

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202092006** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.11.20

(51) Int. Cl. *C07K 16/28* (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.02.22

(54) CD83-СВЯЗЫВАЮЩИЕ ХИМЕРНЫЕ АНТИГЕННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

(31) 62/634,435; 62/677,783

(72) Изобретатель:
Дейвила Марко, Беттс Брайан (US)

(32) 2018.02.23; 2018.05.30

(33) US

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(86) PCT/US2019/019065

(87) WO 2019/165156 2019.08.29

(71) Заявитель:
**Х. ЛИ МОФФИТТ КЭНСЕР СЕНТЕР
ЭНД РИСЕРЧ ИНСТИТЮТ ИНК.
(US)**

(57) Раскрыты композиции и способы предупреждения болезни "трансплантат против хозяина" (GVHD) у субъектов, получающих донорские клетки. В частности, раскрыты полипептиды химерного антигенного рецептора (CAR), которые можно использовать совместно с адоптивным переносом клеток для подавления аллореактивных донорских клеток. Также раскрыты иммунные эффекторные клетки, такие как Т-клетки или естественные клетки-киллеры (NK), которые сконструированы с обеспечением экспрессии таких CAR. Соответственно, также раскрыты способы подавления аллореактивных донорских клеток у субъекта, получающего донорские клетки при трансплантации, которые предусматривают адоптивный перенос раскрытых иммунных эффекторных клеток, сконструированных с обеспечением экспрессии раскрытых CAR.

— VL | *Дипкер* | VH | CD8h/tm | 41BB | CD3ζ | GFP —

**202092006
A1**

**202092006
A1**

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-564501EA/042

CD83-СВЯЗЫВАЮЩИЕ ХИМЕРНЫЕ АНТИГЕННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ **ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

Настоящая заявка заявляет приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/634435, поданной 23 февраля 2018 года, и заявке с серийным номером 62/677783, поданной 30 мая 2018 года, которые тем самым включены в данный документ посредством ссылки в полном своем объеме.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, поданный в электронной форме в виде файла ASCII.txt под названием “320803-2200 Sequence Listing_ST25”, созданного 21 февраля 2019 года. Содержание перечня последовательностей включено в данный документ в полном своем объеме.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток (НСТ) является эффективной терапией гематологических злокачественных образований, но она ограничена острой формой болезни “трансплантат против хозяина” (GVHD). GVHD возникает, когда донорские Т-клетки реагируют на генетически определенные белки, находящиеся на клетках-хозяевах, и она является ключевым фактором, способствующим высокой смертности, ассоциированной с НСТ. Дендритные клетки (DC) играют важную роль в стимуляции аллогенных Т-клеток, вызывающей GVHD. Донорские DC являются первичными антигенпрезентирующими клетками, ответственными за непрямую презентацию аллоантигенов после трансплантации, и этот процесс начинается почти сразу после трансплантации. Существующие иммуносупрессивные меры по контролю целевых обуславливающих GVHD Т-клеток ставят под угрозу посттрансплантационный иммунитет пациента.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Раскрыты полипептиды химерного антигенного рецептора (CAR), которые можно использовать совместно с адоптивным переносом клеток для подавления аллореактивных клеток, таких как донорские Т-клетки. Раскрыты полипептиды CAR содержат в пределах эктодомена средство, связывающее CD83, которое может связывать экспрессирующие CD83 клетки. Также раскрыта иммунная эффекторная клетка, генетически модифицированная с обеспечением экспрессии раскрытого полипептида CAR.

Средство, связывающее CD83, в некоторых вариантах осуществления представляет собой фрагмент антитела, который специфически связывает CD83. Например, антигенсвязывающий домен может представлять собой Fab или одноцепочечный переменный фрагмент (scFv) антитела, который специфически связывает CD83. Средство, связывающее CD83, в некоторых вариантах осуществления представляет собой аптамер, который специфически связывает CD83. Например, средство, связывающее CD83, может представлять собой пептидный аптамер, выбранный из пула случайных

последовательностей на основании его способности связывать CD83. Средство, связывающее CD83, также может представлять собой природный лиганд CD83 или его вариант и/или фрагмент, способный связывать CD83.

В некоторых вариантах осуществления scFv, связывающий CD83, может содержать переменный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, и переменный домен легкой цепи (V_L), содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3.

Например, в некоторых вариантах осуществления последовательность CDR1 V_H -домена предусматривает аминокислотную последовательность GFSITGGYWWT (SEQ ID NO:1), SDGIS (SEQ ID NO:7) или SNAMI (SEQ ID NO:13); последовательность CDR2 V_H -домена предусматривает аминокислотную последовательность GYIFSSGNTNYPNPSIKS (SEQ ID NO:2), IISGGNTYYASWAKG (SEQ ID NO:8) или AMDSNSRYYATWAKG (SEQ ID NO:14); последовательность CDR3 V_H -домена предусматривает аминокислотную последовательность CARAYGKLGFDY (SEQ ID NO:3), VVGGTYSI (SEQ ID NO:9) или GDGGSSDYTEM (SEQ ID NO:15); последовательность CDR1 V_L предусматривает аминокислотную последовательность TLSSQHSTYTIG (SEQ ID NO:4), QSSQSVYNNDFLS (SEQ ID NO:10) или QSSQSVYGNNELS (SEQ ID NO:16); последовательность CDR2 V_L -домена предусматривает аминокислотную последовательность VNSDGSHSKGD (SEQ ID NO:5), YASTLAS (SEQ ID NO:11) или QASSLAS (SEQ ID NO:17); и последовательность CDR3 V_L -домена предусматривает аминокислотную последовательность GSSDSSGYV (SEQ ID NO:6), TGTYGNSAWYEDA (SEQ ID NO:12) или LGEYSISADNH (SEQ ID NO:18).

Например, в некоторых вариантах осуществления последовательность CDR1 V_H -домена предусматривает аминокислотную последовательность GFSITGGYWWT (SEQ ID NO:1), последовательность CDR2 V_H -домена предусматривает аминокислотную последовательность GYIFSSGNTNYPNPSIKS (SEQ ID NO:2), последовательность CDR3 V_H -домена предусматривает аминокислотную последовательность CARAYGKLGFDY (SEQ ID NO:3), последовательность CDR1 V_L предусматривает аминокислотную последовательность TLSSQHSTYTIG (SEQ ID NO:4), последовательность CDR2 V_L -домена предусматривает аминокислотную последовательность VNSDGSHSKGD (SEQ ID NO:5), и последовательность CDR3 V_L -домена предусматривает аминокислотную последовательность GSSDSSGYV (SEQ ID NO:6).

Например, в некоторых вариантах осуществления последовательность CDR1 V_H -домена предусматривает аминокислотную последовательность SDGIS (SEQ ID NO:7), последовательность CDR2 V_H -домена предусматривает аминокислотную последовательность IISGGNTYYASWAKG (SEQ ID NO:8), последовательность CDR3 V_H -домена предусматривает аминокислотную последовательность VVGGTYSI (SEQ ID NO:9), последовательность CDR1 V_L предусматривает аминокислотную последовательность QSSQSVYNNDFLS (SEQ ID NO:10), последовательность CDR2 V_L -домена предусматривает аминокислотную последовательность YASTLAS (SEQ ID

NO:11), и последовательность CDR3 V_L -домена предусматривает аминокислотную последовательность TGTYGNSAWYEDA (SEQ ID NO:12).

Например, в некоторых вариантах осуществления последовательность CDR1 V_H -домена предусматривает аминокислотную последовательность SNAMI (SEQ ID NO:13), последовательность CDR2 V_H -домена предусматривает аминокислотную последовательность AMDSNSRYYATWAKG (SEQ ID NO:14), последовательность CDR3 V_H -домена предусматривает аминокислотную последовательность GDGGSSDYTEM (SEQ ID NO:15), последовательность CDR1 V_L предусматривает аминокислотную последовательность QSSQSVYGNNELS (SEQ ID NO:16), последовательность CDR2 V_L -домена предусматривает аминокислотную последовательность QASSLAS (SEQ ID NO:17), и последовательность CDR3 V_L -домена предусматривает аминокислотную последовательность LGEYSISADNH (SEQ ID NO:18).

В некоторых вариантах осуществления V_H -домен scFv, связывающего CD83, предусматривает аминокислотную последовательность QVQLKESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGFSITGGYWWTWIRQFPGQKLEWMGYIFSSGNT NYNPSIKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEGDTARYYCARAYGKLGFDYWGQGLTVTV SS (SEQ ID NO:19, VH-GBM00).

В некоторых вариантах осуществления V_L -домен scFv, связывающего CD83, предусматривает аминокислотную последовательность QPVLTSQSPSASASLGNSVKITCTLSSQHSTYTIGWYQQHPDKAPKYVMYVNSDGSLSKG DGIPDRFSGSSSGAHRYLSISNIQPEDEADYFCGSSDSSGYVFGSGTQLTVL (SEQ ID NO:20, VL-GBM00).

В некоторых вариантах осуществления V_H -домен scFv, связывающего CD83, предусматривает аминокислотную последовательность METGLRWLLLVAVLKGVCQSVEESGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNAINWVRQA PGKGLEWIGYIWSGGLTYANWAEGRFTISKSTTVDLKMTSPTIEDTATYFCARGINNS ALWGPGLTVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTSPSTVTLGCLVKGYLPEPVTVTWNSGTL TNGVRTFSPVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVANPATNTKVDKTVAPSTCSKPTCP PPELLGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQDDPEVQFTWYINNEQVRTARPL REQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAIEKTISKARGQPLEPKVYTM GPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPAVLDSGYSFLYNKLS VPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPGK (SEQ ID NO:21, 20D04).

В некоторых вариантах осуществления V_L -домен scFv, связывающего CD83, предусматривает аминокислотную последовательность MDMRAPTQLLGLLLLWLPGARCAADVMTQTPASVSAAVGGTVTINCASESISNYLSW YQQKPGQPPKLLIYRTSTLASGVSSRFKGGSGTEYTLTISGVQCDDVATYYCQCTSGGK FISDGAAFGGGTEVVVKGDPVAPTLLFPSSDEVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWEV DGTQTGTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTSVVQSFSRK NC (SEQ ID NO:22, 20D04).

В некоторых вариантах осуществления V_H -домен scFv, связывающего CD83,

предусматривает аминокислотную последовательность
 METGLRWLLLVAVLKGVCQSVVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFTISDYDLSWVRQAP
 GEGLKYIGFIAIDGNPYYATWAKGRFTISKSTTTVDLKITAPTTEDTATYFCARGAGDLW
 GPGTLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTSPSTVTLGCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLTNG
 VRTFPSVRQSSGLYSLSSVVSSTSSSQPVTCNV AHPATNTKVDKTVAPSTCSKPTCPPPEL
 LGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQDDPEVQFTWYINNEQVRTARPPLEQ
 QFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPP
 REELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPAVLDSGYSFLYNKLSVPT
 SEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPGK (SEQ ID NO:23, 11G05).

В некоторых вариантах осуществления V_L -домен scFv, связывающего CD83, предусматривает аминокислотную последовательность
 MDTREPTQLLGLLLLWLPGARCADVMTQTPASVSAAVGGTVTINCQSSKNVYNNNW
 LSWFQQKPGQPPKLLIYYASTLASGVPSRFRGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCAGD
 YSSSSDNGFGGGTEVVVKGDPVAPT VLLFPPSSDEVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWE
 VDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTSVVQSFSR
 KNC (SEQ ID NO:24, 11G05).

В некоторых вариантах осуществления V_H -домен scFv, связывающего CD83, предусматривает аминокислотную последовательность
 METGLRWLLLVAVLKGVCQSVVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFSRSSYDMSWVRQA
 PGKGLEWVGVISTAYNSHYASWAKGRFTISRTSTTTVDLKMSTLTEDTATYFCARGGS
 WLDLWGQGTLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTSPSTVTLGCLVKGYLPEPVTVTWNS
 GTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVVSSTSSSQPVTCNV AHPATNTKVDKTVAPSTCSKP
 TCPPPELLGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQDDPEVQFTWYINNEQVRTA
 RPPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTISKARGQPLEPK
 VYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPAVLDSGYSFL
 YNKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPGK (SEQ ID NO:25, 14C12).

В некоторых вариантах осуществления V_L -домен scFv, связывающего CD83, предусматривает аминокислотную последовательность
 MDXRAPTQLLGLLLLWLPGARCALVMTQTPASVSAAVGGTVTINCQSSQSVYDNDELS
 WYQQKPGQPPKLLIYALASKLASGVPSRFKSGSGTQFALTISGVQCDDAATYYCQATH
 YSSDWYLTFGGGTEVVVKGFPVAPT VLLFPPSSDEVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWE
 VDGTTQTTGTENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTSVVQSFS
 RKNC (SEQ ID NO:26, 14C12).

В некоторых вариантах осуществления V_H -домен scFv, связывающего CD83, предусматривает аминокислотную последовательность
 METGLRWLLLVAVLKGVCQSVVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYDMTWVRQA
 PGKGLEWIGIYYASGTTYANWAKGRFTISKSTTTVDLKVTSPTIGDTATYFCAREGAGV
 SMTLWGPGTLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTSPSTVTLGCLVKGYLPEPVTVTWNSG
 TLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVVSSTSSSQPVTCNV AHPATNTKVDKTVAPSTCSKPT
 CPPPELLGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQDDPEVQFTWYINNEQVRTAR

PPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTISKARGQPLEPKV
YTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPAVLDSGDSYFLY
NKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPGK (SEQ ID NO:27, 020B08).

В некоторых вариантах осуществления V_L -домен scFv, связывающего CD83, предусматривает аминокислотную последовательность
MDMRAPTQLLGLLLLWLPGARCAYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSISTYLDW
YQKPGQPPKLLIYDASDLASGVPSRFKGSVSGTQFTLTISDLECAATYYCQQGYTH
SNVDNVFGGGTEVVVKGDPVAPTLLFPSSDEVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWEV
DGTQTGTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTSVVQSFSRK
NC (SEQ ID NO:28, 020B08)

В некоторых вариантах осуществления V_H -домен scFv, связывающего CD83, предусматривает аминокислотную последовательность
METGLRWLLLVAVLKGVCQSVESGGRLVSPGTPLTLTCTASGFSLSYDMSWVRQA
PGKLEYIGIISSSGSTYYASWAKGRFTISKSTTTVDLEVTSLTTEDTATYFCSREHAGYS
GDTGHLWGPGLTVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTPSSTVTLGCLVKGYLPEPVTVTWN
SGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNVAHPATNTKVDKTVAPSTCSK
PTCPPPELLGGPSVGIGPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQDDPEVQFTWYINNEQVRT
ARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTISKARGQPLEP
KVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPAVLDSGDSYF
LYNKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPGK (SEQ ID NO:29, 006G05).

В некоторых вариантах осуществления V_L -домен scFv, связывающего CD83, предусматривает аминокислотную последовательность
MDMRAPTQLLGLLLLWLPGARCAYDMTQTPASVEVAVGGTVAIKCQASQSVSSYLAW
YQKPGQPPKPLIYEASMLAAGVSSRFKGSVSGTDFTLTISDLECDAAATYYCQQGYSIS
DIDNAFGGGTEVVVKGDPVAPTLLFPSSDEVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWEVD
GTTQTGTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNHKEYTCKVTQGTTSVVQSFSRKN
C (SEQ ID NO:30, 006G05)

В некоторых вариантах осуществления V_H -домен scFv, связывающего CD83, предусматривает аминокислотную последовательность
METGLRWLLLVAVLKGVCQSVESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSSDGISWVRQAP
GKGLEWIGIISGGNTYYASWAKGRFTISRSTTTVDLKMSTLTTEDTATYFCARVGGT
YSIWGQGLTVTVSSASTKGPSVYPLAPGSAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGS
LSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKIVPRDCGCK
PCICTVPEVSSVFIFPPKPDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQ
PREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI
PPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSK
LNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHTEKSLSHSPGK (SEQ ID NO:31, 96G08).

В некоторых вариантах осуществления V_L -домен scFv, связывающего CD83, предусматривает аминокислотную последовательность
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQTASPVSAPVGGTVTINCQSSQSVYNNDFLSW

YQQKPGQPPKLLIYYASTLASGVPSRFKGS GSGTQFTLTISDLECDDAATYYCTGTYGNS
AWYEDAFGGGTEVVVKRTPVAPT VLLFPPSSAELATGTATIVCVANKYFPDGTVTWKV
DGITQSSGINNSRTPQNSADCTYNLSSTLTLSSDEYN SHDEYTCQVAQDSGSPVVQSFSR
KSC (SEQ ID NO:32, 96G08)

В некоторых вариантах осуществления V_H -домен scFv, связывающего CD83, предусматривает аминокислотную последовательность
METGLRWLLVAVLKGVCQSVEESGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSSNAMIWVRQA
PREGLEWIGAMDSNSRITYATWAKGRFTISRTSSITVDLKITSPTTEDTATYFCARGDGG
SSDYTEMWGPGLVTVSSASTKGPSVYPLAPGSA AQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVT
WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPR
DCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEV
HTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPK
APQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGS
YFVYSKLVNPKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK (SEQ ID NO:33,
95F04).

В некоторых вариантах осуществления V_L -домен scFv, связывающего CD83, предусматривает аминокислотную последовательность
MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQAVVTQTTPV SAPVGGT VTINCQSSQSVYGNNELS
WYQQKPGQPPKLLIYQASSLASGVPSRFKGS GSGTQFTLTISDLECDDAATYYCLGEYSI
SADNHFGGGTEVVVKRTPVAPT VLLFPPSSAELATGTATIVCVANKYFPDGTVTWKVD
GITQSSGINNSRTPQNSADCTYNLSSTLTLSSDEYN SHDEYTCQVAQDSGSPVVQSFSRK
SC (SEQ ID NO:34, 95F04)

В некоторых вариантах осуществления V_H -домен scFv, связывающего CD83, предусматривает аминокислотную последовательность
QVQLVQSGGAVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVA AVSYDGSN
KYYADFVKGRFTISRDNPKNTLYLQMNSLRADDTAVYYCARRGGLDIWGQGT TVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCAAA (SEQ ID NO:35).

В некоторых вариантах осуществления V_L -домен scFv, связывающего CD83, предусматривает аминокислотную последовательность
LTQPPASGTPGQQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYYGNDQRPSGVPD
RFSASKSGTSASLAISGLQSEDEAHYYCAAWDGS LNNGGVIFGGGTKVTLG (SEQ ID
NO:36).

В некоторых вариантах осуществления V_L -домен scFv, связывающего CD83, предусматривает аминокислотную последовательность
VTQPPASGTPGQQRVTISCSGSSSNIGTNPVNWYQQLPGTAPKLLIYTTDQRPSGVPDRFS
GSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLSGLYVFGTGTKVTVLG (SEQ ID
NO:37).

В некоторых вариантах осуществления V_L -домен scFv, связывающего CD83, предусматривает аминокислотную последовательность

MTHTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLHSDGKTYLYWYLQRPQGSPQPLIYEVSNRFSGV
PDRFSGSGSGTDFTLKISRVAEDVGVYYCMQSLQLWTFGQGTKVEIKR (SEQ ID
NO:38).

В некоторых вариантах осуществления V_L -домен scFv, связывающего CD83, предусматривает аминокислотную последовательность
MTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLIHS DGNTYLDWFQQRPGQSPRRLIYKVS NRDSGVP
DRFSGSGSGTDFTLRISRVEAEDIGVYYCMQATHWPRTFGQGTKVEIKR (SEQ ID
NO:39).

В некоторых вариантах осуществления V_L -домен scFv, связывающего CD83, предусматривает аминокислотную последовательность
MTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVDSAGNTFLHWFHQRPQGSPRRLIYKVS NRDSGV
PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWPRTFGQGTKVEIKR (SEQ ID
NO:40).

В некоторых вариантах осуществления V_L -домен scFv, связывающего CD83, предусматривает аминокислотную последовательность
LTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLVDS DGNTYLNWFQQRPGQSPRRLIYKVS NRDSGV
PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWPRTFGQGTKVEIKR (SEQ ID
NO:41).

В некоторых вариантах осуществления V_L -домен scFv, связывающего CD83, предусматривает аминокислотную последовательность
MTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSDGNMYLNWFQQRPGQSPRRLIYKVS NRDSG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQATQPTWTFGQGTKLEIKR (SEQ ID
NO:42).

В некоторых вариантах осуществления V_L -домен scFv, связывающего CD83, предусматривает аминокислотную последовательность
MTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFS
GSGSGTDFTFTISSATYYCQTYQGKLEIKR (SEQ ID NO:43).

В некоторых вариантах осуществления V_L -домен scFv, связывающего CD83, предусматривает аминокислотную последовательность
MTQSPSSLSASVGHPVTITCRASQSLISYLNWYHQKPGKAPKLLIYAASILQSGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSLQPENFASYCQHTDSFPRTFGHGKVEIKR (SEQ ID NO:44).

В некоторых вариантах осуществления V_L -домен scFv, связывающего CD83, предусматривает аминокислотную последовательность
LTQPPSASGTPGQGV TISCRGSTS NIGNNVVNWYQHVP GSAPKLLIWSNIQRPSGIPDRFS
GSKSGTSASLAISGLQSEDQAVYYCAVWDDGLAGWVFGGGTTVTVLS (SEQ ID NO:45).

В некоторых вариантах осуществления V_L -домен scFv, связывающего CD83, предусматривает аминокислотную последовательность
MTQAPVVSVALEQTVRITCQGDSLAIYYDFWYQH KPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPHRFS
GSSSNTDSLITGAQA EDEADYYCNSRDSSGNHWVFGGGTNLTVLG (SEQ ID NO:46).

В некоторых вариантах осуществления V_L -домен scFv, связывающего CD83,

предусматривает аминокислотную последовательность
 LTQSPLSLPVTLGQPASISCKSNQSLVHSDGNTYLNWFQQRPGQSPRRLIYKVSNRDSGV
 PDRFSGSGSGTDFTLKINRVEAEDVGVYYCMQGTQWPRTFGGQGTKLDIKR(SEQ ID
 NO:47).

В некоторых вариантах осуществления V_H -домен scFv, связывающего CD83, был гуманизирован и предусматривает аминокислотную последовательность
 QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSITGGYWWTWIRQPPGKGLEWIGYIFSSGNTN
 YNPSIKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAYGKLGFDYWGQGTLVTVSS
 (SEQ ID NO:48, VH-GBM01).

В некоторых вариантах осуществления V_H -домен scFv, связывающего CD83, был гуманизирован и предусматривает аминокислотную последовательность
 QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGFSITGGYWWTWIRQHHPGKGLEWIGYIFSSGNT
 NYNPSIKSLVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAYGKLGFDYWGQGTLVTVSS
 S (SEQ ID NO:49, VH-GBM02).

В некоторых вариантах осуществления V_H -домен scFv, связывающего CD83, был гуманизирован и предусматривает аминокислотную последовательность
 QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGFSITGGYWWTWIRQPPGKGLEWIGYIFSSGNTN
 YNPSIKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAYGKLGFDYWGQGTLVTVSS
 (SEQ ID NO:50, VH-GBM03).

В некоторых вариантах осуществления V_H -домен scFv, связывающего CD83, был гуманизирован и предусматривает аминокислотную последовательность
 QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGFSITGGYWWTWIRQPPGKGLEWIGYIFSSGNTN
 YNPSIKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAYGKLGFDYWGQGTLVTVSS
 (SEQ ID NO:51, VH-GBM04).

В некоторых вариантах осуществления V_H -домен scFv, связывающего CD83, был гуманизирован и предусматривает аминокислотную последовательность
 QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSITGGYWWTWIRQPPGKGLEWIGYIFSSGNTN
 YNPSIKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTARYYCARAYGKLGFDYWGQGTLVTVSS
 (SEQ ID NO:52, VH-GBM05).

В некоторых вариантах осуществления V_H -домен scFv, связывающего CD83, был гуманизирован и предусматривает аминокислотную последовательность
 QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSITGGYWWTWIRQPPGKGLEWIGYIFSSGNTN
 YNPSIKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEGDTARYYCARAYGKLGFDYWGQGTLVTVSS
 (SEQ ID NO:53, VH-GBM06).

В некоторых вариантах осуществления V_L -домен scFv, связывающего CD83, был гуманизирован и предусматривает аминокислотную последовательность
 QLVLTQSPSASASLGASVKLTCTLSSQHSTYTIGWHQQPEKGPRYLMKVNDSGSHSKG
 DGIPDRFSGSSSGAERYLTISLQSEDEADYYCGSSDSSGYVFGSGTKVTVL (SEQ ID
 NO:54, VL-GBM01).

В некоторых вариантах осуществления V_L -домен scFv, связывающего CD83, был

гуманизирован и предусматривает аминокислотную последовательность LPVLTQPPSASALLGASIKLTCTLSSQHSTYTIGWYQQRPGRSPQYIMKVNSDGSLSKGD GIPDRFMGSSSGADRYLTFSNLQSDDEAEYHCGSSDSSGYVFGSGTKVTVL (SEQ ID NO:55, VL-GBM02).

Тяжелая и легкая цепи предпочтительно разделены посредством линкера. Подходящие линкеры для scFv-антител известны в уровне техники. В некоторых вариантах осуществления линкер предусматривает аминокислотную последовательность GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:56).

В некоторых вариантах осуществления scFv, связывающий CD83, предусматривает аминокислотную последовательность

QPVLTQSPSASASLGNSVKITCTLSSQHSTYTIGWYQQHPDKAPKYVMYVNSDG SHSKGDGIPDRFSGSSSGAHRYSISNIQPEDEADYFCGSSDSSGYVFGSGTQLTVLRAAA SGGGGSGGGGSGGGGSQPVLTQSPSASASLGNSVKITCTLSSQHSTYTIGWYQQHPDK APKYVMYVNSDGSLSKGDGIPDRFSGSSSGAHRYSISNIQPEDEADYFCGSSDSSGYVF GSGTQLTVLRAAA (SEQ ID NO:57).

В некоторых вариантах осуществления scFv, связывающий CD83, предусматривает аминокислотную последовательность

QVQLKESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGFSITGGYWWTWIRQFPQKLEWMGYIF SSGNTNYPNPSIKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEGDTARYYCARAYGKLGFDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLKESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGFSITGGYWWT WIRQFPQKLEWMGYIFSSGNTNYPNPSIKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEGDTARYY CARAYGKLGFDYWGQGLVTV (SEQ ID NO:58).

В некоторых вариантах осуществления scFv, связывающий CD83, предусматривает аминокислотную последовательность

QVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVSGFSITGGYWWTWIRQPPGKLEWIGYIFSSGNTN YNPSIKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAYGKLGFDYWGQGLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSQVLTQSPSASASLGASVKLTCTLSSQHSTYTIGWHQQPEKGP RYLMKVNSDGSLSKGDGIPDRFSGSSSGAERYLTISLQSEDEADYFCGSSDSSGYVFGS GTKVTVL (SEQ ID NO:59).

В некоторых вариантах осуществления scFv, связывающий CD83, предусматривает аминокислотную последовательность

QVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVSGFSITGGYWWTWIRQHHPGKLEWIGYIFSSGNT NYPNPSIKSLVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAYGKLGFDYWGQGLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSQVLTQSPSASASLGASVKLTCTLSSQHSTYTIGWHQQPEKG PRYLMKVNSDGSLSKGDGIPDRFSGSSSGAERYLTISLQSEDEADYFCGSSDSSGYVFG SGTAVTVL (SEQ ID NO:60).

В некоторых вариантах осуществления scFv, связывающий CD83, предусматривает аминокислотную последовательность

QVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVSGFSITGGYWWTWIRQPPGKLEWIGYIFSSGNTN YNPSIKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAYGKLGFDYWGQGLVTVSS

GGGSGGGSGGGSQLVLTQSPSASASLGASVKLTCTLSSQHSTYTIGWHQQPEKGP
RYLMKVNSDGS SHSKGDGIPDRFSGSSSGAERYLTISLQSEDEADY YCGSSDSSGYVFGS
GTKVTVL (SEQ ID NO:61).

В некоторых вариантах осуществления scFv, связывающий CD83, предусматривает
аминокислотную последовательность
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSITGGYWWTWIRQPPGKGLEWIGYIFSSGNTN
YNPSIKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAYGKLGFDYWGQGLTVTVSS
GGGSGGGSGGGSQLVLTQSPSASASLGASVKLTCTLSSQHSTYTIGWHQQPEKGP
RYLMKVNSDGS SHSKGDGIPDRFSGSSSGAERYLTISLQSEDEADY YCGSSDSSGYVFGS
GTKVTVL (SEQ ID NO:62).

В некоторых вариантах осуществления scFv, связывающий CD83, предусматривает
аминокислотную последовательность
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSITGGYWWTWIRQPPGKGLEWIGYIFSSGNTN
YNPSIKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTARYYCARAYGKLGFDYWGQGLTVTVSS
GGGSGGGSGGGSQLVLTQSPSASASLGASVKLTCTLSSQHSTYTIGWHQQPEKGP
RYLMKVNSDGS SHSKGDGIPDRFSGSSSGAERYLTISLQSEDEADY YCGSSDSSGYVFGS
GTKVTVL (SEQ ID NO:63).

В некоторых вариантах осуществления scFv, связывающий CD83, предусматривает
аминокислотную последовательность
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSITGGYWWTWIRQPPGKGLEWIGYIFSSGNTN
YNPSIKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEGDTARYYCARAYGKLGFDYWGQGLTVTVSS
GGGSGGGSGGGSQLVLTQSPSASASLGASVKLTCTLSSQHSTYTIGWHQQPEKGP
RYLMKVNSDGS SHSKGDGIPDRFSGSSSGAERYLTISLQSEDEADY YCGSSDSSGYVFGS
GTKVTVL (SEQ ID NO:64).

В некоторых вариантах осуществления scFv, связывающий CD83, предусматривает
аминокислотную последовательность
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSITGGYWWTWIRQPPGKGLEWIGYIFSSGNTN
YNPSIKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAYGKLGFDYWGQGLTVTVSS
GGGSGGGSGGGSLPVLTPPSASALLGASIKLTCTLSSQHSTYTIGWYQQRPRGRSPQ
YIMKVNSDGS SHSKGDGIPDRFMGSSSGADRYLTFSNLQSDDEAEYHCGSSDSSGYVFGS
GTKVTVL (SEQ ID NO:65).

В некоторых вариантах осуществления scFv, связывающий CD83, предусматривает
аминокислотную последовательность
QVQLQESGPGLVKPSQTLTCTVSGFSITGGYWWTWIRQHHPGKGLEWIGYIFSSGNT
NYPNPSIKSLVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAYGKLGFDYWGQGLTVTVSS
SGGGSGGGSGGGSLPVLTPPSASALLGASIKLTCTLSSQHSTYTIGWYQQRPRGRSP
QYIMKVNSDGS SHSKGDGIPDRFMGSSSGADRYLTFSNLQSDDEAEYHCGSSDSSGYVFG
SGTKVTVL (SEQ ID NO:66).

В некоторых вариантах осуществления scFv, связывающий CD83, предусматривает
аминокислотную последовательность

QVQLQESGPGGLVKPSQTLSTCTVSGFSITGGYWWTWIRQPPGKGLEWIGYIFSSGNTN
 YNPSIKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAYGKLGFDYWGQGTLVTVSS
 GGGGSGGGGSGGGGSLPVLTPPPASALLGASIKLTCTLSSQHSTYTIGWYQQRPRSPQ
 YIMKVNSDGSLSKGDGIPDRFMGSSSGADRYLTFSNLQSDDEAEYHCGSSDSSGYVFGS
 GTKVTVL (SEQ ID NO:67).

В некоторых вариантах осуществления scFv, связывающий CD83, предусматривает
 аминокислотную последовательность

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGFSITGGYWWTWIRQPPGKGLEWIGYIFSSGNTN
 YNPSIKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAYGKLGFDYWGQGTLVTVSS
 GGGGSGGGGSGGGGSLPVLTPPPASALLGASIKLTCTLSSQHSTYTIGWYQQRPRSPQ
 YIMKVNSDGSLSKGDGIPDRFMGSSSGADRYLTFSNLQSDDEAEYHCGSSDSSGYVFGS
 GTKVTVL (SEQ ID NO:68).

В некоторых вариантах осуществления scFv, связывающий CD83, предусматривает
 аминокислотную последовательность

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGFSITGGYWWTWIRQPPGKGLEWIGYIFSSGNTN
 YNPSIKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTARYYCARAYGKLGFDYWGQGTLVTVSS
 GGGGSGGGGSGGGGSLPVLTPPPASALLGASIKLTCTLSSQHSTYTIGWYQQRPRSPQ
 YIMKVNSDGSLSKGDGIPDRFMGSSSGADRYLTFSNLQSDDEAEYHCGSSDSSGYVFGS
 GTKVTVL (SEQ ID NO:69).

В некоторых вариантах осуществления scFv, связывающий CD83, предусматривает
 аминокислотную последовательность

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGFSITGGYWWTWIRQPPGKGLEWIGYIFSSGNTN
 YNPSIKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEGDTARYYCARAYGKLGFDYWGQGTLVTVSS
 GGGGSGGGGSGGGGSLPVLTPPPASALLGASIKLTCTLSSQHSTYTIGWYQQRPRSPQ
 YIMKVNSDGSLSKGDGIPDRFMGSSSGADRYLTFSNLQSDDEAEYHCGSSDSSGYVFGS
 GTKVTVL (SEQ ID NO:70).

В некоторых вариантах осуществления scFv, связывающий CD83, предусматривает
 аминокислотную последовательность

QVQLKESGPGGLVKPSQSLSLTCSVTGFSITGGYWWTWIRQFPQKLEWMGYIFSSGNT
 NYNPSIKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEGDTARYYCARAYGKLGFDYWGQGTLVTV
 SSGGGGSGGGGSGGGGSPVLTQSPSASASLGNSVKITCTLSSQHSTYTIGWYQQHPDK
 APKYVMYVNSDGSLSKGDGIPDRFSGSSSGAHRYSISNIQPEDEADYFCGSSDSSGYVF
 GSGTQLTVL (SEQ ID NO:71).

Как и в случае других CAR, раскрытые полипептиды также могут содержать трансмембранный домен и эндодомен, способный активировать иммунную эффекторную клетку. Например, эндодомен может содержать сигнальный домен и одну или несколько костимуляторных сигнальных областей.

В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен представляет собой сигнальный домен дзета-цепи CD3 (CD3ζ). В некоторых вариантах осуществления костимуляторная сигнальная область предусматривает

цитоплазматический домен CD28, 4-1BB или их комбинацию. В некоторых случаях костимуляторная сигнальная область содержит 1, 2, 3 или 4 цитоплазматических домена для одной или нескольких внутриклеточных сигнальных и/или костимуляторных молекул. В некоторых вариантах осуществления костимуляторная сигнальная область содержит одну или несколько мутаций в цитоплазматических доменах CD28 и/или 4-1BB, которые усиливают передачу сигнала.

В некоторых вариантах осуществления полипептид CAR содержит неполный эндодомен. Например, полипептид CAR может содержать только внутриклеточный сигнальный домен или костимуляторный домен, но не оба из них одновременно. В этих вариантах осуществления иммунная эффекторная клетка не активируется, пока она и второй полипептид CAR (или эндогенный T-клеточный рецептор), который содержит отсутствующий домен, не свяжут свои соответствующие антигены. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления полипептид CAR содержит сигнальный домен дзета-цепи CD3 (CD3 ζ), но не содержит костимуляторную сигнальную область (CSR). В других вариантах осуществления полипептид CAR содержит цитоплазматический домен CD28, 4-1BB или их комбинацию, но не содержит сигнальный домен (SD) дзета-цепи CD3 (CD3 ζ).

Также раскрыты последовательности выделенных нуклеиновых кислот, кодирующие раскрытые полипептиды CAR, векторы, содержащие эти выделенные нуклеиновые кислоты, и клетки, содержащие эти векторы. Например, клетка может являться иммунной эффекторной клеткой, выбранной из группы, состоящей из альфа-бета-T-клеток, гамма-дельта-T-клетки, естественных клеток-киллеров (NK), естественной киллерной T-клетки (NKT), B-клетки, врожденной лимфоидной клетки (ILC), цитокин-индуцированной клетки-киллера (CIK), цитотоксического T-лимфоцита (CTL), лимфокин-активированной клетки-киллера (LAK) и регуляторной T-клетки.

В некоторых вариантах осуществления клетка подавляет аллореактивные донорские клетки, такие как T-клетки, при связывании антигенсвязывающего домена CAR с CD83.

Также раскрыт способ предупреждения GVHD у субъекта, который предусматривает введение субъекту эффективного количества иммунной эффекторной клетки, генетически модифицированной раскрытым CD83-специфическим CAR. В некоторых вариантах осуществления субъект является реципиентом в ходе процедуры трансплантации ткани. В некоторых вариантах осуществления процедура трансплантации ткани предусматривает процедуры трансплантации костного мозга. В некоторых вариантах осуществления процедура трансплантации ткани предусматривает трансплантат солидного органа, в том числе без ограничения лицевой трансплантат, трансплантат брюшной стенки, трансплантат конечности, трансплантат верхней конечности, васкуляризированный композитный аллотрансплантат или трансплантат цельной ткани. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеются аутоиммунные заболевания, сепсис, ревматологические заболевания, диабет и/или астма. Также раскрыт способ лечения аутоиммунной реакции у субъекта, который предусматривает введение

субъекту эффективного количества иммунной эффекторной клетки, генетически модифицированной раскрытым CD83-специфическим CAR. Также раскрыт способ предупреждения отторжения аллотрансплантатов солидных органов и имеющих в наличии CAR-T-клеток у субъекта, который предусматривает введение субъекту эффективного количества иммунной эффекторной клетки, генетически модифицированной раскрытым CD83-специфическим CAR.

Подробности одного или нескольких вариантов осуществления настоящего изобретения изложены в прилагаемых графических материалах и в описании ниже. Другие признаки, предметы и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из описания и графических материалов, а также из формулы изобретения.

ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1 показана схема специфической в отношении CD83 человека CAR-конструкции согласно одному варианту осуществления, раскрытому в данном документе. За одноцепочечным переменным фрагментом, связывающим CD83, следует шарнирный и трансмембранный домен CD8, а также костимуляторный домен 41BB и домен активации CD3 ζ . CAR является меченым флуоресцентным репортером на 3'-конце. Репортерный ген CAR встраивают в ретровирусный вектор SFG.

На фиг. 2A - 2E показана характеристика T-клетки с CAR, специфической в отношении CD83 человека. На фиг. 2A представлен столбчатый график, демонстрирующий количество (среднее \pm SEM) T-клеток, экспрессирующих репортер eGFP после получения, среди ложно-трансдуцированных T-клеток (eGFP-отрицательных) или T-клеток с CAR, специфической в отношении CD83 (eGFP-положительных). На фиг. 2B представлен столбчатый график, демонстрирующий относительный уровень (среднее \pm SEM) экспрессии CD4 или CD8 среди ложно-трансдуцированных T-клеток или T-клеток с CAR, специфической в отношении CD83 человека, при этом использовали тест Сидака. На фиг. 2C показано количество IFN γ , высвобождаемое ложно-трансдуцированными T-клетками или T-клетками с CAR, специфической в отношении CD83, после стимуляции с помощью CD83+ DC. На фиг. 2D показана цитотоксичность T-клеток с CAR, специфической в отношении CD83 человека, или ложно-трансдуцированных T-клеток, совместно культивируемых с CD83+ DC, измеренная посредством системы анализа клеток в режиме реального времени. Данные представлены как средний нормализованный клеточный индекс с течением времени для дублированных лунок. Нормализованный клеточный индекс рассчитывают как величину клеточного индекса в заданный момент времени, деленную на величину клеточного индекса в нормализованный момент времени, который представляет собой день 1 после добавления T-клеток. Показан 1 иллюстративный эксперимент из 2, при этом использовали тест Даннета. На фиг. 2E показано абсолютное количество T-клеток для T-клеток с CAR, специфической в отношении CD83 человека, или ложно-трансдуцированных T-клеток, стимулированных с помощью CD83+ DC, которое рассчитывали еженедельно на протяжении периода 14 дней. Показан 1 иллюстративный эксперимент из 2, при этом использовали тест Сидака.

P=0,001-0,01, *P=0,0001-0,001 и ****P < 0,0001.

На фиг. 3 показано, что человеческие Т-клетки с химерным антигенным рецептором CD83 снижают аллореактивность. Человеческие Т-клетки культивировали с аллогенными, созревшими под действием цитокинов, полученными из моноцитов дендритными клетками (moDC) при соотношении DC:Т-клетки 1:30 (т. е. 100000 Т-клеток и 3333 moDC). Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83 (аутологичные культивируемым Т-клеткам), добавляли в определенных соотношениях к moDC (от 3:1 до 1:10, при этом наименьшее количество добавляемых Т-клеток с CAR составляло 333 клетки). Пролиферацию Т-клеток измеряли по экспрессии Ki-67 в день +5. Т-клетки с CAR гейтировали по их экспрессии GFP. Контроли включали только Т-клетки (т. е. без пролиферации), ложно-трансдуцированные Т-клетки и Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD19. Эти ложно-трансдуцированные Т-клетки не экспрессировали химерный антигенный рецептор, но их обрабатывали таким же образом, как и трансдуцированные специфические в отношении CD83 клетки. В Т-клетке с CAR, специфическим в отношении CD19, применяли домен костимуляции 41BB, и ее нацеливали на нерелевантный антиген в этой системе. Показан 1 из 2 иллюстративных экспериментов.

На фиг. 4A - 4D показано, что CD83 избирательно экспрессируется на человеческих активированных обычных CD4+ Т-клетках (Tcon) по сравнению с регуляторными Т-клетками (Treg). Человеческие Т-клетки стимулировали аллогенными moDC (при соотношении DC:Т-клеток 1:30) или гранулами с CD3/CD28 (при соотношении гранул:Т-клеток 1:30). Экспрессию CD83 на активированных Tcon (CD4+, CD127+, CD25+) или Treg (CD4+, CD127-, CD25+, Foxp3+) измеряли на исходном уровне, через 4 часа, 8 часов, 24 часа и 48 часов после стимуляции. На фиг. 4A и 4B представлены иллюстративные контурные графики, показывающие экспрессию CD83 среди Tcon (фиг. 4A) и Treg (фиг. 4B) в различные моменты времени после стимуляции. Показан 1 иллюстративный эксперимент из 3. На фиг. 4C и 4D показаны столбчатые графики, демонстрирующие количество CD83+ Tconv или Treg (среднее \pm SEM) после стимуляции аллогенными DC (фиг. 4C) или гранулой с CD3/CD28 (фиг. 4D). n=5 независимых экспериментов, при этом использовали тест Сидака. *P < 0,05, **P=0,001-0,01, ***P=0,0001-0,001 и ****P < 0,0001.

На фиг. 5A и 5B показано, что Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83 человека, предупреждают ксеногенную GVHD. Мыши NSG получали 25×10^6 человеческих РВМС, и их инокулировали низкой (1×10^6) или высокой дозой (10×10^6) Т-клеток с CAR, специфическим в отношении CD83, или ложно-трансдуцированных Т-клеток. Клетки с CAR являлись аутологичными по отношению к донору РВМС. Дополнительная контрольная группа мышей получала только РВМС. На фиг. 5A и 5B представлены выживаемость (фиг. 5A) и (B) клинические показатели GVHD (фиг. 5B). Клинические показатели включают в себя совокупную оценку активности, состояния шерсти и кожи, потери веса и принимаемой позы. Данные объединены из 3 независимых экспериментов, предусматривающих до 9 мышей на экспериментальную группу.

Логарифмический ранговый критерий. **P=0,001-0,01.

На фиг 6А - 6D показано, что Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83, существенно снижают повреждение целевого органа при GVHD, обусловленной человеческими Т-клетками. Мышам NSG трансплантировали 25×10^6 человеческих РВМС плюс 1×10^6 Т-клеток с CAR, специфическим в отношении CD83, или ложно-трансдуцированных Т-клеток. Контрольные группы состояли из мышей, которые не получали РВМС (отрицательный контроль), и мышей, которые получали РВМС без модифицированных Т-клеток (вторичный положительный контроль). Мышей-реципиентов гуманно умерщвляли в день +21, а тяжесть GVHD в ткани оценивал эксперт-патолог в слепом режиме. Показатели патологии для ксеногенной GVHD (фиг. 6А, 6С) и иллюстративные изображения Н&Е (фиг. 6В, 6D) показаны для легкого (фиг. 6А, 6В) и печени реципиента (фиг. 6С, 6D). Данные объединены из 2 независимых экспериментов, предусматривающих до 6 мышей на экспериментальную группу. Тест Даннета. **P=0,001-0,01 и ***P=0,0001-0,001.

На фиг. 7 показано, что Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83 человека, снижают размножение донорских клеток *in vivo*. Мышам NSG трансплантировали 25×10^6 человеческих РВМС плюс 1×10^6 Т-клеток с CAR, специфическим в отношении CD83, или ложно-трансдуцированных Т-клеток. Контрольные группы состояли из мышей, которые не получали РВМС (отрицательный контроль), и мышей, которые получали РВМС без модифицированных Т-клеток (вторичный положительный контроль). Мышей-реципиентов гуманно умерщвляли в день +21, и их селезенки удаляли для грубой оценки и исследований посредством проточной цитометрии. На иллюстративном изображении показано, что мыши, получавшие РВМС и Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83, демонстрируют уменьшенный размер селезенки, что подтверждает подавление размножения донорских Т-клеток *in vivo*. 1 иллюстративный эксперимент из 2, предусматривающих до 6 мышей на экспериментальную группу.

На фиг. 8А - 8Е показано, что человеческая Т-клетка с CAR, специфическим в отношении CD83, существенно снижает количество циркулирующих в крови зрелых CD83+ DC *in vivo*. Мыши NSG получали 25×10^6 человеческих РВМС плюс 1×10^6 Т-клеток с CAR, специфическим в отношении CD83, или ложно-трансдуцированных Т-клеток. На фиг. 8А представлены иллюстративные контурные графики, показывающие частоту встречаемости человеческих CD83+, CD1c+ DC в селезенках мышей в день +21. На фиг. 8В представлен столбчатый график, демонстрирующий абсолютное количество (среднее \pm SEM) человеческих CD83+, CD1c+ DC в селезенках мышей в день +21, при этом использовали тест Даннета. На фиг. 8С представлены иллюстративные контурные графики, показывающие процент МНС класса II+, CD1c+ DC в селезенках реципиентов в день +21. На фиг. 8D представлен столбчатый график, демонстрирующий абсолютное количество (среднее \pm SEM) этих клеток, при этом использовали тест Даннета. На фиг. 8Е представлены иллюстративные контурные графики, показывающие количество eGFP+ Т-

клеток с CAR, специфическим в отношении CD83 человека, у инокулированных мышей в день +21 по сравнению с мышами, которые получали ложно-трансдуцированные Т-клетки. Данные объединены из 2 независимых экспериментов, предусматривающих до 6 мышей на экспериментальную группу. **P=0,001-0,01.

На фиг. 9А - 9I показано, что Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83 человека, существенно снижают количество патогенных Th1-клеток и повышают соотношение Treg:Tconv. Мыши NSG получали 25×10^6 человеческих PBMC плюс 1×10^6 Т-клеток с CAR, специфическим в отношении CD83, или ложно-трансдуцированных Т-клеток, как описано. В день +21 мышей гуманно умерщвляли, и количество донорских человеческих Т-клеток подсчитывали и характеризовали. На фиг. 9А представлены иллюстративные контурные графики, показывающие частоту встречаемости человеческих CD4+ Т-клеток в селезенках реципиентов. На фиг. 9В и 9С представлены столбчатые графики, демонстрирующий абсолютные количества (среднее \pm SEM) CD4+ (фиг. 9В) и CD8+ (фиг. 9С) Т-клеток в селезенках мышей в день +21, при этом использовали тест Даннета. На фиг. 9D представлены контурные графики, показывающие процент CD4+, CD127-, CD25+, Foxp3+ Treg в селезенках мышей в день +21. На фиг. 9Е и 9F представлены столбчатые графики, демонстрирующие количество (среднее \pm SEM) Treg (фиг. 9Е) и Treg:CD4+, CD25+ аллореактивных Tconv (фиг. 9F) в день +21 у мышей-реципиентов, при этом использовали тест Даннета. На фиг. 9G представлены столбчатые графики, демонстрирующие частоту встречаемости CD4+, IFN γ + Th1-клеток и CD4+, IL-4+ Th2-клеток в селезенках мышей в день +21. На фиг. 9H и 9I представлены столбчатые графики, демонстрирующий абсолютные количества (среднее \pm SEM) Th1- (фиг. 9H) и Th2- (фиг. 9I) клеток в селезенках реципиентов, при этом использовали тест Даннета. Данные объединены из 2 независимых экспериментов, предусматривающих до 6 мышей на экспериментальную группу. *P < 0,05, **P=0,001-0,01.

Фигура 10: Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83 человека, обеспечивают CTL-опосредованный противоопухолевый иммунитет. Мыши NSG получали 25×10^6 человеческих PBMC плюс 1×10^6 Т-клеток с CAR, специфическим в отношении CD83, или ложно-трансдуцированных Т-клеток, как описано. А) в день +21 подсчитывали количество донорских человеческих CD8+ Т-клеток, при этом использовали тест Даннета. Данные объединены из 2 независимых экспериментов, предусматривающих до 6 мышей на экспериментальную группу. В) Мышам NSG трансплантировали 30×10^6 человеческих PBMC плюс 1×10^6 Т-клеток с CAR, специфическим в отношении CD83, или ложно-трансдуцированных Т-клеток. Инокулом подвергнутых облучению клеток K562 (10^7) вводили в дни 0 и +7. Мышей гуманно умерщвляли в день +12, и человеческие CD8-Т-клетки выделяли в очищенном виде из селезенки реципиентов. Очищенные человеческие CD8-Т-клетки совместно культивировали со свежими клетками K562 при соотношении Е/Т 10:1, и уничтожение целевых клеток отслеживали с использованием системы xCELLigence RTCA, при этом использовали тест Даннета. Показан 1 иллюстративный эксперимент из 2. *P < 0,05,

P=0,0001-0,001 и *P < 0,0001.

На фиг. 11A и 11B показана экспрессия CD83 среди человеческих CD8⁺ Т-клеток после стимуляции аллогенными дендритными клетками (фиг. 11A) или гранулами с CD3/CD28 (фиг. 11B).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В данном документе раскрыты химерные антигенные рецепторы (CAR), которые нацелены на CD83 на антиген-презентирующих клетках. Также раскрыты иммунные эффекторный клетки, такие как Т-клетки или естественные клетки-киллеры (NK), которые сконструированы с обеспечением экспрессии таких CAR. Т-клетки с CAR, экспрессирующие такие CAR, могут подавлять аллореактивные донорские клетки, такие как Т-клетки. Соответственно, также раскрыты способы предупреждения GVHD у субъекта, которые предусматривают адоптивный перенос раскрытых иммунных эффекторных клеток, сконструированных с обеспечением экспрессии раскрытых CD83-специфических CAR.

CD83-специфические химерные антигенные рецепторы (CAR)

CAR, как правило, содержат антигенраспознающий домен из одноцепочечных переменных фрагментов (scFv) моноклонального антитела (mAb) с мотивами, обеспечивающими трансмембранную передачу сигнала, вовлеченными в активацию лимфоцитов (Sadelain M, et al. Nat Rev Cancer 2003 3:35-45). В данном документе раскрыт CD83-специфический химерный антигенный рецептор (CAR), который может являться таковым, который может быть экспрессирован в иммунных эффекторных клетках для подавления аллореактивных донорских клеток.

Раскрытый CAR, как правило, состоит из трех доменов: эктодомена, трансмембранного домена и эндодомена. Эктодомен содержит CD83-связывающую область и отвечает за распознавание антигена. Также он необязательно содержит сигнальный пептид (SP), с тем чтобы CAR мог подвергаться гликозилированию и заякориванию в клеточной мембране эффекторной иммунной клетки. Трансмембранный домен (TD), как следует из его названия, соединяет эктодомен с эндодоменом и находится внутри клеточной мембраны при экспрессии клеткой. Эндодомен представляет собой рабочий конец CAR, который передает сигнал активации иммунной эффекторной клетке после распознавания антигена. Например, эндодомен может содержать внутриклеточный сигнальный домен (ISD) и необязательно костимуляторную сигнальную область (CSR).

“Сигнальный домен (SD)”, как правило, содержит иммунорецепторные тирозиновые активирующие мотивы (ITAM), которые активируют каскад передачи сигнала при фосфорилировании ITAM. Термин “костимуляторная сигнальная область (CSR)” относится к внутриклеточным сигнальным доменам из костимуляторных белковых рецепторов, таких как CD28, 41BB и ICOS, которые способны усиливать активацию Т-клеток посредством рецепторов Т-клеток.

В некоторых вариантах осуществления эндодомен содержит SD или CSR, но не оба из них одновременно. В этих вариантах осуществления иммунная эффекторная клетка,

содержащая раскрытый CAR, активируется только в том случае, если другой CAR (или T-клеточный рецептор), содержащий отсутствующий домен, также связывает его соответствующий антиген.

В некоторых вариантах осуществления раскрытый CAR определен формулой:

SP-CD83-HG-TM-CSR-SD или

SP-CD83-HG-TM-SD-CSR;

где “SP” представляет собой необязательный сигнальный пептид, при этом “CD83” представляет собой CD83-связывающую область, при этом “HG” представляет собой необязательный шарнирный домен, при этом “TM” представляет собой трансмембранный домен, при этом “CSR” представляет собой одну или несколько костимуляторных сигнальных областей, при этом “SD” представляет собой сигнальный домен, и при этом “-” представляет собой пептидную связь или линкер.

Дополнительные CAR-конструкции описываются, например, в Fresnak AD, et al. Engineered T cells: the promise and challenges of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2016 Aug 23;16(9):566-81, которая включена посредством ссылки в полном своем объеме для сведений о таких моделях на основе CAR.

Например, CAR может представлять собой TRUCK, универсальный CAR, самоуправляемый CAR, защищенный CAR, саморазрушаемый CAR, условный CAR, меченый CAR, TenCAR, двойной CAR или sCAR.

T-клетки с CAR, сконструированные с обеспечением устойчивости к иммуносупрессии (защищенные CAR), могут быть генетически модифицированы таким образом, чтобы они больше не экспрессировали различные молекулы иммунных контрольных точек (например, ассоциированный с цитотоксическим T-лимфоцитом антиген 4 (CTLA4) или белок запрограммированной гибели клеток 1 (PD1)), имели рецептор переключения иммунной контрольной точки или могут быть введены совместно с моноклональным антителом, которое блокирует передачу сигнала иммунной контрольной точки.

Саморазрушаемый CAR может быть сконструирован с использованием РНК, доставляемой посредством электропорации, кодирующей CAR. В качестве альтернативы индуцируемый апоптоз T-клетки может быть достигнут на основе связывания ганцикловира с тимидинкиназой в генномодифицированных лимфоцитах или недавно описанной системы активации человеческой каспазы 9 с помощью низкомолекулярного димеризатора.

T-клетка с условным CAR по умолчанию является неотвечающей или ‘выключенной’ до тех пор, пока не будет добавлена малая молекула, чтобы замкнуть цепь с обеспечением полной передачи как сигнала 1, так и сигнала 2, тем самым обеспечивая активацию T-клетки с CAR. В качестве альтернативы T-клетки могут быть сконструированы с обеспечением экспрессии адаптор-специфического рецептора с

аффинностью к впоследствии вводимым вторичным антителам, направленным на целевой антиген.

T-клетка с тандемным CAR (TanCAR) экспрессирует один CAR, состоящий из двух связанных одноцепочечных варибельных фрагментов (scFv), которые имеют разные аффинности, слитых с внутриклеточным(-ми) костимуляторным(-ми) доменом(-ами) и доменом CD3 ζ . Активация T-клеток с TanCAR достигается только в том случае, когда целевые клетки коэкспрессируют обе мишени.

T-клетка с двойным CAR экспрессирует два отдельных CAR, связывающих разные лиганды-мишени; при этом один CAR предусматривает только домен CD3 ζ , а другой CAR предусматривает только костимуляторный(-е) домен(-ы). Активация T-клеток с двойным CAR требует коэкспрессии обеих мишеней.

Безопасный CAR (sCAR) состоит из внеклеточного scFv, слитого с внутриклеточным ингибиторным доменом. T-клетки с sCAR, коэкспрессирующие стандартный CAR, активируются только при встрече с клетками-мишенями, которые обладают мишенью для стандартного CAR, но не имеют мишени для sCAR.

Антигенраспознающий домен раскрытого CAR обычно представляет собой scFv. Однако существует много альтернатив. Описан антигенраспознающий домен из одиночных цепей альфа и бета нативного T-клеточного рецептора (TCR), а также простые эктодомены (например, эктодомен CD4 для распознавания HIV-инфицированных клеток) и более экзотические распознающие компоненты, такие как связанный цитокин (который приводит к распознаванию клеток, несущих цитокиновый рецептор). Фактически, почти все, что связывает данную мишень с высокой аффинностью, можно использовать в качестве распознающей антиген области.

Эндодомен представляет собой рабочий конец CAR, который после распознавания антигена передает сигнал иммунной эффекторной клетке, активируя по меньшей мере одну из нормальных эффекторных функций иммунной эффекторной клетки. Эффекторной функцией T-клетки, например, может быть цитолитическая активность или хелперная активность, в том числе секреция цитокинов. Соответственно, эндодомен может содержать “внутриклеточный сигнальный домен” T-клеточного рецептора (TCR) и необязательных корецепторов. Хотя обычно может использоваться весь внутриклеточный сигнальный домен, во многих случаях нет необходимости использовать всю цепь. В тех случаях, в которых используется усеченная часть внутриклеточного сигнального домена, такая усеченная часть может использоваться вместо интактной цепи при условии, что она обеспечивает передачу сигнала для осуществления эффекторной функции.

