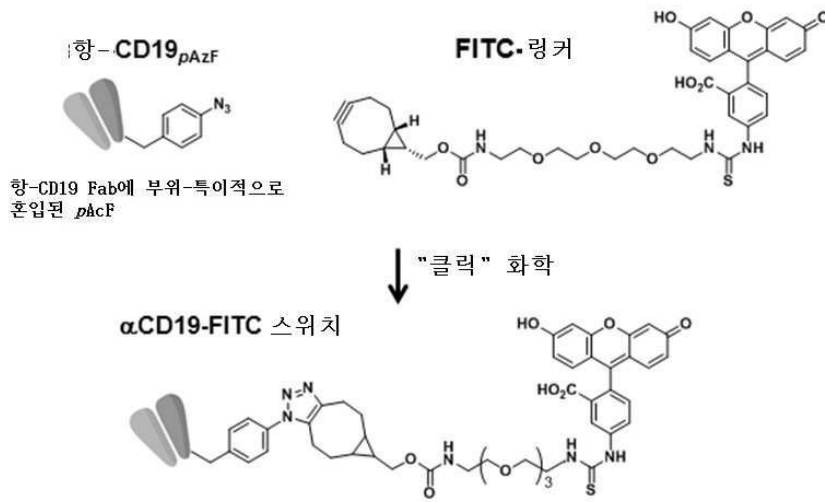
도면3c



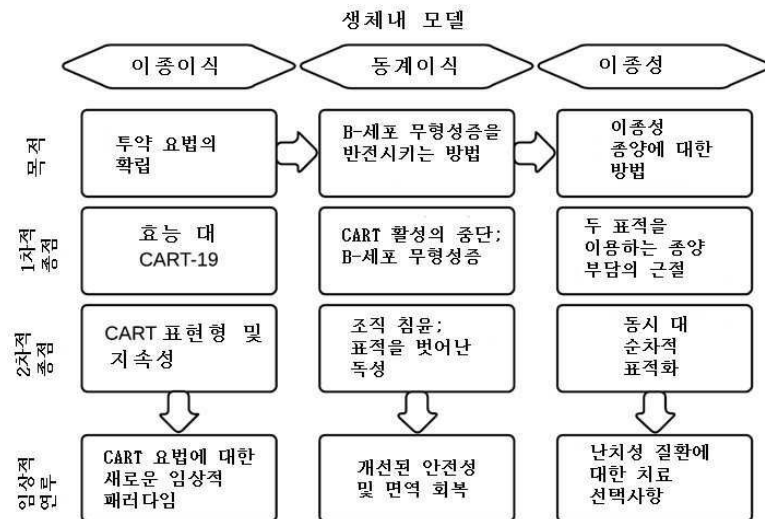
도면3d



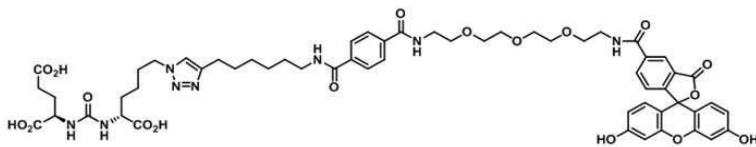
도면4a



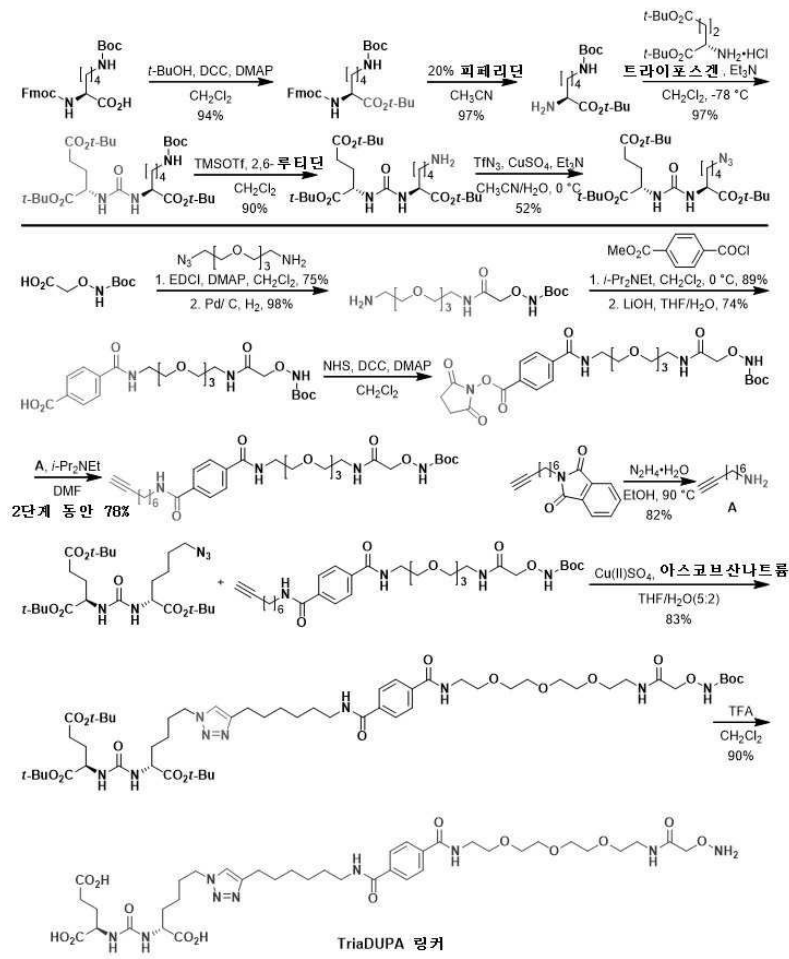
도면4b



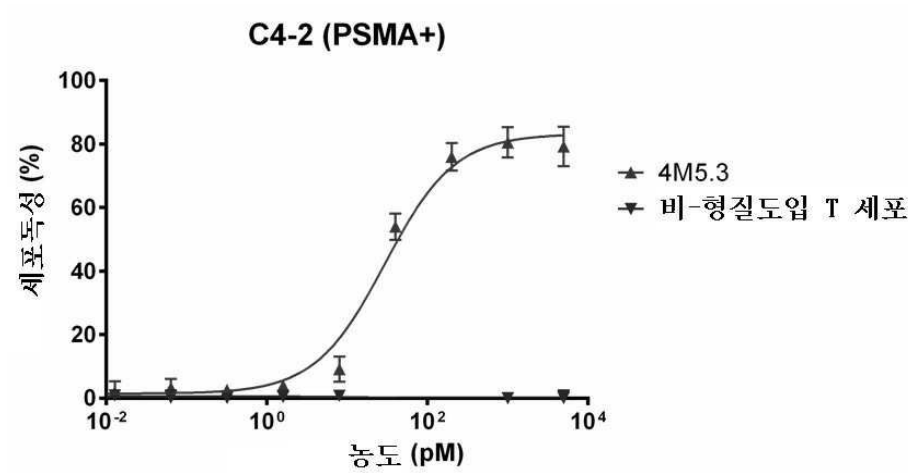
도면5a



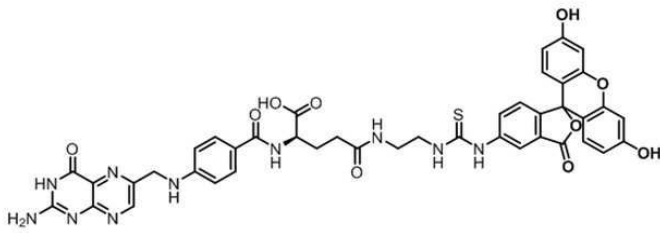
도면5b



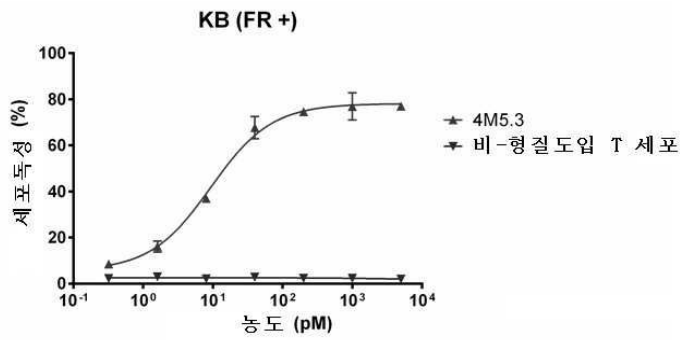
도면5c



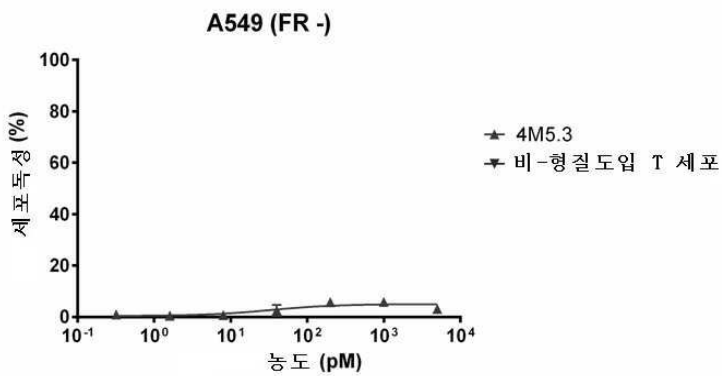
도면6a



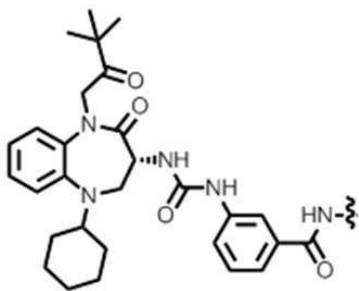
도면6b



도면6c

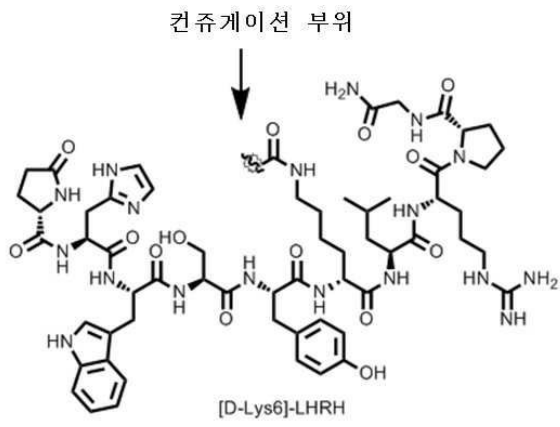


도면7

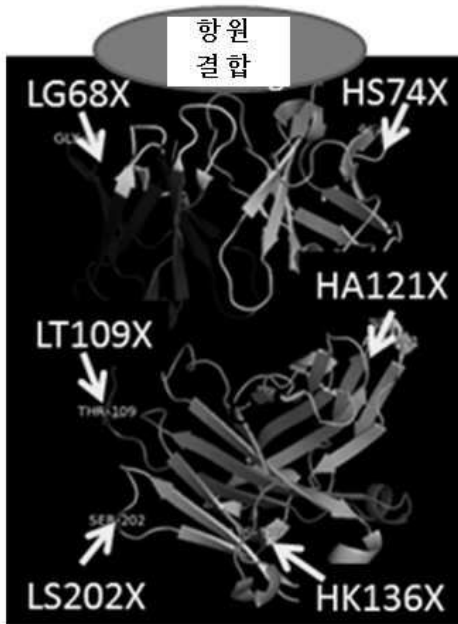


CCK2 길항제

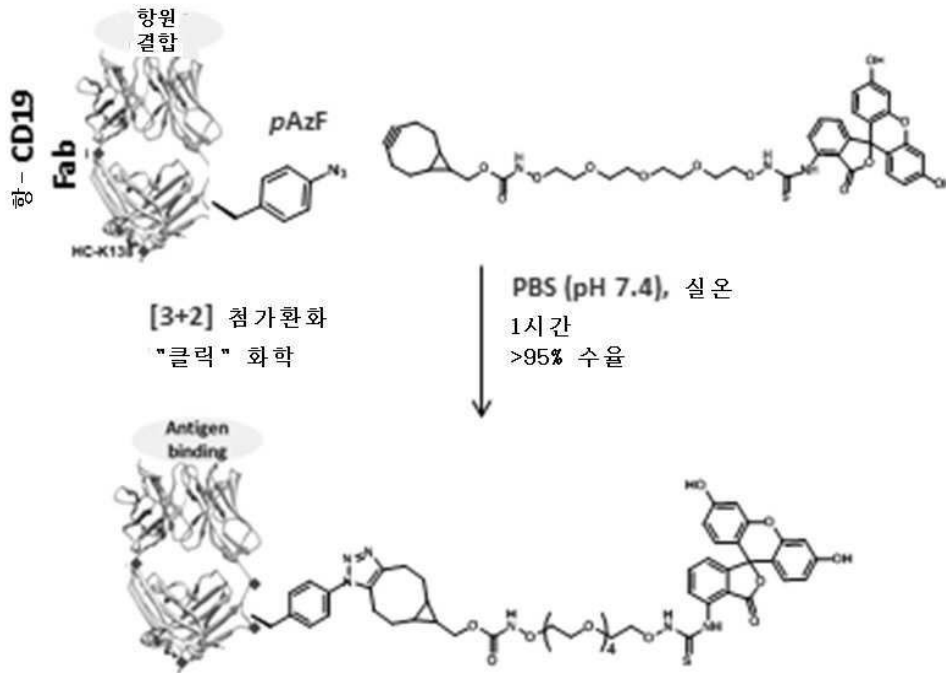
도면8



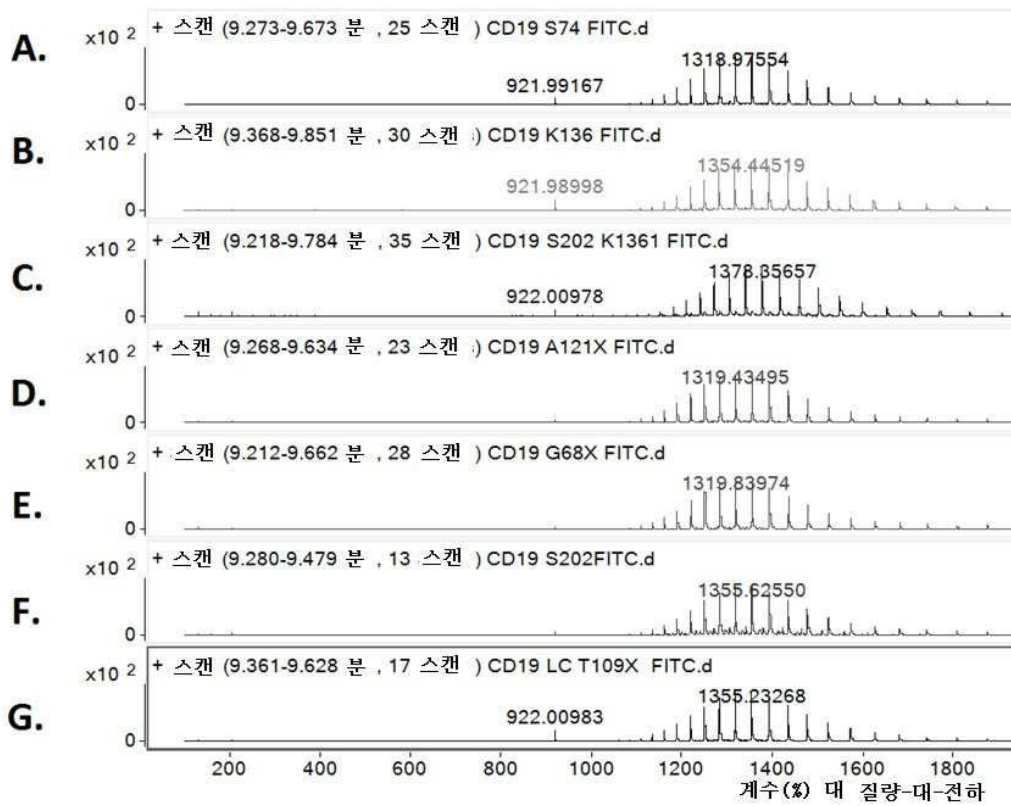
도면9a



도면9b



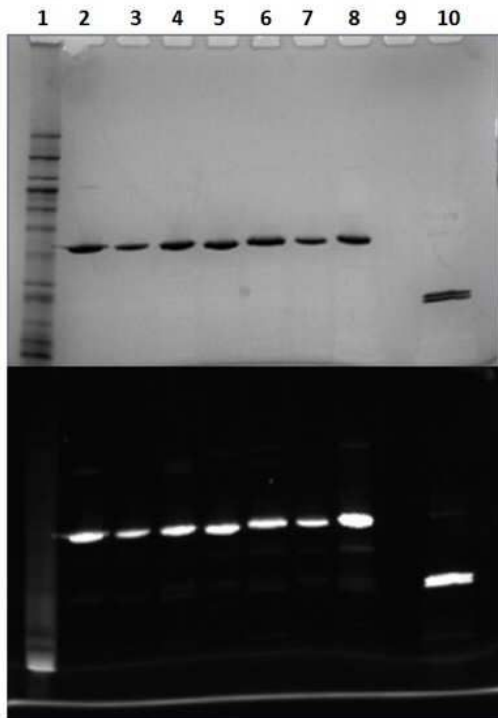
도면10a



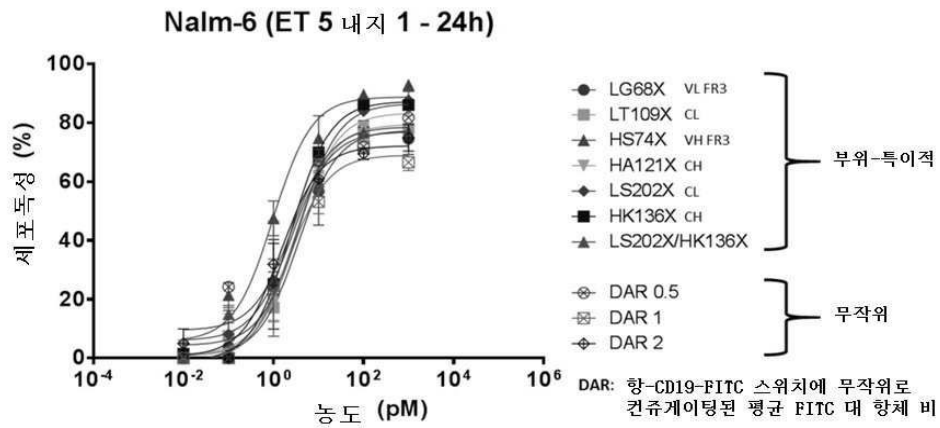
도면10b



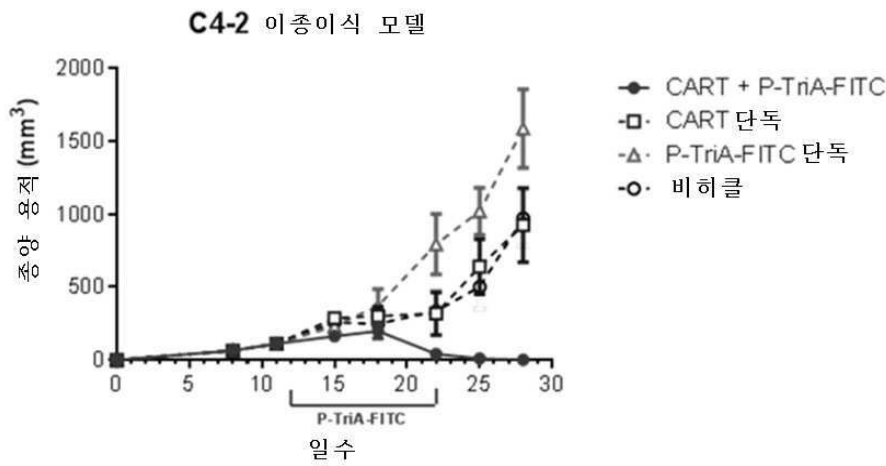
도면11



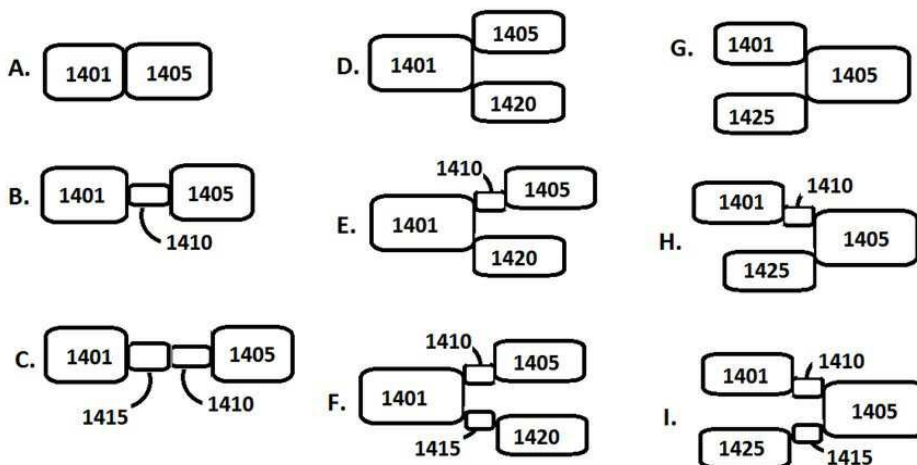
도면12



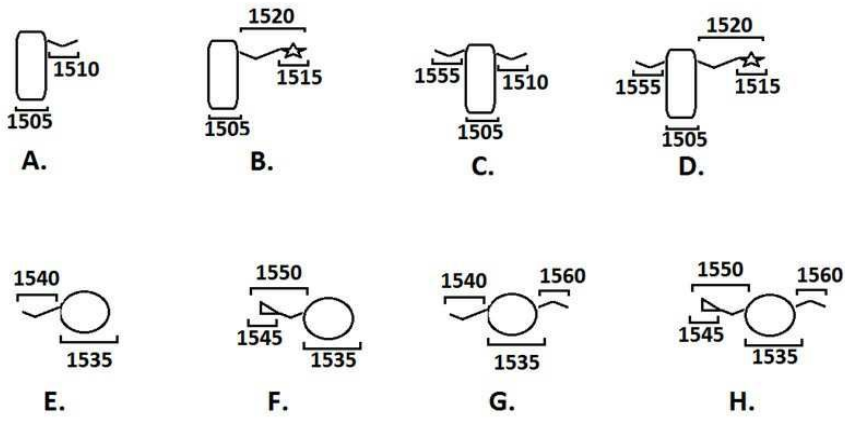
도면13



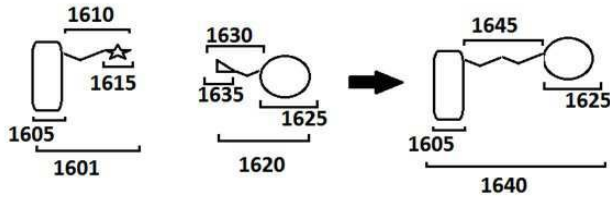
도면14



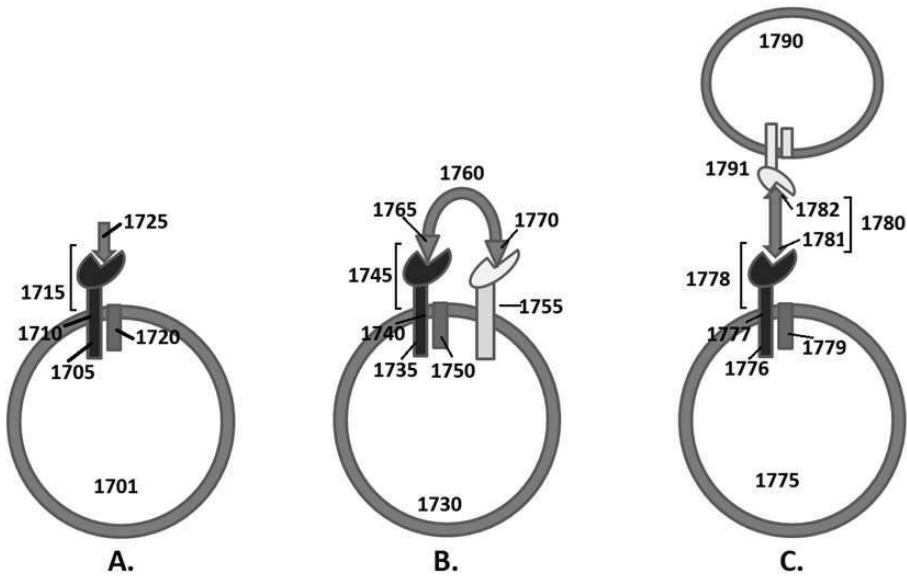
도면15



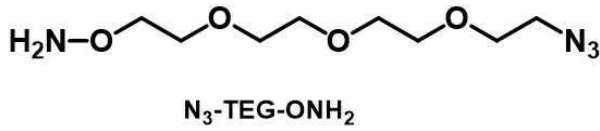
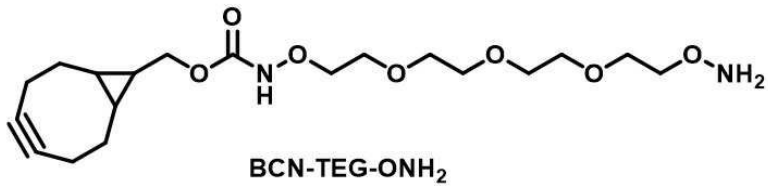
도면16



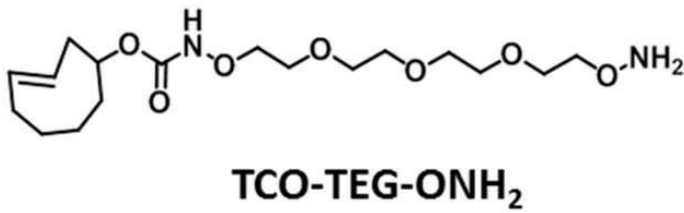
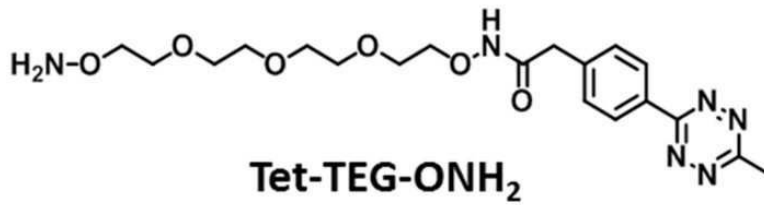
도면17



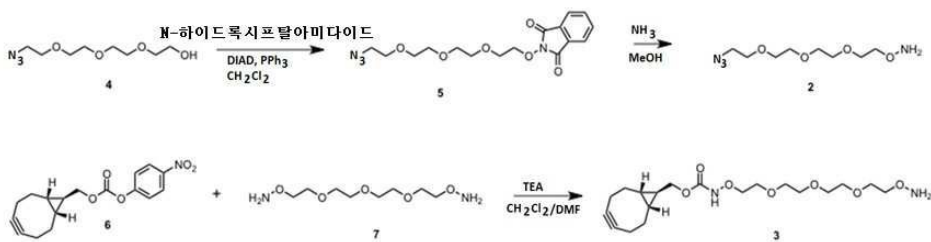
도면18



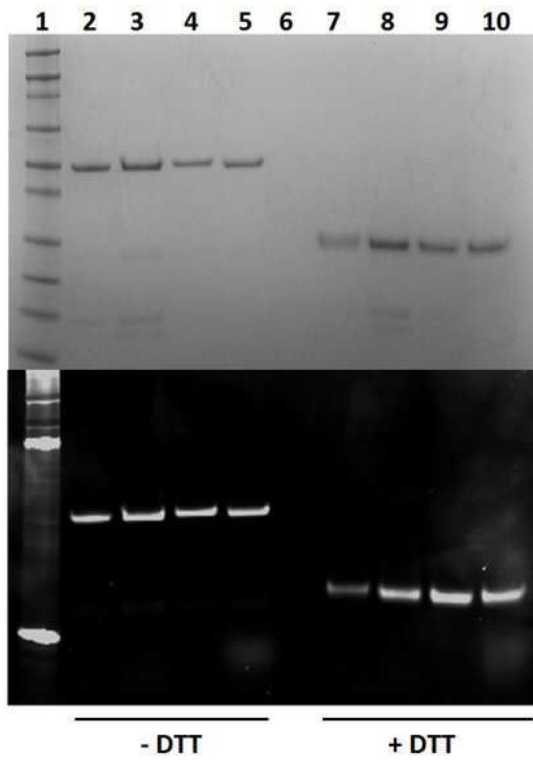
도면19



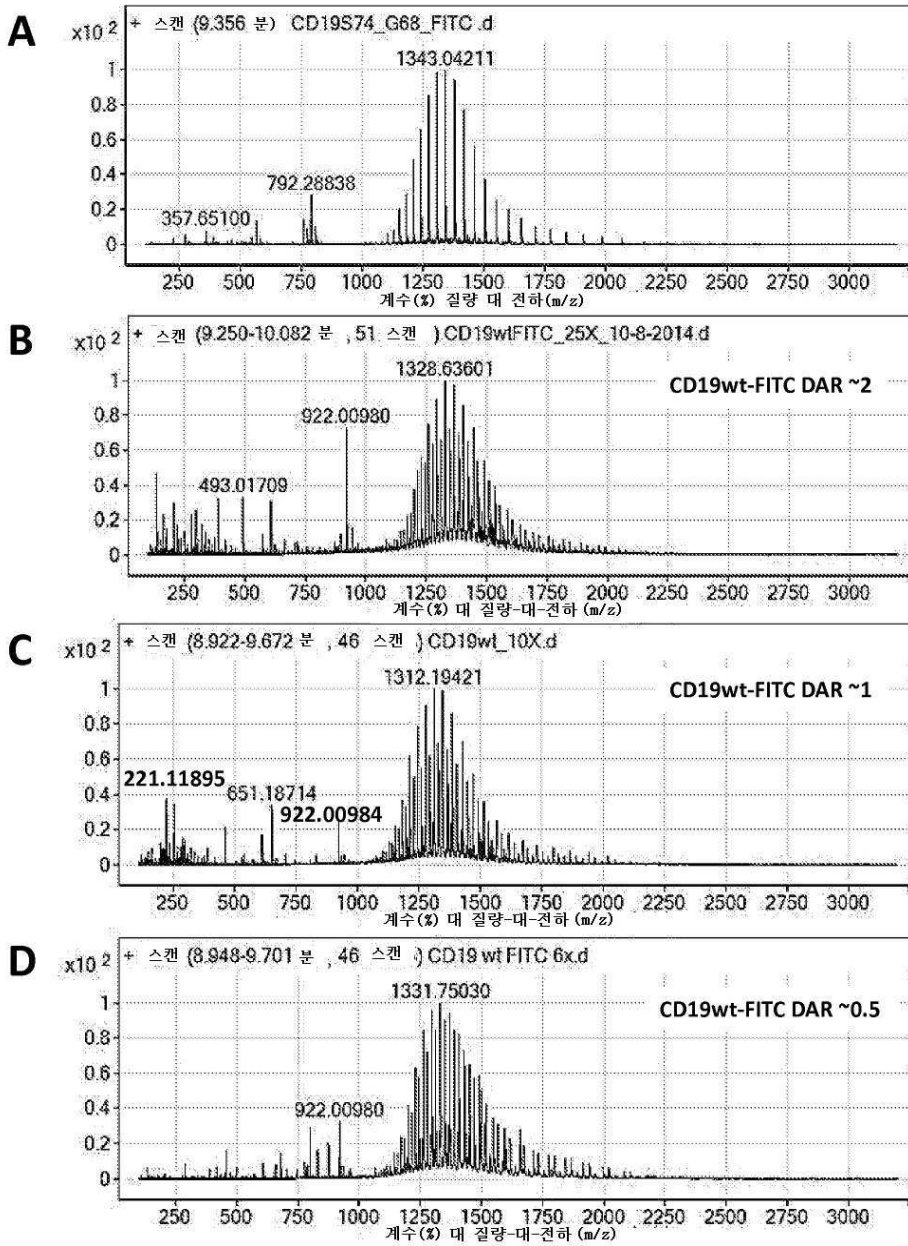
도면20



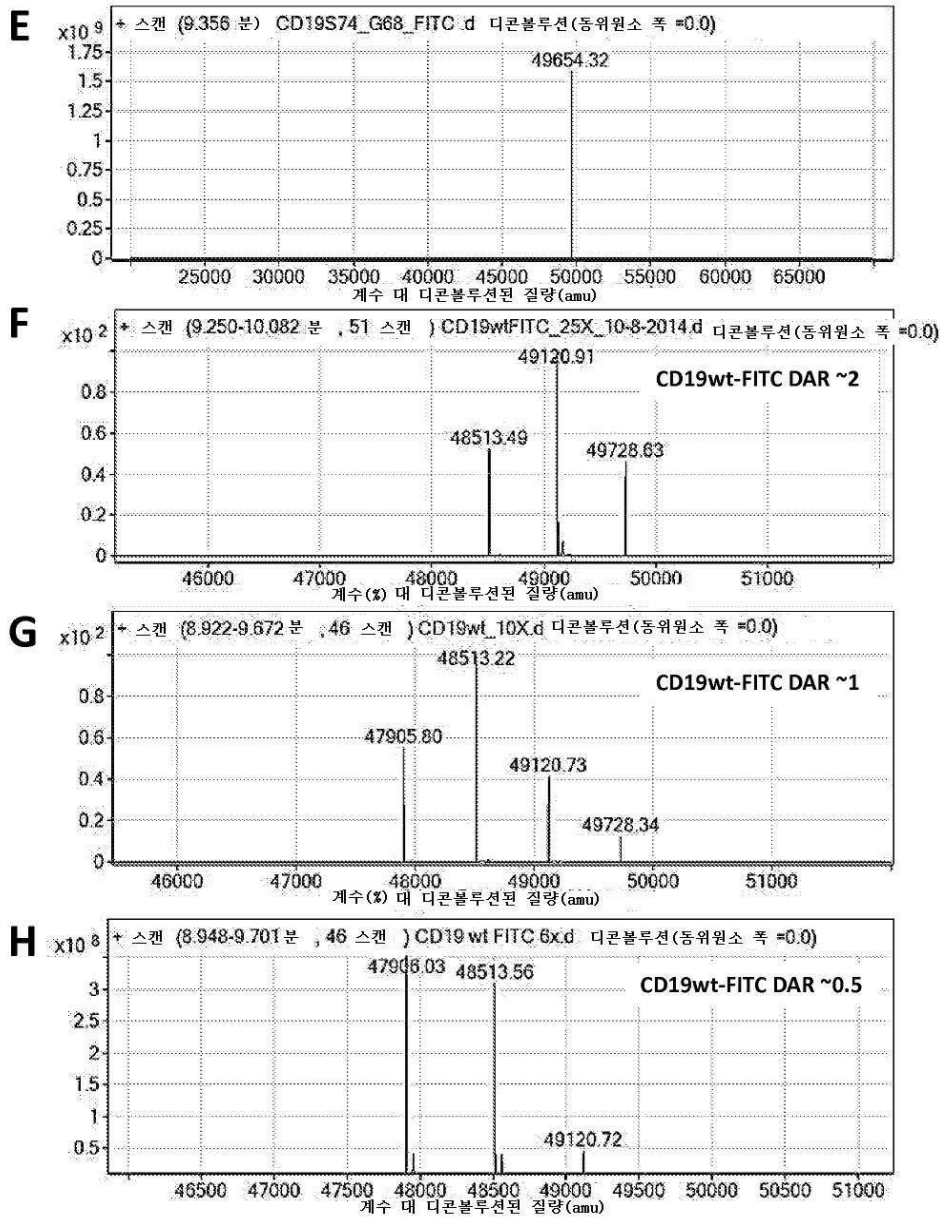
도면21



도면22a



도면22b



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> THE CALIFORNIA INSTITUTE FOR BIOMEDICAL RESEARCH
 THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE

<120> CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T CELL SWITCHES AND USES THEREOF

<130> IPA160247-US

<140> PCT/US2014/060713

<141> 2014-10-15

<150> 61/891,347

<151> 2013-10-15
 <150> 61/895,704
 <151> 2013-10-25
 <150> 62/009,056
 <151> 2014-06-06
 <160> 60
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 8892
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 1
 caggtggcac ttttcgggga aatgtgcgcg gaaccctat ttgtttattt ttctaaatac 60
 attcaaatat gtatccgctc atgagacaat aacctgata aatgcttcaa taatattgaa 120
 aaaggaagag taigagtatt caacatttcc gtgtcgccct tattcccttt ttgcgggcat 180
 ttgaccttcc tgtttttct caccagaaa cgctggtgaa agtaaaagat gctgaagatc 240
 agttgggtgc acgagtgggt tacatcgaac tggatctcaa cagcggtaag atccttgaga 300
 gttttcgccc cgaagaacgt tttccaatga tgagcacttt taaagttctg ctatgtggcg 360
 cggattatc ccgtattgac gccgggcaag agcaactcgg tcgccgcata cactattctc 420

 agaatgactt ggttgagtac tcaccagtca cagaaaagca tcttacggat ggcatgacag 480
 taagagaatt atgcagtct gccataacca tgagtgataa cactcgggcc aacttacttc 540
 tgacaacgat cggaggaccg aaggagctaa ccgctttttt gcacaacatg ggggatcatg 600
 taactcgctt tgatcgttgg gaaccggagc tgaatgaagc catacctaac gacgagcgtg 660
