(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0052942
(43) 공개일자 2022년04월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/74 (2006.01) *A61K 38/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07K 14/73* (2006.01)
G01N 33/569 (2017.01) *G01N 33/68* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/70539 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7006941
(22) 출원일자(국제) 2020년07월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년02월28일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2020/057175
(87) 국제공개번호 WO 2021/019475
국제공개일자 2021년02월04일
(30) 우선권주장
62/880,496 2019년07월30일 미국(US)
63/029,111 2020년05월22일 미국(US)

(71) 출원인
유니버시티 헬스 네트워크
캐나다 온타리오 엠5쥐 2씨4 토론토 엘리자베스 스트리트 190 알. 프레이저 엘리엇 빌딩-룸 1 에스-417
(72) 발명자
히라노, 나오토
캐나다 온타리오 엠5쥐 1엘7 토론토 유닛 150 콜리지 스트리트 101
나카츠가와, 무네히데
캐나다 온타리오 엠5쥐 1엘7 토론토 유닛 150 콜리지 스트리트 101
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인충현

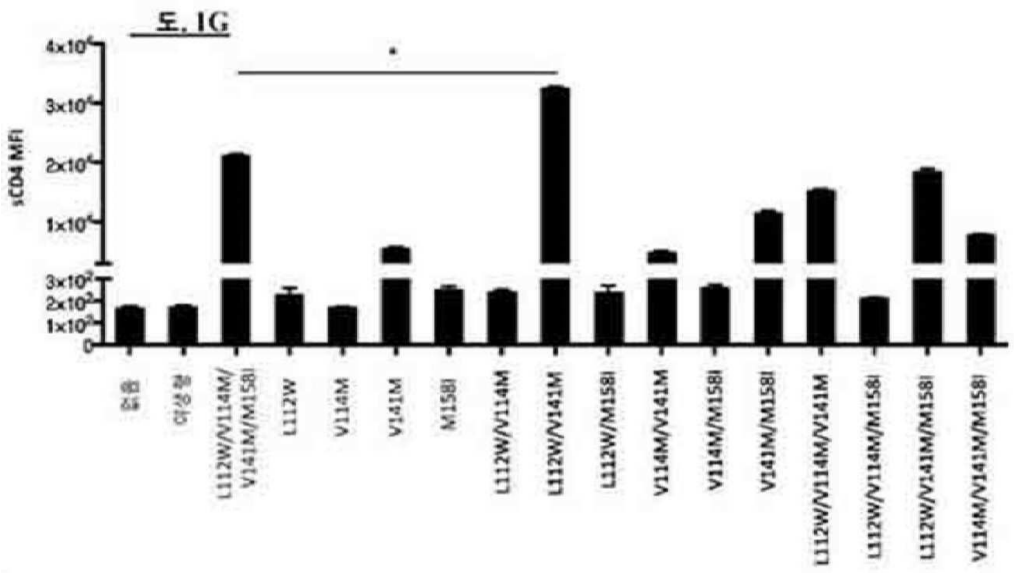
전체 청구항 수 : 총 61 항

(54) 발명의 명칭 **MHC 클래스 II 분자 및 이의 사용 방법**

(57) 요 약

본 발명은 자연 발생 HLA 클래스 II 분자 보다 CD4에 대해 더 높은 친화도를 가지는 HLA 클래스 II 분자에 관한 것이다. 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산, 또는 (iii) (i) 및 (ii) 모두를 가지는 DP 베타 사슬을 포함한다. 본 발명의 특정 측면은 HLA 클래스 II 분자를 인코딩하는 핵산 분자, 이러한 핵산 분자를 포함하는 벡터, 이를 포함하는 세포, 및 이의 사용 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1b



(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 14/70514 (2013.01)
G01N 33/56977 (2013.01)
G01N 33/6878 (2013.01)
G01N 2333/70539 (2013.01)
(72) 발명자
야마시타, 유키
캐나다 온타리오 엠5쥐 1엘7 토론토 유닛 150 콜리지 스트리트 101
라만, 무함메드 아시크
캐나다 온타리오 엠5쥐 1엘7 토론토 유닛 150 콜리지 스트리트 101
구오, 팅시
캐나다 온타리오 엠5쥐 1엘7 토론토 유닛 150 콜리지 스트리트 101

명 세 서

청구범위

청구항 1

DP 베타 사슬을 포함하는 HLA 클래스 II 분자로서, 이때 DP 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 2

DP 베타 사슬을 포함하는 HLA 클래스 II 분자로서, 이때 DP 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 치환 돌연변이를 포함하고, 이때 치환 돌연변이에는 류신 이외의 아미노산이 있는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, DP 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 추가로 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 4

DP 베타 사슬을 포함하는 HLA 클래스 II 분자로서, 이때 DP 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 5

DP 베타 사슬을 포함하는 HLA 클래스 II 분자로서, 이때 DP 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 치환 돌연변이를 포함하고, 이때 치환 돌연변이에는 발린 이외의 아미노산이 있는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 6

청구항 4 또는 5에 있어서, DP 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산을 추가로 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 7

청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 있어서, DP 베타 사슬은 서열 번호: 1, 3, 4 및 5에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 8

청구항 1 내지 3, 6 및 7 중 어느 한 항에 있어서, 류신 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 9

청구항 8에 있어서, 류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로 구성된 군으로부터 선택되는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 10

청구항 1 내지 3 및 6 내지 9 중 어느 한 항에 있어서, 류신 이외의 아미노산은 트립토판인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 11

청구항 3 내지 10 중 어느 한 항에 있어서, 발린 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 12

청구항 11에 있어서, 발린 이외의 아미노산은 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로 구성된 군으로부터 선택되는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 13

청구항 3 내지 12 중 어느 한 항에 있어서, 발린 이외의 아미노산은 메티오닌인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 14

청구항 1 내지 13 중 어느 한 항에 있어서, DP 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 트립토판, 및 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 메티오닌을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 15

청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, DP 베타 사슬은 서열 번호: 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 16

청구항 1 내지 15 중 어느 한 항에 있어서, DP 베타 사슬은 서열 번호: 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 17

청구항 1 내지 16 중 어느 한 항에 있어서, DP 베타 사슬은 DPB1*01, DPB1*02, DPB1*03, DPB1*04, DPB1*05, DPB1*06, DPB1*08, DPB1*09, DPB1*10, DPB1*100, DPB1*101, DPB1*102, DPB1*103, DPB1*104, DPB1*105, DPB1*106, DPB1*107, DPB1*108, DPB1*109, DPB1*11, DPB1*110, DPB1*111, DPB1*112, DPB1*113, DPB1*114, DPB1*115, DPB1*116, DPB1*117, DPB1*118, DPB1*119, DPB1*120, DPB1*121, DPB1*122, DPB1*123, DPB1*124, DPB1*125, DPB1*126, DPB1*127, DPB1*128, DPB1*129, DPB1*13, DPB1*130, DPB1*131, DPB1*132, DPB1*133, DPB1*134, DPB1*135, DPB1*136, DPB1*137, DPB1*138, DPB1*139, DPB1*14, DPB1*140, DPB1*141, DPB1*142, DPB1*143, DPB1*144, DPB1*145, DPB1*146, DPB1*147, DPB1*148, DPB1*149, DPB1*15, DPB1*150, DPB1*151, DPB1*152, DPB1*153, DPB1*154, DPB1*155, DPB1*156, DPB1*157, DPB1*158, DPB1*159, DPB1*16, DPB1*160, DPB1*161, DPB1*162, DPB1*163, DPB1*164, DPB1*165, DPB1*166, DPB1*167, DPB1*168, DPB1*169, DPB1*17, DPB1*170, DPB1*171, DPB1*172, DPB1*173, DPB1*174, DPB1*175, DPB1*176, DPB1*177, DPB1*178, DPB1*179, DPB1*18, DPB1*180, DPB1*181, DPB1*182, DPB1*183, DPB1*184, DPB1*185, DPB1*186, DPB1*187, DPB1*188, DPB1*189, DPB1*19, DPB1*190, DPB1*191, DPB1*192, DPB1*193, DPB1*194, DPB1*195, DPB1*196, DPB1*197, DPB1*198, DPB1*199, DPB1*20, DPB1*200, DPB1*201, DPB1*202, DPB1*203, DPB1*204, DPB1*205, DPB1*206, DPB1*207, DPB1*208, DPB1*209, DPB1*21, DPB1*210, DPB1*211, DPB1*212, DPB1*213, DPB1*214, DPB1*215, DPB1*216, DPB1*217, DPB1*218, DPB1*219, DPB1*22, DPB1*220, DPB1*221, DPB1*222, DPB1*223, DPB1*224, DPB1*225, DPB1*226, DPB1*227, DPB1*228, DPB1*229, DPB1*23, DPB1*230, DPB1*231, DPB1*232, DPB1*233, DPB1*234, DPB1*235, DPB1*236, DPB1*237, DPB1*238, DPB1*239, DPB1*24, DPB1*240, DPB1*241, DPB1*242, DPB1*243, DPB1*244, DPB1*245, DPB1*246, DPB1*247, DPB1*248, DPB1*249, DPB1*25, DPB1*250, DPB1*251, DPB1*252, DPB1*253, DPB1*254, DPB1*255, DPB1*256, DPB1*257, DPB1*258, DPB1*259, DPB1*26, DPB1*260, DPB1*261, DPB1*262, DPB1*263, DPB1*264, DPB1*265, DPB1*266, DPB1*267, DPB1*268, DPB1*269, DPB1*27, DPB1*270, DPB1*271, DPB1*272, DPB1*273, DPB1*274, DPB1*275, DPB1*276, DPB1*277, DPB1*278, DPB1*279, DPB1*28, DPB1*280, DPB1*281, DPB1*282, DPB1*283, DPB1*284, DPB1*285, DPB1*286, DPB1*287, DPB1*288, DPB1*289, DPB1*29, DPB1*290, DPB1*291, DPB1*292, DPB1*293, DPB1*294, DPB1*295, DPB1*296, DPB1*297, DPB1*298, DPB1*299, DPB1*30, DPB1*300, DPB1*301, DPB1*302, DPB1*303, DPB1*304, DPB1*305, DPB1*306, DPB1*307, DPB1*308, DPB1*309, DPB1*31, DPB1*310, DPB1*311, DPB1*312, DPB1*313, DPB1*314, DPB1*315, DPB1*316, DPB1*317, DPB1*318, DPB1*319, DPB1*32, DPB1*320, DPB1*321, DPB1*322, DPB1*323, DPB1*324,

DPB1*325, DPB1*326, DPB1*327, DPB1*328, DPB1*329, DPB1*33, DPB1*330, DPB1*331, DPB1*332, DPB1*333, DPB1*334, DPB1*335, DPB1*336, DPB1*337, DPB1*338, DPB1*339, DPB1*34, DPB1*340, DPB1*341, DPB1*342, DPB1*343, DPB1*344, DPB1*345, DPB1*346, DPB1*347, DPB1*348, DPB1*349, DPB1*35, DPB1*350, DPB1*351, DPB1*352, DPB1*353, DPB1*354, DPB1*355, DPB1*356, DPB1*357, DPB1*358, DPB1*359, DPB1*36, DPB1*360, DPB1*361, DPB1*362, DPB1*363, DPB1*364, DPB1*365, DPB1*366, DPB1*367, DPB1*368, DPB1*369, DPB1*37, DPB1*370, DPB1*371, DPB1*372, DPB1*373, DPB1*374, DPB1*375, DPB1*376, DPB1*377, DPB1*378, DPB1*379, DPB1*38, DPB1*380, DPB1*381, DPB1*382, DPB1*383, DPB1*384, DPB1*385, DPB1*386, DPB1*387, DPB1*388, DPB1*389, DPB1*39, DPB1*390, DPB1*391, DPB1*392, DPB1*393, DPB1*394, DPB1*395, DPB1*396, DPB1*397, DPB1*398, DPB1*399, DPB1*40, DPB1*400, DPB1*401, DPB1*402, DPB1*403, DPB1*404, DPB1*405, DPB1*406, DPB1*407, DPB1*408, DPB1*409, DPB1*41, DPB1*410, DPB1*411, DPB1*412, DPB1*413, DPB1*414, DPB1*415, DPB1*416, DPB1*417, DPB1*418, DPB1*419, DPB1*420, DPB1*421, DPB1*422, DPB1*423, DPB1*424, DPB1*425, DPB1*426, DPB1*427, DPB1*428, DPB1*429, DPB1*430, DPB1*431, DPB1*432, DPB1*433, DPB1*434, DPB1*435, DPB1*436, DPB1*437, DPB1*438, DPB1*439, DPB1*44, DPB1*440, DPB1*441, DPB1*442, DPB1*443, DPB1*444, DPB1*445, DPB1*446, DPB1*447, DPB1*448, DPB1*449, DPB1*45, DPB1*450, DPB1*451, DPB1*452, DPB1*453, DPB1*454, DPB1*455, DPB1*456, DPB1*457, DPB1*458, DPB1*459, DPB1*46, DPB1*460, DPB1*461, DPB1*462, DPB1*463, DPB1*464, DPB1*465, DPB1*466, DPB1*467, DPB1*468, DPB1*469, DPB1*47, DPB1*470, DPB1*471, DPB1*472, DPB1*473, DPB1*474, DPB1*475, DPB1*476, DPB1*477, DPB1*478, DPB1*479, DPB1*48, DPB1*480, DPB1*481, DPB1*482, DPB1*483, DPB1*484, DPB1*485, DPB1*486, DPB1*487, DPB1*488, DPB1*489, DPB1*49, DPB1*490, DPB1*491, DPB1*492, DPB1*493, DPB1*494, DPB1*495, DPB1*496, DPB1*497, DPB1*498, DPB1*499, DPB1*50, DPB1*500, DPB1*501, DPB1*502, DPB1*503, DPB1*504, DPB1*505, DPB1*506, DPB1*507, DPB1*508, DPB1*509, DPB1*51, DPB1*510, DPB1*511, DPB1*512, DPB1*513, DPB1*514, DPB1*515, DPB1*516, DPB1*517, DPB1*518, DPB1*519, DPB1*52, DPB1*520, DPB1*521, DPB1*522, DPB1*523, DPB1*524, DPB1*525, DPB1*526, DPB1*527, DPB1*528, DPB1*529, DPB1*53, DPB1*530, DPB1*531, DPB1*532, DPB1*533, DPB1*534, DPB1*535, DPB1*536, DPB1*537, DPB1*538, DPB1*539, DPB1*54, DPB1*540, DPB1*541, DPB1*542, DPB1*543, DPB1*544, DPB1*545, DPB1*546, DPB1*547, DPB1*548, DPB1*549, DPB1*55, DPB1*550, DPB1*551, DPB1*552, DPB1*553, DPB1*554, DPB1*555, DPB1*556, DPB1*557, DPB1*558, DPB1*559, DPB1*56, DPB1*560, DPB1*561, DPB1*562, DPB1*563, DPB1*564, DPB1*565, DPB1*566, DPB1*567, DPB1*568, DPB1*569, DPB1*57, DPB1*570, DPB1*571, DPB1*572, DPB1*573, DPB1*574, DPB1*575, DPB1*576, DPB1*577, DPB1*578, DPB1*579, DPB1*58, DPB1*580, DPB1*581, DPB1*582, DPB1*583, DPB1*584, DPB1*585, DPB1*586, DPB1*587, DPB1*588, DPB1*589, DPB1*59, DPB1*590, DPB1*591, DPB1*592, DPB1*593, DPB1*594, DPB1*595, DPB1*596, DPB1*597, DPB1*598, DPB1*599, DPB1*60, DPB1*600, DPB1*601, DPB1*602, DPB1*603, DPB1*604, DPB1*605, DPB1*606, DPB1*607, DPB1*608, DPB1*609, DPB1*61, DPB1*610, DPB1*611, DPB1*612, DPB1*613, DPB1*614, DPB1*615, DPB1*616, DPB1*617, DPB1*618, DPB1*619, DPB1*62, DPB1*620, DPB1*621, DPB1*622, DPB1*623, DPB1*624, DPB1*625, DPB1*626, DPB1*627, DPB1*628, DPB1*629, DPB1*63, DPB1*630, DPB1*631, DPB1*632, DPB1*633, DPB1*634, DPB1*635, DPB1*636, DPB1*637, DPB1*638, DPB1*639, DPB1*64, DPB1*640, DPB1*641, DPB1*642, DPB1*643, DPB1*644, DPB1*645, DPB1*646, DPB1*647, DPB1*648, DPB1*649, DPB1*65, DPB1*650, DPB1*651, DPB1*652, DPB1*653, DPB1*654, DPB1*655, DPB1*656, DPB1*657, DPB1*658, DPB1*659, DPB1*66, DPB1*660, DPB1*661, DPB1*662, DPB1*663, DPB1*664, DPB1*665, DPB1*666, DPB1*667, DPB1*668, DPB1*669, DPB1*67, DPB1*670, DPB1*671, DPB1*672, DPB1*673, DPB1*674, DPB1*675, DPB1*676, DPB1*677, DPB1*678, DPB1*679, DPB1*68, DPB1*680, DPB1*681, DPB1*682, DPB1*683, DPB1*684, DPB1*685, DPB1*686, DPB1*687, DPB1*688, DPB1*689, DPB1*69, DPB1*690, DPB1*691, DPB1*692, DPB1*693, DPB1*694, DPB1*695, DPB1*696, DPB1*697, DPB1*698, DPB1*699, DPB1*70, DPB1*700, DPB1*701, DPB1*702, DPB1*703, DPB1*704, DPB1*705, DPB1*706, DPB1*707, DPB1*708, DPB1*709, DPB1*71, DPB1*710, DPB1*711, DPB1*712, DPB1*713, DPB1*714, DPB1*715, DPB1*716, DPB1*717, DPB1*718, DPB1*719, DPB1*72, DPB1*720, DPB1*721, DPB1*722, DPB1*723, DPB1*724, DPB1*725, DPB1*726, DPB1*727, DPB1*728, DPB1*729, DPB1*73, DPB1*730, DPB1*731, DPB1*732, DPB1*733, DPB1*734, DPB1*735, DPB1*736, DPB1*737, DPB1*738, DPB1*739, DPB1*74, DPB1*740, DPB1*741, DPB1*742, DPB1*743, DPB1*744, DPB1*745, DPB1*746, DPB1*747, DPB1*748, DPB1*749, DPB1*75, DPB1*750, DPB1*751, DPB1*752, DPB1*753, DPB1*754, DPB1*755, DPB1*756, DPB1*757, DPB1*758, DPB1*759, DPB1*76, DPB1*760, DPB1*761, DPB1*762, DPB1*763, DPB1*764, DPB1*765, DPB1*766, DPB1*767, DPB1*768, DPB1*769, DPB1*77, DPB1*770, DPB1*771, DPB1*772, DPB1*773, DPB1*774, DPB1*775, DPB1*776, DPB1*777, DPB1*778, DPB1*779, DPB1*78, DPB1*780, DPB1*781, DPB1*782, DPB1*783, DPB1*784, DPB1*785, DPB1*786, DPB1*787, DPB1*788, DPB1*789, DPB1*79,

DPB1*790, DPB1*791, DPB1*792, DPB1*794, DPB1*795, DPB1*796, DPB1*797, DPB1*798, DPB1*799, DPB1*80, DPB1*800, DPB1*801, DPB1*802, DPB1*803, DPB1*804, DPB1*805, DPB1*806, DPB1*807, DPB1*808, DPB1*809, DPB1*81, DPB1*810, DPB1*811, DPB1*812, DPB1*813, DPB1*814, DPB1*815, DPB1*816, DPB1*817, DPB1*818, DPB1*819, DPB1*82, DPB1*820, DPB1*821, DPB1*822, DPB1*823, DPB1*824, DPB1*825, DPB1*826, DPB1*827, DPB1*828, DPB1*829, DPB1*83, DPB1*830, DPB1*831, DPB1*832, DPB1*833, DPB1*834, DPB1*835, DPB1*836, DPB1*837, DPB1*838, DPB1*839, DPB1*84, DPB1*840, DPB1*841, DPB1*842, DPB1*843, DPB1*844, DPB1*845, DPB1*846, DPB1*847, DPB1*848, DPB1*849, DPB1*85, DPB1*850, DPB1*851, DPB1*852, DPB1*853, DPB1*854, DPB1*855, DPB1*856, DPB1*857, DPB1*858, DPB1*859, DPB1*86, DPB1*860, DPB1*861, DPB1*862, DPB1*863, DPB1*864, DPB1*865, DPB1*866, DPB1*867, DPB1*868, DPB1*869, DPB1*87, DPB1*870, DPB1*871, DPB1*872, DPB1*873, DPB1*874, DPB1*875, DPB1*876, DPB1*877, DPB1*878, DPB1*879, DPB1*88, DPB1*880, DPB1*881, DPB1*882, DPB1*883, DPB1*884, DPB1*885, DPB1*886, DPB1*887, DPB1*888, DPB1*889, DPB1*89, DPB1*890, DPB1*891, DPB1*892, DPB1*893, DPB1*894, DPB1*895, DPB1*896, DPB1*897, DPB1*898, DPB1*899, DPB1*90, DPB1*900, DPB1*901, DPB1*902, DPB1*903, DPB1*904, DPB1*905, DPB1*906, DPB1*907, DPB1*908, DPB1*909, DPB1*91, DPB1*910, DPB1*911, DPB1*912, DPB1*913, DPB1*914, DPB1*915, DPB1*916, DPB1*917, DPB1*918, DPB1*919, DPB1*92, DPB1*920, DPB1*921, DPB1*922, DPB1*923, DPB1*924, DPB1*925, DPB1*926, DPB1*927, DPB1*928, DPB1*929, DPB1*93, DPB1*930, DPB1*931, DPB1*932, DPB1*933, DPB1*934, DPB1*935, DPB1*936, DPB1*937, DPB1*938, DPB1*939, DPB1*94, DPB1*940, DPB1*941, DPB1*942, DPB1*943, DPB1*944, DPB1*945, DPB1*946, DPB1*947, DPB1*948, DPB1*949, DPB1*95, DPB1*950, DPB1*951, DPB1*952, DPB1*953, DPB1*954, DPB1*955, DPB1*956, DPB1*957, DPB1*958, DPB1*959, DPB1*96, DPB1*960, DPB1*961, DPB1*962, DPB1*963, DPB1*964, DPB1*965, DPB1*97, DPB1*98, 및 DPB1*99에서 선택되는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 18

청구항 1 내지 17 중 어느 한 항에 있어서, DP 베타 사슬은 서열 번호: 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 19

청구항 1 내지 18 중 어느 한 항에 있어서, DP 알파 사슬을 추가로 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 20

청구항 19에 있어서, DP 알파 사슬은 DPA1*01:03:01:01, DPA1*01:03:01:02, DPA1*01:03:01:03, DPA1*01:03:01:04, DPA1*01:03:01:05, DPA1*01:03:01:06, DPA1*01:03:01:07, DPA1*01:03:01:08, DPA1*01:03:01:09, DPA1*01:03:01:10, DPA1*01:03:01:11, DPA1*01:03:01:12, DPA1*01:03:01:13, DPA1*01:03:01:14, DPA1*01:03:01:15, DPA1*01:03:01:16, DPA1*01:03:01:17, DPA1*01:03:01:18Q, DPA1*01:03:01:19, DPA1*01:03:01:20, DPA1*01:03:01:21, DPA1*01:03:01:22, DPA1*01:03:01:23, DPA1*01:03:02, DPA1*01:03:03, DPA1*01:03:04, DPA1*01:03:05, DPA1*01:03:06, DPA1*01:03:07, DPA1*01:03:08, DPA1*01:03:09, DPA1*01:04, DPA1*01:05, DPA1*01:06:01, DPA1*01:06:02, DPA1*01:07, DPA1*01:08, DPA1*01:09, DPA1*01:10, DPA1*01:11, DPA1*01:12, DPA1*01:13, DPA1*01:14, DPA1*01:15, DPA1*01:16, DPA1*01:17, DPA1*01:18, DPA1*01:19, DPA1*02:01:01:01, DPA1*02:01:01:02, DPA1*02:01:01:03, DPA1*02:01:01:04, DPA1*02:01:01:05, DPA1*02:01:01:06, DPA1*02:01:01:07, DPA1*02:01:01:08, DPA1*02:01:01:09, DPA1*02:01:01:10, DPA1*02:01:01:11, DPA1*02:01:02:01, DPA1*02:01:02:02, DPA1*02:01:03, DPA1*02:01:04, DPA1*02:01:05, DPA1*02:01:06, DPA1*02:01:07, DPA1*02:01:08:01, DPA1*02:01:08:02, DPA1*02:02:02:01, DPA1*02:02:02:02, DPA1*02:02:02:03, DPA1*02:02:02:04, DPA1*02:02:02:05, DPA1*02:02:03, DPA1*02:02:04, DPA1*02:02:05, DPA1*02:02:06, DPA1*02:03, DPA1*02:04, DPA1*02:05, DPA1*02:06, DPA1*02:07:01:01, DPA1*02:07:01:02, DPA1*02:07:01:03, DPA1*02:08, DPA1*02:09, DPA1*02:10, DPA1*02:11, DPA1*02:12, DPA1*02:13N, DPA1*02:14, DPA1*02:15, DPA1*02:16, DPA1*03:01:01:01, DPA1*03:01:01:02, DPA1*03:01:01:03, DPA1*03:01:01:04, DPA1*03:01:01:05, DPA1*03:01:02, DPA1*03:02, DPA1*03:03, DPA1*03:04, DPA1*04:01:01:01, DPA1*04:01:01:02, 및 DPA1*04:01:01:03, DPA1*04:02로부터 선택되는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 21

청구항 19 또는 20에 있어서, DP 알파 사슬은 서열 번호: 6 또는 8에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 22

청구항 21에 있어서, DP 알파 사슬은 서열 번호: 6 또는 8에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 23

청구항 1 내지 22 중 어느 한 항에 있어서, DP1, DP2, DP3, DP4, DP5, DP6, DP8, 또는 DP9 대립유전자인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 24

청구항 1 내지 23 중 어느 한 항에 있어서, DP 베타 사슬은 참조 HLA 클래스 II 분자에 비해 CD4 단백질에 대해 증가된 친화도를 가지며, 이때 참조 HLA 클래스 II 분자는 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 류신 및/또는 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 발린을 포함하는 DP 베타 사슬을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 25

청구항 24에 있어서, 증가된 친화도는 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 적어도 약 10배, 적어도 약 15배, 적어도 약 20배, 적어도 약 25배, 적어도 약 30배, 적어도 약 35배, 적어도 약 40배, 적어도 약 45배, 적어도 약 50배, 적어도 약 75배, 적어도 약 100배, 적어도 약 200배, 적어도 약 300배, 적어도 약 400배, 적어도 약 500배, 또는 적어도 약 1000인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 26

청구항 1 내지 25 중 어느 한 항에 있어서, DP 베타 사슬은 세포의 막에 결합되는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 27

청구항 1 내지 25 중 어느 한 항에 있어서, DP 베타 사슬은 세포의 막에 결합되지 않는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 28

청구항 1 내지 25 중 어느 한 항에 있어서, DP 베타 사슬은 전장 DP 알파 사슬의 세포외 도메인을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 29

청구항 28에 있어서, DP 베타 사슬은 전장 DP 베타 사슬의 막횡단 도메인을 포함하지 않는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 30

청구항 19 내지 29 중 어느 한 항에 있어서, DP 알파 사슬은 세포의 막에 결합되는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 31

청구항 19 내지 29 중 어느 한 항에 있어서, DP 알파 사슬은 세포의 막에 결합되지 않는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 32

청구항 19 내지 29 중 어느 한 항에 있어서, DP 알파 사슬은 전장 DP 알파 사슬의 세포외 도메인을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 33

청구항 32에 있어서, DP 알파 사슬은 전장 DP 알파 사슬의 막횡단 도메인을 포함하지 않는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 34

청구항 27 내지 33 중 어느 한 항에 있어서, DP 베타 사슬은 불활성 입자에 연결되거나 이와 결합되는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 35

청구항 34에 있어서, 불활성 입자는 비드인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 36

청구항 35에 있어서, 불활성 입자는 나노입자인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 37

청구항 36에 있어서, 나노입자는 페길화된 산화철, 키토산, 덱스트란, 젤라틴, 알기네이트, 리포솜, 전분, 분지형 중합체, 탄소계 담체, 폴리락트산, 폴리(시아노)아크릴레이트, 폴리에틸렌이민, 블록 공중합체, 폴리카프로락톤, SPIONS, USPIONS, Cd/Zn-셀레나이드 또는 실리카 나노입자로부터 선택되는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 38

청구항 36 또는 37에 있어서, 나노입자는 페길화 산화철 나노입자인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 39

청구항 1 내지 38 중 어느 한 항에 있어서, DP 베타 사슬은 신호 펩티드를 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 40

청구항 19 내지 39 중 어느 한 항에 있어서, DP 알파 사슬은 신호 펩티드를 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 41

청구항 39 또는 40에 있어서, 신호 펩티드는 서열 번호: 9에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 42

청구항 1 내지 41 중 어느 한 항의 DP 베타 사슬을 인코딩하는 핵산 분자.

청구항 43

청구항 42에 있어서, 청구항 19 내지 41 중 어느 한 항의 DP 알파 사슬을 추가로 인코딩하는, 핵산 분자.

청구항 44

청구항 42 또는 43에 있어서, 서열 번호: 2에 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 가지는 뉴클레오티드 서열을 포함하는, 핵산 분자.

청구항 45

청구항 42 내지 44 중 어느 한 항의 핵산 분자를 포함하는 벡터.

청구항 46

청구항 1 내지 41 중 어느 한 항의 HLA 클래스 II 분자, 청구항 42 내지 44 중 어느 한 항의 핵산 분자, 또는

청구항 45의 벡터를 포함하는 세포.

청구항 47

청구항 46에 있어서, 세포는 포유동물 세포 또는 곤충 세포인, 세포.

청구항 48

청구항 46 또는 47에 있어서, K562 세포, T2, HEK293, HEK293T, A375, SK-MEL-28, Me275, COS, 섬유아세포, 종양 세포, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는, 세포.

청구항 49

청구항 46 내지 48 중 어느 한 항에 있어서, 세포는 내인성 MHC 클래스 II DP 베타 사슬 발현이 결여되어 있는, 세포.

청구항 50

청구항 46 내지 49 중 어느 한 항에 있어서, 세포는 내인성 MHC 클래스 II DP 알파 사슬 발현이 결여되어 있는, 세포.

청구항 51

MHC 클래스 II 복합체의 에피토프에 결합할 수 있는 T 세포 수용체를 식별하는 방법으로서, 이 방법은 청구항 46 내지 50 중 어느 한 항의 세포를 상기 에피토프를 포함하는 하나 이상의 펩티드로 펄스화하는 단계, 및 하나 이상의 $CD4^+$ T 세포를 APC로 자극하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 52

청구항 1 내지 41 중 어느 한 항의 MHC 클래스 II 분자를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체의 질병 또는 병태의 치료 방법.

청구항 53

청구항 52에 있어서, 질병 또는 병태는 암 또는 감염인, 방법.

청구항 54

청구항 53에 있어서, 암은 흑색종, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 자궁암, 난소암, 직장암, 위암, 자궁암, 폐암, 호지킨병, 비 -호지킨 림프종(NHL), 식도암, 소장암, 요도암, 만성 또는 급성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병(ALL)(비 T 세포 ALL 포함), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 방광암, 신장암 또는 요관암, 신우암종, 신경교종, 편평세포암, 및 상기 암들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 55

청구항 53 또는 54에 있어서, 암은 재발성 또는 불응성인, 방법.