Цитоплазматические сигнальные последовательности, которые регулируют первичную активацию комплекса TCR, которые действуют стимулирующим образом, могут содержать сигнальные мотивы, которые известны как иммунорецепторные тирозиновые активирующие мотивы (ITAM). Примеры ITAM-содержащих цитоплазматических сигнальных последовательностей, включают последовательности, полученные из CD8, CD3 ζ , CD3 δ , CD3 γ , CD3 ϵ , CD32 (Fc-гамма RIIa), DAP10, DAP12,

CD79a, CD79b, Fc γ RI γ , Fc γ RIII γ , Fc ϵ RI β (FCER1B) и Fc ϵ RI γ (FCER1G).

В конкретных вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен получен из дзета-цепи CD3 (CD3 ζ) (дзета-цепи TCR, № доступа в GenBank BAG36664.1). Дзета-цепь (CD3 ζ) гликопротеина T-клеточной поверхности CD3, также известная как дзета-цепь T-клеточного рецептора T3 или CD247 (кластер дифференцировки 247), представляет собой белок, который у людей кодируется геном CD247.

CAR первого поколения обычно содержали внутриклеточный домен из цепи CD3 ζ , который является первичным передатчиком сигналов от эндогенных TCR. CAR второго поколения предусматривают добавление внутриклеточных сигнальных доменов из различных костимуляторных белковых рецепторов (например, CD28, 41BB, ICOS) к эндодомену CAR для обеспечения поступления дополнительных сигналов в T-клетку. Более поздние CAR третьего поколения объединяют несколько сигнальных доменов для дополнительного повышения эффективности. T-клетки, к которым были привиты данные CAR, продемонстрировали улучшенные показатели размножения, активации, устойчивости и эффективности в отношении устранения опухоли независимо от взаимодействия костимуляторного рецептора с лигандом (Imai C, et al. *Leukemia* 2004 18:676-84; Maher J, et al. *Nat Biotechnol* 2002 20:70-5).

Например, эндодомен CAR можно конструировать таким образом, чтобы он содержал сигнальный домен CD3 ζ сам по себе или в сочетании с любым(-и) другим(-и) желаемым(-и) цитоплазматическим(-и) доменом(-ами), применимым(-и) в контексте CAR по настоящему изобретению. Например, цитоплазматический домен CAR может содержать часть цепи CD3 ζ и костимуляторную сигнальную область. Костимуляторная сигнальная область относится к части CAR, содержащей внутриклеточный домен костимуляторной молекулы. Костимуляторная молекула представляет собой молекулу клеточной поверхности, отличную от антигенного рецептора или его лигандов, которая необходима для эффективного ответа лимфоцитов на антиген. Примеры таких молекул включают CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, ICOS, ассоциированный с функцией лимфоцитов антиген-1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3 и лиганд, который специфически связывается с CD123, CD8, CD4, b2c, CD80, CD86, DAP10, DAP12, MyD88, BTNL3 и NKG2D. Таким образом, хотя CAR главным образом проиллюстрирован с помощью CD28 в качестве костимуляторного сигнального элемента, другие костимуляторные элементы можно использовать отдельно или в комбинации с другими костимуляторными сигнальными элементами.

В некоторых вариантах осуществления CAR содержит последовательность шарнирной области. Последовательность шарнирной области представляет собой короткую последовательность аминокислот, которая способствует гибкости антитела (см., например, Woof et al., *Nat. Rev. Immunol.*, 4(2): 89-99 (2004)). Последовательность шарнирной области может быть расположена между антигенраспознающим фрагментом (например, scFv, связывающим CD83) и трансмембранным доменом. Последовательность шарнирной области может являться любой подходящей последовательностью,

происходящей или полученной из любой подходящей молекулы. В некоторых вариантах осуществления, например, последовательность шарнирной области происходит из молекулы CD8a или молекулы CD28.

Трансмембранный домен может происходить либо из природного, либо из синтетического источника. Если источник является природным, домен может происходить из любого связанного с мембраной или трансмембранного белка. Например, трансмембранная область может происходить из (т. е. содержать по меньшей мере трансмембранную(-ые) область(-и)) альфа-, бета- или дзета-цепи Т-клеточного рецептора, CD28, эpsilon-цепи CD3, CD45, CD4, CD5, CD8 (например, альфа-цепи CD8, бета-цепи CD8), CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 или CD154, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1 (CD11a, CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD160, CD19, бета-цепи IL2R, гамма-цепи IL2R, α -цепи IL7R, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR и PAG/Cbp. В качестве альтернативы трансмембранный домен может быть синтетическим, в случае чего он будет содержать преимущественно гидрофобные остатки, такие как лейцин и валин. В некоторых случаях триплет из фенилаланина, триптофана и валина будет находиться на каждом конце синтетического трансмембранного домена. Короткий олиго- или полипептидный линкер, как например длиной от 2 до 10 аминокислот, может образовывать связь между трансмембранным доменом и эндоплазматическим доменом CAR.

В некоторых вариантах осуществления CAR содержит более одного трансмембранного домена, в случае чего может предусматриваться повторение одного и того же трансмембранного домена или могут предусматриваться разные трансмембранные домены.

В некоторых вариантах осуществления CAR представляет собой многоцепочечный CAR, как описано в WO2015/039523, которая включена в посредством ссылки для предоставления этих сведений. Многоцепочечный CAR может содержать отдельные внеклеточные лиганд-связывающие и сигнальные домены в различных трансмембранных полипептидах. Сигнальные домены могут быть сконструированы со сборкой в околосмембранном положении, что обеспечивает формирование гибкой архитектуры, более близкой к естественным рецепторам, что обеспечивает оптимальную передачу сигнала. Например, многоцепочечный CAR может содержать часть альфа-цепи FCERI и часть бета-цепи FCERI, вследствие чего цепи FCERI спонтанно димеризуются друг с другом с образованием CAR.

В таблицах 1, 2 и 3 ниже представлены некоторые примеры комбинаций CD83-связывающей области, костимуляторных сигнальных областей и внутриклеточного

сигнального домена, которые могут встречаться в раскрытых CAR.

Таблица 1. CAR первого поколения

ScFv	Сигнальный домен
CD83	CD8
CD83	CD3 ζ
CD83	CD3 δ
CD83	CD3 γ
CD83	CD3 ϵ
CD83	Fc γ RI- γ
CD83	Fc γ RIII- γ
CD83	Fc ϵ RI β
CD83	Fc ϵ RI γ
CD83	DAP10
CD83	DAP12
CD83	CD32
CD83	CD79a

Таблица 2. CAR второго поколения

ScFv	Костимуляторная сигнальная область	Сигнальный домен	ScFv	Костимуляторная сигнальная область	Сигнальный домен
CD83	CD28	CD8	CD83	CD80	Fc ϵ RI β
CD83	CD28	CD3 ζ	CD83	CD80	Fc ϵ RI γ
CD83	CD28	CD3 δ	CD83	CD80	DAP10
CD83	CD28	CD3 γ	CD83	CD80	DAP12
CD83	CD28	CD3 ϵ	CD83	CD80	CD32
CD83	CD28	Fc γ RI- γ	CD83	CD80	CD79a
CD83	CD28	Fc γ RIII- γ	CD83	CD80	CD79b
CD83	CD28	Fc ϵ RI β	CD83	CD86	CD8
CD83	CD28	Fc ϵ RI γ	CD83	CD86	CD3 ζ
CD83	CD28	DAP10	CD83	CD86	CD3 δ
CD83	CD28	DAP12	CD83	CD86	CD3 γ
CD83	CD28	CD32	CD83	CD86	CD3 ϵ
CD83	CD28	CD79a	CD83	CD86	Fc γ RI- γ
CD83	CD28	CD79b	CD83	CD86	Fc γ RIII- γ
CD83	CD8	CD8	CD83	CD86	Fc ϵ RI β
CD83	CD8	CD3 ζ	CD83	CD86	Fc ϵ RI γ
CD83	CD8	CD3 δ	CD83	CD86	DAP10
CD83	CD8	CD3 γ	CD83	CD86	DAP12
CD83	CD8	CD3 ϵ	CD83	CD86	CD32
CD83	CD8	Fc γ RI- γ	CD83	CD86	CD79a

CD83	CD8	Fc γ RIII- γ	CD83	CD86	CD79b
CD83	CD8	Fc ϵ RI β	CD83	OX40	CD8
CD83	CD8	Fc ϵ RI γ	CD83	OX40	CD3 ζ
CD83	CD8	DAP10	CD83	OX40	CD3 δ
CD83	CD8	DAP12	CD83	OX40	CD3 γ
CD83	CD8	CD32	CD83	OX40	CD3 ϵ
CD83	CD8	CD79a	CD83	OX40	Fc γ RI- γ
CD83	CD8	CD79b	CD83	OX40	Fc γ RIII- γ
CD83	CD4	CD8	CD83	OX40	Fc ϵ RI β
CD83	CD4	CD3 ζ	CD83	OX40	Fc ϵ RI γ
CD83	CD4	CD3 δ	CD83	OX40	DAP10
CD83	CD4	CD3 γ	CD83	OX40	DAP12
CD83	CD4	CD3 ϵ	CD83	OX40	CD32
CD83	CD4	Fc γ RI- γ	CD83	OX40	CD79a
CD83	CD4	Fc γ RIII- γ	CD83	OX40	CD79b
CD83	CD4	Fc ϵ RI β	CD83	DAP10	CD8
CD83	CD4	Fc ϵ RI γ	CD83	DAP10	CD3 ζ
CD83	CD4	DAP10	CD83	DAP10	CD3 δ
CD83	CD4	DAP12	CD83	DAP10	CD3 γ
CD83	CD4	CD32	CD83	DAP10	CD3 ϵ
CD83	CD4	CD79a	CD83	DAP10	Fc γ RI- γ
CD83	CD4	CD79b	CD83	DAP10	Fc γ RIII- γ
CD83	b2c	CD8	CD83	DAP10	Fc ϵ RI β
CD83	b2c	CD3 ζ	CD83	DAP10	Fc ϵ RI γ
CD83	b2c	CD3 δ	CD83	DAP10	DAP10
CD83	b2c	CD3 γ	CD83	DAP10	DAP12
CD83	b2c	CD3 ϵ	CD83	DAP10	CD32
CD83	b2c	Fc γ RI- γ	CD83	DAP10	CD79a
CD83	b2c	Fc γ RIII- γ	CD83	DAP10	CD79b
CD83	b2c	Fc ϵ RI β	CD83	DAP12	CD8
CD83	b2c	Fc ϵ RI γ	CD83	DAP12	CD3 ζ
CD83	b2c	DAP10	CD83	DAP12	CD3 δ
CD83	b2c	DAP12	CD83	DAP12	CD3 γ
CD83	b2c	CD32	CD83	DAP12	CD3 ϵ
CD83	b2c	CD79a	CD83	DAP12	Fc γ RI- γ

CD83	b2c	CD79b	CD83	DAP12	FcγRIII-γ
CD83	CD137/41BB	CD8	CD83	DAP12	FcεRIβ
CD83	CD137/41BB	CD3ζ	CD83	DAP12	FcεRIγ
CD83	CD137/41BB	CD3δ	CD83	DAP12	DAP10
CD83	CD137/41BB	CD3γ	CD83	DAP12	DAP12
CD83	CD137/41BB	CD3ε	CD83	DAP12	CD32
CD83	CD137/41BB	FcγRI-γ	CD83	DAP12	CD79a
CD83	CD137/41BB	FcγRIII-γ	CD83	DAP12	CD79b
CD83	CD137/41BB	FcεRIβ	CD83	MyD88	CD8
CD83	CD137/41BB	FcεRIγ	CD83	MyD88	CD3ζ
CD83	CD137/41BB	DAP10	CD83	MyD88	CD3δ
CD83	CD137/41BB	DAP12	CD83	MyD88	CD3γ
CD83	CD137/41BB	CD32	CD83	MyD88	CD3ε
CD83	CD137/41BB	CD79a	CD83	MyD88	FcγRI-γ
CD83	CD137/41BB	CD79b	CD83	MyD88	FcγRIII-γ
CD83	ICOS	CD8	CD83	MyD88	FcεRIβ
CD83	ICOS	CD3ζ	CD83	MyD88	FcεRIγ
CD83	ICOS	CD3δ	CD83	MyD88	DAP10
CD83	ICOS	CD3γ	CD83	MyD88	DAP12
CD83	ICOS	CD3ε	CD83	MyD88	CD32
CD83	ICOS	FcγRI-γ	CD83	MyD88	CD79a
CD83	ICOS	FcγRIII-γ	CD83	MyD88	CD79b
CD83	ICOS	FcεRIβ	CD83	CD7	CD8
CD83	ICOS	FcεRIγ	CD83	CD7	CD3ζ
CD83	ICOS	DAP10	CD83	CD7	CD3δ
CD83	ICOS	DAP12	CD83	CD7	CD3γ
CD83	ICOS	CD32	CD83	CD7	CD3ε
CD83	ICOS	CD79a	CD83	CD7	FcγRI-γ
CD83	ICOS	CD79b	CD83	CD7	FcγRIII-γ
CD83	CD27	CD8	CD83	CD7	FcεRIβ
CD83	CD27	CD3ζ	CD83	CD7	FcεRIγ
CD83	CD27	CD3δ	CD83	CD7	DAP10
CD83	CD27	CD3γ	CD83	CD7	DAP12
CD83	CD27	CD3ε	CD83	CD7	CD32
CD83	CD27	FcγRI-γ	CD83	CD7	CD79a

CD83	CD27	FcγRIII-γ	CD83	CD7	CD79b
CD83	CD27	FcεRIβ	CD83	BTNL3	CD8
CD83	CD27	FcεRIγ	CD83	BTNL3	CD3ζ
CD83	CD27	DAP10	CD83	BTNL3	CD3δ
CD83	CD27	DAP12	CD83	BTNL3	CD3γ
CD83	CD27	CD32	CD83	BTNL3	CD3ε
CD83	CD27	CD79a	CD83	BTNL3	FcγRI-γ
CD83	CD27	CD79b	CD83	BTNL3	FcγRIII-γ
CD83	CD28δ	CD8	CD83	BTNL3	FcεRIβ
CD83	CD28δ	CD3ζ	CD83	BTNL3	FcεRIγ
CD83	CD28δ	CD3δ	CD83	BTNL3	DAP10
CD83	CD28δ	CD3γ	CD83	BTNL3	DAP12
CD83	CD28δ	CD3ε	CD83	BTNL3	CD32
CD83	CD28δ	FcγRI-γ	CD83	BTNL3	CD79a
CD83	CD28δ	FcγRIII-γ	CD83	BTNL3	CD79b
CD83	CD28δ	FcεRIβ	CD83	NKG2D	CD8
CD83	CD28δ	FcεRIγ	CD83	NKG2D	CD3ζ
CD83	CD28δ	DAP10	CD83	NKG2D	CD3δ
CD83	CD28δ	DAP12	CD83	NKG2D	CD3γ
CD83	CD28δ	CD32	CD83	NKG2D	CD3ε
CD83	CD28δ	CD79a	CD83	NKG2D	FcγRI-γ
CD83	CD28δ	CD79b	CD83	NKG2D	FcγRIII-γ
CD83	CD80	CD8	CD83	NKG2D	FcεRIβ
CD83	CD80	CD3ζ	CD83	NKG2D	FcεRIγ
CD83	CD80	CD3δ	CD83	NKG2D	DAP10
CD83	CD80	CD3γ	CD83	NKG2D	DAP12
CD83	CD80	CD3ε	CD83	NKG2D	CD32
CD83	CD80	FcγRI-γ	CD83	NKG2D	CD79a
CD83	CD80	FcγRIII-γ	CD83	NKG2D	CD79b

Таблица 3. CAR третьего поколения

ScFv	Костимуляторная сигнальная область	Костимуляторная сигнальная область	Сигнальный домен
CD83	CD28	CD28	CD8
CD83	CD28	CD28	CD3ζ
CD83	CD28	CD28	CD3δ
CD83	CD28	CD28	CD3γ
CD83	CD28	CD28	CD3ε

CD83	CD28	CD28	Fc γ RI- γ
CD83	CD28	CD28	Fc γ RIII- γ
CD83	CD28	CD28	Fc ϵ RI β
CD83	CD28	CD28	Fc ϵ RI γ
CD83	CD28	CD28	DAP10
CD83	CD28	CD28	DAP12
CD83	CD28	CD28	CD32
CD83	CD28	CD28	CD79a
CD83	CD28	CD28	CD79b
CD83	CD28	CD8	CD8
CD83	CD28	CD8	CD3 ζ
CD83	CD28	CD8	CD3 δ
CD83	CD28	CD8	CD3 γ
CD83	CD28	CD8	CD3 ϵ
CD83	CD28	CD8	Fc γ RI- γ
CD83	CD28	CD8	Fc γ RIII- γ
CD83	CD28	CD8	Fc ϵ RI β
CD83	CD28	CD8	Fc ϵ RI γ
CD83	CD28	CD8	DAP10
CD83	CD28	CD8	DAP12
CD83	CD28	CD8	CD32
CD83	CD28	CD8	CD79a
CD83	CD28	CD8	CD79b
CD83	CD28	CD4	CD8
CD83	CD28	CD4	CD3 ζ
CD83	CD28	CD4	CD3 δ
CD83	CD28	CD4	CD3 γ
CD83	CD28	CD4	CD3 ϵ
CD83	CD28	CD4	Fc γ RI- γ
CD83	CD28	CD4	Fc γ RIII- γ
CD83	CD28	CD4	Fc ϵ RI β
CD83	CD28	CD4	Fc ϵ RI γ
CD83	CD28	CD4	DAP10
CD83	CD28	CD4	DAP12
CD83	CD28	CD4	CD32
CD83	CD28	CD4	CD79a
CD83	CD28	CD4	CD79b
CD83	CD28	b2c	CD8
CD83	CD28	b2c	CD3 ζ
CD83	CD28	b2c	CD3 δ
CD83	CD28	b2c	CD3 γ
CD83	CD28	b2c	CD3 ϵ
CD83	CD28	b2c	Fc γ RI- γ
CD83	CD28	b2c	Fc γ RIII- γ
CD83	CD28	b2c	Fc ϵ RI β
CD83	CD28	b2c	Fc ϵ RI γ
CD83	CD28	b2c	DAP10
CD83	CD28	b2c	DAP12
CD83	CD28	b2c	CD32
CD83	CD28	b2c	CD79a
CD83	CD28	b2c	CD79b
CD83	CD28	CD137/41BB	CD8

CD83	CD28	CD137/41BB	CD3 ζ
CD83	CD28	CD137/41BB	CD3 δ
CD83	CD28	CD137/41BB	CD3 γ
CD83	CD28	CD137/41BB	CD3 ϵ
CD83	CD28	CD137/41BB	Fc γ RI- γ
CD83	CD28	CD137/41BB	Fc γ RIII- γ
CD83	CD28	CD137/41BB	Fc ϵ RI β
CD83	CD28	CD137/41BB	Fc ϵ RI γ
CD83	CD28	CD137/41BB	DAP10
CD83	CD28	CD137/41BB	DAP12
CD83	CD28	CD137/41BB	CD32
CD83	CD28	CD137/41BB	CD79a
CD83	CD28	CD137/41BB	CD79b
CD83	CD28	ICOS	CD8
CD83	CD28	ICOS	CD3 ζ
CD83	CD28	ICOS	CD3 δ
CD83	CD28	ICOS	CD3 γ
CD83	CD28	ICOS	CD3 ϵ
CD83	CD28	ICOS	Fc γ RI- γ
CD83	CD28	ICOS	Fc γ RIII- γ
CD83	CD28	ICOS	Fc ϵ RI β
CD83	CD28	ICOS	Fc ϵ RI γ
CD83	CD28	ICOS	DAP10
CD83	CD28	ICOS	DAP12
CD83	CD28	ICOS	CD32
CD83	CD28	ICOS	CD79a
CD83	CD28	ICOS	CD79b
CD83	CD28	CD27	CD8
CD83	CD28	CD27	CD3 ζ
CD83	CD28	CD27	CD3 δ
CD83	CD28	CD27	CD3 γ
CD83	CD28	CD27	CD3 ϵ
CD83	CD28	CD27	Fc γ RI- γ
CD83	CD28	CD27	Fc γ RIII- γ
CD83	CD28	CD27	Fc ϵ RI β
CD83	CD28	CD27	Fc ϵ RI γ
CD83	CD28	CD27	DAP10
CD83	CD28	CD27	DAP12
CD83	CD28	CD27	CD32
CD83	CD28	CD27	CD79a
CD83	CD28	CD27	CD79b
CD83	CD28	CD28 δ	CD8
CD83	CD28	CD28 δ	CD3 ζ
CD83	CD28	CD28 δ	CD3 δ
CD83	CD28	CD28 δ	CD3 γ
CD83	CD28	CD28 δ	CD3 ϵ
CD83	CD28	CD28 δ	Fc γ RI- γ
CD83	CD28	CD28 δ	Fc γ RIII- γ
CD83	CD28	CD28 δ	Fc ϵ RI β
CD83	CD28	CD28 δ	Fc ϵ RI γ
CD83	CD28	CD28 δ	DAP10
CD83	CD28	CD28 δ	DAP12

CD83	CD28	CD28 δ	CD32
CD83	CD28	CD28 δ	CD79a
CD83	CD28	CD28 δ	CD79b
CD83	CD28	CD80	CD8
CD83	CD28	CD80	CD3 ζ
CD83	CD28	CD80	CD3 δ
CD83	CD28	CD80	CD3 γ
CD83	CD28	CD80	CD3 ϵ
CD83	CD28	CD80	Fc γ RI- γ
CD83	CD28	CD80	Fc γ RIII- γ
CD83	CD28	CD80	Fc ϵ RI β
CD83	CD28	CD80	Fc ϵ RI γ
CD83	CD28	CD80	DAP10
CD83	CD28	CD80	DAP12
CD83	CD28	CD80	CD32
CD83	CD28	CD80	CD79a
CD83	CD28	CD80	CD79b
CD83	CD28	CD86	CD8
CD83	CD28	CD86	CD3 ζ
CD83	CD28	CD86	CD3 δ
CD83	CD28	CD86	CD3 γ
CD83	CD28	CD86	CD3 ϵ
CD83	CD28	CD86	Fc γ RI- γ
CD83	CD28	CD86	Fc γ RIII- γ
CD83	CD28	CD86	Fc ϵ RI β
CD83	CD28	CD86	Fc ϵ RI γ
CD83	CD28	CD86	DAP10
CD83	CD28	CD86	DAP12
CD83	CD28	CD86	CD32
CD83	CD28	CD86	CD79a
CD83	CD28	CD86	CD79b
CD83	CD28	OX40	CD8
CD83	CD28	OX40	CD3 ζ
CD83	CD28	OX40	CD3 δ
CD83	CD28	OX40	CD3 γ
CD83	CD28	OX40	CD3 ϵ
CD83	CD28	OX40	Fc γ RI- γ
CD83	CD28	OX40	Fc γ RIII- γ
CD83	CD28	OX40	Fc ϵ RI β
CD83	CD28	OX40	Fc ϵ RI γ
CD83	CD28	OX40	DAP10
CD83	CD28	OX40	DAP12
CD83	CD28	OX40	CD32
CD83	CD28	OX40	CD79a
CD83	CD28	OX40	CD79b
CD83	CD28	DAP10	CD8
CD83	CD28	DAP10	CD3 ζ
CD83	CD28	DAP10	CD3 δ
CD83	CD28	DAP10	CD3 γ
CD83	CD28	DAP10	CD3 ϵ
CD83	CD28	DAP10	Fc γ RI- γ
CD83	CD28	DAP10	Fc γ RIII- γ

CD83	CD28	DAP10	FcεRIβ
CD83	CD28	DAP10	FcεRIγ
CD83	CD28	DAP10	DAP10
CD83	CD28	DAP10	DAP12
CD83	CD28	DAP10	CD32
CD83	CD28	DAP10	CD79a
CD83	CD28	DAP10	CD79b
CD83	CD28	DAP12	CD8
CD83	CD28	DAP12	CD3ζ
CD83	CD28	DAP12	CD3δ
CD83	CD28	DAP12	CD3γ
CD83	CD28	DAP12	CD3ε
CD83	CD28	DAP12	FcγRI-γ
CD83	CD28	DAP12	FcγRIII-γ
CD83	CD28	DAP12	FcεRIβ
CD83	CD28	DAP12	FcεRIγ
CD83	CD28	DAP12	DAP10
CD83	CD28	DAP12	DAP12
CD83	CD28	DAP12	CD32
CD83	CD28	DAP12	CD79a
CD83	CD28	DAP12	CD79b
CD83	CD28	MyD88	CD8
CD83	CD28	MyD88	CD3ζ
CD83	CD28	MyD88	CD3δ
CD83	CD28	MyD88	CD3γ
CD83	CD28	MyD88	CD3ε
CD83	CD28	MyD88	FcγRI-γ
CD83	CD28	MyD88	FcγRIII-γ
CD83	CD28	MyD88	FcεRIβ
CD83	CD28	MyD88	FcεRIγ
CD83	CD28	MyD88	DAP10
CD83	CD28	MyD88	DAP12
CD83	CD28	MyD88	CD32
CD83	CD28	MyD88	CD79a
CD83	CD28	MyD88	CD79b
CD83	CD28	CD7	CD8
CD83	CD28	CD7	CD3ζ
CD83	CD28	CD7	CD3δ
CD83	CD28	CD7	CD3γ
CD83	CD28	CD7	CD3ε
CD83	CD28	CD7	FcγRI-γ
CD83	CD28	CD7	FcγRIII-γ
CD83	CD28	CD7	FcεRIβ
CD83	CD28	CD7	FcεRIγ
CD83	CD28	CD7	DAP10
CD83	CD28	CD7	DAP12
CD83	CD28	CD7	CD32
CD83	CD28	CD7	CD79a
CD83	CD28	CD7	CD79b
CD83	CD28	BTNL3	CD8
CD83	CD28	BTNL3	CD3ζ
CD83	CD28	BTNL3	CD3δ

CD83	CD28	BTNL3	CD3 γ
CD83	CD28	BTNL3	CD3 ϵ
CD83	CD28	BTNL3	Fc γ RI- γ
CD83	CD28	BTNL3	Fc γ RIII- γ
CD83	CD28	BTNL3	Fc ϵ RI β
CD83	CD28	BTNL3	Fc ϵ RI γ
CD83	CD28	BTNL3	DAP10
CD83	CD28	BTNL3	DAP12
CD83	CD28	BTNL3	CD32
CD83	CD28	BTNL3	CD79a
CD83	CD28	BTNL3	CD79b
CD83	CD28	NKG2D	CD8
CD83	CD28	NKG2D	CD3 ζ
CD83	CD28	NKG2D	CD3 δ
CD83	CD28	NKG2D	CD3 γ
CD83	CD28	NKG2D	CD3 ϵ
CD83	CD28	NKG2D	Fc γ RI- γ
CD83	CD28	NKG2D	Fc γ RIII- γ
CD83	CD28	NKG2D	Fc ϵ RI β
CD83	CD28	NKG2D	Fc ϵ RI γ
CD83	CD28	NKG2D	DAP10
CD83	CD28	NKG2D	DAP12
CD83	CD28	NKG2D	CD32
CD83	CD28	NKG2D	CD79a
CD83	CD28	NKG2D	CD79b
CD83	CD8	CD28	CD8
CD83	CD8	CD28	CD3 ζ
CD83	CD8	CD28	CD3 δ
CD83	CD8	CD28	CD3 γ
CD83	CD8	CD28	CD3 ϵ
CD83	CD8	CD28	Fc γ RI- γ
CD83	CD8	CD28	Fc γ RIII- γ
CD83	CD8	CD28	Fc ϵ RI β
CD83	CD8	CD28	Fc ϵ RI γ
CD83	CD8	CD28	DAP10
CD83	CD8	CD28	DAP12
CD83	CD8	CD28	CD32
CD83	CD8	CD28	CD79a
CD83	CD8	CD28	CD79b
CD83	CD8	CD8	CD8
CD83	CD8	CD8	CD3 ζ
CD83	CD8	CD8	CD3 δ
CD83	CD8	CD8	CD3 γ
CD83	CD8	CD8	CD3 ϵ
CD83	CD8	CD8	Fc γ RI- γ
CD83	CD8	CD8	Fc γ RIII- γ
CD83	CD8	CD8	Fc ϵ RI β
CD83	CD8	CD8	Fc ϵ RI γ
CD83	CD8	CD8	DAP10
CD83	CD8	CD8	DAP12
CD83	CD8	CD8	CD32
CD83	CD8	CD8	CD79a

CD83	CD8	CD8	CD79b
CD83	CD8	CD4	CD8
CD83	CD8	CD4	CD3 ζ
CD83	CD8	CD4	CD3 δ
CD83	CD8	CD4	CD3 γ
CD83	CD8	CD4	CD3 ϵ
CD83	CD8	CD4	Fc γ RI- γ
CD83	CD8	CD4	Fc γ RIII- γ
CD83	CD8	CD4	Fc ϵ RI β
CD83	CD8	CD4	Fc ϵ RI γ
CD83	CD8	CD4	DAP10
CD83	CD8	CD4	DAP12
CD83	CD8	CD4	CD32
CD83	CD8	CD4	CD79a
CD83	CD8	CD4	CD79b
CD83	CD8	b2c	CD8
CD83	CD8	b2c	CD3 ζ
CD83	CD8	b2c	CD3 δ
CD83	CD8	b2c	CD3 γ
CD83	CD8	b2c	CD3 ϵ
CD83	CD8	b2c	Fc γ RI- γ
CD83	CD8	b2c	Fc γ RIII- γ
CD83	CD8	b2c	Fc ϵ RI β
CD83	CD8	b2c	Fc ϵ RI γ
CD83	CD8	b2c	DAP10
CD83	CD8	b2c	DAP12
CD83	CD8	b2c	CD32
CD83	CD8	b2c	CD79a
CD83	CD8	b2c	CD79b
CD83	CD8	CD137/41BB	CD8
CD83	CD8	CD137/41BB	CD3 ζ
CD83	CD8	CD137/41BB	CD3 δ
CD83	CD8	CD137/41BB	CD3 γ
CD83	CD8	CD137/41BB	CD3 ϵ
CD83	CD8	CD137/41BB	Fc γ RI- γ
CD83	CD8	CD137/41BB	Fc γ RIII- γ
CD83	CD8	CD137/41BB	Fc ϵ RI β
CD83	CD8	CD137/41BB	Fc ϵ RI γ
CD83	CD8	CD137/41BB	DAP10
CD83	CD8	CD137/41BB	DAP12
CD83	CD8	CD137/41BB	CD32
CD83	CD8	CD137/41BB	CD79a
CD83	CD8	CD137/41BB	CD79b
CD83	CD8	ICOS	CD8
CD83	CD8	ICOS	CD3 ζ
CD83	CD8	ICOS	CD3 δ
CD83	CD8	ICOS	CD3 γ
CD83	CD8	ICOS	CD3 ϵ
CD83	CD8	ICOS	Fc γ RI- γ
CD83	CD8	ICOS	Fc γ RIII- γ
CD83	CD8	ICOS	Fc ϵ RI β
CD83	CD8	ICOS	Fc ϵ RI γ

CD83	CD8	ICOS	DAP10
CD83	CD8	ICOS	DAP12
CD83	CD8	ICOS	CD32
CD83	CD8	ICOS	CD79a
CD83	CD8	ICOS	CD79b
CD83	CD8	CD27	CD8
CD83	CD8	CD27	CD3 ζ
CD83	CD8	CD27	CD3 δ
CD83	CD8	CD27	CD3 γ
CD83	CD8	CD27	CD3 ϵ
CD83	CD8	CD27	Fc γ RI- γ
CD83	CD8	CD27	Fc γ RIII- γ
CD83	CD8	CD27	Fc ϵ RI β
CD83	CD8	CD27	Fc ϵ RI γ
CD83	CD8	CD27	DAP10
CD83	CD8	CD27	DAP12
CD83	CD8	CD27	CD32
CD83	CD8	CD27	CD79a
CD83	CD8	CD27	CD79b
CD83	CD8	CD28 δ	CD8
CD83	CD8	CD28 δ	CD3 ζ
CD83	CD8	CD28 δ	CD3 δ
CD83	CD8	CD28 δ	CD3 γ
CD83	CD8	CD28 δ	CD3 ϵ
CD83	CD8	CD28 δ	Fc γ RI- γ
CD83	CD8	CD28 δ	Fc γ RIII- γ
CD83	CD8	CD28 δ	Fc ϵ RI β
CD83	CD8	CD28 δ	Fc ϵ RI γ
CD83	CD8	CD28 δ	DAP10
CD83	CD8	CD28 δ	DAP12
CD83	CD8	CD28 δ	CD32
CD83	CD8	CD28 δ	CD79a
CD83	CD8	CD28 δ	CD79b
CD83	CD8	CD80	CD8
CD83	CD8	CD80	CD3 ζ
CD83	CD8	CD80	CD3 δ
CD83	CD8	CD80	CD3 γ
CD83	CD8	CD80	CD3 ϵ
CD83	CD8	CD80	Fc γ RI- γ
CD83	CD8	CD80	Fc γ RIII- γ
CD83	CD8	CD80	Fc ϵ RI β
CD83	CD8	CD80	Fc ϵ RI γ
CD83	CD8	CD80	DAP10
CD83	CD8	CD80	DAP12
CD83	CD8	CD80	CD32
CD83	CD8	CD80	CD79a
CD83	CD8	CD80	CD79b
CD83	CD8	CD86	CD8
CD83	CD8	CD86	CD3 ζ
CD83	CD8	CD86	CD3 δ
CD83	CD8	CD86	CD3 γ
CD83	CD8	CD86	CD3 ϵ

CD83	CD8	CD86	FcγRI-γ
CD83	CD8	CD86	FcγRIII-γ
CD83	CD8	CD86	FcεRIβ
CD83	CD8	CD86	FcεRIγ
CD83	CD8	CD86	DAP10
CD83	CD8	CD86	DAP12
CD83	CD8	CD86	CD32
CD83	CD8	CD86	CD79a
CD83	CD8	CD86	CD79b
CD83	CD8	OX40	CD8
CD83	CD8	OX40	CD3ζ
CD83	CD8	OX40	CD3δ
CD83	CD8	OX40	CD3γ
CD83	CD8	OX40	CD3ε
CD83	CD8	OX40	FcγRI-γ
CD83	CD8	OX40	FcγRIII-γ
CD83	CD8	OX40	FcεRIβ
CD83	CD8	OX40	FcεRIγ
CD83	CD8	OX40	DAP10
CD83	CD8	OX40	DAP12
CD83	CD8	OX40	CD32
CD83	CD8	OX40	CD79a
CD83	CD8	OX40	CD79b
CD83	CD8	DAP10	CD8
CD83	CD8	DAP10	CD3ζ
CD83	CD8	DAP10	CD3δ
CD83	CD8	DAP10	CD3γ
CD83	CD8	DAP10	CD3ε
CD83	CD8	DAP10	FcγRI-γ
CD83	CD8	DAP10	FcγRIII-γ
CD83	CD8	DAP10	FcεRIβ
CD83	CD8	DAP10	FcεRIγ
CD83	CD8	DAP10	DAP10
CD83	CD8	DAP10	DAP12
CD83	CD8	DAP10	CD32
CD83	CD8	DAP10	CD79a
CD83	CD8	DAP10	CD79b
CD83	CD8	DAP12	CD8
CD83	CD8	DAP12	CD3ζ
CD83	CD8	DAP12	CD3δ
CD83	CD8	DAP12	CD3γ
CD83	CD8	DAP12	CD3ε
CD83	CD8	DAP12	FcγRI-γ
CD83	CD8	DAP12	FcγRIII-γ
CD83	CD8	DAP12	FcεRIβ
CD83	CD8	DAP12	FcεRIγ
CD83	CD8	DAP12	DAP10
CD83	CD8	DAP12	DAP12
CD83	CD8	DAP12	CD32
CD83	CD8	DAP12	CD79a
CD83	CD8	DAP12	CD79b
CD83	CD8	MyD88	CD8

CD83	CD8	MyD88	CD3 ζ
CD83	CD8	MyD88	CD3 δ
CD83	CD8	MyD88	CD3 γ
CD83	CD8	MyD88	CD3 ϵ
CD83	CD8	MyD88	Fc γ RI- γ
CD83	CD8	MyD88	Fc γ RIII- γ
CD83	CD8	MyD88	Fc ϵ RI β
CD83	CD8	MyD88	Fc ϵ RI γ
CD83	CD8	MyD88	DAP10
CD83	CD8	MyD88	DAP12
CD83	CD8	MyD88	CD32
CD83	CD8	MyD88	CD79a
CD83	CD8	MyD88	CD79b
CD83	CD8	CD7	CD8
CD83	CD8	CD7	CD3 ζ
CD83	CD8	CD7	CD3 δ
CD83	CD8	CD7	CD3 γ
CD83	CD8	CD7	CD3 ϵ
CD83	CD8	CD7	Fc γ RI- γ
CD83	CD8	CD7	Fc γ RIII- γ
CD83	CD8	CD7	Fc ϵ RI β
CD83	CD8	CD7	Fc ϵ RI γ
CD83	CD8	CD7	DAP10
CD83	CD8	CD7	DAP12
CD83	CD8	CD7	CD32
CD83	CD8	CD7	CD79a
CD83	CD8	CD7	CD79b
CD83	CD8	BTNL3	CD8
CD83	CD8	BTNL3	CD3 ζ
CD83	CD8	BTNL3	CD3 δ
CD83	CD8	BTNL3	CD3 γ
CD83	CD8	BTNL3	CD3 ϵ
CD83	CD8	BTNL3	Fc γ RI- γ
CD83	CD8	BTNL3	Fc γ RIII- γ
CD83	CD8	BTNL3	Fc ϵ RI β
CD83	CD8	BTNL3	Fc ϵ RI γ
CD83	CD8	BTNL3	DAP10
CD83	CD8	BTNL3	DAP12
CD83	CD8	BTNL3	CD32
CD83	CD8	BTNL3	CD79a
CD83	CD8	BTNL3	CD79b
CD83	CD8	NKG2D	CD8
CD83	CD8	NKG2D	CD3 ζ
CD83	CD8	NKG2D	CD3 δ
CD83	CD8	NKG2D	CD3 γ
CD83	CD8	NKG2D	CD3 ϵ
CD83	CD8	NKG2D	Fc γ RI- γ
CD83	CD8	NKG2D	Fc γ RIII- γ
CD83	CD8	NKG2D	Fc ϵ RI β
CD83	CD8	NKG2D	Fc ϵ RI γ
CD83	CD8	NKG2D	DAP10
CD83	CD8	NKG2D	DAP12

CD83	CD8	NKG2D	CD32
CD83	CD8	NKG2D	CD79a
CD83	CD8	NKG2D	CD79b
CD83	CD4	CD28	CD8
CD83	CD4	CD28	CD3ζ
CD83	CD4	CD28	CD3δ
CD83	CD4	CD28	CD3γ
CD83	CD4	CD28	CD3ε
CD83	CD4	CD28	FcγRI-γ
CD83	CD4	CD28	FcγRIII-γ
CD83	CD4	CD28	FcεRIβ
CD83	CD4	CD28	FcεRIγ
CD83	CD4	CD28	DAP10
CD83	CD4	CD28	DAP12
CD83	CD4	CD28	CD32
CD83	CD4	CD28	CD79a
CD83	CD4	CD28	CD79b
CD83	CD4	CD8	CD8
CD83	CD4	CD8	CD3ζ
CD83	CD4	CD8	CD3δ
CD83	CD4	CD8	CD3γ
CD83	CD4	CD8	CD3ε
CD83	CD4	CD8	FcγRI-γ
CD83	CD4	CD8	FcγRIII-γ
CD83	CD4	CD8	FcεRIβ
CD83	CD4	CD8	FcεRIγ
CD83	CD4	CD8	DAP10
CD83	CD4	CD8	DAP12
CD83	CD4	CD8	CD32
CD83	CD4	CD8	CD79a
CD83	CD4	CD8	CD79b
CD83	CD4	CD4	CD8
CD83	CD4	CD4	CD3ζ
CD83	CD4	CD4	CD3δ
CD83	CD4	CD4	CD3γ
CD83	CD4	CD4	CD3ε
CD83	CD4	CD4	FcγRI-γ
CD83	CD4	CD4	FcγRIII-γ
CD83	CD4	CD4	FcεRIβ
CD83	CD4	CD4	FcεRIγ
CD83	CD4	CD4	DAP10
CD83	CD4	CD4	DAP12
CD83	CD4	CD4	CD32
CD83	CD4	CD4	CD79a
CD83	CD4	CD4	CD79b
CD83	CD4	b2c	CD8
CD83	CD4	b2c	CD3ζ
CD83	CD4	b2c	CD3δ
CD83	CD4	b2c	CD3γ
CD83	CD4	b2c	CD3ε
CD83	CD4	b2c	FcγRI-γ
CD83	CD4	b2c	FcγRIII-γ

CD83	CD4	b2c	FcεRIβ
CD83	CD4	b2c	FcεRIγ
CD83	CD4	b2c	DAP10
CD83	CD4	b2c	DAP12
CD83	CD4	b2c	CD32
CD83	CD4	b2c	CD79a
CD83	CD4	b2c	CD79b
CD83	CD4	CD137/41BB	CD8
CD83	CD4	CD137/41BB	CD3ζ
CD83	CD4	CD137/41BB	CD3δ
CD83	CD4	CD137/41BB	CD3γ
CD83	CD4	CD137/41BB	CD3ε
CD83	CD4	CD137/41BB	FcγRI-γ
CD83	CD4	CD137/41BB	FcγRIII-γ
CD83	CD4	CD137/41BB	FcεRIβ
CD83	CD4	CD137/41BB	FcεRIγ
CD83	CD4	CD137/41BB	DAP10
CD83	CD4	CD137/41BB	DAP12
CD83	CD4	CD137/41BB	CD32
CD83	CD4	CD137/41BB	CD79a
CD83	CD4	CD137/41BB	CD79b
CD83	CD4	ICOS	CD8
CD83	CD4	ICOS	CD3ζ
CD83	CD4	ICOS	CD3δ
CD83	CD4	ICOS	CD3γ
CD83	CD4	ICOS	CD3ε
CD83	CD4	ICOS	FcγRI-γ
CD83	CD4	ICOS	FcγRIII-γ
CD83	CD4	ICOS	FcεRIβ
CD83	CD4	ICOS	FcεRIγ
CD83	CD4	ICOS	DAP10
CD83	CD4	ICOS	DAP12
CD83	CD4	ICOS	CD32
CD83	CD4	ICOS	CD79a
CD83	CD4	ICOS	CD79b
CD83	CD4	CD27	CD8
CD83	CD4	CD27	CD3ζ
CD83	CD4	CD27	CD3δ
CD83	CD4	CD27	CD3γ
CD83	CD4	CD27	CD3ε
CD83	CD4	CD27	FcγRI-γ
CD83	CD4	CD27	FcγRIII-γ
CD83	CD4	CD27	FcεRIβ
CD83	CD4	CD27	FcεRIγ
CD83	CD4	CD27	DAP10
CD83	CD4	CD27	DAP12
CD83	CD4	CD27	CD32
CD83	CD4	CD27	CD79a
CD83	CD4	CD27	CD79b
CD83	CD4	CD28δ	CD8
CD83	CD4	CD28δ	CD3ζ
CD83	CD4	CD28δ	CD3δ

CD83	CD4	CD28 δ	CD3 γ
CD83	CD4	CD28 δ	CD3 ϵ
CD83	CD4	CD28 δ	Fc γ RI- γ
CD83	CD4	CD28 δ	Fc γ RIII- γ
CD83	CD4	CD28 δ	Fc ϵ RI β
CD83	CD4	CD28 δ	Fc ϵ RI γ
CD83	CD4	CD28 δ	DAP10
CD83	CD4	CD28 δ	DAP12
CD83	CD4	CD28 δ	CD32
CD83	CD4	CD28 δ	CD79a
CD83	CD4	CD28 δ	CD79b
CD83	CD4	CD80	CD8
CD83	CD4	CD80	CD3 ζ
CD83	CD4	CD80	CD3 δ
CD83	CD4	CD80	CD3 γ
CD83	CD4	CD80	CD3 ϵ
CD83	CD4	CD80	Fc γ RI- γ
CD83	CD4	CD80	Fc γ RIII- γ
CD83	CD4	CD80	Fc ϵ RI β
CD83	CD4	CD80	Fc ϵ RI γ
CD83	CD4	CD80	DAP10
CD83	CD4	CD80	DAP12
CD83	CD4	CD80	CD32
CD83	CD4	CD80	CD79a
CD83	CD4	CD80	CD79b
CD83	CD4	CD86	CD8
CD83	CD4	CD86	CD3 ζ
CD83	CD4	CD86	CD3 δ
CD83	CD4	CD86	CD3 γ
CD83	CD4	CD86	CD3 ϵ
CD83	CD4	CD86	Fc γ RI- γ
CD83	CD4	CD86	Fc γ RIII- γ
CD83	CD4	CD86	Fc ϵ RI β
CD83	CD4	CD86	Fc ϵ RI γ
CD83	CD4	CD86	DAP10
CD83	CD4	CD86	DAP12
CD83	CD4	CD86	CD32
CD83	CD4	CD86	CD79a
CD83	CD4	CD86	CD79b
CD83	CD4	OX40	CD8
CD83	CD4	OX40	CD3 ζ
CD83	CD4	OX40	CD3 δ
CD83	CD4	OX40	CD3 γ
CD83	CD4	OX40	CD3 ϵ
CD83	CD4	OX40	Fc γ RI- γ
CD83	CD4	OX40	Fc γ RIII- γ
CD83	CD4	OX40	Fc ϵ RI β
CD83	CD4	OX40	Fc ϵ RI γ
CD83	CD4	OX40	DAP10
CD83	CD4	OX40	DAP12
CD83	CD4	OX40	CD32
CD83	CD4	OX40	CD79a

CD83	CD4	OX40	CD79b
CD83	CD4	DAP10	CD8
CD83	CD4	DAP10	CD3ζ
CD83	CD4	DAP10	CD3δ
CD83	CD4	DAP10	CD3γ
CD83	CD4	DAP10	CD3ε
CD83	CD4	DAP10	FcγRI-γ
CD83	CD4	DAP10	FcγRIII-γ
CD83	CD4	DAP10	FcεRIβ
CD83	CD4	DAP10	FcεRIγ
CD83	CD4	DAP10	DAP10
CD83	CD4	DAP10	DAP12
CD83	CD4	DAP10	CD32
CD83	CD4	DAP10	CD79a
CD83	CD4	DAP10	CD79b
CD83	CD4	DAP12	CD8
CD83	CD4	DAP12	CD3ζ
CD83	CD4	DAP12	CD3δ
CD83	CD4	DAP12	CD3γ
CD83	CD4	DAP12	CD3ε
CD83	CD4	DAP12	FcγRI-γ
CD83	CD4	DAP12	FcγRIII-γ
CD83	CD4	DAP12	FcεRIβ
CD83	CD4	DAP12	FcεRIγ
CD83	CD4	DAP12	DAP10
CD83	CD4	DAP12	DAP12
CD83	CD4	DAP12	CD32
CD83	CD4	DAP12	CD79a
CD83	CD4	DAP12	CD79b
CD83	CD4	MyD88	CD8
CD83	CD4	MyD88	CD3ζ
CD83	CD4	MyD88	CD3δ
CD83	CD4	MyD88	CD3γ
CD83	CD4	MyD88	CD3ε
CD83	CD4	MyD88	FcγRI-γ
CD83	CD4	MyD88	FcγRIII-γ
CD83	CD4	MyD88	FcεRIβ
CD83	CD4	MyD88	FcεRIγ
CD83	CD4	MyD88	DAP10
CD83	CD4	MyD88	DAP12
CD83	CD4	MyD88	CD32
CD83	CD4	MyD88	CD79a
CD83	CD4	MyD88	CD79b
CD83	CD4	CD7	CD8
CD83	CD4	CD7	CD3ζ
CD83	CD4	CD7	CD3δ
CD83	CD4	CD7	CD3γ
CD83	CD4	CD7	CD3ε
CD83	CD4	CD7	FcγRI-γ
CD83	CD4	CD7	FcγRIII-γ
CD83	CD4	CD7	FcεRIβ
CD83	CD4	CD7	FcεRIγ

CD83	CD4	CD7	DAP10
CD83	CD4	CD7	DAP12
CD83	CD4	CD7	CD32
CD83	CD4	CD7	CD79a
CD83	CD4	CD7	CD79b
CD83	CD4	BTNL3	CD8
CD83	CD4	BTNL3	CD3ζ
CD83	CD4	BTNL3	CD3δ
CD83	CD4	BTNL3	CD3γ
CD83	CD4	BTNL3	CD3ε
CD83	CD4	BTNL3	FcγRI-γ
CD83	CD4	BTNL3	FcγRIII-γ
CD83	CD4	BTNL3	FcεRIβ
CD83	CD4	BTNL3	FcεRIγ
CD83	CD4	BTNL3	DAP10
CD83	CD4	BTNL3	DAP12
CD83	CD4	BTNL3	CD32
CD83	CD4	BTNL3	CD79a
CD83	CD4	BTNL3	CD79b
CD83	CD4	NKG2D	CD8
CD83	CD4	NKG2D	CD3ζ
CD83	CD4	NKG2D	CD3δ
CD83	CD4	NKG2D	CD3γ
CD83	CD4	NKG2D	CD3ε
CD83	CD4	NKG2D	FcγRI-γ
CD83	CD4	NKG2D	FcγRIII-γ
CD83	CD4	NKG2D	FcεRIβ
CD83	CD4	NKG2D	FcεRIγ
CD83	CD4	NKG2D	DAP10
CD83	CD4	NKG2D	DAP12
CD83	CD4	NKG2D	CD32
CD83	CD4	NKG2D	CD79a
CD83	CD4	NKG2D	CD79b
CD83	b2c	CD28	CD8
CD83	b2c	CD28	CD3ζ
CD83	b2c	CD28	CD3δ
CD83	b2c	CD28	CD3γ
CD83	b2c	CD28	CD3ε
CD83	b2c	CD28	FcγRI-γ
CD83	b2c	CD28	FcγRIII-γ
CD83	b2c	CD28	FcεRIβ
CD83	b2c	CD28	FcεRIγ
CD83	b2c	CD28	DAP10
CD83	b2c	CD28	DAP12
CD83	b2c	CD28	CD32
CD83	b2c	CD28	CD79a
CD83	b2c	CD28	CD79b
CD83	b2c	CD8	CD8
CD83	b2c	CD8	CD3ζ
CD83	b2c	CD8	CD3δ
CD83	b2c	CD8	CD3γ
CD83	b2c	CD8	CD3ε

CD83	b2c	CD8	FcγRI-γ
CD83	b2c	CD8	FcγRIII-γ
CD83	b2c	CD8	FcεRIβ
CD83	b2c	CD8	FcεRIγ
CD83	b2c	CD8	DAP10
CD83	b2c	CD8	DAP12
CD83	b2c	CD8	CD32
CD83	b2c	CD8	CD79a
CD83	b2c	CD8	CD79b
CD83	b2c	CD4	CD8
CD83	b2c	CD4	CD3ζ
CD83	b2c	CD4	CD3δ
CD83	b2c	CD4	CD3γ
CD83	b2c	CD4	CD3ε
CD83	b2c	CD4	FcγRI-γ
CD83	b2c	CD4	FcγRIII-γ
CD83	b2c	CD4	FcεRIβ
CD83	b2c	CD4	FcεRIγ
CD83	b2c	CD4	DAP10
CD83	b2c	CD4	DAP12
CD83	b2c	CD4	CD32
CD83	b2c	CD4	CD79a
CD83	b2c	CD4	CD79b
CD83	b2c	b2c	CD8
CD83	b2c	b2c	CD3ζ
CD83	b2c	b2c	CD3δ
CD83	b2c	b2c	CD3γ
CD83	b2c	b2c	CD3ε
CD83	b2c	b2c	FcγRI-γ
CD83	b2c	b2c	FcγRIII-γ
CD83	b2c	b2c	FcεRIβ
CD83	b2c	b2c	FcεRIγ
CD83	b2c	b2c	DAP10
CD83	b2c	b2c	DAP12
CD83	b2c	b2c	CD32
CD83	b2c	b2c	CD79a
CD83	b2c	b2c	CD79b
CD83	b2c	CD137/41BB	CD8
CD83	b2c	CD137/41BB	CD3ζ
CD83	b2c	CD137/41BB	CD3δ
CD83	b2c	CD137/41BB	CD3γ
CD83	b2c	CD137/41BB	CD3ε
CD83	b2c	CD137/41BB	FcγRI-γ
CD83	b2c	CD137/41BB	FcγRIII-γ
CD83	b2c	CD137/41BB	FcεRIβ
CD83	b2c	CD137/41BB	FcεRIγ
CD83	b2c	CD137/41BB	DAP10
CD83	b2c	CD137/41BB	DAP12
CD83	b2c	CD137/41BB	CD32
CD83	b2c	CD137/41BB	CD79a
CD83	b2c	CD137/41BB	CD79b
CD83	b2c	ICOS	CD8

CD83	b2c	ICOS	CD3 ζ
CD83	b2c	ICOS	CD3 δ
CD83	b2c	ICOS	CD3 γ
CD83	b2c	ICOS	CD3 ϵ
CD83	b2c	ICOS	Fc γ RI- γ
CD83	b2c	ICOS	Fc γ RIII- γ
CD83	b2c	ICOS	Fc ϵ RI β
CD83	b2c	ICOS	Fc ϵ RI γ
CD83	b2c	ICOS	DAP10
CD83	b2c	ICOS	DAP12
CD83	b2c	ICOS	CD32
CD83	b2c	ICOS	CD79a
CD83	b2c	ICOS	CD79b
CD83	b2c	CD27	CD8
CD83	b2c	CD27	CD3 ζ
CD83	b2c	CD27	CD3 δ
CD83	b2c	CD27	CD3 γ
CD83	b2c	CD27	CD3 ϵ
CD83	b2c	CD27	Fc γ RI- γ
CD83	b2c	CD27	Fc γ RIII- γ
CD83	b2c	CD27	Fc ϵ RI β
CD83	b2c	CD27	Fc ϵ RI γ
CD83	b2c	CD27	DAP10
CD83	b2c	CD27	DAP12
CD83	b2c	CD27	CD32
CD83	b2c	CD27	CD79a
CD83	b2c	CD27	CD79b
CD83	b2c	CD28 δ	CD8
CD83	b2c	CD28 δ	CD3 ζ
CD83	b2c	CD28 δ	CD3 δ
CD83	b2c	CD28 δ	CD3 γ
CD83	b2c	CD28 δ	CD3 ϵ
CD83	b2c	CD28 δ	Fc γ RI- γ
CD83	b2c	CD28 δ	Fc γ RIII- γ
CD83	b2c	CD28 δ	Fc ϵ RI β
CD83	b2c	CD28 δ	Fc ϵ RI γ
CD83	b2c	CD28 δ	DAP10
CD83	b2c	CD28 δ	DAP12
CD83	b2c	CD28 δ	CD32
CD83	b2c	CD28 δ	CD79a
CD83	b2c	CD28 δ	CD79b
CD83	b2c	CD80	CD8
CD83	b2c	CD80	CD3 ζ
CD83	b2c	CD80	CD3 δ
CD83	b2c	CD80	CD3 γ
CD83	b2c	CD80	CD3 ϵ
CD83	b2c	CD80	Fc γ RI- γ
CD83	b2c	CD80	Fc γ RIII- γ
CD83	b2c	CD80	Fc ϵ RI β
CD83	b2c	CD80	Fc ϵ RI γ
CD83	b2c	CD80	DAP10
CD83	b2c	CD80	DAP12

CD83	b2c	CD80	CD32
CD83	b2c	CD80	CD79a
CD83	b2c	CD80	CD79b
CD83	b2c	CD86	CD8
CD83	b2c	CD86	CD3ζ
CD83	b2c	CD86	CD3δ
CD83	b2c	CD86	CD3γ
CD83	b2c	CD86	CD3ε
CD83	b2c	CD86	FcγRI-γ
CD83	b2c	CD86	FcγRIII-γ
CD83	b2c	CD86	FcεRIβ
CD83	b2c	CD86	FcεRIγ
CD83	b2c	CD86	DAP10
CD83	b2c	CD86	DAP12
CD83	b2c	CD86	CD32
CD83	b2c	CD86	CD79a
CD83	b2c	CD86	CD79b
CD83	b2c	OX40	CD8
CD83	b2c	OX40	CD3ζ
CD83	b2c	OX40	CD3δ
CD83	b2c	OX40	CD3γ
CD83	b2c	OX40	CD3ε
CD83	b2c	OX40	FcγRI-γ
CD83	b2c	OX40	FcγRIII-γ
CD83	b2c	OX40	FcεRIβ
CD83	b2c	OX40	FcεRIγ
CD83	b2c	OX40	DAP10
CD83	b2c	OX40	DAP12
CD83	b2c	OX40	CD32
CD83	b2c	OX40	CD79a
CD83	b2c	OX40	CD79b
CD83	b2c	DAP10	CD8
CD83	b2c	DAP10	CD3ζ
CD83	b2c	DAP10	CD3δ
CD83	b2c	DAP10	CD3γ
CD83	b2c	DAP10	CD3ε
CD83	b2c	DAP10	FcγRI-γ
CD83	b2c	DAP10	FcγRIII-γ
CD83	b2c	DAP10	FcεRIβ
CD83	b2c	DAP10	FcεRIγ
CD83	b2c	DAP10	DAP10
CD83	b2c	DAP10	DAP12
CD83	b2c	DAP10	CD32
CD83	b2c	DAP10	CD79a
CD83	b2c	DAP10	CD79b
CD83	b2c	DAP12	CD8
CD83	b2c	DAP12	CD3ζ
CD83	b2c	DAP12	CD3δ
CD83	b2c	DAP12	CD3γ
CD83	b2c	DAP12	CD3ε
CD83	b2c	DAP12	FcγRI-γ
CD83	b2c	DAP12	FcγRIII-γ