 acaccacgat gcctgtagca atggcaaca cgttgcgcaa actattaact ggcgaactac 720
 ttactctage ttcccggcaa caattaatag actggatgga ggccgataaa gttgcaggac 780
 cacttctcgc ctcgccctt ccggctggct ggtttattgc tgataaatct ggagccggtg 840

 agcgtgggtc tcgcggtatc attgcagcac tggggccaga tggttaagccc tcccgtatcg 900
 tagttatcta cacgacgggg agtcaggcaa ctatggatga acgaaataga cagatcgctg 960
 agataggtgc ctactgatt aagcatttgg aactgtcaga ccaagtttac tcatatatac 1020
 tttagattga tttaaaactt catttttaat ttaaaaggat ctaggatgaag atcctttttg 1080

ataatctcat gacccaaaatc ccttaacgtg agttttcggt ccaactgagcg tcagaccccc 1140
 tagaaaagat caaaggatct tcttgagatc ctttttttct gcgcgtaatc tgctgcttgc 1200
 aaacaaaaaa accaccgcta ccagcgggtgg tttgtttgcc ggatcaagag ctaccaactc 1260

 tttttccgaa gglaactggc ttcagcagag cgcagatacc aaatactgtc cttctagtgt 1320
 agccgtagt aggccaccac ttcaagaact ctgtagcacc gcctacatac ctgctctgctc 1380
 taatctgtt accagtggct gctgccagtg gcgataagtc gtgtcttacc gggttggact 1440
 caagacgata gttaccggat aaggcgcagc ggtcgggctg aacgggggggt tcgtgcacac 1500
 agcccagctt ggagcgaacg acctacaccg aactgagata cctacagcgt gagctatgag 1560
 aaagcggcag gcttcccga gggagaaaagg cggacaggta tccggtaagc ggcagggtcg 1620
 gaacaggaga gcgcacgagg gagcttccag ggggaaacgc ctggtatctt tatagtcctg 1680

 tcgggtttcg ccacctetga cttgagcgtc gatTTTTgtg atgctcgtca ggggggcgga 1740
 gcctatggaa aaacgccagc aacgcggcct ttttacggtt cctggccttt tgctggcctt 1800
 ttgctcacat gttctttcct gcgttatccc ctgattctgt ggataaccgt attaccgctt 1860
 ttgagtgage tgataccgct cgccgcagcc gaacgaccga gcgcagcgag tcagtgageg 1920
 aggaagcgga agagcgccca atacgcaaac gcctctccc cgcgcttgg ccgattcatt 1980
 aatgcagctg gcacgacagg tttcccact ggaaagcggg cagtgagcgc aacgcaatta 2040
 atgtgagtta gtcactcat taggcacccc aggctttaca ctttatgctt ccggtcgtg 2100

 tgttgtgtgg aattgtgagc ggataacaat ttcacacagg aaacagctat gaccatgatt 2160
 acgccaagcg cgcaattaac cctcaactaaa gggaacaaaa gctggagctg caagcttaat 2220
 gtagtcttat gcaatactct tgtagtcttg caacatggta acgatgagtt agcaacatgc 2280
 cttacaagga gagaaaaagc accgtgcatg ccgattgggt gaagtaaggt ggtacgatcg 2340
 tgcttatta ggaaggcaac agacgggtct gacatggatt ggacgaacca ctgaattgcc 2400
 gcattgcaga gatattgat ttaagtgcct agctcgatac aataaacggg tctctctggt 2460
 tagaccagat ctgagcctgg gagctctctg gctaaactagg gaaccactg cttaaagctc 2520

 aataaagctt gccttgagtg cttcaagtag tgtgtgcccg tctgttgtgt gactctggta 2580
 actagagatc cctcagacc ttttagtcag tftggaaaat ctctagcagt ggcgcccga 2640
 caggacctg aaagcgaagc ggaaaccaga gctctctcga cgcaggactc ggcttctga 2700
 agcgcgcacg gcaagagcgg aggggcggcg actggtgagt acgcaaaaa ttttgactag 2760
 cggaggctag aaggagagag atgggtgcga gagcgtcagt attaagcggg ggagaattag 2820
 atcgcgatgg gaaaaaatc ggttaaggcc agggggaaag aaaaaatata aattaaaca 2880