청구항 56

청구항 53 내지 55 중 어느 한 항에 있어서, 암은 국소 진행성인, 방법.

청구항 57

청구항 53 내지 56 중 어느 한 항에 있어서, 암은 진행성인, 방법.

청구항 58

청구항 53 내지 57 중 어느 한 항에 있어서, 암은 전이성인, 방법.

청구항 59

청구항 1 내지 41 중 어느 한 항에 있어서, 약 10 μM 미만의 K_D로 CD4에 결합하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 60

청구항 1 내지 41 중 어느 한 항에 있어서, 약 8.9 μM 이하의 K_D로 CD4에 결합하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 61

청구항 1 내지 41, 59, 및 60 중 어느 한 항의 HLA 클래스 II 분자 및 펩티드를 포함하는 복합체로서, 이때 상기 펩티드는 서열 번호: 32-237로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 복합체.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 이 PCT 출원은 2019년 7월 30일에 출원된 미국 가출원 번호 62/880,496 및 2020년 5월 22일에 출원된 미국 가출원 번호 63/029,111의 우선권을 주장하며, 이들 각각은 그 전체가 여기에 참조로 포함된다.

[0003] EFS-Web을 통하여 전자적으로 제출된 서열 목록에 대한 설명

[0004] 전자적으로 제출되는 서열 목록 (파일명: 4285.010PC02_SL_ST25.txt, 크기:144,830 바이트; 및 생성일자: 2020년 7월 28일)의 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0005] 발명의 분야

[0006] 본 발명은 CD4에 대해 증가된 친화도를 가지는 주조직 적합성 복합체(MHC) 클래스 II 분자 및 이의 용도를 제공한다.

배 경 기 술

[0007] 발명의 배경

[0008] 면역요법은 암을 비롯한 다양한 질병과의 전쟁에서 중요한 도구로 부상했다. T 세포 요법은 면역요법 개발의 최전선에 있으며 항종양 T 세포의 입양 전달은 암 환자에서 임상 반응을 유도하는 것으로 나타났다.

[0009] 종양 세포에 의해 발현되는 표적 에피토프에 특이적인 T 세포 수용체 (TCRs)의 T 세포 발현을 사용하는 유도된 T 세포 요법은 유망한 T 세포 요법의 형태이다. 항원 제시 세포는 표면에 주조직 적합성 복합체(MHC)와 관련된 펩티드 단편을 표시하여 면역 반응을 유도한다. 클래스 II를 통한 내인성 펩티드의 제시 개선은 암 환자의 생존 개선과 상관관계가 있음이 밝혀진 바 있다. 그러나, MHC 클래스 II 제시된 펩티드를 특이적으로 표적화할 수 있는 신규 TCR의 개발은 T 세포에 의해 발현되는 CD4에 대한 MHC 클래스 II 단백질의 낮은 친화도로 인해 방해를 받는다.

[0010] 본 발명은 CD4에 대해 증가된 친화도를 갖는 MHC 클래스 II 단백질 및 신규 MHC 클래스 II-특이적 TCR의 확인 및 개발을 위해 이를 사용하는 방법을 제공한다.

발명의 내용

[0011] 발명의 요약

[0012] 본 발명의 특정 측면들은, DP 베타 사슬을 포함하는 HLA 클래스 II 분자에 관한 것으로, 이때 DP 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산을 포함한다.

[0013] 본 발명의 특정 측면들은, DP 베타 사슬을 포함하는 HLA 클래스 II 분자에 관한 것으로, 이때 DP 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 치환 돌연변이를 포함하고, 이때 치환 돌연변이에는 류신 이외의 아미노산이 있다.

[0014] 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산

을 추가로 포함한다.

[0015] 본 발명의 특정 측면들은, DP 베타 사슬을 포함하는 HLA 클래스 II 분자에 관한 것으로, 이때 DP 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함한다.

[0016] 본 발명의 특정 측면들은, DP 베타 사슬을 포함하는 HLA 클래스 II 분자에 관한 것으로, 이때 DP 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 치환 돌연변이를 포함하고, 이때 치환 돌연변이에는 발린 이외의 아미노산이 있다.

[0017] 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산을 추가로 포함한다.

[0018] 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 서열 번호: 1, 3, 4 및 5에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0019] 일부 측면에서, 류신 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함한다.

[0020] 일부 측면에서, 류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0021] 일부 측면들에서, 류신 이외의 아미노산은 트립토판이다.

[0022] 일부 측면에서, 발린 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함한다. 일부 측면에서, 발린 이외의 아미노산은 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 측면들에서, 발린 이외의 아미노산은 메티오닌이다.

[0023] 일부 측면에서, DP 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 트립토판, 및 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 메티오닌을 포함한다.

[0024] 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 서열 번호: 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 서열 번호: 4에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0025] 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 DPB1*01, DPB1*02, DPB1*03, DPB1*04, DPB1*05, DPB1*06, DPB1*08, DPB1*09, DPB1*10, DPB1*100, DPB1*101, DPB1*102, DPB1*103, DPB1*104, DPB1*105, DPB1*106, DPB1*107, DPB1*108, DPB1*109, DPB1*11, DPB1*110, DPB1*111, DPB1*112, DPB1*113, DPB1*114, DPB1*115, DPB1*116, DPB1*117, DPB1*118, DPB1*119, DPB1*120, DPB1*121, DPB1*122, DPB1*123, DPB1*124, DPB1*125, DPB1*126, DPB1*127, DPB1*128, DPB1*129, DPB1*13, DPB1*130, DPB1*131, DPB1*132, DPB1*133, DPB1*134, DPB1*135, DPB1*136, DPB1*137, DPB1*138, DPB1*139, DPB1*14, DPB1*140, DPB1*141, DPB1*142, DPB1*143, DPB1*144, DPB1*145, DPB1*146, DPB1*147, DPB1*148, DPB1*149, DPB1*15, DPB1*150, DPB1*151, DPB1*152, DPB1*153, DPB1*154, DPB1*155, DPB1*156, DPB1*157, DPB1*158, DPB1*159, DPB1*16, DPB1*160, DPB1*161, DPB1*162, DPB1*163, DPB1*164, DPB1*165, DPB1*166, DPB1*167, DPB1*168, DPB1*169, DPB1*17, DPB1*170, DPB1*171, DPB1*172, DPB1*173, DPB1*174, DPB1*175, DPB1*176, DPB1*177, DPB1*178, DPB1*179, DPB1*18, DPB1*180, DPB1*181, DPB1*182, DPB1*183, DPB1*184, DPB1*185, DPB1*186, DPB1*187, DPB1*188, DPB1*189, DPB1*19, DPB1*190, DPB1*191, DPB1*192, DPB1*193, DPB1*194, DPB1*195, DPB1*196, DPB1*197, DPB1*198, DPB1*199, DPB1*20, DPB1*200, DPB1*201, DPB1*202, DPB1*203, DPB1*204, DPB1*205, DPB1*206, DPB1*207, DPB1*208, DPB1*209, DPB1*21, DPB1*210, DPB1*211, DPB1*212, DPB1*213, DPB1*214, DPB1*215, DPB1*216, DPB1*217, DPB1*218, DPB1*219, DPB1*22, DPB1*220, DPB1*221, DPB1*222, DPB1*223, DPB1*224, DPB1*225, DPB1*226, DPB1*227, DPB1*228, DPB1*229, DPB1*23, DPB1*230, DPB1*231, DPB1*232, DPB1*233, DPB1*234, DPB1*235, DPB1*236, DPB1*237, DPB1*238, DPB1*239, DPB1*24, DPB1*240, DPB1*241, DPB1*242, DPB1*243, DPB1*244, DPB1*245, DPB1*246, DPB1*247, DPB1*248, DPB1*249, DPB1*25, DPB1*250, DPB1*251, DPB1*252, DPB1*253, DPB1*254, DPB1*255, DPB1*256, DPB1*257, DPB1*258, DPB1*259, DPB1*26, DPB1*260, DPB1*261, DPB1*262, DPB1*263, DPB1*264, DPB1*265, DPB1*266, DPB1*267, DPB1*268, DPB1*269, DPB1*27, DPB1*270, DPB1*271, DPB1*272, DPB1*273, DPB1*274, DPB1*275, DPB1*276, DPB1*277, DPB1*278, DPB1*279, DPB1*28, DPB1*280, DPB1*281, DPB1*282, DPB1*283, DPB1*284, DPB1*285, DPB1*286, DPB1*287, DPB1*288, DPB1*289, DPB1*29, DPB1*290, DPB1*291, DPB1*292, DPB1*293, DPB1*294, DPB1*295, DPB1*296, DPB1*297, DPB1*298, DPB1*299, DPB1*30, DPB1*300, DPB1*301, DPB1*302, DPB1*303, DPB1*304, DPB1*305, DPB1*306, DPB1*307, DPB1*308, DPB1*309,

DPB1*31, DPB1*310, DPB1*311, DPB1*312, DPB1*313, DPB1*314, DPB1*315, DPB1*316, DPB1*317, DPB1*318, DPB1*319, DPB1*32, DPB1*320, DPB1*321, DPB1*322, DPB1*323, DPB1*324, DPB1*325, DPB1*326, DPB1*327, DPB1*328, DPB1*329, DPB1*33, DPB1*330, DPB1*331, DPB1*332, DPB1*333, DPB1*334, DPB1*335, DPB1*336, DPB1*337, DPB1*338, DPB1*339, DPB1*34, DPB1*340, DPB1*341, DPB1*342, DPB1*343, DPB1*344, DPB1*345, DPB1*346, DPB1*347, DPB1*348, DPB1*349, DPB1*35, DPB1*350, DPB1*351, DPB1*352, DPB1*353, DPB1*354, DPB1*355, DPB1*356, DPB1*357, DPB1*358, DPB1*359, DPB1*36, DPB1*360, DPB1*361, DPB1*362, DPB1*363, DPB1*364, DPB1*365, DPB1*366, DPB1*367, DPB1*368, DPB1*369, DPB1*37, DPB1*370, DPB1*371, DPB1*372, DPB1*373, DPB1*374, DPB1*375, DPB1*376, DPB1*377, DPB1*378, DPB1*379, DPB1*38, DPB1*380, DPB1*381, DPB1*382, DPB1*383, DPB1*384, DPB1*385, DPB1*386, DPB1*387, DPB1*388, DPB1*389, DPB1*39, DPB1*390, DPB1*391, DPB1*392, DPB1*393, DPB1*394, DPB1*395, DPB1*396, DPB1*397, DPB1*398, DPB1*399, DPB1*40, DPB1*400, DPB1*401, DPB1*402, DPB1*403, DPB1*404, DPB1*405, DPB1*406, DPB1*407, DPB1*408, DPB1*409, DPB1*41, DPB1*410, DPB1*411, DPB1*412, DPB1*413, DPB1*414, DPB1*415, DPB1*416, DPB1*417, DPB1*418, DPB1*419, DPB1*420, DPB1*421, DPB1*422, DPB1*423, DPB1*424, DPB1*425, DPB1*426, DPB1*427, DPB1*428, DPB1*429, DPB1*430, DPB1*431, DPB1*432, DPB1*433, DPB1*434, DPB1*435, DPB1*436, DPB1*437, DPB1*438, DPB1*439, DPB1*44, DPB1*440, DPB1*441, DPB1*442, DPB1*443, DPB1*444, DPB1*445, DPB1*446, DPB1*447, DPB1*448, DPB1*449, DPB1*45, DPB1*450, DPB1*451, DPB1*452, DPB1*453, DPB1*454, DPB1*455, DPB1*456, DPB1*457, DPB1*458, DPB1*459, DPB1*46, DPB1*460, DPB1*461, DPB1*462, DPB1*463, DPB1*464, DPB1*465, DPB1*466, DPB1*467, DPB1*468, DPB1*469, DPB1*47, DPB1*470, DPB1*471, DPB1*472, DPB1*473, DPB1*474, DPB1*475, DPB1*476, DPB1*477, DPB1*478, DPB1*479, DPB1*48, DPB1*480, DPB1*481, DPB1*482, DPB1*483, DPB1*484, DPB1*485, DPB1*486, DPB1*487, DPB1*488, DPB1*489, DPB1*49, DPB1*490, DPB1*491, DPB1*492, DPB1*493, DPB1*494, DPB1*495, DPB1*496, DPB1*497, DPB1*498, DPB1*499, DPB1*50, DPB1*500, DPB1*501, DPB1*502, DPB1*503, DPB1*504, DPB1*505, DPB1*506, DPB1*507, DPB1*508, DPB1*509, DPB1*51, DPB1*510, DPB1*511, DPB1*512, DPB1*513, DPB1*514, DPB1*515, DPB1*516, DPB1*517, DPB1*518, DPB1*519, DPB1*52, DPB1*520, DPB1*521, DPB1*522, DPB1*523, DPB1*524, DPB1*525, DPB1*526, DPB1*527, DPB1*528, DPB1*529, DPB1*53, DPB1*530, DPB1*531, DPB1*532, DPB1*533, DPB1*534, DPB1*535, DPB1*536, DPB1*537, DPB1*538, DPB1*539, DPB1*54, DPB1*540, DPB1*541, DPB1*542, DPB1*543, DPB1*544, DPB1*545, DPB1*546, DPB1*547, DPB1*548, DPB1*549, DPB1*55, DPB1*550, DPB1*551, DPB1*552, DPB1*553, DPB1*554, DPB1*555, DPB1*556, DPB1*557, DPB1*558, DPB1*559, DPB1*56, DPB1*560, DPB1*561, DPB1*562, DPB1*563, DPB1*564, DPB1*565, DPB1*566, DPB1*567, DPB1*568, DPB1*569, DPB1*57, DPB1*570, DPB1*571, DPB1*572, DPB1*573, DPB1*574, DPB1*575, DPB1*576, DPB1*577, DPB1*578, DPB1*579, DPB1*58, DPB1*580, DPB1*581, DPB1*582, DPB1*583, DPB1*584, DPB1*585, DPB1*586, DPB1*587, DPB1*588, DPB1*589, DPB1*59, DPB1*590, DPB1*591, DPB1*592, DPB1*593, DPB1*594, DPB1*595, DPB1*596, DPB1*597, DPB1*598, DPB1*599, DPB1*60, DPB1*600, DPB1*601, DPB1*602, DPB1*603, DPB1*604, DPB1*605, DPB1*606, DPB1*607, DPB1*608, DPB1*609, DPB1*61, DPB1*610, DPB1*611, DPB1*612, DPB1*613, DPB1*614, DPB1*615, DPB1*616, DPB1*617, DPB1*618, DPB1*619, DPB1*62, DPB1*620, DPB1*621, DPB1*622, DPB1*623, DPB1*624, DPB1*625, DPB1*626, DPB1*627, DPB1*628, DPB1*629, DPB1*63, DPB1*630, DPB1*631, DPB1*632, DPB1*633, DPB1*634, DPB1*635, DPB1*636, DPB1*637, DPB1*638, DPB1*639, DPB1*64, DPB1*640, DPB1*641, DPB1*642, DPB1*643, DPB1*644, DPB1*645, DPB1*646, DPB1*647, DPB1*648, DPB1*649, DPB1*65, DPB1*650, DPB1*651, DPB1*652, DPB1*653, DPB1*654, DPB1*655, DPB1*656, DPB1*657, DPB1*658, DPB1*659, DPB1*66, DPB1*660, DPB1*661, DPB1*662, DPB1*663, DPB1*664, DPB1*665, DPB1*666, DPB1*667, DPB1*668, DPB1*669, DPB1*67, DPB1*670, DPB1*671, DPB1*672, DPB1*673, DPB1*674, DPB1*675, DPB1*676, DPB1*677, DPB1*678, DPB1*679, DPB1*68, DPB1*680, DPB1*681, DPB1*682, DPB1*683, DPB1*684, DPB1*685, DPB1*686, DPB1*687, DPB1*688, DPB1*689, DPB1*69, DPB1*690, DPB1*691, DPB1*692, DPB1*693, DPB1*694, DPB1*695, DPB1*696, DPB1*697, DPB1*698, DPB1*699, DPB1*70, DPB1*700, DPB1*701, DPB1*702, DPB1*703, DPB1*704, DPB1*705, DPB1*706, DPB1*707, DPB1*708, DPB1*709, DPB1*71, DPB1*710, DPB1*711, DPB1*712, DPB1*713, DPB1*714, DPB1*715, DPB1*716, DPB1*717, DPB1*718, DPB1*719, DPB1*72, DPB1*720, DPB1*721, DPB1*722, DPB1*723, DPB1*724, DPB1*725, DPB1*726, DPB1*727, DPB1*728, DPB1*729, DPB1*73, DPB1*730, DPB1*731, DPB1*732, DPB1*733, DPB1*734, DPB1*735, DPB1*736, DPB1*737, DPB1*738, DPB1*739, DPB1*74, DPB1*740, DPB1*741, DPB1*742, DPB1*743, DPB1*744, DPB1*745, DPB1*746, DPB1*747, DPB1*748, DPB1*749, DPB1*75, DPB1*750, DPB1*751, DPB1*752, DPB1*753, DPB1*754, DPB1*755, DPB1*756, DPB1*757, DPB1*758, DPB1*759, DPB1*76, DPB1*760, DPB1*761, DPB1*762, DPB1*763, DPB1*764, DPB1*765, DPB1*766, DPB1*767, DPB1*768, DPB1*769, DPB1*77, DPB1*770, DPB1*771, DPB1*772, DPB1*773, DPB1*774,

DPB1*775, DPB1*776, DPB1*777, DPB1*778, DPB1*779, DPB1*78, DPB1*780, DPB1*781, DPB1*782, DPB1*783, DPB1*784, DPB1*785, DPB1*786, DPB1*787, DPB1*788, DPB1*789, DPB1*79, DPB1*790, DPB1*791, DPB1*792, DPB1*794, DPB1*795, DPB1*796, DPB1*797, DPB1*798, DPB1*799, DPB1*80, DPB1*800, DPB1*801, DPB1*802, DPB1*803, DPB1*804, DPB1*805, DPB1*806, DPB1*807, DPB1*808, DPB1*809, DPB1*81, DPB1*810, DPB1*811, DPB1*812, DPB1*813, DPB1*814, DPB1*815, DPB1*816, DPB1*817, DPB1*818, DPB1*819, DPB1*82, DPB1*820, DPB1*821, DPB1*822, DPB1*823, DPB1*824, DPB1*825, DPB1*826, DPB1*827, DPB1*828, DPB1*829, DPB1*83, DPB1*830, DPB1*831, DPB1*832, DPB1*833, DPB1*834, DPB1*835, DPB1*836, DPB1*837, DPB1*838, DPB1*839, DPB1*84, DPB1*840, DPB1*841, DPB1*842, DPB1*843, DPB1*844, DPB1*845, DPB1*846, DPB1*847, DPB1*848, DPB1*849, DPB1*85, DPB1*850, DPB1*851, DPB1*852, DPB1*853, DPB1*854, DPB1*855, DPB1*856, DPB1*857, DPB1*858, DPB1*859, DPB1*86, DPB1*860, DPB1*861, DPB1*862, DPB1*863, DPB1*864, DPB1*865, DPB1*866, DPB1*867, DPB1*868, DPB1*869, DPB1*87, DPB1*870, DPB1*871, DPB1*872, DPB1*873, DPB1*874, DPB1*875, DPB1*876, DPB1*877, DPB1*878, DPB1*879, DPB1*88, DPB1*880, DPB1*881, DPB1*882, DPB1*883, DPB1*884, DPB1*885, DPB1*886, DPB1*887, DPB1*888, DPB1*889, DPB1*89, DPB1*890, DPB1*891, DPB1*892, DPB1*893, DPB1*894, DPB1*895, DPB1*896, DPB1*897, DPB1*898, DPB1*899, DPB1*90, DPB1*900, DPB1*901, DPB1*902, DPB1*903, DPB1*904, DPB1*905, DPB1*906, DPB1*907, DPB1*908, DPB1*909, DPB1*91, DPB1*910, DPB1*911, DPB1*912, DPB1*913, DPB1*914, DPB1*915, DPB1*916, DPB1*917, DPB1*918, DPB1*919, DPB1*92, DPB1*920, DPB1*921, DPB1*922, DPB1*923, DPB1*924, DPB1*925, DPB1*926, DPB1*927, DPB1*928, DPB1*929, DPB1*93, DPB1*930, DPB1*931, DPB1*932, DPB1*933, DPB1*934, DPB1*935, DPB1*936, DPB1*937, DPB1*938, DPB1*939, DPB1*94, DPB1*940, DPB1*941, DPB1*942, DPB1*943, DPB1*944, DPB1*945, DPB1*946, DPB1*947, DPB1*948, DPB1*949, DPB1*95, DPB1*950, DPB1*951, DPB1*952, DPB1*953, DPB1*954, DPB1*955, DPB1*956, DPB1*957, DPB1*958, DPB1*959, DPB1*96, DPB1*960, DPB1*961, DPB1*962, DPB1*963, DPB1*964, DPB1*965, DPB1*97, DPB1*98, 및 DPB1*99에서 선택된다.

[0026] 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 서열 번호: 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0027] 일부 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DP 알파 사슬을 추가로 포함한다. 일부 측면들에서, DP 알파 사슬은 DPA1*01:03:01:01, DPA1*01:03:01:02, DPA1*01:03:01:03, DPA1*01:03:01:04, DPA1*01:03:01:05, DPA1*01:03:01:06, DPA1*01:03:01:07, DPA1*01:03:01:08, DPA1*01:03:01:09, DPA1*01:03:01:10, DPA1*01:03:01:11, DPA1*01:03:01:12, DPA1*01:03:01:13, DPA1*01:03:01:14, DPA1*01:03:01:15, DPA1*01:03:01:16, DPA1*01:03:01:17, DPA1*01:03:01:18Q, DPA1*01:03:01:19, DPA1*01:03:01:20, DPA1*01:03:01:21, DPA1*01:03:01:22, DPA1*01:03:01:23, DPA1*01:03:02, DPA1*01:03:03, DPA1*01:03:04, DPA1*01:03:05, DPA1*01:03:06, DPA1*01:03:07, DPA1*01:03:08, DPA1*01:03:09, DPA1*01:04, DPA1*01:05, DPA1*01:06:01, DPA1*01:06:02, DPA1*01:07, DPA1*01:08, DPA1*01:09, DPA1*01:10, DPA1*01:11, DPA1*01:12, DPA1*01:13, DPA1*01:14, DPA1*01:15, DPA1*01:16, DPA1*01:17, DPA1*01:18, DPA1*01:19, DPA1*02:01:01:01, DPA1*02:01:01:02, DPA1*02:01:01:03, DPA1*02:01:01:04, DPA1*02:01:01:05, DPA1*02:01:01:06, DPA1*02:01:01:07, DPA1*02:01:01:08, DPA1*02:01:01:09, DPA1*02:01:01:10, DPA1*02:01:01:11, DPA1*02:01:02:01, DPA1*02:01:02:02, DPA1*02:01:03, DPA1*02:01:04, DPA1*02:01:05, DPA1*02:01:06, DPA1*02:01:07, DPA1*02:01:08:01, DPA1*02:01:08:02, DPA1*02:02:02:01, DPA1*02:02:02:02, DPA1*02:02:02:03, DPA1*02:02:02:04, DPA1*02:02:02:05, DPA1*02:02:03, DPA1*02:02:04, DPA1*02:02:05, DPA1*02:02:06, DPA1*02:03, DPA1*02:04, DPA1*02:05, DPA1*02:06, DPA1*02:07:01:01, DPA1*02:07:01:02, DPA1*02:07:01:03, DPA1*02:08, DPA1*02:09, DPA1*02:10, DPA1*02:11, DPA1*02:12, DPA1*02:13N, DPA1*02:14, DPA1*02:15, DPA1*02:16, DPA1*03:01:01:01, DPA1*03:01:01:02, DPA1*03:01:01:03, DPA1*03:01:01:04, DPA1*03:01:01:05, DPA1*03:01:02, DPA1*03:02, DPA1*03:03, DPA1*03:04, DPA1*04:01:01:01, DPA1*04:01:01:02, DPA1*04:01:01:03, 및 DPA1*04:02에서 선택된다.

[0028] 일부 측면들에서, DP 알파 사슬은 서열 번호: 6 또는 8에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면들에서, DP 알파 사슬은 서열 번호: 6 또는 8에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0029] 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자는 DP1, DP2, DP3, DP4, DP5, DP6, DP8, 또는 DP9 대립유전자이다.

[0030] 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 참조 HLA 클래스 II 분자에 비해 CD4 단백질에 대해 증가된 친화도를 가지며, 이때 참조 HLA 클래스 II 분자는 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 류신 및/또는 (ii)

서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 발린을 포함하는 DP 베타 사슬을 포함한다.

[0031] 일부 측면들에서, 친화도 증가는 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 적어도 약 10배, 적어도 약 15배, 적어도 약 20배, 적어도 약 25배, 적어도 약 30배, 적어도 약 35배, 적어도 약 40배, 적어도 약 45배, 적어도 약 50배, 적어도 약 75배, 적어도 약 100배, 적어도 약 200배, 적어도 약 300배, 적어도 약 400배, 적어도 약 500배, 또는 적어도 약 1000배이다.

[0032] 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 세포막에 결합된다. 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 세포막에 결합되지 않는다. 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 전장 DP 알파 사슬의 세포외 도메인을 포함한다. 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 전장 DP 베타 사슬의 막횡단 도메인을 포함하지 않는다.

[0033] 일부 측면들에서, DP 알파 사슬은 세포막에 결합된다. 일부 측면들에서, DP 알파 사슬은 세포막에 결합되지 않는다. 일부 측면들에서, DP 알파 사슬은 전장 DP 알파 사슬의 세포외 도메인을 포함한다. 일부 측면들에서, DP 알파 사슬은 전장 DP 알파 사슬의 막횡단 도메인을 포함하지 않는다.

[0034] 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 불활성 입자에 연결되거나 결합된다. 일부 측면에서, 불활성 입자는 비드이다. 일부 측면들에서, 불활성 입자는 나노 입자이다. 일부 측면들에서, 나노입자는 페길화된 산화철, 키토산, 덱스트란, 젤라틴, 알기네이트, 리포솜, 전분, 분지형 중합체, 탄소계 담체, 폴리락트산, 폴리(시아노)아크릴레이트, 폴리에틸렌이민, 블록 공중합체, 폴리카프로락톤, SPIONS, USPIONS, Cd/Zn-셀레나이드 또는 실리카 나노입자로부터 선택된다. 일부 측면들에서, 나노입자는 페길화된 산화철 나노입자이다.

[0035] 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 신호 펩티드를 포함한다. 일부 측면들에서, DP 알파 사슬은 신호 펩티드를 포함한다. 일부 측면들에서, 신호 펩티드는 서열 번호: 9에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0036] 본 발명의 특정 측면은 본원에 개시된 DP 베타 사슬을 인코딩하는 핵산 분자에 관한 것이다. 일부 측면들에서, 핵산 분자는 본원에 개시된 DP 알파 사슬을 추가로 인코딩한다.

[0037] 일부 측면들에서, 핵산 분자는 서열 번호: 2에 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 가지는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0038] 본 발명의 특정 측면은 본원에 개시된 핵산 분자를 포함하는 벡터에 관한 것이다.

[0039] 본 발명의 특정 측면은 본원에 개시된 HLA 클래스 II 분자, 본원에 개시된 핵산 분자, 또는 본원에 개시된 벡터를 포함하는 세포에 관한 것이다. 일부 측면들에서, 세포는 포유동물 세포 또는 곤충 세포이다. 일부 측면들에서, 세포는 K562 세포, T2, HEK293, HEK293T, A375, SK-MEL-28, Me275, COS, 섬유아세포, 종양 세포, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다.

[0040] 일부 측면들에서, 세포는 내인성 MHC 클래스 II DP 베타 사슬 발현이 결여되어 있다. 일부 측면들에서, 세포는 내인성 MHC 클래스 II DP 알파 사슬 발현이 결여되어 있다.

[0041] 본 발명의 특정 측면은 MHC 클래스 II 복합체의 에피토프에 결합할 수 있는 T 세포 수용체를 식별하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 본원에 개시된 세포를 상기 에피토프를 포함하는 하나 이상의 펩티드로 펄스화하는 단계, 및 하나 이상의 $CD4^+$ T 세포를 APC로 자극하는 단계를 포함한다.

[0042] 본 발명의 특정 측면은 본원에 개시된 MHC 클래스 II 분자를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 질병 또는 병태를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 측면들에서, 질병 또는 병태는 암 또는 감염이다.

[0043] 일부 측면들에서, 암은 흑색종, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 자궁암, 난소암, 직장암, 위암, 자궁암, 폐암, 호지킨병, 비 -호지킨 림프종(NHL), 식도암, 소장암, 요도암, 만성 또는 급성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병(ALL)(비 T 세포 ALL 포함), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 방광암, 신장암 또는 요관암, 신우암, 신경교종, 편평세포암, 및 상기 암들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0044] 일부 측면들에서, 암은 재발성 또는 불응성이다. 일부 측면들에서, 암은 국소 진행성이다. 일부 측면에서, 암은 진행성이다. 일부 측면들에서, 암은 전이성이다.

[0045] 일부 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 약 100μM 미만의 K_D로 CD4에 결합한다. 일부 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 약 10μM 미만의 K_D로 CD4에 결합한다. 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자는 약 8.9 μM 이하의 K_D로 CD4에 결합한다.

[0046] 본 발명의 특정 측면은 본원에 개시된 HLA 클래스 II 분자 및 펩티드를 포함하는 복합체에 관한 것이며, 이때 펩티드는 서열 번호: 32-237로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0047] 도면의 간단한 설명

도 1A-1V는 친화도-성숙 $DP4^{L112W/V141M}$ 분자가 향상된 CD4 결합 능력을 나타낸다는 것을 예시하는 데이터의 그래프 도시이다. 도 1A-1F는 블랭크, 야생형, 또는 L112W, V114M, V141M, 및 M158I 치환 ($DP4^{L112W/V114M/V141M/M158I}$)을 보유한 돌연변이체 DPβ사슬 (DPB1*04:01)로 형질도입된 야생형 DPα 사슬 (DPA1*01:03)을 안정하게 발현하는 HLA 클래스 II-null K562 세포를 항-클래스 II mAb 및 가용성 CD4 (sCD4)로 염색한 결과를 보여주는 히스토그램이다. 도 1G는 도 1A-1F에서와 유사하게 발현되고 sCD4로 염색된, 모든 가능한 DP4 복귀 돌연변이의 sCD4에 대한 결합 친화도 (MFI; y-axis)를 요약한 막대 그래프이다. 도 1H는 $DP4^{L112W/V141M}$과 CD4 사이의 친화도를 정상 상태 분석으로 정량화하여 보여준다. 도 1I는 DP4/WT1 펩티드의 단계별 농도로 펄스된 야생형 DP4 또는 $DP4^{L112W/V141M}$-발현 aAPC에 의해 자극된, DP4/WT1 TCR, 클론 9-형질도입된 Jurkat 76 및 Jurkat 76/CD4 세포의 IL-2 EPISPOT 분석 결과를 보여준다. 도 1J-1W는 $DP^{L112W/V141M}$ 대립유전자를 발현하는 K562 세포들의 (표시된 바와 같은) 항-클래스 II mAb 및 sCD4 염색을 나타내는 히스토그램이다. 열려있는 히스토그램은 아이소형 대조군 염색을 나타낸다. *스튜던트 t-검정시 $P<0.05$. 막대 및 오차 막대는 3중 실험에서 결과의 평균 ± SD를 나타낸다. 적어도 2개의 독립적인 실험이 수행되었다. 도 1X-1AA는 표시된 항-HLA 클래스 II 항체로 검출된 K562 세포 표면의 야생형 DP4 및 $DP4^{L112W/V141M}$ 분자를 보여주는 히스토그램이다. 클래스 II 발현이 없는 대조군 세포의 염색은 단색 회색으로 표시된다. 도 1AB-1BH는 표시된 농도의 sCD4로 염색된 표시된 DP4 또는 클래스 II 모 세포를 발현하는 aAPC를 보여주는 히스토그램이다. 도 1BI는 표시된 농도에서 야생형 DP4 또는 $DP4^{L112W/V141M}$을 발현하는 aAPC를 정량하여 나타낸다. 오차 막대는 3중으로 수행된 실험의 평균 ± 표준 편차를 나타낸다. 도 1BJ는 농도 범위에 걸쳐 비오틴화된 야생형 DP4(리간드)와 sCD4(분석물)의 상호작용을 보여주는 생물층 간섭계 센소그램이다. 도 1BK는 농도 범위에 걸쳐 비오틴화된 야생형 $DP4^{L112W/V141M}$(리간드)와 sCD4(분석물)의 상호작용을 보여주는 생물층 간섭계 센소그램이다. 도 1BJ 및 1BI의 실험은 병렬로 수행되었다. 모든 데이터는 두 개의 독립적인 실험을 나타낸다.

