1. Ląstelė, vykdanti CAR molekulės, surišančios CD19, raišką (CAR19 ekspresuojanti ląstelė), skirta gydyti ligą, susijusią su CD19 raiška subjekte, kai subjektas po gydymo BTK slopikliu visiškai į jį atsako, iš dalies atsako, jo liga yra stabili arba progresuoja ir kur gydymas minėta CAR19 ekspresuojančia ląstele apima CAR19 ekspresuojančios ląstelės skyrimą minėto visiško atsako, dalinio atsako, stabilios ligos arba progresuojančios ligos laikotarpiu.

2. Kompozicija, apimanti ląstelę, pasirinktinai, ląstelių populiaciją, vykdančią CAR molekulės, surišančios CD19, raišką (CAR19 ekspresuojanti ląstelė), skirta naudoti kartu su BTK slopikliu, gydant ligą, susijusią su CD19 raiška žinduolyje, pasirinktinai, žmoguje, ir kur CAR19 ekspresuojanti ląstelė yra skiriama žinduoliui po BTK slopiklio paskyrimo.

3. Ląstelė, skirta naudoti pagal 1 punktą, arba kompozicija, skirta naudoti pagal 2 punktą, kur

(i) minėta CAR19 ekspresuojanti ląstelė yra skiriama kartu su tęstiniu minėto BTK slopiklio skyrimu arba nutraukus minėto BTK slopiklio skyrimą;

(ii) minėtos CAR19 ekspresuojančios ląstelės skyrimas prasideda praėjus bent 1 savaitei, 2 savaitėms, 3 savaitėms, 4 savaitėms, 1 mėnesiui, 2 mėnesiams, 3 mėnesiams, 4 mėnesiams, 6 mėnesiams, 9 mėnesiams, 12 mėnesių, 15 mėnesių, 18 mėnesių arba 24 mėnesiams nuo gydymo minėtu BTK slopikliu pradžios;

(iii) subjektas arba žinduolis visiškai arba iš dalies reaguoja į minėtą BTK slopiklį, pasirinktinai, kur BTK slopiklis yra ibrutinibas; ir (arba)

(iv) subjektas arba žinduolis yra arba yra identifikuojamas kaip visiškai arba iš dalies reaguojantis į minėtą CAR19 ekspresuojančią ląstelę.

4. Ląstelė, skirta naudoti pagal 1 arba 3 punktą, arba kompozicija, skirta naudoti pagal 2 arba 3 punktą, kur minėtas BTK slopiklis yra parinktas iš ibrutinibo, GDC-0834, RN-486, CGI-560, CGI-1764, HM-71224, CC-292, ONO-4059, CNX-774 arba LFM-A13.

5. Ląstelė, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1, 3 arba 4 punktų, arba kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 2-4 punktų, kur ląstelė vykdo CAR molekulės, apimančios anti-CD19 surišantį domeną, tarpmembraninį domeną ir viduląstelinį signalinį domeną, raišką.

6. Ląstelė, skirta naudoti pagal 5 punktą, arba kompozicija, skirta naudoti pagal 5 punktą, kur:

(i) viduląstelinis signalinis domenas apima kostimuliacinį domeną ir pirminį signalinį domeną;

(ii) CAR molekulė apima anti-CD19 surišantį domeną, apimantį anti-CD19 surišančio domeno lengvosios grandinės komplementarumą lemiančią sritį 1 (LC CDR1), lengvosios grandinės komplementarumą lemiančią sritį 2 (LC CDR2), lengvosios grandinės komplementarumą lemiančią sritį 3 (LC CDR3), sunkiosios grandinės komplementarumą lemiančią sritį 1 (HC CDR1), sunkiosios grandinės komplementarumą lemiančią sritį 2 (HC CDR2) ir sunkiosios grandinės komplementarumą lemiančią sritį 3 (HC CDR3);