tatagtatgg gcaagcaggg agctagaacg attcgcagtt aatcctggcc tgtagaaac 2940

atcagaaggc tgtagacaaa tactgggaca gctacaacca tcccttcaga caggatcaga 3000

agaacttaga tcattatata atacagtagc aaccctctat tgtgtgcac aaaggataga 3060

gataaaagac accaaggaag ctttagacaa gatagaggaa gagcaaaaca aaagtaagac 3120

caccgcacag caagcggccg ctgatcttca gacctggagg aggagatag agggacaatt 3180

ggagaagtga attatataaa tataaagtag taaaaattga accattagga gtagcaccca 3240

ccaaggcaaa gagaagagtg gtgcagagag aaaaagagc agtgggaata ggagctttgt 3300

tccttgggtt cttgggagca gcaggaagca ctatgggcgc agcctcaatg acgtgacgg 3360

tacagccag acaattattg tctggtatag tgcagcagca gaacaattg ctgagggcta 3420

ttgagcgcga acagcatctg ttgcaactca cagtctgggg catcaagcag ctccaggcaa 3480

gaatcctggc tgtggaaaga tacctaagg atcaacagct cctggggatt tggggttgc 3540

ctgaaaaact catttgcacc actgctgtgc cttggaatgc tagttggagt aataaatctc 3600

tggaacagat tggaatcaca cgacctgat ggagtgggac agagaaatta acaattacac 3660

aagcttaata cactccttaa ttgaagaatc gcaaaaccag caagaaaaga atgaacaaga 3720

attattggaa ttagataaat gggcaagttt gtggaattgg ttaacataa caaattggct 3780

gtggtatata aaattattca taatgatagt aggaggcttg gtaggtttaa gaatagtttt 3840

tgctgtactt tciatagtga atagagttag gcagggatat tcaccattat cgtttcagac 3900

ccacctcca accccgaggg gaccgcacag gcccaagga atagaagaag aaggtggaga 3960

gagagacaga gacagatcca ttcgattagt gaacggatct cgacggttaa cttttaaag 4020

aaaagggggg attggggggt acagtgcagg ggaaagaata gtagacataa tagcaacaga 4080

catacaaact aaagaattac aaaaacaaat tacaaaaatt caaaatttta tcgagctttg 4140

caaagatgga taaagtttta aacagagagg aatctttgca gctaattggac cttctagtc 4200

ttgaaaggag tgcctcgtga ggctccggtg cccgtcagtg ggcagagcgc acatcgcca 4260

cagtccccga gaagtggggg ggaggggtcg gcaattgaac cggtgcctag agaaggtggc 4320

gcggggtaaa ctgggaaagt gatgctgtgt actggctccg cctttttccc gaggggggg 4380

gagaaccgta tataagtca gtagtcgccg tgaacgttct ttttcgcaac gggtttgccg 4440

ccagaacaca ggtaagtgcc gtgtgtggtt cccgcgggccc tggcctcttt acgggttatg 4500

gcccttgctg gccttgaatt acttcacct ggctgcagta cgtgattctt gatcccgagc 4560

ttcgggttgg aagtgggtgg gagagttcga ggccttgcgc ttaaggagcc ctttcgctc 4620

gtgcttgagt tgaggcctgg cctgggcgct ggggccgccc cgtgcgaatc tggtagcacc 4680
 ttcgcgcctg tctcgtct ttcgataagt ctctagccat ttaaaatctt tgatgacctg 4740
 ctgcgacgct tttttctgg caagatagtc ttgtaaagtc gggccaagat ctgcacactg 4800
 gtatttcggt ttttggggcc gcgggcgggc acggggcccg tgcgtcccag cgcacatggt 4860
 cggcgaggcg gggcctgcga gcgcggccac cgagaatcgg acgggggtag tctcaagctg 4920
 gccggcctgc tctggtgctt ggccctgcgc cgcctgtat cgcctcctcc tgggaggcaa 4980
 ggctggcccg gtcggcacca gttgctgag cggaaagatg gccgcttccc ggccctgctg 5040

 caggagctc aaaatggagg acgcggcgct cgggagagcg ggcgggtgag tcaccacac 5100
 aaaggaaaag ggcctttccg tcctcagccg tcgcttcatg tgactccacg gactaccggg 5160
 cgccgtccag gcacctgat tagttctga gcttttgag tacgtcgtct ttaggtggg 5220
 gggaggggtt ttatgcgat gagtttccc aactgagtg ggtggagact gaagttaggc 5280
 cagcttgca ctgatgtaa ttctcctgg aattgcct tttgagttt ggatcttgg 5340
 tcattctcaa gcctcagaca gtggtcaaa gttttttct tcatttcag gtgtcgtgag 5400
 gaattcgta ccgcggccc cgggggatcc atggccttac cagtaccgc ctgtctctg 5460

 ccgctggcct tgctgctcca ccccagcagg ccgatgttg ttatgacca gaccccgctg 5520
 tcctgcccc tttccctggg tgaccaggcg agtatctct gccgttctc tcagtcctg 5580
 gttcacagtc agggtaaac ctatctgcgc tggatctgc aaaaaccagg ccagagccct 5640
 aaagtctga ttataaggt ttcaaatcgg tttagcggcg tcccggatcg cttctctggg 5700
 agtggatcag ggaccgact taaactgaaa attagccgag tggaaagcaga ggatctgggc 5760
 gtgtactttt gcagccagtc cactcatgtg ccgtggacct tcggcgggtg gacaaaactg 5820
 gaaattaagc gtcaggagg cggtagggagc ggagcgggtg ggtccggagg cggtaggtct 5880

 ggaggcgggt ggagtggagg cggtaggtca ggcgggtggt ggagcgaagt gaaactggat 5940
 gagacaggag gaggtctggt tcagccaggt cggccatga agctgtcctg tgtggcctct 6000
 ggctttacct tctccgacta ttggatgaac tgggtccgtc agtctccga aaaaggtctg 6060
 gagtgggtgg cgcagattcg gaacaagccc taaactacg aaacttacta ctctgatagt 6120
 gttaaaggcc gctcaccat cagtcgtgat gactcaaaaa gcagcgttta cctgcaaatg 6180
 aacaatctgc gtgtcagga catgggcac tattactgca caggctccta ctatgggatg 6240
 gattattggg ggcaggggac ttcagttaca gtttctcaa ccacgacgc agcggccgca 6300

 ccaccaacac cggcggccac catcgcgtc cagcccctgt ccctgcgcc agaggcgtgc 6360
 cggccagcgg cggggggcgc agtgcacac agggggctgg acttcgctg tgatatctac 6420
 atctgggcgc ccttggcccg gacttgggg gtcttctcc tgtcactggt taccacctt 6480

tactgcaaac ggggcagaaa gaaactcctg tatatattca aacaaccatt tatgagacca 6540
 gtacaaacta ctcaagagga agatggctgt agctgccgat ttccagaaga agaagaagga 6600
 ggatgtgaac tgagagtga gttcagcagg agcgcagacg cccccgcgta caagcagggc 6660
 cagaaccagc tctataacga gctcaatctt ggacgaagag aggagtacga tgttttgac 6720

aagagacgtg gccgggaccc tgagatgggg ggaaagccga gaaggaagaa ccctcaggaa 6780
 ggcctgtaca atgaactgca gaaagataag atggcggagg cctacagtga gattgggatg 6840
 aaaggcgagc gccggagggg caaggggcac gatggccttt accagggtct cagtacagcc 6900
 accaaggaca cctacgacgc ccttcacatg caggccctgc cccctcgcta agtcgacaat 6960
 caacctctgg attacaaaat ttgtgaaaga ttgactggta ttcttaacta tgttgetcct 7020
 ttacgctat gtggatacgc tgctttaatg cctttgtatc atgctattgc ttcccgatg 7080
 gctttcattt tctcctcctt gtataaatcc tggttgctgt ctctttatga ggagttgtgg 7140

cccgttgtca ggcaacgtgg cgtggtgtgc actgtgtttg ctgacgcaac cccactgggt 7200
 tggggcattg ccaccacctg tcagctcctt tccgggactt tcgctttccc cctccctatt 7260
 gccacggcgg aactcatcgc cgcctgcctt gcccgctgct ggacaggggc teggctgttg 7320
 ggcaactgaca attccgtggt gttgtcgggg aagctgacgt cctttccatg gctgctcgcc 7380
 tgtgttgcca cctggattct gcgcgggacg tccttctgct acgtcccttc ggcctcaat 7440
 ccagcggacc ttcttcccgc cggectgctg ccggctctgc ggctcttcc gcgtcttgc 7500
 ctctgcctc agacgagtcg gatctcctt tgggccgct ccccgctgg aattcgagct 7560

cggtaccttt aagaccaatg acttacaagg cagctgtaga tcttagccac tttttaaag 7620
 aaaagggggg actggaaggg ctaattcact cccaacgaag acaagatctg ctttttgctt 7680
 gtactgggtc tctctggtta gaccagatct gagcctggga gctctctggc taactagga 7740
 acccaactgct taagcctcaa taaagcttgc cttgagtct tcaagtagtg tgtgccgctc 7800
 tgttgtgtga ctctggtaac tagagatccc tcagaccctt ttagtcagtg tggaaaatct 7860
 ctacgagtag tagttcatgt catcttatta ttcagtattt ataacttga aagaaatgaa 7920
 tatcagagag tgagaggaac ttgtttattg cagcttataa tggttacaaa taaagcaata 7980

gcatcacaaa tttcacaat aaagcatttt tttcactgca ttctagtgtt ggtttgtcca 8040
 aactcatcaa tgtatcttat catgctctgct tctagctatc ccgcccctaa ctccgccag 8100
 ttccgcccat tctccgccc atggctgact aatTTTTTTT atttatgcag aggccgaggc 8160
 cgctcggcc tctgagctat tccagaagta gtgaggaggc ttttttgag gcctaggctt 8220
 ttgctcgag acgtacccaa ttcgcctat agtgagtcgt attacgcgcg ctcaactgccc 8280
 gtcgttttac aactcgtga ctgggaaaac cctggcggtta cccaacttaa tcgccttga 8340

gcacatcccc ctttcgccag ctggcgtaat agcgaagagg cccgcaccga tcgcccttcc 8400

caacagttagc gcagcctgaa tggcgaatgg cgcgacgcgc cctgtagcgg cgcattaage 8460

gcggcgggtg tggtaggttac gcgcagcgtg accgctacac ttgccagcgc cctagcgcce 8520

gctcctttcg ctttcttccc ttcctttctc gccacgttcg cgggctttcc cegtcaagct 8580

ctaaatcggg ggctcccttt agggttccga tttagtgtt tacggcacct cgaccccaaa 8640

aaacttgatt agggtagatg ttcacgtagt gggccatcgc cctgatagac ggtttttcgc 8700

cctttgacgt tggagtccac gttctttaat agtggactct tgttccaaac tggacaaca 8760

ctcaacccta tctcggctca tctttttgat ttataaggga ttttgccgat ttcggcctat 8820

tggttaaaaa atgagctgat ttaacaaaa ttaacgcga atttaacaa aatattaacg 8880

tttacaattt cc 8892

<210> 2

<211> 8892

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 2

caggtggcac ttttcgggga aatgtgcgcg gaaccctat ttgtttattt ttctaaatac 60

attcaaatat gtatccgctc atgagacaat aacctgata aatgcttcaa taatattgaa 120

aaaggaagag tatgagtatt caacatttcc gtgtcgcctt tattcccttt tttgcggcat 180

tttgccttcc tgtttttgct caccagaaa cgctgggtgaa agtaaaagat gctgaagatc 240

agttgggtgc acgagtgggt tacatcgaac tggatctcaa cagcggtaag atccttgaga 300

gttttcgccc cgaagaacgt tttccaatga tgagcacttt taaagtctg ctatgtggcg 360

cgtattatc ccgtattgac gccgggcaag agcaactcgg tcgccgcata cactattctc 420

agaatgactt ggttgagtac tcaccagtca cagaaaagca tcttacggat ggcatgacag 480

taagagaatt atgcagtgtc gccataacca tgagtataa cactgcgcc aacttacttc 540

tgacaacgat cggaggaccg aaggagctaa ccgctttttt gcacaacatg ggggatcatg 600

taactgcct tgatcgttgg gaaccggagc tgaatgaagc catacacaac gacgagcgtg 660

acaccacgat gcctgtagca atggcaaca cgttgcgcaa actattaact ggccaactac 720

ttactctage ttcccgca caattaatag actggatgga ggccgataaa gttgcaggac 780

cacttctgcg ctccggcctt ccggctggct ggtttattgc tgataaatct ggagccggtg 840

agcgtgggtc tcgCGgtatc attgcagcac tggggccaga tggtaagccc tcccgtatcg 900
 tagttatcta cacgacgggg agtcaggcaa ctatggatga acgaaataga cagatcgctg 960
 agataggtgc ctcactgatt aagcattggt aactgtcaga ccaagtttac tcatatatac 1020

 tttagattga tttaaaactt ctttttaat ttaaaaggat ctaggtgaag atcctttttg 1080
 ataatctcat gacaaaaac ccttaactg agttttcgtt ccaactgagcg tcagaccccg 1140
 tagaaaagat caaaggatct tcttgagatc ctttttttct gcgcgtaac tgctgcttgc 1200
 aaacaaaaa accaccgcta ccagcgggtg tttgtttgcc ggatcaagag ctaccaactc 1260
 tttttccgaa ggtaactggc ttcagcagag cgcagatacc aaatactgtc cttctagtgt 1320
 agccgtagtt aggccaccac ttcaagaact ctgtagcacc gcctacatac ctgctctgctg 1380
 taatcctggt accagtggct gctgccagtg gcgataagtc gtgtcttacc gggttggact 1440

 caagacgata gttaccggat aaggcgcagc ggtcgggctg aacggggggt tcgtgcacac 1500
 agcccagctt ggagcgaacg acctacaccg aactgagata cctacagcgt gagctatgag 1560
 aaagcggccac gcttcccga gggagaaaagg cggacaggta tccggtaaac ggcagggtcg 1620
 gaacaggaga gcgcacgagg gagcttccag ggggaaaacgc ctggtatctt tatagtcctg 1680
 tcgggtttcg ccacctctga cttgagcgtc gattttttgtg atgctcgtca ggggggcgga 1740
 gcctatggaa aaacgccagc aacgcggcct ttttacggtt cctggccttt tgctggcctt 1800
 ttgctcacat gttcttttct gcgttatecc ctgattctgt ggataaccgt attaccgctt 1860

 ttgagtgagc tgataccgct cgccgcagcc gaacgaccga gcgcagcgag tcagtgagcg 1920
 aggaagcggga agagcgccca atacgaaac cgcctctccc cgcgcttgg ccgattcatt 1980
 aatgcagctg gcacgacagg tttcccact ggaagcggg cagtgcagc aacgcaatta 2040
 atgtgagtta gctcactcat taggcacccc agcctttaca ctttatgctt ccgctcgtta 2100
 tgttgtgtgg aattgtgagc ggataacaat ttcacacagg aaacagctat gaccatgatt 2160
 acgccaagcg cgcaattaac cctcactaaa gggaacaaaa gctggagctg caagcttaat 2220
 gtagtcttat gcaatactct tgtagtcttg caacatggta acgatgagtt agcaacatgc 2280

 ctacaagga gagaaaaagc accgtgcatg ccgattggtg gaagtaaggt ggtacgatcg 2340
 tgccttatta ggaaggcaac agacgggtct gacatggatt ggacgaacca ctgaattgcc 2400
 gcattgcaga gatattgat ttaagtgcct agctcgatac aataaacggg tctctctggt 2460
 tagaccagat ctgagcctgg gagctctctg gctaactagg gaaccactg cttaaacctc 2520
 aataaagctt gccttgagtg cttcaagtag tgtgtgcccg tctgttgtgt gactctggta 2580
 actagagatc cctcagacc ttttagtcag tgtggaaaat ctctagcagt ggcgcccgaa 2640

cagggacctg aaagcgaag ggaaaccaga gctctctcga cgcaggactc ggcttgctga 2700
 agcgcgcacg gcaagaggcg aggggcggcg actggtgagt acgccaaaaa ttttgactag 2760
 cggaggctag aaggagagag atgggtgcga gagcgtcagt attaagcggg ggagaattag 2820
 atcgcgatgg gaaaaaatc ggttaaggcc agggggaaag aaaaaatata aattaaaca 2880
 tatagtatgg gcaagcaggg agctagaacg attcgcagtt aatcctggcc tgtagaaac 2940
 atcagaagge tgtagacaaa tactgggaca gctacaacca tcccttcaga caggatcaga 3000
 agaacttaga tcattatata atacagtagc aaccctctat tgtgtgcatc aaaggataga 3060
 gataaaagac accaaggaag ctttagacaa gatagaggaa gagcaaaaca aaagtaagac 3120
 caccgcacag caagcggccg ctgatcttca gacctggagg aggagatatg agggacaatt 3180
 ggagaagtga attatataaa tataaagtag taaaaattga accattagga gtagcaccca 3240
 ccaaggcaaa gagaagagtg gtgcagagag aaaaaagagc agtgggaata ggagctttgt 3300
 tccttgggtt ctggggagca gcaggaagca ctatgggcgc agcctcaatg acgctgacgg 3360
 tacaggccag acaattattg tctggtatag tgcagcagca gaacaatttg ctgagggcta 3420
 ttgaggcgca acagcatctg ttgcaactca cagtctgggg catcaagcag ctccaggcaa 3480
 gaatcctggc tgggaaaga tacctaaagg atcaacagct cctggggatt tggggttgct 3540
 ctggaaaact catttgcacc actgctgtgc cttggaatgc tagttggagt aataaatctc 3600
 tggaacagat tggaatcaca cgacctggat ggagtgggac agagaaatta acaattacac 3660
 aagcttaata cactccttaa ttgaagaatc gcaaaaccag caagaaaaga atgaacaaga 3720
 attattggaa ttagataaat gggcaagttt gtggaattgg tttaacataa caaattggct 3780
 gtggtatata aaattattca taatgatagt aggaggcttg gtaggtttaa gaatagtttt 3840
 tgctgtactt tctatatgta atagagttag gcagggatat tcaccattat cgtttcagac 3900
 ccacctccca accccgaggg gaccgcacag gcccgaagga atagaagaag aaggtggaga 3960
 gagagacaga gacagatcca ttcgattagt gaacggatct cgacggttaa cttttaaag 4020
 aaaagggggg attggggggt acagtgcagg ggaagaata gtagacataa tagcaacaga 4080
 cataaaaact aaagaattac aaaaacaaat taaaaaatt caaaatttta tcgagctttg 4140
 caaagatgga taaagtttta aacagagagg aatctttgca gctaatggac cttctaggtc 4200
 ttgaaaggag tgcctcgtga ggctccggtg cccgtcagtg ggcagagcgc acatcgccea 4260
 cagtccccga gaagttgggg ggaggggtcg gcaattgaac cggtcctag agaaggtggc 4320
 gcggggtaaa ctgggaaagt gatgtcgtgt actggctccg ctttttccc gaggggtggg 4380

gagaaccgta tataagtgca gtagtcgccg tgaacgttct ttttcgcaac gggtttgccg 4440
 ccagaacaca ggtaagtgcc gtgtgtggtt cccgcgggcc tggcctcttt acgggttatg 4500
 gcccttgctg gccttgaatt acttccacct ggctgcagta cgtgattctt gatcccagac 4560
 ttcgggttgg aagtgggtgg gagagtcca ggcccttgcgc ttaaggagcc ccttcgcctc 4620
 gtgcttgagt tgaggcctgg cctgggcgct ggggccgccg cgtgcgaatc tggtgccacc 4680
 ttcgcgcctg tctcgtgct ttcgataagt ctctagccat ttaaaatctt tgatgacctg 4740
 ctgcgacgct tttttctgg caagatagtc ttgtaaatgc gggccaagat ctgcacactg 4800

 gtatttcggt ttttggggcc gcgggcggcg acggggcccg tgcgtcccag cgcacatggt 4860
 cggcgaggcg gggcctgcga gcgcggccac cgagaatcgg acgggggtag tctcaagctg 4920
 gccggcctgc tctggtgctt ggccctgcgc cgccgtgtat cgccccccc tgggcggcaa 4980
 ggctggcccc gtccgcacca gttgcgtgag cggaaaagatg gcccttccc ggccctgctg 5040
 cagggagctc aaaaatggagg acgcggcgct cgggagagcg ggcgggtgag tcaccacac 5100
 aaaggaaaag ggccttccc tctcagccg tcgcttcag tgactccacg gagtaccggg 5160
 cgccgtccag gcacctgat tagttctcga gcttttggag tacgtcgtct ttaggttggg 5220

 gggaggggtt ttatgcatg gagtttccc aactgagtg ggtggagact gaagttaggc 5280
 cagcttgcca cttgatgtaa ttctccttgg aatttgcct ttttgagttt ggatcttgg 5340
 tcattctcaa gcctcagaca gtggttcaaa gttttttct tccatttcag gtgtcgtgag 5400
 gaattcggta ccgcggccgc ccggggatcc atggccttac cagtaccgc cttgctcctg 5460
 ccgctggcct tctcgtcca cgcccagg ccggacattc agatgactca gagcccgtct 5520
 tccctgtccg cttcagttgg tgacctggt accattacct gccgtgcttc tcagagcctg 5580
 gtgactccc aggtaaac ctatctgcgg tggatcagc agaaaccggg caaggcccc 5640