도 2A-2D는 $DP4^{L112W/V141M}$ 및 인간 CD4 복합체의 모델 구조의 리본 다이어그램이다. 도 2A-2B는 표시된 바와 같이 DPA1*01:03, DPB1*04:01, 및 CD4의 3원 복합 모델 구조의 두개 배향이다. DPB1*04:01-CD4 결합 경계면은 점선 사각형으로 둘러싸여 있다(도 2B). 도 2C-2D는 야생형 DP4 (도 2C) 및 $DP4^{L112W/V141M}$(도 2D)의 CD4 결합 인터페이스의 확대도를 제공한다. 상호작용하는 잔기의 측쇄는 볼-앤-스틱 표현으로 도시된다 (도 2C-2D).

도 3A-3P는 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체가 인간 1차 $CD4^+$ T 세포에서 발현된 동족 TCR을 염색한다는 것을 예시하는 데이터의 그래프 표현이다. 일차 T 세포들을 DP4/ $MAGE\text{-}A3_{243\text{-}258}$ (R12C9; 도 3E-3H), DP4/ $WT1_{328\text{-}348}$ (클론 9; 도 3I-3L), 또는 DP4/ $NY\text{-}ESO\text{-}1_{157\text{-}170}$ (5B8; 도 3M-3P) TCR 중 하나로 형질도입하고 표시된 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체로 염색하였다 (도 3B-3D, 3F-3H, 3J-3L, 및 3N-3P).

도 4A-4D는 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체 및 항-Vβ22 mAb로 염색된, R12C9-형질도입된 $CD4^+$ T 세포의 공동염색을 예시하는 산점도이다. R12C9는 Vβ22를 발현함을 주목하라. 도 4E-4H는 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체 및 항-NGFR mAb로 이중 염색된 클론 9-형질도입된 $CD4^+$ T 세포의 공동염색을 예시하는 산점도이다. 클론 9 및 ΔNGFR 유전자는 P2A와 융합되어 있음을 유의하라.

도 5A-5P는 5 μg/ml의 통상적인 야생형 DP4 사량체 및 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체로 염색된, 클론 9-(도 5A-5H) 및

5B8-(도 5I-5P) 형질도입된 일차 T 세포의 공동염색을 도시하는 산점도이다. 적어도 2개의 독립적인 실험이 수행되었다.

도 6A-6F는 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체를 사용한 포괄적 스크리닝의 결과를 나타내는 막대 그래프로서, 새로운 DP4-제한 종양 관련 항원의 어레이를 식별한다. 말초 $CD4^+$ T 세포를 6명의 $DP4^+$ 흑색종 환자로부터 정제하고 종양 관련 항원에서 유래한 196개의 별개의 펩티드로 개별적으로 펄스화된 DP4-발현 aAPC로 자극하고 동족 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체로 염색하였다. 가장 높은 양성 값을 갖는 30개의 펩티드를 사용한 결과를 도 6A-6B에 도시한다. 나머지 166개 펩티드에 대한 결과를 도 6C-6F에 도시한다. 각 게이팅은 대조군 이량체 염색이 <0.2% 양성을 나타내도록 설정되었다. 양성 이량체 염색은 점선(>0.6%)으로 표시된 바와 같이 대조군 이량체 염색을 3 표준 편차만큼 초과하는 염색으로 정의되었다.

도 7A-7L은 흑색종 환자의 펩티드-특이적 $CD4^+$ T 세포의 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체 염색을 그래프로 나타낸다. 일차 $CD4^+$ T 세포를 6명의 $DP4^+$ 흑색종 환자로부터 정제하고 도 6A-6F에 도시한 바와 같이 종양 관련 항원에서 유래한 196개의 별개의 펩티드로 개별적으로 펄스화된 DP4-발현 aAPC로 자극하고 동족 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체로 염색하였다. $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체 염색의 예를 도시한다. *스튜던트 t-검정시 P<0.05. n.s., 유의하지 않음. 적어도 2개의 독립적인 실험이 수행되었다.

도 8A-8X는 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체-양성 세포로부터 단리되고 인간 TCR-결함 $CD4^+$ T 세포에서 재구성된 DP4-제한된 TCR이 DP4-제한된 항원-특이적 방식에서 기능적이었다는 것을 예시하는 데이터의 그래프 표현이다. 03-$CCND1_{219-238}$ (도 8A-8D), 05-$HSD17B12_{225-244}$ 및 09-$HSD17B12_{225-244}$ (도 8E-8J), 05-$LGSN_{296-315}$ (도 8K-8N), 03-$MAGE\text{-}A2_{108-127}$ 및 06-$MAGE\text{-}A2_{108-127}$ (도 8O-8T), 및 05-$MUC5AC_{4922-4941}$ (도 8U-8X)은 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체-양성 세포들로부터 클로닝되고, TCR-결함 Jurkat 76/CD4 세포에서 재구성되고, 각각의 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체들로 염색되었다.

도 9A-9G는 IL-2 ELISPOT 분석에서 각각의 펩티드들로 펄스된 aAPC들에 의해 자극된, 03-$CCND1_{219-238}$ (도 9A), 05-$HSD17B12_{225-244}$ (도 9B), 09-$HSD17B12_{225-244}$ (도 9C), 05-$LGSN_{296-315}$ (도 9D), 03-$MAGE\text{-}A2_{108-127}$ (도 9E), 06-$MAGE\text{-}A2_{108-127}$ (도 9F), 및 05-$MUC5AC_{4922-4941}$ (도 9G)의 IL-2 ELISPOT 분석 결과들을 제시하는 막대 그래프이다. DP4/WT1 (클론 9) TCR은 음성 대조군으로 사용되었다. 적어도 2회의 독립 실험이 수행되었다. *, 스튜던트 t-검정시 P<0.05. 막대 및 오차 막대는 3중 실험에서 결과의 평균 ± SD를 나타낸다.

도 10A-10Q는 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체-양성 세포로부터 단리되고 인간 일차 $CD4^+$ T 세포에서 재구성된 DP4-제한된 TCR들이 DP4-제한된 항원-특이적 방식에서 기능적이었다는 것을 보여주는 데이터의 그래프 표현이다. 03-$CCND1_{219-238}$ (도 10A-10D 및 10O), 03-$MAGE\text{-}A2_{108-127}$ 및 06-$MAGE\text{-}A2_{108-127}$ (도 10E-10J 및 10P) 및 05-$MUC5AC_{4922-4941}$ (도 10K-10N 및 10Q)을 인간 일차 $CD4^+$ T 세포들에 레트로바이러스 형질도입하고 각각의 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체로 염색하였다 (도 10A-10N). *스튜던트 t-검정시 P<0.05. n.s., 유의하지 않음. 적어도 2회의 독립 실험이 수행되었다. *, 스튜던트 t-검정시 P<0.05. 막대 및 오차 막대는 3중 실험에서 결과의 평균 ± SD를 나타낸다.

도 11A-11E는 흑색종 환자로부터 클로닝된 DP4-제한된 TCR이 K562 기반 aAPC에 의해 내인적으로 처리되고 제시되는 펩티드를 인식한다는 것을 보여주는 데이터를 제시한다. 도 11A-11B는 K562 유래 aAPC 세포에서 내인적으로 발현되는 CCDN1(도 11A) 및 MAGE-A2(도 11B)를 보여주는 겔 크로마토그래피의 이미지이다. 도 11C-11D는 03-$CCND1_{219-238}$(도 11C) 또는 06-$MAGE\text{-}A2_{108-127}$(도 11D)로 레트로바이러스로 형질도입되고 펩티드-펄스되지 않은 HLA-null 또는 DP4-aAPC(도 11C-11D)로 자극된 인간 1차 T 세포의 IFN-γ ELISPOT 분석 결과를 보여주는 막대 그래프이다. 도 11E는 05-$MUC5AC_{4922-4941}$ TCR로 레트로바이러스로 형질도입되어 $MUC5AC_{4914-4949}$ 미니유전자-형질도입 및 펩티드-펄스되지 않은 HLA-null 또는 DP4-aAPC로 자극된 인간 일차 T 세포의 IFN-γ ELISPOT 분석 결과를 보여주는 막대 그래프이다. 적어도 2회의 독립 실험이 수행되었다. *, 스튜던트 t-검정시 P<0.05. 막대 및 오차 막대는 3중 실험에서 결과의 평균 ± SD를 나타낸다.

도 12A-12E는 06-$MAGE\text{-}A2_{108-127}$ TCR이 DP4- 및 MAGE-A2 의존 방식으로 흑색종 세포주를 인식함을 보여주는 데이터를 제시한다. 도 12A는 K562 세포 및 표시된 흑색종 세포주에서 내인성 MAGE-A2 발현을 나타내는 웨스턴 블롯

의 이미지이다. 도 12B-12E는 DP4가 형질도입된 SK-MEL-21 ($DP4^+$ $MAGE\text{-}A2^-$; 도 12B) 또는 SK-MEL-37 ($DP4^+$ $MAGE\text{-}A2^+$; 도 12C) 및 SK-MEL-28 ($DP4^-$ $MAGE\text{-}A2^+$; 도 12D) 및 Me275 ($DP4^-$ $MAGE\text{-}A2^+$; 도 12E)로 자극된 06-$MAGE\text{-}A2_{108\text{-}127}$ TCR이 형질도입된 일차 인간 T 세포들의 IFN-γ ELISPOT 분석으로부터 얻은 데이터를 보여주는 막대 그래프이다. *, 스튜던트 t-검정시 $P<0.05$. 막대 및 오차 막대는 3중 실험에서 결과의 평균 ± SD를 나타낸다. 적어도 2개의 독립적인 실험이 수행되었다.

도 13A-13Q는 항-HLA 클래스 II mAb 클론 9-49로 염색된 K562 세포에서 야생형 HLADP*04:01 및 이의 유도체의 발현 수준을 비교하는 히스토그램이다. 열린 히스토그램은 아이소형 대조군 염색을 나타낸다.도 14A-14D는 내인성 $TRPC1_{578\text{-}597}$-특이적 $CD4^+$ T 세포들의 염색에 대한 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체 및 덱스트라머의 비교를 보여주는 데이터를 그래프로 나타낸다. 내인성 (비-형질도입된) $TRPC1_{578\text{-}597}$-특이적 $CD4^+$ T 세포들은 펩티드-펄스 및 조사된 $DP4^+$ 인공 APC들로 자극함으로써 흑색종 환자로부터 확장되고 $DP4^{L112W/V141M}$ $TRPC1_{578\text{-}597}$ 이량체 (도 14B) 또는 $TRPC1_{578\text{-}597}$ 덱스트라머 (도 14D)로 염색되었다. 해당 CLIP 다량체들을 대조군으로 사용했다 (도 14A 및 14C).

도 15A-15F는 내인성 $NY\text{-}ESO\text{-}1_{157\text{-}170}$-특이적 T 세포들의 염색에 대한 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체와 종래의 DP4 사량체 및 덱스트라머의 비교를 보여주는 데이터를 그래프로 나타낸다. $CD4^+$ T 세포들을 $DP4^+$ 건강한 4번 공여자로부터 정제하고 $NY\text{-}ESO\text{-}1_{157\text{-}170}$-펄스 및 조사된 $DP4^+$ 인공 APC로 한 번 자극하였다. 확장된 $CD4^+$ T 세포들을 표시된 바와 같이 개별적으로 3가지 상이한 DP4 다량체들 ($DP4^{L112W/V141M}$ 이량체 (도 15B), DP4 사량체 (도 15D), 또는 DP4 덱스트라머 (도 15F))로 염색하였다.

도 16A-16Y는 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체로 *생체외* 염색된 병원체-특이적 $CD4^+$ T 세포들을 보여주는 데이터를 그래프로 나타낸다. 기억 $CD4^+$ T 세포들을 5명의 $DP4^+$ 공여자로부터 정제하고 *시험관내* 자극 없이 다음과 같은 병원체 관련 펩티드에 대해 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체로 생체외 염색을 실시하였다: $TT_{948\text{-}968}$ (도 16F-16J), $HSV\text{-}2\text{-}UL21_{283\text{-}302}$ (도 16K-16O), $Flu\text{-}HA_{527\text{-}546}$ (도 16P-16T), 및 $RSV\text{-}GP_{162\text{-}175}$ (도 16U-16Y). CLIP 펩티드를 음성 대조군으로 사용하였다 (도 16A-16E).

도 17A-17W는 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체$^+$ 세포들로부터 성공적으로 확립된 내인성 $RSV\text{-}GP_{162\text{-}175}$-특이적 $CD4^+$ T 세포 클론들을 보여주는 데이터를 그래프로 나타낸다. 기억 $CD4^+$ T 세포들을 $DP4^+$ 공여자 06번으로부터 정제하고 *시험관내* 자극없이 $DP4^{L112W/V141M}$ $RSV\text{-}GP_{162\text{-}175}$ 이량체로 생체외 염색을 실시하였다. 이후 이량체$^+$ $CD4^+$ T 세포들을 제한 희석에 의해 클로닝하였다. 도 17A-17V는 10개의 이량체-양성 및 1개의 이량체-음성 단일-세포 클론의 대표적인 이량체 염색 데이터를 그래프로 나타낸다. 84개 클론 중 77개(91.7%)가 $DP4^{L112W/V141M}$ $RSV\text{-}GP_{162\text{-}175}$ 이량체로 성공적으로 염색되었다. 도 17W는 $RSV\text{-}GP_{162\text{-}175}$ 이량체$^+$ 단일-세포 클론들에서 항원-특이적 IL-2 생산을 보여주는 막대 그래프이다.

도 18A-18S는 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체$^+$ 세포들로부터 성공적으로 확립된 내인성 DP4 $TT_{948\text{-}968}$-특이적 $CD4^+$ T 세포 클론들을 보여주는 데이터를 그래프로 나타낸다. 기억 $CD4^+$ T 세포들을 $DP4^+$ 공여자 04번으로부터 정제하고 *시험관내* 자극없이 $DP4^{L112W/V141M}$ $TT_{948\text{-}968}$ 이량체로 생체외 염색을 실시하였다. 이후 이량체$^+$ $CD4^+$ T 세포들을 제한 희석에 의해 클로닝하였다. 도 18A-18R은 8개의 이량체-양성 및 1개의 이량체-음성 단일-세포 클론의 대표적인 이량체 염색 데이터를 그래프로 나타낸다. 29개 클론들 중 26개 (89.7%)는 $DP4^{L112W/V141M}$ $TT_{948\text{-}968}$ 이량체로 성공적으로 염색되었다. 도 18S는 $TT_{948\text{-}968}$ 이량체$^+$ 단일-세포 클론들에서 항원-특이적 IL-2 생산을 보여주는 막대 그래프이다.

도 19A-19NN은 RSV-GP(도 19A-19P) 및 TT(도 19Q-19NN) 이량체$^+$ 단일-세포 클론들의 DP4 다량체 염색을 그래프

로 나타낸다. RSV-GP 이량체$^{+}$ 단일-세포 클론들 (c6, c12, c26, 및 c39)을 $DP4^{L112W/V141M}$ $RSV\text{-}GP_{162\text{-}175}$ 이량체 (도 19B, 19D, 19F, 및 19H) 또는 야생형 DP4 덱스트라머 (도 19J, 19L, 19N, 및 19P)로 염색하였다. TT 이량체$^{+}$ 단일-세포 클론들 (c2, c4, c6, 및 c9)을 개별적으로 3가지 상이한 DP4 $TT_{948\text{-}968}$ 다량체 ($DP4^{L112W/V141M}$ 이량체 (도 19R, 19T, 19V, 및 19X), 야생형 DP4 사량체 (도 19Z, 19BB, 19DD, 및 19FF), 및 야생형 DP4 덱스트라머 (도 19HH, 19JJ, 19LL, 및 19NN)로 염색하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0048] 발명의 상세한 설명

[0049] 본 발명은 CD4에 대해 증가된 친화도를 갖는 MHC 클래스 II 분자에 관한 것이다. 일부 측면들에서, 본 발명은 HLA-DP(DP) 베타 사슬을 포함하는 MHC 클래스 II 분자에 관한 것으로, 여기서 DP 베타 사슬은 CD4에 대해 증가된 친화성을 갖는다.

[0050] 본 발명은 또한 DP 베타 사슬을 포함하는 MHC 클래스 II 분자에 관한 것으로, 이때 DP 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산을 포함한다. 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 추가로 포함한다.

[0051] 본 발명은 또한 DP 베타 사슬을 포함하는 MHC 클래스 II 분자에 관한 것으로, 이때 DP 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함한다. 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산을 추가로 포함한다.

[0052] I.용어

[0053] 본 발명이 보다 용이하게 이해될 수 있도록, 특정 용어를 먼저 정의한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 본원에 달리 명시적으로 제공된 경우를 제외하고 다음 용어 각각은 아래에 설명된 의미를 갖는다. 추가 정의들은 본원 전반에 걸쳐 설명되어 있다.

[0054] 하나 (“a” 또는 “an”)의 엔티티라는 용어는 해당 엔티티 중 하나 이상을 나타낸다; 예를 들어, “뉴클레오티드 서열”은 하나 이상의 뉴클레오티드 서열을 나타내는 것으로 이해된다. 용어 “하나 이상” 및 “적어도 하나”는 본 출원에서 호환적으로 사용된다.

[0055] 또한, 본 출원에서 사용되는 “및/또는”은 두 개의 구체적인 특징들 또는 구성요소들 각각에 다른 특징이나 구성요소가 있거나 없는 것을 구체적으로 개시하기위해 사용되는 것이다. 그러므로, 가령, 본 출원에서 “A 및/또는 B”의 어구에서 사용시 용어 “및/또는”은 “A 및 B,” “A 또는 B,” “A” (단독), 및 “B” (단독)을 포함하는 것으로 한다. 마찬가지로, 가령, “A, B, 및/또는 C”의 어구에서 사용시 “및/또는”이라는 용어는 다음 각 측면들을 포함하는 것으로 한다: A, B, 및 C; A, B, 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A와 C; A와 B; B와 C; A (단독); B (단독); 및 C (단독).

[0056] “약”이라는 용어는 본원에서 대략적으로, 거의, 근방의, 또는 ~의 영역을 의미하는 것으로 본원에서 사용된다. “약”이라는 용어가 수치 범위와 함께 사용되는 경우 명시된 수치 값의 위아래 경계를 확장하여 해당 범위를 변형시킨다. 일반적으로, 용어 “약”은 본원에서 명시된 값의 위 또는 아래의 수치 값을 10%의 변동분 만큼 위 또는 아래 (더 높거나 낮음)로 변형시키기 위해 사용된다.

[0057] 본원에서 “포함한다”라는 문구를 이용하여 기재되는 측면들은 “구성되는” 및/또는 “본질적으로 구성되는”이라는 용어로 설명되는 유사한 그 외 측면들 또한 제공하는 것으로 이해된다.

[0058] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 관련되는 해당 분야의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 같은 동일한 의미를 가진다. 예를 들어, 문헌 Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; 및 Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press는 당업자에게 본 발명에서 사용되는 많은 용어들의 일반적인 사전을 제공한다.

[0059] 단위, 접두사 및 기호는 국제 단위계 (SI) 승인 형식으로 표시된다. 수치 범위는 범위를 정의하는 수치를 포함한다. 달리 표시되지 않는 한, 뉴클레오티드 서열은 5'에서 3' 방향으로 왼쪽에서 오른쪽으로 기재된다. 아미노

산 서열은 아미노에서 카르복시 방향으로 왼쪽에서 오른쪽으로 기재된다. 본원에 제공된 표제는 본 발명의 다양한 측면들의 제한이 아니며, 명세서 전체를 참조하여 정의될 수 있다. 따라서, 바로 아래에서 정의되는 용어들은 그 전체가 명세서를 참조하여 더욱 완전히 정의된다.

[0060] "투여하는 것"은 해당 분야의 숙련된 기술자들에게 공지된 임의의 다양한 방법들 및 전달 시스템들을 사용한, 대상체에 대한 제제들의 물리적 유입을 지칭한다. 본원에 개시된 제형들의 예시적 투여 경로에는 정맥내, 근육내, 피하, 복강내, 척추 또는 기타 비장관 투여 경로, 예를 들어, 주사 또는 주입이 포함된다. 본원에서 사용되는 문구 "비경구 투여"는 장관 및 국소 투여 이외의 투여 방식들, 통상적으로, 주사를 의미하며, 제한 없이, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 림프관내, 병소내, 피막내, 안와내, 심장내, 진피내, 복강내, 경결막, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척추내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입, 뿐만 아니라 생체내 전기천공이 포함된다. 일부 측면에서, 제형은 비경구 경로, 예를 들어 경구를 통해 투여된다. 다른 비경구 경로는 국소, 표피 또는 점막 투여 경로, 예를 들어 비강내, 질내, 직장, 설하 또는 국소 투여를 포함한다. 투여는 또한, 예를 들어, 1회, 다회, 및/또는 하나 이상의 연장된 기간에 걸쳐 실시될 수도 있다.

[0061] 본원에 사용된 용어 "HLA"는 인간 백혈구 항원을 지칭한다. HLA 유전자는 인간의 주조직 적합성 복합체(MHC) 단백질을 인코딩한다. MHC 단백질은 세포 표면에 발현되어 면역반응 활성화에 관여한다. HLA 클래스 II 유전자는 전문 항원 제시 세포(APC)의 표면에서 발현되는 MHC 클래스 II 단백질을 인코딩한다. 전문 APC의 비제한적 예는 단핵구, 대식세포, 수지상 세포(DC) 및 B 림프구를 포함한다. 일부 내피 및 상피 세포는 염증 신호가 활성화된 후 MHC 클래스 II 분자도 발현할 수 있다. 기능적 MHC 클래스 II 분자가 없는 인간은 일련의 전염병에 극도로 취약하며 일반적으로 젊은 나이에 사망한다.

[0062] 본원에 사용된 "HLA 클래스 II 분자" 또는 "MHC 클래스 II 분자"는 MHC 클래스 II 분자를 인코딩하는 야생형 또는 변이체 HLA 클래스 II 유전자의 단백질 생성물을 지칭한다. 따라서, "HLA 클래스 II 분자" 및 "MHC 클래스 II 분자"는 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 전형적인 MHC 클래스 II 분자는 두 개의 단백질 사슬: 알파 사슬과 베타 사슬을 포함한다. 일반적으로, 자연 발생 알파 사슬과 베타 사슬은 각각 알파/베타 사슬을 세포 표면에 고정시키는 막횡단 도메인, 그리고 항원을 운반하여 T 세포에서 발현된 TCR 및/또는 CD4와 상호작용하는 세포외 도메인을 포함한다.

[0063] MHC 클래스 II 알파 및 베타 사슬은 모두 HLA 유전자 복합체에 의해 인코딩된다. HLA 복합체는 인간 6번 염색체 단완의 6p21.3 영역에 위치하며 다양한 기능의 220개 이상의 유전자를 포함한다. HLA 유전자 복합체는 수천 개의 MHC 클래스 II 단백질을 인코딩하는 당업계에 알려진 250개 이상의 MHC 클래스 II 알파 사슬 대립유전자 및 5,000개 이상의 MHC 클래스 II 베타 사슬 대립유전자를 포함하여 20,000개 이상의 HLA 대립유전자 및 관련 대립유전자가 있는 고도의 변이체이다 (참조, 예를 들어, 최종 방문 2019년 5월 20일인 hla.alleles.org 참조, 이의 전체 내용이 본원에 참조로 포함됨). 예를 들어 이러한 HLA-DP 대립유전자 중 하나인 DP4는 많은 인종 그룹에서 가장 자주 발견되는 대립유전자이다. 각각의 알파 사슬 및 베타 사슬은 일반적으로 절단되는 신호 펩티드를 추가로 포함하는 프로단백질로 발현된다. 임의의 수의 자연 발생 신호 펩티드를 사용하여 본원에 개시된 알파 사슬 및 베타 사슬의 발현 및 국소화를 촉진할 수 있다. 이러한 한 예는 서열 번호: 9이다.

[0064] 다음과 같은 HLA 복합체의 3개 유전자좌가 MHC 클래스 II 단백질을 인코딩한다: HLA-DP, HLA-DQ 및 HLA-DR. HLA-DO 및 HLA-DM은 MHC 클래스 II 분자와 결합하고 이의 구성 및 기능을 지원하는 단백질을 인코딩한다. 대표적인 HLA-DP 서열들이 표 1에 제공된다.

[0065] **표 1**: DP 베타 사슬 및 알파 사슬 아미노산 및 뉴클레오티드 서열.

베타 사슬
DPB1*04:01 세포외 도메인 (서열 번호: 1) RATPENYLFQGRQECYAFNGTQRFLERYIYNREEFARFDSDVGEFRAVTELGRPAAEYWNSQKDILEEK RAVPDRMCRHNYELGGPMTLQRRVQPRVNVSPSKKGPLQHHNLLVCHVTDFYPGSIQVRWFLNGQ EETAGVVSTNLIRNGDWTFQILVMLEMTPQQGDVYTCQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSK
DPB1*04:01 세포외 도메인 (서열 번호: 2) AGGGCCACTCCAGAGAATTACCTTTTCCAGGGACGGCAGGAATGCTACGCGTTTAATGGGACACA GCGCTTCCTGGAGAGATACATCTACAACCGGGAGGAGTTCGCGCGCTTCGACAGCGACGTGGGG GAGTTCCGGGCGGTGACGGAGCTGGGGCGGCCTGCTGCGGAGTACTGGAACAGCCAGAAGGAC ATCCTGGAGGAGAAGCGGGCAGTGCCGGACAGGATGTGCAGACACAACTACGAGCTGGGCGGG CCCATGACCCTGCAGCGCCGAGTCCAGCCTAGGGTGAATGTTTCCCCCTCCAAGAAGGGGCCCT TGCAGCACCACAACCTGCTTGTCTGCCACGTGACGGATTTCTACCCAGGCAGCATTCAAGTCCGA TGGTTCCTGAATGGACAGGAGGAAACAGCTGGGGTCGTGTCCACCAACCTGATCCGTAATGGAG ACTGGACCTTCCAGATCCTGGTGATGCTGGAAATGACCCCCCAGCAGGGAGATGTCTACACCTG CCAAGTGGAGCACACCAGCCTGGATAGTCCTGTCACCGTGGAGTGGAAGGCACAGTCTGATTCT GCCCGGAGTAAG
DPB1*04:01 L112W/V141M 세포외 도메인 (서열 번호: 3) RATPENYLFQGRQECYAFNGTQRFLERYIYNREEFARFDSDVGEFRAVTELGRPAAEYWNSQKDILEEK RAVPDRMCRHNYELGGPMTLQRRVQPRVNVSPSKKGPLQHHNWLVCHVTDFYPGSIQVRWFLNG QEETAGVMSTNLIRNGDWTFQILVMLEMTPQQGDVYTCQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSK
신호 펩티드; *DPB1*04:01 L112W/V141M 세포외 도메인*; Gly/Ser 링커; Zip 서열 및 His 태그 서열) (서열 번호: 4)

[0066]

MMRPIVLVLLFATSALARATPENYLFQGRQECYAFNGTQRFLERYIYNREEFARFDSDVGEFRAVTELGR

PAAEYWNSQKDILEEKRAVPDRMCRHNYELGGPMTLQRRVQPRVNVSPSKKGPLQHHNWLVCHVT

DFYPGSIQVRWFLNGQEETAGVMSTNLIRNGDWTFQILVMLEMTPQQGDVYTCQVEHTSLDSPVTV

EWKAQSDSARSKGGGGSLEIEAAFLERENTALETRVAELRQRVQRLRNRVSQYRTRYGPLGGGK

전장 야생형 DPB1*04:01 (서열 번호: 5)

MMVLQVSAAPRTVALTALLMVLLTSVVQGRATPENYLFQGRQECYAFNGTQRFLERYIYNREEFARFD

SDVGEFRAVTELGRPAAEYWNSQKDILEEKRAVPDRMCRHNYELGGPMTLQRRVQPRVNVSPSKKG

PLQHHNLLVCHVTDFYPGSIQVRWFLNGQEETAGVVSTNLIRNGDWTFQILVMLEMTPQQGDVYTC

QVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSKTLTGAGGFVLGLIICGVGIFMHRRSKKVQRGSA

신호 펩티드; *DPB1*04:01 세포외 도메인*; 및 Gly/Ser 링커, Zip 서열, GS 링커, 및 비오틴화 서열) (서열 번호: 238)

MMRPIVLVLLFATSALA*RATPENYLFQGRQECYAFNGTQRFLERYIYNREEFARFDSDVGEFRAVTELGR*
PAAEYWNSQKDILEEKRAVPDRMCRHNYELGGPMTLQRRVQPRVNVSPSKKGPLQHHNLLVCHVT
DFYPGSIQVRWFLNGQEETAGVVSTNLIRNGDWTFQILVMLEMTPQQGDVYTCQVEHTSLDSPVTV
*EWKAQSDSARSK*GGGGSLEIEAAFLERENTALETRVAELRQRVQRLRNRVSQYRTRYGPLGGGKGSGL
NDIFEAQKIEWHE

신호 펩티드; *DPB1*04:01 세포외 도메인*; Gly/Ser 링커; Zip 서열; GS 링커 및 비오틴화 서열) (서열 번호: 239)

ATGATGAGGCCCATCGTGCTGGTGCTGCTGTTCGCCACATCTGCCCTGGCC*AGAGCCACCCCCGA*
GAACTACCTGTTTCAGGGCCGGCAGGAATGCTACGCCTTCAACGGCACCCAGCGGTTTCTGGAA
CGGTACATCTACAACCGGGAAGAGTTCGCCAGATTCGACAGCGACGTGGGCGAGTTCAGAGCCG
TGACAGAGCTGGGCAGACCTGCCGCCGAGTACTGGAACAGCCAGAAGGACATCCTGGAAGAGA
AGCGGGCCGTGCCCGACCGGATGTGCAGACACAATTACGAGCTGGGAGGCCCCATGACCCTGC
AGAGAAGAGTGCAGCCCAGAGTGAACGTGTCCCCCAGCAAGAAGGGCCCCCTGCAGCACCACA
ACTTGCTTGTCTGCCACGTGACCGACTTCTACCCCGGCTCTATCCAAGTGCGGTGGTTCCTGAACG
GCCAGGAAGAGACAGCCGGCGTGGTGTCCACCAACCTGATCAGAAACGGCGACTGGACCTTCC
AGATCCTCGTGATGCTGGAAATGACCCCCCAGCAGGGCGACGTGTACACCTGTCAGGTGGAACA