CD83	b2c	DAP12	FcεRIβ
CD83	b2c	DAP12	FcεRIγ
CD83	b2c	DAP12	DAP10
CD83	b2c	DAP12	DAP12
CD83	b2c	DAP12	CD32
CD83	b2c	DAP12	CD79a
CD83	b2c	DAP12	CD79b
CD83	b2c	MyD88	CD8
CD83	b2c	MyD88	CD3ζ
CD83	b2c	MyD88	CD3δ
CD83	b2c	MyD88	CD3γ
CD83	b2c	MyD88	CD3ε
CD83	b2c	MyD88	FcγRI-γ
CD83	b2c	MyD88	FcγRIII-γ
CD83	b2c	MyD88	FcεRIβ
CD83	b2c	MyD88	FcεRIγ
CD83	b2c	MyD88	DAP10
CD83	b2c	MyD88	DAP12
CD83	b2c	MyD88	CD32
CD83	b2c	MyD88	CD79a
CD83	b2c	MyD88	CD79b
CD83	b2c	CD7	CD8
CD83	b2c	CD7	CD3ζ
CD83	b2c	CD7	CD3δ
CD83	b2c	CD7	CD3γ
CD83	b2c	CD7	CD3ε
CD83	b2c	CD7	FcγRI-γ
CD83	b2c	CD7	FcγRIII-γ
CD83	b2c	CD7	FcεRIβ
CD83	b2c	CD7	FcεRIγ
CD83	b2c	CD7	DAP10
CD83	b2c	CD7	DAP12
CD83	b2c	CD7	CD32
CD83	b2c	CD7	CD79a
CD83	b2c	CD7	CD79b
CD83	b2c	BTNL3	CD8
CD83	b2c	BTNL3	CD3ζ
CD83	b2c	BTNL3	CD3δ
CD83	b2c	BTNL3	CD3γ
CD83	b2c	BTNL3	CD3ε
CD83	b2c	BTNL3	FcγRI-γ
CD83	b2c	BTNL3	FcγRIII-γ
CD83	b2c	BTNL3	FcεRIβ
CD83	b2c	BTNL3	FcεRIγ
CD83	b2c	BTNL3	DAP10
CD83	b2c	BTNL3	DAP12
CD83	b2c	BTNL3	CD32
CD83	b2c	BTNL3	CD79a
CD83	b2c	BTNL3	CD79b
CD83	b2c	NKG2D	CD8
CD83	b2c	NKG2D	CD3ζ
CD83	b2c	NKG2D	CD3δ

CD83	b2c	NKG2D	CD3 γ
CD83	b2c	NKG2D	CD3 ϵ
CD83	b2c	NKG2D	Fc γ RI- γ
CD83	b2c	NKG2D	Fc γ RIII- γ
CD83	b2c	NKG2D	Fc ϵ RI β
CD83	b2c	NKG2D	Fc ϵ RI γ
CD83	b2c	NKG2D	DAP10
CD83	b2c	NKG2D	DAP12
CD83	b2c	NKG2D	CD32
CD83	b2c	NKG2D	CD79a
CD83	b2c	NKG2D	CD79b
CD83	CD137/41BB	CD28	CD8
CD83	CD137/41BB	CD28	CD3 ζ
CD83	CD137/41BB	CD28	CD3 δ
CD83	CD137/41BB	CD28	CD3 γ
CD83	CD137/41BB	CD28	CD3 ϵ
CD83	CD137/41BB	CD28	Fc γ RI- γ
CD83	CD137/41BB	CD28	Fc γ RIII- γ
CD83	CD137/41BB	CD28	Fc ϵ RI β
CD83	CD137/41BB	CD28	Fc ϵ RI γ
CD83	CD137/41BB	CD28	DAP10
CD83	CD137/41BB	CD28	DAP12
CD83	CD137/41BB	CD28	CD32
CD83	CD137/41BB	CD28	CD79a
CD83	CD137/41BB	CD28	CD79b
CD83	CD137/41BB	CD8	CD8
CD83	CD137/41BB	CD8	CD3 ζ
CD83	CD137/41BB	CD8	CD3 δ
CD83	CD137/41BB	CD8	CD3 γ
CD83	CD137/41BB	CD8	CD3 ϵ
CD83	CD137/41BB	CD8	Fc γ RI- γ
CD83	CD137/41BB	CD8	Fc γ RIII- γ
CD83	CD137/41BB	CD8	Fc ϵ RI β
CD83	CD137/41BB	CD8	Fc ϵ RI γ
CD83	CD137/41BB	CD8	DAP10
CD83	CD137/41BB	CD8	DAP12
CD83	CD137/41BB	CD8	CD32
CD83	CD137/41BB	CD8	CD79a
CD83	CD137/41BB	CD8	CD79b
CD83	CD137/41BB	CD4	CD8
CD83	CD137/41BB	CD4	CD3 ζ
CD83	CD137/41BB	CD4	CD3 δ
CD83	CD137/41BB	CD4	CD3 γ
CD83	CD137/41BB	CD4	CD3 ϵ
CD83	CD137/41BB	CD4	Fc γ RI- γ
CD83	CD137/41BB	CD4	Fc γ RIII- γ
CD83	CD137/41BB	CD4	Fc ϵ RI β
CD83	CD137/41BB	CD4	Fc ϵ RI γ
CD83	CD137/41BB	CD4	DAP10
CD83	CD137/41BB	CD4	DAP12
CD83	CD137/41BB	CD4	CD32
CD83	CD137/41BB	CD4	CD79a

CD83	CD137/41BB	CD4	CD79b
CD83	CD137/41BB	b2c	CD8
CD83	CD137/41BB	b2c	CD3ζ
CD83	CD137/41BB	b2c	CD3δ
CD83	CD137/41BB	b2c	CD3γ
CD83	CD137/41BB	b2c	CD3ε
CD83	CD137/41BB	b2c	FcγRI-γ
CD83	CD137/41BB	b2c	FcγRIII-γ
CD83	CD137/41BB	b2c	FcεRIβ
CD83	CD137/41BB	b2c	FcεRIγ
CD83	CD137/41BB	b2c	DAP10
CD83	CD137/41BB	b2c	DAP12
CD83	CD137/41BB	b2c	CD32
CD83	CD137/41BB	b2c	CD79a
CD83	CD137/41BB	b2c	CD79b
CD83	CD137/41BB	CD137/41BB	CD8
CD83	CD137/41BB	CD137/41BB	CD3ζ
CD83	CD137/41BB	CD137/41BB	CD3δ
CD83	CD137/41BB	CD137/41BB	CD3γ
CD83	CD137/41BB	CD137/41BB	CD3ε
CD83	CD137/41BB	CD137/41BB	FcγRI-γ
CD83	CD137/41BB	CD137/41BB	FcγRIII-γ
CD83	CD137/41BB	CD137/41BB	FcεRIβ
CD83	CD137/41BB	CD137/41BB	FcεRIγ
CD83	CD137/41BB	CD137/41BB	DAP10
CD83	CD137/41BB	CD137/41BB	DAP12
CD83	CD137/41BB	CD137/41BB	CD32
CD83	CD137/41BB	CD137/41BB	CD79a
CD83	CD137/41BB	CD137/41BB	CD79b
CD83	CD137/41BB	ICOS	CD8
CD83	CD137/41BB	ICOS	CD3ζ
CD83	CD137/41BB	ICOS	CD3δ
CD83	CD137/41BB	ICOS	CD3γ
CD83	CD137/41BB	ICOS	CD3ε
CD83	CD137/41BB	ICOS	FcγRI-γ
CD83	CD137/41BB	ICOS	FcγRIII-γ
CD83	CD137/41BB	ICOS	FcεRIβ
CD83	CD137/41BB	ICOS	FcεRIγ
CD83	CD137/41BB	ICOS	DAP10
CD83	CD137/41BB	ICOS	DAP12
CD83	CD137/41BB	ICOS	CD32
CD83	CD137/41BB	ICOS	CD79a
CD83	CD137/41BB	ICOS	CD79b
CD83	CD137/41BB	CD27	CD8
CD83	CD137/41BB	CD27	CD3ζ
CD83	CD137/41BB	CD27	CD3δ
CD83	CD137/41BB	CD27	CD3γ
CD83	CD137/41BB	CD27	CD3ε
CD83	CD137/41BB	CD27	FcγRI-γ
CD83	CD137/41BB	CD27	FcγRIII-γ
CD83	CD137/41BB	CD27	FcεRIβ
CD83	CD137/41BB	CD27	FcεRIγ

CD83	CD137/41BB	CD27	DAP10
CD83	CD137/41BB	CD27	DAP12
CD83	CD137/41BB	CD27	CD32
CD83	CD137/41BB	CD27	CD79a
CD83	CD137/41BB	CD27	CD79b
CD83	CD137/41BB	CD28 δ	CD8
CD83	CD137/41BB	CD28 δ	CD3 ζ
CD83	CD137/41BB	CD28 δ	CD3 δ
CD83	CD137/41BB	CD28 δ	CD3 γ
CD83	CD137/41BB	CD28 δ	CD3 ϵ
CD83	CD137/41BB	CD28 δ	Fc γ RI- γ
CD83	CD137/41BB	CD28 δ	Fc γ RIII- γ
CD83	CD137/41BB	CD28 δ	Fc ϵ RI β
CD83	CD137/41BB	CD28 δ	Fc ϵ RI γ
CD83	CD137/41BB	CD28 δ	DAP10
CD83	CD137/41BB	CD28 δ	DAP12
CD83	CD137/41BB	CD28 δ	CD32
CD83	CD137/41BB	CD28 δ	CD79a
CD83	CD137/41BB	CD28 δ	CD79b
CD83	CD137/41BB	CD80	CD8
CD83	CD137/41BB	CD80	CD3 ζ
CD83	CD137/41BB	CD80	CD3 δ
CD83	CD137/41BB	CD80	CD3 γ
CD83	CD137/41BB	CD80	CD3 ϵ
CD83	CD137/41BB	CD80	Fc γ RI- γ
CD83	CD137/41BB	CD80	Fc γ RIII- γ
CD83	CD137/41BB	CD80	Fc ϵ RI β
CD83	CD137/41BB	CD80	Fc ϵ RI γ
CD83	CD137/41BB	CD80	DAP10
CD83	CD137/41BB	CD80	DAP12
CD83	CD137/41BB	CD80	CD32
CD83	CD137/41BB	CD80	CD79a
CD83	CD137/41BB	CD80	CD79b
CD83	CD137/41BB	CD86	CD8
CD83	CD137/41BB	CD86	CD3 ζ
CD83	CD137/41BB	CD86	CD3 δ
CD83	CD137/41BB	CD86	CD3 γ
CD83	CD137/41BB	CD86	CD3 ϵ
CD83	CD137/41BB	CD86	Fc γ RI- γ
CD83	CD137/41BB	CD86	Fc γ RIII- γ
CD83	CD137/41BB	CD86	Fc ϵ RI β
CD83	CD137/41BB	CD86	Fc ϵ RI γ
CD83	CD137/41BB	CD86	DAP10
CD83	CD137/41BB	CD86	DAP12
CD83	CD137/41BB	CD86	CD32
CD83	CD137/41BB	CD86	CD79a
CD83	CD137/41BB	CD86	CD79b
CD83	CD137/41BB	OX40	CD8
CD83	CD137/41BB	OX40	CD3 ζ
CD83	CD137/41BB	OX40	CD3 δ
CD83	CD137/41BB	OX40	CD3 γ
CD83	CD137/41BB	OX40	CD3 ϵ

CD83	CD137/41BB	OX40	Fc γ RI- γ
CD83	CD137/41BB	OX40	Fc γ RIII- γ
CD83	CD137/41BB	OX40	Fc ϵ RI β
CD83	CD137/41BB	OX40	Fc ϵ RI γ
CD83	CD137/41BB	OX40	DAP10
CD83	CD137/41BB	OX40	DAP12
CD83	CD137/41BB	OX40	CD32
CD83	CD137/41BB	OX40	CD79a
CD83	CD137/41BB	OX40	CD79b
CD83	CD137/41BB	DAP10	CD8
CD83	CD137/41BB	DAP10	CD3 ζ
CD83	CD137/41BB	DAP10	CD3 δ
CD83	CD137/41BB	DAP10	CD3 γ
CD83	CD137/41BB	DAP10	CD3 ϵ
CD83	CD137/41BB	DAP10	Fc γ RI- γ
CD83	CD137/41BB	DAP10	Fc γ RIII- γ
CD83	CD137/41BB	DAP10	Fc ϵ RI β
CD83	CD137/41BB	DAP10	Fc ϵ RI γ
CD83	CD137/41BB	DAP10	DAP10
CD83	CD137/41BB	DAP10	DAP12
CD83	CD137/41BB	DAP10	CD32
CD83	CD137/41BB	DAP10	CD79a
CD83	CD137/41BB	DAP10	CD79b
CD83	CD137/41BB	DAP12	CD8
CD83	CD137/41BB	DAP12	CD3 ζ
CD83	CD137/41BB	DAP12	CD3 δ
CD83	CD137/41BB	DAP12	CD3 γ
CD83	CD137/41BB	DAP12	CD3 ϵ
CD83	CD137/41BB	DAP12	Fc γ RI- γ
CD83	CD137/41BB	DAP12	Fc γ RIII- γ
CD83	CD137/41BB	DAP12	Fc ϵ RI β
CD83	CD137/41BB	DAP12	Fc ϵ RI γ
CD83	CD137/41BB	DAP12	DAP10
CD83	CD137/41BB	DAP12	DAP12
CD83	CD137/41BB	DAP12	CD32
CD83	CD137/41BB	DAP12	CD79a
CD83	CD137/41BB	DAP12	CD79b
CD83	CD137/41BB	MyD88	CD8
CD83	CD137/41BB	MyD88	CD3 ζ
CD83	CD137/41BB	MyD88	CD3 δ
CD83	CD137/41BB	MyD88	CD3 γ
CD83	CD137/41BB	MyD88	CD3 ϵ
CD83	CD137/41BB	MyD88	Fc γ RI- γ
CD83	CD137/41BB	MyD88	Fc γ RIII- γ
CD83	CD137/41BB	MyD88	Fc ϵ RI β
CD83	CD137/41BB	MyD88	Fc ϵ RI γ
CD83	CD137/41BB	MyD88	DAP10
CD83	CD137/41BB	MyD88	DAP12
CD83	CD137/41BB	MyD88	CD32
CD83	CD137/41BB	MyD88	CD79a
CD83	CD137/41BB	MyD88	CD79b
CD83	CD137/41BB	CD7	CD8

CD83	CD137/41BB	CD7	CD3 ζ
CD83	CD137/41BB	CD7	CD3 δ
CD83	CD137/41BB	CD7	CD3 γ
CD83	CD137/41BB	CD7	CD3 ϵ
CD83	CD137/41BB	CD7	Fc γ RI- γ
CD83	CD137/41BB	CD7	Fc γ RIII- γ
CD83	CD137/41BB	CD7	Fc ϵ RI β
CD83	CD137/41BB	CD7	Fc ϵ RI γ
CD83	CD137/41BB	CD7	DAP10
CD83	CD137/41BB	CD7	DAP12
CD83	CD137/41BB	CD7	CD32
CD83	CD137/41BB	CD7	CD79a
CD83	CD137/41BB	CD7	CD79b
CD83	CD137/41BB	BTNL3	CD8
CD83	CD137/41BB	BTNL3	CD3 ζ
CD83	CD137/41BB	BTNL3	CD3 δ
CD83	CD137/41BB	BTNL3	CD3 γ
CD83	CD137/41BB	BTNL3	CD3 ϵ
CD83	CD137/41BB	BTNL3	Fc γ RI- γ
CD83	CD137/41BB	BTNL3	Fc γ RIII- γ
CD83	CD137/41BB	BTNL3	Fc ϵ RI β
CD83	CD137/41BB	BTNL3	Fc ϵ RI γ
CD83	CD137/41BB	BTNL3	DAP10
CD83	CD137/41BB	BTNL3	DAP12
CD83	CD137/41BB	BTNL3	CD32
CD83	CD137/41BB	BTNL3	CD79a
CD83	CD137/41BB	BTNL3	CD79b
CD83	CD137/41BB	NKG2D	CD8
CD83	CD137/41BB	NKG2D	CD3 ζ
CD83	CD137/41BB	NKG2D	CD3 δ
CD83	CD137/41BB	NKG2D	CD3 γ
CD83	CD137/41BB	NKG2D	CD3 ϵ
CD83	CD137/41BB	NKG2D	Fc γ RI- γ
CD83	CD137/41BB	NKG2D	Fc γ RIII- γ
CD83	CD137/41BB	NKG2D	Fc ϵ RI β
CD83	CD137/41BB	NKG2D	Fc ϵ RI γ
CD83	CD137/41BB	NKG2D	DAP10
CD83	CD137/41BB	NKG2D	DAP12
CD83	CD137/41BB	NKG2D	CD32
CD83	CD137/41BB	NKG2D	CD79a
CD83	CD137/41BB	NKG2D	CD79b
CD83	ICOS	CD28	CD8
CD83	ICOS	CD28	CD3 ζ
CD83	ICOS	CD28	CD3 δ
CD83	ICOS	CD28	CD3 γ
CD83	ICOS	CD28	CD3 ϵ
CD83	ICOS	CD28	Fc γ RI- γ
CD83	ICOS	CD28	Fc γ RIII- γ
CD83	ICOS	CD28	Fc ϵ RI β
CD83	ICOS	CD28	Fc ϵ RI γ
CD83	ICOS	CD28	DAP10
CD83	ICOS	CD28	DAP12

CD83	ICOS	CD28	CD32
CD83	ICOS	CD28	CD79a
CD83	ICOS	CD28	CD79b
CD83	ICOS	CD8	CD8
CD83	ICOS	CD8	CD3 ζ
CD83	ICOS	CD8	CD3 δ
CD83	ICOS	CD8	CD3 γ
CD83	ICOS	CD8	CD3 ϵ
CD83	ICOS	CD8	Fc γ RI- γ
CD83	ICOS	CD8	Fc γ RIII- γ
CD83	ICOS	CD8	Fc ϵ RI β
CD83	ICOS	CD8	Fc ϵ RI γ
CD83	ICOS	CD8	DAP10
CD83	ICOS	CD8	DAP12
CD83	ICOS	CD8	CD32
CD83	ICOS	CD8	CD79a
CD83	ICOS	CD8	CD79b
CD83	ICOS	CD4	CD8
CD83	ICOS	CD4	CD3 ζ
CD83	ICOS	CD4	CD3 δ
CD83	ICOS	CD4	CD3 γ
CD83	ICOS	CD4	CD3 ϵ
CD83	ICOS	CD4	Fc γ RI- γ
CD83	ICOS	CD4	Fc γ RIII- γ
CD83	ICOS	CD4	Fc ϵ RI β
CD83	ICOS	CD4	Fc ϵ RI γ
CD83	ICOS	CD4	DAP10
CD83	ICOS	CD4	DAP12
CD83	ICOS	CD4	CD32
CD83	ICOS	CD4	CD79a
CD83	ICOS	CD4	CD79b
CD83	ICOS	b2c	CD8
CD83	ICOS	b2c	CD3 ζ
CD83	ICOS	b2c	CD3 δ
CD83	ICOS	b2c	CD3 γ
CD83	ICOS	b2c	CD3 ϵ
CD83	ICOS	b2c	Fc γ RI- γ
CD83	ICOS	b2c	Fc γ RIII- γ
CD83	ICOS	b2c	Fc ϵ RI β
CD83	ICOS	b2c	Fc ϵ RI γ
CD83	ICOS	b2c	DAP10
CD83	ICOS	b2c	DAP12
CD83	ICOS	b2c	CD32
CD83	ICOS	b2c	CD79a
CD83	ICOS	b2c	CD79b
CD83	ICOS	CD137/41BB	CD8
CD83	ICOS	CD137/41BB	CD3 ζ
CD83	ICOS	CD137/41BB	CD3 δ
CD83	ICOS	CD137/41BB	CD3 γ
CD83	ICOS	CD137/41BB	CD3 ϵ
CD83	ICOS	CD137/41BB	Fc γ RI- γ
CD83	ICOS	CD137/41BB	Fc γ RIII- γ

CD83	ICOS	CD137/41BB	FcεRIβ
CD83	ICOS	CD137/41BB	FcεRIγ
CD83	ICOS	CD137/41BB	DAP10
CD83	ICOS	CD137/41BB	DAP12
CD83	ICOS	CD137/41BB	CD32
CD83	ICOS	CD137/41BB	CD79a
CD83	ICOS	CD137/41BB	CD79b
CD83	ICOS	ICOS	CD8
CD83	ICOS	ICOS	CD3ζ
CD83	ICOS	ICOS	CD3δ
CD83	ICOS	ICOS	CD3γ
CD83	ICOS	ICOS	CD3ε
CD83	ICOS	ICOS	FcγRI-γ
CD83	ICOS	ICOS	FcγRIII-γ
CD83	ICOS	ICOS	FcεRIβ
CD83	ICOS	ICOS	FcεRIγ
CD83	ICOS	ICOS	DAP10
CD83	ICOS	ICOS	DAP12
CD83	ICOS	ICOS	CD32
CD83	ICOS	ICOS	CD79a
CD83	ICOS	ICOS	CD79b
CD83	ICOS	CD27	CD8
CD83	ICOS	CD27	CD3ζ
CD83	ICOS	CD27	CD3δ
CD83	ICOS	CD27	CD3γ
CD83	ICOS	CD27	CD3ε
CD83	ICOS	CD27	FcγRI-γ
CD83	ICOS	CD27	FcγRIII-γ
CD83	ICOS	CD27	FcεRIβ
CD83	ICOS	CD27	FcεRIγ
CD83	ICOS	CD27	DAP10
CD83	ICOS	CD27	DAP12
CD83	ICOS	CD27	CD32
CD83	ICOS	CD27	CD79a
CD83	ICOS	CD27	CD79b
CD83	ICOS	CD28δ	CD8
CD83	ICOS	CD28δ	CD3ζ
CD83	ICOS	CD28δ	CD3δ
CD83	ICOS	CD28δ	CD3γ
CD83	ICOS	CD28δ	CD3ε
CD83	ICOS	CD28δ	FcγRI-γ
CD83	ICOS	CD28δ	FcγRIII-γ
CD83	ICOS	CD28δ	FcεRIβ
CD83	ICOS	CD28δ	FcεRIγ
CD83	ICOS	CD28δ	DAP10
CD83	ICOS	CD28δ	DAP12
CD83	ICOS	CD28δ	CD32
CD83	ICOS	CD28δ	CD79a
CD83	ICOS	CD28δ	CD79b
CD83	ICOS	CD80	CD8
CD83	ICOS	CD80	CD3ζ
CD83	ICOS	CD80	CD3δ

CD83	ICOS	CD80	CD3 γ
CD83	ICOS	CD80	CD3 ϵ
CD83	ICOS	CD80	Fc γ RI- γ
CD83	ICOS	CD80	Fc γ RIII- γ
CD83	ICOS	CD80	Fc ϵ RI β
CD83	ICOS	CD80	Fc ϵ RI γ
CD83	ICOS	CD80	DAP10
CD83	ICOS	CD80	DAP12
CD83	ICOS	CD80	CD32
CD83	ICOS	CD80	CD79a
CD83	ICOS	CD80	CD79b
CD83	ICOS	CD86	CD8
CD83	ICOS	CD86	CD3 ζ
CD83	ICOS	CD86	CD3 δ
CD83	ICOS	CD86	CD3 γ
CD83	ICOS	CD86	CD3 ϵ
CD83	ICOS	CD86	Fc γ RI- γ
CD83	ICOS	CD86	Fc γ RIII- γ
CD83	ICOS	CD86	Fc ϵ RI β
CD83	ICOS	CD86	Fc ϵ RI γ
CD83	ICOS	CD86	DAP10
CD83	ICOS	CD86	DAP12
CD83	ICOS	CD86	CD32
CD83	ICOS	CD86	CD79a
CD83	ICOS	CD86	CD79b
CD83	ICOS	OX40	CD8
CD83	ICOS	OX40	CD3 ζ
CD83	ICOS	OX40	CD3 δ
CD83	ICOS	OX40	CD3 γ
CD83	ICOS	OX40	CD3 ϵ
CD83	ICOS	OX40	Fc γ RI- γ
CD83	ICOS	OX40	Fc γ RIII- γ
CD83	ICOS	OX40	Fc ϵ RI β
CD83	ICOS	OX40	Fc ϵ RI γ
CD83	ICOS	OX40	DAP10
CD83	ICOS	OX40	DAP12
CD83	ICOS	OX40	CD32
CD83	ICOS	OX40	CD79a
CD83	ICOS	OX40	CD79b
CD83	ICOS	DAP10	CD8
CD83	ICOS	DAP10	CD3 ζ
CD83	ICOS	DAP10	CD3 δ
CD83	ICOS	DAP10	CD3 γ
CD83	ICOS	DAP10	CD3 ϵ
CD83	ICOS	DAP10	Fc γ RI- γ
CD83	ICOS	DAP10	Fc γ RIII- γ
CD83	ICOS	DAP10	Fc ϵ RI β
CD83	ICOS	DAP10	Fc ϵ RI γ
CD83	ICOS	DAP10	DAP10
CD83	ICOS	DAP10	DAP12
CD83	ICOS	DAP10	CD32
CD83	ICOS	DAP10	CD79a

CD83	ICOS	DAP10	CD79b
CD83	ICOS	DAP12	CD8
CD83	ICOS	DAP12	CD3 ζ
CD83	ICOS	DAP12	CD3 δ
CD83	ICOS	DAP12	CD3 γ
CD83	ICOS	DAP12	CD3 ϵ
CD83	ICOS	DAP12	Fc γ RI- γ
CD83	ICOS	DAP12	Fc γ RIII- γ
CD83	ICOS	DAP12	Fc ϵ RI β
CD83	ICOS	DAP12	Fc ϵ RI γ
CD83	ICOS	DAP12	DAP10
CD83	ICOS	DAP12	DAP12
CD83	ICOS	DAP12	CD32
CD83	ICOS	DAP12	CD79a
CD83	ICOS	DAP12	CD79b
CD83	ICOS	MyD88	CD8
CD83	ICOS	MyD88	CD3 ζ
CD83	ICOS	MyD88	CD3 δ
CD83	ICOS	MyD88	CD3 γ
CD83	ICOS	MyD88	CD3 ϵ
CD83	ICOS	MyD88	Fc γ RI- γ
CD83	ICOS	MyD88	Fc γ RIII- γ
CD83	ICOS	MyD88	Fc ϵ RI β
CD83	ICOS	MyD88	Fc ϵ RI γ
CD83	ICOS	MyD88	DAP10
CD83	ICOS	MyD88	DAP12
CD83	ICOS	MyD88	CD32
CD83	ICOS	MyD88	CD79a
CD83	ICOS	MyD88	CD79b
CD83	ICOS	CD7	CD8
CD83	ICOS	CD7	CD3 ζ
CD83	ICOS	CD7	CD3 δ
CD83	ICOS	CD7	CD3 γ
CD83	ICOS	CD7	CD3 ϵ
CD83	ICOS	CD7	Fc γ RI- γ
CD83	ICOS	CD7	Fc γ RIII- γ
CD83	ICOS	CD7	Fc ϵ RI β
CD83	ICOS	CD7	Fc ϵ RI γ
CD83	ICOS	CD7	DAP10
CD83	ICOS	CD7	DAP12
CD83	ICOS	CD7	CD32
CD83	ICOS	CD7	CD79a
CD83	ICOS	CD7	CD79b
CD83	ICOS	BTNL3	CD8
CD83	ICOS	BTNL3	CD3 ζ
CD83	ICOS	BTNL3	CD3 δ
CD83	ICOS	BTNL3	CD3 γ
CD83	ICOS	BTNL3	CD3 ϵ
CD83	ICOS	BTNL3	Fc γ RI- γ
CD83	ICOS	BTNL3	Fc γ RIII- γ
CD83	ICOS	BTNL3	Fc ϵ RI β
CD83	ICOS	BTNL3	Fc ϵ RI γ

CD83	ICOS	BTNL3	DAP10
CD83	ICOS	BTNL3	DAP12
CD83	ICOS	BTNL3	CD32
CD83	ICOS	BTNL3	CD79a
CD83	ICOS	BTNL3	CD79b
CD83	ICOS	NKG2D	CD8
CD83	ICOS	NKG2D	CD3ζ
CD83	ICOS	NKG2D	CD3δ
CD83	ICOS	NKG2D	CD3γ
CD83	ICOS	NKG2D	CD3ε
CD83	ICOS	NKG2D	FcγRI-γ
CD83	ICOS	NKG2D	FcγRIII-γ
CD83	ICOS	NKG2D	FcεRIβ
CD83	ICOS	NKG2D	FcεRIγ
CD83	ICOS	NKG2D	DAP10
CD83	ICOS	NKG2D	DAP12
CD83	ICOS	NKG2D	CD32
CD83	ICOS	NKG2D	CD79a
CD83	ICOS	NKG2D	CD79b
CD83	CD27	CD28	CD8
CD83	CD27	CD28	CD3ζ
CD83	CD27	CD28	CD3δ
CD83	CD27	CD28	CD3γ
CD83	CD27	CD28	CD3ε
CD83	CD27	CD28	FcγRI-γ
CD83	CD27	CD28	FcγRIII-γ
CD83	CD27	CD28	FcεRIβ
CD83	CD27	CD28	FcεRIγ
CD83	CD27	CD28	DAP10
CD83	CD27	CD28	DAP12
CD83	CD27	CD28	CD32
CD83	CD27	CD28	CD79a
CD83	CD27	CD28	CD79b
CD83	CD27	CD8	CD8
CD83	CD27	CD8	CD3ζ
CD83	CD27	CD8	CD3δ
CD83	CD27	CD8	CD3γ
CD83	CD27	CD8	CD3ε
CD83	CD27	CD8	FcγRI-γ
CD83	CD27	CD8	FcγRIII-γ
CD83	CD27	CD8	FcεRIβ
CD83	CD27	CD8	FcεRIγ
CD83	CD27	CD8	DAP10
CD83	CD27	CD8	DAP12
CD83	CD27	CD8	CD32
CD83	CD27	CD8	CD79a
CD83	CD27	CD8	CD79b
CD83	CD27	CD4	CD8
CD83	CD27	CD4	CD3ζ
CD83	CD27	CD4	CD3δ
CD83	CD27	CD4	CD3γ
CD83	CD27	CD4	CD3ε

CD83	CD27	CD4	FcγRI-γ
CD83	CD27	CD4	FcγRIII-γ
CD83	CD27	CD4	FcεRIβ
CD83	CD27	CD4	FcεRIγ
CD83	CD27	CD4	DAP10
CD83	CD27	CD4	DAP12
CD83	CD27	CD4	CD32
CD83	CD27	CD4	CD79a
CD83	CD27	CD4	CD79b
CD83	CD27	b2c	CD8
CD83	CD27	b2c	CD3ζ
CD83	CD27	b2c	CD3δ
CD83	CD27	b2c	CD3γ
CD83	CD27	b2c	CD3ε
CD83	CD27	b2c	FcγRI-γ
CD83	CD27	b2c	FcγRIII-γ
CD83	CD27	b2c	FcεRIβ
CD83	CD27	b2c	FcεRIγ
CD83	CD27	b2c	DAP10
CD83	CD27	b2c	DAP12
CD83	CD27	b2c	CD32
CD83	CD27	b2c	CD79a
CD83	CD27	b2c	CD79b
CD83	CD27	CD137/41BB	CD8
CD83	CD27	CD137/41BB	CD3ζ
CD83	CD27	CD137/41BB	CD3δ
CD83	CD27	CD137/41BB	CD3γ
CD83	CD27	CD137/41BB	CD3ε
CD83	CD27	CD137/41BB	FcγRI-γ
CD83	CD27	CD137/41BB	FcγRIII-γ
CD83	CD27	CD137/41BB	FcεRIβ
CD83	CD27	CD137/41BB	FcεRIγ
CD83	CD27	CD137/41BB	DAP10
CD83	CD27	CD137/41BB	DAP12
CD83	CD27	CD137/41BB	CD32
CD83	CD27	CD137/41BB	CD79a
CD83	CD27	CD137/41BB	CD79b
CD83	CD27	ICOS	CD8
CD83	CD27	ICOS	CD3ζ
CD83	CD27	ICOS	CD3δ
CD83	CD27	ICOS	CD3γ
CD83	CD27	ICOS	CD3ε
CD83	CD27	ICOS	FcγRI-γ
CD83	CD27	ICOS	FcγRIII-γ
CD83	CD27	ICOS	FcεRIβ
CD83	CD27	ICOS	FcεRIγ
CD83	CD27	ICOS	DAP10
CD83	CD27	ICOS	DAP12
CD83	CD27	ICOS	CD32
CD83	CD27	ICOS	CD79a
CD83	CD27	ICOS	CD79b
CD83	CD27	CD27	CD8

CD83	CD27	CD27	CD3 ζ
CD83	CD27	CD27	CD3 δ
CD83	CD27	CD27	CD3 γ
CD83	CD27	CD27	CD3 ϵ
CD83	CD27	CD27	Fc γ RI- γ
CD83	CD27	CD27	Fc γ RIII- γ
CD83	CD27	CD27	Fc ϵ RI β
CD83	CD27	CD27	Fc ϵ RI γ
CD83	CD27	CD27	DAP10
CD83	CD27	CD27	DAP12
CD83	CD27	CD27	CD32
CD83	CD27	CD27	CD79a
CD83	CD27	CD27	CD79b
CD83	CD27	CD28 δ	CD8
CD83	CD27	CD28 δ	CD3 ζ
CD83	CD27	CD28 δ	CD3 δ
CD83	CD27	CD28 δ	CD3 γ
CD83	CD27	CD28 δ	CD3 ϵ
CD83	CD27	CD28 δ	Fc γ RI- γ
CD83	CD27	CD28 δ	Fc γ RIII- γ
CD83	CD27	CD28 δ	Fc ϵ RI β
CD83	CD27	CD28 δ	Fc ϵ RI γ
CD83	CD27	CD28 δ	DAP10
CD83	CD27	CD28 δ	DAP12
CD83	CD27	CD28 δ	CD32
CD83	CD27	CD28 δ	CD79a
CD83	CD27	CD28 δ	CD79b
CD83	CD27	CD80	CD8
CD83	CD27	CD80	CD3 ζ
CD83	CD27	CD80	CD3 δ
CD83	CD27	CD80	CD3 γ
CD83	CD27	CD80	CD3 ϵ
CD83	CD27	CD80	Fc γ RI- γ
CD83	CD27	CD80	Fc γ RIII- γ
CD83	CD27	CD80	Fc ϵ RI β
CD83	CD27	CD80	Fc ϵ RI γ
CD83	CD27	CD80	DAP10
CD83	CD27	CD80	DAP12
CD83	CD27	CD80	CD32
CD83	CD27	CD80	CD79a
CD83	CD27	CD80	CD79b
CD83	CD27	CD86	CD8
CD83	CD27	CD86	CD3 ζ
CD83	CD27	CD86	CD3 δ
CD83	CD27	CD86	CD3 γ
CD83	CD27	CD86	CD3 ϵ
CD83	CD27	CD86	Fc γ RI- γ
CD83	CD27	CD86	Fc γ RIII- γ
CD83	CD27	CD86	Fc ϵ RI β
CD83	CD27	CD86	Fc ϵ RI γ
CD83	CD27	CD86	DAP10
CD83	CD27	CD86	DAP12

CD83	CD27	CD86	CD32
CD83	CD27	CD86	CD79a
CD83	CD27	CD86	CD79b
CD83	CD27	OX40	CD8
CD83	CD27	OX40	CD3ζ
CD83	CD27	OX40	CD3δ
CD83	CD27	OX40	CD3γ
CD83	CD27	OX40	CD3ε
CD83	CD27	OX40	FcγRI-γ
CD83	CD27	OX40	FcγRIII-γ
CD83	CD27	OX40	FcεRIβ
CD83	CD27	OX40	FcεRIγ
CD83	CD27	OX40	DAP10
CD83	CD27	OX40	DAP12
CD83	CD27	OX40	CD32
CD83	CD27	OX40	CD79a
CD83	CD27	OX40	CD79b
CD83	CD27	DAP10	CD8
CD83	CD27	DAP10	CD3ζ
CD83	CD27	DAP10	CD3δ
CD83	CD27	DAP10	CD3γ
CD83	CD27	DAP10	CD3ε
CD83	CD27	DAP10	FcγRI-γ
CD83	CD27	DAP10	FcγRIII-γ
CD83	CD27	DAP10	FcεRIβ
CD83	CD27	DAP10	FcεRIγ
CD83	CD27	DAP10	DAP10
CD83	CD27	DAP10	DAP12
CD83	CD27	DAP10	CD32
CD83	CD27	DAP10	CD79a
CD83	CD27	DAP10	CD79b
CD83	CD27	DAP12	CD8
CD83	CD27	DAP12	CD3ζ
CD83	CD27	DAP12	CD3δ
CD83	CD27	DAP12	CD3γ
CD83	CD27	DAP12	CD3ε
CD83	CD27	DAP12	FcγRI-γ
CD83	CD27	DAP12	FcγRIII-γ
CD83	CD27	DAP12	FcεRIβ
CD83	CD27	DAP12	FcεRIγ
CD83	CD27	DAP12	DAP10
CD83	CD27	DAP12	DAP12
CD83	CD27	DAP12	CD32
CD83	CD27	DAP12	CD79a
CD83	CD27	DAP12	CD79b
CD83	CD27	MyD88	CD8
CD83	CD27	MyD88	CD3ζ
CD83	CD27	MyD88	CD3δ
CD83	CD27	MyD88	CD3γ
CD83	CD27	MyD88	CD3ε
CD83	CD27	MyD88	FcγRI-γ
CD83	CD27	MyD88	FcγRIII-γ

CD83	CD27	MyD88	FcεRIβ
CD83	CD27	MyD88	FcεRIγ
CD83	CD27	MyD88	DAP10
CD83	CD27	MyD88	DAP12
CD83	CD27	MyD88	CD32
CD83	CD27	MyD88	CD79a
CD83	CD27	MyD88	CD79b
CD83	CD27	CD7	CD8
CD83	CD27	CD7	CD3ζ
CD83	CD27	CD7	CD3δ
CD83	CD27	CD7	CD3γ
CD83	CD27	CD7	CD3ε
CD83	CD27	CD7	FcγRI-γ
CD83	CD27	CD7	FcγRIII-γ
CD83	CD27	CD7	FcεRIβ
CD83	CD27	CD7	FcεRIγ
CD83	CD27	CD7	DAP10
CD83	CD27	CD7	DAP12
CD83	CD27	CD7	CD32
CD83	CD27	CD7	CD79a
CD83	CD27	CD7	CD79b
CD83	CD27	BTNL3	CD8
CD83	CD27	BTNL3	CD3ζ
CD83	CD27	BTNL3	CD3δ
CD83	CD27	BTNL3	CD3γ
CD83	CD27	BTNL3	CD3ε
CD83	CD27	BTNL3	FcγRI-γ
CD83	CD27	BTNL3	FcγRIII-γ
CD83	CD27	BTNL3	FcεRIβ
CD83	CD27	BTNL3	FcεRIγ
CD83	CD27	BTNL3	DAP10
CD83	CD27	BTNL3	DAP12
CD83	CD27	BTNL3	CD32
CD83	CD27	BTNL3	CD79a
CD83	CD27	BTNL3	CD79b
CD83	CD27	NKG2D	CD8
CD83	CD27	NKG2D	CD3ζ
CD83	CD27	NKG2D	CD3δ
CD83	CD27	NKG2D	CD3γ
CD83	CD27	NKG2D	CD3ε
CD83	CD27	NKG2D	FcγRI-γ
CD83	CD27	NKG2D	FcγRIII-γ
CD83	CD27	NKG2D	FcεRIβ
CD83	CD27	NKG2D	FcεRIγ
CD83	CD27	NKG2D	DAP10
CD83	CD27	NKG2D	DAP12
CD83	CD27	NKG2D	CD32
CD83	CD27	NKG2D	CD79a
CD83	CD27	NKG2D	CD79b
CD83	CD28δ	CD28	CD8
CD83	CD28δ	CD28	CD3ζ
CD83	CD28δ	CD28	CD3δ

CD83	CD28 δ	CD28	CD3 γ
CD83	CD28 δ	CD28	CD3 ϵ
CD83	CD28 δ	CD28	Fc γ RI- γ
CD83	CD28 δ	CD28	Fc γ RIII- γ
CD83	CD28 δ	CD28	Fc ϵ RI β
CD83	CD28 δ	CD28	Fc ϵ RI γ
CD83	CD28 δ	CD28	DAP10
CD83	CD28 δ	CD28	DAP12
CD83	CD28 δ	CD28	CD32
CD83	CD28 δ	CD28	CD79a
CD83	CD28 δ	CD28	CD79b
CD83	CD28 δ	CD8	CD8
CD83	CD28 δ	CD8	CD3 ζ
CD83	CD28 δ	CD8	CD3 δ
CD83	CD28 δ	CD8	CD3 γ
CD83	CD28 δ	CD8	CD3 ϵ
CD83	CD28 δ	CD8	Fc γ RI- γ
CD83	CD28 δ	CD8	Fc γ RIII- γ
CD83	CD28 δ	CD8	Fc ϵ RI β
CD83	CD28 δ	CD8	Fc ϵ RI γ
CD83	CD28 δ	CD8	DAP10
CD83	CD28 δ	CD8	DAP12
CD83	CD28 δ	CD8	CD32
CD83	CD28 δ	CD8	CD79a
CD83	CD28 δ	CD8	CD79b
CD83	CD28 δ	CD4	CD8
CD83	CD28 δ	CD4	CD3 ζ
CD83	CD28 δ	CD4	CD3 δ
CD83	CD28 δ	CD4	CD3 γ
CD83	CD28 δ	CD4	CD3 ϵ
CD83	CD28 δ	CD4	Fc γ RI- γ
CD83	CD28 δ	CD4	Fc γ RIII- γ
CD83	CD28 δ	CD4	Fc ϵ RI β
CD83	CD28 δ	CD4	Fc ϵ RI γ
CD83	CD28 δ	CD4	DAP10
CD83	CD28 δ	CD4	DAP12
CD83	CD28 δ	CD4	CD32
CD83	CD28 δ	CD4	CD79a
CD83	CD28 δ	CD4	CD79b
CD83	CD28 δ	b2c	CD8
CD83	CD28 δ	b2c	CD3 ζ
CD83	CD28 δ	b2c	CD3 δ
CD83	CD28 δ	b2c	CD3 γ
CD83	CD28 δ	b2c	CD3 ϵ
CD83	CD28 δ	b2c	Fc γ RI- γ
CD83	CD28 δ	b2c	Fc γ RIII- γ
CD83	CD28 δ	b2c	Fc ϵ RI β
CD83	CD28 δ	b2c	Fc ϵ RI γ
CD83	CD28 δ	b2c	DAP10
CD83	CD28 δ	b2c	DAP12
CD83	CD28 δ	b2c	CD32
CD83	CD28 δ	b2c	CD79a

CD83	CD28 δ	b2c	CD79b
CD83	CD28 δ	CD137/41BB	CD8
CD83	CD28 δ	CD137/41BB	CD3 ζ
CD83	CD28 δ	CD137/41BB	CD3 δ
CD83	CD28 δ	CD137/41BB	CD3 γ
CD83	CD28 δ	CD137/41BB	CD3 ϵ
CD83	CD28 δ	CD137/41BB	Fc γ RI- γ
CD83	CD28 δ	CD137/41BB	Fc γ RIII- γ
CD83	CD28 δ	CD137/41BB	Fc ϵ RI β
CD83	CD28 δ	CD137/41BB	Fc ϵ RI γ
CD83	CD28 δ	CD137/41BB	DAP10
CD83	CD28 δ	CD137/41BB	DAP12
CD83	CD28 δ	CD137/41BB	CD32
CD83	CD28 δ	CD137/41BB	CD79a
CD83	CD28 δ	CD137/41BB	CD79b
CD83	CD28 δ	ICOS	CD8
CD83	CD28 δ	ICOS	CD3 ζ
CD83	CD28 δ	ICOS	CD3 δ
CD83	CD28 δ	ICOS	CD3 γ
CD83	CD28 δ	ICOS	CD3 ϵ
CD83	CD28 δ	ICOS	Fc γ RI- γ
CD83	CD28 δ	ICOS	Fc γ RIII- γ
CD83	CD28 δ	ICOS	Fc ϵ RI β
CD83	CD28 δ	ICOS	Fc ϵ RI γ
CD83	CD28 δ	ICOS	DAP10
CD83	CD28 δ	ICOS	DAP12
CD83	CD28 δ	ICOS	CD32
CD83	CD28 δ	ICOS	CD79a
CD83	CD28 δ	ICOS	CD79b
CD83	CD28 δ	CD27	CD8
CD83	CD28 δ	CD27	CD3 ζ
CD83	CD28 δ	CD27	CD3 δ
CD83	CD28 δ	CD27	CD3 γ
CD83	CD28 δ	CD27	CD3 ϵ
CD83	CD28 δ	CD27	Fc γ RI- γ
CD83	CD28 δ	CD27	Fc γ RIII- γ
CD83	CD28 δ	CD27	Fc ϵ RI β
CD83	CD28 δ	CD27	Fc ϵ RI γ
CD83	CD28 δ	CD27	DAP10
CD83	CD28 δ	CD27	DAP12
CD83	CD28 δ	CD27	CD32
CD83	CD28 δ	CD27	CD79a
CD83	CD28 δ	CD27	CD79b
CD83	CD28 δ	CD28 δ	CD8
CD83	CD28 δ	CD28 δ	CD3 ζ
CD83	CD28 δ	CD28 δ	CD3 δ
CD83	CD28 δ	CD28 δ	CD3 γ
CD83	CD28 δ	CD28 δ	CD3 ϵ
CD83	CD28 δ	CD28 δ	Fc γ RI- γ
CD83	CD28 δ	CD28 δ	Fc γ RIII- γ
CD83	CD28 δ	CD28 δ	Fc ϵ RI β
CD83	CD28 δ	CD28 δ	Fc ϵ RI γ

CD83	CD28 δ	CD28 δ	DAP10
CD83	CD28 δ	CD28 δ	DAP12
CD83	CD28 δ	CD28 δ	CD32
CD83	CD28 δ	CD28 δ	CD79a
CD83	CD28 δ	CD28 δ	CD79b
CD83	CD28 δ	CD80	CD8
CD83	CD28 δ	CD80	CD3 ζ
CD83	CD28 δ	CD80	CD3 δ
CD83	CD28 δ	CD80	CD3 γ
CD83	CD28 δ	CD80	CD3 ϵ
CD83	CD28 δ	CD80	Fc γ RI- γ
CD83	CD28 δ	CD80	Fc γ RIII- γ
CD83	CD28 δ	CD80	Fc ϵ RI β
CD83	CD28 δ	CD80	Fc ϵ RI γ
CD83	CD28 δ	CD80	DAP10
CD83	CD28 δ	CD80	DAP12
CD83	CD28 δ	CD80	CD32
CD83	CD28 δ	CD80	CD79a
CD83	CD28 δ	CD80	CD79b
CD83	CD28 δ	CD86	CD8
CD83	CD28 δ	CD86	CD3 ζ
CD83	CD28 δ	CD86	CD3 δ
CD83	CD28 δ	CD86	CD3 γ
CD83	CD28 δ	CD86	CD3 ϵ
CD83	CD28 δ	CD86	Fc γ RI- γ
CD83	CD28 δ	CD86	Fc γ RIII- γ
CD83	CD28 δ	CD86	Fc ϵ RI β
CD83	CD28 δ	CD86	Fc ϵ RI γ
CD83	CD28 δ	CD86	DAP10
CD83	CD28 δ	CD86	DAP12
CD83	CD28 δ	CD86	CD32
CD83	CD28 δ	CD86	CD79a
CD83	CD28 δ	CD86	CD79b
CD83	CD28 δ	OX40	CD8
CD83	CD28 δ	OX40	CD3 ζ
CD83	CD28 δ	OX40	CD3 δ
CD83	CD28 δ	OX40	CD3 γ
CD83	CD28 δ	OX40	CD3 ϵ
CD83	CD28 δ	OX40	Fc γ RI- γ
CD83	CD28 δ	OX40	Fc γ RIII- γ
CD83	CD28 δ	OX40	Fc ϵ RI β
CD83	CD28 δ	OX40	Fc ϵ RI γ
CD83	CD28 δ	OX40	DAP10
CD83	CD28 δ	OX40	DAP12
CD83	CD28 δ	OX40	CD32
CD83	CD28 δ	OX40	CD79a
CD83	CD28 δ	OX40	CD79b
CD83	CD28 δ	DAP10	CD8
CD83	CD28 δ	DAP10	CD3 ζ
CD83	CD28 δ	DAP10	CD3 δ
CD83	CD28 δ	DAP10	CD3 γ
CD83	CD28 δ	DAP10	CD3 ϵ

CD83	CD28 δ	DAP10	Fc γ RI- γ
CD83	CD28 δ	DAP10	Fc γ RIII- γ
CD83	CD28 δ	DAP10	Fc ϵ RI β
CD83	CD28 δ	DAP10	Fc ϵ RI γ
CD83	CD28 δ	DAP10	DAP10
CD83	CD28 δ	DAP10	DAP12
CD83	CD28 δ	DAP10	CD32
CD83	CD28 δ	DAP10	CD79a
CD83	CD28 δ	DAP10	CD79b
CD83	CD28 δ	DAP12	CD8
CD83	CD28 δ	DAP12	CD3 ζ
CD83	CD28 δ	DAP12	CD3 δ
CD83	CD28 δ	DAP12	CD3 γ
CD83	CD28 δ	DAP12	CD3 ϵ
CD83	CD28 δ	DAP12	Fc γ RI- γ
CD83	CD28 δ	DAP12	Fc γ RIII- γ
CD83	CD28 δ	DAP12	Fc ϵ RI β
CD83	CD28 δ	DAP12	Fc ϵ RI γ
CD83	CD28 δ	DAP12	DAP10
CD83	CD28 δ	DAP12	DAP12
CD83	CD28 δ	DAP12	CD32
CD83	CD28 δ	DAP12	CD79a
CD83	CD28 δ	DAP12	CD79b
CD83	CD28 δ	MyD88	CD8
CD83	CD28 δ	MyD88	CD3 ζ
CD83	CD28 δ	MyD88	CD3 δ
CD83	CD28 δ	MyD88	CD3 γ
CD83	CD28 δ	MyD88	CD3 ϵ
CD83	CD28 δ	MyD88	Fc γ RI- γ
CD83	CD28 δ	MyD88	Fc γ RIII- γ
CD83	CD28 δ	MyD88	Fc ϵ RI β
CD83	CD28 δ	MyD88	Fc ϵ RI γ
CD83	CD28 δ	MyD88	DAP10
CD83	CD28 δ	MyD88	DAP12
CD83	CD28 δ	MyD88	CD32
CD83	CD28 δ	MyD88	CD79a
CD83	CD28 δ	MyD88	CD79b
CD83	CD28 δ	CD7	CD8
CD83	CD28 δ	CD7	CD3 ζ
CD83	CD28 δ	CD7	CD3 δ
CD83	CD28 δ	CD7	CD3 γ
CD83	CD28 δ	CD7	CD3 ϵ
CD83	CD28 δ	CD7	Fc γ RI- γ
CD83	CD28 δ	CD7	Fc γ RIII- γ
CD83	CD28 δ	CD7	Fc ϵ RI β
CD83	CD28 δ	CD7	Fc ϵ RI γ
CD83	CD28 δ	CD7	DAP10
CD83	CD28 δ	CD7	DAP12
CD83	CD28 δ	CD7	CD32
CD83	CD28 δ	CD7	CD79a
CD83	CD28 δ	CD7	CD79b
CD83	CD28 δ	BTNL3	CD8

CD83	CD28 δ	BTNL3	CD3 ζ
CD83	CD28 δ	BTNL3	CD3 δ
CD83	CD28 δ	BTNL3	CD3 γ
CD83	CD28 δ	BTNL3	CD3 ϵ
CD83	CD28 δ	BTNL3	Fc γ RI- γ
CD83	CD28 δ	BTNL3	Fc γ RIII- γ
CD83	CD28 δ	BTNL3	Fc ϵ RI β
CD83	CD28 δ	BTNL3	Fc ϵ RI γ
CD83	CD28 δ	BTNL3	DAP10
CD83	CD28 δ	BTNL3	DAP12
CD83	CD28 δ	BTNL3	CD32
CD83	CD28 δ	BTNL3	CD79a
CD83	CD28 δ	BTNL3	CD79b
CD83	CD28 δ	NKG2D	CD8
CD83	CD28 δ	NKG2D	CD3 ζ
CD83	CD28 δ	NKG2D	CD3 δ
CD83	CD28 δ	NKG2D	CD3 γ
CD83	CD28 δ	NKG2D	CD3 ϵ
CD83	CD28 δ	NKG2D	Fc γ RI- γ
CD83	CD28 δ	NKG2D	Fc γ RIII- γ
CD83	CD28 δ	NKG2D	Fc ϵ RI β
CD83	CD28 δ	NKG2D	Fc ϵ RI γ
CD83	CD28 δ	NKG2D	DAP10
CD83	CD28 δ	NKG2D	DAP12
CD83	CD28 δ	NKG2D	CD32
CD83	CD28 δ	NKG2D	CD79a
CD83	CD28 δ	NKG2D	CD79b
CD83	CD80	CD28	CD8
CD83	CD80	CD28	CD3 ζ
CD83	CD80	CD28	CD3 δ
CD83	CD80	CD28	CD3 γ
CD83	CD80	CD28	CD3 ϵ
CD83	CD80	CD28	Fc γ RI- γ
CD83	CD80	CD28	Fc γ RIII- γ
CD83	CD80	CD28	Fc ϵ RI β
CD83	CD80	CD28	Fc ϵ RI γ
CD83	CD80	CD28	DAP10
CD83	CD80	CD28	DAP12
CD83	CD80	CD28	CD32
CD83	CD80	CD28	CD79a
CD83	CD80	CD28	CD79b
CD83	CD80	CD8	CD8
CD83	CD80	CD8	CD3 ζ
CD83	CD80	CD8	CD3 δ
CD83	CD80	CD8	CD3 γ
CD83	CD80	CD8	CD3 ϵ
CD83	CD80	CD8	Fc γ RI- γ
CD83	CD80	CD8	Fc γ RIII- γ
CD83	CD80	CD8	Fc ϵ RI β
CD83	CD80	CD8	Fc ϵ RI γ
CD83	CD80	CD8	DAP10
CD83	CD80	CD8	DAP12

CD83	CD80	CD8	CD32
CD83	CD80	CD8	CD79a
CD83	CD80	CD8	CD79b
CD83	CD80	CD4	CD8
CD83	CD80	CD4	CD3 ζ
CD83	CD80	CD4	CD3 δ
CD83	CD80	CD4	CD3 γ
CD83	CD80	CD4	CD3 ϵ
CD83	CD80	CD4	Fc γ RI- γ
CD83	CD80	CD4	Fc γ RIII- γ
CD83	CD80	CD4	Fc ϵ RI β
CD83	CD80	CD4	Fc ϵ RI γ
CD83	CD80	CD4	DAP10
CD83	CD80	CD4	DAP12
CD83	CD80	CD4	CD32
CD83	CD80	CD4	CD79a
CD83	CD80	CD4	CD79b
CD83	CD80	b2c	CD8
CD83	CD80	b2c	CD3 ζ
CD83	CD80	b2c	CD3 δ
CD83	CD80	b2c	CD3 γ
CD83	CD80	b2c	CD3 ϵ
CD83	CD80	b2c	Fc γ RI- γ
CD83	CD80	b2c	Fc γ RIII- γ
CD83	CD80	b2c	Fc ϵ RI β
CD83	CD80	b2c	Fc ϵ RI γ
CD83	CD80	b2c	DAP10
CD83	CD80	b2c	DAP12
CD83	CD80	b2c	CD32
CD83	CD80	b2c	CD79a
CD83	CD80	b2c	CD79b
CD83	CD80	CD137/41BB	CD8
CD83	CD80	CD137/41BB	CD3 ζ
CD83	CD80	CD137/41BB	CD3 δ
CD83	CD80	CD137/41BB	CD3 γ
CD83	CD80	CD137/41BB	CD3 ϵ
CD83	CD80	CD137/41BB	Fc γ RI- γ
CD83	CD80	CD137/41BB	Fc γ RIII- γ
CD83	CD80	CD137/41BB	Fc ϵ RI β
CD83	CD80	CD137/41BB	Fc ϵ RI γ
CD83	CD80	CD137/41BB	DAP10
CD83	CD80	CD137/41BB	DAP12
CD83	CD80	CD137/41BB	CD32
CD83	CD80	CD137/41BB	CD79a
CD83	CD80	CD137/41BB	CD79b
CD83	CD80	ICOS	CD8
CD83	CD80	ICOS	CD3 ζ
CD83	CD80	ICOS	CD3 δ
CD83	CD80	ICOS	CD3 γ
CD83	CD80	ICOS	CD3 ϵ
CD83	CD80	ICOS	Fc γ RI- γ
CD83	CD80	ICOS	Fc γ RIII- γ