 aaagtctga tttataaggt ctctaategg ttagtggcg ttcgctcag cttctcaggt 5700
 agcgggtccg gaacagattt taccctgaca attagcagcc tgcaaccgga agacttcgca 5760
 acctattact gccagcagtc taccatgtg ccctggacat ttggccaggg tactaaggtt 5820
 gagctgaaac gtgctggagg tggaggaagc ggaggtggag gcagcggcgg tgggggatct 5880
 ggcggtgggg gaagtggcgg tgggggatca ggcggtgggg gaagcgaagt ccagctggtg 5940
 gagagtggag gtggactggt gcagccagga ggcagcctgc gtctgtcctg tgccgctct 6000
 ggctttacct tcagcgatta ctggatgaac tgggtccgtc aggcaccagg aaaggcctg 6060

 gaatgggtgg cgcagattcg gaacaagcct tacaactacg agacttacta cgcggatagc 6120
 gtgaagggtc gcttccatc cagtcgtgac acatcaaaga aactgttta cctgcaaatg 6180
 aacagcctgc gtgcagaaga taccctgtc tattactgca caggctctta ttacggcatg 6240

gactactggg gccagggtac tctggtgacc gtttctagta ccacgacgcc agcgcccgca 6300
ccaccaacac cggcgcccc catcgcgtcg cagcccctgt ccctgcgccc agaggcgtgc 6360
cggccagcgg cggggggcgc agtgcacacg agggggctgg acttcgcctg tgatatctac 6420
atctgggcgc ccttggccgg gacttgtggg gtcccttctcc tgtcactggt taccacctt 6480

tactgcaaac ggggcagaaa gaaactcctg tatatatca aacaaccatt tatgagacca 6540
gtacaaacta ctcaagagga agatggctgt agctgccgat ttccagaaga agaagaagga 6600
ggatgtgaac tgagagtga gttcagcagg agcgcagacg cccccgcta caagcagggc 6660
cagaaccage tctataacga gctcaatcta ggacgaagag aggagtacga tgttttgac 6720
aagagacgtg gccgggacc tgagatgggg gaaagccga gaaggaagaa ccctcaggaa 6780
ggcctgtaca atgaactgca gaaagataag atggcggagg cctacagtga gattgggatg 6840
aaagcgcgag gccggagggg caaggggcac gatggccttt accaggtct cagtacagcc 6900

accaaggaca cctacgacgc ccttcacatg caggccctgc ccctcgcta agtcgacaat 6960
caacctctgg attacaaat ttgtgaaaga ttgactggta ttcttaacta tgttgcctct 7020
tttacctat gtggatacgc tgctttaatg cctttgtatc atgetattgc ttccegtatg 7080
gctttcattt tctcctcctt gtataaatcc tggttgctgt ctctttatga ggagtgtgg 7140
cccgttgtca ggcaacgtgg cgtggtgtgc actgtgtttg ctgacgcaac cccactggt 7200
tggggcattg ccaccacctg tcagetctt tccgggactt tegetttccc cctccctatt 7260
gccacggcgg aactcatcgc cgctgcctt gcccgctgct ggacaggggc tcggctgttg 7320

ggcactgaca attccgtggt gttgtcgggg aagctgacgt cctttccatg getgctcgcc 7380
tgtgttgcca cciggattct gcgcgggacg tccttctgct acgtccctc ggccctcaat 7440
ccagcggacc ttcttccc cgccctgctg ccggctctgc ggctcttcc gcgtcttgc 7500
cttgcctc agacgagtc gatctcctt tgggcgcct ccccgctgg aattcgagct 7560
cggtagcttt aagaccaatg acttacaagg cagctgtaga tcttagccac tttttaaag 7620
aaaagggggg actggaagg ctaattcact ccaacgaag acaagatctg cttttgctt 7680
gtactgggtc tctctggtta gaccagatct gagcctggga gctctctggc taactagga 7740

accactgct taagcctcaa taaagcttgc cttgagtgt tcaagtagtg tgtcccgtc 7800
tgttgtgta ctctggtaac tagagatccc tcagaccct ttagtcagtg tggaaaatct 7860
ctagcagtag tagttcatgt catctatta ttcagtattt ataactgca aagaaatgaa 7920
tatcagagag tgagaggaac ttgtttattg cagcttataa tggttacaaa taaagcaata 7980
gcatcacaaa ttccacaaat aaagcatttt ttctactgca ttctagttgt ggtttgtcca 8040
aactcatcaa tgiatcttat catgtctggc tctagctatc ccgccctaa ctccgccag 8100

ttccgccc atcccccc atggctgact aatTTTTTTT atttatgcag aggccgaggc 8160

cgctcggcc tctgagctat tccagaagta gtgaggagc tTTTTTggag gcctaggctt 8220

ttgctcgag acgtacccaa ttcgccctat agtgagtcgt attacgcgcg ctcaactgccc 8280

gtcgttttac aacgtcgtga ctgggaaaac cctggcgtaa cccaacttaa tcgccttgca 8340

gcacatcccc ctttcgccag ctggcgtaat agcgaagagg cccgcaccga tcgcccttcc 8400

caacagttagc gcagcctgaa tggcgaatgg cgcgacgcgc cctgtagcgg cgcattaagc 8460

gcggcgggtg tggTggttac gcgcagcgtg accgctacac ttgccagcgc cctagcgcgc 8520

gctcctttcg cttttctccc ttcttttctc gccacgttcg ccggctttcc ccgtcaagct 8580

ctaaatcggg ggctcccttt agggttccga tttagtctt tacggcacct cgaccccaaa 8640

aaacttgatt agggatgagg ttcacgtagt gggccatcgc cctgatagac ggtttttcgc 8700

cttttgagct tggagtccac gttctttaat agtggactct tgttccaaac tggacaaca 8760

ctcaacccta tctcggctca ttcttttgat ttataaggga ttttgccgat ttcggcctat 8820

tggTtaaaaa atgagctgat ttaacaaaaa ttaacgcga attttaacaa aatattaacg 8880

tttacaattt cc 8892

<210> 3

<211> 8868

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 3

caggtggcac ttttcgggga aatgtgcgcg gaaccctat ttgtttattt ttctaaatac 60

attcaaatat gtatccgctc atgagacaat aaccctgata aatgcttcaa taatattgaa 120

aaaggaagag tatgagtatt caacatttcc gtgtcgcctt tattcccttt ttgcgggcat 180

tttgcccttc tgtttttgct caccagaaa cgtcggtgaa agtaaaagat getgaagatc 240

agttgggtgc acgagtgggt tacatcgaac tggatctcaa cagcggtaag atccttgaga 300

gttttcgccc cgaagaacgt tttccaatga tgagcacttt taaagtctcg ctatgtggcg 360

cggtattatc ccgtattgac gccgggcaag agcaactcgg tcgccgcata cactattctc 420

agaatgactt ggttgagtac tcaccagtca cagaaaagca tcttacggat ggcattgacag 480

taagagaatt atgcagtgtc gccataacca tgagtataaa cactcgggcc aacttacttc 540

tgacaacgat cggaggaccg aaggagctaa ccgctttttt gcacaacatg ggggatcatg 600

taactgcct tgatcgttgg gaaccggagc tgaatgaagc cataccaaac gacgagcgtg 660
 acaccacgat gcctgtagca atggcaacaa cgttgcgcaa actattaact ggcgaactac 720
 ttactctagc ttcccggcaa caattaatag actggatgga ggccgataaa gttgcaggac 780

 cacttctgcg ctcgccctt ccggctggct ggtttattgc tgataaatct ggagccggtg 840
 agcgtgggtc tcgcggtatc attgcagcac tggggccaga tggtaaagccc tcccgtatcg 900
 tagttatcta caccagggg agtcaggcaa ctatggatga acgaaataga cagatcgctg 960
 agataggtgc ctactgatt aagcattggt aactgtcaga ccaagtttac tcatatatac 1020
 tttagattga tttaaaactt ctttttaaat ttaaaaggat ctaggatgaag atcctttttg 1080
 ataatctcat gacaaaaatc ccttaacgtg agttttcggt ccaactgagcg tcagaccccg 1140
 tagaaaagat caaaggatct tcttgagatc ctttttttct gcgcgtaatc tgctgcttgc 1200

 aaacaaaaaa accaccgcta ccagcgggtg tttgtttgcc ggatcaagag ctaccaactc 1260
 tttttccgaa ggtaactggc ttcagcagag cgcagatacc aaactactgc cttctagtgt 1320
 agccgtagtt aggccaccac ttcaagaact ctgtagcacc gcctacatac ctcgctctgc 1380
 taatctgtt accagtggct gctgccagtg gcgataagtc gtgtcttacc gggttggact 1440
 caagacgata gttaccggat aaggcgcagc ggtcgggctg aacggggggt tcgtgcacac 1500
 agcccagctt ggagcgaacg acctacaccg aactgagata cctacagcgt gagctatgag 1560
 aaagcggcac gcttcccga gggagaaagg cggacaggta tccggtaagc ggcagggtcg 1620

 gaacaggaga gcgcacgagg gagcttccag ggggaaacgc ctggtatctt tatagtcctg 1680
 tcgggtttcg ccacctetga cttgagcgtc gatTTTTgtg atgctcgtca gggggcgga 1740
 gcctatggaa aaacgccagc aacgcggcct ttttacggtt cctggccttt tgctggcctt 1800
 ttgctcacat gttctttctc gcgttatccc ctgattctgt ggataaccgt attaccgctt 1860
 ttgagtgage tgataccgct cgccgcagcc gaacgaccga gcgcagcgag tcagtgageg 1920
 aggaagcgga agagcgccca atacgcaaac cgctctccc cgcgcttgg ccgattcatt 1980
 aatgcagctg gcacgacagg tttcccact ggaagcggg cagtgagegc aacgcaatta 2040

 atgtgagtta gtcactcat taggcacccc aggctttaca ctttatgctt cggctcgtg 2100
 tgttgtgtgg aattgtgagc ggataacaat ttcacacagg aaacagctat gaccatgatt 2160
 acgccaagcg cgcaattaac cctcactaaa gggaacaaaa gctggagctg caagcttaat 2220
 gtagtcttat gcaatactct ttagtcttgg caacatggta acgatgagtt agcaaatgc 2280
 cttacaagga gagaaaaagc accgtgcatg ccgattgggt gaagtaaggt ggtacgatcg 2340
 tgcttatta ggaaggcaac agacgggtct gacatggatt ggacgaacca ctgaattgcc 2400

gcattgcaga gatattgtat ttaagtcct agctcgatac aataaacggg tctctctggt 2460

tagaccagat ctgagcctgg gagctctctg gctaaactagg gaaccactg cttaaagctc 2520

aaataagctt gccttgagtg cttcaagtag tgtgtgcccg tctgttgtgt gactctggtg 2580

actagagatc cctcagacc ttttagtcag tgtggaaaat ctctagcagt ggcgcccga 2640

cagggacctg aaagcgaag ggaaaccaga gctctctcga cgcaggactc ggcttgctga 2700

agcgcgcacg gcaagaggcg agggcgccg actggtgagt acgcaaaaa ttttgactag 2760

cggaggctag aaggagagag atgggtgcga gagcgtcagt attaagcggg ggagaattag 2820

atcgcgatgg gaaaaattc ggttaaggcc agggggaaag aaaaaatata aattaaaca 2880

tatagtatgg gcaagcaggg agctagaacg attcgcagtt aatcctggcc tgtagaaac 2940

atcagaagc tgtagacaaa tactgggaca gctacaacca tcccttcaga caggatcaga 3000

agaacttaga tcattatata atacagtagc aaccctctat tgtgtgcatc aaaggataga 3060

gataaaagac accaaggaag ctttagacaa gatagaggaa gagcaaaaca aaagtaagac 3120

caccgcacag caagcggccg ctgatcttca gacctggagg aggagatatg agggacaatt 3180

ggagaagtga attatataaa tataaagtag taaaaattga accattagga gtagcacca 3240

ccaaggcaaa gagaagagtg gtgcagagag aaaaagagc agtgggaata ggagctttgt 3300

tccttgggtt cttgggagca gcaggaagca ctatgggcgc agcctcaatg acgctgacgg 3360

tacaggccag acaattattg tctggtatag tgcagcagca gaacaatttg ctgagggcta 3420

ttgaggcgca acagcatctg ttgcaactca cagtctgggg catcaagcag ctccaggcaa 3480

gaatcctggc tgtggaaaga tacctaaagg atcaacagct cctggggatt tggggttgc 3540

ctggaaaact catttgcacc actgctgtgc cttggaatgc tagttggagt aataaatctc 3600

tggaacagat tggaatcaca cgacctgat ggagtgggac agagaaatta acaattacac 3660

aagcttaata cactccttaa ttgaagaatc gcaaaaccag caagaaaaga atgaacaaga 3720

attattgga ttagataaat gggcaagttt gtggaattgg ttaacataa caaattggct 3780

gtggtatata aaattattca taatgatagt aggaggcttg gtaggtttaa gaatagttt 3840

tgctgtactt tciatagta atagagttag gcagggatat tcaccattat cgtttcagac 3900

ccacctcca accccgaggg gaccgacag gcccaagga atagaagaag aaggtggaga 3960

gagagacaga gacagatcca ttcgattagt gaacgatct cgacggttaa cttttaaag 4020

aaaagggggg attgggggt acagtgcagg gaaagaata gtagacataa tagcaacaga 4080

catacaact aaagaattac aaaaacaaat tacaaaaatt caaaattta tcgagctttg 4140

caaagatgga taaagtttta aacagagagg aatctttgca gctaattggac cttctaggtc 4200
 ttgaaaggag tgcctcgtga ggctccggtg cccgtcagtg ggcagagcgc acatcgccca 4260
 cagtccccga gaagtggggg ggaggggtcg gcaattgaac cggcgcctag agaaggtggc 4320
 gcggggtaaa ctgggaaagt gatgicgtgt actggctccg cctttttccc gaggggtgggg 4380
 gagaaccgta tataagtgca gtagtcgccc tgaacgttct ttttcgcaac gggtttgccg 4440
 ccagaacaca ggtaagtgcc gtgtgtggtt cccgcgggcc tggcctcttt acgggttatg 4500
 gcccttgctg gccttgaatt acttccacct ggctgcagta cgtgattctt gatccccgagc 4560

 ttccgggttg aagtgggtgg gagagtcca ggcccttgcgc ttaaggagcc ctttcgctc 4620
 gtgcttgagt tgaggcctgg cctgggcgct ggggcccccg cgtgcgaatc tggcggcacc 4680
 ttcgcgcctg tctcgtcgt ttcgataagt ctctagccat ttaaaatctt tgatgacctg 4740
 ctgcgacgct tttttctgga caagatagtc ttgtaaatgc gggccaagat ctgcacactg 4800
 gtatttcggt ttttggggcc gcggcgccgc acggggcccg tgcgtcccag cgcacatgtt 4860
 cggcgaggcg gggcctgcga gcgcggccac cgagaatcgg acgggggtag tctcaagctg 4920
 gccggcctgc tctggtgect ggccctcgcgc cgcctgtat cgcgccgccc tggcgggcaa 4980

 ggctggcccc gtcggcacca gttgcgtgag cggaaagatg gccgcttccc ggccctgctg 5040
 cagggagctc aaaatggagg acgcggcgct cgggagagcg ggcgggtgag tcaccacac 5100
 aaaggaagg ggcccttccc tctcagccg tcgcttcatg tgactccacg gactaccggg 5160
 cgccgtccag gcacctgat tagttctcga gcttttggag tacgtcgtct ttaggttggg 5220
 gggaggggtt ttatgcatg gagtttccc aactgagtg ggtggagact gaagttaggc 5280
 cagcttgcca ctgatgtaa ttctccttgg aatttgcct ttttagttt ggatcttgg 5340
 tcattctcaa gcctcagaca gtggttcaa gttttttct tccatttcag gtgtcgtgag 5400

 gaattcggtc ccgcggccgc ccggggatcc atggccttac cagtaccgc cttgctcctg 5460
 ccgctggcct tgctgctcca cgcccccagg ccgcatgttg ttatgacaca gaccccctg 5520
 agtctgcccc tctcctggg cgaccaggcc tccatttctt gccgtagttc acagtcctg 5580
 gtgactcta acggaatac ctatctgcgc tggctacctg agaaaccggg ccagagcccc 5640
 aaagtctga tctataaggt gtccaaccgg gtgtctggtg ttccggatcg cttttcaggg 5700
 agcggcagcg gcaccgactt cacactgaag atcaatcgtg ttgaagcaga ggatctgggc 5760
 gtctactttt gcctcagag tacacatgtg ccatggactt tcggcggtgg gaccaaactg 5820

 gaaattaaga gctccgcaga tgacgctaaa aaggacccc cgaaaaagga tgacgcaaaa 5880
 aaggatgacg cgaaaaagga tggaggcgtc aaactggacg agaccggtgg gggactggtg 5940
 cagccgggcg gtgcaatgaa gctgagttgt gtgacttcag gttttacctt cgggcactat 6000

tggatgaact gggttcgtca gagtccagaa aaaggctctgg agtgggtcgc tcagtttcgg 6060
 aacaagcctt acaactacga aacatactac tcagatagcg ttaaagggcg cttcactatt 6120
 agccgtgatg actccaagtc tagtgtgtac ctgcagatga acaatctgcg ggttagggac 6180
 acaggcatct attactgcac aggggctcc tatggtatgg agtatctggg gcagggaaaca 6240

 agcgtcaccg tctcaaccac gacgccagcg ccgacccac caacaccggc gccaccatc 6300
 gcgtcgcage cctgtccct gcgccagag gcgtgccggc cagcggcggg gggcgcagtg 6360
 cacacgaggg ggctggactt gcctgtgat atctacatct gggcgcctt gccgggact 6420
 tgtgggtcc tctcctgtc actggttacc accctttact gcaaaccggg cagaaagaaa 6480
 ctctgtata taitcaaca accatttatg agaccagtac aaactactca agaggaagat 6540
 ggctgtagct gccgattcc agaagaaga gaaggaggat gtgaactgag agtgaagttc 6600
 agcaggagcg cagacgcccc cgcgtacaag cagggccaga accagctcta taacgagctc 6660

 aatctaggac gaagagagga gtacgatgtt ttggacaaga gacgtggccg ggaccctgag 6720
 atggggggaa agccgagaag gaagaacct caggaaggcc tgtacaatga actgcagaaa 6780
 gataagatgg cggaggccta cagttagatt gggatgaaag gcgagcgcg gaggggcaag 6840
 gggcacgatg gcctttacca gggctctcagt acagccacca aggacaccta cgacgcctt 6900
 cacatgcagg cctgcccc tcgctaagtc gacaatcaac ctctggatta caaaattgt 6960
 gaaagattga ctggtattct taactatgtt gctcctttta cgctatgtgg atacgtgct 7020
 ttaatgcctt tgtatcatgc tattgtctcc cgtatggctt tcattttctc ctcttgtat 7080

 aaatcctggt tgetgtctt ttataggag ttgtggccc ttgtcaggca acgtggcgtg 7140
 gtgtgactg tgtttctga cgcaacccc actggttggg gcattgccac cacctgtcag 7200
 ctctttccg ggactttcgc ttccccctc cctattgcca cggcggaaact catcgcgcc 7260
 tgccttgccc gctgctggac aggggctcgg ctgttgggca ctgacaatc cgtggtgttg 7320
 tcggggaagc tgacgtcctt tccatggctg ctgcctgtg ttgccacctg gattctgcgc 7380
 gggacgtcct tctgctact ccttcggcc ctcaatccag cggaccttc tccccggc 7440
 ctgctgccgg ctctgcggcc tcttcgctt cttgccttc gccctcagac gagtcggatc 7500

 tccccctggg ccgctcccc gcctggaatt cgagctcggg accttaaga ccaatgactt 7560
 acaaggcagc ttagatctt agccactttt taaaagaaaa ggggggactg gaagggctaa 7620
 ttcactccca acgaagacaa gatctgcttt ttgcttgtac tgggtctctc tggtagacc 7680
 agatctgagc ctgggagctc tctgctaac tagggaacct actgcttaag cctcaataaa 7740
 gcttgcttg agtgcttcaa gtatgtgtg cccgtctgtt gtgtgactct ggtaactaga 7800
 gatccctcag acccttttag tcagtgtgga aaatctctag cagtagtagt tcatgtcatc 7860