CACCAGCCTGGACAGCCCCGTGACCGTGGAATGGAAGGCCCAGAGCGATAGCGCCAGAAGCAA AGGCGGCGGAGGCAGCCTGGAAATCGAGGCCGCCTTCCTGGAAAGAGAGAACACCGCCCTGGA AACCCGGGTGGCCGAGCTGAGACAGAGAGTGCAGAGACTGCGGAACCGGGTGTCCCAGTACCG GACCAGATATGGCCCTCTGGGAGGCGGCAAAGGGTCCGGCTTGAACGACATTTTTGAGGCCCAG AAGATAGAGTGGCACGAGTGA
신호 펩티드; *DPB1*04:01* ***L112W/V141M*** *세포외 도메인*; Gly/Ser 링커; Zip 서열; GS 링커 및 비오틴화 서열) (서열 번호: 240) MMRPIVLVLLFATSALARATPENYLFQGRQECYAFNGTQRFLERYIYNREEFARFDSDVGEFRAVTELGR PAAEYWNSQKDILEEKRAVPDRMCRHNYELGGPMTLQRRVQPRVNVSPSKKGPLQHHN**W**LVCHV TDFYPGSIQVRWFLNGQEETAGV**M**STNLIRNGDWTFQILVMLEMTPQQGDVYTCQVEHTSLDSPVT VEWKAQSDSARSKGGGGSLEIEAAFLERENTALETRVAELRQRVQRLRNRVSQYRTRYGPLGGGKGS GLNDIFEAQKIEWHE
신호 펩티드; *DPB1*04:01* ***L112W/V141M*** *세포외 도메인*; Gly/Ser 링커; Zip 서열; GS 링커 및 비오틴화 서열) (서열 번호: 241) ATGATGAGGCCCATCGTGCTGGTGCTGCTGTTCGCCACATCTGCCCTGGCC*AGAGCCACCCCCGA GAACTACCTGTTTCAGGGCCGGCAGGAATGCTACGCCTTCAACGGCACCCAGCGGTTTCTGGAA CGGTACATCTACAACCGGGAAGAGTTCGCCAGATTCGACAGCGACGTGGGCGAGTTCAGAGCCG TGACAGAGCTGGGCAGACCTGCCGCCGAGTACTGGAACAGCCAGAAGGACATCCTGGAAGAGA AGCGGGCCGTGCCCGACCGGATGTGCAGACACAATTACGAGCTGGGAGGCCCCATGACCCTGC AGAGAAGAGTGCAGCCCAGAGTGAACGTGTCCCCCAGCAAGAAGGGCCCCCTGCAGCACCACA AC**TGG**CTTGTCTGCCACGTGACCGACTTCTACCCCGGCTCTATCCAAGTGCGGTGGTTCCTGAAC GGCCAGGAAGAGACAGCCGGCGTG**ATG**TCCACCAACCTGATCAGAAACGGCGACTGGACCTTC CAGATCCTCGTGATGCTGGAAATGACCCCCCAGCAGGGCGACGTGTACACCTGTCAGGTGGAAC ACACCAGCCTGGACAGCCCCGTGACCGTGGAATGGAAGGCCCAGAGCGATAGCGCCAGAAGCA AA*GGCGGCGGAGGCAGCCTGGAAATCGAGGCCGCCTTCCTGGAAAGAGAGAACACCGCCCTGG AAACCCGGGTGGCCGAGCTGAGACAGAGAGTGCAGAGACTGCGGAACCGGGTGTCCCAGTACC GGACCAGATATGGCCCTCTGGGAGGCGGCAAAGGGTCCGGCTTGAACGACATTTTTGAGGCCCA GAAGATAGAGTGGCACGAGTGA
알파 사슬
DPA1*01:03 세포외 도메인 (서열 번호: 6)

IKADHVSTYAAFVQTHRPTGEFMFEFDEDEMFYVDLDKKETVWHLEEFGQAFSFEAQGGLANIAILNN NLNTLIQRSNHTQATNDPPEVTVFPKEPVELGQPNTLICHIDKFFPPVLNVTWLCNGELVTEGVAESLF LPRTDYSFHKFHYLTFVPSAEDFYDCRVEHWGLDQPLLKHWEAQEPIQMPETTET
DPA1*01:03 세포외 도메인 (서열 번호: 7) ATCAAGGCCGACCACGTGTCCACATACGCCGCCTTCGTGCAGACCCACAGACCCACCGGCGAGT TCATGTTCGAGTTCGACGAGGACGAGATGTTCTACGTGGACCTGGACAAGAAAGAAACCGTGTG GCACCTGGAAGAGTTCGGCCAGGCCTTCAGCTTTGAGGCCCAGGGCGGACTGGCCAATATCGCC ATCCTGAACAACAACCTGAACACCCTGATCCAGCGGAGCAACCACACCCAGGCCACCAACGATC CCCCCGAAGTGACCGTGTTCCCCAAAGAACCCGTGGAACTGGGCCAGCCCAATACCCTGATCTG CCACATCGACAAGTTCTTCCCCCCCGTGCTGAACGTGACCTGGCTGTGCAATGGCGAGCTCGTGA CAGAGGGCGTGGCCGAGTCTCTGTTCCTGCCCAGAACCGACTACAGCTTCCACAAGTTCCACTAC CTGACCTTCGTGCCCAGCGCCGAGGACTTCTACGACTGCAGAGTGGAACACTGGGGCCTGGACC AGCCCCTGCTGAAACATTGGGAAGCCCAGGAACCCATCCAGATGCCCGAGACAACCGAGACA
신호 펩티드; *DPA1*01:03 세포외 도메인*; Gly/Ser 링커, Zip 서열 및 His 태그 서열)(서열 번호: 8) MMRPIVLVLLFATSALAIKADHVSTYAAFVQTHRPTGEFMFEFDEDEMFYVDLDKKETVWHLEEFGQA FSFEAQGGLANIAILNNNLNTLIQRSNHTQATNDPPEVTVFPKEPVELGQPNTLICHIDKFFPPVLNVT WLCNGELVTEGVAESLFLPRTDYSFHKFHYLTFVPSAEDFYDCRVEHWGLDQPLLKHWEAQEPIQMP ETTETGGGGSLEIRAAFLRQRNTALRTEVAELEQEVQRLENEVSQYETRYGPLGGGKGSHHHHHH
신호 펩티드; *DPA1*01:03 세포외 도메인*; Gly/Ser 링커, Zip 서열, 및 His 태그 서열 (10X) (서열 번호: 242) MMRPIVLVLLFATSALAIKADHVSTYAAFVQTHRPTGEFMFEFDEDEMFYVDLDKKETVWHLEEFGQA FSFEAQGGLANIAILNNNLNTLIQRSNHTQATNDPPEVTVFPKEPVELGQPNTLICHIDKFFPPVLNVT WLCNGELVTEGVAESLFLPRTDYSFHKFHYLTFVPSAEDFYDCRVEHWGLDQPLLKHWEAQEPIQMP

ETTETGGGGSLEIRAAFLRQRNTALRTEVAELEQEVQRLENEVSQYETRYGPLGGGKGSHHHHHHHHH HH
신호 펩티드; *DPA1*01:03 세포외 도메인*; Gly/Ser 링커, Zip 서열, 및 His 태그 서열 (10X) (서열 번호: 243) ATGATGAGGCCCATCGTGCTGGTGCTGCTGTTCGCCACATCTGCCCTGGCCATCAAGGCCGACCA CGTGTCCACATACGCCGCCTTCGTGCAGACCCACAGACCCACCGGCGAGTTCATGTTCGAGTTCG ACGAGGACGAGATGTTCTACGTGGACCTGGACAAGAAAGAAACCGTGTGGCACCTGGAAGAGTT CGGCCAGGCCTTCAGCTTTGAGGCCCAGGGCGGACTGGCCAATATCGCCATCCTGAACAACAAC CTGAACACCCTGATCCAGCGGAGCAACCACACCCAGGCCACCAACGATCCCCCCGAAGTGACC GTGTTCCCCAAAGAACCCGTGGAACTGGGCCAGCCCAATACCCTGATCTGCCACATCGACAAGTT CTTCCCCCCCGTGCTGAACGTGACCTGGCTGTGCAATGGCGAGCTCGTGACAGAGGGCGTGGCC GAGTCTCTGTTCCTGCCCAGAACCGACTACAGCTTCCACAAGTTCCACTACCTGACCTTCGTGCCC AGCGCCGAGGACTTCTACGACTGCAGAGTGGAACACTGGGGCCTGGACCAGCCCCTGCTGAAA CATTGGGAAGCCCAGGAACCCATCCAGATGCCCGAGACAACCGAGACAGGCGGCGGAGGCAG CCTGGAAATCAGAGCCGCCTTCCTGCGGCAGAGAAACACCGCCCTGAGAACCGAAGTGGCCGA GCTGGAACAGGAAGTGCAGCGGCTGGAAAACGAGGTGTCCCAGTACGAGACAAGATACGGCCC TCTGGGAGGCGGCAAGGGCTCTCACCACCACCATCACCATCATCATCACCATTGA
신호 펩티드 (피브로인 경쇄 유래)
MMRPIVLVLLFATSALA (서열 번호: 9)

[0067] MHC 클래스 II 분자가 항원 펩티드와 복합체를 형성할 때, 10-30개 아미노산 길이의 항원 펩티드는 펩티드 결합 홈(groove)에 결합하고 CD4+ 세포에 세포외 제시된다. 알파 사슬과 베타 사슬은 모두 다음과 같은 두 개의 별도 도메인들로 폴딩된다: 알파 폴리펩티드의 경우 알파-1 및 알파-2, 베타 폴리펩티드의 경우 베타-1 및 베타-2. CD4에 의해 인식되고 결합되는 L112, V114, V141, L156 및 M158의 불변 잔기는 베타 폴리펩티드의 베타-2 도메인에 위치한다. 제시된 항원을 보유하는 개방형 펩티드-결합 홈은 알파-1과 베타-1 도메인 사이에서 발견된다. CD4+ T 세포와 상호작용할 때, MHC 클래스 II 복합체는 T 세포 표면에서 발현된 T 세포 수용체(TCR)와 상호작용한다. 또한, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 T 세포 표면에서 발현된 CD4와 약하게 상호작용(K_D> 2mM)한다. 표준 CD4 아미노산 서열 (UniProt - P01730)이 표 2에 제공된다 (서열 번호: 10).

[0068] **표 2**: 인간 CD4 아미노산 서열

MNRGVPFRHLLLVLQLALLPAATQGKKVVLGKKGDTVELTCTASQKKSIQFHWKNSNQIKILGNQGSFL TKGPSKLNDRADSRRSLWDQGNFPLIIKNLKIEDSDTYICEVEDQKEEVQLLVFGLTANSDTHLLQGQSLT LTLESPPGSSPSVQCRSPRGKNIQGGKTLSVSQLELQDSGTWTCTVLQNQKKVEFKIDIVVLAFQKASSIV YKKEGEQVEFSFPLAFTVEKLTGSGELWWQAERASSSKSWITFDLKNKEVSVKRVTQDPKLQMGKKLPL HLTLPQALPQYAGSGNLTLALEAKTGKLHQEVNLVVMRATQLQKNLTCEVWGPTSPKLMLSLKLENKE AKVSKREKAVWVLNPEAGMWQCLLSDSGQVLLESNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGVAGLLLFIGLGIFF CVRCRHRRRQAERMSQIKRLLSEKKTCQCPHRFQKTCSPI (서열 번호: 10)

[0069]

[0070] 본원에 사용된 용어 "T 세포 수용체"(TCR)는 표적 항원과 특이적으로 상호작용할 수 있는 이종 세포-표면 수용체를 지칭한다. 본원에 사용된 "TCR"은 자연 발생 및 비-자연 발생 TCR, 전장 TCR 및 이의 항원 결합 부분; 키메라 TCR, TCR 융합 구조체, 및 합성 TCR을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 인간에서 TCR은 T 세포의 표면에서 발현되며 T 세포 인식 및 항원 제시 세포의 표적화를 담당한다. 항원 제시 세포(APC)는 주조직 적합성 복합체(MHC 클래스 I 또는 MHC 클래스 II; HLA 분자, 예를 들어, HLA 클래스 II 분자와 복합체화된 것으로 본원

에서 또한 지칭됨)와 복합체화된 외래 단백질(항원)의 단편을 도시한다. TCR은 펩티드:HLA 복합체를 인식하고 결합하고 T 세포에 의해 발현되는 CD8 (MHC 클래스 I 분자의 경우) 또는 CD4 (MHC 클래스 II 분자의 경우)를 모집하여 TCR을 활성화한다. 활성화된 TCR은 APC의 파괴를 포함하여 하류 신호전달 및 면역 반응을 시작한다.

[0071] 일반적으로, TCR은 이황화 결합으로 상호 연결된 두 개의 사슬, 즉 알파 사슬과 베타 사슬(또는 덜 일반적으로 감마 사슬과 델타 사슬)을 포함할 수 있다. 각 사슬은 가변 도메인(알파 사슬 가변 도메인 및 베타 사슬 가변 도메인)과 불변 영역(알파 사슬 불변 영역 및 베타 사슬 불변 영역)을 포함한다. 가변 도메인은 세포막의 말단에 위치하며 가변 도메인은 항원과 상호작용한다. 불변 영역은 세포막에 근접하게 위치한다. TCR은 막횡단 영역 및 짧은 세포질 꼬리를 추가로 포함할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "불변 영역"은 존재하는 경우 막횡단 영역 및 세포질 꼬리 뿐만 아니라 전통적인 "불변 영역"을 포함한다.

[0072] 가변 도메인은 상보성 결정 영역 (CDRs)으로 명명되는 초가변성 영역으로 더 세분화될 수 있는데, 이들 사이에는 프레임워크 영역 (FR)이라고 명명되는 좀더 보존적인 영역이 끼어있다. 각각의 알파 사슬 가변 도메인 및 베타 사슬 가변 도메인은 다음과 같은 3개의 CDR 및 4개의 FR을 포함한다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 각 가변 도메인은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 포함한다. 각 사슬에 있는 3개의 CDR 모두가 항원 결합에 관여하지만, CDR3은 일차 항원 결합 영역으로 여겨지는 반면, CDR1 및 CDR2는 주로 HLA 분자를 인식하는 것으로 여겨진다.

[0073] 명시적으로 언급되지 않고 문맥이 달리 나타내지 않는 한, 용어 "TCR"은 또한 본원에 개시된 임의의 TCR의 항원-결합 단편 또는 항원-결합 부분을 포함하고, 1가 및 2가 단편 또는 부분, 및 단일 사슬 TCR을 포함한다. "TCR"이라는 용어는 T 세포의 표면에 결합된 자연 발생 TCR에 제한되지 않는다. 본원에 사용된 용어 "TCR"은 T 세포 이외의 세포 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같이 자연적으로 발현하거나 CD4를 발현하도록 변형된 세포)의 표면 상에서 발현되는 본원에 기재된 TCR 또는 세포막이 없는 본원에 기재된 TCR (예를 들어, 단리된 TCR 또는 가용성 TCR)을 또한 지칭한다.

[0074] "항원 결합 분자", "TCR의 일부" 또는 "TCR 단편"은 전체보다 작은 TCR의 임의의 부분을 지칭한다. 항원 결합 분자는 항원성 CDR을 포함할 수 있다.

[0075] "항원"은 면역 반응을 유발하거나 TCR에 의해 결합될 수 있는 임의의 분자, 예를 들어 펩티드를 지칭한다. 본원에 사용된 "에피토프"는 면역 반응을 유발하거나 TCR에 의해 결합될 수 있는 폴리펩티드의 일부를 지칭한다. 면역 반응은 항체 생산 또는 특이적인 면역학적-적격 세포의 활성화 또는 둘 모두를 포함할 수 있다. 당업자는 사실상 모든 단백질 또는 펩티드를 포함하는 임의의 거대분자가 항원으로 작용할 수 있음을 쉽게 이해할 것이다. 항원 및/또는 에피토프는 내인성으로 발현, 즉, 게놈 DNA에 의해 발현될 수 있거나 또는 재조합으로 발현될 수 있다. 항원 및/또는 에피토프는 암 세포와 같은 특정 조직에 특이적일 수 있거나 광범위하게 발현될 수 있다. 또한, 더 큰 분자의 단편은 항원으로 작용할 수 있다. 한 측면에서, 항원은 종양 항원이다. 에피토프는 더 긴 폴리펩티드 (예: 단백질)에 존재할 수 있거나 에피토프는 더 긴 폴리펩티드의 단편으로 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 에피토프는 주조직 적합성 복합체(MHC; 또한 본원에서 HLA 분자, 예를 들어 HLA 클래스 1 분자와 복합체화된 것으로 지칭됨)와 복합체를 형성한다.

[0076] 용어 "자가"는 차후 다시 도입될 개체와 동일한 개체로부터 유래한 임의의 물질을 지칭한다. 예를 들어, 자가 T 세포 요법은 동일한 대상체로부터 단리된 T 세포를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 용어 "동종(allogeneic)"은 이후 동일한 종의 또 다른 개체에게 도입되는, 한 개체에서 유래한 임의의 물질을 지칭한다. 예를 들어, 동종 T 세포 이식은 대상체 이외의 공여자로부터 얻은 T 세포를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0077] "암"은 신체에서 통제되지 않은 비정상 세포의 성장을 특징으로 하는 다양한 질병의 광범위한 그룹을 지칭한다. 조절되지 않은 세포 분열과 성장은, 주변 조직을 침범하고 림프계나 혈류를 통해 신체의 먼 부분으로 전이될 수도 있는 악성 종양을 형성시킨다. "암" 또는 "암 조직"은 종양을 포함할 수 있다. 본 발명의 방법에 의해 치료될 수 있는 암의 예는 림프종, 백혈병 및 기타 백혈구 악성종양을 포함하는 면역계의 암을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 일부 측면들에서, 본 발명의 방법은, 예를 들어, 흑색종, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 자궁암, 난소암, 직장암, 위암, 자궁암, 폐암, 호지킨병, 비 -호지킨 림프종(NHL), 식도암, 소장암, 요도암, 만성 또는 급성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병(ALL)(비 T 세포 ALL 포함), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 방광암, 신장암 또는 요관암, 신우암, 신경교종, 편평세포암, 및 상기 암들의 조합에서 유래한 종양의 종양 크기를 감소시키는데 사용될 수 있다. 특정 암은 화학 요법 또는 방사선 요법에 반응할 수 있고 또는 암은 난치성일 수 있다. 난치성 암은 수술로 교정할 수 없는 암을 말하며, 암은 초

기에 화학 요법이나 방사선 요법에 반응하지 않거나 또는 이러한 암은 시간이 지남에 따라 반응하지 않게 된다.

[0078] 본원에서 "무진행 생존"이라는 용어는 PFS로 약칭될 수 있으며 치료 일자로부터 악성 림프종에 대한 개정된 IWG 응답 기준에 따른 질병 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망일자까지의 시간을 지칭한다.

[0079] "전체 생존"이라는 용어는 OS로 약칭될 수 있으며 치료일로부터 사망일까지의 시간으로 정의된다.

[0080] 본원에 사용된 용어 "감염"은 외부 물질에 의한 하나 이상의 신체 조직의 임의 유형의 침입을 지칭한다. "감염"이라는 용어는 바이러스(바이로이드 및 프리온 포함), 박테리아, 진균, 기생충, 및 이들의 임의의 조합에 의한 감염을 제한 없이 포함한다.

[0081] 본원에서 사용된 용어 "림프구"는 자연 살해(NK) 세포, T 세포 또는 B 세포를 포함한다. NK 세포는 선천 면역 시스템의 주요 구성 요소를 나타내는 일종의 세포독성 (세포 독성) 림프구이다. NK 세포는 종양 및 바이러스에 감염된 세포를 거부한다. 이것은 세포자멸 또는 세포예정사 과정을 통해 작동한다. 이들은 세포를 사멸시키기 위해 활성화가 필요하지 않기 때문에 "자연 살해자"라 명명되었다. T 세포는 세포-매개-면역 (항체 관여하지 않음)에서 중요한 역할을 한다. T-세포 수용체(TCR)는 T 세포를 다른 림프구 유형과 구별시킨다. 면역계의 특수 기관인 흉선은 주로 T 세포의 성숙을 담당한다. T 세포에는 다음과 같은 6가지 유형이 있다: 헬퍼 T-세포 (*예를 들어*, CD4+ 세포), 세포독성 T-세포 (TC, 세포독성 T 림프구, CTL, T-살해 세포, 세포용해 T 세포, CD8+ T-세포 또는 살해 T 세포로도 공지됨), 기억 T-세포 ((i) 줄기 기억 T_{SCM} 세포는,나이브 세포와 마찬가지로, CD45RO, CCR7+, CD45RA+, CD62L+ (L-셀렉틴), CD27+, CD28+ 및 IL-7Rα+이지만, 이들은 또한 많은 양의 CD95, IL-2Rβ, CXCR3, 및 LFA-1를 발현하고, 기억 세포 특유의 수많은 기능적 속성들을 보여준다); (ii) 중심 기억 T_{CM} 세포는 L-셀렉틴 및 CCR7을 발현하고, 이들은 IL-2를 분비하지만, IFNγ 또는 IL-4는 분비하지 않으며, 및 (iii) 이펙터 기억 T_{EM} 세포, 그러나 이는 L-셀렉틴 또는 CCR7을 발현하지 않으나 IFNγ 및 IL-4와 같은 이펙터 사이토카인을 생성한다), 조절 T-세포 (Tregs, 억제 T 세포, 또는 CD4+CD25+ 조절 T 세포), 자연 살해 T-세포 (NKT) 및 감마 델타 T-세포. 반면에 B 세포는 체액성 면역 (항체 관여함)에서 주요 역할을 한다. B세포는 항체와 항원을 만들어 항원 제시 세포(APC)의 역할을 하고 항원 상호작용에 의해 활성화된 후 기억 B세포로 변한다. 포유류에서 미성숙 B 세포는 골수에서 형성되는데, 여기서 그 이름이 유래한다.

[0082] 뉴클레오티드 또는 아미노산 서열을 지칭하기 위해 본원에서 사용될 때 용어 "변형된" 및 "돌연변이된"은 야생형 서열 또는 특정 참조 서열에 대한 서열의 변화를 지칭한다. "변형된" 및 "돌연변이된"이라는 용어는 달리 명시되지 않는 한 변형되거나 돌연변이된 서열(예: 변형된 베타 사슬 서열)을 만드는 과정의 단계를 요구하지 않는다. 오히려, 이들 용어는 참조 서열, 예를 들어 야생형 서열에 비해 변형되거나 돌연변이된 서열에 변이가 있음을 나타낸다. 예를 들어, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 치환 돌연변이를 포함하는 DP 베타 사슬은 야생형 DP 베타 사슬이 언급된 DP 베타 사슬에 도달하도록 물리적으로 변경될 것을 요구하지 않으며; 오히려, 적절하게 정렬되었을 때, 언급된 DP 베타 사슬은 언급된 위치(잔기 112)에서 야생형 또는 참조 DP 베타 사슬의 상응하는 위치의 아미노산 잔기와 상이한 아미노산 잔기를 포함한다.

[0083] 본원에 사용된 용어 "임의의 아미노산"은 임의의 공지된 아미노산을 의미한다. 아미노산은 (i) 아민 ($-NH_2$) 작용기, (ii) 카르복실 (-COOH) 작용기, 및 (iii) 측쇄 (R 그룹)를 포함하는 유기 화합물이며, 여기서 측쇄는 각각의 아미노산에 대해 특이적이다. 이것은 임의의 자연 발생 아미노산 뿐만 아니라 그의 임의의 변형 및 변이체를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 약 500개의 자연 발생 아미노산이 있으며 그 중 20개는 유전자 코드에 의해 인코딩된다. 양전하를 띤 측쇄가 있는 아미노산에는 아르기닌(Arg; R), 히스티딘(His, H) 및 리신(Lys; K)이 있다. 음전하를 띤 측쇄를 가진 아미노산에는 아스파르트산 (Asp; D) 및 글루탐산 (Glu; E)이 있다. 극성 비하전 측쇄가 있는 아미노산에는 세린 (Ser, S), 트레오닌 (Thr, T), 글루타민 (Gln, Q) 및 아스파라긴 (Asn, N)이 있다. 소수성 측쇄를 갖는 아미노산에는 알라닌(Ala; A), 이소류신(Ile; I), 류신(Leu; L), 메티오닌(Met; M), 페닐알라닌(Phe; F), 발린(Val; V), 트립토판(Trp; W), 티로신(Tyr; Y)이 있다. 트립토판 (Trp; W), 티로신 (Tyr; Y) 및 메티오닌 (Met; M)도 극성 및/또는 양친매성으로 분류될 수 있으며, 이러한 아미노산은 단백질 또는 지질막의 표면에서 종종 발견될 수 있다. 또 다른 아미노산에는 시스테인 (Cys; C), 셀레노시스테인 (Sec; U), 글리신 (Gly; G) 및 프롤린 (Pro; P)이 포함된다.

[0084] 본원에 사용된 "에 상응하는 위치에서"는 폴리뉴클레오티드에서 특정 아미노산 잔기, *예를 들어*, 특정 아미노산 위치 또는 폴리펩티드에서 특정 핵산, *예를 들어*, 특정 핵산 위치를 식별하기 위한 수단으로 사용된다. 이러한 위치는 문제 서열을 참조 서열과 적절하게 정렬함으로써 결정될 수 있다. 당업자는 서열들을 정렬하여 상대 위치를 결정하는 방법을 용이하게 이해할 것이다. 예를 들어, www.ebi.ac.uk에서 이용가능한 "Clustal Omega

Multiple 서열 Alignment" (2019년 5월 25일 최종 방문)을 비롯한 (이에 제한되지 않음) 다양한 정렬 툴들을 이용할 수 있다.

[0085] "유전자 조작된" 또는 "조작된"이라는 용어는 코딩 또는 비-코딩 영역 또는 이의 일부를 결실시키거나 코딩 영역 또는 이의 일부를 삽입하는 것을 포함하는 (그러나 이에 제한되는 것은 아님) 세포의 게놈을 변형시키는 방법을 지칭한다. 일부 측면에서, 변형된 세포는 CD4를 발현하는 림프구, *예를 들어,* T 세포 또는 변형된 세포이며, 이는 환자 또는 공여자로부터 얻을 수 있다. 이러한 세포는 세포의 게놈에 통합되는 외인성 구조체, 가령, *예를 들어,* 본원에 개시된 T 세포 수용체 (TCR)를 발현하도록 변형될 수 있다. 일부 측면에서, 세포는 CD4를 발현하도록 변형된다.

[0086] "면역 반응"은 면역계의 세포 (예를 들어, T 림프구, B 림프구, 자연 살해(NK) 세포, 대식세포, 호산구, 비만세포, 수지상 세포 및 호중구) 및 이들 세포 중 어느 하나 또는 간에 의해 생성되는 가용성 거대분자 (Abs, 사이토카인, 및 보체 포함)의 작용을 지칭하며, 병원체들로 감염된 침습성 병원체들, 세포들 또는 조직들, 암 또는 그 외 이상 세포들, 또는, 자가면역 또는 병리학적 염증의 경우, 정상 세포 또는 조직들의 선택적 표적화, 이에 대한 결합, 손상, 파괴 및/또는 이의 신체로부터의 제거를 가져올 수 있다.

[0087] "면역요법"이라는 용어는 면역 반응을 유도, 향상, 억제 또는 그 외 방식으로 변형하는 것을 포함하는 방법에 의해 질병에 걸리거나 이러한 질병에 걸릴 또는 질병이 재발할 위험이 있는 대상체를 치료하는 것을 지칭한다. 면역요법의 예에는 T 세포 요법이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. T 세포 요법에는 입양 T 세포 요법, 종양 침윤 림프구(TIL) 면역요법, 자가 세포 요법, 조작된 자가 세포 요법(eACT) 및 동종 T 세포 이식이 포함될 수 있다.

[0088] 본원에 기재된 면역요법에 사용되는 세포는 당업계에 공지된 임의의 출처들로부터 유래할 수 있다. 예를 들어, T 세포는 조혈 줄기 세포 집단으로부터 *시험관내* 분화될 수 있고, 또는 T 세포는 대상체로부터 수득될 수 있다. T 세포는 예를 들어 말초 혈액 단핵 세포, 골수, 림프절 조직, 제대혈, 흉선 조직, 감염 부위의 조직, 복수, 흉수, 비장 조직 및 종양으로부터 얻을 수 있다. 또한, T 세포는 당업계에서 이용가능한 하나 이상의 T 세포주로부터 유래될 수 있다. T 세포는 또한 FICOLL™ 분리 및/또는 성분채집과 같은 당업자에게 공지된 수많은 기술을 사용하여 대상체로부터 수집된 혈액 단위로부터 얻을 수 있다. T 세포 요법을 위해 T 세포를 단리하는 또 다른 방법들은 미국 특허출원 공개공보 2013/0287748에 개시되어 있으며, 이는 그 전문이 본원에 참고로 포함된다. 면역요법은 또한 대상체에게 변형된 세포를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 이때 변형된 세포는 본원에 개시된 CD4 및 TCR을 발현한다. 일부 측면에서, 변형된 세포는 T 세포가 아니다.

[0089] 본원에 사용된 "환자"는 암(예를 들어, 림프종 또는 백혈병)을 앓고 있는 임의의 인간을 포함한다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0090] "펩티드", "폴리펩티드" 및 "단백질"이라는 용어는 상호교환적으로 사용되며, 펩티드 결합에 의해 공유 연결된 아미노산 잔기로 구성된 화합물을 지칭한다. 단백질 또는 펩티드는 최소 2개의 아미노산을 포함해야 하며, 단백질 또는 펩티드의 서열을 구성할 수 있는 아미노산의 최대 수에는 제한이 없다. 폴리펩티드는 펩티드 결합에 의해 서로 연결된 2개 이상의 아미노산을 포함하는 임의의 펩티드 또는 단백질을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 이 용어는, 예를 들어, 해당 분야에서 통상적으로 펩티드, 올리고펩티드 및 올리고머로도 지칭되는 짧은 사슬, 및 해당 분야에서 일반적으로 많은 유형들이 존재하는 단백질로 지칭되는 긴 사슬 모두를 지칭한다. "폴리펩티드"는, 그 중에서도, 예를 들어 생물학적으로 활성인 단편, 실질적으로 상동성인 폴리펩티드, 올리고펩티드, 동종이량체, 이종이량체, 폴리펩티드의 변이체, 변형된 폴리펩티드, 유도체, 유사체, 융합 단백질을 포함한다. 폴리펩티드는 천연 펩티드, 재조합 펩티드, 합성 펩티드, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0091] 본원에 사용된 "자극"은 자극 분자와 이의 동족 리간드의 결합에 의해 유도된 일차 반응을 지칭하며, 여기서 결합은 신호 전달 이벤트를 매개한다. "자극 분자"는 항원 제시 세포 상에 존재하는 동족 자극 리간드와 특이적으로 결합하는 T 세포, 예를 들어, T 세포 수용체(TCR)/CD4 복합체 상의 분자이다. "자극 리간드"는 항원 제시 세포(예: aAPC, 수지상 세포, B-세포 등) 상에 존재할 때 T 세포 상의 자극 분자와 특이적으로 결합함으로써, 활성화, 면역 반응의 개시, 증식 등을 비롯한 (그러나 이에 제한되지 않음) T 세포에 의한 일차 반응을 매개할 수 있다. 자극 리간드는 펩티드가 로딩된 MHC 클래스 II 분자, 항-CD4 항체, 항-CD28 항체, 항-CD2 항체, 및 항-CD3 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0092] 대상체를 "치료" 또는 "치료하는 것"은 질병과 관련된 증상, 합병증 또는 상태, 또는 생화학적 징후의 발병, 진행, 발달, 중증도 또는 재발을 역전, 완화, 개선, 억제, 감속 또는 예방할 목적으로 대상체에 대해 수

행되는 모든 유형의 개입 또는 절차 또는 활성제의 투여를 지칭한다. 한 측면에서, “치료” 또는 “치료하는 것”은 부분 관해를 포함한다. 또 다른 측면에서, “치료” 또는 “치료하는 것”은 완전 관해를 포함한다.