CD83	CD80	ICOS	FcεRIβ
CD83	CD80	ICOS	FcεRIγ
CD83	CD80	ICOS	DAP10
CD83	CD80	ICOS	DAP12
CD83	CD80	ICOS	CD32
CD83	CD80	ICOS	CD79a
CD83	CD80	ICOS	CD79b
CD83	CD80	CD27	CD8
CD83	CD80	CD27	CD3ζ
CD83	CD80	CD27	CD3δ
CD83	CD80	CD27	CD3γ
CD83	CD80	CD27	CD3ε
CD83	CD80	CD27	FcγRI-γ
CD83	CD80	CD27	FcγRIII-γ
CD83	CD80	CD27	FcεRIβ
CD83	CD80	CD27	FcεRIγ
CD83	CD80	CD27	DAP10
CD83	CD80	CD27	DAP12
CD83	CD80	CD27	CD32
CD83	CD80	CD27	CD79a
CD83	CD80	CD27	CD79b
CD83	CD80	CD28δ	CD8
CD83	CD80	CD28δ	CD3ζ
CD83	CD80	CD28δ	CD3δ
CD83	CD80	CD28δ	CD3γ
CD83	CD80	CD28δ	CD3ε
CD83	CD80	CD28δ	FcγRI-γ
CD83	CD80	CD28δ	FcγRIII-γ
CD83	CD80	CD28δ	FcεRIβ
CD83	CD80	CD28δ	FcεRIγ
CD83	CD80	CD28δ	DAP10
CD83	CD80	CD28δ	DAP12
CD83	CD80	CD28δ	CD32
CD83	CD80	CD28δ	CD79a
CD83	CD80	CD28δ	CD79b
CD83	CD80	CD80	CD8
CD83	CD80	CD80	CD3ζ
CD83	CD80	CD80	CD3δ
CD83	CD80	CD80	CD3γ
CD83	CD80	CD80	CD3ε
CD83	CD80	CD80	FcγRI-γ
CD83	CD80	CD80	FcγRIII-γ
CD83	CD80	CD80	FcεRIβ
CD83	CD80	CD80	FcεRIγ
CD83	CD80	CD80	DAP10
CD83	CD80	CD80	DAP12
CD83	CD80	CD80	CD32
CD83	CD80	CD80	CD79a
CD83	CD80	CD80	CD79b
CD83	CD80	CD86	CD8
CD83	CD80	CD86	CD3ζ
CD83	CD80	CD86	CD3δ

CD83	CD80	CD86	CD3 γ
CD83	CD80	CD86	CD3 ϵ
CD83	CD80	CD86	Fc γ RI- γ
CD83	CD80	CD86	Fc γ RIII- γ
CD83	CD80	CD86	Fc ϵ RI β
CD83	CD80	CD86	Fc ϵ RI γ
CD83	CD80	CD86	DAP10
CD83	CD80	CD86	DAP12
CD83	CD80	CD86	CD32
CD83	CD80	CD86	CD79a
CD83	CD80	CD86	CD79b
CD83	CD80	OX40	CD8
CD83	CD80	OX40	CD3 ζ
CD83	CD80	OX40	CD3 δ
CD83	CD80	OX40	CD3 γ
CD83	CD80	OX40	CD3 ϵ
CD83	CD80	OX40	Fc γ RI- γ
CD83	CD80	OX40	Fc γ RIII- γ
CD83	CD80	OX40	Fc ϵ RI β
CD83	CD80	OX40	Fc ϵ RI γ
CD83	CD80	OX40	DAP10
CD83	CD80	OX40	DAP12
CD83	CD80	OX40	CD32
CD83	CD80	OX40	CD79a
CD83	CD80	OX40	CD79b
CD83	CD80	DAP10	CD8
CD83	CD80	DAP10	CD3 ζ
CD83	CD80	DAP10	CD3 δ
CD83	CD80	DAP10	CD3 γ
CD83	CD80	DAP10	CD3 ϵ
CD83	CD80	DAP10	Fc γ RI- γ
CD83	CD80	DAP10	Fc γ RIII- γ
CD83	CD80	DAP10	Fc ϵ RI β
CD83	CD80	DAP10	Fc ϵ RI γ
CD83	CD80	DAP10	DAP10
CD83	CD80	DAP10	DAP12
CD83	CD80	DAP10	CD32
CD83	CD80	DAP10	CD79a
CD83	CD80	DAP10	CD79b
CD83	CD80	DAP12	CD8
CD83	CD80	DAP12	CD3 ζ
CD83	CD80	DAP12	CD3 δ
CD83	CD80	DAP12	CD3 γ
CD83	CD80	DAP12	CD3 ϵ
CD83	CD80	DAP12	Fc γ RI- γ
CD83	CD80	DAP12	Fc γ RIII- γ
CD83	CD80	DAP12	Fc ϵ RI β
CD83	CD80	DAP12	Fc ϵ RI γ
CD83	CD80	DAP12	DAP10
CD83	CD80	DAP12	DAP12
CD83	CD80	DAP12	CD32
CD83	CD80	DAP12	CD79a

CD83	CD80	DAP12	CD79b
CD83	CD80	MyD88	CD8
CD83	CD80	MyD88	CD3 ζ
CD83	CD80	MyD88	CD3 δ
CD83	CD80	MyD88	CD3 γ
CD83	CD80	MyD88	CD3 ϵ
CD83	CD80	MyD88	Fc γ RI- γ
CD83	CD80	MyD88	Fc γ RIII- γ
CD83	CD80	MyD88	Fc ϵ RI β
CD83	CD80	MyD88	Fc ϵ RI γ
CD83	CD80	MyD88	DAP10
CD83	CD80	MyD88	DAP12
CD83	CD80	MyD88	CD32
CD83	CD80	MyD88	CD79a
CD83	CD80	MyD88	CD79b
CD83	CD80	CD7	CD8
CD83	CD80	CD7	CD3 ζ
CD83	CD80	CD7	CD3 δ
CD83	CD80	CD7	CD3 γ
CD83	CD80	CD7	CD3 ϵ
CD83	CD80	CD7	Fc γ RI- γ
CD83	CD80	CD7	Fc γ RIII- γ
CD83	CD80	CD7	Fc ϵ RI β
CD83	CD80	CD7	Fc ϵ RI γ
CD83	CD80	CD7	DAP10
CD83	CD80	CD7	DAP12
CD83	CD80	CD7	CD32
CD83	CD80	CD7	CD79a
CD83	CD80	CD7	CD79b
CD83	CD80	BTNL3	CD8
CD83	CD80	BTNL3	CD3 ζ
CD83	CD80	BTNL3	CD3 δ
CD83	CD80	BTNL3	CD3 γ
CD83	CD80	BTNL3	CD3 ϵ
CD83	CD80	BTNL3	Fc γ RI- γ
CD83	CD80	BTNL3	Fc γ RIII- γ
CD83	CD80	BTNL3	Fc ϵ RI β
CD83	CD80	BTNL3	Fc ϵ RI γ
CD83	CD80	BTNL3	DAP10
CD83	CD80	BTNL3	DAP12
CD83	CD80	BTNL3	CD32
CD83	CD80	BTNL3	CD79a
CD83	CD80	BTNL3	CD79b
CD83	CD80	NKG2D	CD8
CD83	CD80	NKG2D	CD3 ζ
CD83	CD80	NKG2D	CD3 δ
CD83	CD80	NKG2D	CD3 γ
CD83	CD80	NKG2D	CD3 ϵ
CD83	CD80	NKG2D	Fc γ RI- γ
CD83	CD80	NKG2D	Fc γ RIII- γ
CD83	CD80	NKG2D	Fc ϵ RI β
CD83	CD80	NKG2D	Fc ϵ RI γ

CD83	CD80	NKG2D	DAP10
CD83	CD80	NKG2D	DAP12
CD83	CD80	NKG2D	CD32
CD83	CD80	NKG2D	CD79a
CD83	CD80	NKG2D	CD79b
CD83	CD86	CD28	CD8
CD83	CD86	CD28	CD3ζ
CD83	CD86	CD28	CD3δ
CD83	CD86	CD28	CD3γ
CD83	CD86	CD28	CD3ε
CD83	CD86	CD28	FcγRI-γ
CD83	CD86	CD28	FcγRIII-γ
CD83	CD86	CD28	FcεRIβ
CD83	CD86	CD28	FcεRIγ
CD83	CD86	CD28	DAP10
CD83	CD86	CD28	DAP12
CD83	CD86	CD28	CD32
CD83	CD86	CD28	CD79a
CD83	CD86	CD28	CD79b
CD83	CD86	CD8	CD8
CD83	CD86	CD8	CD3ζ
CD83	CD86	CD8	CD3δ
CD83	CD86	CD8	CD3γ
CD83	CD86	CD8	CD3ε
CD83	CD86	CD8	FcγRI-γ
CD83	CD86	CD8	FcγRIII-γ
CD83	CD86	CD8	FcεRIβ
CD83	CD86	CD8	FcεRIγ
CD83	CD86	CD8	DAP10
CD83	CD86	CD8	DAP12
CD83	CD86	CD8	CD32
CD83	CD86	CD8	CD79a
CD83	CD86	CD8	CD79b
CD83	CD86	CD4	CD8
CD83	CD86	CD4	CD3ζ
CD83	CD86	CD4	CD3δ
CD83	CD86	CD4	CD3γ
CD83	CD86	CD4	CD3ε
CD83	CD86	CD4	FcγRI-γ
CD83	CD86	CD4	FcγRIII-γ
CD83	CD86	CD4	FcεRIβ
CD83	CD86	CD4	FcεRIγ
CD83	CD86	CD4	DAP10
CD83	CD86	CD4	DAP12
CD83	CD86	CD4	CD32
CD83	CD86	CD4	CD79a
CD83	CD86	CD4	CD79b
CD83	CD86	b2c	CD8
CD83	CD86	b2c	CD3ζ
CD83	CD86	b2c	CD3δ
CD83	CD86	b2c	CD3γ
CD83	CD86	b2c	CD3ε

CD83	CD86	b2c	FcγRI-γ
CD83	CD86	b2c	FcγRIII-γ
CD83	CD86	b2c	FcεRIβ
CD83	CD86	b2c	FcεRIγ
CD83	CD86	b2c	DAP10
CD83	CD86	b2c	DAP12
CD83	CD86	b2c	CD32
CD83	CD86	b2c	CD79a
CD83	CD86	b2c	CD79b
CD83	CD86	CD137/41BB	CD8
CD83	CD86	CD137/41BB	CD3ζ
CD83	CD86	CD137/41BB	CD3δ
CD83	CD86	CD137/41BB	CD3γ
CD83	CD86	CD137/41BB	CD3ε
CD83	CD86	CD137/41BB	FcγRI-γ
CD83	CD86	CD137/41BB	FcγRIII-γ
CD83	CD86	CD137/41BB	FcεRIβ
CD83	CD86	CD137/41BB	FcεRIγ
CD83	CD86	CD137/41BB	DAP10
CD83	CD86	CD137/41BB	DAP12
CD83	CD86	CD137/41BB	CD32
CD83	CD86	CD137/41BB	CD79a
CD83	CD86	CD137/41BB	CD79b
CD83	CD86	ICOS	CD8
CD83	CD86	ICOS	CD3ζ
CD83	CD86	ICOS	CD3δ
CD83	CD86	ICOS	CD3γ
CD83	CD86	ICOS	CD3ε
CD83	CD86	ICOS	FcγRI-γ
CD83	CD86	ICOS	FcγRIII-γ
CD83	CD86	ICOS	FcεRIβ
CD83	CD86	ICOS	FcεRIγ
CD83	CD86	ICOS	DAP10
CD83	CD86	ICOS	DAP12
CD83	CD86	ICOS	CD32
CD83	CD86	ICOS	CD79a
CD83	CD86	ICOS	CD79b
CD83	CD86	CD27	CD8
CD83	CD86	CD27	CD3ζ
CD83	CD86	CD27	CD3δ
CD83	CD86	CD27	CD3γ
CD83	CD86	CD27	CD3ε
CD83	CD86	CD27	FcγRI-γ
CD83	CD86	CD27	FcγRIII-γ
CD83	CD86	CD27	FcεRIβ
CD83	CD86	CD27	FcεRIγ
CD83	CD86	CD27	DAP10
CD83	CD86	CD27	DAP12
CD83	CD86	CD27	CD32
CD83	CD86	CD27	CD79a
CD83	CD86	CD27	CD79b
CD83	CD86	CD28δ	CD8

CD83	CD86	CD28 δ	CD3 ζ
CD83	CD86	CD28 δ	CD3 δ
CD83	CD86	CD28 δ	CD3 γ
CD83	CD86	CD28 δ	CD3 ϵ
CD83	CD86	CD28 δ	Fc γ RI- γ
CD83	CD86	CD28 δ	Fc γ RIII- γ
CD83	CD86	CD28 δ	Fc ϵ RI β
CD83	CD86	CD28 δ	Fc ϵ RI γ
CD83	CD86	CD28 δ	DAP10
CD83	CD86	CD28 δ	DAP12
CD83	CD86	CD28 δ	CD32
CD83	CD86	CD28 δ	CD79a
CD83	CD86	CD28 δ	CD79b
CD83	CD86	CD80	CD8
CD83	CD86	CD80	CD3 ζ
CD83	CD86	CD80	CD3 δ
CD83	CD86	CD80	CD3 γ
CD83	CD86	CD80	CD3 ϵ
CD83	CD86	CD80	Fc γ RI- γ
CD83	CD86	CD80	Fc γ RIII- γ
CD83	CD86	CD80	Fc ϵ RI β
CD83	CD86	CD80	Fc ϵ RI γ
CD83	CD86	CD80	DAP10
CD83	CD86	CD80	DAP12
CD83	CD86	CD80	CD32
CD83	CD86	CD80	CD79a
CD83	CD86	CD80	CD79b
CD83	CD86	CD86	CD8
CD83	CD86	CD86	CD3 ζ
CD83	CD86	CD86	CD3 δ
CD83	CD86	CD86	CD3 γ
CD83	CD86	CD86	CD3 ϵ
CD83	CD86	CD86	Fc γ RI- γ
CD83	CD86	CD86	Fc γ RIII- γ
CD83	CD86	CD86	Fc ϵ RI β
CD83	CD86	CD86	Fc ϵ RI γ
CD83	CD86	CD86	DAP10
CD83	CD86	CD86	DAP12
CD83	CD86	CD86	CD32
CD83	CD86	CD86	CD79a
CD83	CD86	CD86	CD79b
CD83	CD86	OX40	CD8
CD83	CD86	OX40	CD3 ζ
CD83	CD86	OX40	CD3 δ
CD83	CD86	OX40	CD3 γ
CD83	CD86	OX40	CD3 ϵ
CD83	CD86	OX40	Fc γ RI- γ
CD83	CD86	OX40	Fc γ RIII- γ
CD83	CD86	OX40	Fc ϵ RI β
CD83	CD86	OX40	Fc ϵ RI γ
CD83	CD86	OX40	DAP10
CD83	CD86	OX40	DAP12

CD83	CD86	OX40	CD32
CD83	CD86	OX40	CD79a
CD83	CD86	OX40	CD79b
CD83	CD86	DAP10	CD8
CD83	CD86	DAP10	CD3 ζ
CD83	CD86	DAP10	CD3 δ
CD83	CD86	DAP10	CD3 γ
CD83	CD86	DAP10	CD3 ϵ
CD83	CD86	DAP10	Fc γ RI- γ
CD83	CD86	DAP10	Fc γ RIII- γ
CD83	CD86	DAP10	Fc ϵ RI β
CD83	CD86	DAP10	Fc ϵ RI γ
CD83	CD86	DAP10	DAP10
CD83	CD86	DAP10	DAP12
CD83	CD86	DAP10	CD32
CD83	CD86	DAP10	CD79a
CD83	CD86	DAP10	CD79b
CD83	CD86	DAP12	CD8
CD83	CD86	DAP12	CD3 ζ
CD83	CD86	DAP12	CD3 δ
CD83	CD86	DAP12	CD3 γ
CD83	CD86	DAP12	CD3 ϵ
CD83	CD86	DAP12	Fc γ RI- γ
CD83	CD86	DAP12	Fc γ RIII- γ
CD83	CD86	DAP12	Fc ϵ RI β
CD83	CD86	DAP12	Fc ϵ RI γ
CD83	CD86	DAP12	DAP10
CD83	CD86	DAP12	DAP12
CD83	CD86	DAP12	CD32
CD83	CD86	DAP12	CD79a
CD83	CD86	DAP12	CD79b
CD83	CD86	MyD88	CD8
CD83	CD86	MyD88	CD3 ζ
CD83	CD86	MyD88	CD3 δ
CD83	CD86	MyD88	CD3 γ
CD83	CD86	MyD88	CD3 ϵ
CD83	CD86	MyD88	Fc γ RI- γ
CD83	CD86	MyD88	Fc γ RIII- γ
CD83	CD86	MyD88	Fc ϵ RI β
CD83	CD86	MyD88	Fc ϵ RI γ
CD83	CD86	MyD88	DAP10
CD83	CD86	MyD88	DAP12
CD83	CD86	MyD88	CD32
CD83	CD86	MyD88	CD79a
CD83	CD86	MyD88	CD79b
CD83	CD86	CD7	CD8
CD83	CD86	CD7	CD3 ζ
CD83	CD86	CD7	CD3 δ
CD83	CD86	CD7	CD3 γ
CD83	CD86	CD7	CD3 ϵ
CD83	CD86	CD7	Fc γ RI- γ
CD83	CD86	CD7	Fc γ RIII- γ

CD83	CD86	CD7	FcεRIβ
CD83	CD86	CD7	FcεRIγ
CD83	CD86	CD7	DAP10
CD83	CD86	CD7	DAP12
CD83	CD86	CD7	CD32
CD83	CD86	CD7	CD79a
CD83	CD86	CD7	CD79b
CD83	CD86	BTNL3	CD8
CD83	CD86	BTNL3	CD3ζ
CD83	CD86	BTNL3	CD3δ
CD83	CD86	BTNL3	CD3γ
CD83	CD86	BTNL3	CD3ε
CD83	CD86	BTNL3	FcγRI-γ
CD83	CD86	BTNL3	FcγRIII-γ
CD83	CD86	BTNL3	FcεRIβ
CD83	CD86	BTNL3	FcεRIγ
CD83	CD86	BTNL3	DAP10
CD83	CD86	BTNL3	DAP12
CD83	CD86	BTNL3	CD32
CD83	CD86	BTNL3	CD79a
CD83	CD86	BTNL3	CD79b
CD83	CD86	NKG2D	CD8
CD83	CD86	NKG2D	CD3ζ
CD83	CD86	NKG2D	CD3δ
CD83	CD86	NKG2D	CD3γ
CD83	CD86	NKG2D	CD3ε
CD83	CD86	NKG2D	FcγRI-γ
CD83	CD86	NKG2D	FcγRIII-γ
CD83	CD86	NKG2D	FcεRIβ
CD83	CD86	NKG2D	FcεRIγ
CD83	CD86	NKG2D	DAP10
CD83	CD86	NKG2D	DAP12
CD83	CD86	NKG2D	CD32
CD83	CD86	NKG2D	CD79a
CD83	CD86	NKG2D	CD79b
CD83	OX40	CD28	CD8
CD83	OX40	CD28	CD3ζ
CD83	OX40	CD28	CD3δ
CD83	OX40	CD28	CD3γ
CD83	OX40	CD28	CD3ε
CD83	OX40	CD28	FcγRI-γ
CD83	OX40	CD28	FcγRIII-γ
CD83	OX40	CD28	FcεRIβ
CD83	OX40	CD28	FcεRIγ
CD83	OX40	CD28	DAP10
CD83	OX40	CD28	DAP12
CD83	OX40	CD28	CD32
CD83	OX40	CD28	CD79a
CD83	OX40	CD28	CD79b
CD83	OX40	CD8	CD8
CD83	OX40	CD8	CD3ζ
CD83	OX40	CD8	CD3δ

CD83	OX40	CD8	CD3 γ
CD83	OX40	CD8	CD3 ϵ
CD83	OX40	CD8	Fc γ RI- γ
CD83	OX40	CD8	Fc γ RIII- γ
CD83	OX40	CD8	Fc ϵ RI β
CD83	OX40	CD8	Fc ϵ RI γ
CD83	OX40	CD8	DAP10
CD83	OX40	CD8	DAP12
CD83	OX40	CD8	CD32
CD83	OX40	CD8	CD79a
CD83	OX40	CD8	CD79b
CD83	OX40	CD4	CD8
CD83	OX40	CD4	CD3 ζ
CD83	OX40	CD4	CD3 δ
CD83	OX40	CD4	CD3 γ
CD83	OX40	CD4	CD3 ϵ
CD83	OX40	CD4	Fc γ RI- γ
CD83	OX40	CD4	Fc γ RIII- γ
CD83	OX40	CD4	Fc ϵ RI β
CD83	OX40	CD4	Fc ϵ RI γ
CD83	OX40	CD4	DAP10
CD83	OX40	CD4	DAP12
CD83	OX40	CD4	CD32
CD83	OX40	CD4	CD79a
CD83	OX40	CD4	CD79b
CD83	OX40	b2c	CD8
CD83	OX40	b2c	CD3 ζ
CD83	OX40	b2c	CD3 δ
CD83	OX40	b2c	CD3 γ
CD83	OX40	b2c	CD3 ϵ
CD83	OX40	b2c	Fc γ RI- γ
CD83	OX40	b2c	Fc γ RIII- γ
CD83	OX40	b2c	Fc ϵ RI β
CD83	OX40	b2c	Fc ϵ RI γ
CD83	OX40	b2c	DAP10
CD83	OX40	b2c	DAP12
CD83	OX40	b2c	CD32
CD83	OX40	b2c	CD79a
CD83	OX40	b2c	CD79b
CD83	OX40	CD137/41BB	CD8
CD83	OX40	CD137/41BB	CD3 ζ
CD83	OX40	CD137/41BB	CD3 δ
CD83	OX40	CD137/41BB	CD3 γ
CD83	OX40	CD137/41BB	CD3 ϵ
CD83	OX40	CD137/41BB	Fc γ RI- γ
CD83	OX40	CD137/41BB	Fc γ RIII- γ
CD83	OX40	CD137/41BB	Fc ϵ RI β
CD83	OX40	CD137/41BB	Fc ϵ RI γ
CD83	OX40	CD137/41BB	DAP10
CD83	OX40	CD137/41BB	DAP12
CD83	OX40	CD137/41BB	CD32
CD83	OX40	CD137/41BB	CD79a

CD83	OX40	CD137/41BB	CD79b
CD83	OX40	ICOS	CD8
CD83	OX40	ICOS	CD3 ζ
CD83	OX40	ICOS	CD3 δ
CD83	OX40	ICOS	CD3 γ
CD83	OX40	ICOS	CD3 ϵ
CD83	OX40	ICOS	Fc γ RI- γ
CD83	OX40	ICOS	Fc γ RIII- γ
CD83	OX40	ICOS	Fc ϵ RI β
CD83	OX40	ICOS	Fc ϵ RI γ
CD83	OX40	ICOS	DAP10
CD83	OX40	ICOS	DAP12
CD83	OX40	ICOS	CD32
CD83	OX40	ICOS	CD79a
CD83	OX40	ICOS	CD79b
CD83	OX40	CD27	CD8
CD83	OX40	CD27	CD3 ζ
CD83	OX40	CD27	CD3 δ
CD83	OX40	CD27	CD3 γ
CD83	OX40	CD27	CD3 ϵ
CD83	OX40	CD27	Fc γ RI- γ
CD83	OX40	CD27	Fc γ RIII- γ
CD83	OX40	CD27	Fc ϵ RI β
CD83	OX40	CD27	Fc ϵ RI γ
CD83	OX40	CD27	DAP10
CD83	OX40	CD27	DAP12
CD83	OX40	CD27	CD32
CD83	OX40	CD27	CD79a
CD83	OX40	CD27	CD79b
CD83	OX40	CD28 δ	CD8
CD83	OX40	CD28 δ	CD3 ζ
CD83	OX40	CD28 δ	CD3 δ
CD83	OX40	CD28 δ	CD3 γ
CD83	OX40	CD28 δ	CD3 ϵ
CD83	OX40	CD28 δ	Fc γ RI- γ
CD83	OX40	CD28 δ	Fc γ RIII- γ
CD83	OX40	CD28 δ	Fc ϵ RI β
CD83	OX40	CD28 δ	Fc ϵ RI γ
CD83	OX40	CD28 δ	DAP10
CD83	OX40	CD28 δ	DAP12
CD83	OX40	CD28 δ	CD32
CD83	OX40	CD28 δ	CD79a
CD83	OX40	CD28 δ	CD79b
CD83	OX40	CD80	CD8
CD83	OX40	CD80	CD3 ζ
CD83	OX40	CD80	CD3 δ
CD83	OX40	CD80	CD3 γ
CD83	OX40	CD80	CD3 ϵ
CD83	OX40	CD80	Fc γ RI- γ
CD83	OX40	CD80	Fc γ RIII- γ
CD83	OX40	CD80	Fc ϵ RI β
CD83	OX40	CD80	Fc ϵ RI γ

CD83	OX40	CD80	DAP10
CD83	OX40	CD80	DAP12
CD83	OX40	CD80	CD32
CD83	OX40	CD80	CD79a
CD83	OX40	CD80	CD79b
CD83	OX40	CD86	CD8
CD83	OX40	CD86	CD3 ζ
CD83	OX40	CD86	CD3 δ
CD83	OX40	CD86	CD3 γ
CD83	OX40	CD86	CD3 ϵ
CD83	OX40	CD86	Fc γ RI- γ
CD83	OX40	CD86	Fc γ RIII- γ
CD83	OX40	CD86	Fc ϵ RI β
CD83	OX40	CD86	Fc ϵ RI γ
CD83	OX40	CD86	DAP10
CD83	OX40	CD86	DAP12
CD83	OX40	CD86	CD32
CD83	OX40	CD86	CD79a
CD83	OX40	CD86	CD79b
CD83	OX40	OX40	CD8
CD83	OX40	OX40	CD3 ζ
CD83	OX40	OX40	CD3 δ
CD83	OX40	OX40	CD3 γ
CD83	OX40	OX40	CD3 ϵ
CD83	OX40	OX40	Fc γ RI- γ
CD83	OX40	OX40	Fc γ RIII- γ
CD83	OX40	OX40	Fc ϵ RI β
CD83	OX40	OX40	Fc ϵ RI γ
CD83	OX40	OX40	DAP10
CD83	OX40	OX40	DAP12
CD83	OX40	OX40	CD32
CD83	OX40	OX40	CD79a
CD83	OX40	OX40	CD79b
CD83	OX40	DAP10	CD8
CD83	OX40	DAP10	CD3 ζ
CD83	OX40	DAP10	CD3 δ
CD83	OX40	DAP10	CD3 γ
CD83	OX40	DAP10	CD3 ϵ
CD83	OX40	DAP10	Fc γ RI- γ
CD83	OX40	DAP10	Fc γ RIII- γ
CD83	OX40	DAP10	Fc ϵ RI β
CD83	OX40	DAP10	Fc ϵ RI γ
CD83	OX40	DAP10	DAP10
CD83	OX40	DAP10	DAP12
CD83	OX40	DAP10	CD32
CD83	OX40	DAP10	CD79a
CD83	OX40	DAP10	CD79b
CD83	OX40	DAP12	CD8
CD83	OX40	DAP12	CD3 ζ
CD83	OX40	DAP12	CD3 δ
CD83	OX40	DAP12	CD3 γ
CD83	OX40	DAP12	CD3 ϵ

CD83	OX40	DAP12	FcγRI-γ
CD83	OX40	DAP12	FcγRIII-γ
CD83	OX40	DAP12	FcεRIβ
CD83	OX40	DAP12	FcεRIγ
CD83	OX40	DAP12	DAP10
CD83	OX40	DAP12	DAP12
CD83	OX40	DAP12	CD32
CD83	OX40	DAP12	CD79a
CD83	OX40	DAP12	CD79b
CD83	OX40	MyD88	CD8
CD83	OX40	MyD88	CD3ζ
CD83	OX40	MyD88	CD3δ
CD83	OX40	MyD88	CD3γ
CD83	OX40	MyD88	CD3ε
CD83	OX40	MyD88	FcγRI-γ
CD83	OX40	MyD88	FcγRIII-γ
CD83	OX40	MyD88	FcεRIβ
CD83	OX40	MyD88	FcεRIγ
CD83	OX40	MyD88	DAP10
CD83	OX40	MyD88	DAP12
CD83	OX40	MyD88	CD32
CD83	OX40	MyD88	CD79a
CD83	OX40	MyD88	CD79b
CD83	OX40	CD7	CD8
CD83	OX40	CD7	CD3ζ
CD83	OX40	CD7	CD3δ
CD83	OX40	CD7	CD3γ
CD83	OX40	CD7	CD3ε
CD83	OX40	CD7	FcγRI-γ
CD83	OX40	CD7	FcγRIII-γ
CD83	OX40	CD7	FcεRIβ
CD83	OX40	CD7	FcεRIγ
CD83	OX40	CD7	DAP10
CD83	OX40	CD7	DAP12
CD83	OX40	CD7	CD32
CD83	OX40	CD7	CD79a
CD83	OX40	CD7	CD79b
CD83	OX40	BTNL3	CD8
CD83	OX40	BTNL3	CD3ζ
CD83	OX40	BTNL3	CD3δ
CD83	OX40	BTNL3	CD3γ
CD83	OX40	BTNL3	CD3ε
CD83	OX40	BTNL3	FcγRI-γ
CD83	OX40	BTNL3	FcγRIII-γ
CD83	OX40	BTNL3	FcεRIβ
CD83	OX40	BTNL3	FcεRIγ
CD83	OX40	BTNL3	DAP10
CD83	OX40	BTNL3	DAP12
CD83	OX40	BTNL3	CD32
CD83	OX40	BTNL3	CD79a
CD83	OX40	BTNL3	CD79b
CD83	OX40	NKG2D	CD8

CD83	OX40	NKG2D	CD3 ζ
CD83	OX40	NKG2D	CD3 δ
CD83	OX40	NKG2D	CD3 γ
CD83	OX40	NKG2D	CD3 ϵ
CD83	OX40	NKG2D	Fc γ RI- γ
CD83	OX40	NKG2D	Fc γ RIII- γ
CD83	OX40	NKG2D	Fc ϵ RI β
CD83	OX40	NKG2D	Fc ϵ RI γ
CD83	OX40	NKG2D	DAP10
CD83	OX40	NKG2D	DAP12
CD83	OX40	NKG2D	CD32
CD83	OX40	NKG2D	CD79a
CD83	OX40	NKG2D	CD79b
CD83	DAP10	CD28	CD8
CD83	DAP10	CD28	CD3 ζ
CD83	DAP10	CD28	CD3 δ
CD83	DAP10	CD28	CD3 γ
CD83	DAP10	CD28	CD3 ϵ
CD83	DAP10	CD28	Fc γ RI- γ
CD83	DAP10	CD28	Fc γ RIII- γ
CD83	DAP10	CD28	Fc ϵ RI β
CD83	DAP10	CD28	Fc ϵ RI γ
CD83	DAP10	CD28	DAP10
CD83	DAP10	CD28	DAP12
CD83	DAP10	CD28	CD32
CD83	DAP10	CD28	CD79a
CD83	DAP10	CD28	CD79b
CD83	DAP10	CD8	CD8
CD83	DAP10	CD8	CD3 ζ
CD83	DAP10	CD8	CD3 δ
CD83	DAP10	CD8	CD3 γ
CD83	DAP10	CD8	CD3 ϵ
CD83	DAP10	CD8	Fc γ RI- γ
CD83	DAP10	CD8	Fc γ RIII- γ
CD83	DAP10	CD8	Fc ϵ RI β
CD83	DAP10	CD8	Fc ϵ RI γ
CD83	DAP10	CD8	DAP10
CD83	DAP10	CD8	DAP12
CD83	DAP10	CD8	CD32
CD83	DAP10	CD8	CD79a
CD83	DAP10	CD8	CD79b
CD83	DAP10	CD4	CD8
CD83	DAP10	CD4	CD3 ζ
CD83	DAP10	CD4	CD3 δ
CD83	DAP10	CD4	CD3 γ
CD83	DAP10	CD4	CD3 ϵ
CD83	DAP10	CD4	Fc γ RI- γ
CD83	DAP10	CD4	Fc γ RIII- γ
CD83	DAP10	CD4	Fc ϵ RI β
CD83	DAP10	CD4	Fc ϵ RI γ
CD83	DAP10	CD4	DAP10
CD83	DAP10	CD4	DAP12

CD83	DAP10	CD4	CD32
CD83	DAP10	CD4	CD79a
CD83	DAP10	CD4	CD79b
CD83	DAP10	b2c	CD8
CD83	DAP10	b2c	CD3ζ
CD83	DAP10	b2c	CD3δ
CD83	DAP10	b2c	CD3γ
CD83	DAP10	b2c	CD3ε
CD83	DAP10	b2c	FcγRI-γ
CD83	DAP10	b2c	FcγRIII-γ
CD83	DAP10	b2c	FcεRIβ
CD83	DAP10	b2c	FcεRIγ
CD83	DAP10	b2c	DAP10
CD83	DAP10	b2c	DAP12
CD83	DAP10	b2c	CD32
CD83	DAP10	b2c	CD79a
CD83	DAP10	b2c	CD79b
CD83	DAP10	CD137/41BB	CD8
CD83	DAP10	CD137/41BB	CD3ζ
CD83	DAP10	CD137/41BB	CD3δ
CD83	DAP10	CD137/41BB	CD3γ
CD83	DAP10	CD137/41BB	CD3ε
CD83	DAP10	CD137/41BB	FcγRI-γ
CD83	DAP10	CD137/41BB	FcγRIII-γ
CD83	DAP10	CD137/41BB	FcεRIβ
CD83	DAP10	CD137/41BB	FcεRIγ
CD83	DAP10	CD137/41BB	DAP10
CD83	DAP10	CD137/41BB	DAP12
CD83	DAP10	CD137/41BB	CD32
CD83	DAP10	CD137/41BB	CD79a
CD83	DAP10	CD137/41BB	CD79b
CD83	DAP10	ICOS	CD8
CD83	DAP10	ICOS	CD3ζ
CD83	DAP10	ICOS	CD3δ
CD83	DAP10	ICOS	CD3γ
CD83	DAP10	ICOS	CD3ε
CD83	DAP10	ICOS	FcγRI-γ
CD83	DAP10	ICOS	FcγRIII-γ
CD83	DAP10	ICOS	FcεRIβ
CD83	DAP10	ICOS	FcεRIγ
CD83	DAP10	ICOS	DAP10
CD83	DAP10	ICOS	DAP12
CD83	DAP10	ICOS	CD32
CD83	DAP10	ICOS	CD79a
CD83	DAP10	ICOS	CD79b
CD83	DAP10	CD27	CD8
CD83	DAP10	CD27	CD3ζ
CD83	DAP10	CD27	CD3δ
CD83	DAP10	CD27	CD3γ
CD83	DAP10	CD27	CD3ε
CD83	DAP10	CD27	FcγRI-γ
CD83	DAP10	CD27	FcγRIII-γ

CD83	DAP10	CD27	FcεRIβ
CD83	DAP10	CD27	FcεRIγ
CD83	DAP10	CD27	DAP10
CD83	DAP10	CD27	DAP12
CD83	DAP10	CD27	CD32
CD83	DAP10	CD27	CD79a
CD83	DAP10	CD27	CD79b
CD83	DAP10	CD28δ	CD8
CD83	DAP10	CD28δ	CD3ζ
CD83	DAP10	CD28δ	CD3δ
CD83	DAP10	CD28δ	CD3γ
CD83	DAP10	CD28δ	CD3ε
CD83	DAP10	CD28δ	FcγRI-γ
CD83	DAP10	CD28δ	FcγRIII-γ
CD83	DAP10	CD28δ	FcεRIβ
CD83	DAP10	CD28δ	FcεRIγ
CD83	DAP10	CD28δ	DAP10
CD83	DAP10	CD28δ	DAP12
CD83	DAP10	CD28δ	CD32
CD83	DAP10	CD28δ	CD79a
CD83	DAP10	CD28δ	CD79b
CD83	DAP10	CD80	CD8
CD83	DAP10	CD80	CD3ζ
CD83	DAP10	CD80	CD3δ
CD83	DAP10	CD80	CD3γ
CD83	DAP10	CD80	CD3ε
CD83	DAP10	CD80	FcγRI-γ
CD83	DAP10	CD80	FcγRIII-γ
CD83	DAP10	CD80	FcεRIβ
CD83	DAP10	CD80	FcεRIγ
CD83	DAP10	CD80	DAP10
CD83	DAP10	CD80	DAP12
CD83	DAP10	CD80	CD32
CD83	DAP10	CD80	CD79a
CD83	DAP10	CD80	CD79b
CD83	DAP10	CD86	CD8
CD83	DAP10	CD86	CD3ζ
CD83	DAP10	CD86	CD3δ
CD83	DAP10	CD86	CD3γ
CD83	DAP10	CD86	CD3ε
CD83	DAP10	CD86	FcγRI-γ
CD83	DAP10	CD86	FcγRIII-γ
CD83	DAP10	CD86	FcεRIβ
CD83	DAP10	CD86	FcεRIγ
CD83	DAP10	CD86	DAP10
CD83	DAP10	CD86	DAP12
CD83	DAP10	CD86	CD32
CD83	DAP10	CD86	CD79a
CD83	DAP10	CD86	CD79b
CD83	DAP10	OX40	CD8
CD83	DAP10	OX40	CD3ζ
CD83	DAP10	OX40	CD3δ

CD83	DAP10	OX40	CD3 γ
CD83	DAP10	OX40	CD3 ϵ
CD83	DAP10	OX40	Fc γ RI- γ
CD83	DAP10	OX40	Fc γ RIII- γ
CD83	DAP10	OX40	Fc ϵ RI β
CD83	DAP10	OX40	Fc ϵ RI γ
CD83	DAP10	OX40	DAP10
CD83	DAP10	OX40	DAP12
CD83	DAP10	OX40	CD32
CD83	DAP10	OX40	CD79a
CD83	DAP10	OX40	CD79b
CD83	DAP10	DAP10	CD8
CD83	DAP10	DAP10	CD3 ζ
CD83	DAP10	DAP10	CD3 δ
CD83	DAP10	DAP10	CD3 γ
CD83	DAP10	DAP10	CD3 ϵ
CD83	DAP10	DAP10	Fc γ RI- γ
CD83	DAP10	DAP10	Fc γ RIII- γ
CD83	DAP10	DAP10	Fc ϵ RI β
CD83	DAP10	DAP10	Fc ϵ RI γ
CD83	DAP10	DAP10	DAP10
CD83	DAP10	DAP10	DAP12
CD83	DAP10	DAP10	CD32
CD83	DAP10	DAP10	CD79a
CD83	DAP10	DAP10	CD79b
CD83	DAP10	DAP12	CD8
CD83	DAP10	DAP12	CD3 ζ
CD83	DAP10	DAP12	CD3 δ
CD83	DAP10	DAP12	CD3 γ
CD83	DAP10	DAP12	CD3 ϵ
CD83	DAP10	DAP12	Fc γ RI- γ
CD83	DAP10	DAP12	Fc γ RIII- γ
CD83	DAP10	DAP12	Fc ϵ RI β
CD83	DAP10	DAP12	Fc ϵ RI γ
CD83	DAP10	DAP12	DAP10
CD83	DAP10	DAP12	DAP12
CD83	DAP10	DAP12	CD32
CD83	DAP10	DAP12	CD79a
CD83	DAP10	DAP12	CD79b
CD83	DAP10	MyD88	CD8
CD83	DAP10	MyD88	CD3 ζ
CD83	DAP10	MyD88	CD3 δ
CD83	DAP10	MyD88	CD3 γ
CD83	DAP10	MyD88	CD3 ϵ
CD83	DAP10	MyD88	Fc γ RI- γ
CD83	DAP10	MyD88	Fc γ RIII- γ
CD83	DAP10	MyD88	Fc ϵ RI β
CD83	DAP10	MyD88	Fc ϵ RI γ
CD83	DAP10	MyD88	DAP10
CD83	DAP10	MyD88	DAP12
CD83	DAP10	MyD88	CD32
CD83	DAP10	MyD88	CD79a

CD83	DAP10	MyD88	CD79b
CD83	DAP10	CD7	CD8
CD83	DAP10	CD7	CD3 ζ
CD83	DAP10	CD7	CD3 δ
CD83	DAP10	CD7	CD3 γ
CD83	DAP10	CD7	CD3 ϵ
CD83	DAP10	CD7	Fc γ RI- γ
CD83	DAP10	CD7	Fc γ RIII- γ
CD83	DAP10	CD7	Fc ϵ RI β
CD83	DAP10	CD7	Fc ϵ RI γ
CD83	DAP10	CD7	DAP10
CD83	DAP10	CD7	DAP12
CD83	DAP10	CD7	CD32
CD83	DAP10	CD7	CD79a
CD83	DAP10	CD7	CD79b
CD83	DAP10	BTNL3	CD8
CD83	DAP10	BTNL3	CD3 ζ
CD83	DAP10	BTNL3	CD3 δ
CD83	DAP10	BTNL3	CD3 γ
CD83	DAP10	BTNL3	CD3 ϵ
CD83	DAP10	BTNL3	Fc γ RI- γ
CD83	DAP10	BTNL3	Fc γ RIII- γ
CD83	DAP10	BTNL3	Fc ϵ RI β
CD83	DAP10	BTNL3	Fc ϵ RI γ
CD83	DAP10	BTNL3	DAP10
CD83	DAP10	BTNL3	DAP12
CD83	DAP10	BTNL3	CD32
CD83	DAP10	BTNL3	CD79a
CD83	DAP10	BTNL3	CD79b
CD83	DAP10	NKG2D	CD8
CD83	DAP10	NKG2D	CD3 ζ
CD83	DAP10	NKG2D	CD3 δ
CD83	DAP10	NKG2D	CD3 γ
CD83	DAP10	NKG2D	CD3 ϵ
CD83	DAP10	NKG2D	Fc γ RI- γ
CD83	DAP10	NKG2D	Fc γ RIII- γ
CD83	DAP10	NKG2D	Fc ϵ RI β
CD83	DAP10	NKG2D	Fc ϵ RI γ
CD83	DAP10	NKG2D	DAP10
CD83	DAP10	NKG2D	DAP12
CD83	DAP10	NKG2D	CD32
CD83	DAP10	NKG2D	CD79a
CD83	DAP10	NKG2D	CD79b
CD83	DAP12	CD28	CD8
CD83	DAP12	CD28	CD3 ζ
CD83	DAP12	CD28	CD3 δ
CD83	DAP12	CD28	CD3 γ
CD83	DAP12	CD28	CD3 ϵ
CD83	DAP12	CD28	Fc γ RI- γ
CD83	DAP12	CD28	Fc γ RIII- γ
CD83	DAP12	CD28	Fc ϵ RI β
CD83	DAP12	CD28	Fc ϵ RI γ

CD83	DAP12	CD28	DAP10
CD83	DAP12	CD28	DAP12
CD83	DAP12	CD28	CD32
CD83	DAP12	CD28	CD79a
CD83	DAP12	CD28	CD79b
CD83	DAP12	CD8	CD8
CD83	DAP12	CD8	CD3ζ
CD83	DAP12	CD8	CD3δ
CD83	DAP12	CD8	CD3γ
CD83	DAP12	CD8	CD3ε
CD83	DAP12	CD8	FcγRI-γ
CD83	DAP12	CD8	FcγRIII-γ
CD83	DAP12	CD8	FcεRIβ
CD83	DAP12	CD8	FcεRIγ
CD83	DAP12	CD8	DAP10
CD83	DAP12	CD8	DAP12
CD83	DAP12	CD8	CD32
CD83	DAP12	CD8	CD79a
CD83	DAP12	CD8	CD79b
CD83	DAP12	CD4	CD8
CD83	DAP12	CD4	CD3ζ
CD83	DAP12	CD4	CD3δ
CD83	DAP12	CD4	CD3γ
CD83	DAP12	CD4	CD3ε
CD83	DAP12	CD4	FcγRI-γ
CD83	DAP12	CD4	FcγRIII-γ
CD83	DAP12	CD4	FcεRIβ
CD83	DAP12	CD4	FcεRIγ
CD83	DAP12	CD4	DAP10
CD83	DAP12	CD4	DAP12
CD83	DAP12	CD4	CD32
CD83	DAP12	CD4	CD79a
CD83	DAP12	CD4	CD79b
CD83	DAP12	b2c	CD8
CD83	DAP12	b2c	CD3ζ
CD83	DAP12	b2c	CD3δ
CD83	DAP12	b2c	CD3γ
CD83	DAP12	b2c	CD3ε
CD83	DAP12	b2c	FcγRI-γ
CD83	DAP12	b2c	FcγRIII-γ
CD83	DAP12	b2c	FcεRIβ
CD83	DAP12	b2c	FcεRIγ
CD83	DAP12	b2c	DAP10
CD83	DAP12	b2c	DAP12
CD83	DAP12	b2c	CD32
CD83	DAP12	b2c	CD79a
CD83	DAP12	b2c	CD79b
CD83	DAP12	CD137/41BB	CD8
CD83	DAP12	CD137/41BB	CD3ζ
CD83	DAP12	CD137/41BB	CD3δ
CD83	DAP12	CD137/41BB	CD3γ
CD83	DAP12	CD137/41BB	CD3ε

CD83	DAP12	CD137/41BB	FcγRI-γ
CD83	DAP12	CD137/41BB	FcγRIII-γ
CD83	DAP12	CD137/41BB	FcεRIβ
CD83	DAP12	CD137/41BB	FcεRIγ
CD83	DAP12	CD137/41BB	DAP10
CD83	DAP12	CD137/41BB	DAP12
CD83	DAP12	CD137/41BB	CD32
CD83	DAP12	CD137/41BB	CD79a
CD83	DAP12	CD137/41BB	CD79b
CD83	DAP12	ICOS	CD8
CD83	DAP12	ICOS	CD3ζ
CD83	DAP12	ICOS	CD3δ
CD83	DAP12	ICOS	CD3γ
CD83	DAP12	ICOS	CD3ε
CD83	DAP12	ICOS	FcγRI-γ
CD83	DAP12	ICOS	FcγRIII-γ
CD83	DAP12	ICOS	FcεRIβ
CD83	DAP12	ICOS	FcεRIγ
CD83	DAP12	ICOS	DAP10
CD83	DAP12	ICOS	DAP12
CD83	DAP12	ICOS	CD32
CD83	DAP12	ICOS	CD79a
CD83	DAP12	ICOS	CD79b
CD83	DAP12	CD27	CD8
CD83	DAP12	CD27	CD3ζ
CD83	DAP12	CD27	CD3δ
CD83	DAP12	CD27	CD3γ
CD83	DAP12	CD27	CD3ε
CD83	DAP12	CD27	FcγRI-γ
CD83	DAP12	CD27	FcγRIII-γ
CD83	DAP12	CD27	FcεRIβ
CD83	DAP12	CD27	FcεRIγ
CD83	DAP12	CD27	DAP10
CD83	DAP12	CD27	DAP12
CD83	DAP12	CD27	CD32
CD83	DAP12	CD27	CD79a
CD83	DAP12	CD27	CD79b
CD83	DAP12	CD28δ	CD8
CD83	DAP12	CD28δ	CD3ζ
CD83	DAP12	CD28δ	CD3δ
CD83	DAP12	CD28δ	CD3γ
CD83	DAP12	CD28δ	CD3ε
CD83	DAP12	CD28δ	FcγRI-γ
CD83	DAP12	CD28δ	FcγRIII-γ
CD83	DAP12	CD28δ	FcεRIβ
CD83	DAP12	CD28δ	FcεRIγ
CD83	DAP12	CD28δ	DAP10
CD83	DAP12	CD28δ	DAP12
CD83	DAP12	CD28δ	CD32
CD83	DAP12	CD28δ	CD79a
CD83	DAP12	CD28δ	CD79b
CD83	DAP12	CD80	CD8

CD83	DAP12	CD80	CD3 ζ
CD83	DAP12	CD80	CD3 δ
CD83	DAP12	CD80	CD3 γ
CD83	DAP12	CD80	CD3 ϵ
CD83	DAP12	CD80	Fc γ RI- γ
CD83	DAP12	CD80	Fc γ RIII- γ
CD83	DAP12	CD80	Fc ϵ RI β
CD83	DAP12	CD80	Fc ϵ RI γ
CD83	DAP12	CD80	DAP10
CD83	DAP12	CD80	DAP12
CD83	DAP12	CD80	CD32
CD83	DAP12	CD80	CD79a
CD83	DAP12	CD80	CD79b
CD83	DAP12	CD86	CD8
CD83	DAP12	CD86	CD3 ζ
CD83	DAP12	CD86	CD3 δ
CD83	DAP12	CD86	CD3 γ
CD83	DAP12	CD86	CD3 ϵ
CD83	DAP12	CD86	Fc γ RI- γ
CD83	DAP12	CD86	Fc γ RIII- γ
CD83	DAP12	CD86	Fc ϵ RI β
CD83	DAP12	CD86	Fc ϵ RI γ
CD83	DAP12	CD86	DAP10
CD83	DAP12	CD86	DAP12
CD83	DAP12	CD86	CD32
CD83	DAP12	CD86	CD79a
CD83	DAP12	CD86	CD79b
CD83	DAP12	OX40	CD8
CD83	DAP12	OX40	CD3 ζ
CD83	DAP12	OX40	CD3 δ
CD83	DAP12	OX40	CD3 γ
CD83	DAP12	OX40	CD3 ϵ
CD83	DAP12	OX40	Fc γ RI- γ
CD83	DAP12	OX40	Fc γ RIII- γ
CD83	DAP12	OX40	Fc ϵ RI β
CD83	DAP12	OX40	Fc ϵ RI γ
CD83	DAP12	OX40	DAP10
CD83	DAP12	OX40	DAP12
CD83	DAP12	OX40	CD32
CD83	DAP12	OX40	CD79a
CD83	DAP12	OX40	CD79b
CD83	DAP12	DAP10	CD8
CD83	DAP12	DAP10	CD3 ζ
CD83	DAP12	DAP10	CD3 δ
CD83	DAP12	DAP10	CD3 γ
CD83	DAP12	DAP10	CD3 ϵ
CD83	DAP12	DAP10	Fc γ RI- γ
CD83	DAP12	DAP10	Fc γ RIII- γ
CD83	DAP12	DAP10	Fc ϵ RI β
CD83	DAP12	DAP10	Fc ϵ RI γ
CD83	DAP12	DAP10	DAP10
CD83	DAP12	DAP10	DAP12

CD83	DAP12	DAP10	CD32
CD83	DAP12	DAP10	CD79a
CD83	DAP12	DAP10	CD79b
CD83	DAP12	DAP12	CD8
CD83	DAP12	DAP12	CD3 ζ
CD83	DAP12	DAP12	CD3 δ
CD83	DAP12	DAP12	CD3 γ
CD83	DAP12	DAP12	CD3 ϵ
CD83	DAP12	DAP12	Fc γ RI- γ
CD83	DAP12	DAP12	Fc γ RIII- γ
CD83	DAP12	DAP12	Fc ϵ RI β
CD83	DAP12	DAP12	Fc ϵ RI γ
CD83	DAP12	DAP12	DAP10
CD83	DAP12	DAP12	DAP12
CD83	DAP12	DAP12	CD32
CD83	DAP12	DAP12	CD79a
CD83	DAP12	DAP12	CD79b
CD83	DAP12	MyD88	CD8
CD83	DAP12	MyD88	CD3 ζ
CD83	DAP12	MyD88	CD3 δ
CD83	DAP12	MyD88	CD3 γ
CD83	DAP12	MyD88	CD3 ϵ
CD83	DAP12	MyD88	Fc γ RI- γ
CD83	DAP12	MyD88	Fc γ RIII- γ
CD83	DAP12	MyD88	Fc ϵ RI β
CD83	DAP12	MyD88	Fc ϵ RI γ
CD83	DAP12	MyD88	DAP10
CD83	DAP12	MyD88	DAP12
CD83	DAP12	MyD88	CD32
CD83	DAP12	MyD88	CD79a
CD83	DAP12	MyD88	CD79b
CD83	DAP12	CD7	CD8
CD83	DAP12	CD7	CD3 ζ
CD83	DAP12	CD7	CD3 δ
CD83	DAP12	CD7	CD3 γ
CD83	DAP12	CD7	CD3 ϵ
CD83	DAP12	CD7	Fc γ RI- γ
CD83	DAP12	CD7	Fc γ RIII- γ
CD83	DAP12	CD7	Fc ϵ RI β
CD83	DAP12	CD7	Fc ϵ RI γ
CD83	DAP12	CD7	DAP10
CD83	DAP12	CD7	DAP12
CD83	DAP12	CD7	CD32
CD83	DAP12	CD7	CD79a
CD83	DAP12	CD7	CD79b
CD83	DAP12	BTNL3	CD8
CD83	DAP12	BTNL3	CD3 ζ
CD83	DAP12	BTNL3	CD3 δ
CD83	DAP12	BTNL3	CD3 γ
CD83	DAP12	BTNL3	CD3 ϵ
CD83	DAP12	BTNL3	Fc γ RI- γ
CD83	DAP12	BTNL3	Fc γ RIII- γ

CD83	DAP12	BTNL3	FcεRIβ
CD83	DAP12	BTNL3	FcεRIγ
CD83	DAP12	BTNL3	DAP10
CD83	DAP12	BTNL3	DAP12
CD83	DAP12	BTNL3	CD32
CD83	DAP12	BTNL3	CD79a
CD83	DAP12	BTNL3	CD79b
CD83	DAP12	NKG2D	CD8
CD83	DAP12	NKG2D	CD3ζ
CD83	DAP12	NKG2D	CD3δ
CD83	DAP12	NKG2D	CD3γ
CD83	DAP12	NKG2D	CD3ε
CD83	DAP12	NKG2D	FcγRI-γ
CD83	DAP12	NKG2D	FcγRIII-γ
CD83	DAP12	NKG2D	FcεRIβ
CD83	DAP12	NKG2D	FcεRIγ
CD83	DAP12	NKG2D	DAP10
CD83	DAP12	NKG2D	DAP12
CD83	DAP12	NKG2D	CD32
CD83	DAP12	NKG2D	CD79a
CD83	DAP12	NKG2D	CD79b
CD83	MyD88	CD28	CD8
CD83	MyD88	CD28	CD3ζ
CD83	MyD88	CD28	CD3δ
CD83	MyD88	CD28	CD3γ
CD83	MyD88	CD28	CD3ε
CD83	MyD88	CD28	FcγRI-γ
CD83	MyD88	CD28	FcγRIII-γ
CD83	MyD88	CD28	FcεRIβ
CD83	MyD88	CD28	FcεRIγ
CD83	MyD88	CD28	DAP10
CD83	MyD88	CD28	DAP12
CD83	MyD88	CD28	CD32
CD83	MyD88	CD28	CD79a
CD83	MyD88	CD28	CD79b
CD83	MyD88	CD8	CD8
CD83	MyD88	CD8	CD3ζ
CD83	MyD88	CD8	CD3δ
CD83	MyD88	CD8	CD3γ
CD83	MyD88	CD8	CD3ε
CD83	MyD88	CD8	FcγRI-γ
CD83	MyD88	CD8	FcγRIII-γ
CD83	MyD88	CD8	FcεRIβ
CD83	MyD88	CD8	FcεRIγ
CD83	MyD88	CD8	DAP10
CD83	MyD88	CD8	DAP12
CD83	MyD88	CD8	CD32
CD83	MyD88	CD8	CD79a
CD83	MyD88	CD8	CD79b
CD83	MyD88	CD4	CD8
CD83	MyD88	CD4	CD3ζ
CD83	MyD88	CD4	CD3δ

CD83	MyD88	CD4	CD3 γ
CD83	MyD88	CD4	CD3 ϵ
CD83	MyD88	CD4	Fc γ RI- γ
CD83	MyD88	CD4	Fc γ RIII- γ
CD83	MyD88	CD4	Fc ϵ RI β
CD83	MyD88	CD4	Fc ϵ RI γ
CD83	MyD88	CD4	DAP10
CD83	MyD88	CD4	DAP12
CD83	MyD88	CD4	CD32
CD83	MyD88	CD4	CD79a
CD83	MyD88	CD4	CD79b
CD83	MyD88	b2c	CD8
CD83	MyD88	b2c	CD3 ζ
CD83	MyD88	b2c	CD3 δ
CD83	MyD88	b2c	CD3 γ
CD83	MyD88	b2c	CD3 ϵ
CD83	MyD88	b2c	Fc γ RI- γ
CD83	MyD88	b2c	Fc γ RIII- γ
CD83	MyD88	b2c	Fc ϵ RI β
CD83	MyD88	b2c	Fc ϵ RI γ
CD83	MyD88	b2c	DAP10
CD83	MyD88	b2c	DAP12
CD83	MyD88	b2c	CD32
CD83	MyD88	b2c	CD79a
CD83	MyD88	b2c	CD79b
CD83	MyD88	CD137/41BB	CD8
CD83	MyD88	CD137/41BB	CD3 ζ
CD83	MyD88	CD137/41BB	CD3 δ
CD83	MyD88	CD137/41BB	CD3 γ
CD83	MyD88	CD137/41BB	CD3 ϵ
CD83	MyD88	CD137/41BB	Fc γ RI- γ
CD83	MyD88	CD137/41BB	Fc γ RIII- γ
CD83	MyD88	CD137/41BB	Fc ϵ RI β
CD83	MyD88	CD137/41BB	Fc ϵ RI γ
CD83	MyD88	CD137/41BB	DAP10
CD83	MyD88	CD137/41BB	DAP12
CD83	MyD88	CD137/41BB	CD32
CD83	MyD88	CD137/41BB	CD79a
CD83	MyD88	CD137/41BB	CD79b
CD83	MyD88	ICOS	CD8
CD83	MyD88	ICOS	CD3 ζ
CD83	MyD88	ICOS	CD3 δ
CD83	MyD88	ICOS	CD3 γ
CD83	MyD88	ICOS	CD3 ϵ
CD83	MyD88	ICOS	Fc γ RI- γ
CD83	MyD88	ICOS	Fc γ RIII- γ
CD83	MyD88	ICOS	Fc ϵ RI β
CD83	MyD88	ICOS	Fc ϵ RI γ
CD83	MyD88	ICOS	DAP10
CD83	MyD88	ICOS	DAP12
CD83	MyD88	ICOS	CD32
CD83	MyD88	ICOS	CD79a