(iii) anti-CD19 surišantis domenas apima pelės lengvosios grandinės kintamą sritį, kurios SEQ ID Nr. 98, SEQ ID Nr. 58 arba SEQ ID Nr. 59, pelės sunkiosios grandinės kintamą sritį, kurios SEQ ID Nr. 98, SEQ ID Nr. 58 arba SEQ ID Nr. 59, arba abi;

(iv) anti-CD19 surišantis domenas apima LC CDR1, kurios SEQ ID Nr. 25, LC CDR2, kurios SEQ ID Nr. 26 ir LC CDR3, kurios SEQ ID Nr. 27;

(v) anti-CD19 surišantis domenas apima HC CDR1, kurios SEQ ID Nr. 19, HC CDR2, kurios SEQ ID bet kuri iš Nr. 20-23 ir HC CDR3, kurios SEQ ID Nr. 24;

(vi) anti-CD19 surišantis domenas apima seką SEQ ID Nr. 59 arba seką, pasižyminčią 95-99 % tapatumu su ja; ir (arba)

(vii) anti-CD19 surišantis domenas yra sujungtas su tarpmembraniniu domenu per lanksto sritį, pvz., kur lanksto sritis apima seką SEQ ID Nr. 14 arba SEQ ID Nr. 45.

7. Ląstelė, skirta naudoti pagal 5 arba 6 punktą, arba kompozicija, skirta naudoti pagal 5 arba 6 punktą, kur anti-CD19 surišantis domenas yra humanizuotas anti-CD19 surišantis domenas, kur, pasirinktinai,

(i) humanizuotas anti-CD19 surišantis domenas apima seką, parinktą iš: SEQ ID Nr. 1, SEQ ID Nr. 2, SEQ ID Nr. 3, SEQ ID Nr. 4, SEQ ID Nr. 5, SEQ ID Nr. 6, SEQ ID Nr. 7, SEQ ID Nr. 8, SEQ ID Nr. 9, SEQ ID Nr. 10, SEQ ID Nr. 11 ir SEQ ID Nr. 12 arba seką, kuri yra 95-99 % tapati jai; ir (arba)

(ii) humanizuotas anti-CD19 surišantis domenas yra scFv, apimantis lengvosios grandinės kintamą sritį, prijungtą prie sunkiosios grandinės kintamos srities per jungtuką, pvz., kur jungtukas apima seką, kurios SEQ ID Nr. 53.

8. Ląstelė, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1 arba 3-7 punktų, arba kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 2-7 punktų, kur:

(i) CAR molekulė apima tarpmembraninį baltymo domeną, parinktą iš: T-ląstelių receptoriaus alfa, beta arba ddzeta grandinės, CD28, CD3 epsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 arba CD154, pasirinktinai, kur tarpmembraninis domenas apima seką, kurios SEQ ID Nr. 15;

(ii) CAR molekulė apima kostimuliacinį domeną, pvz., kur kostimuliacinis domenas apima funkcinį signalinį domeną baltymo, parinkto iš: OX40, CD2, CD27, CD28, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18) arba 4 -1BB (CD137), pvz., kur kostimuliacinis domenas apima seką SEQ ID Nr. 16 arba SEQ ID Nr. 51;

(iii) CAR molekulė apima viduląstelinį signalinį domeną, pvz., kur:

(a) viduląstelinis signalinis domenas apima 4-1BB funkcinį signalinį domeną, CD3 dzeta funkcinį signalinį domeną arba abu, arba

(b) viduląstelinis signalinis domenas apima CD27 seką, CD3 dzeta funkcinį signalinį domeną arba abu;

be to, kur viduląstelinis signalinis domenas, pasirinktinai, apima:

(c) seką SEQ ID Nr. 16, seką SEQ ID Nr. 17 arba abi;

(d) seką SEQ ID Nr. 16, seką SEQ ID Nr. 43 arba abi;