[0093] 대안 (예를 들어, “또는”)의 사용은 대안들 중 하나, 둘 모두 또는 이들의 조합을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에서 사용되는 부정관사 “하나 (“a” 또는 “an”)는 인용되거나 열거된 구성요소의 “하나 이상”을 지칭하는 것으로 이해되어야 한다.

[0094] 용어 “약” 또는 “본질적으로 포함하는”은 해당 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에 의해 결정된 특정 수치 또는 조성에 대해 허용가능한 오차 범위 내에 있음을 지칭하며, 이는 부분적으로 그 수치 또는 조성이 어떻게 측정 또는 결정되는지, 즉, 측정 시스템의 한계에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, “약” 또는 “본질적으로 포함하는”은 당업계의 관행에 따라 1 이내 또는 1 초과의 표준 편차를 의미할 수 있다. 대안적으로, “약” 또는 “본질적으로 포함하는”은 최대 10%(즉, ±10%)의 범위를 의미할 수 있다. 예를 들어, 약 3mg은 (10%의 경우) 2.7mg과 3.3mg 사이의 임의의 수치를 포함할 수 있다. 또한, 특히 생물학적 시스템 또는 프로세스와 관련하여 이 용어는 소정의 수치의 최대 10배 또는 최대 5배 값을 의미할 수 있다. 특정 수치 또는 조성이 출원 및 청구범위에 제공되는 경우, 달리 명시되지 않는 한 “약” 또는 “본질적으로 포함하는”의 의미는 해당 특정 수치 또는 조성에 대해 허용가능한 오차 범위 내에 있는 것으로 가정해야 한다.

[0095] 본원에 기재된 임의의 농도 범위, 백분율 범위, 비율 범위 또는 정수 범위는, 달리 명시되지 않는 한, 인용된 범위 내의 임의의 정수 값 그리고 적절한 경우 이의 분율 (예를 들어, 소정의 정수의 10분의 1 및 100분의 1)을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0096] 본 발명의 다양한 측면들을 다음 하위섹션에서 더 자세히 설명한다.

[0097] **II.본 발명의 조성물**

[0098] 본 발명은 CD4 결합이 향상된 HLA 클래스 II 분자에 관한 것이다. 본 발명의 특정 측면은 베타 사슬을 포함하는 HLA 클래스 II 분자에 관한 것으로, 여기서 베타 사슬은 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 특정 측면에서, 베타 사슬의 하나 이상의 돌연변이는 CD4에 대한 베타 사슬의 친화도를 증가시킨다. 특정 측면에서, 베타 사슬은 HLA-DP(“DP”) 베타 사슬이다.

[0100] **II.A.MHC 클래스 II 분자**

[0101] 인간 백혈구 항원(HLA) 체계 (인간의 주조직 적합성 복합체[MHC])는 면역계의 중요한 부분이며 6번 염색체에 위치한 유전자에 의해 제어된다. 이것은 항원성 펩티드를 T 세포의 T 세포 수용체(TCR)에 제시하도록 특성화된 세포 표면 분자를 인코딩한다. (또한 면역계의 개요를 참조하라.) 항원 (Ag)을 제시하는 MHC 분자들은 다음과 같은 2가지 주요 분류로 나뉜다: 클래스 I MHC 분자 및 클래스 II MHC 분자.

[0102] 클래스 II MHC 분자는 전문 항원 제시 세포 (APC)의 표면에 막횡단 당단백질로서 존재한다. 온전한 클래스 II 분자는 알파 사슬과 베타 사슬로 구성된다. 다음과 같은 HLA 복합체의 3개 유전자좌가 MHC 클래스 II 단백질을 인코딩한다: HLA-DP, HLA-DQ 및 HLA-DR. CD4 분자를 발현하는 T 세포는 클래스 II MHC 분자와 반응한다. 이 림프구는 종종 이펙터 및 헬퍼 기능을 가지며 세포내 병원체에 감염된 자가 세포를 제거하거나 세포외 기생충을 파괴하고 CD8 T 세포와 같은 다른 T 세포를 돕는 반응을 활성화한다. 전문 APC만이 클래스 II MHC 분자를 발현하기 때문에 이들 세포만이 CD4 T 세포에 대한 항원을 제시한다 (CD4는 MHC 클래스 II 분자의 알파 및 베타 사슬의 알파-2 및 베타-2 도메인의 비다형성 부분에 각각 결합한다).

[0103] 일부 측면에서, HLA 클래스 II 알파 및 베타 사슬은 HLA-DP, HLA-DQ 및 HLA-DR 대립유전자에서 선택된다. 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 베타 사슬은 HLA-DP 대립유전자이다. 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 알파 사슬은 HLA-DP 대립유전자이다.

[0104] 많은 HLA-DP 대립유전자가 당업계에 공지되어 있고, 임의의 공지된 대립유전자가 본 발명에 사용될 수 있다. HLA-DP 알파 사슬 및 베타 사슬 대립유전자의 예를 표 1에 나타낸다. 업데이트된 HLA 대립유전자 목록은 hla.alleles.org/ (2019년 2월 27일 최종 방문)에 제공된다.

[0105] **II.A.1.MHC 클래스 II 베타 사슬**

[0106] 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DP 베타 사슬을 포함하고, 이때 DP 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산을 포함한다. 류신 이외의 임의의 아미노산은 서열 번호:

1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 류신 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 발린이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 이소류신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 메티오닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 페닐알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 티로신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 트립토판이다.

[0107] 일부 구체예들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 둘 이상의 아미노산, *예를 들어,* 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 또는 그 이상으로 구성된다. 일부 측면에서, 둘 이상의 아미노산 중 적어도 하나는 소수성 측쇄를 포함한다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 일련의, *예를 들어,* 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 적어도 5개의 아미노산으로 구성되고, 이때 일련의 아미노산 각각은 소수성 측쇄를 포함한다.

[0108] 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DP 베타 사슬을 포함하고, 이때 DP 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함한다. 발린 이외의 임의의 아미노산은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 발린 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 이소류신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 류신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 메티오닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 페닐알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 티로신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 트립토판이다.

[0109] 일부 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 둘 이상의 아미노산, *예를 들어,* 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 또는 그 이상으로 구성된다. 일부 측면에서, 둘 이상의 아미노산 중 적어도 하나는 소수성 측쇄를 포함한다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 일련의, *예를 들어,* 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 적어도 5개의 아미노산으로 구성되고, 이때 일련의 아미노산 각각은 소수성 측쇄를 포함한다.

[0110] 본 발명의 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 야생형 DP 베타 사슬에 비해 둘 이상의 치환 돌연변이를 포함하는 DP 베타 사슬을 포함한다. 특정 측면들에서, DP 베타 사슬은 야생형 DP 베타 사슬에 비해 적어도 2개의 돌연변이, 적어도 3개의 돌연변이, 적어도 4개의 돌연변이, 적어도 5개의 돌연변이, 적어도 6개의 돌연변이, 적어도 7개의 돌연변이, 적어도 8개의 돌연변이, 적어도 9개의 돌연변이, 또는 적어도 10개의 돌연변이를 포함한다.

[0111] 특정 측면들에서, DP 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산 및 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함한다. 일부 측면에서, (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산, 또는 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산 및 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산 각각은 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 일부 측면에서, (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판으로부터 선택되고; 그리고 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산

은 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된다.

[0112] 일부 측면에서, (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 트립토판이고; 그리고 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된다. 일부 측면에서, (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판으로부터 선택되고; 그리고 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 메티오닌이다. 일부 측면에서, (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 트립토판이고; 그리고 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 메티오닌이다.

[0113] 특정 측면들에서, DP 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 메티오닌이다.

[0114] 특정 측면들에서, DP 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 158에 상응하는 위치에 메티오닌 이외의 아미노산을 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 158에 상응하는 위치에서 메티오닌 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 158에 상응하는 위치에서 메티오닌 이외의 아미노산은 이소류신이다.

[0115] 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산 및 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함한다. 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산 및 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 158에 상응하는 위치에 메티오닌 이외의 아미노산을 포함한다.

[0116] 일부 측면에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 트립토판, 및 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 메티오닌을 포함한다. 일부 측면에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 트립토판, 및 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 158에 상응하는 위치에 이소류신을 포함한다.

[0117] 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산, 및 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함한다. 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산, 및 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 158에 상응하는 위치에 메티오닌 이외의 아미노산을 포함한다.

[0118] 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 메티오닌, 및 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함한다. 일부 측면에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 메티오닌, 및 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 158에 상응하는 위치에 이소류신을 포함한다.

[0119] 일부 측면에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산, (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산, 및 (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 158에 상응하는 위치에 메티오닌 이외의 아미노산을 포함한다.

[0120] 일부 측면에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 트립토판, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 메티오닌, 및 (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 메티오닌, 및 (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 158에 상응하는 위치에 이소류신을 포함한다.

[0121] 일부 측면에서, DP 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 발린을 포함한다. 일부 측면에서, DP 베타 사슬은 서열 번호: 1에 상응하는 아미노산 잔기 158에 상응하는 위치에서 메티오닌을 포함한다. 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산, 및 (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 발린을 포함한다. 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141

에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산, 및 (iii) 서열 번호: 1에 상응하는 아미노산 잔기 158에 상응하는 위치에 메티오닌을 포함한다. 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산, (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 발린, 및 (iv)서열 번호: 1에 상응하는 아미노산 잔기 158에 상응하는 위치에 메티오닌을 포함한다.

[0122] 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 트립토판, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 메티오닌, 및 (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 발린을 포함한다. 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 트립토판, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 메티오닌, 및 (iii) 서열 번호: 1에 상응하는 아미노산 잔기 158에 상응하는 위치에 메티오닌을 포함한다. 일부 측면에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 트립토판, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 메티오닌, 및 (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 발린, 및 (iv) 서열 번호: 1에 상응하는 아미노산 잔기 158에 상응하는 위치에 메티오닌을 포함한다.

[0123] 일부 측면에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 트립토판, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 메티오닌, 및 (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 메티오닌, 및 (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 158에 상응하는 위치에 이소류신을 포함한다.

[0124] 특정 측면들에서, 본원에 기재된 DP 베타 사슬은 참조 HLA 클래스 II 분자와 비교하여 CD4 단백질에 대해 증가된 친화도를 갖는다. 일부 측면에서, 참조 HLA 클래스 II 분자는 야생형 DP 베타 사슬을 갖는 HLA 클래스 II 분자이다. 일부 측면에서, 참조 HLA 클래스 II 분자는 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 류신 및/또는 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 발린을 포함하는 DP 베타 사슬을 가지는 HLA 클래스 II 분자이다.

[0125] 일부 측면에서, CD4에 대한 증가된 친화도는 CD4에 대한 참조 HLA 클래스 II 분자의 친화도 보다 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 적어도 약 10배, 적어도 약 15배, 적어도 약 20배, 적어도 약 25배, 적어도 약 30배, 적어도 약 35배, 적어도 약 40배, 적어도 약 45배, 적어도 약 50배, 적어도 약 75배, 적어도 약 100배, 적어도 약 200배, 적어도 약 300배, 적어도 약 400배, 적어도 약 500배, 적어도 약 1000배, 적어도 약 1500배, 적어도 약 2000배, 적어도 약 2500배, 적어도 약 3000배, 적어도 약 3500배, 적어도 약 4000배, 적어도 약 4500배, 또는 적어도 약 4000배 더 크다.

[0126] 일부 측면에서, CD4에 대한 증가된 친화도는 CD4에 대한 참조 HLA 클래스 II 분자의 친화도 보다 적어도 약 1.5배 내지 적어도 약 5000배, 1.5배 내지 적어도 약 4000배, 1.5배 내지 적어도 약 3000배, 1.5배 내지 적어도 약 2000배, 1.5배 내지 적어도 약 1000배, 10배 내지 적어도 약 5000배, 10배 내지 적어도 약 4000배, 10배 내지 적어도 약 3000배, 10배 내지 적어도 약 2000배, 10배 내지 적어도 약 1000배, 10배 내지 적어도 약 900배, 10배 내지 적어도 약 800배, 10배 내지 적어도 약 700배, 10배 내지 적어도 약 600배, 10배 내지 적어도 약 500배, 10배 내지 적어도 약 400배, 10배 내지 적어도 약 300배, 10배 내지 적어도 약 200배, 10배 내지 적어도 약 100배, 100배 내지 적어도 약 5000배, 100배 내지 적어도 약 4000배, 100배 내지 적어도 약 3000배, 100배 내지 적어도 약 2000배, 100배 내지 적어도 약 1000배, 100배 내지 적어도 약 900배, 100배 내지 적어도 약 800배, 100배 내지 적어도 약 700배, 100배 내지 적어도 약 600배, 100배 내지 적어도 약 500배, 100배 내지 적어도 약 400배, 100배 내지 적어도 약 300배, 또는 100배 내지 적어도 약 200배 더 크다.

[0127] 특정 측면들에서, DP 베타 사슬은 DPB1*01, DPB1*02, DPB1*03, DPB1*04, DPB1*05, DPB1*06, DPB1*08, DPB1*09, DPB1*10, DPB1*100, DPB1*101, DPB1*102, DPB1*103, DPB1*104, DPB1*105, DPB1*106, DPB1*107, DPB1*108, DPB1*109, DPB1*11, DPB1*110, DPB1*111, DPB1*112, DPB1*113, DPB1*114, DPB1*115, DPB1*116, DPB1*117, DPB1*118, DPB1*119, DPB1*120, DPB1*121, DPB1*122, DPB1*123, DPB1*124, DPB1*125, DPB1*126, DPB1*127, DPB1*128, DPB1*129, DPB1*13, DPB1*130, DPB1*131, DPB1*132, DPB1*133, DPB1*134, DPB1*135, DPB1*136, DPB1*137, DPB1*138, DPB1*139, DPB1*14, DPB1*140, DPB1*141, DPB1*142, DPB1*143, DPB1*144, DPB1*145, DPB1*146, DPB1*147, DPB1*148, DPB1*149, DPB1*15, DPB1*150, DPB1*151, DPB1*152, DPB1*153, DPB1*154, DPB1*155, DPB1*156, DPB1*157, DPB1*158, DPB1*159, DPB1*16, DPB1*160, DPB1*161, DPB1*162, DPB1*163, DPB1*164, DPB1*165, DPB1*166, DPB1*167, DPB1*168, DPB1*169, DPB1*17, DPB1*170, DPB1*171, DPB1*172, DPB1*173, DPB1*174, DPB1*175, DPB1*176, DPB1*177, DPB1*178, DPB1*179, DPB1*18, DPB1*180, DPB1*181,

DPB1*182, DPB1*183, DPB1*184, DPB1*185, DPB1*186, DPB1*187, DPB1*188, DPB1*189, DPB1*19, DPB1*190, DPB1*191, DPB1*192, DPB1*193, DPB1*194, DPB1*195, DPB1*196, DPB1*197, DPB1*198, DPB1*199, DPB1*20, DPB1*200, DPB1*201, DPB1*202, DPB1*203, DPB1*204, DPB1*205, DPB1*206, DPB1*207, DPB1*208, DPB1*209, DPB1*21, DPB1*210, DPB1*211, DPB1*212, DPB1*213, DPB1*214, DPB1*215, DPB1*216, DPB1*217, DPB1*218, DPB1*219, DPB1*22, DPB1*220, DPB1*221, DPB1*222, DPB1*223, DPB1*224, DPB1*225, DPB1*226, DPB1*227, DPB1*228, DPB1*229, DPB1*23, DPB1*230, DPB1*231, DPB1*232, DPB1*233, DPB1*234, DPB1*235, DPB1*236, DPB1*237, DPB1*238, DPB1*239, DPB1*24, DPB1*240, DPB1*241, DPB1*242, DPB1*243, DPB1*244, DPB1*245, DPB1*246, DPB1*247, DPB1*248, DPB1*249, DPB1*25, DPB1*250, DPB1*251, DPB1*252, DPB1*253, DPB1*254, DPB1*255, DPB1*256, DPB1*257, DPB1*258, DPB1*259, DPB1*26, DPB1*260, DPB1*261, DPB1*262, DPB1*263, DPB1*264, DPB1*265, DPB1*266, DPB1*267, DPB1*268, DPB1*269, DPB1*27, DPB1*270, DPB1*271, DPB1*272, DPB1*273, DPB1*274, DPB1*275, DPB1*276, DPB1*277, DPB1*278, DPB1*279, DPB1*28, DPB1*280, DPB1*281, DPB1*282, DPB1*283, DPB1*284, DPB1*285, DPB1*286, DPB1*287, DPB1*288, DPB1*289, DPB1*29, DPB1*290, DPB1*291, DPB1*292, DPB1*293, DPB1*294, DPB1*295, DPB1*296, DPB1*297, DPB1*298, DPB1*299, DPB1*30, DPB1*300, DPB1*301, DPB1*302, DPB1*303, DPB1*304, DPB1*305, DPB1*306, DPB1*307, DPB1*308, DPB1*309, DPB1*31, DPB1*310, DPB1*311, DPB1*312, DPB1*313, DPB1*314, DPB1*315, DPB1*316, DPB1*317, DPB1*318, DPB1*319, DPB1*32, DPB1*320, DPB1*321, DPB1*322, DPB1*323, DPB1*324, DPB1*325, DPB1*326, DPB1*327, DPB1*328, DPB1*329, DPB1*33, DPB1*330, DPB1*331, DPB1*332, DPB1*333, DPB1*334, DPB1*335, DPB1*336, DPB1*337, DPB1*338, DPB1*339, DPB1*34, DPB1*340, DPB1*341, DPB1*342, DPB1*343, DPB1*344, DPB1*345, DPB1*346, DPB1*347, DPB1*348, DPB1*349, DPB1*35, DPB1*350, DPB1*351, DPB1*352, DPB1*353, DPB1*354, DPB1*355, DPB1*356, DPB1*357, DPB1*358, DPB1*359, DPB1*36, DPB1*360, DPB1*361, DPB1*362, DPB1*363, DPB1*364, DPB1*365, DPB1*366, DPB1*367, DPB1*368, DPB1*369, DPB1*37, DPB1*370, DPB1*371, DPB1*372, DPB1*373, DPB1*374, DPB1*375, DPB1*376, DPB1*377, DPB1*378, DPB1*379, DPB1*38, DPB1*380, DPB1*381, DPB1*382, DPB1*383, DPB1*384, DPB1*385, DPB1*386, DPB1*387, DPB1*388, DPB1*389, DPB1*39, DPB1*390, DPB1*391, DPB1*392, DPB1*393, DPB1*394, DPB1*395, DPB1*396, DPB1*397, DPB1*398, DPB1*399, DPB1*40, DPB1*400, DPB1*401, DPB1*402, DPB1*403, DPB1*404, DPB1*405, DPB1*406, DPB1*407, DPB1*408, DPB1*409, DPB1*41, DPB1*410, DPB1*411, DPB1*412, DPB1*413, DPB1*414, DPB1*415, DPB1*416, DPB1*417, DPB1*418, DPB1*419, DPB1*420, DPB1*421, DPB1*422, DPB1*423, DPB1*424, DPB1*425, DPB1*426, DPB1*427, DPB1*428, DPB1*429, DPB1*430, DPB1*431, DPB1*432, DPB1*433, DPB1*434, DPB1*435, DPB1*436, DPB1*437, DPB1*438, DPB1*439, DPB1*44, DPB1*440, DPB1*441, DPB1*442, DPB1*443, DPB1*444, DPB1*445, DPB1*446, DPB1*447, DPB1*448, DPB1*449, DPB1*45, DPB1*450, DPB1*451, DPB1*452, DPB1*453, DPB1*454, DPB1*455, DPB1*456, DPB1*457, DPB1*458, DPB1*459, DPB1*46, DPB1*460, DPB1*461, DPB1*462, DPB1*463, DPB1*464, DPB1*465, DPB1*466, DPB1*467, DPB1*468, DPB1*469, DPB1*47, DPB1*470, DPB1*471, DPB1*472, DPB1*473, DPB1*474, DPB1*475, DPB1*476, DPB1*477, DPB1*478, DPB1*479, DPB1*48, DPB1*480, DPB1*481, DPB1*482, DPB1*483, DPB1*484, DPB1*485, DPB1*486, DPB1*487, DPB1*488, DPB1*489, DPB1*49, DPB1*490, DPB1*491, DPB1*492, DPB1*493, DPB1*494, DPB1*495, DPB1*496, DPB1*497, DPB1*498, DPB1*499, DPB1*50, DPB1*500, DPB1*501, DPB1*502, DPB1*503, DPB1*504, DPB1*505, DPB1*506, DPB1*507, DPB1*508, DPB1*509, DPB1*51, DPB1*510, DPB1*511, DPB1*512, DPB1*513, DPB1*514, DPB1*515, DPB1*516, DPB1*517, DPB1*518, DPB1*519, DPB1*52, DPB1*520, DPB1*521, DPB1*522, DPB1*523, DPB1*524, DPB1*525, DPB1*526, DPB1*527, DPB1*528, DPB1*529, DPB1*53, DPB1*530, DPB1*531, DPB1*532, DPB1*533, DPB1*534, DPB1*535, DPB1*536, DPB1*537, DPB1*538, DPB1*539, DPB1*54, DPB1*540, DPB1*541, DPB1*542, DPB1*543, DPB1*544, DPB1*545, DPB1*546, DPB1*547, DPB1*548, DPB1*549, DPB1*55, DPB1*550, DPB1*551, DPB1*552, DPB1*553, DPB1*554, DPB1*555, DPB1*556, DPB1*557, DPB1*558, DPB1*559, DPB1*56, DPB1*560, DPB1*561, DPB1*562, DPB1*563, DPB1*564, DPB1*565, DPB1*566, DPB1*567, DPB1*568, DPB1*569, DPB1*57, DPB1*570, DPB1*571, DPB1*572, DPB1*573, DPB1*574, DPB1*575, DPB1*576, DPB1*577, DPB1*578, DPB1*579, DPB1*58, DPB1*580, DPB1*581, DPB1*582, DPB1*583, DPB1*584, DPB1*585, DPB1*586, DPB1*587, DPB1*588, DPB1*589, DPB1*59, DPB1*590, DPB1*591, DPB1*592, DPB1*593, DPB1*594, DPB1*595, DPB1*596, DPB1*597, DPB1*598, DPB1*599, DPB1*60, DPB1*600, DPB1*601, DPB1*602, DPB1*603, DPB1*604, DPB1*605, DPB1*606, DPB1*607, DPB1*608, DPB1*609, DPB1*61, DPB1*610, DPB1*611, DPB1*612, DPB1*613, DPB1*614, DPB1*615, DPB1*616, DPB1*617, DPB1*618, DPB1*619, DPB1*62, DPB1*620, DPB1*621, DPB1*622, DPB1*623, DPB1*624, DPB1*625, DPB1*626, DPB1*627, DPB1*628, DPB1*629, DPB1*63, DPB1*630, DPB1*631, DPB1*632, DPB1*633, DPB1*634, DPB1*635, DPB1*636, DPB1*637, DPB1*638, DPB1*639, DPB1*64, DPB1*640, DPB1*641, DPB1*642, DPB1*643, DPB1*644, DPB1*645, DPB1*646, DPB1*647,

DPB1*648, DPB1*649, DPB1*65, DPB1*650, DPB1*651, DPB1*652, DPB1*653, DPB1*654, DPB1*655, DPB1*656, DPB1*657, DPB1*658, DPB1*659, DPB1*66, DPB1*660, DPB1*661, DPB1*662, DPB1*663, DPB1*664, DPB1*665, DPB1*666, DPB1*667, DPB1*668, DPB1*669, DPB1*67, DPB1*670, DPB1*671, DPB1*672, DPB1*673, DPB1*674, DPB1*675, DPB1*676, DPB1*677, DPB1*678, DPB1*679, DPB1*68, DPB1*680, DPB1*681, DPB1*682, DPB1*683, DPB1*684, DPB1*685, DPB1*686, DPB1*687, DPB1*688, DPB1*689, DPB1*69, DPB1*690, DPB1*691, DPB1*692, DPB1*693, DPB1*694, DPB1*695, DPB1*696, DPB1*697, DPB1*698, DPB1*699, DPB1*70, DPB1*700, DPB1*701, DPB1*702, DPB1*703, DPB1*704, DPB1*705, DPB1*706, DPB1*707, DPB1*708, DPB1*709, DPB1*71, DPB1*710, DPB1*711, DPB1*712, DPB1*713, DPB1*714, DPB1*715, DPB1*716, DPB1*717, DPB1*718, DPB1*719, DPB1*72, DPB1*720, DPB1*721, DPB1*722, DPB1*723, DPB1*724, DPB1*725, DPB1*726, DPB1*727, DPB1*728, DPB1*729, DPB1*73, DPB1*730, DPB1*731, DPB1*732, DPB1*733, DPB1*734, DPB1*735, DPB1*736, DPB1*737, DPB1*738, DPB1*739, DPB1*74, DPB1*740, DPB1*741, DPB1*742, DPB1*743, DPB1*744, DPB1*745, DPB1*746, DPB1*747, DPB1*748, DPB1*749, DPB1*75, DPB1*750, DPB1*751, DPB1*752, DPB1*753, DPB1*754, DPB1*755, DPB1*756, DPB1*757, DPB1*758, DPB1*759, DPB1*76, DPB1*760, DPB1*761, DPB1*762, DPB1*763, DPB1*764, DPB1*765, DPB1*766, DPB1*767, DPB1*768, DPB1*769, DPB1*77, DPB1*770, DPB1*771, DPB1*772, DPB1*773, DPB1*774, DPB1*775, DPB1*776, DPB1*777, DPB1*778, DPB1*779, DPB1*78, DPB1*780, DPB1*781, DPB1*782, DPB1*783, DPB1*784, DPB1*785, DPB1*786, DPB1*787, DPB1*788, DPB1*789, DPB1*79, DPB1*790, DPB1*791, DPB1*792, DPB1*794, DPB1*795, DPB1*796, DPB1*797, DPB1*798, DPB1*799, DPB1*80, DPB1*800, DPB1*801, DPB1*802, DPB1*803, DPB1*804, DPB1*805, DPB1*806, DPB1*807, DPB1*808, DPB1*809, DPB1*81, DPB1*810, DPB1*811, DPB1*812, DPB1*813, DPB1*814, DPB1*815, DPB1*816, DPB1*817, DPB1*818, DPB1*819, DPB1*82, DPB1*820, DPB1*821, DPB1*822, DPB1*823, DPB1*824, DPB1*825, DPB1*826, DPB1*827, DPB1*828, DPB1*829, DPB1*83, DPB1*830, DPB1*831, DPB1*832, DPB1*833, DPB1*834, DPB1*835, DPB1*836, DPB1*837, DPB1*838, DPB1*839, DPB1*84, DPB1*840, DPB1*841, DPB1*842, DPB1*843, DPB1*844, DPB1*845, DPB1*846, DPB1*847, DPB1*848, DPB1*849, DPB1*85, DPB1*850, DPB1*851, DPB1*852, DPB1*853, DPB1*854, DPB1*855, DPB1*856, DPB1*857, DPB1*858, DPB1*859, DPB1*86, DPB1*860, DPB1*861, DPB1*862, DPB1*863, DPB1*864, DPB1*865, DPB1*866, DPB1*867, DPB1*868, DPB1*869, DPB1*87, DPB1*870, DPB1*871, DPB1*872, DPB1*873, DPB1*874, DPB1*875, DPB1*876, DPB1*877, DPB1*878, DPB1*879, DPB1*88, DPB1*880, DPB1*881, DPB1*882, DPB1*883, DPB1*884, DPB1*885, DPB1*886, DPB1*887, DPB1*888, DPB1*889, DPB1*89, DPB1*890, DPB1*891, DPB1*892, DPB1*893, DPB1*894, DPB1*895, DPB1*896, DPB1*897, DPB1*898, DPB1*899, DPB1*90, DPB1*900, DPB1*901, DPB1*902, DPB1*903, DPB1*904, DPB1*905, DPB1*906, DPB1*907, DPB1*908, DPB1*909, DPB1*91, DPB1*910, DPB1*911, DPB1*912, DPB1*913, DPB1*914, DPB1*915, DPB1*916, DPB1*917, DPB1*918, DPB1*919, DPB1*92, DPB1*920, DPB1*921, DPB1*922, DPB1*923, DPB1*924, DPB1*925, DPB1*926, DPB1*927, DPB1*928, DPB1*929, DPB1*93, DPB1*930, DPB1*931, DPB1*932, DPB1*933, DPB1*934, DPB1*935, DPB1*936, DPB1*937, DPB1*938, DPB1*939, DPB1*94, DPB1*940, DPB1*941, DPB1*942, DPB1*943, DPB1*944, DPB1*945, DPB1*946, DPB1*947, DPB1*948, DPB1*949, DPB1*95, DPB1*950, DPB1*951, DPB1*952, DPB1*953, DPB1*954, DPB1*955, DPB1*956, DPB1*957, DPB1*958, DPB1*959, DPB1*96, DPB1*960, DPB1*961, DPB1*962, DPB1*963, DPB1*964, DPB1*965, DPB1*97, DPB1*98, 및 DPB1*99에서 선택된 대립유전자를 포함한다. 일부 측면에서, DP 베타 사슬은 HLA-DPB1*01, HLA-DPB1*02, HLA-DPB1*03, HLA-DPB1*04, HLA-DPB1*05, HLA-DPB1*06, HLA-DPB1*08, 또는 HLA-DPB1*09 대립유전자를 포함한다. 특정 측면들에서, DP 베타 사슬은 HLA-DPB1*04 대립유전자를 포함한다. 특정 측면들에서, DP 베타 사슬은 HLA-DPB1*04:01 대립유전자를 포함한다.

[0128] 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 3에 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DP 베타 사슬을 포함하고, 이때 DP 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 트립토판을 포함하고, 그리고 DP 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 메티오닌을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 3에 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DP 베타 사슬을 포함하고, 이때 DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 트립토판, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 메티오닌, (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 발린, 및 (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 158에 상응하는 위치에 메티오닌을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DP 베

타 사슬을 포함한다.

[0129] **II.A.2.MHC 클래스 II 알파 사슬**

[0130] 본 발명의 일부 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 알파 사슬을 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 알파 사슬은 야생형 알파 사슬이다. 일부 측면에서, 알파 사슬은 DP 알파 사슬이다. 임의의 DP 알파 사슬이 본 발명의 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 일부 측면에서, DP 알파 사슬은 HLA-DPA1*01, HLA-DPA1*02, HLA-DPA1*03, 또는 HLA-DPA1*04 대립유전자를 포함한다. 특정 측면들에서, DP 알파 사슬은 HLA-DPA1*01 대립유전자를 포함한다. 특정 측면들에서, DP 알파 사슬은 HLA-DPA1*02 대립유전자를 포함한다. 특정 측면들에서, DP 알파 사슬은 HLA-DPA1*03 대립유전자를 포함한다. 특정 측면들에서, DP 알파 사슬은 HLA-DPA1*04 대립유전자를 포함한다.