CD83	MyD88	ICOS	CD79b
CD83	MyD88	CD27	CD8
CD83	MyD88	CD27	CD3 ζ
CD83	MyD88	CD27	CD3 δ
CD83	MyD88	CD27	CD3 γ
CD83	MyD88	CD27	CD3 ϵ
CD83	MyD88	CD27	Fc γ RI- γ
CD83	MyD88	CD27	Fc γ RIII- γ
CD83	MyD88	CD27	Fc ϵ RI β
CD83	MyD88	CD27	Fc ϵ RI γ
CD83	MyD88	CD27	DAP10
CD83	MyD88	CD27	DAP12
CD83	MyD88	CD27	CD32
CD83	MyD88	CD27	CD79a
CD83	MyD88	CD27	CD79b
CD83	MyD88	CD28 δ	CD8
CD83	MyD88	CD28 δ	CD3 ζ
CD83	MyD88	CD28 δ	CD3 δ
CD83	MyD88	CD28 δ	CD3 γ
CD83	MyD88	CD28 δ	CD3 ϵ
CD83	MyD88	CD28 δ	Fc γ RI- γ
CD83	MyD88	CD28 δ	Fc γ RIII- γ
CD83	MyD88	CD28 δ	Fc ϵ RI β
CD83	MyD88	CD28 δ	Fc ϵ RI γ
CD83	MyD88	CD28 δ	DAP10
CD83	MyD88	CD28 δ	DAP12
CD83	MyD88	CD28 δ	CD32
CD83	MyD88	CD28 δ	CD79a
CD83	MyD88	CD28 δ	CD79b
CD83	MyD88	CD80	CD8
CD83	MyD88	CD80	CD3 ζ
CD83	MyD88	CD80	CD3 δ
CD83	MyD88	CD80	CD3 γ
CD83	MyD88	CD80	CD3 ϵ
CD83	MyD88	CD80	Fc γ RI- γ
CD83	MyD88	CD80	Fc γ RIII- γ
CD83	MyD88	CD80	Fc ϵ RI β
CD83	MyD88	CD80	Fc ϵ RI γ
CD83	MyD88	CD80	DAP10
CD83	MyD88	CD80	DAP12
CD83	MyD88	CD80	CD32
CD83	MyD88	CD80	CD79a
CD83	MyD88	CD80	CD79b
CD83	MyD88	CD86	CD8
CD83	MyD88	CD86	CD3 ζ
CD83	MyD88	CD86	CD3 δ
CD83	MyD88	CD86	CD3 γ
CD83	MyD88	CD86	CD3 ϵ
CD83	MyD88	CD86	Fc γ RI- γ
CD83	MyD88	CD86	Fc γ RIII- γ
CD83	MyD88	CD86	Fc ϵ RI β
CD83	MyD88	CD86	Fc ϵ RI γ

CD83	MyD88	CD86	DAP10
CD83	MyD88	CD86	DAP12
CD83	MyD88	CD86	CD32
CD83	MyD88	CD86	CD79a
CD83	MyD88	CD86	CD79b
CD83	MyD88	OX40	CD8
CD83	MyD88	OX40	CD3ζ
CD83	MyD88	OX40	CD3δ
CD83	MyD88	OX40	CD3γ
CD83	MyD88	OX40	CD3ε
CD83	MyD88	OX40	FcγRI-γ
CD83	MyD88	OX40	FcγRIII-γ
CD83	MyD88	OX40	FcεRIβ
CD83	MyD88	OX40	FcεRIγ
CD83	MyD88	OX40	DAP10
CD83	MyD88	OX40	DAP12
CD83	MyD88	OX40	CD32
CD83	MyD88	OX40	CD79a
CD83	MyD88	OX40	CD79b
CD83	MyD88	DAP10	CD8
CD83	MyD88	DAP10	CD3ζ
CD83	MyD88	DAP10	CD3δ
CD83	MyD88	DAP10	CD3γ
CD83	MyD88	DAP10	CD3ε
CD83	MyD88	DAP10	FcγRI-γ
CD83	MyD88	DAP10	FcγRIII-γ
CD83	MyD88	DAP10	FcεRIβ
CD83	MyD88	DAP10	FcεRIγ
CD83	MyD88	DAP10	DAP10
CD83	MyD88	DAP10	DAP12
CD83	MyD88	DAP10	CD32
CD83	MyD88	DAP10	CD79a
CD83	MyD88	DAP10	CD79b
CD83	MyD88	DAP12	CD8
CD83	MyD88	DAP12	CD3ζ
CD83	MyD88	DAP12	CD3δ
CD83	MyD88	DAP12	CD3γ
CD83	MyD88	DAP12	CD3ε
CD83	MyD88	DAP12	FcγRI-γ
CD83	MyD88	DAP12	FcγRIII-γ
CD83	MyD88	DAP12	FcεRIβ
CD83	MyD88	DAP12	FcεRIγ
CD83	MyD88	DAP12	DAP10
CD83	MyD88	DAP12	DAP12
CD83	MyD88	DAP12	CD32
CD83	MyD88	DAP12	CD79a
CD83	MyD88	DAP12	CD79b
CD83	MyD88	MyD88	CD8
CD83	MyD88	MyD88	CD3ζ
CD83	MyD88	MyD88	CD3δ
CD83	MyD88	MyD88	CD3γ
CD83	MyD88	MyD88	CD3ε

CD83	MyD88	MyD88	FcγRI-γ
CD83	MyD88	MyD88	FcγRIII-γ
CD83	MyD88	MyD88	FcεRIβ
CD83	MyD88	MyD88	FcεRIγ
CD83	MyD88	MyD88	DAP10
CD83	MyD88	MyD88	DAP12
CD83	MyD88	MyD88	CD32
CD83	MyD88	MyD88	CD79a
CD83	MyD88	MyD88	CD79b
CD83	MyD88	CD7	CD8
CD83	MyD88	CD7	CD3ζ
CD83	MyD88	CD7	CD3δ
CD83	MyD88	CD7	CD3γ
CD83	MyD88	CD7	CD3ε
CD83	MyD88	CD7	FcγRI-γ
CD83	MyD88	CD7	FcγRIII-γ
CD83	MyD88	CD7	FcεRIβ
CD83	MyD88	CD7	FcεRIγ
CD83	MyD88	CD7	DAP10
CD83	MyD88	CD7	DAP12
CD83	MyD88	CD7	CD32
CD83	MyD88	CD7	CD79a
CD83	MyD88	CD7	CD79b
CD83	MyD88	BTNL3	CD8
CD83	MyD88	BTNL3	CD3ζ
CD83	MyD88	BTNL3	CD3δ
CD83	MyD88	BTNL3	CD3γ
CD83	MyD88	BTNL3	CD3ε
CD83	MyD88	BTNL3	FcγRI-γ
CD83	MyD88	BTNL3	FcγRIII-γ
CD83	MyD88	BTNL3	FcεRIβ
CD83	MyD88	BTNL3	FcεRIγ
CD83	MyD88	BTNL3	DAP10
CD83	MyD88	BTNL3	DAP12
CD83	MyD88	BTNL3	CD32
CD83	MyD88	BTNL3	CD79a
CD83	MyD88	BTNL3	CD79b
CD83	MyD88	NKG2D	CD8
CD83	MyD88	NKG2D	CD3ζ
CD83	MyD88	NKG2D	CD3δ
CD83	MyD88	NKG2D	CD3γ
CD83	MyD88	NKG2D	CD3ε
CD83	MyD88	NKG2D	FcγRI-γ
CD83	MyD88	NKG2D	FcγRIII-γ
CD83	MyD88	NKG2D	FcεRIβ
CD83	MyD88	NKG2D	FcεRIγ
CD83	MyD88	NKG2D	DAP10
CD83	MyD88	NKG2D	DAP12
CD83	MyD88	NKG2D	CD32
CD83	MyD88	NKG2D	CD79a
CD83	MyD88	NKG2D	CD79b
CD83	CD7	CD28	CD8

CD83	CD7	CD28	CD3 ζ
CD83	CD7	CD28	CD3 δ
CD83	CD7	CD28	CD3 γ
CD83	CD7	CD28	CD3 ϵ
CD83	CD7	CD28	Fc γ RI- γ
CD83	CD7	CD28	Fc γ RIII- γ
CD83	CD7	CD28	Fc ϵ RI β
CD83	CD7	CD28	Fc ϵ RI γ
CD83	CD7	CD28	DAP10
CD83	CD7	CD28	DAP12
CD83	CD7	CD28	CD32
CD83	CD7	CD28	CD79a
CD83	CD7	CD28	CD79b
CD83	CD7	CD8	CD8
CD83	CD7	CD8	CD3 ζ
CD83	CD7	CD8	CD3 δ
CD83	CD7	CD8	CD3 γ
CD83	CD7	CD8	CD3 ϵ
CD83	CD7	CD8	Fc γ RI- γ
CD83	CD7	CD8	Fc γ RIII- γ
CD83	CD7	CD8	Fc ϵ RI β
CD83	CD7	CD8	Fc ϵ RI γ
CD83	CD7	CD8	DAP10
CD83	CD7	CD8	DAP12
CD83	CD7	CD8	CD32
CD83	CD7	CD8	CD79a
CD83	CD7	CD8	CD79b
CD83	CD7	CD4	CD8
CD83	CD7	CD4	CD3 ζ
CD83	CD7	CD4	CD3 δ
CD83	CD7	CD4	CD3 γ
CD83	CD7	CD4	CD3 ϵ
CD83	CD7	CD4	Fc γ RI- γ
CD83	CD7	CD4	Fc γ RIII- γ
CD83	CD7	CD4	Fc ϵ RI β
CD83	CD7	CD4	Fc ϵ RI γ
CD83	CD7	CD4	DAP10
CD83	CD7	CD4	DAP12
CD83	CD7	CD4	CD32
CD83	CD7	CD4	CD79a
CD83	CD7	CD4	CD79b
CD83	CD7	b2c	CD8
CD83	CD7	b2c	CD3 ζ
CD83	CD7	b2c	CD3 δ
CD83	CD7	b2c	CD3 γ
CD83	CD7	b2c	CD3 ϵ
CD83	CD7	b2c	Fc γ RI- γ
CD83	CD7	b2c	Fc γ RIII- γ
CD83	CD7	b2c	Fc ϵ RI β
CD83	CD7	b2c	Fc ϵ RI γ
CD83	CD7	b2c	DAP10
CD83	CD7	b2c	DAP12

CD83	CD7	b2c	CD32
CD83	CD7	b2c	CD79a
CD83	CD7	b2c	CD79b
CD83	CD7	CD137/41BB	CD8
CD83	CD7	CD137/41BB	CD3 ζ
CD83	CD7	CD137/41BB	CD3 δ
CD83	CD7	CD137/41BB	CD3 γ
CD83	CD7	CD137/41BB	CD3 ϵ
CD83	CD7	CD137/41BB	Fc γ RI- γ
CD83	CD7	CD137/41BB	Fc γ RIII- γ
CD83	CD7	CD137/41BB	Fc ϵ RI β
CD83	CD7	CD137/41BB	Fc ϵ RI γ
CD83	CD7	CD137/41BB	DAP10
CD83	CD7	CD137/41BB	DAP12
CD83	CD7	CD137/41BB	CD32
CD83	CD7	CD137/41BB	CD79a
CD83	CD7	CD137/41BB	CD79b
CD83	CD7	ICOS	CD8
CD83	CD7	ICOS	CD3 ζ
CD83	CD7	ICOS	CD3 δ
CD83	CD7	ICOS	CD3 γ
CD83	CD7	ICOS	CD3 ϵ
CD83	CD7	ICOS	Fc γ RI- γ
CD83	CD7	ICOS	Fc γ RIII- γ
CD83	CD7	ICOS	Fc ϵ RI β
CD83	CD7	ICOS	Fc ϵ RI γ
CD83	CD7	ICOS	DAP10
CD83	CD7	ICOS	DAP12
CD83	CD7	ICOS	CD32
CD83	CD7	ICOS	CD79a
CD83	CD7	ICOS	CD79b
CD83	CD7	CD27	CD8
CD83	CD7	CD27	CD3 ζ
CD83	CD7	CD27	CD3 δ
CD83	CD7	CD27	CD3 γ
CD83	CD7	CD27	CD3 ϵ
CD83	CD7	CD27	Fc γ RI- γ
CD83	CD7	CD27	Fc γ RIII- γ
CD83	CD7	CD27	Fc ϵ RI β
CD83	CD7	CD27	Fc ϵ RI γ
CD83	CD7	CD27	DAP10
CD83	CD7	CD27	DAP12
CD83	CD7	CD27	CD32
CD83	CD7	CD27	CD79a
CD83	CD7	CD27	CD79b
CD83	CD7	CD28 δ	CD8
CD83	CD7	CD28 δ	CD3 ζ
CD83	CD7	CD28 δ	CD3 δ
CD83	CD7	CD28 δ	CD3 γ
CD83	CD7	CD28 δ	CD3 ϵ
CD83	CD7	CD28 δ	Fc γ RI- γ
CD83	CD7	CD28 δ	Fc γ RIII- γ

CD83	CD7	CD28δ	FcεRIβ
CD83	CD7	CD28δ	FcεRIγ
CD83	CD7	CD28δ	DAP10
CD83	CD7	CD28δ	DAP12
CD83	CD7	CD28δ	CD32
CD83	CD7	CD28δ	CD79a
CD83	CD7	CD28δ	CD79b
CD83	CD7	CD80	CD8
CD83	CD7	CD80	CD3ζ
CD83	CD7	CD80	CD3δ
CD83	CD7	CD80	CD3γ
CD83	CD7	CD80	CD3ε
CD83	CD7	CD80	FcγRI-γ
CD83	CD7	CD80	FcγRIII-γ
CD83	CD7	CD80	FcεRIβ
CD83	CD7	CD80	FcεRIγ
CD83	CD7	CD80	DAP10
CD83	CD7	CD80	DAP12
CD83	CD7	CD80	CD32
CD83	CD7	CD80	CD79a
CD83	CD7	CD80	CD79b
CD83	CD7	CD86	CD8
CD83	CD7	CD86	CD3ζ
CD83	CD7	CD86	CD3δ
CD83	CD7	CD86	CD3γ
CD83	CD7	CD86	CD3ε
CD83	CD7	CD86	FcγRI-γ
CD83	CD7	CD86	FcγRIII-γ
CD83	CD7	CD86	FcεRIβ
CD83	CD7	CD86	FcεRIγ
CD83	CD7	CD86	DAP10
CD83	CD7	CD86	DAP12
CD83	CD7	CD86	CD32
CD83	CD7	CD86	CD79a
CD83	CD7	CD86	CD79b
CD83	CD7	OX40	CD8
CD83	CD7	OX40	CD3ζ
CD83	CD7	OX40	CD3δ
CD83	CD7	OX40	CD3γ
CD83	CD7	OX40	CD3ε
CD83	CD7	OX40	FcγRI-γ
CD83	CD7	OX40	FcγRIII-γ
CD83	CD7	OX40	FcεRIβ
CD83	CD7	OX40	FcεRIγ
CD83	CD7	OX40	DAP10
CD83	CD7	OX40	DAP12
CD83	CD7	OX40	CD32
CD83	CD7	OX40	CD79a
CD83	CD7	OX40	CD79b
CD83	CD7	DAP10	CD8
CD83	CD7	DAP10	CD3ζ
CD83	CD7	DAP10	CD3δ

CD83	CD7	DAP10	CD3 γ
CD83	CD7	DAP10	CD3 ϵ
CD83	CD7	DAP10	Fc γ RI- γ
CD83	CD7	DAP10	Fc γ RIII- γ
CD83	CD7	DAP10	Fc ϵ RI β
CD83	CD7	DAP10	Fc ϵ RI γ
CD83	CD7	DAP10	DAP10
CD83	CD7	DAP10	DAP12
CD83	CD7	DAP10	CD32
CD83	CD7	DAP10	CD79a
CD83	CD7	DAP10	CD79b
CD83	CD7	DAP12	CD8
CD83	CD7	DAP12	CD3 ζ
CD83	CD7	DAP12	CD3 δ
CD83	CD7	DAP12	CD3 γ
CD83	CD7	DAP12	CD3 ϵ
CD83	CD7	DAP12	Fc γ RI- γ
CD83	CD7	DAP12	Fc γ RIII- γ
CD83	CD7	DAP12	Fc ϵ RI β
CD83	CD7	DAP12	Fc ϵ RI γ
CD83	CD7	DAP12	DAP10
CD83	CD7	DAP12	DAP12
CD83	CD7	DAP12	CD32
CD83	CD7	DAP12	CD79a
CD83	CD7	DAP12	CD79b
CD83	CD7	MyD88	CD8
CD83	CD7	MyD88	CD3 ζ
CD83	CD7	MyD88	CD3 δ
CD83	CD7	MyD88	CD3 γ
CD83	CD7	MyD88	CD3 ϵ
CD83	CD7	MyD88	Fc γ RI- γ
CD83	CD7	MyD88	Fc γ RIII- γ
CD83	CD7	MyD88	Fc ϵ RI β
CD83	CD7	MyD88	Fc ϵ RI γ
CD83	CD7	MyD88	DAP10
CD83	CD7	MyD88	DAP12
CD83	CD7	MyD88	CD32
CD83	CD7	MyD88	CD79a
CD83	CD7	MyD88	CD79b
CD83	CD7	CD7	CD8
CD83	CD7	CD7	CD3 ζ
CD83	CD7	CD7	CD3 δ
CD83	CD7	CD7	CD3 γ
CD83	CD7	CD7	CD3 ϵ
CD83	CD7	CD7	Fc γ RI- γ
CD83	CD7	CD7	Fc γ RIII- γ
CD83	CD7	CD7	Fc ϵ RI β
CD83	CD7	CD7	Fc ϵ RI γ
CD83	CD7	CD7	DAP10
CD83	CD7	CD7	DAP12
CD83	CD7	CD7	CD32
CD83	CD7	CD7	CD79a

CD83	CD7	CD7	CD79b
CD83	CD7	BTNL3	CD8
CD83	CD7	BTNL3	CD3ζ
CD83	CD7	BTNL3	CD3δ
CD83	CD7	BTNL3	CD3γ
CD83	CD7	BTNL3	CD3ε
CD83	CD7	BTNL3	FcγRI-γ
CD83	CD7	BTNL3	FcγRIII-γ
CD83	CD7	BTNL3	FcεRIβ
CD83	CD7	BTNL3	FcεRIγ
CD83	CD7	BTNL3	DAP10
CD83	CD7	BTNL3	DAP12
CD83	CD7	BTNL3	CD32
CD83	CD7	BTNL3	CD79a
CD83	CD7	BTNL3	CD79b
CD83	CD7	NKG2D	CD8
CD83	CD7	NKG2D	CD3ζ
CD83	CD7	NKG2D	CD3δ
CD83	CD7	NKG2D	CD3γ
CD83	CD7	NKG2D	CD3ε
CD83	CD7	NKG2D	FcγRI-γ
CD83	CD7	NKG2D	FcγRIII-γ
CD83	CD7	NKG2D	FcεRIβ
CD83	CD7	NKG2D	FcεRIγ
CD83	CD7	NKG2D	DAP10
CD83	CD7	NKG2D	DAP12
CD83	CD7	NKG2D	CD32
CD83	CD7	NKG2D	CD79a
CD83	CD7	NKG2D	CD79b
CD83	BTNL3	CD28	CD8
CD83	BTNL3	CD28	CD3ζ
CD83	BTNL3	CD28	CD3δ
CD83	BTNL3	CD28	CD3γ
CD83	BTNL3	CD28	CD3ε
CD83	BTNL3	CD28	FcγRI-γ
CD83	BTNL3	CD28	FcγRIII-γ
CD83	BTNL3	CD28	FcεRIβ
CD83	BTNL3	CD28	FcεRIγ
CD83	BTNL3	CD28	DAP10
CD83	BTNL3	CD28	DAP12
CD83	BTNL3	CD28	CD32
CD83	BTNL3	CD28	CD79a
CD83	BTNL3	CD28	CD79b
CD83	BTNL3	CD8	CD8
CD83	BTNL3	CD8	CD3ζ
CD83	BTNL3	CD8	CD3δ
CD83	BTNL3	CD8	CD3γ
CD83	BTNL3	CD8	CD3ε
CD83	BTNL3	CD8	FcγRI-γ
CD83	BTNL3	CD8	FcγRIII-γ
CD83	BTNL3	CD8	FcεRIβ
CD83	BTNL3	CD8	FcεRIγ

CD83	BTNL3	CD8	DAP10
CD83	BTNL3	CD8	DAP12
CD83	BTNL3	CD8	CD32
CD83	BTNL3	CD8	CD79a
CD83	BTNL3	CD8	CD79b
CD83	BTNL3	CD4	CD8
CD83	BTNL3	CD4	CD3ζ
CD83	BTNL3	CD4	CD3δ
CD83	BTNL3	CD4	CD3γ
CD83	BTNL3	CD4	CD3ε
CD83	BTNL3	CD4	FcγRI-γ
CD83	BTNL3	CD4	FcγRIII-γ
CD83	BTNL3	CD4	FcεRIβ
CD83	BTNL3	CD4	FcεRIγ
CD83	BTNL3	CD4	DAP10
CD83	BTNL3	CD4	DAP12
CD83	BTNL3	CD4	CD32
CD83	BTNL3	CD4	CD79a
CD83	BTNL3	CD4	CD79b
CD83	BTNL3	b2c	CD8
CD83	BTNL3	b2c	CD3ζ
CD83	BTNL3	b2c	CD3δ
CD83	BTNL3	b2c	CD3γ
CD83	BTNL3	b2c	CD3ε
CD83	BTNL3	b2c	FcγRI-γ
CD83	BTNL3	b2c	FcγRIII-γ
CD83	BTNL3	b2c	FcεRIβ
CD83	BTNL3	b2c	FcεRIγ
CD83	BTNL3	b2c	DAP10
CD83	BTNL3	b2c	DAP12
CD83	BTNL3	b2c	CD32
CD83	BTNL3	b2c	CD79a
CD83	BTNL3	b2c	CD79b
CD83	BTNL3	CD137/41BB	CD8
CD83	BTNL3	CD137/41BB	CD3ζ
CD83	BTNL3	CD137/41BB	CD3δ
CD83	BTNL3	CD137/41BB	CD3γ
CD83	BTNL3	CD137/41BB	CD3ε
CD83	BTNL3	CD137/41BB	FcγRI-γ
CD83	BTNL3	CD137/41BB	FcγRIII-γ
CD83	BTNL3	CD137/41BB	FcεRIβ
CD83	BTNL3	CD137/41BB	FcεRIγ
CD83	BTNL3	CD137/41BB	DAP10
CD83	BTNL3	CD137/41BB	DAP12
CD83	BTNL3	CD137/41BB	CD32
CD83	BTNL3	CD137/41BB	CD79a
CD83	BTNL3	CD137/41BB	CD79b
CD83	BTNL3	ICOS	CD8
CD83	BTNL3	ICOS	CD3ζ
CD83	BTNL3	ICOS	CD3δ
CD83	BTNL3	ICOS	CD3γ
CD83	BTNL3	ICOS	CD3ε

CD83	BTNL3	ICOS	FcγRI-γ
CD83	BTNL3	ICOS	FcγRIII-γ
CD83	BTNL3	ICOS	FcεRIβ
CD83	BTNL3	ICOS	FcεRIγ
CD83	BTNL3	ICOS	DAP10
CD83	BTNL3	ICOS	DAP12
CD83	BTNL3	ICOS	CD32
CD83	BTNL3	ICOS	CD79a
CD83	BTNL3	ICOS	CD79b
CD83	BTNL3	CD27	CD8
CD83	BTNL3	CD27	CD3ζ
CD83	BTNL3	CD27	CD3δ
CD83	BTNL3	CD27	CD3γ
CD83	BTNL3	CD27	CD3ε
CD83	BTNL3	CD27	FcγRI-γ
CD83	BTNL3	CD27	FcγRIII-γ
CD83	BTNL3	CD27	FcεRIβ
CD83	BTNL3	CD27	FcεRIγ
CD83	BTNL3	CD27	DAP10
CD83	BTNL3	CD27	DAP12
CD83	BTNL3	CD27	CD32
CD83	BTNL3	CD27	CD79a
CD83	BTNL3	CD27	CD79b
CD83	BTNL3	CD28δ	CD8
CD83	BTNL3	CD28δ	CD3ζ
CD83	BTNL3	CD28δ	CD3δ
CD83	BTNL3	CD28δ	CD3γ
CD83	BTNL3	CD28δ	CD3ε
CD83	BTNL3	CD28δ	FcγRI-γ
CD83	BTNL3	CD28δ	FcγRIII-γ
CD83	BTNL3	CD28δ	FcεRIβ
CD83	BTNL3	CD28δ	FcεRIγ
CD83	BTNL3	CD28δ	DAP10
CD83	BTNL3	CD28δ	DAP12
CD83	BTNL3	CD28δ	CD32
CD83	BTNL3	CD28δ	CD79a
CD83	BTNL3	CD28δ	CD79b
CD83	BTNL3	CD80	CD8
CD83	BTNL3	CD80	CD3ζ
CD83	BTNL3	CD80	CD3δ
CD83	BTNL3	CD80	CD3γ
CD83	BTNL3	CD80	CD3ε
CD83	BTNL3	CD80	FcγRI-γ
CD83	BTNL3	CD80	FcγRIII-γ
CD83	BTNL3	CD80	FcεRIβ
CD83	BTNL3	CD80	FcεRIγ
CD83	BTNL3	CD80	DAP10
CD83	BTNL3	CD80	DAP12
CD83	BTNL3	CD80	CD32
CD83	BTNL3	CD80	CD79a
CD83	BTNL3	CD80	CD79b
CD83	BTNL3	CD86	CD8

CD83	BTNL3	CD86	CD3 ζ
CD83	BTNL3	CD86	CD3 δ
CD83	BTNL3	CD86	CD3 γ
CD83	BTNL3	CD86	CD3 ϵ
CD83	BTNL3	CD86	Fc γ RI- γ
CD83	BTNL3	CD86	Fc γ RIII- γ
CD83	BTNL3	CD86	Fc ϵ RI β
CD83	BTNL3	CD86	Fc ϵ RI γ
CD83	BTNL3	CD86	DAP10
CD83	BTNL3	CD86	DAP12
CD83	BTNL3	CD86	CD32
CD83	BTNL3	CD86	CD79a
CD83	BTNL3	CD86	CD79b
CD83	BTNL3	OX40	CD8
CD83	BTNL3	OX40	CD3 ζ
CD83	BTNL3	OX40	CD3 δ
CD83	BTNL3	OX40	CD3 γ
CD83	BTNL3	OX40	CD3 ϵ
CD83	BTNL3	OX40	Fc γ RI- γ
CD83	BTNL3	OX40	Fc γ RIII- γ
CD83	BTNL3	OX40	Fc ϵ RI β
CD83	BTNL3	OX40	Fc ϵ RI γ
CD83	BTNL3	OX40	DAP10
CD83	BTNL3	OX40	DAP12
CD83	BTNL3	OX40	CD32
CD83	BTNL3	OX40	CD79a
CD83	BTNL3	OX40	CD79b
CD83	BTNL3	DAP10	CD8
CD83	BTNL3	DAP10	CD3 ζ
CD83	BTNL3	DAP10	CD3 δ
CD83	BTNL3	DAP10	CD3 γ
CD83	BTNL3	DAP10	CD3 ϵ
CD83	BTNL3	DAP10	Fc γ RI- γ
CD83	BTNL3	DAP10	Fc γ RIII- γ
CD83	BTNL3	DAP10	Fc ϵ RI β
CD83	BTNL3	DAP10	Fc ϵ RI γ
CD83	BTNL3	DAP10	DAP10
CD83	BTNL3	DAP10	DAP12
CD83	BTNL3	DAP10	CD32
CD83	BTNL3	DAP10	CD79a
CD83	BTNL3	DAP10	CD79b
CD83	BTNL3	DAP12	CD8
CD83	BTNL3	DAP12	CD3 ζ
CD83	BTNL3	DAP12	CD3 δ
CD83	BTNL3	DAP12	CD3 γ
CD83	BTNL3	DAP12	CD3 ϵ
CD83	BTNL3	DAP12	Fc γ RI- γ
CD83	BTNL3	DAP12	Fc γ RIII- γ
CD83	BTNL3	DAP12	Fc ϵ RI β
CD83	BTNL3	DAP12	Fc ϵ RI γ
CD83	BTNL3	DAP12	DAP10
CD83	BTNL3	DAP12	DAP12

CD83	BTNL3	DAP12	CD32
CD83	BTNL3	DAP12	CD79a
CD83	BTNL3	DAP12	CD79b
CD83	BTNL3	MyD88	CD8
CD83	BTNL3	MyD88	CD3ζ
CD83	BTNL3	MyD88	CD3δ
CD83	BTNL3	MyD88	CD3γ
CD83	BTNL3	MyD88	CD3ε
CD83	BTNL3	MyD88	FcγRI-γ
CD83	BTNL3	MyD88	FcγRIII-γ
CD83	BTNL3	MyD88	FcεRIβ
CD83	BTNL3	MyD88	FcεRIγ
CD83	BTNL3	MyD88	DAP10
CD83	BTNL3	MyD88	DAP12
CD83	BTNL3	MyD88	CD32
CD83	BTNL3	MyD88	CD79a
CD83	BTNL3	MyD88	CD79b
CD83	BTNL3	CD7	CD8
CD83	BTNL3	CD7	CD3ζ
CD83	BTNL3	CD7	CD3δ
CD83	BTNL3	CD7	CD3γ
CD83	BTNL3	CD7	CD3ε
CD83	BTNL3	CD7	FcγRI-γ
CD83	BTNL3	CD7	FcγRIII-γ
CD83	BTNL3	CD7	FcεRIβ
CD83	BTNL3	CD7	FcεRIγ
CD83	BTNL3	CD7	DAP10
CD83	BTNL3	CD7	DAP12
CD83	BTNL3	CD7	CD32
CD83	BTNL3	CD7	CD79a
CD83	BTNL3	CD7	CD79b
CD83	BTNL3	BTNL3	CD8
CD83	BTNL3	BTNL3	CD3ζ
CD83	BTNL3	BTNL3	CD3δ
CD83	BTNL3	BTNL3	CD3γ
CD83	BTNL3	BTNL3	CD3ε
CD83	BTNL3	BTNL3	FcγRI-γ
CD83	BTNL3	BTNL3	FcγRIII-γ
CD83	BTNL3	BTNL3	FcεRIβ
CD83	BTNL3	BTNL3	FcεRIγ
CD83	BTNL3	BTNL3	DAP10
CD83	BTNL3	BTNL3	DAP12
CD83	BTNL3	BTNL3	CD32
CD83	BTNL3	BTNL3	CD79a
CD83	BTNL3	BTNL3	CD79b
CD83	BTNL3	NKG2D	CD8
CD83	BTNL3	NKG2D	CD3ζ
CD83	BTNL3	NKG2D	CD3δ
CD83	BTNL3	NKG2D	CD3γ
CD83	BTNL3	NKG2D	CD3ε
CD83	BTNL3	NKG2D	FcγRI-γ
CD83	BTNL3	NKG2D	FcγRIII-γ

CD83	BTNL3	NKG2D	FcεRIβ
CD83	BTNL3	NKG2D	FcεRIγ
CD83	BTNL3	NKG2D	DAP10
CD83	BTNL3	NKG2D	DAP12
CD83	BTNL3	NKG2D	CD32
CD83	BTNL3	NKG2D	CD79a
CD83	BTNL3	NKG2D	CD79b
CD83	NKG2D	CD28	CD8
CD83	NKG2D	CD28	CD3ζ
CD83	NKG2D	CD28	CD3δ
CD83	NKG2D	CD28	CD3γ
CD83	NKG2D	CD28	CD3ε
CD83	NKG2D	CD28	FcγRI-γ
CD83	NKG2D	CD28	FcγRIII-γ
CD83	NKG2D	CD28	FcεRIβ
CD83	NKG2D	CD28	FcεRIγ
CD83	NKG2D	CD28	DAP10
CD83	NKG2D	CD28	DAP12
CD83	NKG2D	CD28	CD32
CD83	NKG2D	CD28	CD79a
CD83	NKG2D	CD28	CD79b
CD83	NKG2D	CD8	CD8
CD83	NKG2D	CD8	CD3ζ
CD83	NKG2D	CD8	CD3δ
CD83	NKG2D	CD8	CD3γ
CD83	NKG2D	CD8	CD3ε
CD83	NKG2D	CD8	FcγRI-γ
CD83	NKG2D	CD8	FcγRIII-γ
CD83	NKG2D	CD8	FcεRIβ
CD83	NKG2D	CD8	FcεRIγ
CD83	NKG2D	CD8	DAP10
CD83	NKG2D	CD8	DAP12
CD83	NKG2D	CD8	CD32
CD83	NKG2D	CD8	CD79a
CD83	NKG2D	CD8	CD79b
CD83	NKG2D	CD4	CD8
CD83	NKG2D	CD4	CD3ζ
CD83	NKG2D	CD4	CD3δ
CD83	NKG2D	CD4	CD3γ
CD83	NKG2D	CD4	CD3ε
CD83	NKG2D	CD4	FcγRI-γ
CD83	NKG2D	CD4	FcγRIII-γ
CD83	NKG2D	CD4	FcεRIβ
CD83	NKG2D	CD4	FcεRIγ
CD83	NKG2D	CD4	DAP10
CD83	NKG2D	CD4	DAP12
CD83	NKG2D	CD4	CD32
CD83	NKG2D	CD4	CD79a
CD83	NKG2D	CD4	CD79b
CD83	NKG2D	b2c	CD8
CD83	NKG2D	b2c	CD3ζ
CD83	NKG2D	b2c	CD3δ

CD83	NKG2D	b2c	CD3 γ
CD83	NKG2D	b2c	CD3 ϵ
CD83	NKG2D	b2c	Fc γ RI- γ
CD83	NKG2D	b2c	Fc γ RIII- γ
CD83	NKG2D	b2c	Fc ϵ RI β
CD83	NKG2D	b2c	Fc ϵ RI γ
CD83	NKG2D	b2c	DAP10
CD83	NKG2D	b2c	DAP12
CD83	NKG2D	b2c	CD32
CD83	NKG2D	b2c	CD79a
CD83	NKG2D	b2c	CD79b
CD83	NKG2D	CD137/41BB	CD8
CD83	NKG2D	CD137/41BB	CD3 ζ
CD83	NKG2D	CD137/41BB	CD3 δ
CD83	NKG2D	CD137/41BB	CD3 γ
CD83	NKG2D	CD137/41BB	CD3 ϵ
CD83	NKG2D	CD137/41BB	Fc γ RI- γ
CD83	NKG2D	CD137/41BB	Fc γ RIII- γ
CD83	NKG2D	CD137/41BB	Fc ϵ RI β
CD83	NKG2D	CD137/41BB	Fc ϵ RI γ
CD83	NKG2D	CD137/41BB	DAP10
CD83	NKG2D	CD137/41BB	DAP12
CD83	NKG2D	CD137/41BB	CD32
CD83	NKG2D	CD137/41BB	CD79a
CD83	NKG2D	CD137/41BB	CD79b
CD83	NKG2D	ICOS	CD8
CD83	NKG2D	ICOS	CD3 ζ
CD83	NKG2D	ICOS	CD3 δ
CD83	NKG2D	ICOS	CD3 γ
CD83	NKG2D	ICOS	CD3 ϵ
CD83	NKG2D	ICOS	Fc γ RI- γ
CD83	NKG2D	ICOS	Fc γ RIII- γ
CD83	NKG2D	ICOS	Fc ϵ RI β
CD83	NKG2D	ICOS	Fc ϵ RI γ
CD83	NKG2D	ICOS	DAP10
CD83	NKG2D	ICOS	DAP12
CD83	NKG2D	ICOS	CD32
CD83	NKG2D	ICOS	CD79a
CD83	NKG2D	ICOS	CD79b
CD83	NKG2D	CD27	CD8
CD83	NKG2D	CD27	CD3 ζ
CD83	NKG2D	CD27	CD3 δ
CD83	NKG2D	CD27	CD3 γ
CD83	NKG2D	CD27	CD3 ϵ
CD83	NKG2D	CD27	Fc γ RI- γ
CD83	NKG2D	CD27	Fc γ RIII- γ
CD83	NKG2D	CD27	Fc ϵ RI β
CD83	NKG2D	CD27	Fc ϵ RI γ
CD83	NKG2D	CD27	DAP10
CD83	NKG2D	CD27	DAP12
CD83	NKG2D	CD27	CD32
CD83	NKG2D	CD27	CD79a

CD83	NKG2D	CD27	CD79b
CD83	NKG2D	CD28 δ	CD8
CD83	NKG2D	CD28 δ	CD3 ζ
CD83	NKG2D	CD28 δ	CD3 δ
CD83	NKG2D	CD28 δ	CD3 γ
CD83	NKG2D	CD28 δ	CD3 ϵ
CD83	NKG2D	CD28 δ	Fc γ RI- γ
CD83	NKG2D	CD28 δ	Fc γ RIII- γ
CD83	NKG2D	CD28 δ	Fc ϵ RI β
CD83	NKG2D	CD28 δ	Fc ϵ RI γ
CD83	NKG2D	CD28 δ	DAP10
CD83	NKG2D	CD28 δ	DAP12
CD83	NKG2D	CD28 δ	CD32
CD83	NKG2D	CD28 δ	CD79a
CD83	NKG2D	CD28 δ	CD79b
CD83	NKG2D	CD80	CD8
CD83	NKG2D	CD80	CD3 ζ
CD83	NKG2D	CD80	CD3 δ
CD83	NKG2D	CD80	CD3 γ
CD83	NKG2D	CD80	CD3 ϵ
CD83	NKG2D	CD80	Fc γ RI- γ
CD83	NKG2D	CD80	Fc γ RIII- γ
CD83	NKG2D	CD80	Fc ϵ RI β
CD83	NKG2D	CD80	Fc ϵ RI γ
CD83	NKG2D	CD80	DAP10
CD83	NKG2D	CD80	DAP12
CD83	NKG2D	CD80	CD32
CD83	NKG2D	CD80	CD79a
CD83	NKG2D	CD80	CD79b
CD83	NKG2D	CD86	CD8
CD83	NKG2D	CD86	CD3 ζ
CD83	NKG2D	CD86	CD3 δ
CD83	NKG2D	CD86	CD3 γ
CD83	NKG2D	CD86	CD3 ϵ
CD83	NKG2D	CD86	Fc γ RI- γ
CD83	NKG2D	CD86	Fc γ RIII- γ
CD83	NKG2D	CD86	Fc ϵ RI β
CD83	NKG2D	CD86	Fc ϵ RI γ
CD83	NKG2D	CD86	DAP10
CD83	NKG2D	CD86	DAP12
CD83	NKG2D	CD86	CD32
CD83	NKG2D	CD86	CD79a
CD83	NKG2D	CD86	CD79b
CD83	NKG2D	OX40	CD8
CD83	NKG2D	OX40	CD3 ζ
CD83	NKG2D	OX40	CD3 δ
CD83	NKG2D	OX40	CD3 γ
CD83	NKG2D	OX40	CD3 ϵ
CD83	NKG2D	OX40	Fc γ RI- γ
CD83	NKG2D	OX40	Fc γ RIII- γ
CD83	NKG2D	OX40	Fc ϵ RI β
CD83	NKG2D	OX40	Fc ϵ RI γ

CD83	NKG2D	OX40	DAP10
CD83	NKG2D	OX40	DAP12
CD83	NKG2D	OX40	CD32
CD83	NKG2D	OX40	CD79a
CD83	NKG2D	OX40	CD79b
CD83	NKG2D	DAP10	CD8
CD83	NKG2D	DAP10	CD3ζ
CD83	NKG2D	DAP10	CD3δ
CD83	NKG2D	DAP10	CD3γ
CD83	NKG2D	DAP10	CD3ε
CD83	NKG2D	DAP10	FcγRI-γ
CD83	NKG2D	DAP10	FcγRIII-γ
CD83	NKG2D	DAP10	FcεRIβ
CD83	NKG2D	DAP10	FcεRIγ
CD83	NKG2D	DAP10	DAP10
CD83	NKG2D	DAP10	DAP12
CD83	NKG2D	DAP10	CD32
CD83	NKG2D	DAP10	CD79a
CD83	NKG2D	DAP10	CD79b
CD83	NKG2D	DAP12	CD8
CD83	NKG2D	DAP12	CD3ζ
CD83	NKG2D	DAP12	CD3δ
CD83	NKG2D	DAP12	CD3γ
CD83	NKG2D	DAP12	CD3ε
CD83	NKG2D	DAP12	FcγRI-γ
CD83	NKG2D	DAP12	FcγRIII-γ
CD83	NKG2D	DAP12	FcεRIβ
CD83	NKG2D	DAP12	FcεRIγ
CD83	NKG2D	DAP12	DAP10
CD83	NKG2D	DAP12	DAP12
CD83	NKG2D	DAP12	CD32
CD83	NKG2D	DAP12	CD79a
CD83	NKG2D	DAP12	CD79b
CD83	NKG2D	MyD88	CD8
CD83	NKG2D	MyD88	CD3ζ
CD83	NKG2D	MyD88	CD3δ
CD83	NKG2D	MyD88	CD3γ
CD83	NKG2D	MyD88	CD3ε
CD83	NKG2D	MyD88	FcγRI-γ
CD83	NKG2D	MyD88	FcγRIII-γ
CD83	NKG2D	MyD88	FcεRIβ
CD83	NKG2D	MyD88	FcεRIγ
CD83	NKG2D	MyD88	DAP10
CD83	NKG2D	MyD88	DAP12
CD83	NKG2D	MyD88	CD32
CD83	NKG2D	MyD88	CD79a
CD83	NKG2D	MyD88	CD79b
CD83	NKG2D	CD7	CD8
CD83	NKG2D	CD7	CD3ζ
CD83	NKG2D	CD7	CD3δ
CD83	NKG2D	CD7	CD3γ
CD83	NKG2D	CD7	CD3ε

CD83	NKG2D	CD7	FcγRI-γ
CD83	NKG2D	CD7	FcγRIII-γ
CD83	NKG2D	CD7	FcεRIβ
CD83	NKG2D	CD7	FcεRIγ
CD83	NKG2D	CD7	DAP10
CD83	NKG2D	CD7	DAP12
CD83	NKG2D	CD7	CD32
CD83	NKG2D	CD7	CD79a
CD83	NKG2D	CD7	CD79b
CD83	NKG2D	BTNL3	CD8
CD83	NKG2D	BTNL3	CD3ζ
CD83	NKG2D	BTNL3	CD3δ
CD83	NKG2D	BTNL3	CD3γ
CD83	NKG2D	BTNL3	CD3ε
CD83	NKG2D	BTNL3	FcγRI-γ
CD83	NKG2D	BTNL3	FcγRIII-γ
CD83	NKG2D	BTNL3	FcεRIβ
CD83	NKG2D	BTNL3	FcεRIγ
CD83	NKG2D	BTNL3	DAP10
CD83	NKG2D	BTNL3	DAP12
CD83	NKG2D	BTNL3	CD32
CD83	NKG2D	BTNL3	CD79a
CD83	NKG2D	BTNL3	CD79b
CD83	NKG2D	NKG2D	CD8
CD83	NKG2D	NKG2D	CD3ζ
CD83	NKG2D	NKG2D	CD3δ
CD83	NKG2D	NKG2D	CD3γ
CD83	NKG2D	NKG2D	CD3ε
CD83	NKG2D	NKG2D	FcγRI-γ
CD83	NKG2D	NKG2D	FcγRIII-γ
CD83	NKG2D	NKG2D	FcεRIβ
CD83	NKG2D	NKG2D	FcεRIγ
CD83	NKG2D	NKG2D	DAP10
CD83	NKG2D	NKG2D	DAP12
CD83	NKG2D	NKG2D	CD32
CD83	NKG2D	NKG2D	CD79a
CD83	NKG2D	NKG2D	CD79b

Таблица 4. CAR без костимуляторной сигнальной области (для подхода с двойным CAR)

ScFv	Костимуляторная сигнальная область	Сигнальный домен
CD83	отсутствует	CD8
CD83	отсутствует	CD3ζ
CD83	отсутствует	CD3δ
CD83	отсутствует	CD3γ
CD83	отсутствует	CD3ε
CD83	отсутствует	FcγRI-γ
CD83	отсутствует	FcγRIII-γ
CD83	отсутствует	FcεRIβ
CD83	отсутствует	FcεRIγ
CD83	отсутствует	DAP10
CD83	отсутствует	DAP12

CD83	отсутствует	CD32
CD83	отсутствует	CD79a
CD83	отсутствует	CD8
CD83	отсутствует	CD3 ζ
CD83	отсутствует	CD3 δ
CD83	отсутствует	CD3 γ
CD83	отсутствует	CD3 ϵ
CD83	отсутствует	Fc γ RI- γ

Таблица 5. CAR без сигнального домена (для подхода с двойным CAR)

ScFv	Костимуляторная сигнальная область	Сигнальный домен
CD83	CD28	отсутствует
CD83	CD8	отсутствует
CD83	CD4	отсутствует
CD83	b2c	отсутствует
CD83	CD137/41BB	отсутствует
CD83	ICOS	отсутствует
CD83	CD27	отсутствует
CD83	CD28 δ	отсутствует
CD83	CD80	отсутствует
CD83	CD86	отсутствует
CD83	Ox40	отсутствует
CD83	DAP10	отсутствует
CD83	MyD88	отсутствует
CD83	CD7	отсутствует
CD83	DAP12	отсутствует
CD83	MyD88	отсутствует
CD83	CD7	отсутствует
CD83	BTNL3	отсутствует
CD83	NKG2D	отсутствует

Таблица 6. CAR третьего поколения без сигнального домена (для подхода с двойным CAR)

ScFv	Костимуляторная сигнальная область	Костимуляторная сигнальная область	Сигнальный домен
CD83	CD28	CD28	отсутствует
CD83	CD28	CD8	отсутствует
CD83	CD28	CD4	отсутствует
CD83	CD28	b2c	отсутствует
CD83	CD28	CD137/41BB	отсутствует
CD83	CD28	ICOS	отсутствует
CD83	CD28	CD27	отсутствует
CD83	CD28	CD28 δ	отсутствует
CD83	CD28	CD80	отсутствует
CD83	CD28	CD86	отсутствует
CD83	CD28	Ox40	отсутствует
CD83	CD28	DAP10	отсутствует
CD83	CD28	MyD88	отсутствует
CD83	CD28	CD7	отсутствует
CD83	CD28	DAP12	отсутствует
CD83	CD28	MyD88	отсутствует
CD83	CD28	CD7	отсутствует

CD83	CD8	CD28	отсутствует
CD83	CD8	CD8	отсутствует
CD83	CD8	CD4	отсутствует
CD83	CD8	b2c	отсутствует
CD83	CD8	CD137/41BB	отсутствует
CD83	CD8	ICOS	отсутствует
CD83	CD8	CD27	отсутствует
CD83	CD8	CD28 δ	отсутствует
CD83	CD8	CD80	отсутствует
CD83	CD8	CD86	отсутствует
CD83	CD8	OX40	отсутствует
CD83	CD8	DAP10	отсутствует
CD83	CD8	MyD88	отсутствует
CD83	CD8	CD7	отсутствует
CD83	CD8	DAP12	отсутствует
CD83	CD8	MyD88	отсутствует
CD83	CD8	CD7	отсутствует
CD83	CD4	CD28	отсутствует
CD83	CD4	CD8	отсутствует
CD83	CD4	CD4	отсутствует
CD83	CD4	b2c	отсутствует
CD83	CD4	CD137/41BB	отсутствует
CD83	CD4	ICOS	отсутствует
CD83	CD4	CD27	отсутствует
CD83	CD4	CD28 δ	отсутствует
CD83	CD4	CD80	отсутствует
CD83	CD4	CD86	отсутствует
CD83	CD4	OX40	отсутствует
CD83	CD4	DAP10	отсутствует
CD83	CD4	MyD88	отсутствует
CD83	CD4	CD7	отсутствует
CD83	CD4	DAP12	отсутствует
CD83	CD4	MyD88	отсутствует
CD83	CD4	CD7	отсутствует
CD83	b2c	CD28	отсутствует
CD83	b2c	CD8	отсутствует
CD83	b2c	CD4	отсутствует
CD83	b2c	b2c	отсутствует
CD83	b2c	CD137/41BB	отсутствует
CD83	b2c	ICOS	отсутствует
CD83	b2c	CD27	отсутствует
CD83	b2c	CD28 δ	отсутствует
CD83	b2c	CD80	отсутствует
CD83	b2c	CD86	отсутствует
CD83	b2c	OX40	отсутствует
CD83	b2c	DAP10	отсутствует
CD83	b2c	MyD88	отсутствует
CD83	b2c	CD7	отсутствует
CD83	b2c	DAP12	отсутствует
CD83	b2c	MyD88	отсутствует
CD83	b2c	CD7	отсутствует
CD83	CD137/41BB	CD28	отсутствует

CD83	CD137/41BB	CD8	отсутствует
CD83	CD137/41BB	CD4	отсутствует
CD83	CD137/41BB	b2c	отсутствует
CD83	CD137/41BB	CD137/41BB	отсутствует
CD83	CD137/41BB	ICOS	отсутствует
CD83	CD137/41BB	CD27	отсутствует
CD83	CD137/41BB	CD28 δ	отсутствует
CD83	CD137/41BB	CD80	отсутствует
CD83	CD137/41BB	CD86	отсутствует
CD83	CD137/41BB	OX40	отсутствует
CD83	CD137/41BB	DAP10	отсутствует
CD83	CD137/41BB	MyD88	отсутствует
CD83	CD137/41BB	CD7	отсутствует
CD83	CD137/41BB	DAP12	отсутствует
CD83	CD137/41BB	MyD88	отсутствует
CD83	CD137/41BB	CD7	отсутствует
CD83	ICOS	CD28	отсутствует
CD83	ICOS	CD8	отсутствует
CD83	ICOS	CD4	отсутствует
CD83	ICOS	b2c	отсутствует
CD83	ICOS	CD137/41BB	отсутствует
CD83	ICOS	ICOS	отсутствует
CD83	ICOS	CD27	отсутствует
CD83	ICOS	CD28 δ	отсутствует
CD83	ICOS	CD80	отсутствует
CD83	ICOS	CD86	отсутствует
CD83	ICOS	OX40	отсутствует
CD83	ICOS	DAP10	отсутствует
CD83	ICOS	MyD88	отсутствует
CD83	ICOS	CD7	отсутствует
CD83	ICOS	DAP12	отсутствует
CD83	ICOS	MyD88	отсутствует
CD83	ICOS	CD7	отсутствует
CD83	ICOS	CD28	отсутствует
CD83	ICOS	CD8	отсутствует
CD83	ICOS	CD4	отсутствует
CD83	ICOS	b2c	отсутствует
CD83	ICOS	CD137/41BB	отсутствует
CD83	ICOS	ICOS	отсутствует
CD83	ICOS	CD27	отсутствует
CD83	ICOS	CD28 δ	отсутствует
CD83	ICOS	CD80	отсутствует
CD83	ICOS	CD86	отсутствует
CD83	ICOS	OX40	отсутствует
CD83	ICOS	DAP10	отсутствует
CD83	ICOS	MyD88	отсутствует
CD83	ICOS	CD7	отсутствует
CD83	ICOS	DAP12	отсутствует
CD83	ICOS	MyD88	отсутствует
CD83	ICOS	CD7	отсутствует
CD83	CD27	CD28	отсутствует
CD83	CD27	CD8	отсутствует

CD83	CD27	CD4	отсутствует
CD83	CD27	b2c	отсутствует
CD83	CD27	CD137/41BB	отсутствует
CD83	CD27	ICOS	отсутствует
CD83	CD27	CD27	отсутствует
CD83	CD27	CD28 δ	отсутствует
CD83	CD27	CD80	отсутствует
CD83	CD27	CD86	отсутствует
CD83	CD27	OX40	отсутствует
CD83	CD27	DAP10	отсутствует
CD83	CD27	MyD88	отсутствует
CD83	CD27	CD7	отсутствует
CD83	CD27	DAP12	отсутствует
CD83	CD27	MyD88	отсутствует
CD83	CD27	CD7	отсутствует
CD83	CD28 δ	CD28	отсутствует
CD83	CD28 δ	CD8	отсутствует
CD83	CD28 δ	CD4	отсутствует
CD83	CD28 δ	b2c	отсутствует
CD83	CD28 δ	CD137/41BB	отсутствует
CD83	CD28 δ	ICOS	отсутствует
CD83	CD28 δ	CD27	отсутствует
CD83	CD28 δ	CD28 δ	отсутствует
CD83	CD28 δ	CD80	отсутствует
CD83	CD28 δ	CD86	отсутствует
CD83	CD28 δ	OX40	отсутствует
CD83	CD28 δ	DAP10	отсутствует
CD83	CD28 δ	MyD88	отсутствует
CD83	CD28 δ	CD7	отсутствует
CD83	CD28 δ	DAP12	отсутствует
CD83	CD28 δ	MyD88	отсутствует
CD83	CD28 δ	CD7	отсутствует
CD83	CD80	CD28	отсутствует
CD83	CD80	CD8	отсутствует
CD83	CD80	CD4	отсутствует
CD83	CD80	b2c	отсутствует
CD83	CD80	CD137/41BB	отсутствует
CD83	CD80	ICOS	отсутствует
CD83	CD80	CD27	отсутствует
CD83	CD80	CD28 δ	отсутствует
CD83	CD80	CD80	отсутствует
CD83	CD80	CD86	отсутствует
CD83	CD80	OX40	отсутствует
CD83	CD80	DAP10	отсутствует
CD83	CD80	MyD88	отсутствует
CD83	CD80	CD7	отсутствует
CD83	CD80	DAP12	отсутствует
CD83	CD80	MyD88	отсутствует
CD83	CD80	CD7	отсутствует
CD83	CD86	CD28	отсутствует
CD83	CD86	CD8	отсутствует
CD83	CD86	CD4	отсутствует

CD83	CD86	b2c	отсутствует
CD83	CD86	CD137/41BB	отсутствует
CD83	CD86	ICOS	отсутствует
CD83	CD86	CD27	отсутствует
CD83	CD86	CD28 δ	отсутствует
CD83	CD86	CD80	отсутствует
CD83	CD86	CD86	отсутствует
CD83	CD86	OX40	отсутствует
CD83	CD86	DAP10	отсутствует
CD83	CD86	MyD88	отсутствует
CD83	CD86	CD7	отсутствует
CD83	CD86	DAP12	отсутствует
CD83	CD86	MyD88	отсутствует
CD83	CD86	CD7	отсутствует
CD83	OX40	CD28	отсутствует
CD83	OX40	CD8	отсутствует
CD83	OX40	CD4	отсутствует
CD83	OX40	b2c	отсутствует
CD83	OX40	CD137/41BB	отсутствует
CD83	OX40	ICOS	отсутствует
CD83	OX40	CD27	отсутствует
CD83	OX40	CD28 δ	отсутствует
CD83	OX40	CD80	отсутствует
CD83	OX40	CD86	отсутствует
CD83	OX40	OX40	отсутствует
CD83	OX40	DAP10	отсутствует
CD83	OX40	MyD88	отсутствует
CD83	OX40	CD7	отсутствует
CD83	OX40	DAP12	отсутствует
CD83	OX40	MyD88	отсутствует
CD83	OX40	CD7	отсутствует
CD83	DAP10	CD28	отсутствует
CD83	DAP10	CD8	отсутствует
CD83	DAP10	CD4	отсутствует
CD83	DAP10	b2c	отсутствует
CD83	DAP10	CD137/41BB	отсутствует
CD83	DAP10	ICOS	отсутствует
CD83	DAP10	CD27	отсутствует
CD83	DAP10	CD28 δ	отсутствует
CD83	DAP10	CD80	отсутствует
CD83	DAP10	CD86	отсутствует
CD83	DAP10	OX40	отсутствует
CD83	DAP10	DAP10	отсутствует
CD83	DAP10	MyD88	отсутствует
CD83	DAP10	CD7	отсутствует
CD83	DAP10	DAP12	отсутствует
CD83	DAP10	MyD88	отсутствует
CD83	DAP10	CD7	отсутствует
CD83	DAP12	CD28	отсутствует
CD83	DAP12	CD8	отсутствует
CD83	DAP12	CD4	отсутствует
CD83	DAP12	b2c	отсутствует

CD83	DAP12	CD137/41BB	отсутствует
CD83	DAP12	ICOS	отсутствует
CD83	DAP12	CD27	отсутствует
CD83	DAP12	CD28 δ	отсутствует
CD83	DAP12	CD80	отсутствует
CD83	DAP12	CD86	отсутствует
CD83	DAP12	OX40	отсутствует
CD83	DAP12	DAP10	отсутствует
CD83	DAP12	MyD88	отсутствует
CD83	DAP12	CD7	отсутствует
CD83	DAP12	DAP12	отсутствует
CD83	DAP12	MyD88	отсутствует
CD83	DAP12	CD7	отсутствует
CD83	MyD88	CD28	отсутствует
CD83	MyD88	CD8	отсутствует
CD83	MyD88	CD4	отсутствует
CD83	MyD88	b2c	отсутствует
CD83	MyD88	CD137/41BB	отсутствует
CD83	MyD88	ICOS	отсутствует
CD83	MyD88	CD27	отсутствует
CD83	MyD88	CD28 δ	отсутствует
CD83	MyD88	CD80	отсутствует
CD83	MyD88	CD86	отсутствует
CD83	MyD88	OX40	отсутствует
CD83	MyD88	DAP10	отсутствует
CD83	MyD88	MyD88	отсутствует
CD83	MyD88	CD7	отсутствует
CD83	MyD88	DAP12	отсутствует
CD83	MyD88	MyD88	отсутствует
CD83	MyD88	CD7	отсутствует
CD83	CD7	CD28	отсутствует
CD83	CD7	CD8	отсутствует
CD83	CD7	CD4	отсутствует
CD83	CD7	b2c	отсутствует
CD83	CD7	CD137/41BB	отсутствует
CD83	CD7	ICOS	отсутствует
CD83	CD7	CD27	отсутствует
CD83	CD7	CD28 δ	отсутствует
CD83	CD7	CD80	отсутствует
CD83	CD7	CD86	отсутствует
CD83	CD7	OX40	отсутствует
CD83	CD7	DAP10	отсутствует
CD83	CD7	MyD88	отсутствует
CD83	CD7	CD7	отсутствует
CD83	CD7	DAP12	отсутствует
CD83	CD7	MyD88	отсутствует
CD83	CD7	CD7	отсутствует
CD83	BTNL3	CD28	отсутствует
CD83	BTNL3	CD8	отсутствует
CD83	BTNL3	CD4	отсутствует
CD83	BTNL3	b2c	отсутствует
CD83	BTNL3	CD137/41BB	отсутствует

CD83	BTNL3	ICOS	отсутствует
CD83	BTNL3	CD27	отсутствует
CD83	BTNL3	CD28 δ	отсутствует
CD83	BTNL3	CD80	отсутствует
CD83	BTNL3	CD86	отсутствует
CD83	BTNL3	OX40	отсутствует
CD83	BTNL3	DAP10	отсутствует
CD83	BTNL3	MyD88	отсутствует
CD83	BTNL3	CD7	отсутствует
CD83	BTNL3	DAP12	отсутствует
CD83	BTNL3	MyD88	отсутствует
CD83	BTNL3	CD7	отсутствует
CD83	NKG2D	CD28	отсутствует
CD83	NKG2D	CD8	отсутствует
CD83	NKG2D	CD4	отсутствует
CD83	NKG2D	b2c	отсутствует
CD83	NKG2D	CD137/41BB	отсутствует
CD83	NKG2D	ICOS	отсутствует
CD83	NKG2D	CD27	отсутствует
CD83	NKG2D	CD28 δ	отсутствует
CD83	NKG2D	CD80	отсутствует
CD83	NKG2D	CD86	отсутствует
CD83	NKG2D	OX40	отсутствует
CD83	NKG2D	DAP10	отсутствует
CD83	NKG2D	MyD88	отсутствует
CD83	NKG2D	CD7	отсутствует
CD83	NKG2D	DAP12	отсутствует
CD83	NKG2D	MyD88	отсутствует
CD83	NKG2D	CD7	отсутствует

В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее CD83, представляет собой антитело в виде одноцепочечного варибельного фрагмента (scFv). Аффинность/специфичность scFv, связывающего CD83, в значительной степени определяется специфическими последовательностями в пределах определяющих комплементарность областей (CDR) в тяжелой (V_H) и легкой (V_L) цепи. Каждая последовательность V_H и V_L будет иметь три CDR (CDR1, CDR2, CDR3).