ttattattca gtatttataa cttgcaaaga aatgaatatac agagagtgag aggaacttgt 7920

ttattgcagc ttataatggt tacaataaaa gcaatagcat cacaaatttc acaaataaag 7980

catttttttc actgcattct agttgtgggt tgcctaaact catcaatgta tttatcatg 8040

tctggctcta gctatccgc ccctaactcc gccagttcc gccattctc gcccctatgg 8100

ctgactaatt tttttattt atgcagaggc cgaggccgcc tcggcctctg agctattcca 8160

gaagtagtga ggagcctttt ttggaggcct aggcttttgc gtcgagacgt acccaattcg 8220

ccctatagtg agtcgtatta cgcgcgctca ctggccgtcg ttttacaacg tcgtgactgg 8280

gaaaaccctg gcgttaccca acttaategc cttgcagcac atcccccttt cgccagctgg 8340

cgtaatagcg aagaggcccg caccgatcgc ccttccaac agttgcgcag cctgaatggc 8400

gaatggcgcg acgcgcctg tagcggcgca ttaagcgcgg cgggtgtggt ggttacgcgc 8460

agcgtgaccg ctacacttgc cagcgcctca gcgccgctc ctttcgcttt cttcccttc 8520

tttctcgcca cgttcgccg ctttccccgt caagctctaa atcgggggct cccttaggg 8580

ttccgattta gtgctttacg gcacctgac ccaaaaaaac ttgattaggg tgatggttca 8640

cgtagtgggc catgcacctg atagacggtt tttcgccctt tgacgttga gtccacgttc 8700

tttaatagtg gactcttgtt ccaaactgga acaaacctca accctatctc ggtctattct 8760

tttgatttat aagggtttt gccgatttcg gcctattggt taaaaaatga gctgatttaa 8820

caaaaattta acgcgaattt taacaaaata ttaacgttta caatttcc 8868

<210> 4

<211> 8859

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 4

caggtggcac ttttcgggga aatgtgcgcg gaaccctat ttgtttattt ttctaaatac 60

attcaaatat gtatccgctc atgagacaat aaccctgata aatgcttcaa taatattgaa 120

aaaggaagag tatgagtatt caacatttcc gtgtgcacct tattcccttt tttgcggcat 180

tttgccttcc tgtttttct caccagaaa cgctgggtgaa agtaaaagat gctgaagatc 240

agttgggtgc acgagtgggt tacatcgaac tggatctcaa cagcggtaag atccttgaga 300

gttttcgccc cgaagaacgt tttccaatga tgagcacttt taaagttctg ctatgtggcg 360

cggtattatc ccgtattgac gccgggcaag agcaactcgg tcgccgcata cactattctc 420

agaatgactt ggttgagtac tcaccagtca cagaaaagca tcttacggat ggcatgacag 480
 taagagaatt atgcagtct gccataacca tgagtataa cactcggcc aacttacttc 540
 tgacaacgat cggaggaccg aaggagctaa ccgctttttt gcacaacatg ggggatcatg 600

 taactcgcct tgatcgttgg gaaccggagc tgaatgaagc cataccaaac gacgagcgtg 660
 acaccacgat gcctgtagca atggcaacaa cgttgcgcaa actattaact ggcgaactac 720
 ttactctage ttcccggcaa caattaatag actggatgga ggccgataaa gttgcaggac 780
 cacttctcgc ctccggcctt ccggctggct ggtttattgc tgataaatct ggagccggtg 840
 agcgtgggtc tcgcggtatc attgcagcac tggggccaga tggtaaagccc tcccgtatcg 900
 tagttatcta cacgacgggg agtcaggcaa ctatggatga acgaaataga cagatcgctg 960
 agataggtgc ctactgatt aagcattggt aactgtcaga ccaagtttac tcatatatac 1020

 tttagattga tttaaaactt ctttttaaat ttaaaaggat ctaggatgaag atcctttttg 1080
 ataatctcat gaccaaatac ccttaacgtg agttttcgtt cactgagcg tcagaccccg 1140
 tagaaaagat caaaggatct tcttgagatc ctttttttct gcgcgtaatc tgctgcttgc 1200
 aaacaaaaaa accaccgcta ccagcgggtg tttgtttgc ggatcaagag ctaccaacte 1260
 tttttccgaa ggtaactggc ttcagcagag cgcagatacc aaatactgtc cttctagtgt 1320
 agccgtagtt aggccaccac ttcaagaact ctgtagcacc gcctacatac ctgcctctgc 1380
 taatcctggt accagtggct gctgccagtg gcgataagtc gtgtcttacc gggttggact 1440

 caagacgata gttaccgat aaggcgcagc ggtcgggctg aacggggggt tcgtgcacac 1500
 agcccagctt ggagcgaacg acctacaccg aactgagata cctacagcgt gagctatgag 1560
 aaagcggcac gcttcccga gggagaaagg cggacaggta tccggtaacg ggcagggtcg 1620
 gaacaggaga gcgcacagg gagcttccag ggggaaacgc ctggtatctt tatagtcctg 1680
 tcgggtttcg ccacctctga cttgagcgtc gatTTTTgtg atgctcgtca gggggcgga 1740
 gcctatggaa aaacgccagc aacgcggcct tttacggtt cctggccttt tgctggcctt 1800
 ttgctcatat gttctttctc gcgttatccc ctgattctgt ggataaccgt attaccgct 1860

 ttgagtgagc tgataccgct cgcccgacc gaacgaccga gcgcagcgag tcagtgagcg 1920
 aggaagcggga agagcgccca atacgaaac cgctctccc cgcgcgttgg ccgattcatt 1980
 aatgcagctg gcacgacagg tttcccact ggaagcggg cagtgagcgc aacgcaatta 2040
 atgtgagtta gtcactcat taggcacccc aggctttaca ctttatgctt ccggctcgta 2100
 tgttgtgtgg aattgtgagc ggataacaat ttcacacagg aaacagctat gaccatgatt 2160
 acgccaagcg cgcaattaac cctcactaaa gggaacaaaa gctggagctg caagcttaat 2220

gtagtcttat gcaataactct ttagtcttg caacatggta acgatgagtt agcaacatgc 2280

 cttacaagga gagaaaaagc accgtgcatg ccgattggg gaagtaaggt ggtacgatcg 2340
 tgccttatta ggaaggcaac agacgggtct gacatggatt ggacgaacca ctgaattgcc 2400
 gcattgcaga gatattgtat ttaagtgcct agctcgatac aataaacggg tctctctggt 2460
 tagaccagat ctgagcctgg gagctctctg gctaaactagg gaaccactg cttaaagctc 2520
 aataaagctt gccttgagtg cttcaagtag tgtgtgccc tctgttgtgt gactctggtg 2580
 actagagatc cctcagacc ttttagtcag tgtggaaaat ctctagcagt ggcgcccga 2640
 cagggacctg aaagcgaag ggaaaccaga gctctctcga cgcaggactc ggcttgctga 2700

 agcgcgcacg gcaagaggcg aggggcgcg actggtgagt acgcaaaaa tttgactag 2760
 cggaggctag aaggagagag atgggtgcga gagcgtcagt attaagcggg ggagaattag 2820
 atcgcgatgg gaaaaaatc ggttaaggcc agggggaaag aaaaaatata aattaaaca 2880
 tatagtatgg gcaagcagg agctagaacg attcgcagtt aatcctggcc ttttagaac 2940
 atcagaagc ttagacaaa tactgggaca gctacaacca tcccttcaga caggatcaga 3000
 agaacttaga tcattatata atacagtagc aaccctctat tgtgtgcatc aaaggataga 3060
 gataaaagac accaaggaag ctttagaca gatagaggaa gagcaaaaca aaagtaagac 3120

 caccgcacag caagcggccg ctgatcttca gacctggagg aggagatatg agggacaatt 3180
 ggagaagtga attatataa tataaagtag taaaaattga accattagga gtagcaccca 3240
 ccaaggcaaa gagaagagtg gtgcagagag aaaaagagc agtgggaata ggagctttgt 3300
 tccttgggtt ctgggagca gcaggaagca ctatgggccc agcctcaatg acgctgacgg 3360
 tacaggccag acaattattg tctggtatag tgcagcagca gaacaatttg ctgagggcta 3420
 ttgaggcgca acagcatctg ttgcaactca cagtctgggg catcaagcag ctccaggcaa 3480
 gaatcctggc tgtgaaaga tacctaaagg atcaacagct cctggggatt tggggttgc 3540

 ctgaaaaact catttcacc actgctgtgc cttggaatgc tagttggagt aataaatctc 3600
 tggaacagat tggaatcaca cgacctggat ggagtgggac agagaaatta acaattacac 3660
 aagcttaata cactccttaa ttgaagaatc gcaaaaccag caagaaaaga atgaacaaga 3720
 attattgaa ttagataat gggcaagttt gtggaattgg ttaacataa caaattggct 3780
 tgggtatata aaattattca taatgatagt aggaggcttg gtaggtttaa gaatagttt 3840
 tgctgtactt tctatagta atagagttag gcagggatat tcaccattat cgtttcagac 3900
 ccacctcca accccgagg gaccgacag gcccgaaagga atagaagaag aaggtggaga 3960

gagagacaga gacagatcca ttcgattagt gaacggatct cgacggttaa cttttaaaag 4020
 aaaagggggg attggggggt acagtgcagg gaaaagaata gtagacataa tagcaacaga 4080
 catacaaaact aaagaattac aaaaacaaat tacaaaaatt caaaatttta tcgagctttg 4140
 caaagatgga taaagtttta aacagagagg aatctttgca gctaattggac cttctaggct 4200
 ttgaaaggag tgcctcgtga ggctccggtg cccgtcagtg ggcagagcgc acatcgccca 4260
 cagtccccga gaagtggggg ggaggggtcg gcaattgaac cggctcctag agaaggtggc 4320
 gcggggtaaa ctgggaaagt gatgtcgtgt actggctccg cctttttccc gaggggtggg 4380

 gagaaccgta tataagtgca gtagtcgccc tgaacgttct ttttcgcaac gggtttgccg 4440
 ccagaacaca ggtaagtgcc gtgtgtggtt cccgcgggcc tggcctcttt acgggttatg 4500
 gcccttgctg gccttgaatt acttcacct ggctgcagta cgtgattctt gatcccgagc 4560
 ttccgggttg aagtgggtgg gagagttcga ggccttgccg ttaaggagcc ccttcgcctc 4620
 gtgcttgagt tgaggcctgg cctgggcgct ggggcccccg cgtgcgaatc tggtgccacc 4680
 ttcgcgcctg tctcgtctt ttcgataagt ctctagccat ttaaattttt tgatgacctg 4740
 ctgcgacgct tttttctgg caagatagtc ttgtaaatgc gggccaagat ctgcacactg 4800

 gtatttcggt ttttggggcc gcgggcggcg acggggcccg tgcgtcccag cgcacatgtt 4860
 cggcgaggcg gggcctgcga gcgcggccac cgagaatcgg acgggggtag tctcaagctg 4920
 gccggcctgc tctggtgctt ggcctcgcgc cgcctgtat cgcgccgccc tggcgggcaa 4980
 ggctggcccc gtccgacca gttgcgtgag cggaaagatg gccgcttccc ggccctgctg 5040
 cagggagctc aaaaaggagg acgcggcgtc cgggagagcg ggcgggtgag tcaccacac 5100
 aaagggaaaag ggcccttccc tccctagccg tcgcttcatg tgactccacg gagtaccggg 5160
 cgccgtccag gcacctgat tagttctcga gcttttggag tacgtcgtct ttaggtggg 5220

 gggaggggtt ttatgcatg gagtttccc aactgagtg ggtggagact gaagttaggc 5280
 cagcttgcca ctgatgtaa ttctccttgg aatttgcct ttttgagttt ggatcttgg 5340
 tcattctcaa gcctcagaca gtggttcaaa gttttttct tccatttcag gtgtcgtgag 5400
 gaattcggta ccgcggccgc ccggggatcc atggccttac cagtaccgc cttgctcctg 5460
 ccgtggcct tgctgctcca ccccagcagg ccgcaggttc agctggttga gagcggaggc 5520
 aatctggttc agcccggtg tagtctcgt ctgtcttggt cggcgtcagg gttcactttc 5580
 ggtagttttt caatgagctg ggtccgtcag gcaccaggcg gtgggctgga atgggtggca 5640

 ggtctgtctg cacgtagctc cctgaccac tatgcagata gtgttaaagg gcggttcaca 5700
 atttcacgcg acaacctaa gaatagctc tacctgcaaa tgaactcctt gcgggtcgag 5760
 gatacccgag tgiattactg cgctcgccgt tcttatgact ctagtggata ctggggccat 5820

ttttatagct acatggatgt gtggggacag ggcaactctgg tgaccgtttc cggaggcggg 5880
 gggctctggag gcggtgggag tggaggcggg gggtaagcg ttctgacca gccgtcctct 5940
 gtcagcgccg cggcaggcca gaaagtgaca atttctgtt ctggaagtac ttcaaacatc 6000
 ggcaacaatt atgtttcctg gtatcagcag cacccgggca aagcgcccaa gctgatgatt 6060

 tatgatgtgt ctaaactgcc aagtgggtt cctgaccggg tcagcggttc caagtctggg 6120
 aatagtgccct cactggacat ctcaggcctg caaagcgaag atgaggcggg ctattactgc 6180
 gcagcttggg atgacagcct gtccgaattt ctgttcggca ccgggacaaa gctgaccgtg 6240
 ctgggacca cgacgccagc gccgcgacca ccaacaccgg cggccaccat cgcgtcgag 6300
 cccctgtccc tgcgccaga ggcgtgccgg ccagcggcgg ggggcgcagt gcacacgagg 6360
 gggctggact tcgctgtga tatctacatc tgggcgcct tggccgggac ttgtggggtc 6420
 cttctcctgt cactggttat caccctttac tgcaaacggg gcagaaagaa actcctgtat 6480

 atattcaaac aaccatttat gagaccagta caaactactc aagaggaaga tggctgtagc 6540
 tgccgatttc cagaagaaga agaaggagga tgtgaactga gagtgaagt cagcaggagc 6600
 gcagacgccc ccgctataca gcagggccag aaccagetct ataacgagct caatctagga 6660
 cgaagagagg aglacgatgt tttggacaag agacgtggcc gggaccctga gatgggggga 6720
 aagccgagaa ggaagaacct tcaggaaggc ctgtacaatg aactgcagaa agataagatg 6780
 gcggaggcct acagtgagat tgggatgaaa ggcgagcgc ccagggggcaa ggggcacgat 6840
 gcctttacc aggtctcag tacagccacc aaggacacct acgacgcct tcacatgcag 6900

 gccctgcccc ctgctaagt cgacaatcaa cctctggatt acaaaatttg taaaagattg 6960
 actggtattc ttaactatgt tgctcctttt acgctatgtg gatacgtgc tttaatgcct 7020
 ttgtatcatg ctattgcttc ccgtatggct ttcatcttct cctccttga taaatcctgg 7080
 ttgctgtctc tttatgagga gttgtggccc gttgtcagge aacgtggcgt ggtgtgcaact 7140
 gtgtttgctg acgcaacccc cactggttgg ggcaattgcca ccacctgtca gtcctttcc 7200
 gggactttcg ctttccccct ccctattgcc acggcggaac tcatcgccgc ctgccttgc 7260
 cgctgctgga caggggctcg gctgttgggc actgacaatt ccgtggtgtt gtcggggaag 7320

 ctgacgtcct ttccatggct gctcgctgt gttgccacct ggattctgcg cgggacgtcc 7380
 ttctgctacg tccttcggc cctcaatcca gcggaccttc cttcccggg cctgctgccg 7440
 gctctgcggc ctcttcgcg tcttcgctt cgcctcaga cgagtcggat ctcccttgg 7500
 gccgcctccc cgctggaat tcgagctcgg tacctttaag accaatgact tacaaggcag 7560
 ctgtagatct tagccaatt ttaaaagaaa aggggggact ggaagggcta attcactccc 7620
 aacgaagaca agatctgctt tttgcttga ctgggtctct ctggttagac cagatctgag 7680

cctgggagct ctctggctaa ctagggaacc cactgcttaa gcctcaataa agcttgctt 7740

gagtgcctca agtagtggt gccctctgt tgtgtgactc tggtaactag agatccctca 7800

gaccctttta gtcagtgtgg aaaatctcta gcagtagtag ttcattgcat cttattattc 7860

agtattata acttgcaaag aatgaatat cagagagtga gaggaacttg tttattgcag 7920

cttataatgg ttacaaataa agcaatagca tcacaaatth cacaataaa gcattttttt 7980

cactgcattc tagttgtgt ttgtccaaac tcatcaatgt atcttatcat gctggtctct 8040

agctatcccg ccctaactc cgcccagttc cgccattct cgcgccatg gctgactaat 8100

tttttttatt tatgcagagg ccgaggccgc ctggcctct gagctattcc agaagtagtg 8160

aggaggcttt ttggaggcc taggcttttg cgtcgagacg tacccaattc gcctatagt 8220

gagtcgtatt acgcgcgtc actggccgtc gttttacaac gtcgtgactg ggaaaacct 8280

ggcgttacc aactaatcg ccttgacgca catccccctt tcgccagctg gcgtaatagc 8340

gaagaggccc gcaccgatcg ccttcccaa cagttgcga gcctgaatgg cgaatggcgc 8400

gacgcgccct gtagcggcgc attaaagcgc gcgggtgtgg tggttacgcg cagcgtgacc 8460

gtacacttg ccagcgcct agcgcctct cctttcgtt tcttccctc ctttctgccc 8520

acgttcgccg gctttcccg tcaagctta aatcgggggc tcccttagg gttccgattt 8580

agtgccttac ggcacctga cccccaaaaa cttgattagg gtgatggttc acgtagtggg 8640

ccatcgccct gatagacggt ttttcgccct ttgacgttg agtccacgtt ctttaatagt 8700

ggactcttgt tccaaactgg aacaacactc aacctatct cggctattc ttttgattta 8760

taagggattt tgccgatttc ggcctattgg ttaaaaaatg agctgattta acaaaaattt 8820

aacgcgaatt ttaacaaaat attaacgttt acaatttcc 8859

<210> 5

<211> 5574

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 5

aagaaaccaa ttgtccatat tgcatcagac attgccgtca ctgcgtcttt tactggtctt 60

tctcgtaac caaacggta accctgatta ttgacagga gtcacacttt gctatgcat 120

agcattttta tccataagat tagcggatcc tacctgacgc tttttatcgc aactctctac 180

tgtttctcca taccgtttt ttgggctag aaataatttt gtttaacttt aagaaggaga 240

atacatcaac tagtacgcaa gttcacgtaa aaagggtatc tagaggttga ggtgatttta 300
 tgaaaaagaa tatcgcatTT cttcttgcta gcatgttctg tttttctatt gctacaaacg 360
 catacgtga catccgatg acacagacta catcctccct gtctgcctct ctgggagaca 420

 gagtcacat cagttgcagg gcaagtcagg acattagtaa atatttaaat tggatcagc 480
 agaaaccaga tggaactgtt aaactcctga tctaccatac atcaagatta cactcaggag 540
 tcccatcaag gttcagtggc agtgggtctg gaacagatta ttctctcacc attagcaacc 600
 tggagcaaga agatattgcc acttactttt gccaacaggg taatcgcctt ccgtacacgt 660
 tcggaggggg gaccaagctt gagatcaaac gaactgtggc tgcacatct gtcttcatct 720
 tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgtcgtgtgc ctgctgaata 780
 acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgcctc caatcgggta 840

 actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc ctcagcagca 900
 ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc gaagtcaccc 960
 atcagggcct gtctctgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt taagctgggg 1020
 atcctctaga ggttgagggtg attttatgaa aaagaatcgc gattttcttc ttgcatctat 1080
 gttcgttttt tctattgcta caaacgcgta cgctgagggtg aaactgcagg agtcaggacc 1140
 tggcctggtg ggcacctcac agagcctgtc cgtcacatgc actgtctcag gggctctcatt 1200
 acccgactat ggtgtaagct ggattcgcca gcctccacga aagggtctgg agtggctggg 1260

 agtaatatgg ggtagtgaag ccacatacta taattcagct ctcaaatcca gactgacat 1320
 catcaaggac aactccaaga gccaaagttt cttaaaaatg aacagtctgc aaactgatga 1380
 cacagccatt tactactgtg ccaaacattt ttactacggt ggtagctatg ctatggacta 1440
 ctggggccaa ggaacctcag tcacctctc ctacacctc accaagggcc catcggctctt 1500
 cccctggca cctcctcca agagcactc tgggggcaca gcggcctgg getgctggt 1560
 caaggactac ttccccgaac cgggtgacgt gtctggaac tcaggcgccc tgaccagcgg 1620
 cgtgcacacc ttccccgctg tctacagtc ctacagactc tactcctca gcagcgtggt 1680

 gactgtgccc tctagcagct tgggcacca gacctacatc tgcaactga atcacaagcc 1740
 cagcaacacc aaggtggaca agaaagtga gcccaaatct tgtgacaaaa ctcacacata 1800
 ataagtcgac cgatgccctt gagagccttc aaccagtcg gctccttccg tgggctgctg 1860
 ggcatgacta tcgtcgccgc acttatgact gtcttcttta tcatgcaact ctaggacag 1920
 gtgccaacg gtctccagct tggctgtttt ggcggatgag agaagatttt cagcctgata 1980
 cagattaaat cagaacgcag aagcggctctg ataaaacaga atttgcctgg cggcagtagc 2040