(e) seką SEQ ID Nr. 51, seką SEQ ID Nr. 17 arba abi; arba

(f) seką SEQ ID Nr. 51, seką SEQ ID Nr. 43 arba abi;

(iv) CAR molekulė papildomai apima lyderinę seką, pvz., kur lyderinė seka apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 13; ir (arba)

(v) CAR molekulė apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 58, SEQ ID Nr. 31, SEQ ID Nr. 32, SEQ ID Nr. 33, SEQ ID Nr. 34, SEQ ID Nr. 35, SEQ ID Nr. 36, SEQ ID Nr. 37, SEQ ID Nr. 38, SEQ ID Nr. 39, SEQ ID Nr. 40, SEQ ID Nr. 41 arba SEQ ID Nr. 42.

9. Ląstelė, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1 arba 3-8 punktų, arba kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 2-8 punktų, kur CAR yra reguliuojamas CAR (RCAR), kur RCAR, pasirinktinai, apima:

(a) viduląstelinį signalinį elementą, apimantį viduląstelinį signalinį domeną ir pirmąjį perjungimo domeną,

(b) antigeną surišantį elementą, apimantį antigeną surišantį domeną, kuris suriša CD19, ir antrąjį perjungimo domeną; ir

(c) tarpmembraninį domeną.

10. Ląstelė, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1 arba 3-9 punktų, arba kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 2-9 punktų, kur liga, susijusi su CD19 raiška, yra vėžys, pasirinktinai, kur vėžys yra parinktas iš: hematologinio vėžio, tokio kaip, leukemija arba limfoma, pasirinktinai, kur leukemija arba limfoma yra lėtinė limfocitinė leukemija (LLL), mantijos ląstelių limfoma (MLL), dauginė mieloma, ūminė limfoidinė leukemija/ūminė limfoblastinė leukemija (ŪLL), Hodžkino limfoma, B ląstelių ūminė limfoidinė leukemija/B ląstelių ūminė limfoblastinė leukemija (BŪLL), T ląstelių ūminė limfoidinė leukemija/T ląstelių ūminė limfoblastinė leukemija (TŪLL), smulkialimfocitinė limfoma (SLL), B ląstelių prolimfocitinė leukemija, blastinė plazmacitoidinių dendritinių ląstelių neoplazma, Berkito limfoma, difuzinė didelių B ląstelių limfoma (DDBLL), DDBLL, susijusi su lėtiniu uždegimu, folikulinė limfoma, pediatrinė folikulinė limfoma, plaukuotųjų ląstelių leukemija, mažųjų ląstelių arba didžiųjų ląstelių folikulinė limfoma, piktybinės limfoproliferacinės būklės, MALT limfoma (su gleivine susijusio limfoidinio audinio ekstranodalinė marginalinės zonos limfoma), marginalinės zonos limfoma, mielodisplazija ir mielodisplazinis sindromas, ne Hodžkino limfoma, plazmablastinė limfoma, plazmacitoidinių dendritinių ląstelių neoplazma, Valdenštremo makroglobulinemija, blužnies marginalinės zonos limfoma, blužnies limfoma/leukemija, blužnies difuzinė raudonosios pulpos smulkiųjų B ląstelių limfoma, plaukuotųjų ląstelių leukemijos variantas, limfoplazmacitinė limfoma, sunkiosios grandinės liga, plazmos ląstelių mieloma, kaulų solitarinė plazmocitoma, ekstraskeletinė plazmocitoma, nodalinė marginalinės zonos limfoma, pediatrinė nodalinė marginalinės zonos limfoma, pirminė odos folikulų centrinė limfoma, limfomatoidinė granulomatozė, pirminė tarpuplaučio (užkrūčio liaukos) didžiųjų B ląstelių limfoma, intravaskulinė didžiųjų B ląstelių limfoma, ALK+ didžiųjų B ląstelių limfoma, didžiųjų B ląstelių limfoma, atsirandanti dėl su HHV8 susijusios multicentrinės Kastlemano ligos, pirminė efuzinė limfoma, B ląstelių limfoma arba neklasifikuojama limfoma.