В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее CD83, происходит из природных антител, таких как моноклональные антитела. В некоторых случаях антитело является человеческим. В некоторых случаях антитело было подвергнуто изменению, чтобы сделать его менее иммуногенным при введении людям. Например, изменение предусматривает одну или несколько методик, выбранных из группы, состоящей из химеризации, гуманизации, прививки CDR, деиммунизации и мутации аминокислот каркасной области, для обеспечения соответствия ближайшей последовательности антител зародышевой линии человека.

Также раскрыты биспецифические CAR, которые нацелены на CD83 и по меньшей мере один дополнительный антиген. Также раскрыты CAR, предназначенные для функционирования только в сочетании с другим CAR, который связывает другой антиген. Например, в этих вариантах осуществления эндодомен раскрытого CAR может содержать

только сигнальный домен (SD) или костимуляторную сигнальную область (CSR), но не оба из них одновременно. Второй CAR (или эндогенная Т-клетка) обеспечивает недостающий сигнал, если он активирован. Например, если раскрытый CAR содержит SD, но не CSR, то иммунная эффекторная клетка, содержащая этот CAR, активируется только в том случае, если другой CAR (или Т-клетка), содержащий CSR, связывает соответствующий ему антиген. Аналогичным образом, если раскрытый CAR содержит CSR, но не SD, то иммунная эффекторная клетка, содержащая этот CAR, активируется только в том случае, если другой CAR (или Т-клетка), содержащий SD, связывает соответствующий ему антиген.

Нуклеиновые кислоты и векторы

Также раскрыты полинуклеотиды и полинуклеотидные векторы, кодирующие раскрытые CD83-специфические CAR, которые обеспечивают осуществление экспрессии CD83-специфических CAR в раскрытых иммунных эффекторных клетках.

Последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие раскрытые CAR и их области, могут быть получены с использованием рекомбинантных способов, известных в уровне техники, таких как, например, скрининг библиотек клеток, экспрессирующих ген, путем получения гена из вектора, который, как известно, предусматривает его наличие, или путем выделения непосредственно из клеток и тканей, содержащих его, с использованием стандартных методик. В качестве альтернативы представляющий интерес ген можно получать синтетически, а не клонировать.

Экспрессия нуклеиновых кислот, кодирующих CAR, обычно достигается путем функционального связывания нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид CAR, с промотором и встраивания конструкции в вектор экспрессии. Типичные клонирующие векторы содержат терминаторы транскрипции и трансляции, иницирующие последовательности и промоторы, применимые для регуляции экспрессии желаемой последовательности нуклеиновой кислоты.

Раскрытая нуклеиновая кислота может быть встроена в несколько типов векторов. Например, нуклеиновая кислота может быть встроена в вектор, предусматривающий без ограничения плазмиду, фагмиду, производное фага, вирус животного и космиду. Векторы, представляющие особый интерес, включают векторы экспрессии, векторы репликации, векторы генерации зондов и векторы секвенирования.

Кроме того, вектор экспрессии может быть представлен в клетке в форме вирусного вектора. Технология вирусных векторов хорошо известна в уровне техники и описана, например, у Sambrook et al. (2001, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, New York), а также в других руководствах по вирусологии и молекулярной биологии. Вирусы, которые применимы в качестве векторов, включают без ограничения ретровирусы, аденовирусы, аденоассоциированные вирусы, вирусы герпеса и лентивирусы. В целом, подходящий вектор содержит точку начала репликации, функционирующую по меньшей мере в одном организме, промоторную последовательность, оптимальные сайты рестрикционных эндонуклеаз и один или

несколько селективируемых маркеров. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотидные векторы представляют собой лентивирусные или ретровирусные векторы.

Для переноса генов в клетки млекопитающих был разработан ряд вирусных систем. Например, ретровирусы обеспечивают удобную платформу для систем доставки генов. Выбранный ген можно вставлять в вектор и упаковывать в ретровирусные частицы с использованием методик, известных в уровне техники. Затем рекомбинантный вирус можно выделять и доставлять в клетки субъекта либо *in vivo*, либо *ex vivo*.

Одним из примеров подходящего промотора является последовательность немедленно-раннего промотора цитомегаловируса (CMV). Эта промоторная последовательность представляет собой последовательность сильного конститутивного промотора, способную обеспечивать высокие уровни экспрессии любой полинуклеотидной последовательности, функционально связанной с ней. Другим примером подходящего промотора является фактор элонгации 1 α (EF-1 α). Однако также могут быть использованы другие последовательности конститутивных промоторов, включая без ограничения ранний промотор вируса обезьян 40 (SV40), промотор MND (вируса миелолифферативной саркомы), вируса опухоли молочной железы мыши (MMTV), промотор длинного концевой повтора (LTR) вируса иммунодефицита человека (HIV), промотор MoMuLV, промотор вируса лейкемии птиц, немедленно-ранний промотор вируса Эпштейна-Барр, промотор вируса саркомы Рауса, а также промоторы генов человека, такие как без ограничения промотор актина, промотор миозина, промотор гемоглобина и промотор креатинкиназы. В качестве альтернативы, промотор может быть индуцибельным промотором. Примеры индуцибельных промоторов включают в себя без ограничения промотор металлотионина, промотор глюкокортикоида, промотор прогестерона и тетрациклин-чувствительный промотор.

Дополнительные промоторные элементы, например энхансеры, регулируют частоту инициации транскрипции. Обычно они расположены в области 30-110 п. н. выше стартового сайта, хотя недавно было показано, что ряд промоторов также содержит функциональные элементы ниже стартового сайта. Расстояние между промоторными элементами часто бывает гибким, так что функция промотора сохраняется, когда элементы инвертируют или перемещают друг относительно друга.

Чтобы оценить экспрессию полипептида CAR или его частей, вектор экспрессии, подлежащий введению в клетку, может также содержать либо селективируемый маркерный ген, либо репортерный ген, либо оба из них, для облегчения идентификации и отбора экспрессирующих клеток из популяции клеток, подлежащих трансфекции или инфицированию с помощью вирусных векторов. В других аспектах селективируемый маркер может переноситься на отдельном фрагменте ДНК и использоваться в процедуре котрансфекции. Как селективируемые маркеры, так и репортерные гены могут быть фланкированы соответствующими регуляторными последовательностями для обеспечения экспрессии в клетках-хозяевах. Применимые селективируемые маркеры

включают, например, гены устойчивости к антибиотикам.

Репортерные гены используют для идентификации потенциально трансфицированных клеток и для оценки функциональности регуляторных последовательностей. В целом, репортерный ген представляет собой ген, который не присутствует в организме или ткани реципиента или не экспрессируется в них, и который кодирует полипептид, экспрессия которого проявляется в виде некоторого легко обнаруживаемого свойства, например ферментативной активности. Экспрессию репортерного гена анализируют в подходящее время после того, как ДНК была введена в клетки-реципиенты. Подходящие репортерные гены могут включать гены, кодирующие люциферазу, бета-галактозидазу, хлорамфениколацетилтрансферазу, секретлируемую щелочную фосфатазу или ген зеленого флуоресцентного белка. Подходящие системы экспрессии хорошо известны и могут быть получены с использованием известных методик или приобретены коммерчески. В целом, конструкция с минимальной 5'-фланкирующей областью, демонстрирующей наивысший уровень экспрессии репортерного гена, идентифицируется как промотор. Такие промоторные области могут быть связаны с репортерным геном и использоваться для оценки способности средств модулировать управляемую промотором транскрипцию.

Способы введения в клетку и экспрессии в ней генов известны в уровне техники. В контексте вектора экспрессии вектор можно легко вводить в клетку-хозяина, например, в клетку млекопитающего, бактерии, дрожжей или насекомого, посредством любого способа, известного в уровне техники. Например, вектор экспрессии можно переносить в клетку-хозяина физическими, химическими или биологическими способами.

Физические способы введения полинуклеотида в клетку-хозяина включают осаждение фосфатом кальция, липофекцию, бомбардировку частицами, микроинъекцию, электропорацию и т. п. Способы получения клеток, содержащих векторы и/или экзогенные нуклеиновые кислоты, хорошо известны в уровне техники. См., например, Sambrook et al. (2001, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, New York).

Биологические способы введения представляющего интерес полинуклеотида в клетку-хозяина включают применение векторов на основе ДНК и РНК. Вирусные векторы и особенно ретровирусные векторы стали наиболее широко используемым способом встраивания генов в клетки млекопитающих, например в клетки человека.

Химические средства для введения полинуклеотида в клетку-хозяина включают коллоидные дисперсные системы, такие как комплексы макромолекул, нанокапсулы, микросферы, гранулы и системы на основе липидов, в том числе эмульсии по типу "масло-в-воде", мицеллы, смешанные мицеллы и липосомы. Типичной коллоидной системой для применения в качестве среды-носителя для доставки *in vitro* и *in vivo* является липосома (например, искусственная мембранная везикула).

В случае использования невирусной системы доставки типичной средой-носителем для доставки является липосома. В другом аспекте нуклеиновая кислота может быть

связана с липидом. Нуклеиновая кислота, связанная с липидом, может быть инкапсулирована во внутренней водной части липосомы, распределена в липидном бислое липосомы, присоединена к липосоме посредством связывающей молекулы, которая связана как с липосомой, так и с олигонуклеотидом, заключена в липосому, объединена в комплекс с липосомой, диспергирована в растворе, содержащем липид, смешана с липидом, объединена с липидом, может содержаться в виде суспензии в липиде, может содержаться или являться объединенной в комплекс с мицеллой или иным образом связана с липидом. Композиции, ассоциированные с липидом, липидом/ДНК или липидом/вектором экспрессии, не ограничиваются какой-либо конкретной структурой в растворе. Например, они могут присутствовать в двухслойной структуре, в виде мицелл или в “сжатой” структуре. Они также могут быть просто распределены в растворе, возможно, образуя агрегаты неоднородного размера или формы. Липиды представляют собой жирные вещества, которые могут являться встречающимися в природе или синтетическими липидами. Например, липиды включают капли жира, которые естественным образом встречаются в цитоплазме, а также класс соединений, содержащий длинноцепочечные алифатические углеводороды и их производные, такие как жирные кислоты, спирты, амины, аминокислоты и альдегиды. Подходящие для применения липиды можно получать из коммерческих источников. Например, димиристилфосфатидилхолин (“DMPC”) можно получать от Sigma, Сент-Луис, Миссури; дицетилфосфат (“DCP”) можно получать от K&K Laboratories (Плейнвью, Нью-Йорк); холестерин (“Choi”) можно получать от Calbiochem-Behring; димиристилфосфатидилглицерин (“DMPG”) и другие липиды можно получать от Avanti Polar Lipids, Inc (Бирмингем, Алабама).

Иммунные эффекторный клетки

Также раскрыты иммунные эффекторные клетки, которые сконструированы с обеспечением экспрессии раскрытых CAR (также называемых в данном документе “CAR-T-клетками”). Такие клетки предпочтительно получают от субъекта, подлежащего лечению (т. е. они являются аутологичными). Однако в некоторых вариантах осуществления используют линии иммунных эффекторных клеток или донорские эффекторные клетки (аллогенные). Иммунные эффекторные клетки могут быть получены из ряда источников, включая мононуклеарные клетки периферической крови, костный мозг, ткань лимфатических узлов, пуповинную кровь, ткань тимуса, ткань из очага инфекции, асцит, плевральный выпот, ткань селезенки и опухоли. Иммунные эффекторные клетки могут быть получены из крови, отобранной у субъекта, с использованием любого количества методик, известных специалисту в данной области, таких как разделение Ficoll™. Например, клетки из циркулирующей крови индивидуума могут быть получены посредством афереза. В некоторых вариантах осуществления иммунные эффекторные клетки выделяют из лимфоцитов периферической крови путем лизиса красных кровяных клеток и истощения количества моноцитов, например, центрифугированием в градиенте PERCOLL™ или проточным элютриационным центрифугированием. Конкретная субпопуляция иммунных эффекторных клеток может

быть дополнительно выделена с помощью методик положительного или отрицательного отбора. Например, иммунные эффекторный клетки могут быть выделены с использованием комбинации антител, направленных на поверхностные маркеры, уникальные для положительно отобранных клеток, например, путем инкубации с конъюгированными с антителами гранулами в течение периода времени, достаточного для положительного отбора требуемых иммунных эффекторных клеток. В качестве альтернативы обогащение популяции иммунных эффекторных клеток может быть выполнено путем отрицательного отбора с использованием комбинации антител, направленных на поверхностные маркеры, уникальные для отрицательно отобранных клеток.

В некоторых вариантах осуществления иммунные эффекторные клетки предусматривают любой лейкоцит, вовлеченный в защиту организма от инфекционных заболеваний и чужеродных материалов. Например, иммунные эффекторные клетки могут предусматривать лимфоциты, моноциты, макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки, нейтрофилы, базофилы, эозинофилы или любые их комбинации. Например, эффекторные иммунные клетки могут предусматривать Т-лимфоциты.

Т-клетки или Т-лимфоциты можно отличить от других лимфоцитов, таких как В-клетки и естественные клетки-киллеры (NK-клетки), по наличию Т-клеточного рецептора (TCR) на поверхности клетки. Их называют Т-клетками, потому что они созревают в тимусе (хотя некоторые также созревают в миндалинах). Существует несколько подгрупп Т-клеток, каждая из которых характеризуется определенной функцией.

Т-хелперные клетки (Т_H-клетки) оказывают содействие другим белым кровяным клеткам в осуществлении иммунологических процессов, включая созревание В-клеток в плазматические клетки и В-клетки памяти, а также активацию цитотоксических Т-клеток и макрофагов. Эти клетки также известны как CD4⁺ Т-клетки, потому что они экспрессируют гликопротеин CD4 на своей поверхности. Хелперные Т-клетки активируются при презентировании им пептидных антигенов молекулами МНС класса II, которые экспрессируются на поверхности антиген-презентирующих клеток (АРС). После активации они быстро делятся и секретируют малые белки, называемые цитокинами, которые регулируют активный иммунный ответ или способствуют его протеканию. Эти клетки могут дифференцироваться в один из нескольких подтипов, включая Т_H1, Т_H2, Т_H3, Т_H17, Т_H9 или Т_Hн, которые секретируют разные цитокины для способствования другому типу иммунного ответа.

Цитотоксические Т-клетки (Т_C-клетки или CTL) разрушают инфицированные вирусом клетки и опухолевые клетки, а также участвуют в отторжении трансплантата. Эти клетки также известны как CD8⁺ Т-клетки, поскольку они экспрессируют гликопротеин CD8 на своей поверхности. Эти клетки распознают свои мишени путем связывания с антигеном, ассоциированным с молекулами МНС класса I, которые присутствуют на поверхности всех содержащих ядро клеток. Посредством IL-10, аденозина и других молекул, секретлируемых регуляторными Т-клетками, CD8⁺ клетки

могут быть инактивированы до анергического состояния, что предупреждает аутоиммунные заболевания.

Т-клетки памяти представляют собой подгруппу антиген-специфических Т-клеток, которые сохраняются в течение длительного времени после устранения инфекции. Они быстро размножаются до большого количества эффекторных Т-клеток при повторном воздействии родственного им антигена, тем самым обеспечивая иммунную систему “памятью” в отношении прошлых инфекций. Клетки памяти могут являться либо $CD4^+$, либо $CD8^+$. Т-клетки памяти обычно экспрессируют белок клеточной поверхности CD45RO.

Регуляторные Т-клетки (T_{reg} -клетки), ранее известные как супрессорные Т-клетки, имеют решающее значение для поддержания иммунологической толерантности. Их основная роль заключается в отключении опосредованного Т-клетками иммунитета ближе к завершению иммунной реакции и подавлении аутореактивных Т-клеток, которые избежали процесса отрицательного отбора в тимусе. Были описаны два основных класса $CD4^+$ T_{reg} -клеток: встречающиеся в естественных условиях T_{reg} -клетки и адаптивные T_{reg} -клетки.

Естественные киллерные Т-клетки (NKT) (которые не следует путать с естественными клетками-киллерами (NK)) связывают адаптивную иммунную систему с врожденной иммунной системой. В отличие от обычных Т-клеток, которые распознают пептидные антигены, презентруемые молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС), NKT-клетки распознают гликолипидный антиген, презентруемый молекулой, называемой CD1d.

В некоторых вариантах осуществления Т-клетки предусматривают смесь $CD4^+$ клеток. В других вариантах осуществления Т-клетки обогащены одним или несколькими подгруппами исходя из экспрессии маркеров на клеточной поверхности. Например, в некоторых случаях Т-клетки предусматривают цитотоксические $CD8^+$ Т-лимфоциты. В некоторых вариантах осуществления Т-клетки предусматривают $\gamma\delta$ -Т-клетки, которые обладают отличающимся Т-клеточным рецептором (TCR), имеющим одну γ -цепь и одну δ -цепь вместо α - и β -цепей.

Натуральные клетки-киллеры (NK) представляют собой $CD56^+CD3^-$ крупные гранулярные лимфоциты, способные уничтожать инфицированные вирусом и трансформированные клетки, и представляют собой критически важную клеточную подгруппу врожденной иммунной системы (Godfrey J, et al. *Leuk Lymphoma* 2012 53:1666-1676). В отличие от цитотоксических $CD8^+$ Т-лимфоцитов NK-клетки проявляют цитотоксичность в отношении опухолевых клеток без необходимости предварительной сенсibilизации, а также могут устранять МНС-I-отрицательные клетки (Narni-Mancinelli E, et al. *Int Immunol* 2011 23:427-431). NK-клетки являются более безопасными эффекторными клетками, поскольку их активность не приводит к развитию потенциально летальных осложнений в виде цитокиновых бурь (Morgan RA, et al. *Mol Ther* 2010 18:843-851), синдрома лизиса опухоли (Porter DL, et al. *N Engl J Med* 2011 365:725-733), а также

эффектов воздействия на мишень, не относящуюся к опухоли.

Терапевтические способы

Иммунные эффекторно-клетки, экспрессирующие раскрытые CAR, подавляют аллореактивные донорские клетки, такие как Т-клетки, и предупреждают GVHD. Соответственно, раскрытые CAR могут быть введены любому субъекту с риском GVHD. В некоторых вариантах осуществления субъект получает трансплантат костного мозга, и раскрытые CAR-модифицированные иммунные эффекторно-клетки подавляют аллореактивность донорских Т-клеток или дендритных клеток.

Раскрытые CAR-модифицированные иммунные эффекторно-клетки можно вводить либо отдельно, либо в виде фармацевтической композиции в комбинации с разбавителями и/или с другими компонентами, такими как IL-2, IL-15 или другие цитокины, или популяциями клеток.

В некоторых вариантах осуществления раскрытые CAR-модифицированные иммунные эффекторно-клетки вводят в комбинации с блокадой стресса ER (соединениями, нацеленными на сигнальный путь IRE-1/XBP-1 (например, B-I09)). В некоторых вариантах осуществления раскрытые CAR-модифицированные иммунные эффекторно-клетки вводят в комбинации с ингибитором JAK2, ингибитором STAT3, ингибитором киназы Auroга, ингибитором mTOR или любой их комбинацией.

Вкратце, фармацевтические композиции могут содержать популяцию целевых клеток, описываемых в данном документе, в комбинации с одним или несколькими фармацевтически или физиологически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами. Такие композиции могут содержать буферы, такие как нейтральный забуференный солевой раствор, забуференный фосфатом солевой раствор и т. п.; углеводы, такие как глюкоза, манноза, сахароза или декстраны, маннит; белки; полипептиды или аминокислоты, такие как глицин; антиоксиданты; хелатирующие средства, такие как EDTA или глутатион; адъюванты (например, гидроксид алюминия) и консерванты. Композиции для применения в раскрытых способах в некоторых вариантах осуществления составляют для внутривенного введения. Фармацевтические композиции могут быть введены любым способом, подходящим для лечения MM. Количество и частота введений будут определяться такими факторами, как состояние пациента и тяжесть заболевания пациента, хотя подходящие дозы могут быть определены посредством клинических испытаний.

Когда указано “терапевтическое количество”, точное количество подлежащих введению композиций по настоящему изобретению может быть определено врачом с учетом индивидуальных особенностей в отношении возраста, веса, масштаба трансплантации и состояния пациента (субъекта). В целом можно утверждать, что фармацевтическая композиция, содержащая Т-клетки, описываемые в данном документе, может вводиться в дозе от 10^4 до 10^9 клеток/кг массы тела, например от 10^5 до 10^6 клеток/кг массы тела, включая все целые значения в пределах этих диапазонов. Композиции на основе Т-клеток также можно вводить несколько раз при этих дозах.

Клетки можно вводить с использованием методик инфузии, которые широко известны в области иммунотерапии (см., например, Rosenberg et al., New Eng. J. of Med. 319:1676, 1988). Оптимальная доза и режим лечения для конкретного пациента могут быть легко определены специалистом в области медицины путем наблюдения за пациентом на предмет признаков заболевания и соответствующей корректировки лечения.

В определенных вариантах осуществления желательным может являться введение активированных Т-клеток субъекту с последующим повторным забором крови (или проведением афереза), активирование содержащихся в ней Т-клеток в соответствии с раскрытыми способами и повторная инфузия пациенту этих активированных и размножившихся Т-клеток. Эту процедуру можно проводить несколько раз каждые несколько недель. В определенных вариантах осуществления Т-клетки можно активировать при заборе крови объемом от 10 куб. см до 400 куб. см. В определенных вариантах осуществления Т-клетки активируют при заборе крови объемом 20 куб. см, 30 куб. см, 40 куб. см, 50 куб. см, 60 куб. см, 70 куб. см, 80 куб. см, 90 куб. см или 100 куб. см. Использование этого протокола множественного забора крови/множественной повторной инфузии может служить для отбора определенных популяций Т-клеток.

Введение раскрытых композиций можно выполнять любым удобным способом, включая инъекцию, переливание или имплантацию. Композиции, описываемые в данном документе, можно вводить пациенту подкожно, внутрикожно, внутрь узла, интрамедуллярно, внутримышечно, путем внутривенной (в/в) инъекции или внутрибрюшинно. В некоторых вариантах осуществления раскрытые композиции вводят пациенту путем внутрикожной или подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления раскрытые композиции вводят путем в/в инъекции. Композиции также можно вводить непосредственно в участок трансплантации.

В определенных вариантах осуществления раскрытые CAR-модифицированные иммунные эффекторные клетки вводят пациенту в сочетании (например, до, одновременно или после) с любым числом соответствующих средств лечения, включая без ограничения талидомид, дексаметазон, бортезомиб и леналидомид. В дополнительных вариантах осуществления CAR-модифицированные иммунные эффекторные клетки можно использовать в комбинации с химиотерапией, радиационным облучением, иммуносупрессивными средствами, такими как циклоспорин, азатиоприн, метотрексат, микофенолат и FK506, антителами или другими иммуноаблативными средствами, такими как САМ РАТН, антитела к CD3 или другие виды терапевтических средств на основе антител, цитоксин, флударин, циклоспорин, FK506, рапамицин, микофеноловая кислота, стероиды, FR901228, цитокины и иррадиация. В некоторых вариантах осуществления CAR-модифицированные иммунные эффекторные клетки вводят пациенту в сочетании (например, до, одновременно или после) с трансплантацией костного мозга, Т-клеточной абляционной терапией с использованием либо химиотерапевтических средств, таких как флударабин, наружная дистанционная лучевая терапия (XRT), циклофосфамид, либо антител, таких как ОКТ3 или САМРАТН. В другом варианте

осуществления композиции на основе клеток по настоящему изобретению вводят после проведения В-клеточной абляционной терапии, как например с помощью средств, которые реагируют с CD20, например ритуксан. Например, в некоторых вариантах осуществления субъекты могут проходить стандартное лечение с применением предусматривающей высокие дозы химиотерапии с последующей трансплантацией стволовых клеток периферической крови. В определенных вариантах осуществления после трансплантации субъекты получают инфузию размноженных иммунных клеток по настоящему изобретению. В дополнительном варианте осуществления размноженные клетки вводят до или после хирургического вмешательства.

Одной из основных проблем, связанных с CAR-T-клетками как формой “живого терапевтического средства”, является возможность манипулирования ими *in vivo* и их потенциальные иммуностимулирующие побочные эффекты. Чтобы лучше контролировать CAR-T-клеточную терапию и предупреждать нежелательные побочные эффекты, был сконструирован ряд функциональных средств, в том числе выключатели, механизмы безопасности и механизмы контроля в зависимости от условий. Например, как саморазрушаемые, так и маркированные/меченые CAR-T-клетки сконструированы таким образом, чтобы они имели “выключатель”, который обеспечивает клиренс CAR-экспрессирующей Т-клетки. Саморазрушаемая CAR-T-клетка содержит CAR, но также сконструирована с обеспечением экспрессии проапоптотического гена “самоубийства” или “гена элиминации”, индуцируемого при введении экзогенной молекулы. Для этой цели можно использовать ряд различных генов “самоубийства”, включая HSV-ТК (тимидинкиназа вируса простого герпеса), Fas, iCasp9 (индуцибельная каспаза 9), CD20, MYC TAG и усеченный EGFR (рецептор фактора роста эндотелия). HSK, например, преобразует пролекарство ганцикловир (GCV) в GCV-трифосфат, который встраивается в реплицирующуюся ДНК, что в конечном итоге приводит к гибели клеток. iCasp9 представляет собой химерный белок, содержащий компоненты FK506-связывающего белка, который связывает малую молекулу AP1903, что приводит к димеризации каспазы 9 и апоптозу. Однако маркированная/меченая CAR-T-клетка представляет собой клетку, которая обладает CAR, но также сконструирована с обеспечением экспрессии маркера отбора. Введение mAb, направленного против этого маркера отбора, будет способствовать клиренсу CAR-T-клетки. Усеченный EGFR является одним из таких антигенов, на которые нацелено mAb к EGFR, и введение цетуксимаба обеспечивает элиминацию CAR-T-клетки. CAR, созданные с обеспечением наличия этих функциональных средств, также обозначают как sCAR для “переключаемых CAR” и RCAR для “регулируемых CAR”. “Безопасный CAR”, также известный как “ингибиторный CAR” (iCAR), сконструирован с обеспечением экспрессии двух антигенсвязывающих доменов. Один из этих внеклеточных доменов направлен против первого антигена и связан с внутриклеточным костимуляторным и стимуляторным доменом. Однако второй внеклеточный антигенсвязывающий домен является специфическим в отношении нормальной ткани и связан с внутриклеточным доменом контрольной точки, таким как CTLA4, PD1 или CD45.

Также возможно включение нескольких внутриклеточных ингибиторных доменов в iCAR. Некоторые ингибиторные молекулы, которые могут обеспечивать эти ингибиторные домены, включают B7-H1, B7-1, CD160, PИH, 2B4, CEACAM (CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), LAG-3, TIGIT, BTLA, LAIR1 и TGF β -R. В присутствии нормальной ткани стимуляция этого второго антигенсвязывающего домена будет функционировать с обеспечением ингибирования CAR. Следует отметить, что ввиду этой двойной антигенной специфичности iCAR также являются формой биспецифических CAR-T-клеток. Конструирование безопасных CAR-T-клеток усиливает специфичность CAR-T-клетки в отношении ткани и является преимущественным в ситуациях, когда определенные нормальные ткани могут экспрессировать очень низкие уровни антигена, что может приводить к нецелевым эффектам при использовании стандартного CAR (Morgan 2010). Условная CAR-T-клетка экспрессирует внеклеточный антигенсвязывающий домен, соединенный с внутриклеточным костимуляторным доменом и отдельным внутриклеточным костимулятором. Последовательности костимуляторного и стимуляторного доменов сконструированы таким образом, что при введении экзогенной молекулы образующиеся белки будут подвергаться объединению внутри клетки с замыканием цепи компонентов CAR. Таким образом, активацию CAR-T-клеток можно модулировать и, возможно, даже “точно настраивать” или персонализировать для конкретного пациента. Подобно конструкции двойного CAR стимуляторные и костимуляторные домены физически разделены, когда они неактивны в условном CAR; причем по этой причине они также называются “разделенным CAR”.

Обычно CAR-T-клетки создают с использованием α - β -T-клеток, однако γ - δ -T-клетки также можно использовать. В некоторых вариантах осуществления описанные конструкции, домены и сконструированные элементы CAR, используемые для создания CAR-T-клеток, можно аналогичным образом использовать для создания других типов CAR-экспрессирующих иммунных клеток, включая NK-клетки (естественные киллеры), В-клетки, тучные клетки, фагоциты миелоидного происхождения и NKT-клетки. В качестве альтернативы может быть создана экспрессирующая CAR клетка, обладающая свойствами как T-клетки, так и NK-клеток. В дополнительном варианте осуществления трансдуцированные CAR клетки могут быть аутологичными или аллогенными.

Можно использовать несколько различных способов экспрессии CAR, включая ретровирусную трансдукцию (в том числе γ -ретровирусную), лентивирусную трансдукцию, транспозон/транспозазы (системы Sleeping Beauty и PiggyBac) и экспрессию генов, опосредованную переносом матричной РНК. Редактирование генов (вставка или делеция/разрушение гена) также приобретает все большее значение с точки зрения возможности конструирования CAR-T-клеток. Системы CRISPR-Cas9, ZFN (нуклеаза с “цинковыми пальцами”) и TALEN (эффекторная нуклеаза, подобная активаторам транскрипции) представляют собой три потенциальных способа, с помощью которых могут быть созданы CAR-T-клетки.

Определения

Термин “аминокислотная последовательность” относится к перечню сокращений, букв, символов или слов, представляющих аминокислотные остатки. Используемые в данном документе сокращения названий аминокислот представляют собой традиционные однобуквенные коды для аминокислот и выражаются следующим образом: А - аланин; В - аспарагин или аспарагиновая кислота; С - цистеин; D - аспарагиновая кислота; Е - глутамат, глутаминовая кислота; F - фенилаланин; G - глицин; H - гистидин; I - изолейцин; K - лизин; L - лейцин; M - метионин; N - аспарагин; P - пролин; Q - глутамин; R - аргинин; S - серин; T - треонин; V - валин; W - триптофан; Y - тирозин; Z - глутамин или глутаминовая кислота.

Термин “антитело” относится к иммуноглобулину, его производным, которые сохраняют способность к специфическому связыванию, и к белкам, имеющим связывающий домен, который является гомологичным или в значительной степени гомологичным связывающему домену иммуноглобулина. Эти белки могут происходить из природных источников или могут быть частично или полностью получены синтетическим путем. Антитело может быть моноклональным или поликлональным. Антитело может быть представителем любого класса иммуноглобулинов от любого вида, включая любой из человеческих классов: IgG, IgM, IgA, IgD и IgE. В иллюстративных вариантах осуществления антитела, используемые со способами и композициями, описываемыми в данном документе, являются производными класса IgG. В дополнение к интактным молекулам иммуноглобулинов термин “антитела” также включает фрагменты или полимерные формы этих молекул иммуноглобулинов, а также человеческие или гуманизированные версии молекул иммуноглобулинов, которые селективно связываются с целевым антигеном.

Термин “фрагмент антитела” относится к любому производному антитела, длина которого меньше длины полноразмерного антитела. В иллюстративных вариантах осуществления фрагмент антитела сохраняет по меньшей мере значительную часть способности к специфическому связыванию полноразмерного антитела. Примеры фрагментов антител включают без ограничения Fab, Fab', F(ab')₂, scFv, Fv, диатело dsFv, Fc- и Fd-фрагменты. Фрагмент антитела можно получать любым способом. Например, фрагмент антитела может быть получен ферментативно или химически путем фрагментации интактного антитела, он может быть получен рекомбинантно из гена, кодирующего частичную последовательность антитела, или он может быть полностью или частично получен синтетическим путем. Фрагмент антитела может необязательно представлять собой одноцепочечный фрагмент антитела. В качестве альтернативы фрагмент может содержать несколько цепей, которые связаны друг с другом, например, посредством дисульфидных связей. Фрагмент также необязательно может представлять собой многомолекулярный комплекс. Функциональный фрагмент антитела обычно будет содержать по меньшей мере приблизительно 50 аминокислот и более типично будет содержать по меньшей мере приблизительно 200 аминокислот.

Термин “антигенсвязывающий участок” относится к области антитела, которая

специфически связывает эпитоп на антигене.

Термин “аптамер” относится к олигонуклеотидным молекулам нуклеиновой кислоты или пептидным молекулам, которые связываются с конкретной целевой молекулой. Эти молекулы обычно отбирают из пула рандомных последовательностей. Отобранные аптамеры способны адаптировать уникальные третичные структуры и распознавать целевые молекулы с высокой аффинностью и специфичностью. “Аптамер на основе нуклеиновой кислоты” представляет собой олигонуклеотидную молекулу нуклеиновой кислоты, представленной ДНК или РНК, которая связывается с целевой молекулой посредством своей конформации и тем самым ингибирует или подавляет функции такой молекулы. Аптамер на основе нуклеиновой кислоты может состоять из ДНК, РНК или их комбинации. “Пептидный аптамер” представляет собой комбинированную белковую молекулу с вариабельной пептидной последовательностью, встроенной в константный каркасный белок. Идентификацию пептидных аптамеров обычно проводят посредством системы дрожжевых двойных гибридов при жестких условиях, что увеличивает вероятность того, что отобранные пептидные аптамеры будут стабильно экспрессироваться и подвергаться правильной укладке в условиях внутриклеточной среды.

Термин “носитель” означает соединение, композицию, вещество или структуру, которые в комбинации с соединением или композицией способствуют или облегчают получение, хранение, введение, доставку, достижение эффективности, селективности или любой другой особенности соединения или композиции для их предполагаемых назначения или цели. Например, носитель может быть выбран для минимизации любого разрушения активного ингредиента и для минимизации любых неблагоприятных побочных эффектов у субъекта.

Термин “химерная молекула” относится к отдельной молекуле, созданной путем соединения двух или более молекул, которые существуют обособленно в своем естественном состоянии. Отдельная химерная молекула обладает требуемой функциональностью всех составляющих ее молекул. Одним из типов химерных молекул является слитый белок.

Термин “сконструированное антитело” относится к рекомбинантной молекуле, которая предусматривает по меньшей мере фрагмент антитела, содержащий антигенсвязывающий участок, происходящий из вариабельного домена тяжелой цепи и/или легкой цепи антитела, и может необязательно содержать все или часть вариабельных и/или константных доменов антитела, принадлежащего к любому классу Ig (например, IgA, IgD, IgE, IgG, IgM и IgY).

Термин “эпитоп” относится к области антигена, с которой антитело связывается предпочтительным и специфическим образом. Моноклональное антитело связывается преимущественно с одним специфическим эпитопом молекулы, который может быть определен на молекулярном уровне. В настоящем изобретении несколько эпитопов могут распознаваться мультиспецифическим антителом.

Термин “слитый белок” относится к полипептиду, образованному соединением двух или более полипептидов посредством пептидной связи, образованной между аминоконцом одного полипептида и карбоксильным концом другого полипептида. Слитый белок может быть образован путем химического соединения составляющих полипептидов, или он может быть экспрессирован в виде отдельного полипептида из последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей один непрерывный слитый белок. Одноцепочечный слитый белок представляет собой слитый белок, имеющий один непрерывный полипептидный остов. Слитые белки могут быть получены с использованием традиционных методик молекулярной биологии для соединения двух генов в пределах одной рамки считывания в единую нуклеиновую кислоту с последующей экспрессией нуклеиновой кислоты в соответствующей клетке-хозяине в условиях, в которых обеспечивается продуцирование слитого белка.

Термин “Fab-фрагмент” относится к фрагменту антитела, содержащему антигенсвязывающий участок, образованному путем расщепления антитела ферментом папаином, который разрезает шарнирную область на N-конце до дисульфидной связи между H-цепями и генерирует два Fab-фрагмента из одной молекулы антитела.

Термин “F(ab')₂-фрагмент” относится к фрагменту антитела, содержащему два антигенсвязывающих участка, образованному путем расщепления молекулы антитела ферментом пепсином, который разрезает шарнирную область на C-конце до дисульфидной связи между H-цепями.

Термин “Fc-фрагмент” относится к фрагменту антитела, предусматривающему константный домен его тяжелой цепи.

Термин “Fv-фрагмент” относится к фрагменту антитела, содержащему переменные домены его тяжелой цепи и легкой цепи.

“Генная конструкция” относится к нуклеиновой кислоте, такой как вектор, плаزمид, вирусный геном или т. п., которая содержит “кодирующую последовательность” для полипептида или которая иным образом транскрибируется в биологически активную РНК (например, антисмысловую, ловушку, рибозимную и т. д.), может трансфицировать клетки, например в некоторых вариантах осуществления клетки млекопитающих, и может обуславливать экспрессию кодирующей последовательности в клетках, трансфицированных конструкцией. Генная конструкция может содержать один или несколько регуляторных элементов, функционально связанных с кодирующей последовательностью, а также интронные последовательности, сайты полиаденилирования, точки начала репликации, маркерные гены и т. д.

Термин “идентичность” относится к идентичности последовательностей двух молекул нуклеиновых кислот или полипептидов. Идентичность может быть определена путем сравнения положения в каждой последовательности, которая может быть выровнена для целей сравнения. Если положение в сравниваемой последовательности занято одним и тем же основанием, то молекулы являются идентичными по этому положению. Степень сходства или идентичности между последовательностями

нуклеиновых кислот или аминокислот является функцией количества идентичных или совпадающих нуклеотидов в положениях, общих для последовательностей нуклеиновых кислот. Различные алгоритмы и/или программы выравнивания могут использоваться для вычисления идентичности двух последовательностей, в том числе FASTA или BLAST, которые доступны в качестве части пакета анализа последовательностей GCG (Университет Висконсина, Мэдисон, Висконсин), и могут быть использованы, например, с настройками по умолчанию. Например, рассматриваются полипептиды, характеризующиеся по меньшей мере 70%, 85%, 90%, 95%, 98% или 99% идентичностью с конкретными полипептидами, описываемыми в данном документе, и предпочтительно обладающие по сути такими же функциями, а также полинуклеотид, кодирующий такие полипептиды. Если не указано иное, показатель сходства будет основан на использовании BLOSUM62. При использовании BLASTP процентное сходство основывается на показателе положительных результатов BLASTP, а процентная идентичность последовательностей основана на показателе случаев идентичности BLASTP. “Случаи идентичности” согласно BLASTP отражают количество и долю общего числа остатков в парах последовательностей с высоким показателем, которые являются идентичными; а “положительные результаты” согласно BLASTP показывают количество и долю остатков, для которых показатели выравнивания имеют положительные значения и которые сходны друг с другом. В настоящем изобретении рассматриваются и охватываются аминокислотные последовательности, имеющие эти степени идентичности или сходства или любую промежуточную степень идентичности или сходства с аминокислотными последовательностями, раскрытыми в данном документе. Полинуклеотидные последовательности сходных полипептидов выводятся с использованием генетического кода и могут быть получены традиционными средствами, в частности путем обратной трансляции их аминокислотной последовательности с использованием генетического кода.

Термин “линкер” известен в уровне техники и относится к молекуле или группе молекул, соединяющих два соединения, как например два полипептида. Линкер может состоять из одной соединяющей молекулы или может содержать соединяющую молекулу и спейсерную молекулу, предназначенную для отделения связывающей молекулы и соединения определенным расстоянием.

Термин “мультивалентное антитело” относится к антителу или сконструированному антителу, содержащему более одного сайта распознавания антигена. Например, “двухвалентное” антитело имеет два сайта распознавания антигена, тогда как “четырёхвалентное” антитело имеет четыре сайта распознавания антигена. Термины “моноспецифический”, “биспецифический”, “триспецифический”, “тетраспецифический” и т. д. относятся к числу различных специфичностей сайта распознавания антигена (в отличие от количества сайтов распознавания антигена), присутствующих в мультивалентном антителе. Например, все сайты распознавания антигена “моноспецифического” антитела связывают один и тот же эпитоп. “Биспецифическое”

антитело имеет по меньшей мере один сайт распознавания антигена, который связывает первый эпитоп, и по меньшей мере один сайт распознавания антигена, который связывает второй эпитоп, отличный от первого эпитопа. “Мультивалентное моноспецифическое” антитело имеет несколько сайтов распознавания антигена, все из которых связывают один и тот же эпитоп. “Мультивалентное биспецифическое” антитело имеет множество сайтов распознавания антигена, некоторое число из которых связывает первый эпитоп, а некоторое число из которых связывает второй эпитоп, отличный от первого эпитопа.

Термин “нуклеиновая кислота” относится к природной или синтетической молекуле, содержащей один нуклеотид, или два, или большее количество нуклеотидов, связанных фосфатной группой в 3'-положении одного нуклеотида с 5'-концом другого нуклеотида. Длина нуклеиновой кислоты не ограничена, и, соответственно, нуклеиновая кислота может предусматривать дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) или рибонуклеиновую кислоту (РНК).

Термин “функционально связанный с” относится к функциональной зависимости одной нуклеиновой кислоты от другой последовательности нуклеиновой кислоты. Промоторы, энхансеры, сайты остановки транскрипции и трансляции, а также другие сигнальные последовательности являются примерами последовательностей нуклеиновых кислот, функционально связанных с другими последовательностями. Например, функциональная связь ДНК с элементом контроля транскрипции относится к физической и функциональной взаимосвязи между ДНК и промотором, вследствие чего транскрипция такой ДНК инициируется от промотора РНК-полимеразой, которая специфически распознает, связывается с ДНК и транскрибирует ее.

Термины “пептид”, “белок” и “полипептид” используются взаимозаменяемо для обозначения природной или синтетической молекулы, содержащей две или более аминокислот, связанных карбоксильной группой одной аминокислоты с альфа-аминогруппой другой.

Термин “фармацевтически приемлемый” относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках обоснованного врачебного решения подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений в соответствии с разумным соотношением польза/риск.

Термины “полипептидный фрагмент” или “фрагмент”, когда они используются в отношении конкретного полипептида, относятся к полипептиду, в котором аминокислотные остатки удалены по сравнению непосредственно с эталонным полипептидом, но где оставшаяся аминокислотная последовательность обычно идентична таковой эталонного полипептида. Такие делеции могут происходить на аминоконце или карбоксильном конце эталонного полипептида или в качестве альтернативы на обоих концах. Фрагменты обычно имеют длину по меньшей мере приблизительно 5, 6, 8 или 10 аминокислот, длину по меньшей мере приблизительно 14 аминокислот, длину по меньшей мере приблизительно 20, 30, 40 или 50 аминокислот, длину по меньшей мере

приблизительно 75 аминокислот или длину по меньшей мере приблизительно 100, 150, 200, 300, 500 или более аминокислот. Фрагмент может сохранять одну или несколько биологических активностей эталонного полипептида. В различных вариантах осуществления фрагмент может предусматривать наличие ферментативной активности и/или сайта взаимодействия эталонного полипептида. В другом варианте осуществления фрагмент может обладать иммуногенными свойствами.

Термин “белковый домен” относится к части белка, частям белка или целому белку, демонстрирующим структурную целостность; при этом данное определение может быть основано на аминокислотном составе части белка, частей белка или всего белка.

Термин “одноцепочечный переменный фрагмент или scFv” относится к Fv-фрагменту, в котором домен тяжелой цепи и домен легкой цепи связаны. Один или несколько scFv-фрагментов могут быть связаны с другими фрагментами антитела (такими как константный домен тяжелой цепи или легкой цепи) с образованием конструкций на основе антител, имеющих один или несколько сайтов распознавания антигена.

Используемый в данном документе термин “спейсер” относится к пептиду, который соединяет белки, содержащиеся в слитом белке. Обычно спейсер не обладает какой-либо специфической биологической активностью, кроме соединения белков или сохранения некоторого минимального расстояния или других пространственных отношений между ними. Однако составляющие аминокислоты спейсера могут быть выбраны таким образом, чтобы влиять на некоторые свойства молекулы, такие как укладка, суммарный заряд или гидрофобность молекулы.

Используемый в данном документе термин “специфически связывает” в отношении полипептида (в том числе антител) или рецептора относится к реакции связывания, которая является определяющей для выявления присутствия белка, или полипептида, или рецептора в гетерогенной популяции белков и других биологических молекул. Таким образом, при определенных условиях (например, условиях иммуноанализа в случае антитела) указанные лиганд или антитело “специфически связываются” со своей конкретной “мишенью” (например, антитело специфически связывается с эндотелиальным антигеном), при этом они не связываются в значительном количестве с другими белками, присутствующими в образце, или с другими белками, с которыми лиганд или антитело могут приходить в контакт в организме. Как правило, первая молекула, которая “специфически связывает” вторую молекулу, характеризуется константой аффинности (K_a), превышающей приблизительно 10^5 M^{-1} (например, 10^6 M^{-1} , 10^7 M^{-1} , 10^8 M^{-1} , 10^9 M^{-1} , 10^{10} M^{-1} , 10^{11} M^{-1} и 10^{12} M^{-1} или больше), в отношении этой второй молекулы.

Используемый в данном документе термин “специфически доставлять” относится к предпочтительной ассоциации молекулы с клеткой или тканью, несущей конкретную целевую молекулу или маркер, а не с клетками или тканями без этой целевой молекулы. Конечно, следует понимать, что определенная степень неспецифического взаимодействия может иметься между молекулой и нецелевой клеткой или тканью. Тем не менее,

специфическую доставку можно характеризовать как опосредованную специфическим распознаванием целевой молекулы. Обычно специфическая доставка приводит к гораздо более сильной ассоциации между доставляемой молекулой и клетками, несущими целевую молекулу, чем между доставляемой молекулой и клетками, не имеющими целевой молекулы.

Термин “субъект” относится к любому индивидууму, на которого направлены процедуры введения или лечения. Субъект может представлять собой позвоночное, например млекопитающее. Таким образом, субъект может быть человеком или ветеринарным пациентом. Термин “пациент” относится к субъекту, находящемуся на лечении у клинициста, например врача.

Термин “терапевтически эффективное” относится к количеству используемой композиции, которое является достаточным для снижения выраженности одной или нескольких причин или симптомов заболевания или нарушения. Такое снижение выраженности требует только уменьшения или изменения, но не обязательно устранения.

Термины “трансформация” и “трансфекция” означают введение нуклеиновой кислоты, например вектора экспрессии, в реципиентную клетку, в том числе введение нуклеиновой кислоты в хромосомную ДНК указанной клетки.

Термин “лечение” относится к медицинскому ведению пациента с целью излечения, снижения выраженности, стабилизации или предупреждения заболевания, патологического состояния или нарушения. Этот термин предусматривает активное лечение, то есть лечение, направленное конкретно на улучшение течения заболевания, патологического состояния или нарушения, а также предусматривает причинное лечение, то есть лечение, направленное на устранение причины связанного заболевания, патологического состояния или нарушения. Кроме того, этот термин предусматривает паллиативное лечение, то есть лечение, предназначенное для облегчения симптомов, а не излечения заболевания, патологического состояния или нарушения; профилактическое лечение, то есть лечение, направленное на минимизацию или частичное или полное подавление развития связанного заболевания, патологического состояния или нарушения; и поддерживающее лечение, то есть лечение, используемое в дополнение к другой специфической терапии, направленное на улучшение течения связанного заболевания, патологического состояния или нарушения.

Термин “вариант” относится к аминокислотной или пептидной последовательности, предусматривающей консервативные аминокислотные замены, неконсервативные аминокислотные замены (т. е. вырожденный вариант), замены в неоднозначном положении каждого кодона (т. е. ДНК и РНК), кодирующей аминокислоту, аминокислоты, добавляемые к С-концу пептида, или к пептиду, характеризующемуся 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% идентичностью последовательности с эталонной последовательностью.

Термин “вектор” относится к последовательности нуклеиновой кислоты, способной транспортировать в клетку другую нуклеиновую кислоту, с которой была

связана последовательность вектора. Термин “вектор экспрессии” предусматривает любой вектор (например, плазмиду, космиду или фаговую хромосому), содержащий генную конструкцию в форме, подходящей для экспрессии в клетке (например, связанную с элементом контроля транскрипции).

Был описан ряд вариантов осуществления настоящего изобретения. Тем не менее, следует понимать, что различные модификации могут быть выполнены без отклонения от сути и объема настоящего изобретения. Соответственно, другие варианты осуществления находятся в пределах объема следующей формулы изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Новая Т-клетка с химерным антигенным рецептором, специфическим в отношении CD83 человека, предупреждает GVHD при сохранении донорского противоопухолевого иммунитета

Введение

Аллогенная НСТ представляет собой процедуру, выполняемую с целью излечения гематологических злокачественных новообразований высокого риска и синдромов недостаточности костного мозга. Ежегодно в отношении 30000 пациентов во всем мире проводится аллогенная НСТ, и у 34-89% разовьется острая GVHD, несмотря на стандартную фармакологическую иммуносупрессию (Cutler C., et al., Blood 2014 124:1372-1377; Pidala J., et al., Haematologica 2012 97:1882-1889). Современная практика предупреждения GVHD заключается в применении характеризующихся широким спектром подавления ингибиторов кальциневрина в сочетании с метотрексатом, сиролимусом или микофенолата мофетиллом. Несмотря на известное нецелевое нарушение положительного эффекта GVL и ограниченную индукцию толерантности (Zeiser R., et al., Blood 2006 108:390-399) ингибиторы кальциневрина были вовлечены в профилактику и лечение GVHD на протяжении более трех десятилетий (Powles R.L., et al., Lancet 1978 2:1327-1331; Storb R., et al., Blood 1986 68:119-125; Storb R., et al., N Engl J Med 1986 314:729-735). В то время как достижения в отношении подбора донора и источника трансплантата (Pidala J., et al., Blood 2014 124:2596-2606; Anasetti C., et al., N Engl J. Med 2012 367:1487-1496), оценки коморбидности реципиента (Sorrer M.L., et al., Blood 2004 104:961-968; Thakar M., et al., Blood. 2019 133(7):754-762) и схем подготовки улучшили результаты аллогенной НСТ (Solh M.M., et al., Biol Blood Marrow Transplant. 2018 Sep 19; Scott B.L., et al., J Clin Oncol 2017 35:1154-1161), неожиданным является то, что сегодня ингибиторы кальциневрина остаются преобладающим основным средством иммуносупрессии для предупреждения GVHD (Cutler C., et al., Blood 2014 124:1372-1377).

Помимо ингибиторов кальциневрина все чаще изучается основанная на клетках иммуносупрессия при предупреждении GVHD. Частично, стратегии, основанные на клетках, таких как Treg, предоставляют эффективное и потенциально антиген-специфическое подавление аллореактивных Т-клеток (Veerapathran A., et al. Blood 2011 118:5671-5680; Veerapathran A., et al., Blood 2013 122:2251-2261). Прошлые клинические испытания, предусматривающие использование Treg при профилактике GVHD, доказали,

что опосредованная клетками иммуносупрессия обеспечивает безопасный и эффективный контроль над донорскими Т-клетками без нарушения эффекта GVL (Brunstein C.G. et al., *Blood* 2011 117:1061-1070; Brunstein C.G., et al., *Blood* 2016 127:1044-1051; Kellner J.N., et al., *Oncotarget* 2018 9:35611-35622). Доклинические и клинические данные также подтверждают трансляционный потенциал новых клеточных продуктов, включая естественные клетки-киллеры (NK), инвариантные NKT-клетки, клетки-супрессоры миелоидного происхождения и врожденные лимфоидные клетки 2 типа, для обеспечения снижения степени GVHD и сохранения эффекта GVL (Ruggeri L., et al., *Science* 2002 295:2097-2100; Olson J.A., et al., *Blood* 2010 115:4293-4301; Asai O., et al., *J Clin Invest* 1998 101:1835-1842; Du J., et al., *Blood*. 2017 129(23):3121-3125; Highfill S.L., et al., *Blood* 2010 116:5738-5747; Bruce D.W., et al., *J Clin Invest* 2017 127:1813-1825). В настоящее время эти клеточные продукты остаются в основном экспериментальными, хотя Treg и NK-клетки широко изучаются в клинических условиях. Совсем недавно CAR-T-клетки продемонстрировали беспрецедентную активность при рефрактерной форме острого лимфобластного лейкоза и диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме (Neelapu S.S., et al., *N Engl J Med* 2017 377:2531-2544; Schuster S.J., et al., *N Engl J Med* 2019 380:45-56; Maude S.L., et al., *N Engl J Med* 2018 378:439-448). В этой связи FDA выдало разрешение на использование Т-клеток с CAR, специфическим в отношении CD19, при этих гематологических злокачественных опухолях высокого риска. Хотя эти CAR-T-клетки действительно являются цитолитическими и ни в коем случае не иммуносупрессивными, они подчеркивают потенциальную роль CAR-T-клеток в нацеливании на медиаторы патогенеза GVHD. Более того, CAR-T-клетки уникальны тем, что они обладают пониженной способностью вызывать GVHD при введении после проведения аллогенной НСТ в качестве продукта донорского происхождения (Ghosh A., et al., *Nat Med* 2017 23:242-249).

CD83 представляет собой клинически значимую мишень для устранения воспалительных дендритных клеток, а также аллореактивных донорских Т-клеток. Белок CD83 является представителем суперсемейства иммуноглобулинов и экспрессируется на поверхности активированных человеческих дендритных клеток (Ju X., et al., *J Immunol* 2016 197:4613-4625). CD83 также экспрессируется на человеческих Т-клетках после стимуляции аллоантигеном и присутствует на циркулирующих в крови Т-клетках у пациентов с GVHD (Ju X., et al., *J Immunol* 2016 197:4613-4625). Целенаправленное воздействие на CD83 моноклональным антителом снижает ксеногенную GVHD у мышей без нарушения эффекта GVL или Т-клеточных ответов против патогенных вирусов (Wilson J., et al., *J Exp Med* 2009 206:387-398). Однако иммуносупрессивный эффект антитела является временным и зависит от опосредованной NK-клетками антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC) (Wilson J., et al., *J Exp Med* 2009 206:387-398; Seldon T.A., et al., *Leukemia* 2016 30:692-700).

Чтобы преодолеть ограничения нацеливания антител на CD83, конструировали Т-клетку с CAR, специфическим в отношении CD83. В этом примере описывается

получение и доклиническая эффективность человеческой Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83, в отношении предупреждения GVHD. В отличие от моноклонального антитела Т-клетка с CAR, специфическим в отношении CD83, не предусматривает необходимости в ADCC для уничтожения своей мишени. Более того, Т-клетка с CAR, специфическим в отношении CD83, обеспечивает длительную профилактику GVHD в модели ксеногенной GVHD, опосредованной человеческими Т-клетками; даже после однократной инфузии клеток. Отчасти, раскрытый CAR использует преимущество избирательной экспрессии CD83 на активированных Tconv по сравнению с Treg. Таким образом, Т-клетка с CAR, специфическим в отношении CD83, устраняет патогенные клетки Th1 и значительно увеличивает соотношение Treg и Tconv *in vivo*. Более того, Т-клетка с CAR, специфическим в отношении CD83, обеспечивает мощный противоопухолевый иммунитет, обеспечиваемый донорскими Т-клетками. Т-клетка с CAR, специфическим в отношении CD83, представляет собой новый основанный на использовании клеток подход к предупреждению GVHD и обеспечивает длительную и селективную иммуносупрессию без необходимости применения характеризующихся широким спектром действия ингибиторов кальциневрина.