gcggtggtcc cacctgacct catgccgaac tcagaagtga aacgccgtag cgccgatggt 2100

agtgtggggt ctccccatgc gagagtaggg aactgccagg catcaataa aacgaaaggc 2160

tcagtcgaaa gactgggect ttctgtttat ctgtttgttg tccgtgaacg ctctcctgag 2220

taggacaaat ccgccgggag cggatttgaa cgttgcgaag caacggcccg gagggtagcg 2280

ggcaggacgc ccgccataaa ctgccaggca tcaaatgaag cagaaggcca tcctgacgga 2340

tggccttttt gegtctctac aaactctttt tgtttatfff tctaaataca ttcaaatatg 2400

tatccgctca tgagacaata accctgataa atgcttcaat aatattgaaa aaggaagagt 2460

atgagtattc aacatttccg tgtcgcctt attccctfff ttgcggcatt ttgccttct 2520

gtttttgctc acccagaaac gctggtgaaa gtaaaagatg ctgaagatca gttgggtgca 2580

cgagtggggt acatcgaact ggatctcaac agcggtaaga tccttgagag ttttcgcccc 2640

gaagaacgtt ttccaatgat gagcactfff aaagtctctc tatgtggcgc ggtattatec 2700

cgtgttgacg ccgggcaaga gcaactcggg cgcgcgcatc actattctca gaatgacttg 2760

gttgagtact caccagtcac agaaaagcat cttacggatg gcatgacagt aagagaatta 2820

tgcagtgctg ccataacct gagtgataac actgcggcca acttacttct gacaacgatc 2880

ggaggaccga aggagctaac cgcttttttg cacaacatgg gggatcatgt aactcgcctt 2940

gatcgttggg aaccggagct gaatgaagcc ataccaaagc acgagcgtga caccacgatg 3000

cctgtagcaa tggcaacaac gttgcgcaaa ctattaactg gcgaactact tactctagct 3060

tcccggcaac aattaataga ctggatggag gcggataaag ttgcaggacc acttctgcgc 3120

tcggcccttc cggttgctg gtttatgtct gataaatctg gagccggtga gcgtgggtct 3180

cgcggtatca ttgcagcact ggggccagat ggtaagccct cccgtatcgt agttatctac 3240

acgacgggga gtcaggcaac tatggatgaa cgaaatagac agatcgtga gataggtgcc 3300

tcactgatta agcattggta actgtcagac caagtttact catatatact ttagattgat 3360

ttaaaacttc attttaatt taaaaggatc taggtgaaga tcctttttga taatctcatg 3420

accaaaatcc cttaacgtga gttttcgttc cactgagcgt cagaccccgt agaaaagatc 3480

aaaggatctt cttagatcc ttttttctg cgcgtaatct gctgcttgca aacaaaaaaa 3540

ccaccgctac cagcggtagt ttgtttgccg gatcaagagc taccaactct tttccgaag 3600

gtaactggct tcagcagagc gcagatacca aatactgtcc ttctagtga gccgtagtta 3660

ggccaccact tcaagaactc tgtagcaccg cctacatacc tcgctctgct aatcctgtta 3720

ccagtggctg ctgccagtag cgataagtcg tgtcttaccg ggttgactc aagacgatag 3780

ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga acggggggtt cgtgcacaca gcccagcttg 3840
 gagcgaacga cctacaccga actgagatac ctacagcgtg agctatgaga aagcgccacg 3900
 cttcccgaag ggagaaaaggc ggacaggtat ccggttaagcg gcagggtcgg aacaggagag 3960
 cgcacgaggg agcttccagg gggaaacgcc tggatatctt atagtcctgt cgggtttcgc 4020
 cacctctgac ttgagcgtcg atttttgtga tgctcgtcag gggggcggag cctatggaaa 4080
 aacgccagca acgcggcctt tttacggttc ctggcctttt gctggccttt tgctcacatg 4140
 ttctttcctg cgttatcccc tgattctgtg gataaccgta ttaccgcctt tgagtgagct 4200

gataaccgctc gccgcagccg aacgaccgag cgcagcagat cagtgagcga ggaagcggaa 4260
 gagcgcctga tgcggtatct tctccttacg catctgtgcg gtatttcaca ccgcatatgg 4320
 tgcactctca gtacaatctg ctctgatgcc gcatagttaa gccagtatac actccgctat 4380
 cgctactgta ctgggtcatg gctgcgcccc gacaccgcc aacaccgct gacgcgcctt 4440
 gacgggcttg tctgctcccg gcatccgctt acagacaagc tgtgaccgtc tccgggagct 4500
 gcatgtgtca gaggttttca ccgtcatcac cgaaacgcgc gaggcagcag atcaattcgc 4560
 gcgcgaagcg gaagcggcat gcataatgtg cctgtcaaat ggacgaagca gggattctgc 4620

aaacctatg ctactccgctc aagccgtcaa ttgtctgatt cgttaccaat tatgacaact 4680
 tgacggctac atcattcaact ttttcttcac aaccggcacg gaactcgtc gggttgccc 4740
 cggtgcatct tttaaatacc cgcgagaaat agagttgacg gtcaaaacca acattgcgac 4800
 cgacggtggc gataggcatc cgggtgggtgc tcaaaagcag cttcgcctgg ctgatacgtt 4860
 ggtcctcgcg ccagcttaag acgctaatec ctaactgctg gcgaaaaaga tgtgacagac 4920
 gcgacggcga caagcaaaca tgctgtgcga cgctggcgat atcaaaattg ctgtctgcca 4980
 ggtgatcgtg gatgtactga caagcctcgc gtaccgatt atccatcggg ggatggagcg 5040

actcgtaaat cgttccatg cgccgcagta acaattgctc aagcagattt atcgccagca 5100
 gctccgaata gcgcccttcc ccttgcccgg cgttaatgat ttgcccaaac aggtcgtga 5160
 aatgcggctg gtgcgcttca tccgggcgaa agaaccctgt attggcaaat attgacggcc 5220
 agttaagcca ttcatgccag taggcgcgcg gacgaaagta aaccactgg tgataccatt 5280
 cgcgagcctc cggatgacga ccgtagtgat gaatctctcc tggcgggaac agcaaaatat 5340
 caccggctg gcaaaacaat tctcgtccct gatTTTTTcac caccctga ccgcaatgg 5400
 tgagattgag aatataacct ttatttccca gcggtcggtc gataaaaaaa tcgagataac 5460

cgttgccctc aatcggcgtt aaaccgcca ccagatgggc attaaacgag tatccggca 5520
 gcaggggate attttgcgt tcagccatac ttttatact cccgccattc agag 5574

<210> 6

<211> 5574

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 6

```

aagaaaccaa ttgtccatat tgcacagac attgccgtca ctgctcttt tactggctct      60
tctcgctaac caaacggta accctgatta ttgacacgga gtcacacttt gctatgcat      120
agcattttta tccataagat tagcggatcc tacctgacgc tttttatcgc aactctctac      180

gttttctcca taccgTTTT tttgggctag aaataatTTT gtttaacttt aagaaggaga      240
atacatcaac tagtacgcaa gttcacgtaa aaagggtatc tagaggttga ggtgatttta      300
tgaaaaagaa tatcgcatTT cttcttgcta gcatgttctg tttttctatt gctacaaacg      360
catacgtga catccagatg acacagacta catcctcct gtctgcctct ctgggagaca      420
gagtcaccat cagttgcagg gcaagtcagg acattagtaa atatttaaT tggatcagc      480
agaaaccaga tggaactgTT aaactcctga tctaccatac atcaagatta cactcaggag      540
tcccatcaag gttcagtggc agtgggtctg gaacagatta ttctctcacc attagcaacc      600

tggagcaaga agatattgcc acttactttt gccaacaggg taatagctt cegtacacgt      660
tcggaggggg gaccaagctt gagatcaaac gaactgtggc tgcacatct gtcttcatct      720
tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgtcgtgtgc ctgctgaata      780
acttctatcc cagagagccc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc caatcgggta      840
actccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc ctcagcagca      900
ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc gaagtcaccc      960
atcagggcct gtagtcgcc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt taagctgggg      1020

atcctctaga ggttgaggTg attttatgaa aaagaatatc gcatttcttc ttgcatctat      1080
gttcgttttt tctattgcta caaacgcgta cgtgaggTg aaactgcagg agtcaggacc      1140
tggcctggTg gcccctcac agagcctgtc cgtcacatgc actgtctcag ggtctcatt      1200
accgactat ggtgtaagct ggattcgcca gcctccacga aagggtctgg agtggctggg      1260
agtaatatgg ggtagtgaTaa ccacatacta taattcagct ctcaaatcca gactgacat      1320
catcaaggac aactccaaga gccaaGTTTT cttaaaaatg aacagtctgc aaactgatga      1380
cacagccatt tactactgtg ccaaacatta ttactacggt ggtagctatg ctatggacta      1440

ctggggccaa ggaacctcag tcaccgtctc ctacgcctcc accaagggcc catcggtctt      1500
    
```


ccccttgga ccctctcca agagcacctc tgggggcaca gcggccctgg gctgcctggt 1560
 caaggactac ttccccgaac cgggtgacggt gtcgtggaac tcaggcgccc tgaccagcgg 1620
 cgtgcacacc ttcccggctg tcttacagtc ctcaggactc tactccctca gcagcgtggt 1680
 gactgtgccc tctagcagct tgggcacca gacctacatc tgcaacgtga atcacaagcc 1740
 cagcaacacc aaggtggaca agaaagtga gcccaaatct tgtgacaaaa ctcacacata 1800
 ataagtcgac cgatgccctt gagagccttc aaccagtcga gctccttccg gtgggcgagg 1860

 ggcatgacta tcgtcgccgc acttatgact gtcttcttta tcatgcaact cgtaggacag 1920
 gtgccaacgc gtctccagct tggctgtttt ggcggatgag agaagatttt cagcctgata 1980
 cagattaaat cagaacgcag aagcggctcg ataaaacaga atttgcctgg cggcagtagc 2040
 gcggtgggtc cacctgacct catgccgaac tcagaagtga aacccctag cgcctggt 2100
 agtgtgggtt ctccccatgc gagagtaggg aactgccagg catcaataa aacgaaagcc 2160
 tcagtgcgaa gactgggect ttcgttttat ctgttgtttg tcggtgaacg ctctcctgag 2220
 taggacaaat ccgccgggag cggattttaa cgttgcgaag caacggcccg gaggtggcg 2280

 ggcaggagcc ccgccataaa ctgccaggca tcaaatgaag cagaaggcca tectgacgga 2340
 tggccttttt gcgtttctac aaactctttt tgtttatfff tctaaataca ttcaaatatg 2400
 tatccgctca tgagacaata accctgataa atgcttcaat aatattgaaa aaggaagagt 2460
 atgagtatte aacatttccg tgtcgccctt attccctttt ttgcggcatt ttgccttct 2520
 gtttttgctc acccagaaac gctggtgaaa gtaaaagatg ctgaagatca gttgggtgca 2580
 cgagtgggtt acatcgaact ggatctcaac agcggtaaga tccttgagag ttttcgcccc 2640
 gaagaacgtt ttccaatgat gagcactttt aaagtctctgc tatgtggcgc ggtattatcc 2700

 cgtgttgacg ccgggcaaga gcaactcggg cgccgcatac actattctca gaatgacttg 2760
 gttgagtact caccagtcac agaaaagcat cttacggatg gcatgacagt aagagaatta 2820
 tgcagtgctg ccataacct gagtgataac actgcccga acttacttct gacaacgatc 2880
 ggaggaccga aggagctaac cgcttttttg cacaacatgg gggatcatgt aactgcctt 2940
 gatcgttggg aaccggagct gaatgaagcc ataccaaacg acgagcgtga caccacgatg 3000
 cctgtagcaa tggcaacaac gttgcgcaa ctattaactg gcgaactact tactctagct 3060
 tcccggcaac aattaataga ctggatggag gcggataaag ttgcaggacc acttctgcgc 3120

 tcggcccttc cggctggctg gtttattgct gataaatctg gagccggtga gcgtgggtct 3180
 cgcggtatca ttgcagcact ggggccagat ggtaacccct cccgtatcgt agttatctac 3240
 acgacgggga gtcaggcaac tatggatgaa cgaatagac agatcgctga gataggtgcc 3300
 tcactgatta agcattggta actgtcagac caagtttact catatatact ttagattgat 3360

ttaaaacttc atttttaatt taaaaggatc taggtgaaga tcctttttga taatctcatg 3420
 accaaaatcc cttaacgtga gttttcgttc cactgagcgt cagaccccgt agaaaagatc 3480
 aaaggatcctt cttgagatcc tttttttctg cgcgtaatct gctgcttgca aacaaaaaaa 3540

 ccaccgctac cagcgggtgt ttgtttgccg gatcaagagc taccaactct ttttccgaag 3600
 gtaactggct tcagcagagc gcagatacca aatactgtcc ttctagtgtg gccgtagtta 3660
 ggccaccact teaagaactc tgtagcaccg cctacatacc tcgctctgct aatcctgtta 3720
 ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtcg tgtcttaccg ggttggactc aagacgatag 3780
 ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga acggggggtt cgtgcacaca gccagcttg 3840
 gagcgaacga cctacaccga actgagatac ctacagcgtg agctatgaga aagcgcacg 3900
 cttcccgaag ggagaaaggc ggacaggtat ccggaagcg gcagggtcgg aacaggagag 3960

 cgcacgaggg agcttccagg gggaaacgcc tggatatctt atagtctgt cgggtttcgc 4020
 cacctctgac ttgagcgtcg atttttgtga tgctcgtcag gggggcggag cctatggaaa 4080
 aacgccagca acgcggcctt tttacggttc ctggcctttt gctggccttt tgctcacatg 4140
 ttctttctg cgttatcccc tgattctgtg gataaccgta ttaccgcctt tgagtgagct 4200
 gataccgctc gccgcagccg aacgaccgag cgcagcaggt cagtgagcga ggaagcggaa 4260
 gagcgcctga tgcggtatct tctccttacg catctgtgcg gtatctcaca ccgcatatgg 4320
 tgcactctca gtacaatctg ctctgatgcc gcatagttaa gccagtatac actccgctat 4380

 cgctacgtga ctgggtcatg gctgcgcccc gacaccgcc aacaccgct gacgcgcct 4440
 gacgggcttg tctgctcccc gcatccgctt acagacaagc tgtgaccgtc tccgggagct 4500
 gcatgtgtca gaggttttca ccgtcatcac cgaaacgcgc gaggcagcag atcaattcgc 4560
 gcgcgaagge gaagcggcat gcataatgtg cctgtcaaat ggacgaagca gggattctgc 4620
 aaacctatg ctactccgct aagccgtcaa ttgtctgatt cgttaccaat tatgacaact 4680
 tgaccgctac atcattcact ttttcttac aaccggcacg gaactcgctc gggtggccc 4740
 cgggtgcattt tttaaatacc cgcgagaaat agagttgatc gtcaaaacca acattgcgac 4800

 cgacggtggc gataggcatc cgggtgggtc tcaaaagcag cttcgcctgg ctgatacgtt 4860
 ggtcctcgcg ccagcttaag acgctaacc ctaactgctg gcgaaaaga tgtgacagac 4920
 gcgacggcga caagcaaaca tgctgtgcga cgtggcgat atcaaaatg ctgtctgcca 4980
 ggtgatcgct gatgtactga caagcctcgc gtaccgatt atccatcggg ggatggagcg 5040
 actcgtaat cgcttccatg cgccgcagta acaattgctc aagcagattt atcgccagca 5100
 gctccgaata gcgcccttcc ccttgcccgg cgttaatgat ttgcccaaac aggtcgtgta 5160

aatgcggctg gtgcgcttca tccgggcgaa agaaccccggt attggcaaat attgacggcc 5220
 agttaagcca ttcatgccag taggcgcgcg gacgaaagta aaccactgg tgataccatt 5280
 cgcgagcctc cggatgacga ccgtagtgat gaatctctcc tggcgggaac agcaaaaat 5340
 caccggctcg gcaaaaaat tctcgtcctt gatttttcac caccctga ccgcgaatgg 5400
 tgagattgag aatataacct ttcatccca gcggtcggtc gataaaaaa tcgagataac 5460
 cgttggcctc aatcggcgtt aaaccgcca ccagatgggc attaacgag tatcccggca 5520
 gcaggggatc atttgcgct tcagccatac tttcatact cccgccattc agag 5574

<210> 7

<211> 5574

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 7

aagaaaccaa ttgtccatat tgcacagac attgccgtca ctgcgtcttt tactggctct 60
 tctcgtaac caaacggta accctgatta ttgacagga gtcacacttt gctatgcat 120
 agcattttta tcataagat tagcggatcc tacctgacgc tttttatcgc aactctctac 180
 tgtttctcca taccgtttt ttgggctag aaataatfff gttaacttt aagaaggaga 240
 atacatcaac tagtacgaa gttcacgtaa aaagggtatc tagaggttga ggtgatttta 300
 tgaaaaagaa tatcgcatth cttcttgcta gcatgttcgt ttttctatt gctacaaacg 360
 catacgtga catccagatg acacagacta catcctcct gtctgctct ctgggagaca 420
 gagtcacat cagttgcagg gcaagtcagg acattagtaa atatttaaat tggatcagc 480
 agaaaccaga tggaaactgtt aaactcctga tctaccatac atcaagatta cactcaggag 540
 tcccatacaag gttcagtgcc agtgggtctg gaacagatta ttctctcacc attagcaacc 600
 tggagcaaga agatattgcc acttactttt gccaacaggg taatacgtt cegtacacgt 660
 tcggaggggg gaccaagctt gagatcaaac gaactgtggc tgcaccatct gtcttcatct 720
 tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgtcgtgtgc ctgctgaata 780
 acttctatcc cagagaggcc aaagiacagt ggaagggtga taacccctc caatcgggta 840
 actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc ctacagcaga 900
 ccctgacgct gagcaaaaga gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc gaagtcaacc 960
 atcagggcct gtctcgtccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt taagctgggg 1020

atcctctaga gggtgagggtg attttatgaa aaagaatata gcattttctt ttgcatctat 1080
 gttcgttttt tctattgcta caaacgcgta cgctgagggtg aaactgcagg agtcaggacc 1140
 tggcctgggtg ggcacctcac agagcctgtc cgtcacatgc actgtctcag ggggtctcatt 1200

 acccgactat gggtgaagct ggattcgcca gcctccacga aagggtctgg agtggctggg 1260
 agtaatatgg ggtagtgaaa ccacatacta taattcagct ctcaaatcca gactgaccat 1320
 catcaaggac aactccaaga gccaaagtttt cttaaaaaatg aacagtctgc aaactgatga 1380
 cacagccatt tactactgtg ccaaacatta ttactacggg ggtagctatg ctatggacta 1440
 ctggggccaa ggaacctcag tcacctctc ctacgcctcc accaagggcc catcggtctt 1500
 cccctggca cctcctcct agagcacctc tgggggcaca gcggcctgg gctgcctgg 1560
 caaggactac ttccccgaac cggtgacggg gtctgtggaac tcaggcgccc tgaccagcgg 1620

 cgtgcacacc ttcccggctg tctacagtc ctcaggactc tactccctca gcagcgtgg 1680
 gactgtgcc tctagcagct tgggcacca gacctacatc tgcaacgtga atcacaagcc 1740
 cagcaacacc aagggtggaca agaaagtga gcccaaatct tgtgacaaaa ctcacacata 1800
 ataagtcgac cgatgcctt gagagccttc aaccagtc gctccttccg gtgggcgagg 1860
 ggcatgacta tcgtcgccgc acttatgact gtcttcttta tcatgcaact ctaggacag 1920
 gtgccaacg gtctccagct tggctgtttt ggcggatgag agaagatttt cagcctgata 1980
 cagattaaat cagaacgcag aagcggctc ataaaacaga atttgctgg cggcagtagc 2040

 gcgggtggcc cacctgacc catgccgaac tcagaagtga aacgccgtag cgccgatgg 2100
 agtgtgggggt ctccccatgc gagagtaggg aactgccagg catcaataa aacgaaaggc 2160
 tcagtgcgaa gactgggctt ttcgttttat ctgtttgttg tcggtgaacg ctctcctgag 2220
 taggacaaat ccgccggag cggattgaa cgttgcgaag caacggccc gaggggtggcg 2280
 ggcaggacgc ccgccataa ctgccaggca tcaaatgaag cagaaggcca tctgacgga 2340
 tggccttttt gcgtttctac aaactctttt tgtttatfff tctaaataca ttcaaatatg 2400
 tatccgctca tgagacaata accctgataa atgcttcaat aatattgaaa aaggaagagt 2460

 atgagtattc aacatttccg tgtcgcctt attccctttt ttgcggcatt ttgccttct 2520
 gtttttgctc acccagaac gctggtgaaa gtaaaagatg ctgaagatca gttgggtgca 2580
 cgagtgggtt acatcgaact ggatctcaac agcggtaaga tcttgagag ttttcgcccc 2640
 gaagaacgtt ttcaatgat gagcactttt aaagtctctgc tatgtggcgc ggtattatcc 2700
 cgtgttgacg ccgggcaaga gcaactcggg cgcgcatac actattctca gaatgacttg 2760
 gttgagtact caccagtcac agaaaagcat cttacggatg gcatgacagt aagagaatta 2820

tgcagtgtg ccataacat gaggataac actgcgcca acttacttct gacaacgatc 2880

 ggaggaccga aggagctaac cgcttttttg cacaacatgg gggatcatgt aactcgcctt 2940
 gatcgttggg aaccggagct gaatgaagcc ataccaaacc acgagcgtga caccacgatg 3000
 cctgtagcaa tggcaacaac gttgcaaaa ctattaactg gcgaactact tactctagct 3060
 tcccggcaac aattaataga ctggatggag gcgataaag ttgcaggacc acttctgcgc 3120
 tcggcccttc cgcttgctg gtttattgct gataaatctg gagccggtga gcgtgggtct 3180
 cgcggtatca ttgcagcact ggggccagat gtaagccct cccgtatcgt agttatctac 3240
 acgacgggga gtcaggcaac tatggatgaa cgaatatagac agatcgctga gataggtgcc 3300

 tcactgatta agcattggta actgicagac caagtttact catatatact ttagattgat 3360
 ttaaaacttc attttaatt taaaaggatc taggtgaaga tcctttttga taatctcatg 3420
 accaaaaacc cttaacgtga gttttcgttc cactgagcgt cagaccccg agaaaagatc 3480
 aaaggatctt ctgagatcc ttttttctg cgcgtaatct gctgcttgca aacaaaaaaa 3540
 ccaccgctac cagcgggtgt ttgtttgccg gatcaagagc taccaactct tttccgaag 3600
 gtaactggct tcagcagagc gcagatacca aatactgtcc ttctagtga gccgtagtta 3660
 ggccaccact tcaagaactc tgtagcaccg cctacatacc tcgctctgct aatcctgtta 3720

 ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtcg tgccttaccg ggttggactc aagacgatag 3780
 ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga acggggggtt cgtgcacaca gccagcttg 3840
 gagcgaacga cctacaccga actgagatac ctacagcgtg agctatgaga aagcgcacg 3900
 ctcccgaag ggagaaaggc ggacaggat cggtaagcg gcagggtcgg aacaggagag 3960
 cgcacgaggg agcttcagg gggaaacgcc tggatcttt atagtcctgt cgggtttcgc 4020
 cacctctgac ttgagcgtc atttttgtga tgctcgtcag gggggcggag cctatggaaa 4080
 aacgccagca acgcgccctt tttacggttc ctggcctttt gctggccttt tgctcacatg 4140

 ttctttctg cgitatccc tgattctgtg gataaccgta ttaccgcctt tgagtgagct 4200
 gataccgctc gccgcagccg aacgaccgag cgcagcgagt cagtgagcga ggaagcggaa 4260
 gagcgcctga tgcggtatct tctccttacg catctgtcgc gtatttcaca ccgcatatgg 4320
 tgcactctca gtacaactcgt ctctgatgcc gcatagttaa gccagtatac actccgctat 4380
 cgctactgta ctgggtcatg gctgcgccc gacaccgccc aacaccgct gacgcgcct 4440
 gacgggcttg tctgctccc gcatccgctt acagacaagc tgtgaccgtc tccgggagct 4500
 gcatgtgca gaggttttca ccgtcatcac cgaaacgcgc gaggcagcag atcaattcgc 4560

gcgcgaaggc gaagcggcat gcataatgtg cctgtcaaat ggacgaagca gggattctgc 4620
 aaacccatag ctactccgct aagccgtcaa ttgtctgatt cgttaccaat tatgacaact 4680
 tgacggctac atcattcact ttttcttcac aaccggcagc gaactcgctc gggctggccc 4740
 cgggtgcattt tttaaatacc cgcgagaaat agagttgata gtaaaaacca acattgcgac 4800
 cgacggtggc gatagggatc cgggtgggtgc tcaaaagcag cttcgcttgg ctgatacgtt 4860
 ggtcctcgcg ccagcttaag acgctaatac ctaactgctg gcggaaaaga tgtgacagac 4920
 gcgacggcga caagcaaaaca tgctgtgcga cgctggcgat atcaaaatg ctgtctgcca 4980

ggtgatcgct gatgtactga caagcctcgc gtaccggatt atccatcggt ggatggagcg 5040
 actcgtaaat cgcttccatg cgccgcagta acaattgctc aagcagattt atcgccagca 5100
 gctccgaata gcgcccttcc ccttgcccgg cgttaatgat ttgcccaaac aggtcgctga 5160
 aatgcggctg gtgcgcttca tccgggagaa agaaccctgt attggcaaat attgacggcc 5220
 agttaagcca ttcatgccag taggcgcgcg gacgaaagta aaccactgg tgataccatt 5280
 cgcgagcctc cggatgacga ccgtagtgat gaatctctcc tggcgggaac agcaaaatat 5340
 caccggctcg gcaaaacaat tctcgtccct gatTTTTTcac caccctga ccgcaatgg 5400

tgagattgag aaataacct ttcattcca gcggtcggtc gataaaaaaa tcgagataac 5460
 cgttggcctc aatcggcgtt aaaccgcca ccagatgggc attaaacgag tatcccgcca 5520
 gcaggggate atttgctgct tcagccatac tttcatact cccgccattc agag 5574

<210> 8

<211> 5574

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 8

aagaaaccaa ttgtccatat tgcacagac attgccgtca ctgcgtcttt tactggctct 60
 tctcgtaac caaacggta accctgatta ttgacagga gtcacacttt gctatgcat 120

 agcattttta tccataagat tagcggatcc tacctgacgc tttttatcgc aactctctac 180
 tgtttctcca taccgTTTT tttgggctag aaataatTTT gttaacttt aagaaggaga 240
 atacatcaac tagtacgcaa gttcacgtaa aaagggtatc tagaggTTga ggtgattTTa 300
 tgaaaaagaa tatcgatttt cttcttgcta gcatgttctg tttttctatt gctacaaacg 360
 catacctga catccagatg acacagacta catcctccct gtctgcctct ctgggagaca 420
 gagtcacat cagttgcagg gcaagtcagg acattagtaa atatttaaat tggatcagc 480

agaaaccaga tggaactggt aaactcctga tctaccatac atcaagatta cactcaggag 540

 tcccatcaag gttcagtggc agtgggtctg gaacagatta ttctctcacc attagcaacc 600
 tggagcaaga agatattgcc acttactttt gccaacaggg taatacgtt cegtacacgt 660
 tccgaggggg gaccaagctt gagatcaaac gaactgtggc tgcacatct gtcttcatct 720
 tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgtcgtgtgc ctgctgaata 780
 acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacgccctc caategggta 840
 actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc ctgagcagca 900
 ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgctgc gaagtcacc 960

 atcaggcct gtagtcgcc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt taagctgggg 1020
 atcctctaga ggttgagggt attttatgaa aaagaatc gcatttctt ttgcatctat 1080
 gttcgtttt tctattgcta caaacgcgta cgtgagggtg aaactgcagg agtcaggacc 1140
 tggcctgggt gcgccctcac agagcctgtc cgtcacatgc actgtctcag ggttctcatt 1200
 acccgactat ggtgtaagct ggattcgcca gcctccacga aagggtctgg agtggctggg 1260
 agtaatatgg ggtagtga aaacatacta taattcagct ctcaaatcca gactgacat 1320
 catcaaggac aactccaaga gccaaagttt cttaaaaatg aacagtctgc aaactgatga 1380

 cacagccatt tactactgtg ccaaacatta ttactacggt ggtagctatg ctatggacta 1440
 ctggggccaa ggaacctcag tcaccgtctc ctgagcctcc accaagggcc catcggtctt 1500
 cccctggca cctctctct agagacctc tgggggcaca gcggccctgg gctgcctggt 1560
 caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac tcaggcgccc tgaccagcg 1620
 cgtgcacacc ttcccggctg tcttacagtc ctgaggactc tactcctca gcagcgtggt 1680
 gactgtgccc tctagcagct tgggcacca gacctacatc tgcaactga atcacaagcc 1740
 cagcaacacc aagggtgaca agaaagtga gcccaaatct tgtgacaaaa ctcacacata 1800

 ataagtcgac cgatgccctt gagagcctc aaccagtc gctccttccg gtgggcgagg 1860
 ggcatgacta tegtgcggc acttatgact gtcttcttta tcatgcaact cgtaggacag 1920
 gtgccaaacg gtctccagct tggctgtttt ggcggatgag agaagatttt cagcctgata 1980
 cagattaaat cagaacgcag aagcggctg ataaaacaga atttgcctgg cggcagtagc 2040
 gcggtggtec cacctgacc catgccgaac tcagaagtga aacgccgtag cggcagtggt 2100
 agtgtgggt ctccccatgc gagagtaggg aactgccagg catcaataa aacgaaaggc 2160
 tcagtcgaaa gactgggcct ttcgttttat ctgttgttg tcggtgaacg ctctcctgag 2220

taggacaaat ccgcccggag cggatttgaa cgttgcaag caacggcccg gaggggtggcg 2280
 ggcaggacgc ccgccataaa ctgccaggca tcaaattaag cagaaggcca tcctgacgga 2340
 tggccttttt gcgtttctac aaactctttt tgtttatfff tctaaataca ttcaaatatg 2400
 tatccgctca tgagacaata accctgataa atgcttcaat aatattgaaa aaggaagagt 2460
 atgagtattc aacatttccg tgtcgccctt attccctfff ttgcggcatt ttgccttctt 2520
 gtttttgctc acccagaaac gctggtgaaa gtaaaagatg ctgaagatca gttgggtgca 2580
 cgagtgggtt acatcgaact ggatctcaac agcggtaaga tccttgagag ttttcgcccc 2640

 gaagaacgtt ttccaatgat gagcactfff aaagtctctg tatgtggcgc ggtattatcc 2700
 cgtgttgacg ccgggcaaga gcaactcggf cgcgcgatac actattctca gaatgacttg 2760
 gttgagtact caccagtcaac agaaaagcat cttacggatg gcatgacagt aagagaatta 2820
 tgcagtgctc ccataaccat gagtgataac actgcggcca acttacttct gacaacgac 2880
 ggaggaccga aggagctaac cgcttttttg cacaacatgg gggatcatgt aactcgcctt 2940
 gatcgttggg aaccggagct gaatgaagcc ataccaaagc acgagcgtga caccacgatg 3000
 cctgtagcaa tggcaacaac gttgcgcaaa ctattaactg gcgaactact tactctagct 3060

 tcccggcaac aattaataga ctggatggag gcggataaag ttgcaggacc acttctgctc 3120
 tcggcccttc cggctggctg gtttattgct gataaatctg gagccggtga gcgtgggtct 3180
 cgcggatca ttgcagcact ggggccagat ggtaagccct cccgtatcgt agttatctac 3240
 acgacgggga gtcaggcaac tatggatgaa cgaaatagac agatcgctga gataggtgcc 3300
 tcaactgatta agcattggta actgtcagac caagtttact catatatact ttagattgat 3360
 ttaaaacttc atttttaatt taaaaggatc taggtgaaga tcctttttga taatctcatg 3420
 accaaaatcc cttaacgtga gtttctgtc cactgagcgt cagaccccgat agaaaagatc 3480

 aaaggatctt cttgagatcc tttttttctg cgcgtaactc gctgcttca aacaaaaaaaa 3540
 ccaccgctac cagcgggtgt ttgtttgccg gatcaagagc taccaactct ttttccgaag 3600
 gtaactggct tcagcagagc gcagatacca aataactgtcc ttctagtgtg gccgtagtta 3660
 ggccaccact teaagaactc tgtagcaccg cctacatacc tcgctctgct aatcctgtta 3720
 ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtct tgtcttaccg ggttggactc aagacgatag 3780
 ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga acggggggtt cgtgcacaca gccagcttg 3840
 gagcgaacga cctacaccga actgagatac ctacagcgtg agctatgaga aagcgcacg 3900

 cttcccgaag ggagaaaggc ggacaggtat ccggttaagc gcagggtcgg aacaggagag 3960
 cgcacgaggg agcttccagg gggaaacgcc tggatatctt atagtcctgt cgggtttctc 4020
 cacctctgac ttgagcgtcg atttttgtga tgctctcag gggggcggag cctatggaaa 4080

aacgccagca acgcggcctt ttacgggtt ctggccttt gctggcctt tgctcacatg 4140
 ttctttctg cgttatcccc tgattctgtg gataaccgta ttaccgcctt tgagtgagct 4200
 gataccgctc gccgcagccg aacgaccgag cgcagcgagt cagtgagcga ggaagcggaa 4260
 gagcgctga tgcggtattt tctccttacg catctgtgcg gtatttcaca ccgcatatgg 4320

 tgcactctca gtacaatctg ctctgatgcc gcatagttaa gccagtatac actccgctat 4380
 cgctacgtga ctgggtcatg gctgcgcccc gacaccgcc aacaccgct gacgcgccct 4440
 gacgggcttg tctgctcccg gcatccgctt acagacaagc tgtgaccgtc tccgggagct 4500
 gcatgtgtca gaggttttca ccgtcatcac cgaaacgcgc gaggcagcag atcaattcgc 4560
 gcgcgaaggc gaagcggcat gcataatgtg cctgtcaaat ggacgaagca gggattctgc 4620
 aaaccctatg ctactccgtc aagccgtcaa ttgtctgatt cgttaccaat tatgacaact 4680
 tgacggctac atcattcaat ttttcttcac aaccggcagc gaactcgtc gggtggccc 4740

 cgggtgcttt ttaaatacc cgcgagaaat agagttgatc gtcaaaacca acattgcgac 4800
 cgacggtggc gataggcatc cgggtggtgc tcaaaagcag cttcgcttgg ctgatacgtt 4860
 ggtcctcgcg ccagcttaag acgctaatac ctaactgctg gcgaaaaga tgtgacagac 4920
 gcgacggcga caagcaaaac tgctgtgcga cgctggcgat atcaaaatg ctgtctgcca 4980
 ggtgatcgt gatgtactga caagcctcgc gtaccgatt atccatcggg ggatggagcg 5040
 actcgttaat cgttccatg cgccgcagta acaattgctc aagcagattt atcgcagca 5100
 gctccgaata gcgcccttc ccttccccgg cgttaatgat ttgccaaac aggtcgtga 5160

 aatgcggctg gtgcgttca tccgggcgaa agaaccctt attggcaaat attgacggcc 5220
 agttaagcca ttcatgccag taggcgcgcg gacgaaagta aaccactgg tgataccatt 5280
 cgcgagcctc cggatgacga ccgtagtgat gaatctctcc tggcgggaac agcaaaatat 5340
 caccggctg gcaaaacaat tctcgtccct gatTTTTTcac caccctga ccgcaatgg 5400
 tgagattgag aatataacct ttcatccca gcggtcggtc gataaaaaa tcgagataac 5460
 cgttgccctc aatcggcgtt aaaccgcca ccagatgggc attaaacgag tatcccgca 5520
 gcaggggate attttgcgt tcagccatac tttcatact cccgccattc agag 5574

<210> 9

<211> 8832

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 9

caggtggcac ttttcgggga aatgtgcgcg gaaccctat ttgtttat ttctaaatac 60
 attcaaatat gtatccgctc atgagacaat aacctgata aatgcttcaa taatattgaa 120
 aaaggaagag taigagtatt caacatttcc gtgtcgccct tattcccttt ttgcgggcat 180
 ttgaccttcc tgtttttctg caccagaaa cgctgggtaa agtaaaagat gctgaagatc 240
 agttgggtgc acgagtgggt tacatcgaac tggatctcaa cagcggtaag atccttgaga 300

gttttcgccc cgaagaactt tttccaatga tgagcacttt taaagtctctg ctatgtggcg 360
 cggattatcc ccgtattgac gccgggcaag agcaactcgg tcgccgcata cactattctc 420
 agaatgactt ggttagttagc tcaccagtca cagaaaagca tcttacggat ggcatgacag 480
 taagagaatt atgcagtgtc gccataacca tgagtgataa cactgcggcc aacttacttc 540
 tgacaacgat cggaggaccg aaggagctaa ccgctttttt gcacaacatg ggggatcatg 600
 taactcgcct tgatcgttgg gaaccggagc tgaatgaagc catacacaac gacgagcgtg 660
 acaccacgat gcctgtagca atggcaaca cgttgcgcaa actattaact ggcgaactac 720

ttactctage ttcccggcaa caattaatag actggatgga ggcggataaa gttgcaggac 780
 cacttctgcg ctccggcctt ccggctggct ggtttattgc tgataaatct ggagccgggtg 840
 agcgtgggtc tcgcggtatc attgcagcac tggggccaga tggttaagccc tcccgtatcg 900
 tagttatcta cacgacgggg agtcaggcaa ctatggatga acgaaataga cagatcgctg 960
 agataggtgc ctactgatt aagcattggt aactgtcaga ccaagtttac tcatatatac 1020
 tttagattga tttaaaactt catttttaat ttaaaaggat ctaggtgaag atcctttttg 1080
 ataatctcat gaccaaaatc ccttaacgtg agttttcgtt ccaactgagcg tcagaccccg 1140

tagaaaagat caaaggatct tcttgagatc ctttttttct gcgcgtaatc tgctgcttgc 1200
 aaacaaaaaa accaccgcta ccagcgggtg tttgtttgcc ggatcaagag ctaccaactc 1260
 tttttccgaa gglaactggc ttcagcagag cgcagatacc aaatactgtc cttctagtgt 1320
 agccgtagtt aggccaccac ttcaagaact ctgtagcacc gcctacatac ctgctctgctc 1380
 taatctctgtt accagtggct gctgccagtg gcgataagtc gtgtcttacc gggttggact 1440
 caagacgata gttaccggat aaggcgcagc ggtcgggctg aacggggggt tcgtgcacac 1500
 agcccagctt ggagcgaacg acctacaccg aactgagata cctacagcgt gagctatgag 1560

aaagcggcac gcttcccga gggagaaagg cggacaggta tccggtaagc ggcagggtcg 1620
 gaacaggaga gcgcacagg gagcttccag ggggaaacgc ctggtatctt tatagtcctg 1680
 tcgggtttcg ccacctctga cttgagcgtc gatttttgtg atgctctgca gggggcgga 1740
 gcctatggaa aaacgccagc aacgcggcct ttttacggtt cctggccttt tgctggcctt 1800

ttgctcacat gttcttttct gcgttatccc ctgattctgt ggataaccgt attaccgcct 1860
 ttgagtgagc tgataccgct cgcccgagcc gaacgaccga gcgcagcgag tcagtgagcg 1920
 aggaagcggga agagcgccca atacgcaaac cgcctctccc cgcgcggttg cegattcatt 1980

 aatgcagctg gcacgacagg tttcccact ggaaagcggg cagtgagcgc aacgcaatta 2040
 atgtgagtta gctcactcat taggcacccc aggcctttaca ctttatgctt cgggctcgta 2100
 tgttgtgtgg aattgtgagc ggataacaat ttcacacagg aaacagctat gaccatgatt 2160
 acgccaagcg cgcaattaac cctcactaaa gggaacaaaa gctggagctg caagcttaat 2220
 gtagtcttat gcaatactct tgtagtcttg caacatggta acgatgagtt agcaacatgc 2280
 cttacaagga gagaaaaagc accgtgcatg ccgattggtg gaagtaaggt ggtacgatcg 2340
 tgccttatta ggaaggcaac agacgggtct gacatggatt ggacgaacca ctgaattgcc 2400

 gcattgcaga gatattgtat ttaagtgcct agctcgatac aataaacggg tctctctggt 2460
 tagaccagat ctgagcctgg gagctctctg gctaactagg gaaccactg cttaagcctc 2520
 aataaagctt gccttgagtg cttcaagtag tgtgtgcccg tctgttgtgt gactctggta 2580
 actagagate ctcagaccc ttttagtcag tgtggaaaat ctctagcagt ggcgcccga 2640
 cagggacctg aaagcgaag ggaaaccaga gctctctcga cgcaggactc ggcttctga 2700
 agcgcgcacg gcaagaggcg agggcgggcg actggtgagt acgcaaaaa ttttgactag 2760
 cggaggctag aaggagagag atgggtgcga ggcgtcagt attaagcggg ggagaattag 2820