[0131] 특정 측면들에서, DP 알파 사슬은 DPA1*01:03:01:01, DPA1*01:03:01:02, DPA1*01:03:01:03, DPA1*01:03:01:04, DPA1*01:03:01:05, DPA1*01:03:01:06, DPA1*01:03:01:07, DPA1*01:03:01:08, DPA1*01:03:01:09, DPA1*01:03:01:10, DPA1*01:03:01:11, DPA1*01:03:01:12, DPA1*01:03:01:13, DPA1*01:03:01:14, DPA1*01:03:01:15, DPA1*01:03:01:16, DPA1*01:03:01:17, DPA1*01:03:01:18Q, DPA1*01:03:01:19, DPA1*01:03:01:20, DPA1*01:03:01:21, DPA1*01:03:01:22, DPA1*01:03:01:23, DPA1*01:03:02, DPA1*01:03:03, DPA1*01:03:04, DPA1*01:03:05, DPA1*01:03:06, DPA1*01:03:07, DPA1*01:03:08, DPA1*01:03:09, DPA1*01:04, DPA1*01:05, DPA1*01:06:01, DPA1*01:06:02, DPA1*01:07, DPA1*01:08, DPA1*01:09, DPA1*01:10, DPA1*01:11, DPA1*01:12, DPA1*01:13, DPA1*01:14, DPA1*01:15, DPA1*01:16, DPA1*01:17, DPA1*01:18, DPA1*01:19, DPA1*02:01:01:01, DPA1*02:01:01:02, DPA1*02:01:01:03, DPA1*02:01:01:04, DPA1*02:01:01:05, DPA1*02:01:01:06, DPA1*02:01:01:07, DPA1*02:01:01:08, DPA1*02:01:01:09, DPA1*02:01:01:10, DPA1*02:01:01:11, DPA1*02:01:02:01, DPA1*02:01:02:02, DPA1*02:01:03, DPA1*02:01:04, DPA1*02:01:05, DPA1*02:01:06, DPA1*02:01:07, DPA1*02:01:08:01, DPA1*02:01:08:02, DPA1*02:02:02:01, DPA1*02:02:02:02, DPA1*02:02:02:03, DPA1*02:02:02:04, DPA1*02:02:02:05, DPA1*02:02:03, DPA1*02:02:04, DPA1*02:02:05, DPA1*02:02:06, DPA1*02:03, DPA1*02:04, DPA1*02:05, DPA1*02:06, DPA1*02:07:01:01, DPA1*02:07:01:02, DPA1*02:07:01:03, DPA1*02:08, DPA1*02:09, DPA1*02:10, DPA1*02:11, DPA1*02:12, DPA1*02:13N, DPA1*02:14, DPA1*02:15, DPA1*02:16, DPA1*03:01:01:01, DPA1*03:01:01:02, DPA1*03:01:01:03, DPA1*03:01:01:04, DPA1*03:01:01:05, DPA1*03:01:02, DPA1*03:02, DPA1*03:03, DPA1*03:04, DPA1*04:01:01:01, DPA1*04:01:01:02, DPA1*04:01:01:03, DPA1*04:02, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다.

[0132] **II.A.3.신호 펩티드**

[0133] 일부 측면에서, DP 베타 사슬 및/또는 DP 알파 사슬은 신호 펩티드를 추가로 포함한다. 해당 분야에 공지된 임의의 신호 펩티드가 본원에 개시된 조성물 및 방법에서 사용될 수 있다. 일부 측면들에서 DP 베타 사슬 신호 펩티드는 DP 알파 신호 펩티드와 동일하다. 일부 측면들에서 DP 베타 사슬 신호 펩티드는 DP 알파 신호 펩티드와 상이하다.

[0134] 일부 측면에서, 신호 펩티드는 천연 신호 펩티드로부터 유래한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 자연 발생 DP 베타 사슬 신호 펩티드로부터 유래한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 자연 발생 DP 베타 사슬 신호 펩티드를 포함한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 자연 발생 DP 알파 사슬 신호 펩티드로부터 유래한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 자연 발생 DP 알파 사슬 신호 펩티드를 포함한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 피브로인 경쇄(FibL) 신호 펩티드로부터 유래한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 서열 번호: 9를 포함한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 합성이다.

[0135] **II.A.4.막횡단 도메인**

[0136] 일부 측면에서, DP 베타 사슬 및/또는 DP 알파 사슬은 막횡단 도메인을 추가로 포함한다. 막횡단 도메인은 임의의 길이 및 임의의 기원일 수 있다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 적어도 약 1 내지 적어도 약 50개 아미노산 길이이다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 막횡단 도메인으로부터 유래한다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 막횡단 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 HLA 막횡단 도메인으로부터 유래한다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 HLA 막횡단 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 DP 베타 사슬 막횡단 도메인으로부터 유래한다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 DP 베타 사슬 막횡단 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 DP 알파 사슬 막횡단 도메인으로부터 유래한다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 DP 알파 사슬 막횡단 도메인을 포함한다.

[0137] II.A.5.류신 지퍼

[0138] 일부 측면에서, DP 베타 사슬 및/또는 DP 알파 사슬은 하나 이상의 류신 지퍼(LZip) 서열을 추가로 포함한다. 당업계에 공지된 임의의 LZip 서열이 본원에 개시된 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 일부 측면에서, DP 베타 사슬 및/또는 DP 알파 사슬은 산성 LZip(αLZip), 염기성 LZip(βLZip) 또는 둘 모두를 포함한다. 일부 측면에서, 하나 이상의 LZip 서열은 자연 발생 LZip 서열로부터 유래한다. 일부 측면에서, 하나 이상의 LZip 서열은 자연 발생 LZip 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 하나 이상의 LZip 서열은 합성이다. 특정 측면들에서, 하나 이상의 LZip 서열은 서열 번호: 4에 제시된 LZip 서열을 포함한다(표1).

[0139] II.A.6.링커

[0140] 일부 측면에서, 본 발명에 유용한 DP 베타 사슬 및/또는 DP 알파 사슬은 링커를 추가로 포함한다. 당업계에 공지된 임의의 링커가 본원에 개시된 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 특정 측면들에서, 링커는 Gly/Ser 링커를 포함한다. 일부 측면에서, 링커는 GlySer, Gly_2Ser, Gly_3Ser, 및 Gly_4Ser으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 링커는 DP 알파 사슬 또는 DP 베타 사슬의 세포외 도메인의 N-말단에 위치한다. 일부 측면에서, 링커는 DP 알파 사슬 또는 DP 베타 사슬의 세포외 도메인의 C-말단에 위치한다. 일부 측면에서, 링커는 DP 알파 사슬 또는 DP 베타 사슬의 세포외 도메인과 막횡단 도메인 사이에 위치한다. 일부 측면에서, 링커는 DP 알파 사슬 또는 DP 베타 사슬의 세포외 도메인과 하나 이상의 LZip 서열 사이에 위치한다. 일부 측면에서, 링커는 DP 알파 사슬 또는 DP 베타 사슬의 세포외 도메인과 신호 펩티드 사이에 위치한다.

[0141] 임의의 길이의 링커가 본원에 개시된 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 링커는 하나 이상의 아미노산 길이이다. 일부 측면에서, 링커는 적어도 약 1 내지 적어도 약 100, 적어도 약 1 내지 적어도 약 90, 적어도 약 1 내지 적어도 약 80, 적어도 약 1 내지 적어도 약 70, 적어도 약 1 내지 적어도 약 60, 적어도 약 1 내지 적어도 약 50, 적어도 약 1 내지 적어도 약 40, 적어도 약 1 내지 적어도 약 30, 적어도 약 1 내지 적어도 약 20, 적어도 약 1 내지 적어도 약 15, 적어도 약 1 내지 적어도 약 14, 적어도 약 1 내지 적어도 약 13, 적어도 약 1 내지 적어도 약 12, 적어도 약 1 내지 적어도 약 11, 적어도 약 1 내지 적어도 약 10, 적어도 약 1 내지 적어도 약 9, 적어도 약 1 내지 적어도 약 8, 적어도 약 1 내지 적어도 약 7, 적어도 약 1 내지 적어도 약 6, 적어도 약 1 내지 적어도 약 5, 적어도 약 1 내지 적어도 약 4, 적어도 약 1 내지 적어도 약 3개 아미노산 길이이다.

[0142] 일부 측면에서, 링커는 적어도 약 1, 적어도 약 2, 적어도 약 3, 적어도 약 4, 적어도 약 5, 적어도 약 6, 적어도 약 7, 적어도 약 8, 적어도 약 9, 적어도 약 10, 적어도 약 11, 적어도 약 12, 적어도 약 13, 적어도 약 14, 적어도 약 15, 적어도 약 20, 적어도 약 30, 적어도 약 40, 적어도 약 50, 적어도 약 60, 적어도 약 70, 적어도 약 80, 적어도 약 90, 적어도 약 100개 아미노산 길이이다. 특정 측면들에서, 링커는 약 3개 아미노산 길이이다. 특정 측면들에서, 링커는 약 4개 아미노산 길이이다. 특정 측면들에서, 링커는 약 5개 아미노산 길이이다.

[0144] II.B.세포

[0145] 본 발명의 특정 측면에서, 본 발명의 MHC 클래스 II 분자는 세포의 막에 연결되거나 막과 결합된다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 세포의 막에 연결되거나 막과 결합된다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자의 알파 사슬은 세포의 막에 연결되거나 막과 결합된다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자의 알파 사슬 및 베타 사슬은 세포의 막에 연결되거나 막과 결합된다.

[0146] 본 발명의 특정 측면은 본원에 개시된 MHC 클래스 II 분자를 포함하는 세포에 관한 것이다. 임의의 세포가 본원에 기재된 조성물에 사용될 수 있다. 특정 측면들에서 세포는 포유동물 세포이다. 일부 측면에서, 세포는 곤충 세포이다. 일부 측면에서, 세포는 건강한 세포, 예를 들어 건강한 섬유아세포로부터 유래된다. 일부 측면들에서 세포는 종양 세포로부터 유래된다. 본 발명에서 유용한 세포의 비제한적인 예는 K562 세포, T2 세포, HEK293 세포, HEK293T 세포, A375 세포, SK-MEL-28 세포, Me275 세포, COS 세포, 섬유아세포, 종양 세포, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 특정 측면들에서, 세포는 Hasan et al., *Adv. Genet. Eng. 4(3)*:130 (2015)에 개시된 임의의 세포이며, 이 문헌은 본원에 그 전문이 참고로 포함된다.

[0147] 특정 측면들에서, 세포는 전문 APC이다. 특정 측면들에서, 세포는 대식세포, B 세포, 수지상 세포, 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0148] 특정 측면들에서, 세포는 하나 이상의 MHC 클래스 II 대립유전자의 내인성 발현이 결여되어 있다. 일부 측면들에서 세포는 HLA-DP 대립유전자의 내인성 발현이 결여되어 있다. 일부 측면들에서 세포는 HLA-DP 알파 사슬 대립유전자의 내인성 발현이 결여되어 있다. 일부 측면들에서 세포는 HLA-DP 베타 사슬 대립유전자의 내인성 발현이 결여되어 있다.

[0150] **II.C.가용성 MHC 클래스 II 분자**

[0151] 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 세포의 막과 결합되지 않는다, 예를 들어 MHC 클래스 II 분자는 가용성 형태이다. 본원에 사용된 가용성 MHC 클래스 II 분자는 세포막과 결합되지 않은 본원에 기재된 임의의 MHC 클래스 II 분자 또는 그의 일부를 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자 또는 이의 일부는 어떤 막에도 결합되지 않는다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자 또는 이의 일부는 불활성 입자에 결합된다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자 또는 이의 일부는 세포외 소포의 막에 결합된다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자는 인공 막 또는 인공 표면, 예를 들어 어레이 플레이트의 표면에 결합된다.

[0152] 당업계에 공지된 임의의 불활성 입자가 본 발명의 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 불활성 입자는 비드이다. 일부 측면에서, 비드는 유리 비드, 라텍스 비드, 금속 비드, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 측면에서, 불활성 입자는 나노 입자(NP)이다. 당업계에 공지된 임의의 NP가 본 발명의 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 특정 측면들에서, 나노입자는 페길화된 산화철, 키토산, 덱스트란, 젤라틴, 알기네이트, 리포솜, 전분, 분지형 중합체, 탄소계 담체, 폴리락트산, 폴리(시아노)아크릴레이트, 폴리에틸렌이민, 블록 공중합체, 폴리카프로락톤, SPIONS, USPIONS, Cd/Zn-셀레나이드 또는 실리카 나노입자로부터 선택된다. 특정 측면들에서, 나노입자는 페길화된 산화철 나노입자이다. 본원에 개시된 조성물 및 방법에 유용한 나노입자의 비제한적인 예는 De Jong and Borm, *Int. J. Nanomedicine 3(2)*:133-49 (2008) 및 Umeshappa et al., *Nat. Commun. 10(1)*:2150 (May 14, 2019)에 기재된 것들을 포함하며, 이들 문헌 각각은 본원에 그 전문이 참고로 포함된다.

[0153] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자는 전장 MHC 클래스 II 분자의 단편을 포함하고, 이 단편에서 알파 사슬의 막횡단 도메인 및/또는 베타 사슬의 막횡단 도메인의 하나 이상의 아미노산은 결실된다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자는 알파 사슬의 세포외 도메인 (*예를 들어,* 서열 번호: 6에 제시됨) 및/또는 베타 사슬의 세포외 도메인 (*예를 들어,* 서열 번호: 1 또는 3에 제시됨)을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 6에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DP 알파 사슬을 포함한다. 일부 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DP 알파 사슬을 포함한다.

[0154] 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 1에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DP 베타 사슬을 포함한다. 일부 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DP 베타 사슬을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 3에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DP 베타 사슬을 포함한다. 일부 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DP 베타 사슬을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 4에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DP 베타 사슬을 포함한다. 일부 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DP 베타 사슬을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 5에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DP 베타 사슬을 포함한다. 일부 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DP 베타 사슬을 포함한다.

[0156] **II.D.핵산 분자 및 벡터**

[0157] 본 발명의 특정 측면은 본원에 개시된 MHC 클래스 II 분자를 인코딩하는 핵산 분자에 관한 것이다. 일부 측면들에서 핵산 분자는 본원에 개시된 MHC 클래스 II 베타 사슬을 인코딩한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 베타

사슬을 인코딩하는 핵산 분자는 서열 번호: 2에 제시된 서열과 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0158] 일부 측면들에서 핵산 분자는 본원에 개시된 MHC 클래스 II 알파 사슬을 인코딩한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 알파 사슬을 인코딩하는 핵산 분자는 서열 번호: 서열 번호: 7에 제시된 서열과 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0159] 일부 측면에서, 핵산 분자는 본원에 개시된 MHC 클래스 II 알파 사슬 및 본원에 개시된 MHC 클래스 II 베타 사슬 둘 모두를 인코딩한다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 알파 사슬을 인코딩하는 서열은 MHC 클래스 II 베타 사슬을 인코딩하는 서열과 동일한 프로모터의 제어 하에 있다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 알파 사슬을 인코딩하는 서열은 제1 프로모터의 제어하에 있으며, MHC 클래스 II 베타 사슬을 인코딩하는 서열은 제2 프로모터의 제어 하에 있다.

[0160] 일부 측면에서, 본 발명은 본원에 개시된 MHC 클래스 II 베타 사슬을 인코딩하는 제1 핵산 분자 및 본원에 개시된 MHC 클래스 II 알파 사슬을 인코딩하는 제2 핵산 분자에 관한 것이다.

[0161] 본 발명의 특정 측면은 본원에 개시된 핵산 분자를 포함하는 벡터 또는 벡터들의 세트에 관한 것이다. 일부 측면에서, 벡터는 바이러스 벡터이다. 일부 측면에서, 벡터는 바이러스 입자 또는 바이러스이다. 일부 측면에서, 벡터는 포유류 벡터이다. 일부 측면에서, 벡터는 박테리아 벡터이다.

[0162] 특정 측면들에서, 벡터는 레트로바이러스 벡터이다. 일부 측면에서, 벡터는 아데노바이러스 벡터, 렌티바이러스, 센다이 바이러스, 배큘로바이러스 벡터, 엡스타인 바 바이러스 벡터, 파포바바이러스 벡터, 백시니아 바이러스 벡터, 단순 포진 바이러스 벡터, 또는 아데노 관련 바이러스(AAV) 벡터이다. 특정 측면들에서, 벡터는 AAV 벡터이다. 일부 측면에서, 벡터는 렌티바이러스이다. 특정 측면에서, 벡터는 아데노바이러스 벡터이다. 일부 측면에서, 벡터는 센다이 바이러스이다. 일부 측면에서, 벡터는 하이브리드 벡터이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 하이브리드 벡터의 예는 Huang and Kamihira, *Biotechnol. Adv. 31(2)*:208-23 (2103)에서 찾을 수 있으며, 이는 본원에 그 전문이 참고로 포함된다.

[0164] **III.본 발명의 방법**

[0165] 본 발명의 특정 측면은 대상체의 질병 또는 병태를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 측면들에서, 본 발명은 필요로 하는 대상체에서 면역 반응을 향상시키는 방법에 관한 것이다.

[0167] **III.A.암 치료 방법**

[0168] 본 발명의 특정 측면은 필요로 하는 대상체에게 본원에 개시된 HLA 클래스 II 분자, 본원에 개시된 핵산 분자, 본원에 개시된 벡터, 또는 본원에 개시된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0169] 일부 측면에서, 암은 흑색종, 골암, 신장암, 전립선암, 유방암, 결장암, 폐암, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 췌장암, 피부암, 두경부암, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문 영역의 암, 위암, 고환암, 자궁암, 나팔관암, 자궁내막암, 자궁 경부의 암종, 질의 암종, 외음부의 암종, 호지킨병, 비호지킨 림프종(NHL), 원발성 종격동 거대 B 세포 림프종(PMBC), 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종(FL), 변형된 여포성 림프종, 비장 변연부 림프종(SMZL), 식도암, 소장암, 내분비 시스템의 암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신의 암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 만성 또는 급성 백혈병, 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병(ALL)(비 T 세포 ALL 포함), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 어린 시절의 고형 종양, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요관의 암, 신장 골반의 암종, 중추신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관 신생, 척추 축 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 표피양암, 편평 세포 암, T 세포 림프종, 석면에 의해 유발된 암을 포함한 환경적으로 유발된 암, 기타 B 세포 악성 종양, 및 상기 암의 조합으로부터 선택된다. 일부

측면에서, 암은 흑색종이다.

[0170] 일부 측면에서, 암은 재발성이다. 일부 측면에서, 암은 난치성이다. 일부 측면에서, 암은 진행성이다. 일부 측면들에서, 암은 전이성이다.

[0171] 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 대상체에서 암을 치료한다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 암의 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시킨다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 암으로부터 유래된 종양의 크기 또는 수를 감소시킨다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 본원에 개시된 방법이 제공되지 않은 대상체에 비해 대상체의 전체 생존을 증가시킨다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 본원에 개시된 방법이 제공되지 않은 대상체에 비해 대상체의 무진행 생존을 증가시킨다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 대상체에서 부분 반응을 유도한다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 대상체에서 완전 반응을 유도한다.

[0172] 본 발명의 특정 측면은 필요로 하는 대상체에게 본원에 개시된 HLA 클래스 II 분자, 본원에 개시된 핵산 분자, 본원에 개시된 벡터, 또는 본원에 개시된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본원에 개시된 조성물 및 방법을 사용하여 치료할 수 있는 감염의 비제한적 예는 바이러스(바이로이드 및 프리온 포함), 박테리아, 진균, 기생충, 또는 이들의 임의의 조합에 의한 감염을 포함한다. 일부 측면에서, 바이러스는 헤르페스바이러스, HIV, 파보바이러스(papvavirus), 홍역바이러스, 풍진바이러스, 인유두종바이러스(HPV), 인간 T-림프성 바이러스 1, 엡스타인-바 바이러스, A형 간염 바이러스, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, 인플루엔자 바이러스, 노로바이러스, 및 이들의 임의의 조합이다. 일부 측면에서, 박테리아는 연쇄상구균, 포도상구균, 및 대장균으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 박테리아 감염은 브루셀라증, 캄필로박터 감염, 고양이 할퀴병, 콜레라, 대장균, 임질, 클렙시엘라, 엔테로박터, 세라티아, 레지오넬라 감염, 수막구균 감염, 백일해, 역병, 슈도모나스 감염, 살모넬라 감염, 이질, 장티푸스, 야토병, 탄저병, 디프테리아, 장구균 감염, 홍반결석증, 리스테리아증, 협심증, 폐렴구균 감염, 포도구균 감염, 연쇄상 구균 감염, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 구체예들에서, 기생충 감염은 요충, 트리코모나스 증, 톡소플라스마증, 편모충증, 크립토스포리디움증, 말라리아, 구충, 회충, 촌충, 흡충, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 진균 감염은 칸디다, 말라세지아 푸르푸르, 피부사상균 (예: 에피더모피톤, 마이크로포룸 및 트리코피톤) 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0173] 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법들은 필요로 하는 대상체에게 본원에 개시된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 암 또는 감염을 치료하는 단계를 포함하고, 이때 상기 세포는 본원에 개시된 MHC 클래스 II 분자, 본원에 개시된 핵산 분자, 본원에 개시된 벡터, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0174] 일부 측면에서, 세포는 대상체로부터 얻는다. 일부 측면에서, 세포는 대상체 이외의 공여자로부터 얻는다.

[0176] **III.B.T 세포의 표적 집단을 풍부화시키는 방법**

[0177] 본 발명의 특정 측면은 인간 대상체로부터 수득된 T 세포들의 표적 집단을 풍부화(enriching)시키는 방법에 관한 것이다. 일부 측면에서, 이 방법은 T 세포를 본원에 개시된 HLA 클래스 II 분자와 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 측면에서, 이 방법은 T 세포를 본원에 개시된 세포, 예를 들어 APC와 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 측면에서, 이러한 접촉단계 후, T 세포들의 농후화된 집단은 접촉단계 전 HLA 클래스 II 분자에 결합할 수 있는 T 세포의 수에 비해 HLA 클래스 II 분자에 결합할 수 있는 더 많은 수의 T 세포를 포함한다.

[0178] 본 발명의 일부 측면은 질병 세포, 예를 들어, 종양 세포를 표적화할 수 있는 T 세포를 선택하는 방법에 관한 것이다. 일부 측면에서, 이러한 방법은 단리된 T 세포들의 집단을 본원에 개시된 MHC 클래스 II 분자 및 폴리펩티드, *예를 들어,* 질병 세포에 의해 발현된 항원, *예를 들어,* 종양-발현된 폴리펩티드의 단편, *예를 들어,* 에피토프를 포함하는 복합체와 시험관내 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 측면에서, T 세포는 인간 대상체로부터 얻는다.

[0179] 인간 대상체로부터 수득된 T 세포는 본원에 개시된 임의의 T 세포일 수 있다. 일부 측면에서, 인간 대상체로부터 얻은 T 세포는 종양 침윤 림프구(TIL)이다.

[0180] 일부 측면에서, 상기 방법은 풍부화된 T 세포들을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 대상체는 T 세포를 수용하기에 앞서, 본원에 기재된 바와 같이 사전컨디셔닝된다.

[0181] 본원에 기재된 모든 다양한 측면, 측면들 및 옵션은 임의의 모든 변형으로 조합될 수 있다.

[0182] 본원에 언급된 모든 간행물 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물 또는 특허 출원이 구체적으로 및 개별적으로 참조로 포함되도록 지시된 것과 동일한 정도로 본원에 참조 문헌으로 인용된다.

[0183] 본 발명을 일반적으로 설명했지만, 본원에 제공된 실시예를 참조하면 보다 자세하게 이해할 수 있다. 이러한 예는 단지 예시를 위한 것이며 제한하려는 의도가 아니다.

[0185] 실시예

[0186] ***실시예 1 - 방법***

[0187] ***세포***

[0188] 밀도 구배 원심분리(Ficoll-Paque PLUS, GE Healthcare Life Sciences, Marlborough, MA)를 통해 말초 단핵 세포를 얻었다. K562 세포주는 HLA 클래스 I/II 발현에 결함이 있는 적혈구백혈병 세포주이다. 단일 HLA 대립유전자로서 다양한 HLA 클래스 II 유전자를 CD80 및 CD83과 함께 개별적으로 발현하는 K562 기반 인공 APC(aAPC)는 이전에 보고된 바 있다 (Butler et al., *PloS One 7*, e30229 (2012). Jurkat 76 세포주는 내인성 TCR, CD4 및 CD8 발현이 결여된 T 세포 백혈병 세포주이다. Jurkat 76/CD4 세포는 인간 CD4 유전자를 레트로바이러스로 형질도입함으로써 생성되었다. A375, SK-MEL-21, SK-MEL-28, SK-MEL-37 및 Me275는 흑색종 세포주이다. HEK293T 세포와 흑색종 세포주를 10% FBS와 50 μg/ml 겐타마이신 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)이 보충된 DMEM에서 성장시켰다. K562 및 Jurkat 76 세포주는 10% FBS 및 50 μg/ml 겐타마이신이 보충된 RPMI 1640에서 배양되었다.

[0189] ***펩티드***

[0190] 합성 펩티드를 Genscript (Piscataway, NJ)로부터 구입하여 DMSO에 50 μg/ml로 용해시켰다. 펩티드 서열들을 표 3에 나타낸다.

[0191] 표 3: 합성 펩티드 서열

명칭	서열	서열 번호:	명칭	서열	서열 번호:	명칭	서열	서열 번호:
$ABCC6_{1081-1100}$	EVLAPVILMLLNSFFNAIST	32	GPR143 120-139	AMWIQLLYSACFWWLFCYAV	101	$PAX3_{217-236}$	RKQRRSRTTFTAEQLEELER	170
$ABCC6_{162-181}$	EGEISDPFRFTTFYIHFALV	33	$HLA-DOB_{171-190}$	TGPIRNGDWTFQTVVMLEMT	102	$PAX5_{332-351}$	LTGMVPGSEFSGSPYSHPQY	171
$ABCC6_{301-320}$	KALLATFGSSFLISACFKLI	34	$HPN_{387-406}$	PGVYTKVSDFREWIFQAIKT	103	$PGK1_{335-354}$	VWNGPVGVFEWEAFARGTKA	172
$ABCC6_{317-336}$	FKLIQDLLSFINPQLLSILI	35	$HSD17B12_{17-36}$	GTVAYLALRISYSLFTALRV	104	$PLAC1_{180-199}$	QAGAQEAQPLQPSHFLDISE	173
$ACRBP_{450-469}$	GCEDVRVSGWLQTEFLSFQD	36	$HSD17B12_{225-244}$	VFVQSVLPYFVATKLAKIRK	105	$PLIN2_{18-37}$	NLPLVSSTYDLMSSAYLSTK	174
$AFP_{239-258}$	TVTKLSQKFTKVNFTEIQKL	37	$Hsp70_{289-308}$	EGIDFYTSITRARFEELCSD	106	$POTEE_{952-971}$	NERFRCPEALFQPCFLGMES	175
$AIM2_{18-37}$	TDEELDRFKFFLSDEFNIAT	38	$IDO1_{403-422}$	SFRDGDCSKGFFLVSLLVEI	107	$PPIB_{79-98}$	LATGEKGFGYKNSKFHRVIK	176
$AIM2_{205-224}$	RIIIIARYYRHSGFLEVNSA	39	$IL13RA2_{217-236}$	SSENKPIRSSYFTFQLQNIV	108	$PRAME_{294-313}$	SLQCLQALYVDSLFFLRGRL	177
$ALDH1A1_{143-162}$	RTIPIDGNFFTYTRHEPIGV	40	$KAAG1_{3-22}$	DDAAPRVEGVPVAVHKHALH	109	$PRDM1_{659-678}$	YQCKVCPAKFTQFVHLKLHK	178
$ALK_{1160-1179}$	DELDFLMEALIISKFNHQNI	41	$KDM5B_{381-400}$	TFGEMADAFKSDYFNMPVHM	110	$PSA_{283-302}$	EVAAKTLPFYKDYFNVPYPL	179
$ANKRD30A_{137-156}$	VYGNTALHYAVYSEILSVVA	42	$KDR_{765-784}$	IIILVGTAVIAMFFWLLLVI	111	$PSA_{580-599}$	KLNLGTVGFYRTQYSSAMLE	180

ANXA2$_{241-260}$	LESIRKEVKGDLENAFLNLV	43	KIF20A$_{298-317}$	RFSIWISFFEIYNELLYDLL	112	PSA$_{667-686}$	SHTDFYEEIQEFVKDVFSPI	181
ARF4$_{73-92}$	RIRPLWKHYFQNTQGLIFVV	44	KIF2C$_{386-405}$	NQPCYRKLGLEVYVTFFEIY	113	PSA$_{837-856}$	ELYNRYQGGFLISRLIKLSV	182
BAGE1$_{5-24}$	AVFLALSAQLLQARLMKEES	45	KLK4$_{102-121}$	SVRHPEYNRPLLANDLMLIK	114	PTTG1IP$_{81-100}$	CKLSSARWGVCWVNFEALII	183
BAX$_{134-143}$	RTIMGWTLDFLRERLLGWIQ	46	LGALS3BP$_{374-393}$	QKKTLQALEFHTVPFQLLAR	115	PXDN$_{1226-1245}$	SRLGPTLMCLLSTQFKRLRD	184
BCL2L1$_{1-32}$	LSYKLSQKGYSWSQFSDVEE	47	LGALS9$_{112-131}$	VMVNGILFVQYFHRVPFHRV	116	RAB38$_{131-150}$	QGKDVLMNNGLKMDQFCKEH	185
BIRC5$_{87-106}$	LSVKKQFEELTLGEFLKLDR	48	LGSN$_{187-206}$	IAKRQLSHLQASGFSLLSAF	117	RCVRN$_{20-39}$	NTKFSEEELCSWYQSFLKDC	186
BIRC7$_{139-158}$	DPWTEHAKWFPSCQFLLRSK	49	LGSN$_{287-308}$	TGVKEVARKYNYIASFFIET	118	RGS5$_{162-181}$	MEKDSLPRFVRSEFYQELIK	187
BST2$_{154-173}$	YPSSQDSSSAAAPQLLIVLL	50	LGSN$_{296-315}$	YNYIASFFIETGFCDSGILS	119	RGS5$_{73-92}$	YGLASFKSFLKSEFSEENLE	188
CA9$_{331-350}$	LTTPPCAQGVIWTVFNQTVM	51	LGSN$_{78-97}$	QAMAKNRLQFVRFEATDLHG	120	RhoC$_{16-35}$	CGKTCLLIVFSKDQFPEVYV	189
CALCA$_{1-20}$	MGFQKFSPFLALSILVLLQA	52	LIMS1$_{34-53}$	QCFVCAQCFQQFPEGLFYEF	121	RNF43$_{195-214}$	PDYDVWILMTVVGTIFVIIL	190
CCDC110$_{58-77}$	VLQQQLESFQALRMQTLQNV	53	LY6K$_{99-118}$	EKRFLLEEPMPFFYLKCCKI	122	RPS2$_{250-269}$	YLTPDLWKETVFTKSPYQEF	191
CCNA1$_{366-385}$	KYVAELSLLEADPFLKYLPS	54	MAGE-A10$_{135-154}$	DEKVTDLVQFLLFKYQMKEP	123	SAGE1$_{857-876}$	KVKRQFVEFTIKEAARFKKV	192