Материалы и способы

Дизайн исследования. Данной исследование является доклиническим исследованием разработки, получения и эффективности новой Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83 человека, для профилактики GVHD. Первая часть исследования описывает CAR-конструкцию, а также активность *in vitro* Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83, по отношению к фенотипу, продуцированию цитокинов, уничтожению мишеней и пролиферации в ответ на CD83⁺ мишени. Далее продемонстрирован иммуносупрессивный эффект Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83, *in vitro* с использованием стандартных аллогенных MLR. Кроме того, измеряли уровень экспрессии CD83 среди человеческих Т-клеток, демонстрирующих избирательную экспрессию CD83 на клетках Tconv по сравнению с клетками Treg. В модели опосредованной человеческими Т-клетками ксеногенной GVHD (Betts B.C., et al., Proc Natl Acad Sci U S A 2018 115:1582-1587; Betts B.C., et al., Sci Transl Med. 2017 9(372); Betts B.C., et al., Front Immunol. 2018 9:2887) продемонстрирована доклиническая эффективность CD83-специфического CAR в профилактике GVHD. Это предусматривает тщательную оценку направленного уничтожения CD83⁺ дендритных клеток и Tconv *in vivo*. Также продемонстрированы эффекты Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83, по отношению к различным подгруппам Т-клеток *in vivo*. Наконец, показано, что Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83, сохраняют донорский противоопухолевый иммунитет, с использованием установленной ксеногенной модели (Betts B.C., et al., Proc Natl Acad Sci U S A 2018 115:1582-1587; Betts B.C., et al., Sci Transl Med. 2017 9(372); Betts B.C., et al., Front Immunol. 2018 9:2887) для получения человеческих опухолеспецифических CD8 CTL *in vivo*, и уничтожение с помощью CTL тестировали *in vitro* с использованием системы xCELLigence RTCA (клеточный анализ в

режиме реального времени) (Li G., et al., JCI Insight. 2018 3(18)).

Конструирование и получение Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83.
[ПОЖАЛУЙСТА ПРЕДОСТАВЬТЕ]

Моноклональные антитела и проточная цитометрия. Конъюгированные с флуорохромом мышиные антитела к иммуноглобулину человека включали антитела к CD3, CD4, CD25, CD83, CD127, МНСII, Foxp3, Ki-67, IFN γ , IL-17A и IL-4 (BD Biosciences, Сан-Хосе, Калифорния, США; eBioscience, Сан-Хосе, Калифорния, США; Cell Signaling Technology, Бостон, Массачусетс, США). Для определения жизнеспособности использовали фиксируемые красители для мертвых клеток желтый и Aqua LIVE/DEAD (Life Technologies, Гранд-Айленд, Нью-Йорк). События, соответствующие жизнеспособным клеткам, регистрировали на проточном цитометре BD FACSCanto II (программное обеспечение FlowJo версии 7.6.4; TreeStar, Ашлэнд, Орегон, США).

Иммуноанализы цитокинов. Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83, и ложно-трансдуцированные Т-клетки (1×10^6) совместно культивировали с CD83+ moDC (1×10^5) в течение 24 часов. Надосадочные жидкости собирали и анализировали с использованием набора Simple Plex Assay Kit (R&D Systems) посредством прибора Ella (ProteinSimple). Следовали инструкциям изготовителя(47).

Пролиферация in vitro человеческих Т-клеток с CAR, специфическим в отношении CD83 человека. Нормализованные количества (1 или 2×10^6) человеческих Т-клеток с CAR, специфическим в отношении CD83 человека, совместно культивировали с 2×10^5 CD83+ moDC на лунку в 6-луночных планшетах, не обработанных для обеспечения культивирования клеток ткани, в трех повторностях. Клетки выращивали в полной среде для культивирования человеческих Т-клеток, дополненной 60 МЕ/мл IL-2, и распределяли каждые 2-3 дня или всякий раз, когда среда становилась желтой. Жизнеспособность клеток и общее количество клеток в каждой лунке измеряли ежедневно или каждые 2-4 дня (момент выделения Т-клеток принимали за день 0) на счетчике клеток (Bio-Rad) с окрашиванием трипановым синим.

In vitro анализы аллогенной MLR. Происходящие из моноцитов человека дендритные клетки (moDC) генерировали с помощью цитокинов, обеспечивали дифференцировку и созревание, как описано (Betts B.C., et al., Sci Transl Med.2017 9(372)). Очищенные Т-клетки (10^5), выделенные в очищенном виде из концентратов лейкоцитов (OneBlood или Memorial Blood Center), культивировали с аллогенными moDC (при соотношении Т-клетки:DC, составляющем 30:1) в 100 мкл полной RPMI с добавлением 10% инактивированной нагреванием объединенной сыворотки крови человека. Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83, Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD19, или ложно-трансдуцированные Т-клетки (аутологичные по отношению к донору Т-клеток) добавляли к смеси для аллогенной MLR в диапазоне значений соотношения CAR и DC. Пролиферацию Т-клеток измеряли через 5 дней по экспрессии Ki-67.

Временная динамика экспрессии CD83. Очищенные человеческие Т-клетки стимулировали либо аллогенными moDC (при соотношении Т-клетки:DC, составляющем

30:1), либо гранулами с CD3/CD28 (при соотношении Т-клетки:гранулы, составляющем 30:1). Т-клетки собирали из представленных в трех повторностях лунок 96-луночного планшета после 4, 8, 24 и 48 часов культивирования. Т-клетки окрашивали в отношении CD3, CD4, CD127, CD25 и CD83, затем фиксировали. Экспрессию CD83 оценивали для активированных Tconv (CD3⁺, CD4⁺, CD127⁺, CD25⁺)(38), Treg (CD3⁺, CD4⁺, CD127⁻, CD25⁺)(38) и CD8-Т-клеток (CD3⁺, CD4⁻).

Модель ксеногенной GVHD. Мышей NOD scid gamma (NSG) (самцов или самок возрастом 6-24 недель) выращивали в одобренной IACUC колонии, содержащейся в виварии Moffitt/USF. Мыши-реципиенты получали 25×10^6 свежих человеческих PBMC (OneBlood) один раз в день 0 трансплантации. Как указано, мыши получали либо только PBMC, PBMC плюс Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83 (низкую дозу: 1×10^6 или высокую дозу: 10×10^6), либо PBMC плюс ложно-трансдуцированные Т-клетки (10×10^6). Каждый независимый эксперимент выполняли с использованием разного донора человеческих PBMC, при этом Т-клетки с CAR и ложно-трансдуцированные Т-клетки получали от донора PBMC. Мышей отслеживали на предмет клинических показателей GVHD и преагонального состояния. Где указано, краткосрочные эксперименты завершали в день +21 с помощью гуманной эвтаназии для оценки патологии целевых органов при GVHD (Betts B.C., et al., Proc Natl Acad Sci U S A 2018 115:1582-1587; Betts B.C., et al., Sci Transl Med. 2017 9(372); Betts B.C., et al., Front Immunol. 2018 9:2887), резидентных лимфоцитов ткани и содержания человеческих DC и подгрупп Т-клеток в мышечных селезенках. Этим мышам трансплантировали PBMC (25×10^6) с Т-клетками с CAR, специфическим в отношении CD83 (1×10^6), или с ложно-трансдуцированными Т-клетками (1×10^6) или без таковых. Всю работу с позвоночными животными выполняли в соответствии с протоколом, утвержденным AICUC.

Получение человеческих противоопухолевых CTL in vivo. Мышам NSG трансплантировали человеческие PBMC (25×10^6) с Т-клетками с CAR, специфическим в отношении CD83 (1×10^6), или ложно-трансдуцированными Т-клетками (1×10^6) или без таковых. Кроме того, мыши-реципиенты получали инокулом подвергнутых облучению клеток K562 (10^7 /мышь) в дни 0 и +7 (Betts B.C., et al., Proc Natl Acad Sci U S A 2018 115:1582-1587; Betts B.C., et al., Sci Transl Med. 2017 9(372); Betts B.C., et al., Front Immunol. 2018 9:2887). Мышей гуманно умерщвляли в день +12, собирали селезенки, и выделяли человеческие CD8⁺ Т-клетки путем разделения посредством магнитных гранул. Очищенные человеческие CD8-Т-клетки совместно культивировали со свежими клетками K562 при соотношении Е/Т 10:1 и уничтожение целевых клеток отслеживали с использованием системы xCELLigence RTCA (Li G., et al., JCI Insight. 2018 3(18)).

Статистический анализ. Данные представлены как средние значения \pm SEM. ANOVA использовали для групповых сравнений, включая апостериорный критерий Даннета или Сидака с поправкой на множественные сравнения. Для сравнения кривых выживаемости использовали логарифмический ранговый критерий. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения Prism версии 5.04

(GraphPad). Статистическую значимость определяли как $P < 0,05$ (двусторонний).

Результаты

Схема специфической в отношении CD83 человека CAR-конструкции. Т-клетку с CAR, специфическим в отношении CD83, конструировали на основе одноцепочечного варибельного фрагмента антитела к человеческому CD83, C312 (Wilson J., et al., J Exp Med 2009 206:387-398). В конструкции Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83, используется костимуляторный домен 41BB и домен активации CD3 ζ . Чтобы облегчить отслеживание Т-клетки с CAR, конструкция содержит метку eGFP, которую можно использовать для идентификации Т-клетки с CAR среди нормальных не содержащих CAR Т-клеток. Т-клетки с нацеленным на CD83 CAR трансдуцировали с помощью ретровируса и получали точно так же, как описано в публикации (фигура 1) (Li G., et al. Methods Mol Biol 2017 1514:111-118).

Характеристика Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83 человека. Специфическая в отношении CD83 CAR-конструкция продемонстрировала высокую степень эффективности трансдукции, при этом более 60% Т-клеток экспрессировали eGFP после получения (фигура 2A). Хотя экспрессия CD4 была сходной в обеих группах, значительное снижение экспрессии CD8 наблюдали среди Т-клеток с CAR, специфическим в отношении CD83 человека, по сравнению с ложно-трансдуцированными Т-клетками (фигура 2B). Однако Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83, демонстрировали устойчивое продуцирование IFN γ при культивировании с созревшими с помощью цитокинов CD83⁺ человеческими moDC (фигура 2C). Кроме того, Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83, демонстрировали эффективное уничтожение CD83⁺ moDC и пролиферацию, направленную против таковых, по сравнению с ложно-трансдуцированными Т-клетками (фигура 2D, 2E). Целевые moDC в этих экспериментах были аллогенными по отношению к Т-клеткам, поэтому исходные лизис и пролиферация ложно-трансдуцированными Т-клетками представляют собой аллореактивность на исходном уровне (фигура 2D, 2E).

Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83 человека, снижают аллореактивность. Чтобы проверить, могут ли Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83 человека, снижать аллореактивность *in vitro*, исследовали их супрессивную функцию в аллогенных смешанных лейкоцитарных реакциях (аллогенных MLR). CD83-специфические и ложно-трансдуцированные Т-клетки с CAR получали на основе человеческих Т-клеток от здоровых доноров. Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD19, нацелены на В-клетки, являющиеся, таким образом, нерелевантным типом клеток в аллогенной MLR, тестировали в качестве дополнительного контроля. Т-клетки с CAR, специфическими в отношении CD83 и CD19, были схожи в том, что обе получали костимуляцию посредством 41BB. Т-клетки с CAR добавляли в 5-дневные смеси аллогенных MLR, состоящие из аутологичных нетрансдуцированных Т-клеток (1×10^5) и аллогенных созревших с помощью цитокинов CD83⁺ moDC ($3,33 \times 10^3$). Соотношение Т-клетки с CAR:moDC варьировало от 3:1 до 1:10. Т-клетки с CAR,

специфическим в отношении CD83, значительно снижали аллореактивную пролиферацию при целевых соотношениях от 3:1 до 1:3 (фигура 3, верхняя панель). Ложно-трансдуцированные Т-клетки и Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD19, не оказывали подавляющего эффекта в отношении аллореактивных Т-клеток (фигура 3, средняя и нижняя панели). Более того, контрольная группа Т-клеток с CAR, специфическим в отношении CD19, показывает, что подавление аллореактивных Т-клеток Т-клетками с CAR, специфическим в отношении CD83, не связано с взаимным уничтожением (фигура 3, верхняя и нижняя панели).

CD83 характеризуется избирательной экспрессией на активированных человеческих Tcon по сравнению с Treg. CD83 является установленным маркером созревания человеческих дендритных клеток и также экспрессируется на активированных человеческих В-клетках. С использованием CD83-репортерной мышиной системы ранее было показано, что экспрессия CD83 мышиными В-клетками в первую очередь ограничивается поздними В-клетками-предшественниками (Lechmann M., et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2008 105:11887-11892). Более того, CD83 также обнаруживали на Т-клетках репортерных мышей (Lechmann M., et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2008 105:11887-11892). Известно, что CD83 экспрессируется на человеческих Т-клетках после стимуляции и выявляется на циркулирующих в крови Т-клетках после проведения аллогенной НСТ (Ju X., et al., J Immunol 2016 197:4613-4625). Однако точная экспрессия CD83 на Treg по сравнению с Tconv не является четко установленной. Как раскрыто в данном документе, экспрессия CD83 человеческими Т-клетками происходит при стимуляции, предусматривающей использование аллогенных дендритных клеток или гранул с CD3/CD28 (фигура 3A-3D). Важно отметить, что CD83 характеризуется избирательной экспрессией на человеческих CD4⁺ Tconv по сравнению с иммуносупрессивными CD4⁺ Treg в ответ на DC-аллоактивацию (фигура 3C). Экспрессия CD83 CD4⁺ Tconv достигала пика через 4-8 часов после DC-аллостимуляции и снижалась до исходных уровней через 48 часов, при этом минимальные количества наблюдали на Treg (фигура 3C). Экспрессия CD83 более выражена при супрафизиологической стимуляции гранулами с CD3/CD28, что также вызывает позднее повышение экспрессии CD83 на Treg через 48 часов после активации (фигура 3D). Хотя, как сообщается, CD83 экспрессируется на мышинных CD8⁺ Т-клетках (Ju X., et al., J Immunol 2016 197:4613-4625), не выявляли значительных количеств CD83 на человеческих CD8⁺ Т-клетках *in vitro* после DC-аллостимуляции или активации гранулами с CD3/CD28 (фигура 11A, 11B).

Т-клетка с CAR, специфическим в отношении CD83 человека, предупреждает ксеногенную GVHD. Ксеногенную модель GVHD использовали для оценки эффективности Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83 человека, *in vivo*. Использовали хорошо зарекомендовавшую себя модель на основе мыши NSG, при этом реципиентов инокулировали с помощью 25×10^6 человеческих PBMC плюс либо $1-10 \times 10^6$ аутологичных Т-клеток с CAR, специфическим в отношении CD83, либо ложно-трансдуцированных Т-клеток с CAR, при этом выполняя все процедуры в день 0. За подвергнутыми

трансплантации мышами ежедневно вели наблюдение на предмет клинических признаков ксеногенной GVHD вплоть до дня +100. Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83, и ложно-трансдуцированные Т-клетки с CAR являлись безопасными для мышей NSG без каких-либо проявлений ранней GVHD или токсичности по сравнению с только РВМС (фигура 5А, 5В). Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83, значительно улучшали выживаемость при ксеногенной GVHD после трансплантации по сравнению с только РВМС или ложно-трансдуцированными Т-клетками с CAR (фигура 5А). Кроме того, клиническая тяжесть ксеногенной GVHD снижалась за счет Т-клеток с CAR, специфическим в отношении CD83 (фигура 5В). Примечательно, что мыши в обеих когортах, получавших дозу Т-клеток с CAR, специфическим в отношении CD83 человека, демонстрировали 3-месячную выживаемость, составляющую 90% или больше (фигура 5А). В отдельных экспериментах подвергнутые трансплантации мыши NSG получали только РВМС или РВМС совместно с ложно-трансдуцированными Т-клетками (1×10^6) или Т-клетками с CAR, специфическим в отношении CD83 (1×10^6), и их гуманно умерщвляли в день +21 для оценки тяжести GVHD целевого органа. Показатели GVHD определял эксперт-патолог в слепом режиме. Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83, по сути устраняли повреждение ткани целевого органа человеческими Т-клетками в легком (фигура 6А, 6В) и печени (фигура 6С, 6D) реципиента по сравнению с только РВМС или ложно-трансдуцированными Т-клетками.

Т-клетка с CAR, специфическим в отношении CD83 человека, существенно снижает количество циркулирующих в крови зрелых CD83⁺ DC in vivo. Зрелые CD83⁺ дендритные клетки участвуют в сенсбилизации аллореактивных донорских Т-клеток. Таким образом, авторы настоящего изобретения определяли эффект Т-клеток с CAR, специфическим в отношении CD83 человека, в отношении восстановления в иммунной системе человеческих CD1c⁺ DC у подвергнутых трансплантации мышей. Мышей NSG, которым трансплантировали человеческие РВМС плюс Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83, или ложно-трансдуцированные Т-клетки, умерщвляли в день +21. После сбора селезенок реципиентов стало очевидно, что Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83, снижают размножение донорских клеток in vivo, на что указывают гораздо меньшие размеры селезенок в этой группе с обработкой (фигура 7). Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83, существенно снижали количество человеческих CD1c⁺ CD83⁺ DC у мышей-реципиентов (фигура 8А, 8В). В то время как доля CD1c⁺ DC, экспрессирующих МНС класса II, была аналогичной среди экспериментальных групп, мыши, которым трансплантировали Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83, в целом демонстрировали значительно меньшее количество DC (фигура 8С, 8D). С использованием метки eGFP подтверждали, что введенные посредством инфузии Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83 человека, поддавались выявлению в мышинных селезенках в день +21 (фигура 8Е).

Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83 человека, существенно снижают количество патогенных Th1-клеток и повышают соотношение Treg:Tconv. В

день 21 наблюдали значительное снижение общего количества человеческих CD4⁺ клеток в селезенках мышей, обработанных Т-клетками с CAR, специфическим в отношении CD83 (фигура 9А, 9В). Поскольку после DC-аллостимуляции *in vitro* наблюдали значительные количества CD83⁺, CD4⁺ Tconv, было подтверждено, что уровни CD83⁺ Tconv были повышенными в день +21 у мышей, обработанных только РВМС или РВМС совместно с ложно-трансдуцированными Т-клетками (фигура 9С). Более того, количество CD83⁺ Tconv являлось существенно сниженным у реципиентов Т-клеток с CAR, специфическим в отношении CD83, *in vivo* (фигура 9С). В отдельных экспериментах мышам NSG трансплантировали только человеческие Т-клетки или человеческие Т-клетки плюс дендритные клетки. В то время как отсутствие дендритных клеток немного задерживало начало развития GVHD, медианная выживаемость при GVHD являлась сходной в обеих группах. Таким образом, было высказано предположение, что Т-клетка с CAR, специфическим в отношении CD83, защищает реципиентов от GVHD в первую очередь за счет устранения аллореактивных Tconv, вовлеченных в GVHD (фигура 9С). Частота встречаемости человеческих Treg в селезенках мышей являлась сходной для всех экспериментальных групп в день +21 (фигура 9D). Аналогично снижению общего количества CD4⁺ Т-клеток абсолютное число Treg значительно уменьшалось у мышей, обработанных Т-клетками с CAR, специфическим в отношении CD83 (фигура 9D, 9E). Однако соотношение Treg и аллореактивных Tconv являлось значительно увеличенным у мышей, которые получали Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83 (фигура 9F). Th1-клетки способствуют патогенезу GVHD. Важно отметить, что мыши, обработанные Т-клетками с CAR, специфическим в отношении CD83, демонстрировали сильное снижение человеческих Th1-клеток (фигура 9G, 9H). Кроме того, количество резидентных человеческих Th2-клеток в селезенке также являлось значительно сниженным у мышей, которым инъецировали Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83 (фигура 9G, 9I). Напротив, Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83, не подавляли количество человеческих Th17-клеток в мышинных селезенках по сравнению с только РВМС или ложно-трансдуцированными CAR.

Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83 человека, сохраняют противоопухолевую активность CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL). Подобно CD4⁺ Т-клеткам общее количество человеческих CD8⁺ Т-клеток в день +21 также являлось значительно сниженным у мышей, обработанных РВМС и Т-клетками с CAR, специфическим в отношении CD83, по сравнению с мышами, которым инъецировали РВМС и ложно-трансдуцированные Т-клетки (фигура 10А). Чтобы проверить, каким образом Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83, влияют на донорский противоопухолевый иммунитет, человеческие CD8-CTL, специфические в отношении K562, получали *in vivo* путем введения мышам путем инъекции РВМС, а затем ложно-трансдуцированных Т-клеток или Т-клеток с CAR, специфическим в отношении CD83. Мыши также получали инокулом подвергнутых облучению K562 в дни 0 и +10. Контроли получали только РВМС. Мышей гуманно умерщвляли в день +12 и CD8⁺ Т-клетки

выделяли в очищенном виде из селезенок реципиентов. Специфический лизис опухоли в отношении свежих клеток K562 оценивали *in vitro* с использованием платформы xCELLigence. Все мыши, которым инъецировали человеческие РВМС и облученные клетки K562, демонстрировали отсутствие уничтожения, опосредованного CD8-CTL, выделенными в очищенном виде из их селезенок, по сравнению с контрольными мышами, которым трансплантировали только РВМС (фигура 10В). Интересно отметить, что мыши, обработанные Т-клетками с CAR, специфическим в отношении CD83 человека, проявляли превосходную противоопухолевую активность, опосредованную CD8-CTL, по сравнению с мышами, обработанными только РВМС или ложно-трансдуцированными Т-клетками (фигура 10В).

Обсуждение

Применение Т-клеток с CAR в качестве клеточного иммунотерапевтического средства для предупреждения GVHD является инновационной стратегией, отличной от фармакологической иммуносупрессии или адаптивного переноса донорских Treg. Нацеливание на клетки, которые экспрессируют CD83, эффективно истощает количество воспалительных зрелых DC, а также аллореактивных CD4⁺ Т-клеток в организме реципиентов трансплантата. Механистически устранение *in vivo* аллореактивных Tconv может обуславливать эффективность этих Т-клеток с CAR, поскольку истощение количества донорских дендритных клеток не снижает GVHD в отдельных ксеногенных экспериментах. Более того, Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83, не ухудшают противоопухолевую активность человеческих цитолитических CD8⁺ Т-клеток. Хотя количество CD8-Т-клеток снижалось у мышей, обработанных Т-клетками с CAR, специфическим в отношении CD83, CTL этих мышей демонстрировали усиленную активность в отношении уничтожения опухолей. Истощение *in vivo* количества аллореактивных Т-эффекторов за счет Т-клеток с CAR, специфическим в отношении CD83, также опосредует значительное увеличение соотношения Treg:активированные Tconv.

Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83, существенно снижают количество патогенных человеческих Th1- и Th2-клеток *in vivo*. Эксперименты с использованием нокаутных по STAT4 и STAT6 донорских Т-клеток показали, что Th1- и Th2-клетки независимо опосредуют характеризующуюся летальным исходом GVHD у мышей (Nikolic B., et al. J Clin Invest 2000 105:1289-1298). Кроме того, комбинация Th1- и Th2-клеток *in vivo* совместно ухудшает GVHD у мышей (Nikolic B., et al. J Clin Invest 2000 105:1289-1298). Отчасти, Th1- и Th2-клетки вызывают тканеспецифическое повреждение кишечника и легких соответственно (Yi T., et al., Blood 2009 114:3101-3112). В настоящее время существуют новые стратегии нацеливания на донорские Th1-опосредуемые ответы, и они главным образом основаны на нейтрализации цитокина p40 или подавлении нисходящей передачи сигнала от соответствующего рецептора (Pidala J., et al., Haematologica 2018 103:531-539; Fu J., et al., J Immunol 2016 196:3168-3179; Betts B.C., et al., Proc Natl Acad Sci U S A 2018 115:1582-1587; Betts B.C., et al., Sci Transl Med. 2017

9(372); Betts B.C., et al., *Front Immunol.* 2018 9:2887). Однако незначительное число подходов одновременно нацелены на патогенные ответы, опосредованные донорскими Th1- и Th2-клетками. Напротив, в контексте JAK2, релевантной сигнальной молекулы для дифференцировки Th1 и Th2; ее нейтрализация или ингибирование приводит к подавлению Th1-клеток при значительном увеличении количества Th2-клеток (Betts B.C., et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018 115:1582-1587). Таким образом, Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83 человека, представляют собой новый клеточный продукт для одновременного подавления донорских Th1/Th2-ответов после проведения аллогенной НСТ.

Раскрытые данные подтверждают, что Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83 человека, обеспечивают долговременную защиту от воздействия активированных Tconv и от смертности, обусловленной GVHD. Хотя CD83 в значительной степени не экспрессируется на человеческих Treg, мыши, обработанные Т-клетками с CAR, специфическим в отношении CD83 человека, демонстрировали пониженные количества Treg. Это может быть связано с ограниченной доступностью предшественников CD4⁺ Т-клеток для дифференцировки iTreg или со снижением концентрации IL-2 в результате снижения общего количества циркулирующих в крови донорских Т-клеток. У грызунов CD83 участвует в поддержании стабильности Treg *in vivo*, а мыши, несущие Treg с дефицитом CD83, восприимчивы к аутоиммунным синдромам (Doebele M., et al. *JCI Insight.* 2018 3(11)). Однако в экспериментах по ксенотрансплантации соотношение человеческих Treg и активированных Tconv было значительно увеличено у мышей, обработанных Т-клетками с CAR, специфическим в отношении CD83, по сравнению с контролями. Повышенное соотношение Treg и Tconv является клинически значимым иммунным индикатором, они и даже коррелирует с ответом на Treg-направленную терапию GVHD, как например IL-2 в низкой дозе (Koreth J., et al., *Blood* 2016 128:130-137). Более того, Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83 человека, хорошо переносились и устраняли иммуноопосредованное повреждение органов *in vivo*. Таким образом, роль CD83 может отличаться у мышиных и человеческих Treg.

Интересно отметить, что у реципиентов Т-клеток с CAR, специфическим в отношении CD83 человека, в их селезенках наблюдали сходное количество человеческих Th17-клеток, что и у контролей. Роль Th17-клеток в патогенезе GVHD менее ясна по сравнению с Th1-клетками. У мышей аллогенные Th17-клетки могут индуцировать GVHD с летальным исходом. Дефицит ROR γ t у донорских Т-клеток, являющегося важным фактором транскрипции для Th17-клеток, нормализует, но не устраняет GVHD (Yu Y., et al., *Blood* 2011 118:5011-5020). Однако IL-17A также может оказывать защитное воздействие при GVHD при его продуцировании ассоциированными со слизистой оболочкой инвариантными Т-клетками (MAIT), отчасти ввиду снижения уровней семафорина 6d и 4b, которые регулируют активацию Т-клеток (Varelias A., et al., *J Clin Invest* 2018 128:1919-1936). Более того, на мышиных моделях воспалительного колита

было показано, что IL-17 подавляет ответы, опосредованные Th1 (O'Connor, Jr. W. et al., Nat Immunol 2009 10:603-609). Следовательно, сохранение человеческих Th17-клеток за счет Т-клеток с CAR, специфическим в отношении CD83, могло бы способствовать общему снижению смертности вследствие GVHD.

CD83 является уникальной иммунорегуляторной молекулой. У мышей растворимая форма CD83 опосредует иммуносупрессивные эффекты, усиливая ответы Treg за счет механизмов с участием индоламин-2,3-диоксигеназы и TGF β (Bock F., et al., J Immunol 2013 191:1965-1975). Также было показано, что внеклеточный домен CD83 человека нарушает пролиферацию аллореактивных Т-клеток *in vitro* (Lechmann M., et al., J Exp Med 2001 194:1813-1821). Напротив, непосредственная нейтрализация CD83 моноклональным антителом 3C12C значительно снижает опосредованную человеческими Т-клетками ксеногенную GVHD *in vivo* (Wilson J., et al., J Exp Med 2009 206:387-398). Антитело к CD83 также сохраняло Treg и противовирусные ответы донорских человеческих CD8⁺ Т-клеток (Seldon T.A., et al., Leukemia 2016 30:692-700). Это позволяет предположить, что хотя растворимая форма CD83 может обладать иммуносупрессивными свойствами, нацеливание на экспрессируемую на клеточной поверхности форму CD83 может обеспечивать предупреждение GVHD с сохранением ключевого эффектора и функции Treg. Раскрытая Т-клетка с CAR, специфическим в отношении CD83, отличается от моноклонального антитела 3C12C. Наибольшее функциональное различие между двумя подходами заключается в том, что Т-клетка с CAR, специфическим в отношении CD83, уничтожает свою мишень без необходимости в опосредованной NK-клетками антителозависимой клеточной цитотоксичности (Seldon T.A., et al., Leukemia 2016 30:692-700). Преимущество заключается в том, что для предупреждения GVHD необходимо быстрое и эффективное устранение аллореактивных Т-клеток и зрелых DC. Более того, защитный эффект Т-клеток с CAR, специфическим в отношении CD83 человека, обеспечивал более 90% выживаемость через 3 месяца после трансплантации, тогда как согласно опубликованным данным моноклональное антитело к CD83 ограничивает защитный эффект до 30 дней при примерно 50% выживаемости.

В заключение, Т-клетка с CAR, специфическим в отношении CD83, представляет собой первую запрограммированную цитолитическую эффекторную клетку, разработанную для предупреждения GVHD. Предполагают, что трансляционный потенциал Т-клетки с CAR, специфическим в отношении CD83 человека, в профилактике GVHD также будет полезен в предупреждении отторжения аллотрансплантата солидного органа и васкуляризованного составного аллотрансплантата. Т-клетка с CAR, специфическим в отношении CD83, может преодолевать барьеры, связанные с несоответствием HLA при выборе доноров гемопоэтических клеток и солидных органов, и значительно расширить применение процедур лечебной трансплантации для нуждающихся в этом пациентов. Важно отметить, что Т-клетка с CAR, специфическим в отношении CD83, обеспечивает платформу для устранения аллореактивных Т-клеток без необходимости применения характеризующихся широким спектром подавления

неселективных ингибиторов кальциневрина или глюкокортикоидов. Таким образом, Т-клетка с CAR, специфическим в отношении CD83, с высокой вероятностью снижает смертность, связанную с трансплантацией, и улучшает исходы после аллогенной НСТ.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют те же значения, которые обычно понимаются специалистом в данной области техники, к которой принадлежит раскрытое изобретение. Публикации, цитируемые в данном документе, и материалы, в отношении которых они цитируются, конкретно включены посредством ссылки.

Специалисты в данной области техники поймут или смогут установить, используя не более чем стандартные эксперименты, многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, описанного в данном документе. Предусматривается, что такие эквиваленты охватываются представленной далее формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Полипептид химерного антигенного рецептора (CAR), содержащий антигенсвязывающий домен, связывающий CD83, трансмембранный домен, внутриклеточный сигнальный домен и костимуляторную сигнальную область.

2. Полипептид по п. 1, где антигенсвязывающий домен, связывающий CD83, представляет собой одноцепочечный переменный фрагмент (scFv) антитела, который специфически связывает CD83.

3. Полипептид по п. 2, где scFv, связывающий CD83, содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, и переменный домен легкой цепи (V_L), содержащий последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, при этом последовательность CDR1 V_H -домена предусматривает аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:7 или SEQ ID NO:13; последовательность CDR2 V_H -домена предусматривает аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:8 или SEQ ID NO:14; последовательность CDR3 V_H -домена предусматривает аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:9 или SEQ ID NO:15; последовательность CDR1 V_L предусматривает аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:10 или SEQ ID NO:16; последовательность CDR2 V_L -домена предусматривает аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:11 или SEQ ID NO:17; и последовательность CDR3 V_L -домена предусматривает аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:12 или SEQ ID NO:18.

4. Полипептид по п. 3, где V_H -домен scFv, связывающего CD83, предусматривает аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:50, SEQ ID NO:51, SEQ ID NO:52 или SEQ ID NO:53.

5. Полипептид по п. 3 или п. 4, где V_L -домен scFv, связывающего CD83, предусматривает аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:54 или SEQ ID NO:55.

6. Полипептид по любому из пп. 1-5, где scFv, связывающий CD83, предусматривает аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:57, SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:59, SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:61, SEQ ID NO:62, SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:64, SEQ ID NO:65, SEQ ID NO:66, SEQ ID NO:67, SEQ ID NO:68, SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:70 или SEQ ID NO:71.

7. Полипептид по любому из пп. 1-6, где костимуляторная сигнальная область предусматривает цитоплазматический домен костимуляторной молекулы, выбранной из группы, состоящей из CD27, CD28, 4-1BB, OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, ассоциированного с функцией лимфоцитов антигена-1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3 и любой их комбинации.

8. Полипептид по любому из пп. 1-7, где полипептид CAR определен формулой:
SP-CD83-HG-TM-CSR-ISD или

SP-CD83-HG-TM-ISD-CSR,

при этом “SP” представляет собой сигнальный пептид,

при этом “CD83” представляет собой CD83-связывающую область,

при этом “HG” представляет собой необязательный шарнирный домен,

при этом “TM” представляет собой трансмембранный домен,

при этом “CSR” представляет собой костимуляторную сигнальную область,

при этом “ISD” представляет собой внутриклеточный сигнальный домен, и

при этом “-” представляет собой двухвалентный линкер.

9. Полипептид по любому из пп. 1-8, где внутриклеточный сигнальный домен предусматривает сигнальный домен дзета-цепи CD3 (CD3 ζ).

10. Последовательность выделенной нуклеиновой кислоты, кодирующая рекомбинантный полипептид по любому из пп. 1-9.

11. Вектор, содержащий последовательность выделенной нуклеиновой кислоты по п. 10.

12. Клетка, содержащая вектор по п. 11.

13. Клетка по п. 12, где клетка выбрана из группы, состоящей из $\alpha\beta$ T-клетки, $\gamma\delta$ T-клетки, естественных клеток-киллеров (NK), естественной киллерной T-клетки (NKT), В-клетки, врожденной лимфоидной клетки (ILC), цитокин-индуцированной клетки-киллера (CIK), цитотоксического T-лимфоцита (CTL), лимфокин-активированной клетки-киллера (LAK), регуляторной T-клетки или любой их комбинации.

14. Клетка по п. 13, где клетка подавляет аллореактивные донорские клетки при связывании антигенсвязывающего домена CAR с CD83.

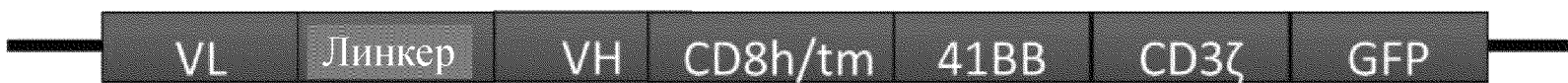
15. Способ подавления аллореактивных донорских клеток у субъекта, получающего донорские клетки при трансплантации, при этом способ включает введение субъекту эффективного количества иммунной эффекторной клетки, генетически модифицированной с обеспечением экспрессии полипептида CAR по любому из пп. 1-9, за счет чего обеспечивается подавление аллореактивных донорских клеток у субъекта.

16. Способ по п. 15, где иммунная эффекторная клетка выбрана из группы, состоящей из T-клетки, естественной клетки-киллера (NK), цитотоксического T-лимфоцита (CTL) и регуляторной T-клетки.

17. Способ по п. 15 или п. 16, где донорские клетки являются клетками костного мозга, включающими аллореактивные T-клетки, дендритные клетки или их комбинацию.

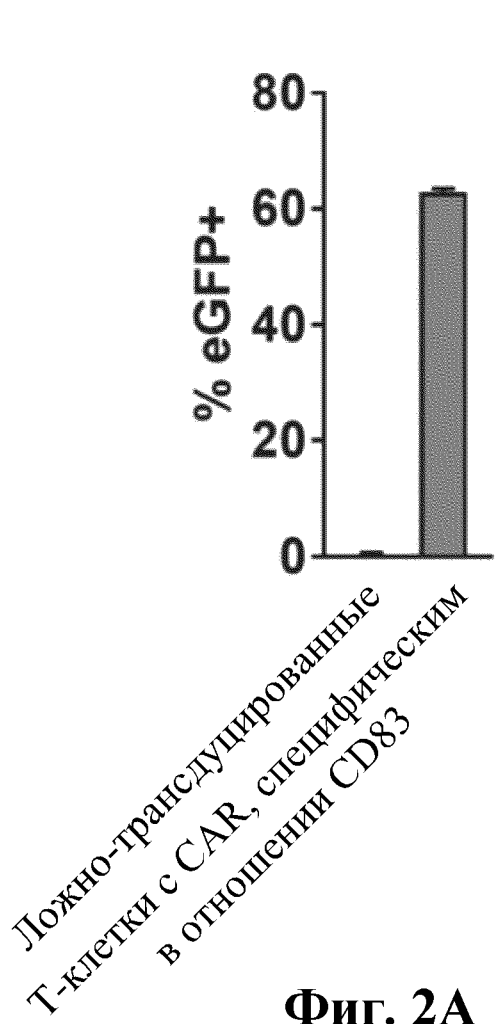
18. Способ по п. 17, где ингибитор контрольной точки предусматривает антитело к PD-1, антитело к PD-L1, антитело к CTLA-4 или их комбинацию.

По доверенности

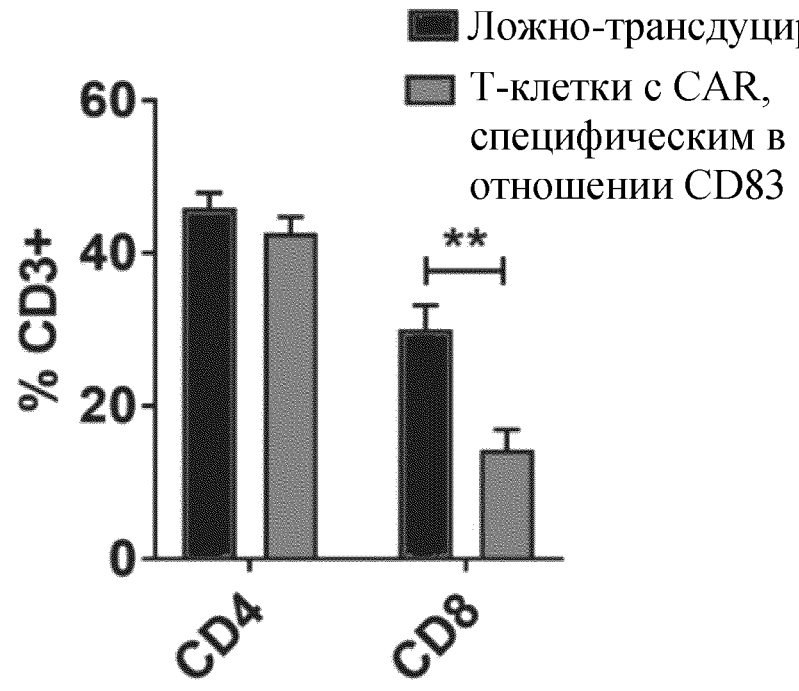


1/26

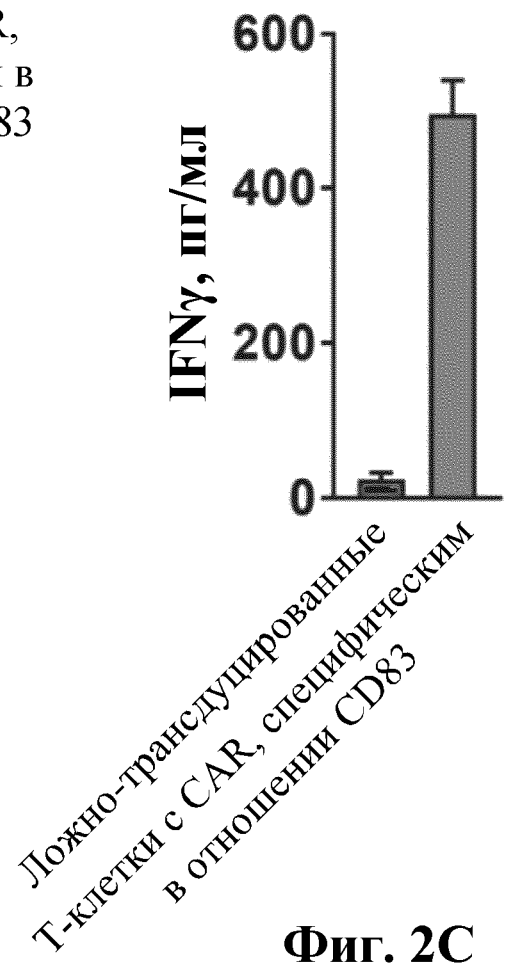
Фиг. 1



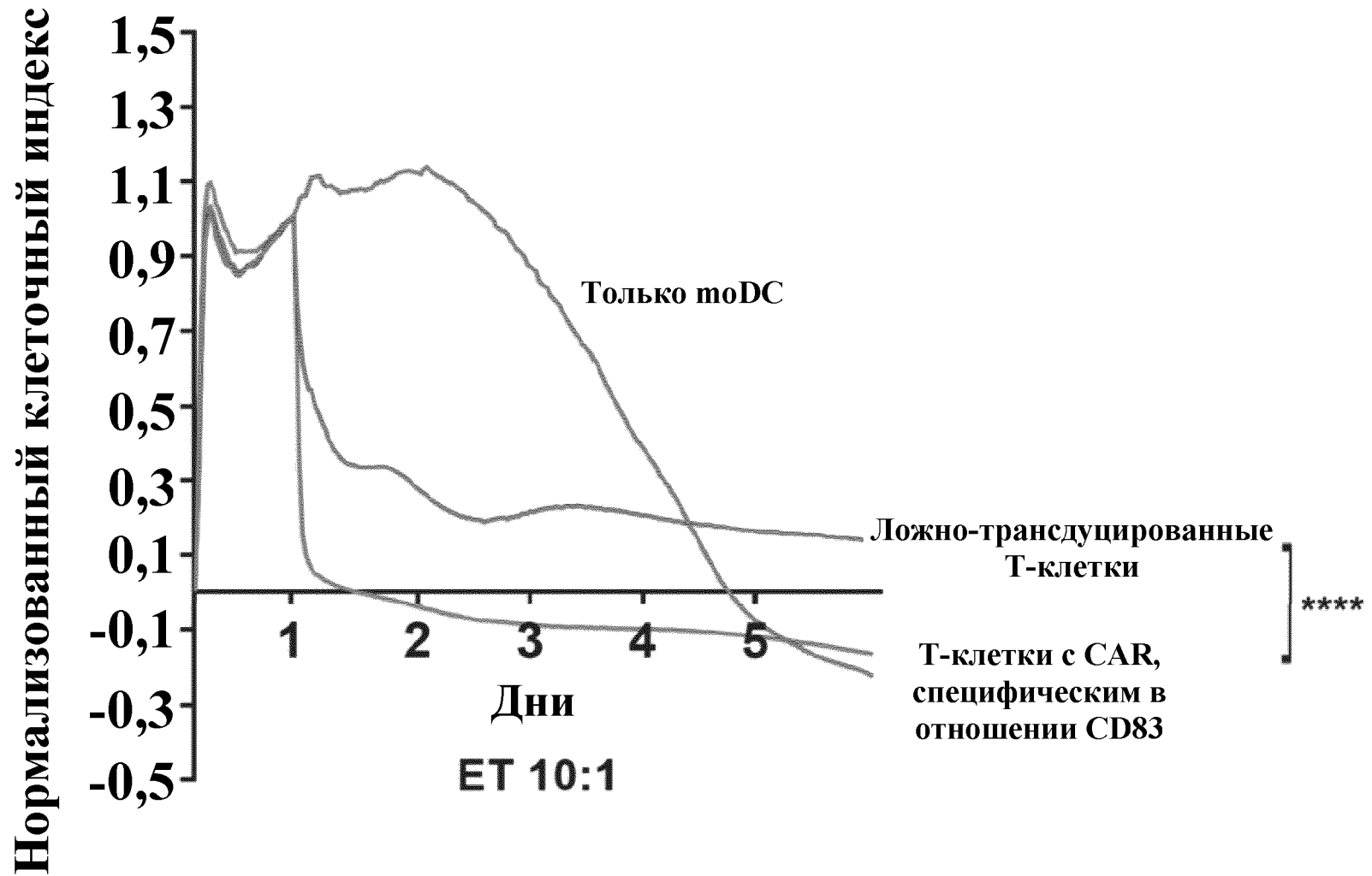
Фиг. 2А



Фиг. 2В

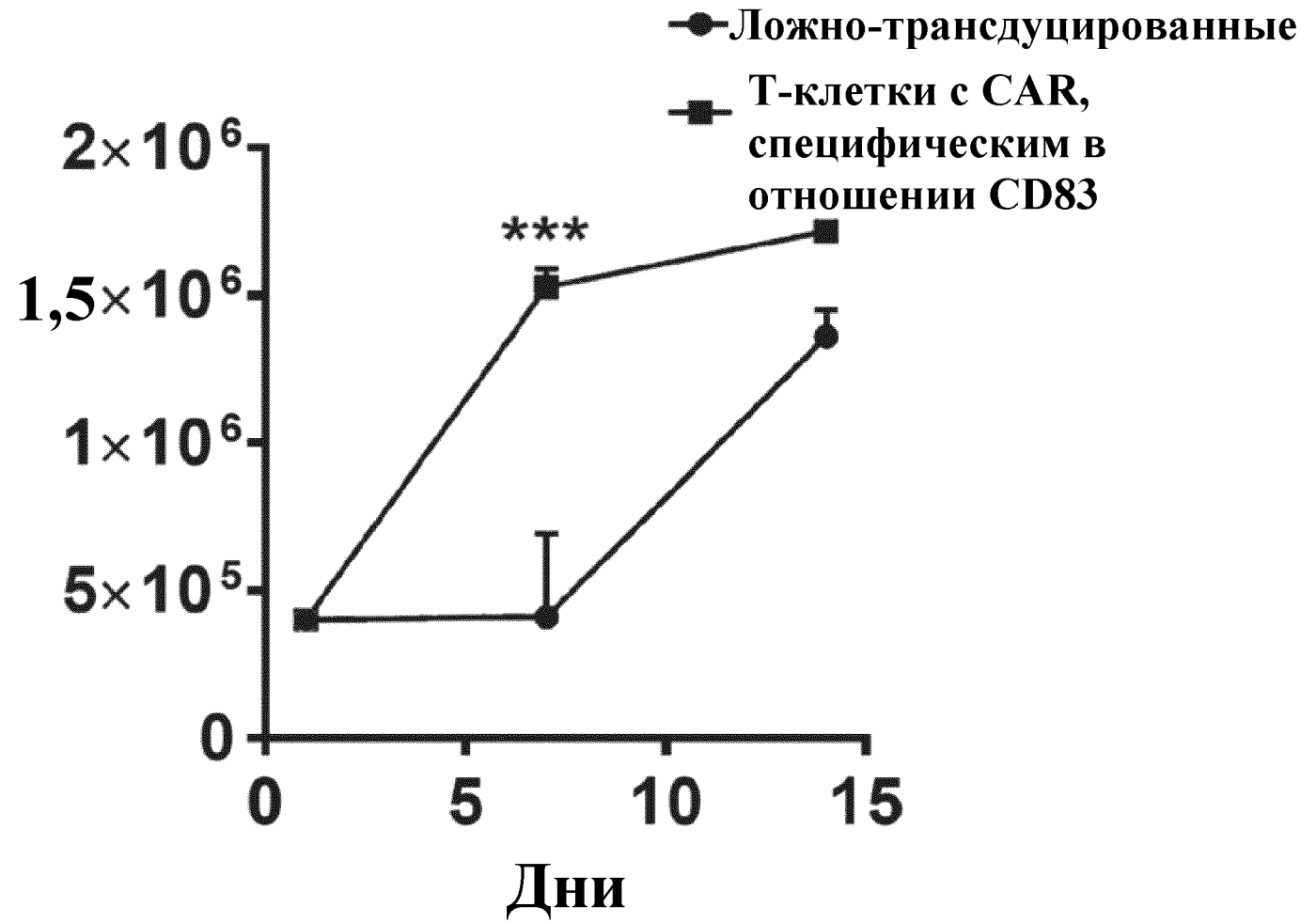


Фиг. 2С

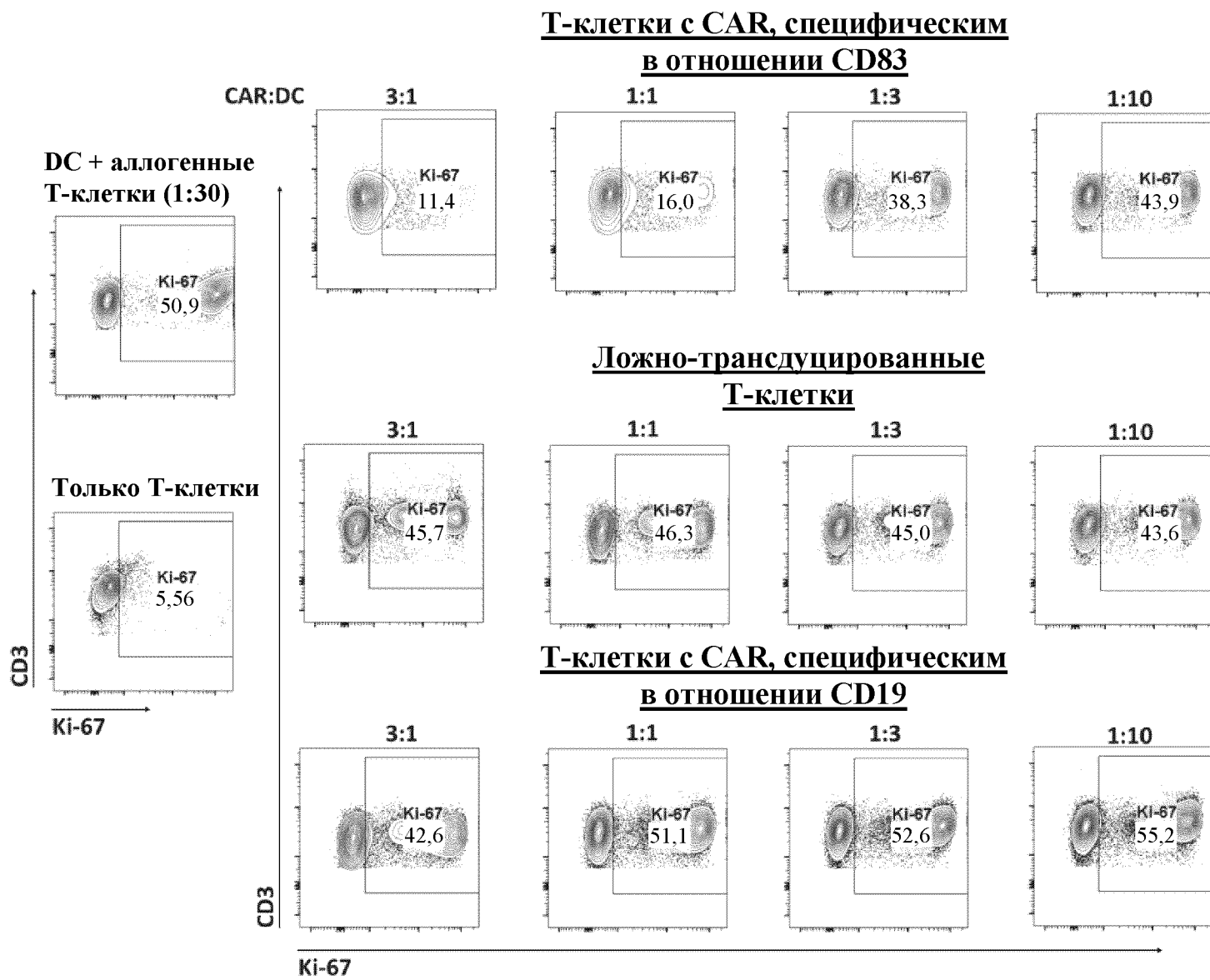


Фиг. 2D

Абсолютное количество клеток

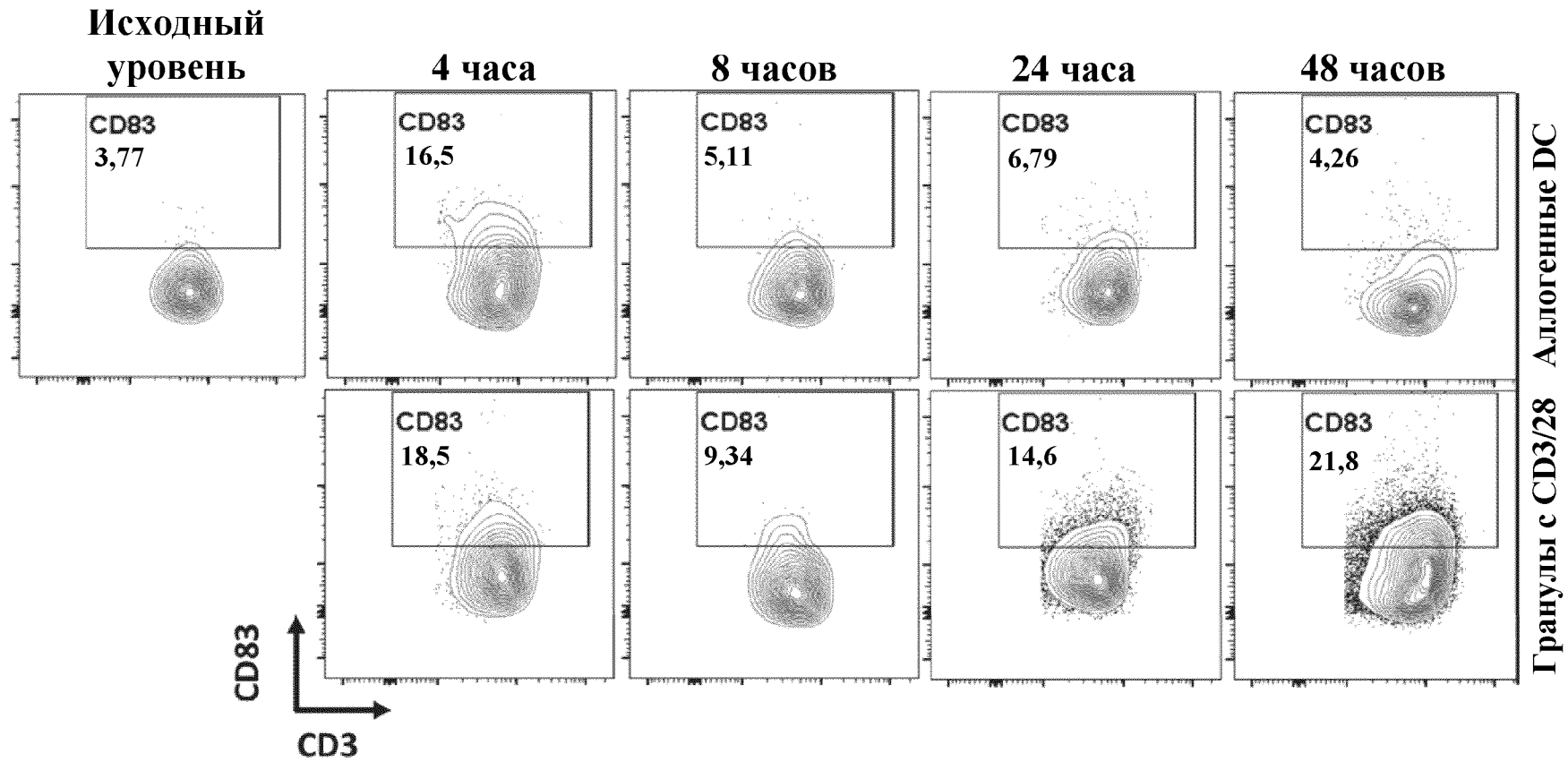


Фиг. 2Е

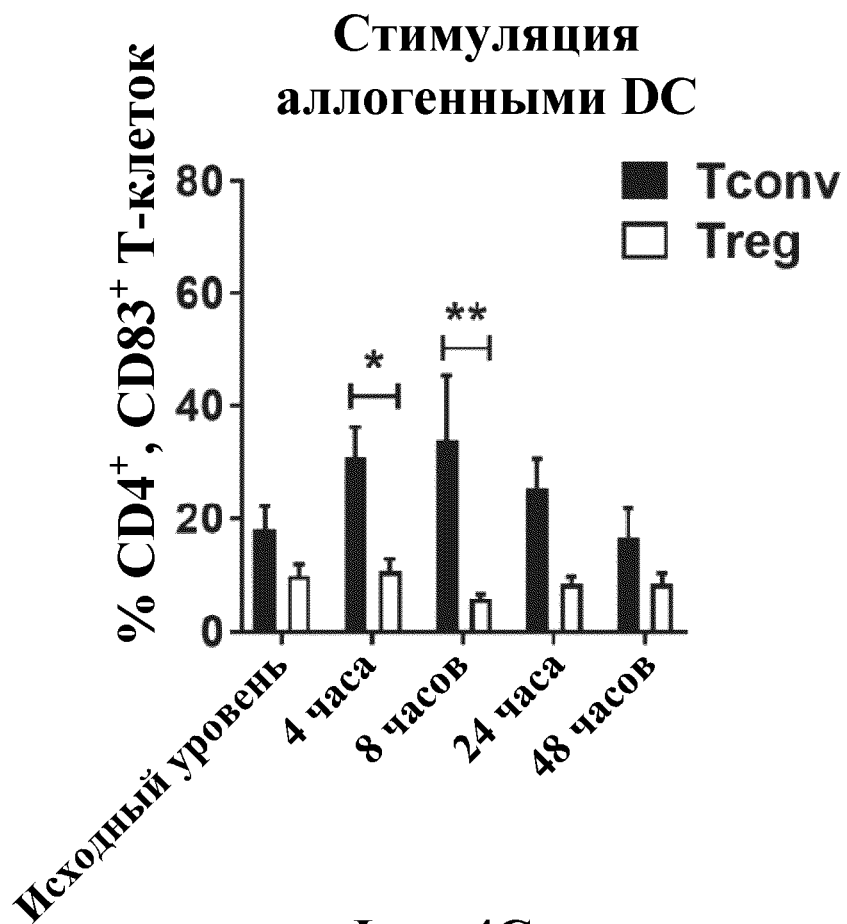


Фиг. 3

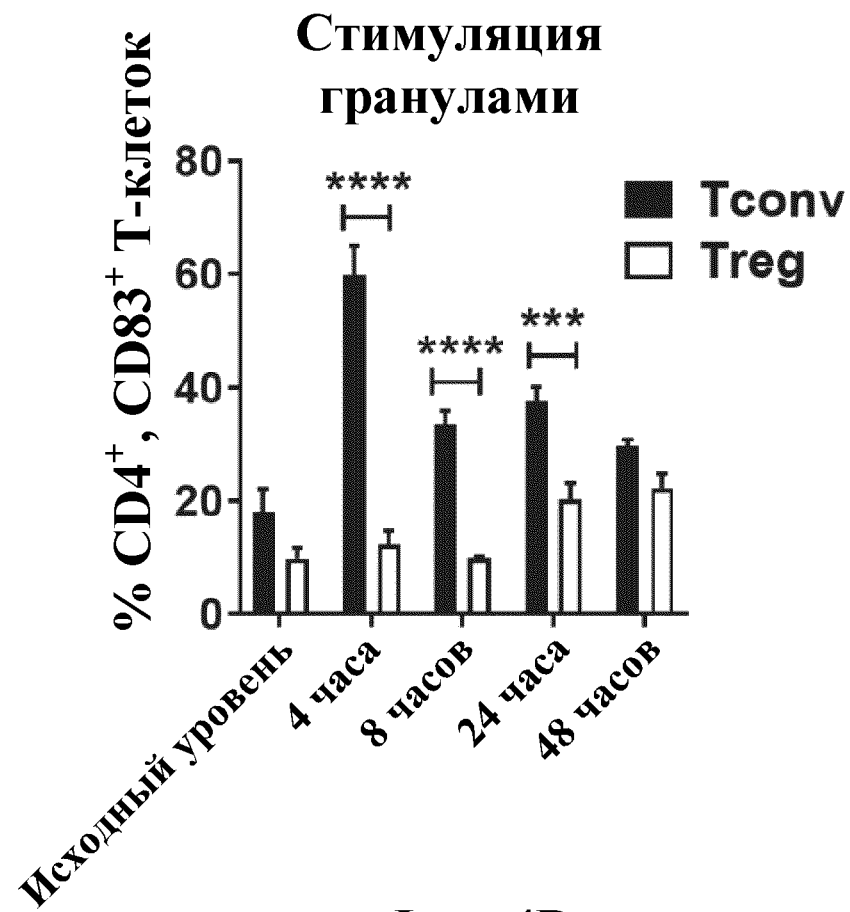
Treg (CD3⁺, CD4⁺, CD127⁻, CD25⁺)