 atcgcgatgg gaaaaattc ggttaaggcc agggggaaag aaaaaatata aattaaaca 2880
 tatagtatgg gcaagcaggg agctagaacg attcgcagtt aatcctggcc ttttagaac 2940
 atcagaagcg tgiagacaaa tactgggaca gctacaacca tcccttcaga caggatcaga 3000
 agaacttaga tcattatata atacagtagc aacctctat tgtgtgcatc aaagataga 3060
 gataaaagac accaaggaag ctttagacaa gatagaggaa gagcaaaaca aaagtaagac 3120
 caccgcacag caagcggccg ctgatcttca gacctggagg aggagatatg agggacaatt 3180
 ggagaagtga attatataaa tataaagtag taaaaattga accattagga gtagcacca 3240

 ccaaggcaaa gagaagagtg gtgcagagag aaaaagagc agtgggaata ggagctttgt 3300
 tccttgggtt cttgggagca gcaggaagca ctatggcgc agcctcaatg acgctgacgg 3360
 tacagccag acaattatg tctggtatag tgcagcagca gaacaatttg ctgagggcta 3420
 ttgaggcgca acagcatctg ttgcaactca cagtctgggg catcaagcag ctccaggcaa 3480
 gaatcctggc tgtggaaaga tacctaaagg atcaacagct cctggggatt tggggttgc 3540
 ctggaaaact catttgacc actgctgtgc cttggaatgc tagttggagt aataaatctc 3600

tggacacagat tggaaatcaca cgacctggat ggagtgaggac agagaaatta acaattacac 3660

 aagcttaata cactccttaa ttgaagaatc gcaaaaccag caagaaaaga atgaacaaga 3720
 attattggaa ttagataaat gggcaagttt gtggaattgg tttaacataa caaattggct 3780
 gtggtatata aaattattca taatgatagt aggaggcttg gtaggtttaa gaatagtttt 3840
 tgctgtactt tctatagtga atagagttag gcagggatat tcaccattat cgtttcagac 3900
 ccacctccca accccgaggg gaccgcagag gcccgaaagga atagaagaag aaggtggaga 3960
 gagagacaga gacagatcca ttcgattagt gaacggatct cgacggttaa cttttaaaag 4020
 aaaagggggg attggggggg acagtgcagg ggaaagaata gtagacataa tagcaacaga 4080

 catacaaaact aaagaattac aaaaacaaat tacaaaaatt caaaatttta tcgagctttg 4140
 caaagatgga taaagtttta aacagagagg aatctttgca gctaattggac cttctaggtc 4200
 ttgaaaggag tcctctgta ggctccggtg cccgtcagtg ggcagagcgc acatcgccea 4260
 cagtccccga gaagtggggg ggaggggtcg gcaattgaac cggtccttag agaaggtggc 4320
 gcggggtaaa ctgggaaagt gatgtcgtgt actggctccg cctttttccc gaggggtgggg 4380
 gagaaccgta tataagtga gtagtcgccg tgaacgttct ttttcgcaac gggtttgccg 4440
 ccagaacaca ggtaagtgcc gtgtgtggtt cccgcgggcc tggcctcttt acgggttatg 4500

 gcccttgctg gccttgaatt acttccacct ggctgcagta cgtgattctt gatcccagc 4560
 ttcgggttgg aagtgggtgg gagagttcga ggcttgcgc ttaaggagcc ccttcgcctc 4620
 gtgcttgagt tgaggcctgg cctgggcgct ggggccgccg cgtgcgaatc tgggtgcacc 4680
 ttcgcgcctg tctcgtgct ttcgataagt ctctagccat ttaaaatttt tgatgacctg 4740
 ctgcgacgct tttttctgg caagatagtc ttgtaaatgc gggccaagat ctgcacactg 4800
 gtatttcggt ttttggggcc gcgggcggcg acggggcccg tgcgtcccag cgcacatgtt 4860
 cggcgaggcg gggcctgcga gcgcggccac cgagaatcgg acgggggtag tetcaagctg 4920

 gccggcctgc tctggtgcct ggcctcgcgc cgccgtgtat cgccccgcc tgggcggcaa 4980
 ggctggcccc gtcggcacca gttgcgtgag cggaaagatg gccgcttccc ggccttctg 5040
 cagggagctc aaaatggagg acgcggcgct cgggagagcg ggcgggtgag tcaccacac 5100
 aaagggaaaag ggcctttccg tcctcagccg tcgcttcatg tgactccacg gagtaccggg 5160
 cgccgtccag geacctcgat tagttctcga gcttttggag tacgtcgtct ttaggttggg 5220
 gggaggggtt ttatgcatg gagtttccc aactgagtg ggtggagact gaagttaggc 5280
 cagcttggca cttgatgtaa ttctccttgg aatttgcct ttttgagttt ggatcttgg 5340

tcattctcaa gcctcagaca gtgggtcaaa gtttttttct tccatttcag gtgtcgtgag 5400
 gaattcggta ccgcggccgc ccggggatcc atggccttac cagtaccgc cttgctcctg 5460
 ccgctggcct tgetgctcca cgcccagg ccggacatcc agatgacaca gactacatcc 5520
 tcctgtctg ccctctggg agacagagtc accatcagtt gcaggcaag tcaggacatt 5580
 agtaaatatt taaattggta tcagcagaaa ccagatggaa ctgttaaact cctgatctac 5640
 catacatcaa gattacactc aggagtccca tcaaggttca gtggcagtgg gtctggaaca 5700
 gattattctc tcaccattag caacctggag caagaagata ttgccactta cttttgcca 5760

 cagggaata cgcttcgta cacgttcgga ggggggacca agctggagat cacaggtggc 5820
 ggtggctcgg gcggtgggg gtccgggtggc ggccgatctg aggtgaaact gcaggagtca 5880
 ggacctggcc tggggcggc ctcacagagc ctgtccgtca catgcaactgt ctcaggggtc 5940
 tcattaccgc actatgggtg aagctggatt cgccagcctc cacgaaaggg tctggagtgg 6000
 ctgggagtaa tatgggtag tgaaccaca tactataatt cagctctcaa atccagactg 6060
 accatcatca aggacaactc caagagccaa gttttcttaa aatgaacag tctgcaaact 6120
 gatgacacag ccatttacta ctgtgcaaaa cattattact acggtgtag ctatgctatg 6180

 gactactggg gccaaagAAC ctcagtcacc gtctcctcaa ccacgacgc agcggcgcga 6240
 ccaccaaac cgccgccac catcgcgtcg cagcccctgt ccctgcgcc agaggcgtgc 6300
 cggccagcgg cggggggcgc agtgcacacg aggggctgg acttcgcctg tgatatctac 6360
 atctgggcgc cctggccgg gacttgtggg gtcccttctc tgtcactggt taccacctt 6420
 tactgcaaac ggggcagaaa gaaactctg tatatatca aacaaccatt tatgagacca 6480
 gtacaaacta ctcaagagga agatggctgt agctgccgat ttccagaaga agaagaagga 6540
 ggatgtgaac tgagagtga gttcagcagg agcgcagacg cccccgcta caagcagggc 6600

 cagaaccage tctataacga gctcaatcta ggacgaagag aggagtacga tgttttgac 6660
 aagagacgtg gccgggacc tgagatgggg gaaagccga gaaggaagaa ccctcaggaa 6720
 ggctgtaca atgaactgca gaaagataag atggcggagg cctacagtga gattgggatg 6780
 aaaggcgagc gccggagggg caaggggcac gatggccttt accaggtct cagtacagcc 6840
 accaaggaca cctacgacgc ccttcacatg caggccctgc cccctcgcta agtcgacaat 6900
 caacctctgg attacaaaat ttgtgaaaga ttactggta ttcttaacta tgttgcctct 6960
 tttacgctat gtggatacgc tgctttaatg cctttgtatc atgctattgc ttcccgtatg 7020

 gctttcattt tctcctcctt gtataaatcc tggttgctgt ctctttatga ggagtgtgg 7080
 cccgtgtca ggcaacgtgg cgtggtgtgc actgtgtttg ctgacgcaac cccactggt 7140
 tggggcattg ccaccactg tcagctcctt tccgggactt tcgctttccc cctccctatt 7200

gccacggcgg aactcatcgc gcctgcctt gcccgctgct ggacaggggc tcggctgttg 7260
 ggcactgaca attccgtggt gttgtcgggg aagctgacgt cctttccatg gctgctcgcc 7320
 tgtgttgcca cctggattct gcgcgggacg tcctttctgct acgtcccttc ggccctcaat 7380
 ccagcggacc ttctttcccg cggcctgctg ccggctctgc ggcctcttcc gcgtcttcgc 7440

cttcgccttc agacgagtcg gatctccctt tgggccgect ccccgcttgg aattcgagct 7500
 cggtagcttt aagaccaatg acttacaagg cagctgtaga tcttagccac tttttaaaag 7560
 aaaagggggg actggaaggg ctaattcact cccaacgaag acaagatctg ctttttgctt 7620
 gtactgggtc tctctggtta gaccagatct gagcctggga gctctctggc taactagga 7680
 acccaactgct taagcctcaa taaagcttgc cttgagtgtc tcaagtagtg tgtgcccgctc 7740
 tgtttgtgta ctctggtaac tagagatccc tcagaccctt ttagtcagtg tggaaaatct 7800
 ctagcagtag tagttcatgt catcttatta ttcagtattt ataacttgca aagaaatgaa 7860

tatcagagag tgagaggaac ttgtttattg cagcttataa tggttacaaa taaagcaata 7920
 gcatcacaaa tttcacaaat aaagcatttt tttcactgca ttctagtgtt ggtttgtcca 7980
 aactcatcaa tgatcttat catgtctggc tctagctatc ccgccctaa ctccgccag 8040
 ttccgcccat tctccgccc atggctgact aatTTTTTTT atttatgcag aggccgaggc 8100
 gcctcggcc tctgagctat tccagaagta gtgaggaggc ttttttgag gcctaggctt 8160
 ttgctcgag acgtacccaa ttcgcctat agtgagtcgt attacgcgcg ctcactggcc 8220
 gtcgttttac aacgtcgtga ctgggaaaac cctggcgta cccaacttaa tcgccttgca 8280

gcacatcccc ctttcgccag ctggcgtaat agcgaagagg cccgcaccga tcgccccttc 8340
 caacagttgc gcagcctgaa tggcgaatgg cgcgacgcgc cctgtagcgg cgcattaaagc 8400
 gcggcgggtg tgggtggtac gcgcagcgtg accgctacac ttgccagcgc cctagcgcgc 8460
 gctcctttcg ctttcttccc ttctttctc gccacgttcg ccgctttcc cegteaaget 8520
 ctaaactcggg ggctcccttt agggttccga tttagtgtt tacggcacct cgaccccaaa 8580
 aaacttgatt aggtgatgg ttcacgtagt gggccatgc cctgatagac ggtttttcgc 8640
 cctttgacgt tggagtccac gttctttaat agtggactct tgttccaaac tggacaaca 8700

ctcaacccta tctcggctta ttctttgat ttataaggga ttttgccgat ttcggcctat 8760
 tggttaaaaa atgagctgat ttaacaaaaa tttaacgcga attttaaca aatattaacg 8820
 tttacaattt cc 8832

<210> 10
 <211> 107
 <212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown: Light chain wildtype

anti-CS1 polypeptide

<400> 10

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Ile Ala

 20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile

 35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr

 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

 100 105

<210> 11

<211> 119

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown: Heavy chain wildtype

anti-CS1 polypeptide

<400> 11

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr

 20 25 30

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

 35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Pro Ser Leu

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

85 90 95
 Ala Arg Pro Asp Gly Asn Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115
 <210> 12
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 12
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 13
 <211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 13

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly

35 40 45

Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser

50 55 60

Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys

65 70 75 80

Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Thr

85 90 95

Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 14

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 14

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Asn Gln Gly Ile Ser Asn Asn

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Thr Ser Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 15
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 15
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe
 20 25 30

 Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Thr Thr Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

 Val Arg His Gly Tyr Tyr Asp Gly Tyr His Leu Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 16

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 16

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 17

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 17

Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr
 20 25 30
 Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
 65 70 75 80
 Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165

170

175

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

180

185

190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195

200

205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210

215

220

Lys Thr His Thr

225

<210> 18

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(14)

<223> cyclic

<400> 18

Ala Gly Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys

1

5

10

<210> 19

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> D-Phe

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(7)

<223> cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Thr(o1)

<400> 19

Phe Cys Phe Trp Lys Thr Cys Thr

1 5

<210> 20

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> D-Phe

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(7)

<223> cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Thr(o1)

<400> 20

Phe Cys Tyr Trp Lys Thr Cys Thr

1 5

<210> 21

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> D-Phe

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(7)

<223> cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Trp

<400> 21

Phe Cys Tyr Trp Lys Thr Cys Thr

1 5

<210> 22

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> D-Phe

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(7)

<223> cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> 1-Nal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Thr(o1)

<400> 22

Phe Cys Xaa Trp Lys Thr Cys Thr

1 5

<210> 23

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> D-Phe

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(7)
 <223> cyclic
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 1-Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Trp
 <400> 23
 Phe Cys Xaa Trp Lys Thr Cys Thr
 1 5
 <210> 24
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <
 220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(7)
 <223> cyclic
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> BzThi
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)

<223> D-Trp
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Thr(o1)
 <400> 24
 Phe Cys Xaa Trp Lys Thr Cys Thr
 1 5
 <210> 25
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <
 221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(7)
 <223> cyclic
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> BzThi
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Trp
 <400> 25
 Phe Cys Xaa Trp Lys Thr Cys Thr
 1 5
 <210> 26

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> DAB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE

 <222> (2)..(9)
 <223> cyclic
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> D-Trp
 <400> 26
 Tyr Xaa Arg Phe Phe Trp Lys Thr Phe
 1 5
 <210> 27
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> p-C1-Phe
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Cys

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(7)

<223> cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Aph(Cbm)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Tyr

<220>

<223> C-term NH2

<400> 27

Phe Cys Tyr Xaa Lys Thr Cys Tyr

1 5

<210> 28

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> pGlu

<220>

<223> C-term NH2

<400> 28

Glu Gln Arg Leu Gly Asn Gln Trp Ala Val Gly His Leu Met

1 5 10

<210> 29

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <223> N-term N3S
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Ava
 <220>
 <223> C-term NH2
 <400> 29
 Gly Xaa Gln Trp Ala Val Gly His Leu Met
 1 5 10
 <210> 30
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <223> N-term N40-1-bzlg0

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe
 <220>
 <223> C-term NHEt
 <400> 30
 Phe Gln Trp Ala Val Gly His Leu
 1 5
 <210> 31

<211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <223> N-term N4
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Nle
 <220>
 <223> C-term NH2
 <400> 31
 Pro Gln Arg Tyr Gly Asn Gln Trp Ala Val Gly His Leu Xaa
 1 5 10

<210> 32
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (NalphaHis)Ac
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(3)
 <223> Beta-Ala
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Cha

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Nle
 <220>
 <223> C-term NH2
 <400> 32
 His Ala Ala Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Xaa
 1 5 10
 <210> 33
 <211>
 > 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <223> N-term 3-cyano-4-trimethylammonium-benzoyl
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(2)
 <223> Ala(SO3H)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Ava
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> NMeGly
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Sta
 <220>

<223> C-term NH2

<400> 33

Ala Ala Xaa Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu

1 5 10

<210> 34

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<223> C-term NH2

<400> 34

Leu Glu Glu Glu Glu Glu Ala Tyr Gly Trp Met Asp Phe

1 5 10

<210> 35

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> D-Glu

<220>

<223> C-term NH2

<400> 35

Glu Glu Glu Glu Glu Glu Ala Tyr Gly Trp Met Asp Phe

1 5 10

<210> 36

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Glu
 <220>
 <223> C-term NH2
 <400> 36
 Glu Ala Tyr Gly Trp Met Asp Phe
 1 5
 <210> 37
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

 peptide
 <220>
 <223> C-term NH2
 <400> 37
 His His Glu Ala Tyr Gly Trp Met Asp Phe
 1 5 10
 <210> 38
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Nle
 <220>

<223> C-term NH2
 <400> 38
 His His Glu Ala Tyr Gly Trp Xaa Asp Phe
 1 5 10
 <210> 39
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<220>
 <223> N-term N4
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Glu
 <220>
 <223> C-term NH2
 <400> 39
 Glu Glu Glu Glu Glu Glu Ala Tyr Gly Trp Met Asp Phe
 1 5 10
 <210> 40
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> gamma-D-Glu
 <220><221>
 > MISC_FEATURE
 <222> (1)..(4)

<223> cyclic
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Lys
 <220>
 <223> C-term NH2
 <400> 40
 Glu Ala Tyr Lys Trp Met Asp Phe
 1 5
 <210> 41
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Nle
 <220>
 <223> C-term NH2
 <400> 41
 Gly Ser Cys Glu Ala Tyr Gly Trp Xaa Asp Phe
 1 5 10

 <210> 42
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)

<223> pGlu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> D-Ser(tBu)
 <220>
 <223> C-term NHC2H5
 <400> 42
 Glu His Trp Ser Tyr Ser Leu Arg Pro
 1 5
 <210> 43
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>

 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> pGlu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> D-Ser(tBu)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> AzGly
 <220>
 <223> C-term NH2
 <400> 43
 Glu His Trp Ser Tyr Ser Leu Arg Pro Gly
 1 5 10
 <210> 44

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> pGlu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222>
 > (6)..(6)
 <223> D-Leu
 <220>
 <223> C-term NHC2H5
 <400> 44
 Glu His Trp Ser Tyr Leu Leu Arg Pro
 1 5
 <210> 45
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> pGlu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> D-Nal(2)
 <220>
 <223> C-term NHC2H5

<400> 45

Glu His Trp Ser Tyr Xaa Leu Arg Pro

1 5

<210> 46

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> pGlu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> D-Trp

<220>

<223> C-term NH2

<400> 46

Glu His Trp Ser Tyr Trp Leu Arg Pro Gly

1 5 10

<210> 47

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

>

<223> N-term Ac

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> D-Ala
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Cpa
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ala
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> D-Asp
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Ilys
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Ala
 <220>
 <223> C-term NH2
 <400> 47
 Ala Xaa Ala Ser Tyr Asp Leu Lys Pro Ala
 1 5 10
 <210> 48
 <211> 10
 <212> PRT

 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <223> N-term Ac

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Cpa
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Pal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> Aph(Ac)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> D-Aph(Ac)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Ilys
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)

<223> D-Ala
 <220>
 <223> C-term NH2
 <400> 48

Xaa Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Leu Lys Pro Ala
 1 5 10

<210> 49

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <223> N-term Ac
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Cpa
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Pal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <
 223> D-Hci
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Ilys
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Ala
 <220>
 <223> C-term NH2
 <400> 49

Xaa Xaa Xaa Ser Tyr Xaa Leu Lys Pro Ala

1 5 10

<210> 50

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<223> N-term Ac

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> D-Nal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<

223> D-Cpa

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> D-Pal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Lys(Nic)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> D-Lys(Nic)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Ilys

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Ala
 <220>
 <223> C-term NH2
 <400> 50
 Xaa Xaa Xaa Ser Lys Lys Leu Lys Pro Ala
 1 5 10
 <210> 51
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>
 <223> N-term Ac
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Cpa
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Pal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> Aph(Atz)
 <220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> D-Aph(Atz)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Ilys

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Ala

<220>

<223> C-term NH₂

<400> 51

Xaa Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Leu Lys Pro Ala

1

5

10

<210> 52

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<223> N-term Ac

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> D-Nal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Cpa

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> D-Pal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> D-Cit

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Ala

<220>

<223> C-term NH2

<400> 52

Xaa Xaa Xaa Ser Tyr Xaa Leu Arg Pro Ala

1 5 10

<210> 53

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<223> N-term Ac

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> D-Nal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Cpa

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> D-Pal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> Aph(L-hydroorotyl)
 <220>
 <221> MOD_RES

 <222> (6)..(6)
 <223> D-Aph(carbamoyl)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Ilys
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Ala
 <220>
 <223> C-term NH2
 <400> 53
 Xaa Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Leu Lys Pro Ala
 1 5 10
 <210> 54
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <223> N-term Ac
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Nal

<220>

<221>

MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Cpa

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> D-Pal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> D-hArg(Et2)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> hArg(Et2)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Ala

<220>

<223> C-term NH2

<400> 54

Xaa Xaa Xaa Ser Tyr Arg Leu Arg Pro Ala

1 5 10

<210> 55

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<223> N-term Ac

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> D-Nal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Cpa

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> D-Pal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> N-MeTyr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> D-hCit

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Ala

<220>

<223> C-term NH₂

<400> 55

Xaa Xaa Xaa Ser Tyr Xaa Xaa Arg Pro Ala

1

5

10

<210> 56

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Glp

<220>
 <223> C-term NH2

<400> 56
 Xaa His Trp Ser Tyr Lys Leu Arg Pro Gly

1 5 10

<210> 57

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 57

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 58

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 58

Ser Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys Asp Ala Ala Lys Lys Asp Asp Ala

1 5 10 15

Lys Lys Asp Asp Ala Lys Lys Asp Gly

20 25

<210> 59

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 59

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

<210> 60

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 60

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

1 5 10 15