CCNA1$_{4}$ 38-457	QQAIREKYKA SKYLCVSLME	55	MAGE-A12$_{108-127}$	ALSRKMAELV HFLLLKYRAR	124	SART1$_{2}$ 27-246	MDQEFGVSTLVE EEFGQRRQ	193
CCND1$_{2}$ 19-238	SPNNFLSYYR LTRFLSRVIK	56	MAGE-A1$_{235-254}$	PRKLLTQDLV QEKYLEYRQV	125	SART3$_{1}$ 35-154	RQKMSEIFPLTEE LWLEWLH	194
CD274$_{1-20}$	MRIFAVFIFM TYWHLLNAFT	57	MAGE-A2$_{108-127}$	AISRKMVELV HFLLLKYRAR	126	SCGB2A2$_{74-93}$	LSNVEVFMVISFS SYKLFKS	195
CD45$_{1012-1031}$	PSKYINASFIM SYWKPEVMI	58	MAGE-A2$_{111-130}$	RKMVELVHFL LLKYRAREPV	127	SCRN1 257-256	TLRDKASGVCIDS EFFLTTA	196
CD45$_{1036-1055}$	PLKETIGDFW QMIFQRKVK V	59	MAGE-A4$_{270-289}$	YEFLWGPRAL AETSYVKVLE	128	SDC1$_{262-281}$	VGLIFAVCLVGF MLYRMKKK	197
CD45$_{1204-1223}$	KARPGMVST FEQYQFLYDV I	60	MAGE-A6$_{136-155}$	LGSVVGNWQ YFFPVIFSKAS	129	SIM2$_{147-166}$	HHHLLQEYEIERS FFLRMKC	198
CDH3$_{210-229}$	DHKPKFTQD TFRGSVLEGV L	61	MAGE-A6$_{242-261}$	PKKLLTQYFV QENYLEYRQV	130	SLAMF7$_{232-251}$	LLVPLLLSLFVLGL FLWFLK	199
CDKN1A$_{52-71}$	DFVTETPLEG DFAWERVRG L	62	MAGE-A9$_{145-164}$	YFPVIFGKASE FMQVIFGTD	131	SLC45A3$_{2-21}$	VQRLWVSRLLRH RKAQLLLV	200
CEA$_{266-285}$	PAQYSWFVN GTFQQSTQEL F	63	MAGE-B1$_{241-260}$	PRKFITQDLV QEKYLKYEQV	132	SOX10 376-395	SQIAYTSLSLPHY GSAFPSI	201
CEL$_{532-551}$	RSLRTNFLRY WTLTYLALPT	64	MAGE-B2$_{244-263}$	PWKLITKDLV QEKYLEYKQV	133	SOX4$_{413-432}$	NFESMSLGSFSSS SALDRDL	202
CLCA2$_{132-141}$	CGKEGKYIHF TPNFLLNDNL	65	MAGE-C1$_{125-144}$	QSPLQNPASS FFSSALLSIF	134	SPA17$_{2}$ 9-48	REQPDNIPAFAA AYFESLLE	203
CNTN2$_{478-497}$	ISRSDEGKYT CFAENFMGK A	66	MAGE-C1$_{195-214}$	QSPLQIPVSRS FSSTLLSIF	135	SSX2$_{23-42}$	KAFDDIAKYFSKE EWEKMKA	204

COTL1$_{50-69}$	QQCTDDVRLFAFVRFTTGDA	67	MAGE-C1$_{371-390}$	SPLQIPGSPSFSSTLLSLFQ	136	SSX4$_{23-42}$	KAFDDIAKYFSKKEWEKMKS	205
CPSF1$_{202-221}$	NIIDLQFLHGYYEPTLLILF	68	MAGE-C1$_{406-425}$	SPLQIPMTSSFSSTLLSILQ	137	STEAP1$_{263-282}$	LLGTIHALIFAWNKWIDIKQ	206
CPSF1$_{476-495}$	ANAAVGEPAFLSEEFQNSPE	69	MAGEC2$_{373-392}$	PLSSCCSSFSWSSFSEESSS	138	STEAP1$_{296-315}$	FLPIVVLIFKSILFLPCLRK	207
CSAG2$_{11-30}$	GVKRKDQGFLEKEFYHKTNI	70	MART1$_{32-51}$	ILTVILGVLLLIGCWYCRRR	139	STEAP1$_{74-93}$	PIKIAAIIASLTFLYTLLRE	208
CSF1$_{130149}$	HDKACVRTFYETPLQLLEKV	71	MC1R$_{139-158}$	AVDRYISIFYALRYHSIVTL	140	STEAP1$_{76-95}$	KIAAIIASLTFLYTLLREVI	209
CSPG4$_{1741-1760}$	QRSEHDVLFQVTQFPSRGQL	72	MC1R$_{245-264}$	ILLGIFFLCWGPFFLHLTLI	141	STEAP3$_{218-237}$	LALGLFVCFYAYNFVRDVLQ	210
CSPG4$_{2003-2022}$	FQIDQGEVVFAFTNFSSSHD	73	MDK$_{1-20}$	MQHRGFLLLTLLALLALTSA	142	TCL1$_{10-29}$	AVTDHPDRLWAWEKFVYLDE	211
CSPG4$_{2005-2024}$	IDQGEVVFAFTNFSSSHDHF	74	MDM2$_{47-66}$	TYTMKEVLFYLGQYIMTKRL	143	TERT$_{557-576}$	LRSFFYVTETTFQKNRLFFY	212
CT83$_{9-28}$	SSILCALIVFWKYRRFQRNT	75	MET$_{1334-1353}$	VSRISAIFSTFIGEHYVHVN	144	TERT$_{558-577}$	RSFFYVTETTFQKNRLFFYR	213
CTSG$_{44-63}$	AGQSRCGGFLVREDFVLTAA	76	MET$_{359-378}$	RSAMCAFPIKYVNDFFNKIV	145	TM4SF1$_{122-141}$	LDSLGQWNYTFASTEGQYLL	214
CYP1B1$_{262-281}$	EQLNRNFSNFILDKFLRHCE	77	MGAT5$_{1}$$_{3-32}$	KLGFFLVTFGFIWGMMLLHF	146	TPBG$_{241-260}$	LSNNSLVSLTYVSFRNLTHL	215
CYP1B1$_{336-355}$	STALQWLLLLFTRYPDVQTR	78	MMP2$_{479-498}$	AQIRGEIFFFKDRFIWRTVT	147	TRPC1$_{371-390}$	APKSQFGRIIHTPFMKFIIH	216
CYP1B1$_{9-28}$	DPWPLNPLSIQQTTLLLLLS	79	MMP2$_{526-545}$	APQEEKAVFFAGNEYWIYSA	148	TRPC1$_{388-407}$	IIHGASYFTFLLLLNLYSLV	217

DCT$_{174-193}$	PQFANCSVY DFFVWLHYYS V	80	MMP2$_{575-594}$	SKNKKTYIFAG DKFWRYNEV	149	TRPC1$_{456-475}$	NQLSFVMNSLYL ATFALKVV	218
DCT$_{177-196}$	ANCSVYDFFV WLHYYSVRD T	81	MMP2$_{623-642}$	LQGGGHSYFF KGAYYLKLEN	150	TRPC1$_{578-597}$	QQSNDTFHSFIG TCFALFWY	219
DCT$_{332-351}$	QKFDNPPFF QNSTFSFRNA L	82	MMP7$_{29-48}$	ELQWEQAQD YLKRFYLYDSE	151	TYMS$_{122-141}$	PLLTTKRVFWKG VLEELLWF	220
DDX43$_{370-389}$	IATPGRLNDL QMSNFVNLK N	83	MOK$_{156-175}$	QPYTEYISTRW YRAPECLLT	152	TYR$_{383-402}$	DPIFLLHHAFVDS IFEQWLR	221
DKK1$_{195-214}$	CASGLCCAR HFWSKICKPV L	84	MPO$_{654-673}$	KGRVGPLLACI IGTQFRKLR	153	UBXN11$_{258-277}$	QRCLRDILDGFFP SELQRLY	222
EGLN3$_{85-104}$	EEGCEAISFLL SLIDRLVLY	85	MSH3$_{1042-1061}$	DPGAAEQVP DFVTFLYQITR	154	VENTXP1$_{14-33}$	LAAASGQNRMT QGQHFLQKV	223
ENAH$_{92-111}$	GSKEDANVF ASAMMHALE VL	86	MSLN$_{335-354}$	QMDRVNAIPF TYEQLDVLKH	155	WDR46$_{273-292}$	RRCDRVTRLEFLP FHFLLAT	224
EPCAM$_{172-191}$	TRYQLDPKFIT SILYENNVI	87	MUC1$_{1035-1054}$	QLSTGVSFFFL SFHISNLQF	156	XAGE1A$_{33-52}$	CATWKVICKSCIS QTPGINL	225
EPHA2$_{125-144}$	ESDLDYGTNF QKRLFTKIDT	88	MUC16$_{10147-10166}$	SMPANFETTG FEAEPFSHLT	157	XBP1$_{196-215}$	LQIQSLISCWAF WTTWTQSC	226
EPHA3$_{126-145}$	ESDDDHGVK FREHQFTKID T	89	MUC16$_{10323-10342}$	SLPSSTPVPFS SSTFTTTDS	158	ZBTB7A$_{99-118}$	VSTANVGDILSA ARLLEIPA	227
EPOR$_{416-435}$	PEGASAASFE YTILDPSSQL	90	MUC16$_{11988-12007}$	AKTTTTFNTLA GSLFTPLTT	159	CLIP	LPKPPKPVSKMR MATPLLMQALP M	228
ERBB2$_{992-1011}$	EDLGPASPLD STFYRSLLED	91	MUC16$_{2944-2963}$	STKAISASSFQ STGFTETPE	160	MAGE-A3$_{243-258}$	KKLLTQHFVQEN YLEY	229

ERBB2$_{993-1012}$	DLGPASPLDSTFYRSLLEDD	92	MUC2$_{94-113}$	ILLTIKDDTIYLTRHLAVLN	161	WT1$_{328-348}$	PGCNKRYFKLSHLQMHSRKHT	230
EXOSC5$_{215-234}$	AASQHVFRFYRESLQRRYSK	93	MUC5AC$_{4922-4941}$	SGWGDPHYITFDGTYYTFLD	162	NY-ESO-1$_{157-17}$	SLLMWITQCFLPVF	231
EZH2$_{282-301}$	HTLFCRRCFKYDCFLHPFHA	94	Nuf2$_{50-69}$	MRALQIVYGIRLEHFYMMPV	163	NY-ESO-1$_{91-110}$	YLAMPFATPMEAELARRSLA	232
FGF5$_{1-19}$	MSLSFLLLLFFSHLILSAWA	95	OR51E2$_{204-223}$	LVMGVDVMFISLSYFLIIRT	164	인플루엔자 HA$_{306-318}$	PKYVKQNTLKLAT	233
FOLH1$_{555-574}$	VYETYELVEKFYDPMFKYHL	96	p53$_{7-26}$	DPSVEPPLSQETFSDLWKLL	165	HIV Gag$_{293-312}$	FRDYVDRFYKTLRAEQASQE	234
GAGE 1$_{117-136}$	VAQTGILWLLMNNCFLNLSP	97	PAK2$_{344-363}$	QIAAVCRECLQALEFLHANQ	166	DDX3Y$_{171-190}$	TGSNCPPHIENFSDIDMGEI	235
GAGE3$_{1-20}$	MNLSRGKSTYYWPRPRRYVQ	98	PAK2$_{485-504}$	VEKRGSAKELLQHPFLKLAK	167	Bet V 1$_{142-153}$	ETLLRAVESYLL	236
gp100$_{621-640}$	MKQDFSVPQLPHSSSHWLRL	99	PAPOLA$_{121-140}$	PRHVDRSDFFTSFYDKLKLQ	168	인플루엔자 HA$_{255-270}$	RGYFKMRTGKSSIMRS	237
GPC3$_{135-154}$	PSLTPQAFEFVGEFFTDVSL	100	PASD1$_{258-277}$	MFVDSDSTYCSSTVFLDTMP	169			

[0192] ***유전자***

[0193] 새로운 TCR 유전자는 SMARTer RACE 5'/3' 키트 (Takara Bio, Shiga, Japan)를 사용하여 cDNA 말단의 5'-급속 증폭(RACE) PCR을 통해 복제되었고 기존에 설명되었던 바와 같이 시퀀싱되었다. 모든 유전자를 pMX 레트로바이러스 벡터에 클로닝하고 293GPG 및 PG13 세포 기반 레트로바이러스 시스템을 사용하여 세포주에 형질도입했다.

[0194] ***항체***

[0195] 유세포 분석을 위해 다음 항체를 사용했다: PE-접합된 항-클래스 II (9-49 (I3)), APC-Cy7-접합된 항-CD4 (RPA-T4, Biolegend, San Diego, CA)[44], FITC-접합된 항-NGFR (ME20.4, Biolegend, San Diego, CA), PE-접합된 항-His 태그 (AD1.1.10, Abcam, Cambridge, MA), 및 FITC-접합된 항-Vβ22 (IMMU 546, Beckman Coulter, Brea, CA). 비오틴화된 DP4/NY-ESO1$_{157-170}$ 및 DP4/WT1$_{329-348}$ 단량체는 제조업체의 지침에 따라 PE-접합된 스트렙타비딘(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)을 사용하여 다량체화되었다. 사멸된 세포는 LIVE/DEAD Fixable Near-IR 사멸 세포 염색 키트 465(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)로 구별되었다. 염색된 세포를 Canto II 또는 LSRFortessa X-20(BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ)으로 분석했다. FACS Aria II(BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ)를 사용하여 세포 분류를 수행했다. FlowJo 소프트웨어(Tree Star, Ashland, OR)를 사용하여 데이터 분석을 수행했다.

[0196] 다음 항체들이 면역블롯 분석에 사용되었다: 항-β-액틴 (C4, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA), 토끼 폴리클로날 항-MAGE-A2 (Abcam, Cambridge, MA), 항-CCND1 (EPR2241, Abcam, Cambridge, MA), HRP-접합된 염소 항-마우스 IgG (H+L) 이차 항체 (Promega, Fitchburg, WI), 및 HRP-접합된 항-토끼 IgG (H+L) 이차 항체 (Promega, Fitchburg, WI).

[0197] ***일차 T 세포들로의 TCR 형질도입***

[0198] $CD3^+$ 및 $CD4^+$ T 세포들은 각각 Pan T 세포 단리 키트 (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany) 및 $CD4^+$ T 세포 단리 키트 (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany)를 사용하여 정제하였다. 정제된 T 세포들을

20:1의 E:T 비율에서 200Gy로 조사된 aAPC/mOKT3로 자극되었다. 다음 날부터 활성화된 T 세포들은 3일 연속 32 °C에서 1,000 × g으로 1시간 동안 원심분리를 통해 복제된 TCR 유전자들로 또는 Retronectin-코팅된 플레이트(Takara Bio, Shiga, Japan)를 사용하여 레트로바이러스 형질도입되었다. 다음날, 100 IU/ml IL-2 및 10 ng/ml IL-15를 TCR-형질도입된 T 세포에 첨가하였다. 배양 배지는 2-3일마다 보충되었다.

[0199] *가용성 CD4로 염색*

[0200] 가용성 CD4(sCD4) 유전자는 GS 링커를 통해 인간 CD4 세포외 도메인과 6xHis 태그를 융합하여 생성되었다. HEK293T 세포를 sCD4 유전자로 레트로바이러스 형질도입하고, sCD4 단량체를 함유하는 배양 상청액을 수확하였다. sCD4를 PE-표지된 항-6xHis 태그 mAb(AD1.1.10, Abcam, Cambridge, MA)와 이량체화하여 사용했다. HLA 클래스 II-발현 K562 세포를 실온에서 30분 동안 염소 혈청의 존재 하에 이량체화된 sCD4로 염색하였다. 다양한 클래스 II 유전자를 개별적으로 발현하는 K562 유래 세포에서의 표면 HLA 클래스 II 발현은 도 13A-13Q에 나타낸 바와 같다.

[0201] *다중부위-지시된 DPB1*04:01 돌연변이체 cDNA 라이브러리의 구축 및 스크리닝*

[0202] PCR 및 다음 프라이머 세트를 사용하여 다중부위-지시된 무작위 돌연변이를 DPB1*04:01 cDNA에 삽입했다: L112 및 V114의 경우, 정방향: 5'-CACCACAACNNNCTTNNNTGCCACGTG-3' (서열 번호: 12) 및 역방향: 5'-CACGTGGCANNNAAGNNNGTTGTGGTG-3' (서열 번호: 13); V141의 경우 정방향: 5'- ACAGCTGGGGTCNNNTCCACCAACCTG-3' (서열 번호: 14) 및 역방향: 5'- CAGGTTGGTGGANNNGACCCCAGCTGT-3' (서열 번호: 15); L156 및 M158의 경우 정방향: 5'-CAGATCNNNGTGNNNCTGGAAATGACC-3' (서열 번호: 16) 및 역방향: 5'- GGTCATTTCCAGNNNCACNNNGATCTG-3' (서열 번호: 17). N은 임의의 뉴클레오티드를 나타낸다. 생성된 PCR 단편을 서로 융합하여 위치 L112, V114, V141, L156 및 M158에서 무작위 돌연변이를 갖는 돌연변이 전장 DPB1*04:01 cDNA 발현 라이브러리를 구축하였다. DPA1*01:03 유전자를 안정적으로 발현하는 K562 세포를 패키징 세포주 293GPG를 사용하여 생산된 재조합 레트로바이러스로 30% 미만의 형질도입 효율로 감염시켰다. 감염된 K562 세포를 가용성 CD4 이량체로 염색하고, 이량체 양성 세포를 유세포분석기 세포 분류기를 사용하여 수집하였다. 수집된 세포로부터 돌연변이 DPB1*04:01 유전자를 클로닝하고, 전술한 바와 같이 K562 세포에 야생형 DPA1*01:03 유전자와 함께 레트로바이러스 형질도입하였다.

[0203] *HLA 클래스 II 단량체 및 이량체의 생성*

[0204] 야생형 클래스 II α 유전자의 세포외 도메인은 GGGS 링커를 통해 산성 류신 지퍼와 융합된 다음 GS 링커를 통해 6xHis 태그와 융합되었다 (서열 번호: 8 참조). 돌연변이를 갖는 클래스 II β 유전자의 엑토도메인 (서열 번호: 3 참조)은 GGGS 링커 (서열 번호: 4 참조)를 통해 염기성 류신 지퍼와 유사하게 연결되었다. HEK293T 세포를 293GPG 세포 기반 레트로바이러스 시스템을 사용하여 α 및 β 유전자로 형질감염시키고 10% FBS 및 50 μg/ml 겐타마이신이 보충된 DMEM에서 배양하였다. DP4 이량체 염색을 위해 가용성 $DP4^{L112W/V141M}$ 단백질을 안정적으로 분비하는 HEK293T 세포를 컨플루언트(confluent)까지 성장시키고, 배지를 무혈청 293 SFM II 배지(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)로 교체하였다. 48시간 후, 컨디셔닝된 배지를 수확하고 Amicon Ultra 필터(분자량 컷오프(MWCO) 10kDa)(MilliporeSigma, Burlington, MA)를 사용하여 농축했다. 이어서, 가용성 HLA 클래스 II-함유 상청액을 시험관내 펩티드 교환을 위해 37℃에서 20-24시간 동안 100 μg/ml의 관심 펩티드와 혼합하였다. 펩티드 교환을 하지 않은 단량체를 대조군으로 사용하였다. 단량체의 농도는 니켈 코팅된 플레이트(XPressBio, Frederick, MD) 및 항-His 태그 비오틴화된 mAb(AD1.1.10, R&D Systems, Minneapolis, MN)를 사용하여 특정 ELISA에 의해 측정되었다. 가용성 HLA 클래스 II 단량체는 염색을 위해 4° C에서 1.5시간 동안 2:1 몰비로 PE-접합된 항-His mAb(AD1.1.10, Abcam, Cambridge, MA)를 사용하여 이량체화되었다.

[0205] *DP4-제한된 항원-특이적 $CD4^+$ T 세포들의 자극*

[0206] $CD4^+$ T 세포들은 $CD4^+$ T 세포 단리 키트 (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany)를 사용하여 정제되었다. 정제된 T 세포는 10 μg/ml의 DP4 제한 펩티드로 펄스된 DP4-발현 aAPC로 자극되었고 20:1의 E:T 비율에서 200 Gy로 조사하였다. 48시간 후, 10 IU/ml IL-2 및 10 ng/ml IL-15를 $CD4^+$ T 세포에 첨가하였다. IL-2(10 IU/ml) 및 IL-15(10 ng/ml)가 보충된 배양 배지를 2-3일마다 보충하였다. 자극 2주 후, T 세포를 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체 염색시켰다.

[0207] *HLA 클래스 II 이량체 및 사량체 염색*

[0208] 외인성 TCR 유전자로 형질도입된 일차 T 세포 및 Jurkat 76/CD4 T 세포를 37° C[46]에서 30분 동안 50 nM 다사티닙 (LC Laboratories, Woburn, MA)으로 전처치하고 실온에서 4-5시간 동안 5-15 μg/ml 클래스 II 이량체로 염색했다. 세척 후, 세포 표면 분자는 APC-Cy7-접합된 항-CD4 mAb, FITC-접합된 항-NGFR mAb 및 PE-접합된 항-Vβ22 mAb로 대조염색되었다.

[0209] ***ELISPOT 분석***

[0210] 사이토카인 ELISPOT 분석은 이전에 보고된 바와 같이 수행되었다 (*예를 들어,* Yamashita et al., *Nat. Commun. 8*:15244 (2017); 및 Anczurowski et al., *Sci. Rep. 8*:4804 (2018) 참조).

[0211] ***면역블롯팅***

[0212] 면역블롯 분석은 이전에 보고된 바와 같이 수행되었다 (*예를 들어,* Yamashita et al., *Nat. Commun. 8*:15244 (2017); 및 Anczurowski et al., *Sci. Rep. 8*:4804 (2018) 참조).

[0213] 단백질 모델링

[0214] HLA-DP4 및 인간 CD4 복합 모델 구조는 4차 구조 예측을 위한 Swiss-Model 워크스페이스를 사용하여 PDB ID 3S5L 및 3TOE의 구조를 기반으로 예측되었다.

[0215] ***통계적 분석***

[0216] GraphPad Prism 6.0 소프트웨어(GraphPad Software, San Diego, CA)를 사용하여 통계 분석을 수행했다. 비대응 양측 스튜던트 t-검정을 두 표본 비교에 사용하였다. 표본 크기를 미리 결정하는 통계적 방법을 사용하지 않았다. 연구자들은 실험 또는 결과 평가 동안 배정에 대해 눈가림되지 않았다. 실험들은 무작위 배정되지 않았다.

[0217] ***생물층 간섭계 센서그램***

[0218] 인간 CD4의 세포외 도메인 (NP_000607.1의 잔기 26-440)에 이어 GS 링커 및 10x 히스티딘(His) 태그가 인간 세포주 A375에서 안정적으로 발현되었다 (서열 번호: 245-246; 표 4). TALON 금속 친화성 수지(Takara Bio, Shiga, Japan)를 사용하여 상층액으로부터 재조합 10x His 태그 CD4 단백질이 정제되었다. 용출된 단백질은 10kDa MWCO가 있는 Amicon Ultra-15 스핀 컬럼(MilliporeSigma, Burlington, MA)을 사용하여 농축되었다. 완충액은 10 kDa MWCO MINI 투석기(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)를 사용하여 HBS-EP(GE Healthcare Life Sciences, Marlborough, MA)로 교환되었다. 재조합 CD4 단백질의 순도는 SDS-PAGE에 의해 확인된 바와 같이 일관되게 >90%였다.

[0219] 재조합 DP4 단백질은 DPA1*01:03의 세포외 도메인과 야생형 DPB1*04:01 또는 L112W/V141M 돌연변이체로 구성되었다. DPA1*01:03은 산성 류신 지퍼, GS 링커 및 10x 히스티딘 태그가 이어지는 반면, 야생형 및 돌연변이 DPB1은 염기성 류신 지퍼, GS 링커 및 비오틴화 서열(GLNDIFEAQKIEWHE; 서열 번호: 244)이 이어진다. DPA 및 DPB 유전자는 모두 A375-BirA 세포에서 안정적으로 발현되었으며, 5' 말단에 리더 서열을 인코딩하는 코돈 최적화 BirA 유전자와 3' 말단에 ER 보유 KDEL 모티프가 형질도입되었다. TALON 금속 친화성 수지(Takara Bio, Shiga, Japan)를 사용하여 상층액으로부터 재조합 DP4 단백질이 정제되었다. 용출된 단백질은 10kDa MWCO와 함께 Vivaspin 500 스핀 컬럼(GE Healthcare Life Sciences, Marlborough, MA)을 사용하여 농축되었고 PBS에서 작업 부피로 재구성되었다.

[0220] 야생형 DP4 및 $DP4^{L112W/V141M}$에 대한 CD4의 결합은 Octet Red 시스템 (ForteBio, Fremont, CA)에 의해 측정되었다. 실험은 96웰 OptiPlate (Perkin Elmer, Waltham, MA)를 사용하여 25° C에서 200μl 샘플 부피 및 1,000rpm에서의 일정한 진탕으로 수행되었다. 비오틴화된 재조합 DP4를 포화될 때까지 스트렙타비딘-코팅된 바이오센서(ForteBio, Fremont, CA)에 로드한 다음 HBS-EP 완충액에서 기준선 측정을 수행했다. 로딩된 센서를 적정된 농도의 재조합 CD4(0.8125 내지 26μM)와 함께 400초 동안 인큐베이션함으로써 결합을 측정한 다음, HBS-EP 완충액 단독에서 300초 해리시켰다. 정상 상태 분석은 GraphPad Prism 7.0의 1부위 특이적 결합 모델을 사용하여 핏팅되었다.

[0221] **표 4.** 가용성 10x His-태그된 CD4 핵산 서열

피브로인 L 신호 펩티드; *CD4*; Gly/Ser 링커 및 His 태그 서열 (10X) (서열 번호: 245)
ATGATGCGGCCCATCGTGCTGGTGCTGCTGTTTGCCACATCTGCCCTGGCCAAGAAAGTGGTGCT
GGGCAAAAAAGGGGATACAGTGGAACTGACCTGTACAGCTTCCCAGAAGAAGAGCATACAATTC
CACTGGAAAAACTCCAACCAGATAAAGATTCTGGGAAATCAGGGCTCCTTCTTAACTAAAGGTCC
ATCCAAGCTGAATGATCGCGCTGACTCAAGAAGAAGCCTTTGGGACCAAGGAAACTTTCCCCTG
ATCATCAAGAATCTTAAGATAGAAGACTCAGATACTTACATCTGTGAAGTGGAGGACCAGAAGG
AGGAGGTGCAATTGCTAGTGTTCGGATTGACTGCCAACTCTGACACCCACCTGCTTCAGGGGCA
GAGCCTGACCCTGACCTTGGAGAGCCCCCCTGGTAGTAGCCCCTCAGTGCAATGTAGGAGTCCA
AGGGGTAAAAACATACAGGGGGGGAAGACCCTCTCCGTGTCTCAGCTGGAGCTCCAGGATAGT
GGCACCTGGACATGCACTGTCTTGCAGAACCAGAAGAAGGTGGAGTTCAAAATAGACATCGTGG
TGCTAGCTTTCCAGAAGGCCTCCAGCATAGTCTATAAGAAAGAGGGGGAACAGGTGGAGTTCTC
CTTCCCACTCGCCTTTACAGTTGAAAAGCTGACGGGCAGTGGCGAGCTGTGGTGGCAGGCGGAG
AGGGCTTCCTCCTCCAAGTCTTGGATCACCTTTGACCTGAAGAACAAGGAAGTGTCTGTAAAACG
GGTTACCCAGGACCCTAAGCTCCAGATGGGCAAGAAGCTCCCGCTCCACCTCACCCTGCCCCAG
GCCTTGCCTCAGTATGCTGGCTCTGGAAACCTCACCCTGGCCCTTGAAGCGAAAACAGGAAAGTT
GCATCAGGAAGTGAACCTGGTGGTGATGAGAGCCACTCAGCTCCAGAAAAATTTGACCTGTGAG
GTGTGGGGACCCACCTCCCCTAAGCTGATGCTGAGCTTGAAACTGGAGAACAAGGAGGCAAAG
GTCTCGAAGCGGGAGAAGGCGGTGTGGGTGCTGAACCCTGAGGCGGGGATGTGGCAGTGTCTG
CTGAGTGACTCGGGACAGGTCCTGCTGGAATCCAACATCAAGGTTCTGCCCACATGGGGCAGCC
ACCACCACCATCACCATCATCATCACCATTGA
피브로인 L 신호 펩티드; *CD4*; Gly/Ser 링커 및 His 태그 서열 (10X) (서열 번호: 246)
MMRPIVLVLLFATSALAKKVVLGKKGDTVELTCTASQKKSIQFHWKNSNQIKILGNQGSFLTKGPSKLN
DRADSRRSLWDQGNFPLIIKNLKIEDSDTYICEVEDQKEEVQLLVFGLTANSDTHLLQGQSLTLTLESPP
GSSPSVQCRSPRGKNIQGGKTLSVSQLELQDSGTWTCTVLQNQKKVEFKIDIVVLAFQKASSIVYKKEG
EQVEFSFPLAFTVEKLTGSGELWWQAERASSSKSWITFDLKNKEVSVKRVTQDPKLQMGKKLPLHLTL
PQALPQYAGSGNLTLALEAKTGKLHQEVNLVVMRATQLQKNLTCEVWGPTSPKLMLSLKLENKEAKV
SKREKAVWVLNPEAGMWQCLLSDSGQVLLESNIKVLPTWGSHHHHHHHHHH

[0222] ***실시예 2 - DPβ사슬의 L112W/V141M 치환은 CD4에 대한 DP의 결합을 향상시킨다***

[0223] DR1β사슬의 L114, V116, V143, L158, 및 M160 각각에 상응하는 L112, V114, V141, L156, 및 M158에서 무작위 돌연변이를 갖는 DPB1*04:01 (DP4β) 유전자의 cDNA 발현 라이브러리가 생성되었으며, 클래스 II-결손 K562 세포에서 야생형 DPA1*01:03 (DPα) 유전자와 이 라이브러리를 공동 발현시켰다. 가용성 CD4 단백질(sCD4)을 사용한 2회의 스크리닝 후, CD4 결합이 향상된 세포 집단이 단리되었으며, 이로부터 L112W, V114M, V141M 및 M158I

치환을 갖는 돌연변이 DP4β 유전자가 분자적으로 클로닝되었다. K562 세포에서 이소성으로 발현되었을 때, L112W, V114M, V141M 및 M158I 치환을 갖는 야생형 DPα 사슬 및 클로닝된 돌연변이 DP4β사슬로 구성된 돌연변이 DP4 분자 ($DP4^{L112W/V114M/V141M/M158I}$)는, 향상된 CD4 결합이 스크리닝 과정의 인공물일 가능성을 제외하고, 실제로 야생형 DP4 분자에 비해 sCD4에 대해 향상된 결합을 보여주었다 (도 1A-1F).