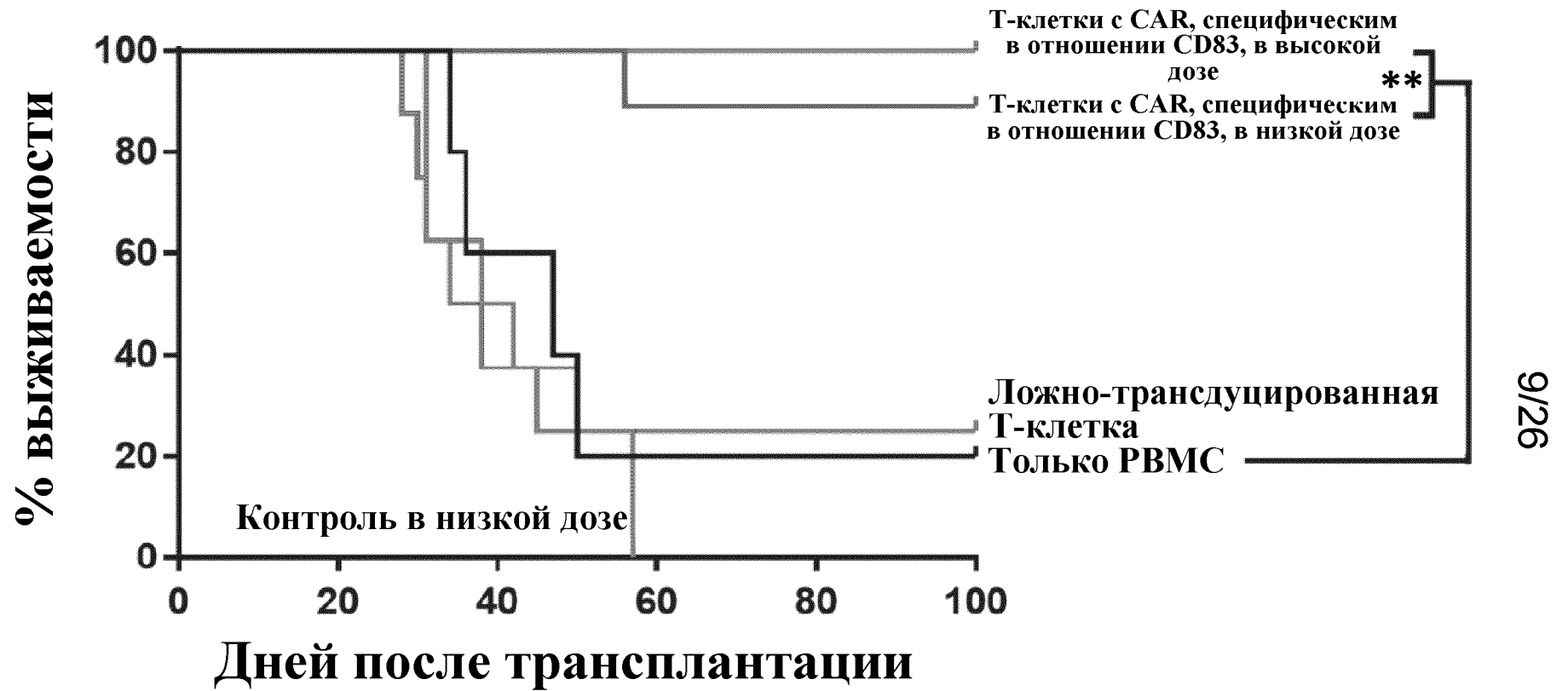
Фиг. 4В



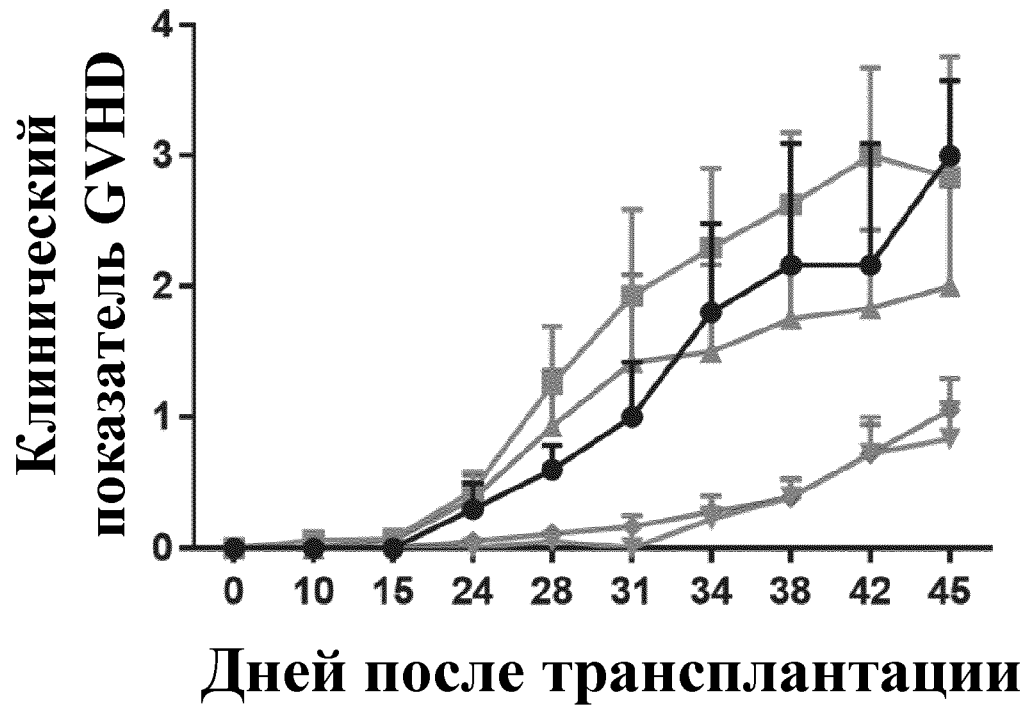
Фиг. 4С



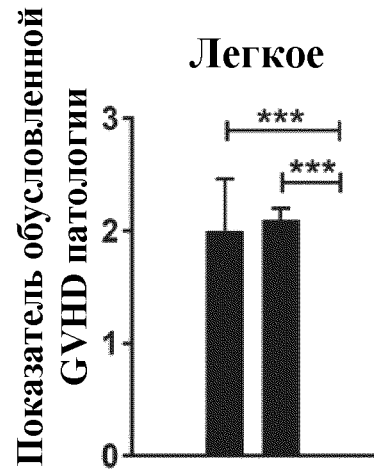
Фиг. 4D



Фиг. 5А



Фиг. 5В

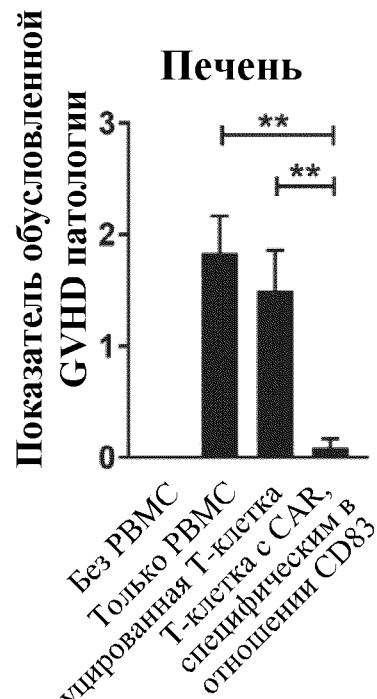


Фиг. 6А

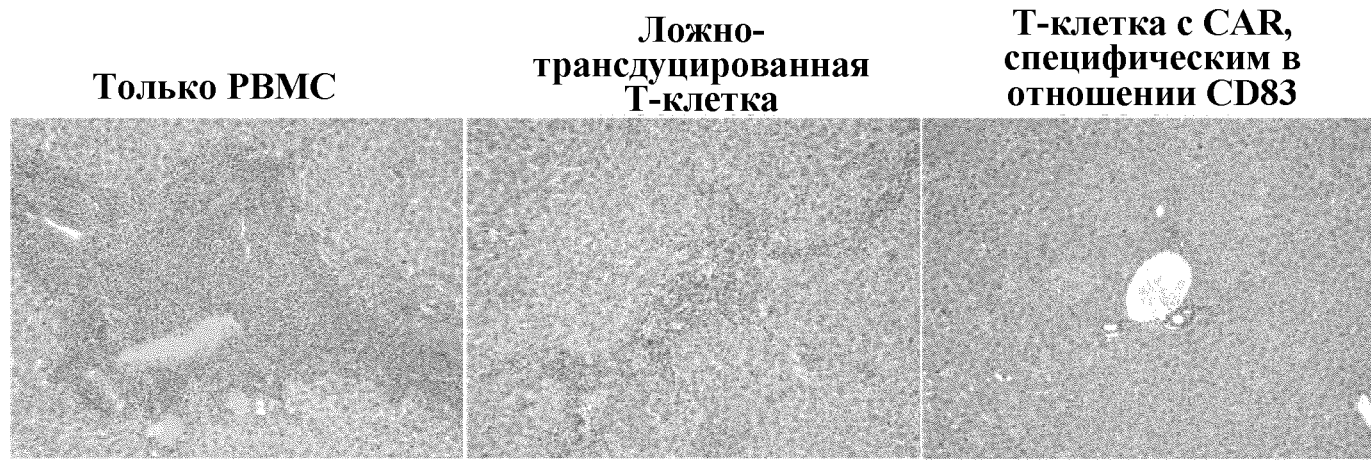


Фиг. 6В

Без РВМС
Только РВМС
Ложно-трандуцированная Т-клетка
Т-клетка с CAR, специфическим в отношении CD83



Фиг. 6C



Фиг. 6D

**Ложно-
трандуцированные
Т-клетки + РВМС**

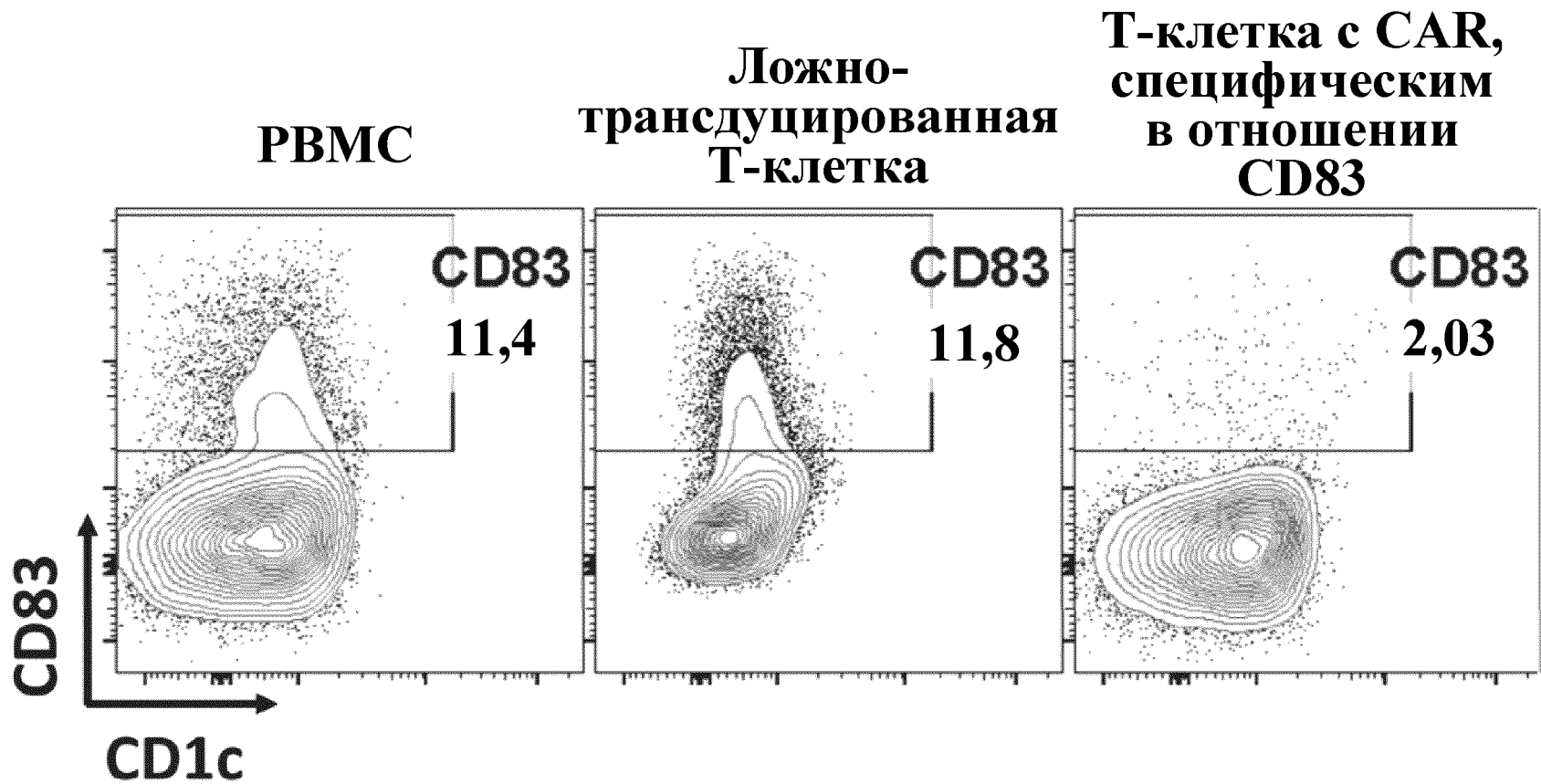
Только РВМС

**Т-клетки с CAR,
специфическим в
отношении CD83, +
РВМС**

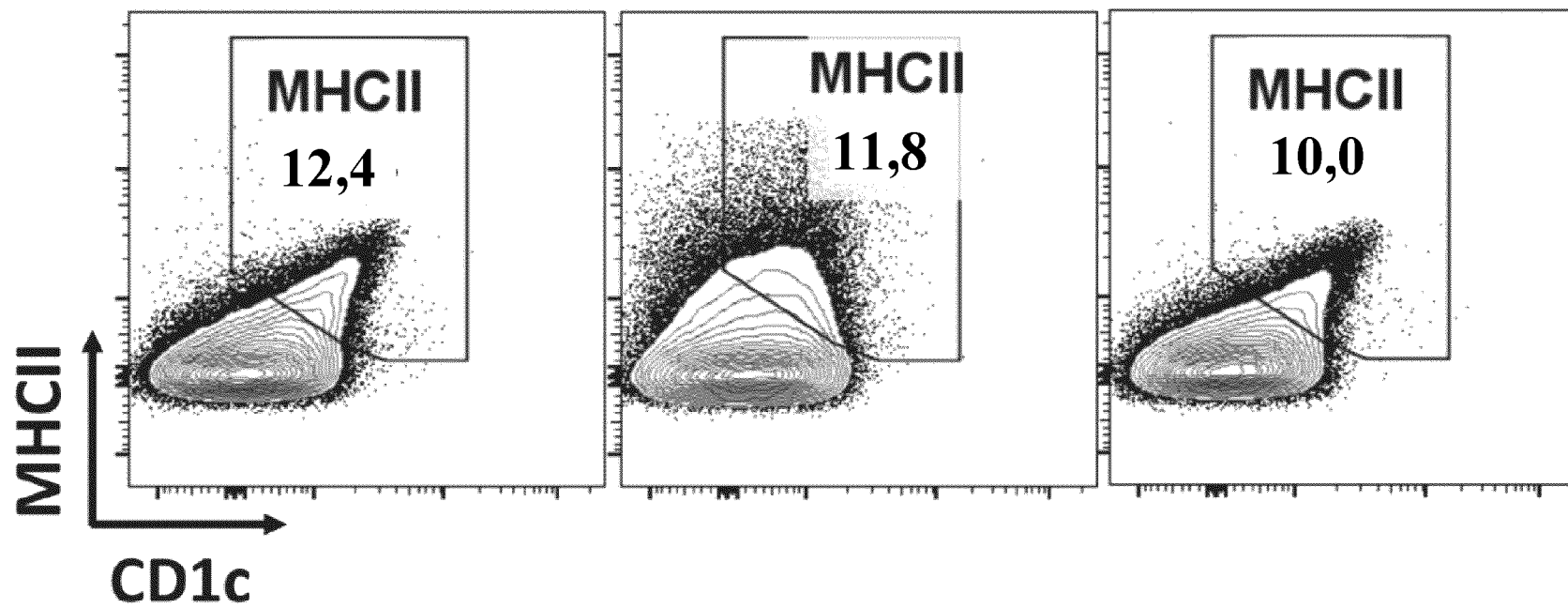
**Без обработки
клетками**



Фиг. 7

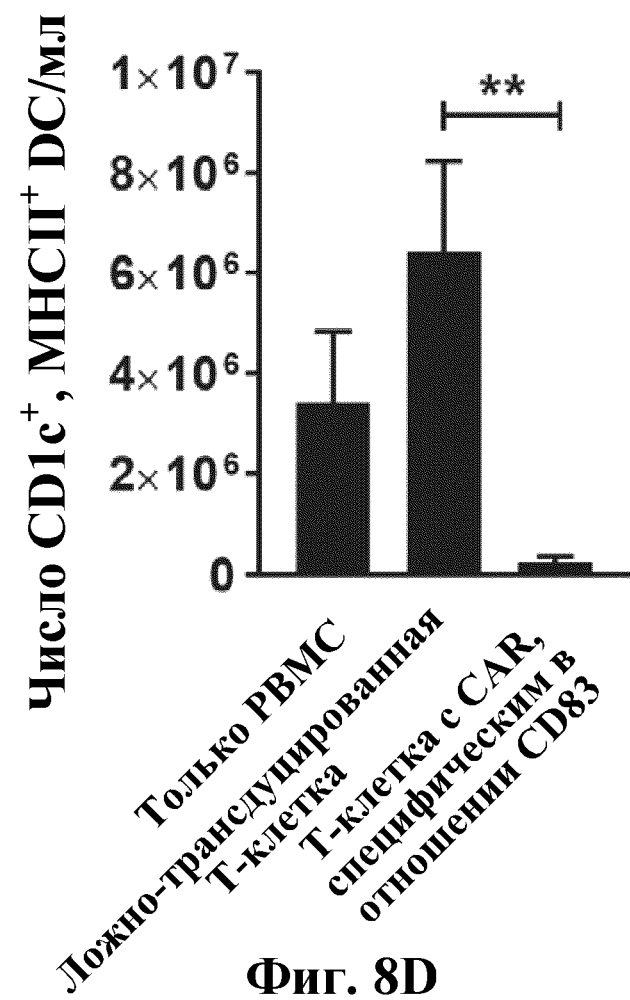
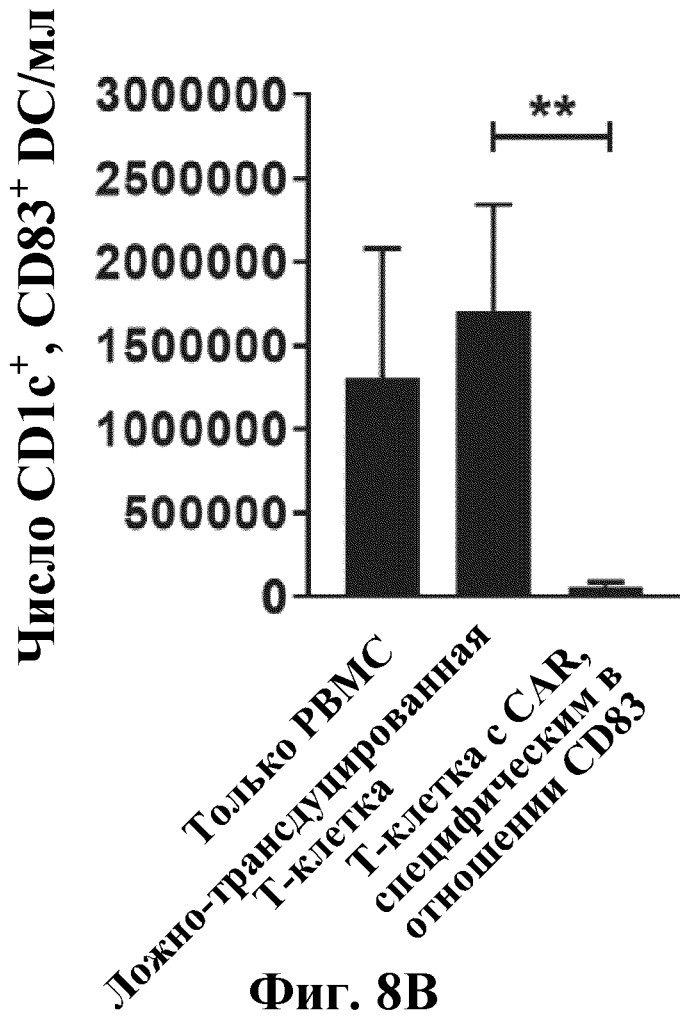


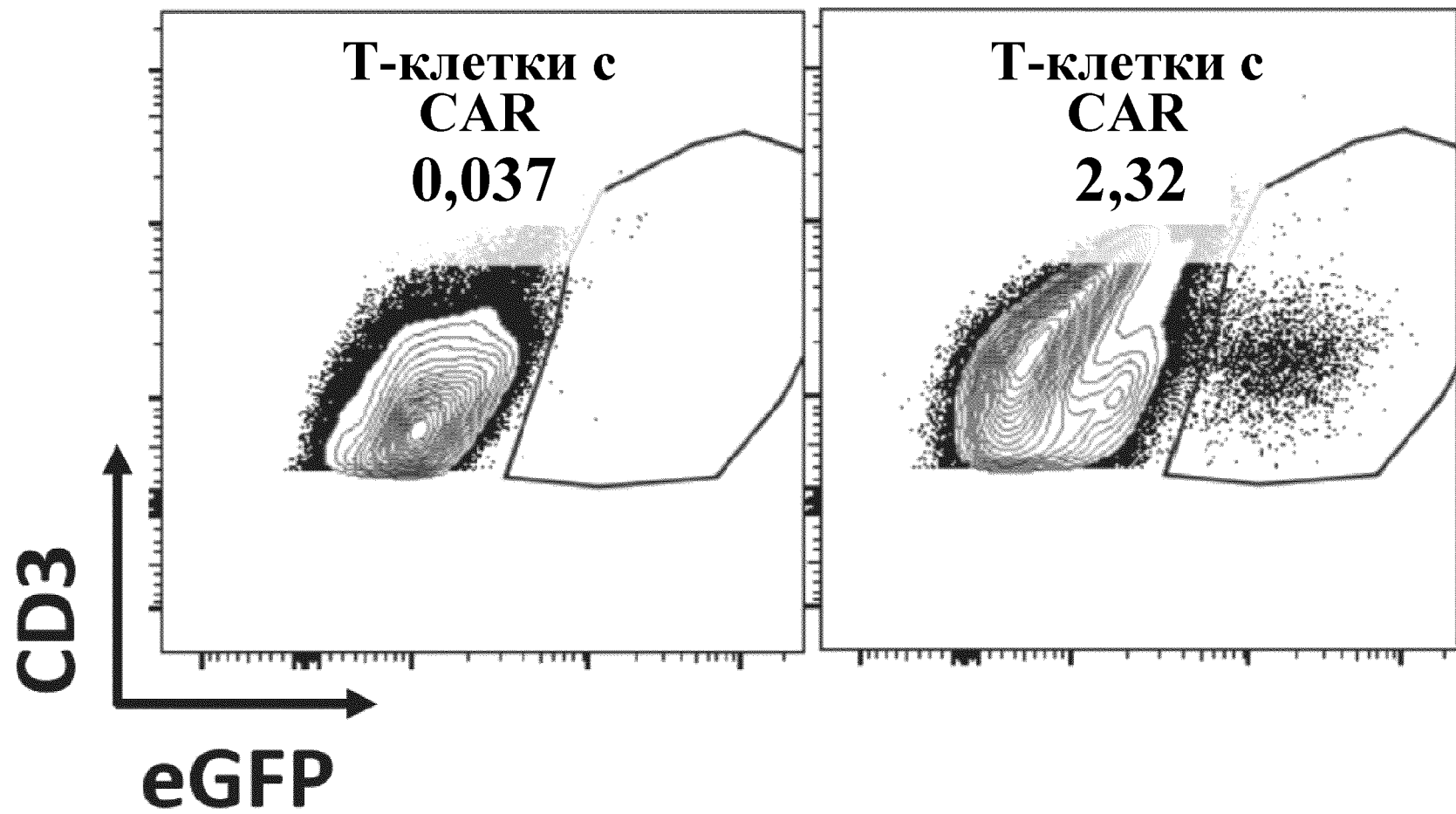
Фиг. 8А



15/26

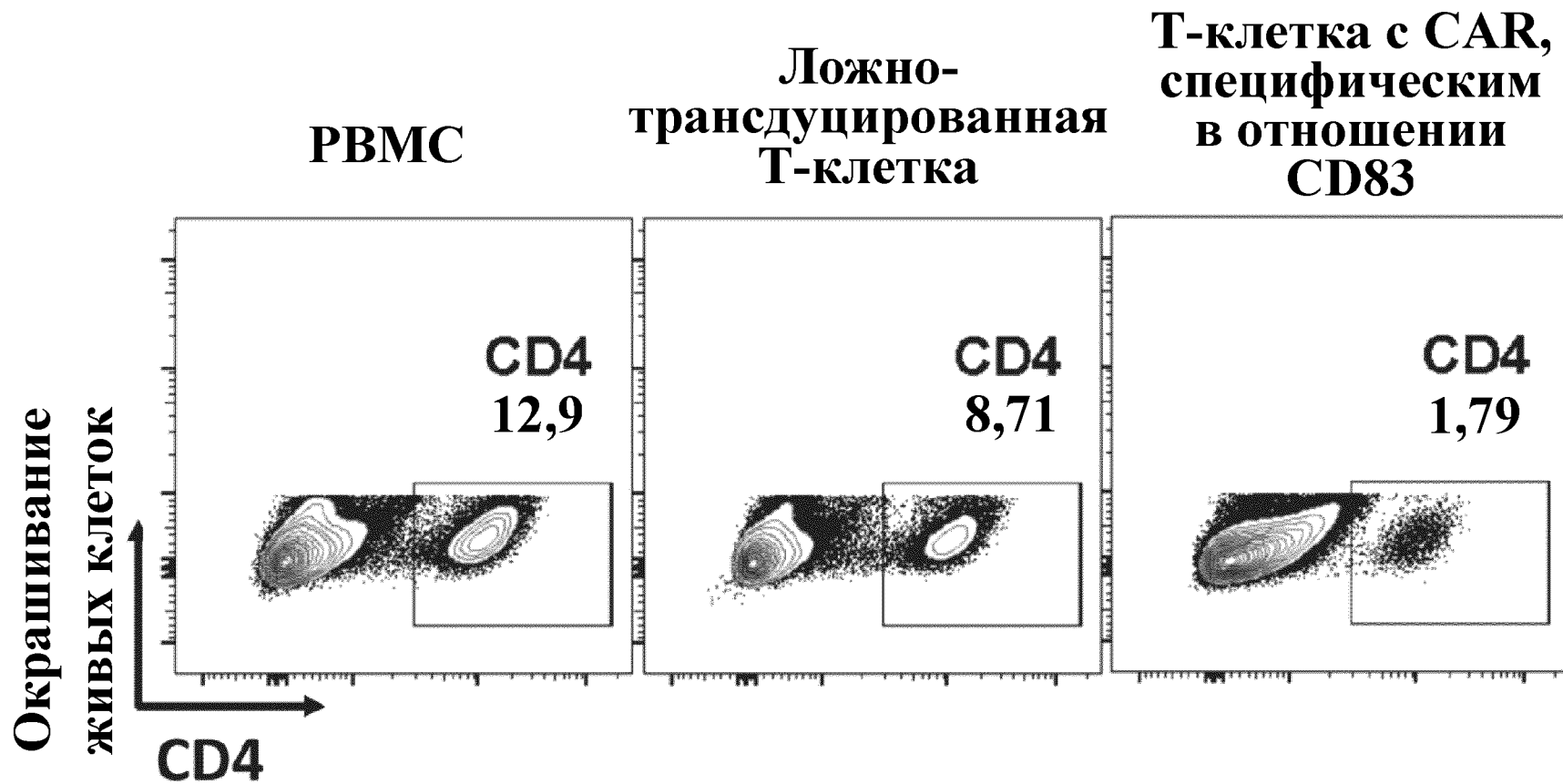
Фиг. 8С



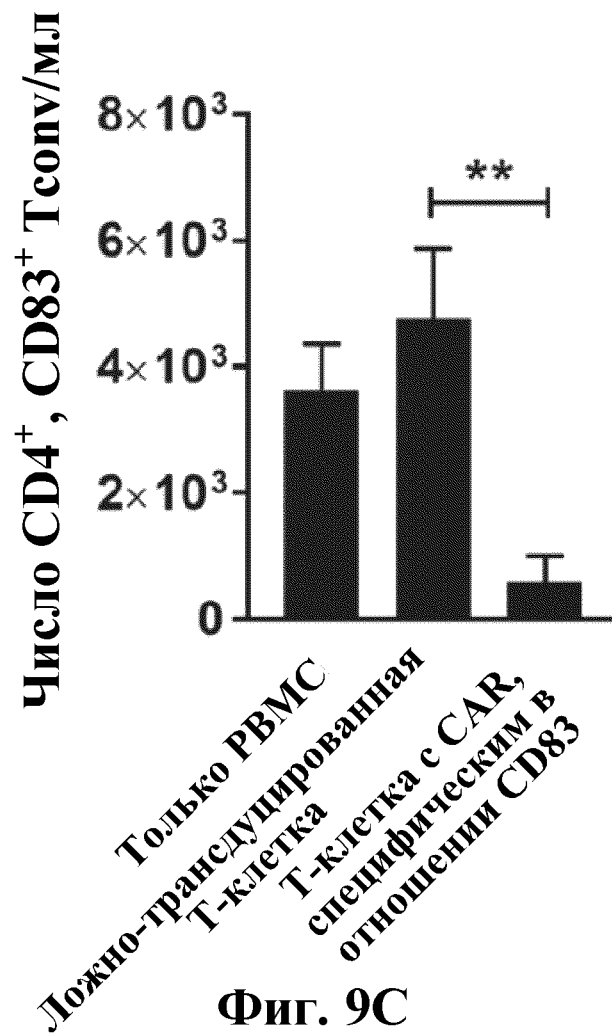
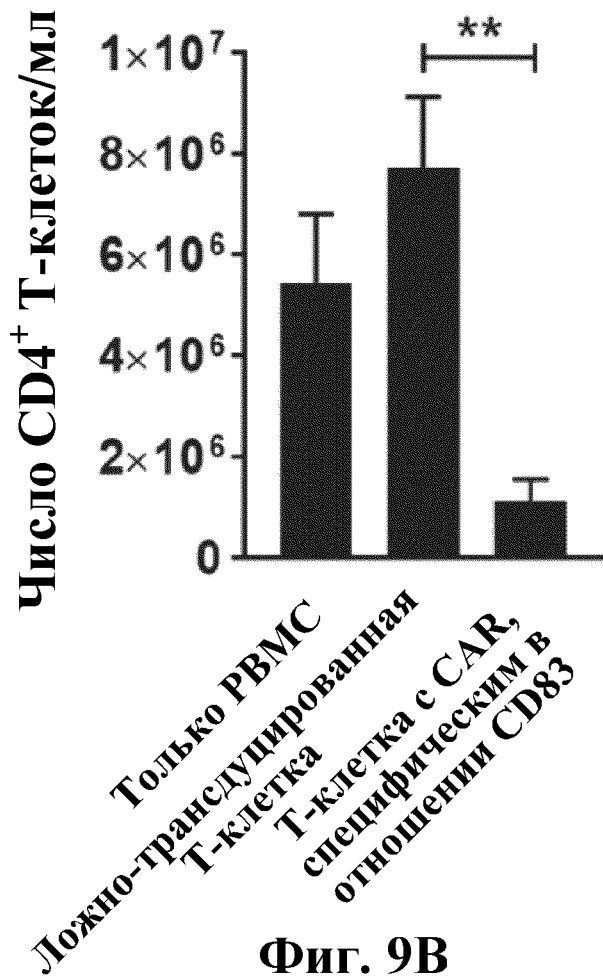


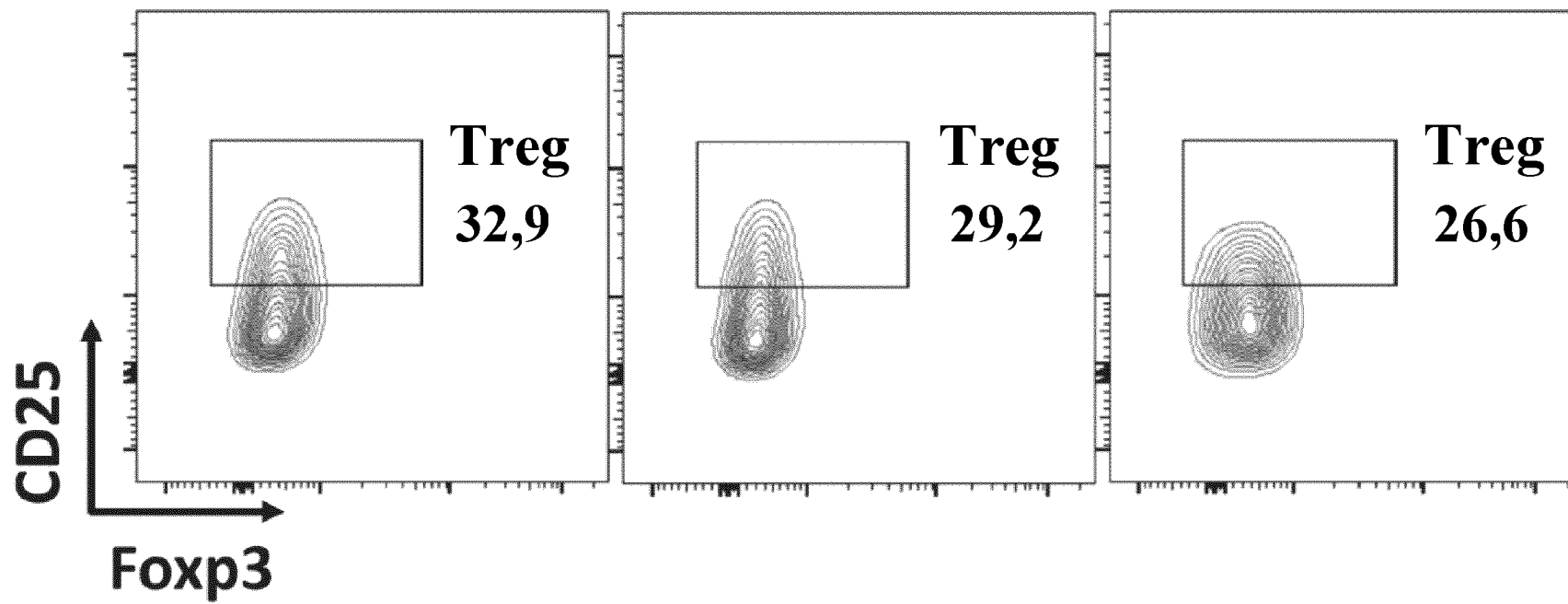
17/26

Фиг. 8Е



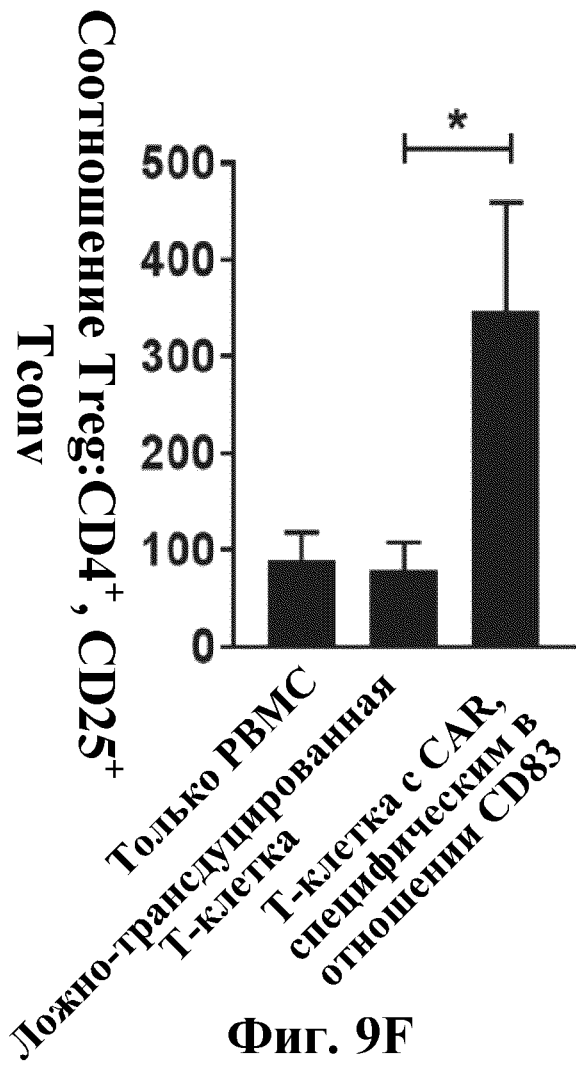
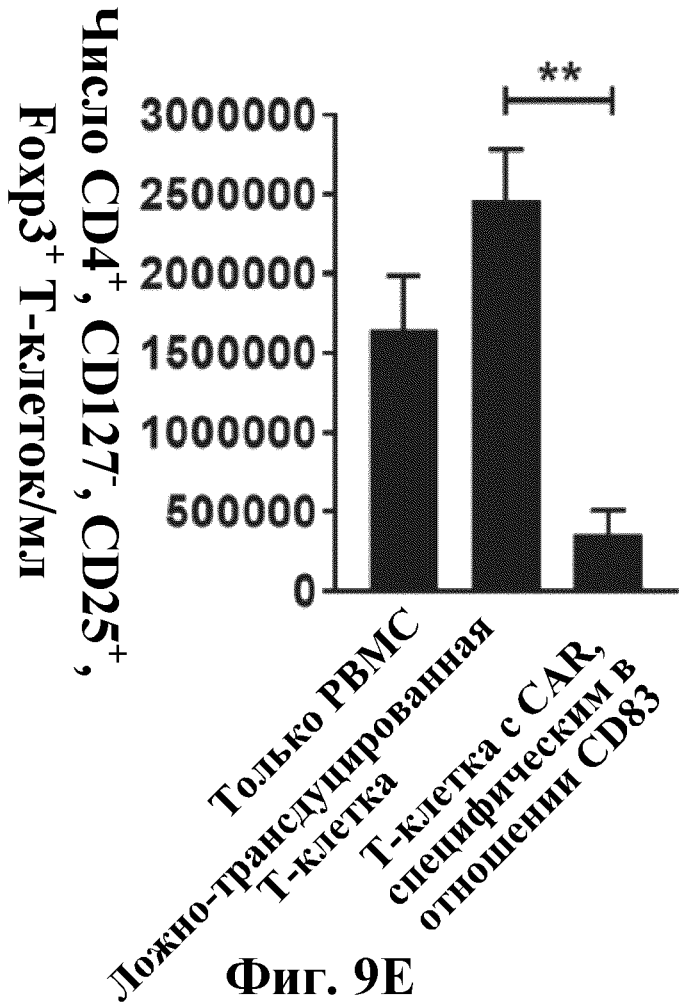
Фиг. 9А

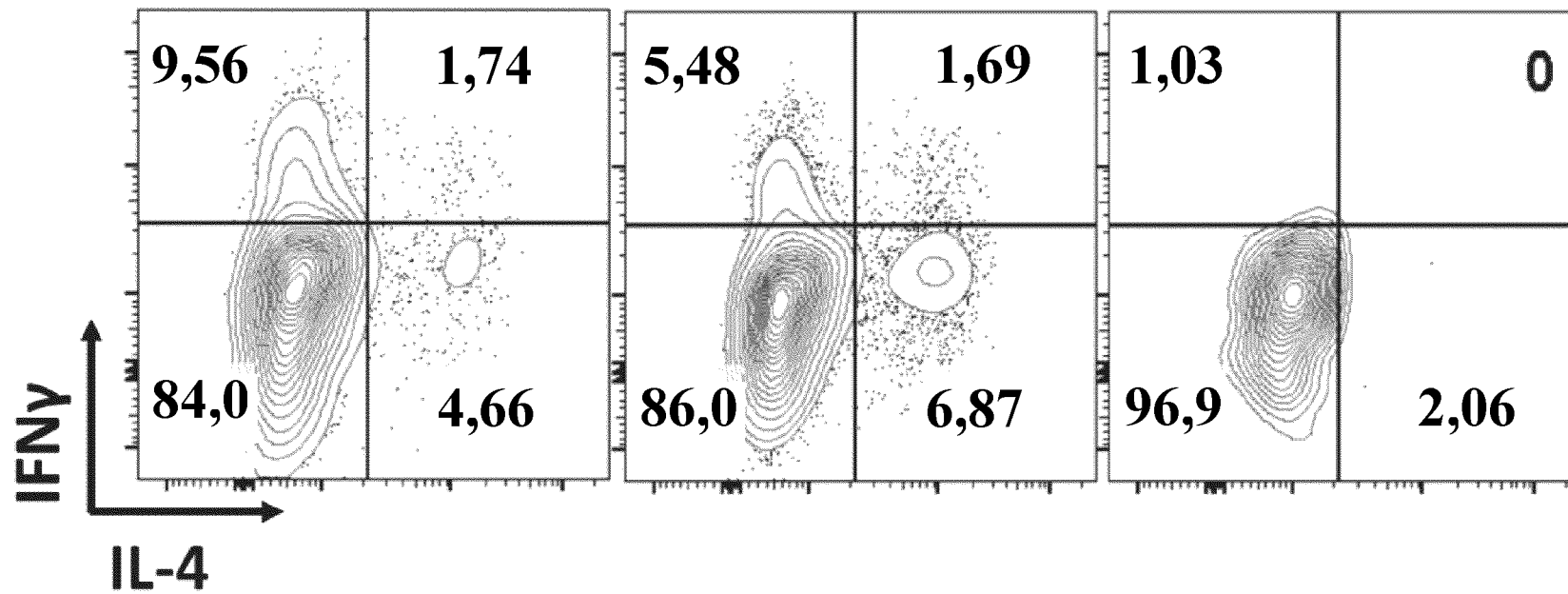




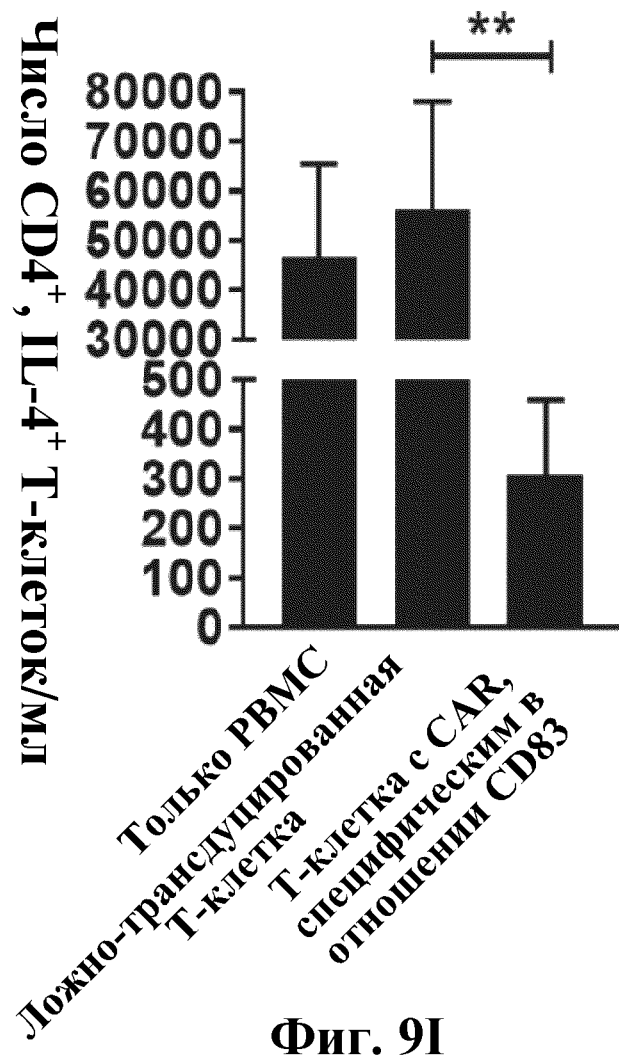
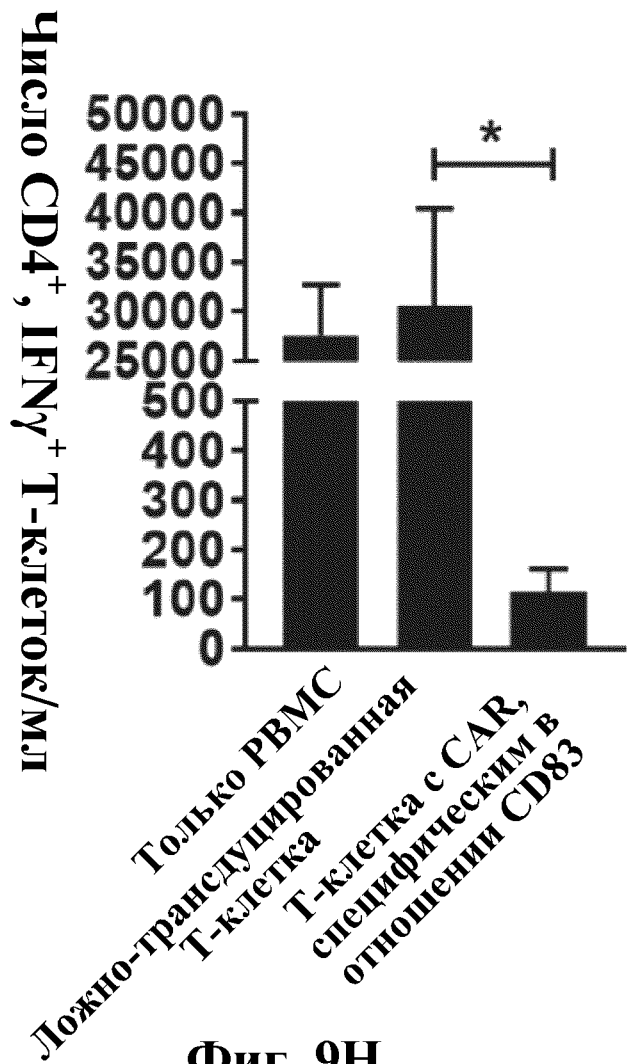
20/26

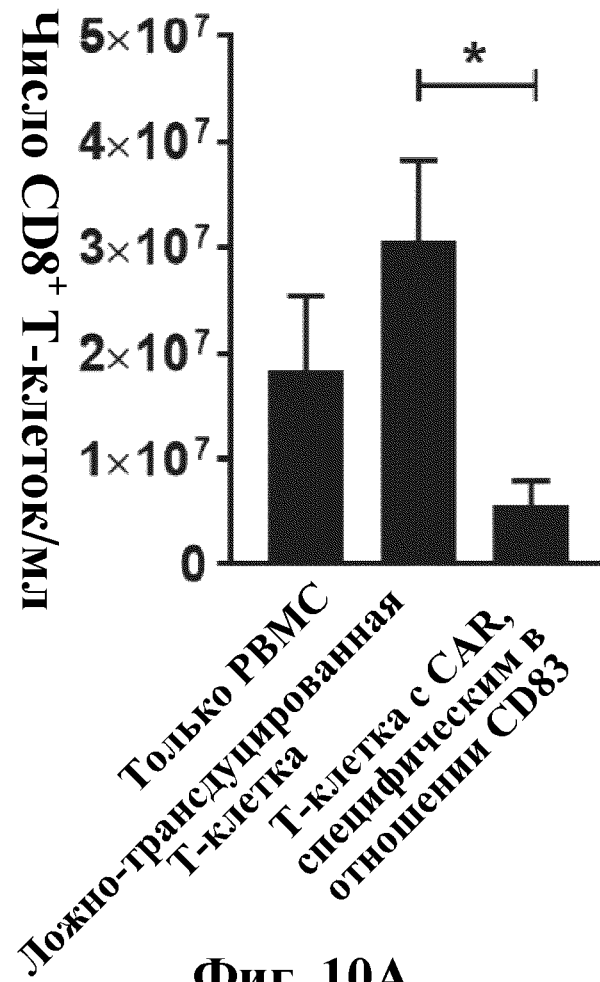
Фиг. 9D

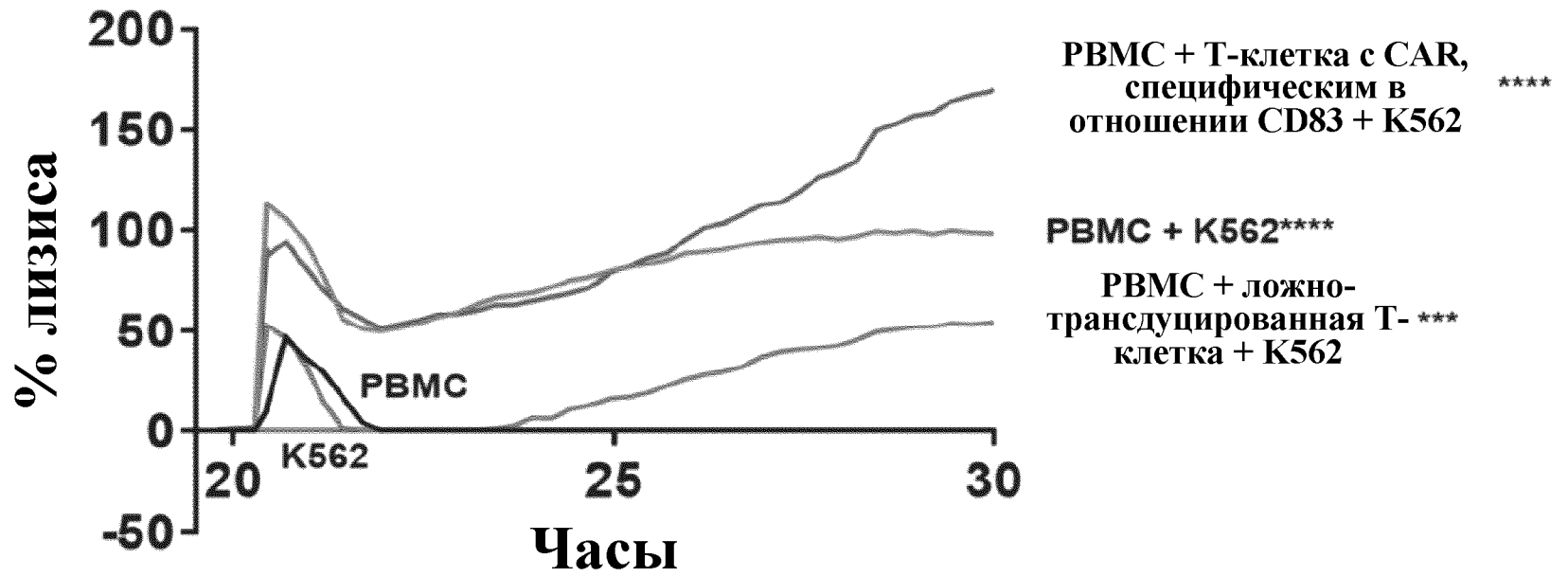




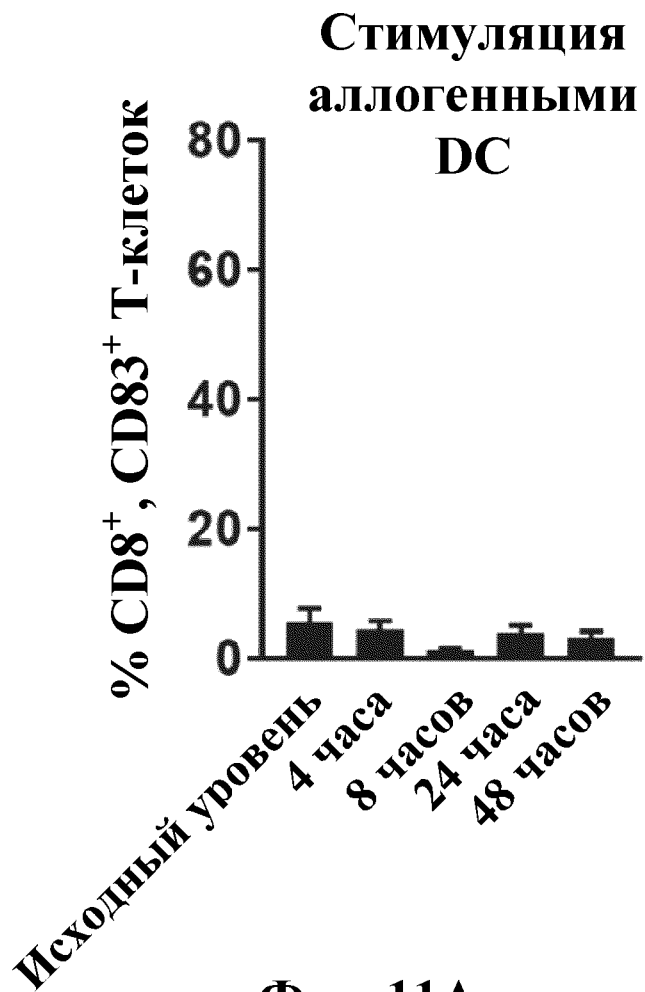
Фиг. 9G



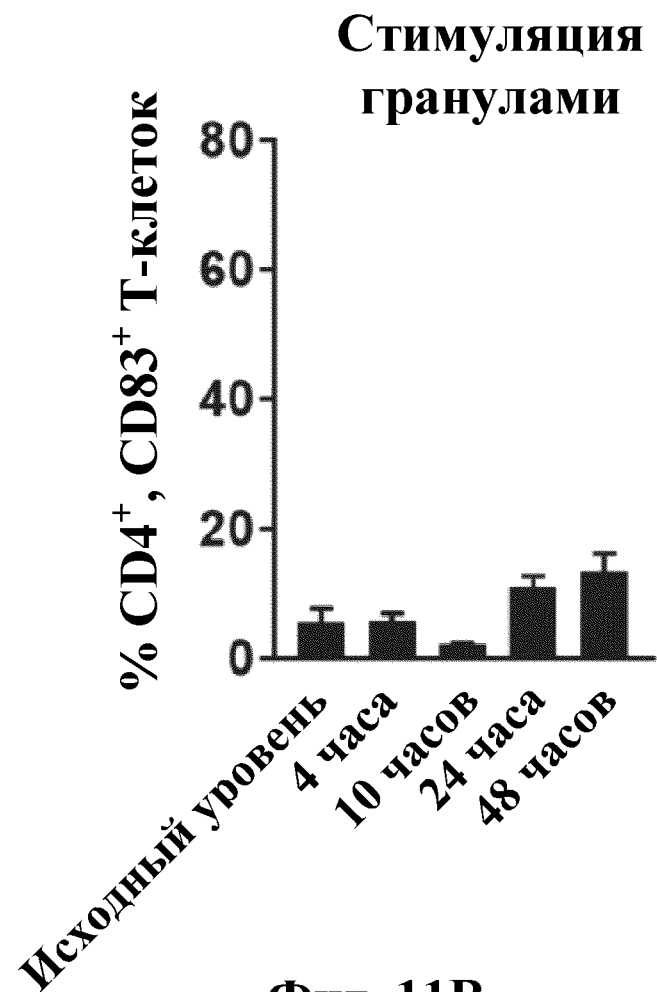




Фиг. 10В



Фиг. 11А



Фиг. 11В