11. Ląstelė, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1 arba 3-10 punktų, arba kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 2-10 punktų, kur

(i) ląstelė arba kompozicija yra skirta naudoti kartu su citokinu, pasirinktinai, kur citokinas yra IL-7, IL-15 arba IL-21;

(ii) ląstelė arba kompozicija yra skirta naudoti kartu su agentu, kuris slopina imuninę sistemą slopinančią molekulę, parinktą iš: PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM, pasirinktinai CEACAM-1, CEACAM-3 ir (arba) CEACAM-5, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 arba TGFR beta; ir (arba)

(iii) naudojimas papildomai apima mažos, imunitetą stiprinančios mTOR slopiklio dozės skyrimą subjektui arba žinduoliui, kur, pasirinktinai, mTOR slopiklis yra everolimuzas arba rapamicinas.

12. Ląstelė, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1 arba 3-11 punktų, arba kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 2-11 punktų, kur

(i) subjektas arba žinduolis turi BTK mutaciją arba yra identifikuotas, kaip ją turintis;

(ii) liga, susijusi su CD19 raiška, yra hematologinis vėžys, ir kur atsparumas BTK slopikliui, ląstelei, vykdančiai CAR molekulės raišką subjekte ar žinduolyje, arba abiems, yra uždelstas arba susilpnintas;

(iii) liga, susijusi su CD19 raiška, yra hematologinis vėžys, ir kur hematologinio vėžio remisija yra užsitęsusi arba hematologinio vėžio atkryčio laikas yra pailgėjęs;

(iv) liga yra hematologinis vėžys, o subjektas arba žinduolis yra arba yra identifikuojamas kaip iš dalies reaguojantis, nereaguojantis arba recidyvuojantis į vieną ar daugiau hematologinio vėžio gydymo būdų;

(v) subjektui arba žinduoliui buvo atlikta limfodestrukcija, pasirinktinai, kur limfodestrukcija apima vieno ar daugiau iš melfalano, citoksano, ciklofosfamido ir fludarabino skyrimą; ir (arba)

(vi) po minėto BTK slopiklio paskyrimo, subjekte ar žinduolyje sumažėja T ląstelių, vykdančių PD1 raišką.

13. Ląstelė, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1 arba 3-12 punktų, arba kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 2-12 punktų, kur

(i) minėtas BTK slopiklis yra ibrutinibas, ir ibrutinibas yra paruoštas vartoti 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ar daugiau ciklų, pvz., kur ciklo trukmė yra 21 arba 28 dienos;

(ii) minėtas BTK slopiklis yra ibrutinibas, o ibrutinibo dozė yra maždaug 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 420 mg, 440 mg, 460 mg, 480 mg, 500 mg, 520 mg, 540 mg, 560 mg, 580 mg arba 600 mg per parą;

(iii) naudojimas apima limfocitų infuziją bent viena CD19 CAR ekspresuojančia ląstele; ir (arba)

(iv) CAR19 ekspresuojančių ląstelių dozė apima 5 × 106, 1 × 107, 2 × 107, 5 × 107, 1 × 108, 2 × 108, 5 × 108, 1 × 109, 2 × 109 arba 5 × 109 CAR19 ekspresuojančių ląstelių.

14. Kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 2-13 punktų, kur kompozicija apima 1-5 × 108 CAR ekspresuojančias ląsteles.

15. Ląstelė, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1 arba 3-13 punktų, arba kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 2-14 punktų, kur minėta CAR19 ekspresuojanti ląstelė yra žmogaus imuninė efektorinė ląstelė arba ląstelių populiacija, kur, pasirinktinai, žmogaus imuninė efektorinė ląstelė yra žmogaus T ląstelė arba žmogaus NK ląstelė.