[0224] 4개의 돌연변이 중 어느 것이 CD4 결합 향상에 중요한지를 결정하기 위해 복귀 돌연변이 유발 연구가 수행되었다. 모든 가능한 복귀 DP4 돌연변이체를 클래스 II-음성 K562 세포에서 재구성하고 sCD4로 염색하였다. V114M 또는 M158I을 제외하고 두 L112W 및 V141M 단일 치환들은 개별적으로 sCD4에 대한 DP4의 결합을 향상시켰다 (도 1G). 중요하게는, L112W/V141M 이중 돌연변이($DP4^{L112W/V141M}$)는 DP4/CD4 결합을 상승작용적으로 향상시켰다 (도 1G). 흥미롭게도, V114M 및 M158I 단일 대체는 모두 $DP4^{L112W/V141M}$ 돌연변이에 의해 가능해진 향상된 결합에 부정적인 영향을 미치는 것으로 나타났다 (도 1G). 이전 연구에서는 CD4와 HLA 클래스 II 사이의 K_D 값이 >2mM인 것으로 추정했었다. 생물층 간섭계(BLI) 결합 분석을 사용하여 CD4에 대한 $DPR^{L112/V141M}$의 친화도를 측정했다. 야생형 DP4와 CD4 사이에는 결합이 검출되지 않았지만, $DP4^{L112W/V141M}$은 8.9 μM ± 1.1의 K_D로 CD4에 결합하였다 (도 1H 및 도 1X-1BK). 이 값은 결합 친화도가 적어도 200배 개선되었음을 나타낸다. 또한, CD4와 $DP4^{L112W/V141M}$ 사이에서 관찰된 친화도는 인간 CD8과 HLA 클래스 I 사이의 친화도(~200 μM) 보다 높으며 마우스 CD8과 마우스 MHC 클래스 I 사이의 친화도 (~10 μM)와 비등하다. $DP4^{L112W/V141M}$과 CD4 간의 결합이 향상되면 CD4+ T 세포 반응이 향상됨을 확인하기 위해, DP4/WT1 TCR (클론 9)-형질도입된 $CD4^-$ 및 $CD4^+$ Jurkat 76 T 세포들을 반응자 세포로 사용하여 야생형 DP4 또는 $DP4^{L112W/V141M}$ 를 단일 클래스 II 대립유전자로서 발현하는 인공 APS들(aAPCs)의 면역자극 능력 비교를 수행하였다. 예상대로, aAPC를 보유하는 $DP4^{L112W/V141M}$은 CD4-의존 방식으로 향상된 T 세포 자극 활성을 보여주었다 (도 1I).

[0225] 다음으로 CD4에 대한 다른 DP 대립유전자를 분석하여 L112W/V141M 돌연변이가 결합을 향상시키는지 여부를 결정했다. 야생형 DP2, DP5 또는 DP8 중 어느 것도 CD4에 결합하지 않았지만 L112W/V141M 이중 돌연변이가 이들 분자의 DPβ사슬에 도입되었을 때 이들 세 분자 모두 CD4에 강하게 결합했다 (도 1J-1W). 이전 보고서를 기반으로 구축된 구조 모델 (도 2A-2D)은 $DP4^{L112W/V141M}$-CD4 복합체에서 2개의 L112W/V141M 돌연변이가 CD4의 K35, Q40 및 T45 위치에서 소수성 효과를 분명히 유도한 것으로 나타났다. 이러한 결과는 L112W/V141M 돌연변이가 테스트된 DP 대립유전자 중 적어도 4개 모두의 CD4 결합을 향상시킬 수 있음을 보여준다.

[0226] ***실시예 3 - 친화도 성숙 $DP4^{L112W/V141M}$ 다량체는 동족 TCR을 특이적으로 염색한다***

[0227] DP4β의 L112W/V141M 이중 돌연변이가 DP4 다량체 염색에 미치는 영향을 결정하기 위해 가용성 $DP4^{L112W/V141M}$ 단량체를 생성한 다음 항-His 태그 mAb와 이량체화했다. 일차 T 세포들을 MAGE-A3(클론 R12C9), WT1(클론 9) 및 NY-ESO-1(클론 5B8)에 대해 특이적인 3가지 상이한 DP4-제한된 TCR로 개별적으로 형질도입시킨 다음, 동족 DP4 L112W/V141M 이량체로 염색되었다. 도 3A-3P에 도시된 바와 같이, 각각의 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체는 동족 TCR을 발현하는 $CD4^+$ T 세포를 특이적으로 염색하였다. R12C9- 및 클론 9-형질도입된 T 세포를 각각 항-Vβ22 mAb 및 항-NGFR mAb로, 각각의 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체와 함께 공동 염색하면 거의 모든 TCR-형질도입된 CD4+ T 세포가 각각의 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체로 성공적으로 염색되었음을 확인했다 (도 4A-4H). 기존의 야생형 DP4 사량체와 비교하여 우리의 새로운 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체는 DP4/WT1 및 DP4/NY-ESO-1 T 세포들 모두를 기존 야생형 DP4 사량체보다 더 잘 염색시켰다 (도 5A-5P). 특히, 기존의 야생형 DP4/NY-ESO-1 사량체는 사용 가능한 최고 농도에서도 동족 T 세포를 염색할 수 없었다 (데이터는 표시되지 않음).

[0228] ***실시예 4 - $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체 기술은 강력하고 다용도이다***

[0229] $DP4^{L112W/V141M}$ 다량체 염색의 강력함과 다용도성을 입증하기 위해, 종양 관련 항원 어레이에서 유래한 잠재적인 DP4-제한된 펩티드의 *시험관내* 면역원성에 대한 포괄적인 스크리닝이 수행되었다 (표 3). 196개의 DP4-제한된 종양-관련 항원-유래 20량체 펩티드가 펩티드 예측 알고리즘(NetMHC2 ver.2.2)을 사용하여 예측되고 화학적으로

합성되었다 (표 3). 항원 특이적 $CD4^+$ T 세포의 빈도는 일반적으로 말초에서 매우 낮다; 그러므로 6명의 $DP4^+$ 흑색종 환자로부터 분리된 일차 $CD4^+$ T 세포는 196개의 펩티드로 개별적으로 펄스화되고 동족 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체로 염색된 DP4-aAPC로 한 번만 자극되었다. 잠재적인 *시험관내* 프라이밍을 피하기 위해 약한 자극 조건을 사용했다. 도 6A-6F에서 보는 바와 같이, 103개의 예측된 DP4 펩티드는 적어도 시험관내에서 면역원성이었다.

[0230] 이량체 염색 결과를 검증하기 위해 우리는 상기 이량체 양성 T 세포로부터 $CCND1_{219-238}$, $HSD17B12_{225-244}$, $LGSN_{296-315}$, $MAGE\text{-}A2_{108-127}$, 및 $MUC5AC_{4922-4941}$에 특이적인 7개의 DP4-제한된 TCR 유전자를 클로닝하였다 (도 7A-7L 및 표 5). 인간 $CD4^+$ TCR-결손 T 세포에서 클론형으로 재구성될 때, 이들 모든 TCR은 동족 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체에 의해 성공적으로 염색되었고 (도 8A-8X) DP4-제한 및 항원-특이적 방식으로 기능하였다 (도 9A-9G).

[0231] 일차 T 세포에서 개별적으로 발현되는 4개의 TCR 중 3개의 TCR, 즉, $03\text{-}CCND1_{219-238}$, $06\text{-}MAGE\text{-}A2_{108-127}$, 및 $05\text{-}MUC5AC_{4922-4941}$은 내인적으로 처리되어 DP4에 의해 제시된 동족 펩티드를 인식할 수 있었다 (도 10A-10Q 및 11A-11E). 중요하게는, $06\text{-}MAGE\text{-}A2_{108-127}$-형질도입된 일차 T 세포는 DP4- 및 MAGE-A2-의존 방식으로 흑색종 세포주를 인식할 수 있었다 (도 12A-12E).

[0232] **표 5:** DP4-제한된 TCR

번호	펩티드	TRAV	TRAJ	TCR-알파 CDR 3	TRBV	TRBJ	TCR-베타 CDR 3
03	$CCND1_{219-238}$	2*01	21*01	CAVCTLYNFNKFYF (서열 번호:18)	6-5*01	2-1*01	CASLTDNNEQFF (서열 번호: 25)
05	$HSD17B12_{225-244}$	22*01	18*01	CAVAPYDRGSTLGRLYF (서열 번호: 19)	19*01	2-5*01	CASSTGQGLETQYF (서열 번호: 26)
09	$HSD17B12_{225-244}$	27*01	33*01	CAGVKDSNYQLIW (서열 번호: 20)	30*01	2-1*01	CAWSSYNEQFF (서열 번호: 27)
05	$LGSN_{296-315}$	9-2*03	32*01	CALSDLSYGGATNKLIF (서열 번호: 21)	27*01	1-5*01	CASSKGQGLGNQPQHF (서열 번호: 28)
03	$MAGE\text{-}A2_{108-127}$	36/DV7*04	40*01	CAVEVNSGTYKYIF(서열 번호: 22)	2*01	1-1*01	CASRRDLAAFF (서열 번호: 29)
06	$MAGE\text{-}A2_{108-127}$	19*01	40*01	CALSVGTYKYIF(서열 번호: 23)	7-9*01	2-5*01	CASSPGTGGRETQYF (서열 번호: 30)
05	$MUC5AC_{4922-4941}$	38-1*03	58*01	CAFMKRAETSGSRLTF (서열 번호: 24)	6-2*01	2-5*01	CASSYWPTRETQYF (서열 번호: 31)

[0233] CD8과 대조적으로, 공수용체로서의 CD4의 역할과 기능은 아직 완전히 밝혀지지 않았다. 이러한 정보 부족은 주로 CD4와 클래스 II 간의 결합이 매우 약하기 때문에 존재하며, 이는 CD4와 클래스 II 간의 결합에 대한 연구를 상당히 제한한다. 본 연구에서는 향상된 CD4 결합을 가진 HLA-DP4의 친화도 성숙 형태, 즉, $DP4^{L112W/V141M}$이 단리되었으며, DP4-제한된 항원-특이적 $CD4^+$ T 세포의 검출에서 강력함과 정확성을 도입한 새로운 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체 기술이 개발되었다.

[0234] 이 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체 기술을 사용하여 DP4-제한된 항종양 T 세포 반응을 시험관내에서 종합적으로 연구하고 여러 DP4-제한된 면역원성 펩티드와 동족 TCR 유전자를 식별하였다. HLA-DP4는 많은 인종 그룹에서 가장 널리 퍼진 HLA 대립유전자이며 DP^{84Gly} 그룹에 속한다. 다른 클래스 II 분자와 달리 DP4와 같은 DP^{84Gly} 분자는 불변 사슬

및 HLA-DM 발현에 관계없이 내인성 출처로부터 유래한 펩티드를 항시적으로 제시한다. 클래스 II를 통한 내인성 펩티드의 제시 개선은 암 환자의 생존 개선과 상관관계가 있다. 특히, 최초의 인간 클래스 II-제한된 TCR 유전자 요법은 실제로 DP4-제한된 MAGE-A3 펩티드를 표적으로 했다 (*예를 들어,* Yao et al., *J. Immunother. 39*:191-201 (2016) 참조). DP2 및 DP4에서와 같은 DP^{84Gly} 유전자형은 항호중구 세포질 자가항체 관련 혈관염의 위험 대립유전자로 작용한다. 내인성 종양 관련 항원에서 유래한 펩티드를 항시적으로 제시할 수 있는 DP4 분자는 보호 클래스 II 대립유전자 역할을 하는 다른 클래스 II 분자보다 더 임상적으로 관련된 항종양 반응을 유도할 수 있다.

[0235] 친화도-성숙 클래스 II 분자를 식별하기 위해, 본 발명의 실시예들은 α 사슬 보다 CD4와 더 직접적인 상호작용을 하기 때문에 β-사슬에서는 다중 돌연변이를 상세히 설명하지만 α-사슬에서는 그렇지 않다. α- 및/또는 β-사슬의 추가 돌연변이가 클래스 II와 CD4 사이의 결합을 더욱 향상시킬 수 있다. 그러나, 과도한 CD4 결합 능력을 갖는 가용성 클래스 II 분자의 사용은 $CD4^+$ T 세포의 비특이적 염색을 유발하여 유해한 영향을 줄 수 있다.

[0236] 결론적으로, $CD4^+$ T 세포는 자가면역 질병의 발병 및 병원성 감염 및 암에 대한 보호에 중요한 역할을 한다. 본원에 설명된 새로운 HLA 클래스 II 다량체 기술은 HLA-DP 대립유전자들 전반에 걸친 HLA 클래스 II-제한된 $CD4^+$ T 세포 반응의 연구를 더 촉진시킬 수 있다.

[0237] **실시예 5 - $DP4^{L112W/V141M}$ 특이성 및 결합**

[0238] 내인성(형질도입되지 않은) 항원 특이적 $CD4^+$ T 세포의 DP4 다량체 염색을 분석했다. 새로운 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체는 내인성 $TRPC1_{578-597}$-특이적 $CD4^+$ T 세포(도 14A-14B)를 기존의 DP4 텍스트라머 (도 14C-14D)보다 더 강력하게 양성으로 염색하였다. $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체는 기존의 사량체 (도 15C-15D) 또는 텍스트라머 (도 15E-15F)와 비교하여 내인성 (형질도입되지 않은) NY-ESO-$1_{157-170}$-특이적 $CD4^+$ T 세포들의 염색을 현저하게 개선하였음을 보여주었다 (도 15A-15B; 표 6).

[0239] **표** 6: DP4-제한된

공여자 번호	TRAV	TRAJ	TCR-알파 CDR3	TRBV	TRBJ	TCR-베타 CDR3
HD04	8-2*01	32*02	CVVSGGVNGGATNKLIF 서열 번호: 247	7-9*01	2-7*01	CASSLTGGVSYEQYF 서열 번호: 248
c6	13-1*01	18*01	CAASVRGSTLGRLYF 서열 번호: 249	7-8*01	2-2*01	CASSLGTGGTGELFF 서열 번호: 250
c12	8-4*01	18*01	CAVSGGRGSTLGRLYF 서열 번호: 251	29*01	1-2*01	CSVQGGLDSNYGYTF 서열 번호: 252
c17	13-1*01	18*01	CAASVRGSTLGRLYF 서열 번호: 253	7-8*01	2-2*01	CASSLGTGGTGELFF 서열 번호: 254
c23	13-1*01	18*01	CAASVRGSTLGRLYF 서열 번호: 255	7-8*01	2-2*01	CASSLGTGGTGELFF 서열 번호: 256
c26	38-2/DV8*01	21*01	CAYRSNNFNKFYF 서열 번호: 257	5-1*01	1-2*01	CASSLNTGAGYGYTF 서열 번호: 258
c31	13-1*01	18*01	CAASVRGSTLGRLYF 서열 번호: 259	7-8*01	2-2*01	CASSLGTGGTGELFF 서열 번호: 260
c37	13-1*01	18*01	CAASVRGSTLGRLYF 서열 번호: 261	7-8*01	2-2*01	CASSLGTGGTGELFF 서열 번호: 262
c39	2*01	9*01	CAVEERTGGFKTIF 서열 번호: 263	2*01	2-2*01	CASSLPSGGAPGTGELFF 서열 번호: 264

TCR

c52	8-4*01	18*01	CAVSGGRGSTLGRLYF 서열 번호: 265	29*01	1-2*01	CSVQGGLDSNYGYTF 서열 번호: 266
c87	13-1*01	18*01	CAASVRGSTLGRLYF 서열 번호: 267	7-8*01	2-2*01	CASSLGTGGTGELFF 서열 번호: 268
c2	4*01	39*01	CLVGDLGANAGNMLTF 서열 번호: 269	19*01	2-2*01	CASSIATTNTGELFF 서열 번호: 270
c4	4*01	39*01	CLVGDLGANAGNMLTF 서열 번호: 271	11-3*01	2-7*01	CASSLETGTNYEQYF 서열 번호: 272
c6	8-3*01	32*02	CAVALYGGATNKLIF 서열 번호: 273	7-9*3	2-1*01	CASSLDIGNNEQFF 서열 번호: 274
c9	25*01	53*01	CAGRSGGSNYKLTF 서열 번호: 275	19*01	2-2*01	CASSIATTNTGELFF 서열 번호: 276
c29	25*01	53*01	CAGRSGGSNYKLTF 서열 번호: 277	19*01	2-2*01	CASSIATTNTGELFF 서열 번호: 278
c30	25*01	53*01	CAGRSGGSNYKLTF 서열 번호: 279	19*01	2-2*01	CASSIATTNTGELFF 서열 번호: 280
c32	25*01	53*01	CAGRSGGSNYKLTF 서열 번호: 281	19*01	2-2*01	CASSIATTNTGELFF 서열 번호: 282
c33	25*01	53*01	CAGRSGGSNYKLTF 서열 번호: 283	19*01	2-2*01	CASSIATTNTGELFF 서열 번호: 284

[0240] 다음으로, 일련의 병원체 관련 펩티드에 특이적인 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체를 이용한 기억 $CD4^+$ T 세포의 생체외 염색을 *시험관내* 자극 없이 수행하였다. $CD4^+$ T 세포들의 작은 부분집합은 파상풍 독소$_{948-968}$ ($TT_{948-968}$), 단순 포진 바이러스 유형-2-UL21$_{283-302}$(HSV-2-UL21$_{283-302}$), 및 호흡기 세포융합 바이러스 당단백질$_{162-175}$ (RSV-GP$_{162-175}$)에서 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체로 양성으로 염색되었다 (도 16A-16Y). 다음으로, 우리는 RSV-GP$_{162-175}$ (도 17A-17V) 및 $TT_{948-968}$ 이량체$^+$ $CD4^+$ T 세포로부터의 제한 희석에 의해 내인성(형질도입되지 않은) 단일 세포 클론들을 확정하였다 (도 18A-18R). 이들 T 세포 클론은 IL-2 생산을 항원-특이적 방식으로 보여주었다 (도 17W 및 18S). $DP4^{L112W/V141M}$ RSV-GP 및 TT 이량체$^+$ 단일-세포 클론들 모두로부터 하나의 우성 쌍을 포함하는 다수의 TCRab 쌍들이 단리되었다 (표 6). 도 17A-17W 및 18A-18S에서, RSV-GP$_{162-175}$ 및 $TT_{948-968}$ 이량체$^+$ 세포로부터의 제한 희석에 의해 단일-세포 클론들을 확정하였다. 이들 RSV-GP 및 TT 이량체$^+$ 단일-세포 클론들을 3가지 상이한 DP4 다량체 ($DP4^{L112W/V141M}$ 이량체, 야생형 DP4 사량체, 또는 야생형 DP4 덱스트라머)로 개별적으로 염색했을 때, $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체는 RSV-GP- (c12 및 c39) 및 TT-특이적 클론들 (c2 및 c9)을 기존의 야생형 DP4 RSV-GP 덱스트라머 및 야생형 DP4 TT 사량체 및 덱스트라머 보다 잘 염색하였음을 보여주었다 (도 19A-19NN).

[0241] ***방법***

[0242] ***세포***

[0243] 밀도 구배 원심분리를 통해 말초 단핵 세포를 얻었다. 단일 HLA 대립유전자로서 다양한 HLA 클래스 II 유전자를 CD80 및 CD83과 함께 개별적으로 발현하는 K562 기반 인공 항원 제시 세포 (aAPC)는 이전에 보고된 바 있다 (Butler M.O. et al., *PloS One 7*, e30229 (2012)). HEK293T 세포를 10% FBS와 50 g/ml 겐타마이신이 보충된 DMEM에서 성장시켰다.

[0244] ***펩티드/항체***

[0245] 합성 펩티드를 DMSO에 50mg/ml로 용해시켰다. 유세포 분석을 위해 다음 항체를 사용했다: APC-Cy7 접합된 항-CD4 및 PE-접합된 항-His 태그.

[0246] ***HLA 클래스 II 단량체 및 이량체의 생성***

[0247] HEK293T 세포를 293GPG 세포 기반 레트로바이러스 시스템을 사용하여 α 및 β 유전자로 형질감염시키고 (Hirano, N. et al., *Blood* **107**, 1528-1536 (2006); Butler, M.O. et al., *Clin Cancer Res* **13**, 1857-1867 (2007); Hirano, N. et al., *Blood* **108**, 2662-2668 (2006) 참조) 10% FBS 및 50 μg/ml 겐타마이신이 보충된 DMEM에서 배양하였다. DP4 이량체 염색을 위해 가용성 $DP4^{L112W/V141M}$ 단백질을 안정적으로 분비하는 HEK293T 세포를 컨플루언트(confluent)까지 성장시키고, 배지를 무혈청 293 SFM II 배지(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)로 교체하였다. 48시간 후, 컨디셔닝된 배지를 수확하고 Amicon Ultra 필터(분자량 컷오프(MWCO) 10kDa)(MilliporeSigma, Burlington, MA)를 사용하여 농축했다. 이어서, 가용성 HLA 클래스 II-함유 상청액을 시험관내 펩티드 교환을 위해 37℃에서 20-24시간 동안 100 μg/ml의 관심 펩티드와 혼합하였다. 단량체의 농도는 니켈 코팅된 플레이트 및 항-His 태그 비오틴화된 mAb를 사용하여 특정 ELISA에 의해 측정되었다. 가용성 HLA 클래스 II 단량체는 염색을 위해 4° C에서 1.5시간 동안 2:1 몰비로 PE-접합된 항-His mAb를 사용하여 이량체화되었다.

[0248] ***DP4-제한된 항원-특이적 $CD4^+$ T 세포들의 자극***

[0249] $CD4^+$ T 세포들을 정제하고, 10 μg/ml의 DP4 제한 펩티드로 펄스된 DP4-발현 aAPC로 자극되었고 20:1의 E:T 비율로 200 Gy를 조사하였다. 48시간 후, 10 IU/ml IL-2 및 10 ng/ml IL-15를 $CD4^+$ T 세포에 첨가하였다. IL-2(10 IU/ml) 및 IL-15(10 ng/ml)가 보충된 배양 배지를 2-3일마다 보충하였다. 자극 2주 후, T 세포를 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체 염색시켰다.

[0250] ***HLA 클래스 II 이량체, 사량체, 및 덱스트라머 염색***

[0251] 다량체 염색 분석에서 DP4 사량체 및 덱스트라머를 비교하였다. 항원-특이적 TCR 유전자로 형질도입된 일차 $CD4^+$ T 세포를 37° C에서 30분 동안 50 nM 다사티닙으로 전처치하고 실온에서 4-5시간 동안 5-15 μg/ml 클래스 II 이량체로 염색했다. 세척 후, 세포 표면 분자는 APC-Cy7-접합된 항-CD4 mAb로 대조염색되었다.

[0252] ***흑색종 환자의 PBMC로 자극되지 않은 $CD4^+$ T 세포의 이량체 염색***

[0253] 백만 개의 $CD4^+$ T 세포를 정제하고 37° C에서 30분 동안 50nM 다사티닙으로 전처치하였다. 세포를 실온에서 4-5시간 동안 5-15 μg/ml 클래스 II 이량체로 염색했다. 세척 후, 세포 표면 분자는 APC-Cy7-접합된 항-CD4 mAb로 대조염색되었다. 유세포 분석으로 이량체$^+$ 세포의 절대 수를 결정하였다.

[0254] DP4 이량체$^+$ T 세포의 확장 및 단일 T 세포 클론의 확정.

[0255] $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체$^+$ T 세포들을 확장하기 위해, $CD4^+$ T 세포들을 자극하고 전술한 바와 같이 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체로 염색하였다. 항-PE 자성 비드를 사용하여 이량체$^+$ 세포들을 분류하고 5-20:1의 E:T 비율의 200 Gy로 조사된 인공 APC/mOKT3을 사용하여 확장시켰다 (Butler, M.O. et al., *PLoS One 7*, e30229 (2012) 참조). IL-2(10 IU/ml) 및 IL-15(10 ng/ml)가 보충된 배양 배지를 2-3일마다 보충하였다. 2 내지 3주 후, T 세포를 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체 염색하였다. $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체$^+$ 단일-세포 클론들은 기존에 설명되었던 바와 같이 제한 희석에 의해 생

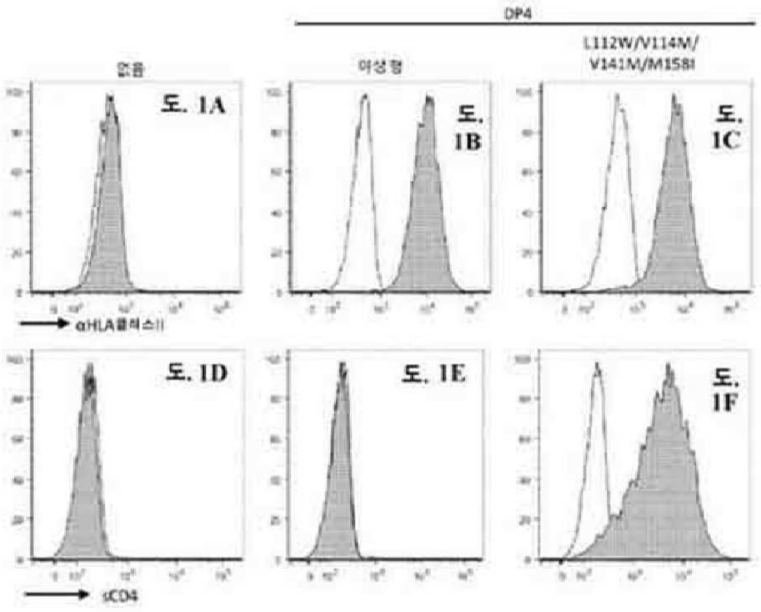
성되었다 (Su, L.F. et al., *Immunity 38*, 373-383 (2013) 참조). 요약하면, 기억 $CD4^+$ T 세포들을 정제하고 다사티닙 전처치 없이 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체로 염색하였다. 이합체$^+$ 세포를 분류한 다음 96웰 플레이트에서 20Gy로 조사된 여러 동종 공여자들의 5mg/ml PHA-P 및 PBMC로 자극하였다. 배양 배지를 보충하고 IL-2 (100 IU/ml) 및 IL-15 (10 ng/ml) 자극 후 1주일 후에 재보충하였다. 2주 후, 단일-세포 클론들을 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체로 염색하였다.

[0256] ***ELISPOT 분석***

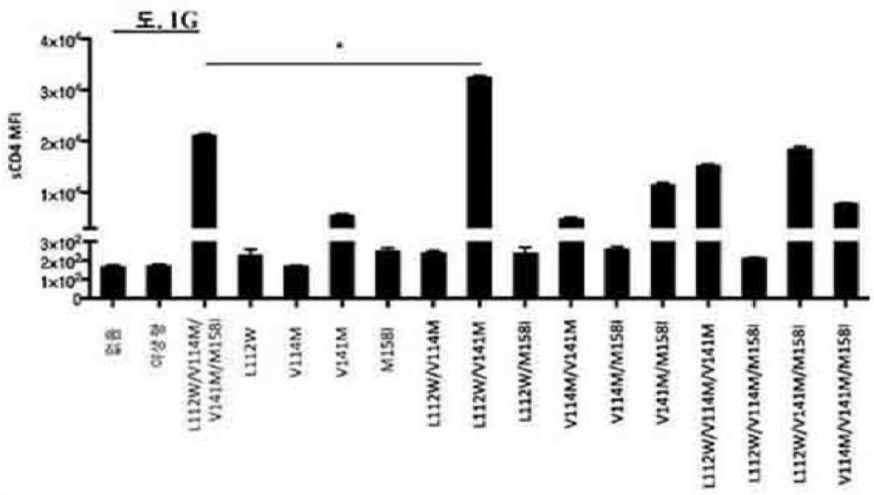
[0257] 사이토카인 ELISPOT 분석은 이전에 보고된 바와 같이 수행되었다 (Yamashita, Y. et al., *Nat Commun 8*, 15244 (2017); Anczurowski, M. et al., *Sci Rep 8*, 4804 (2018) 참조).

도면

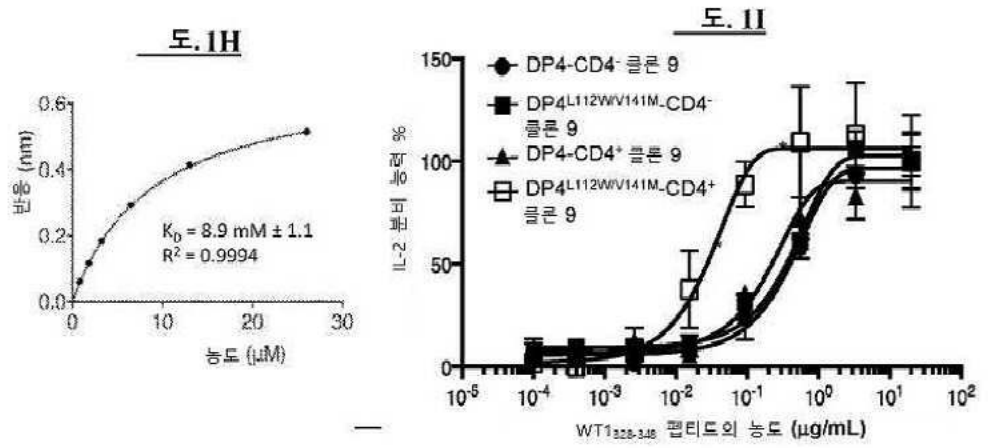
도면1a

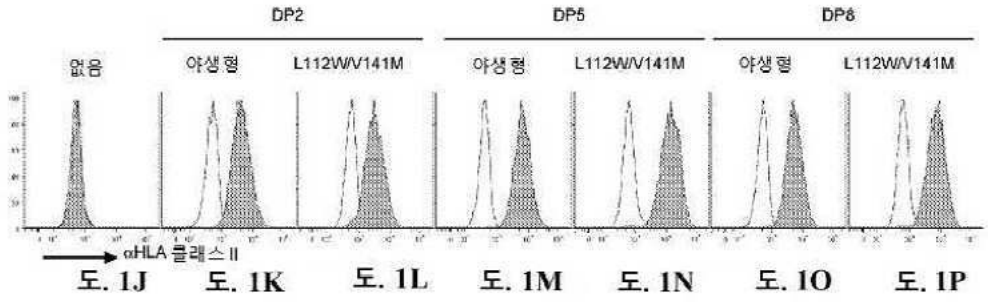


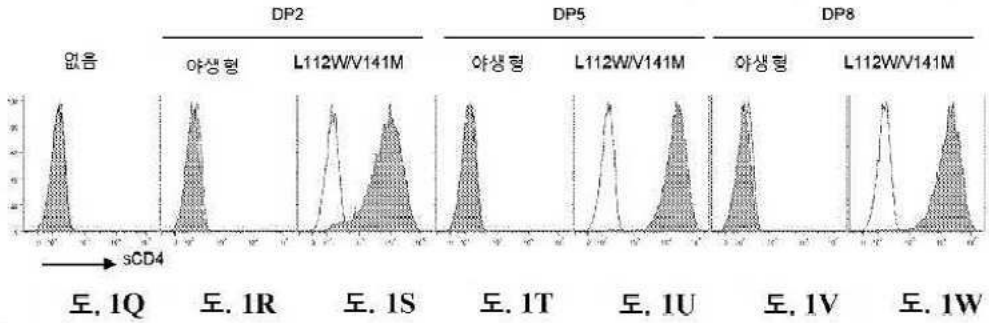
도면1b



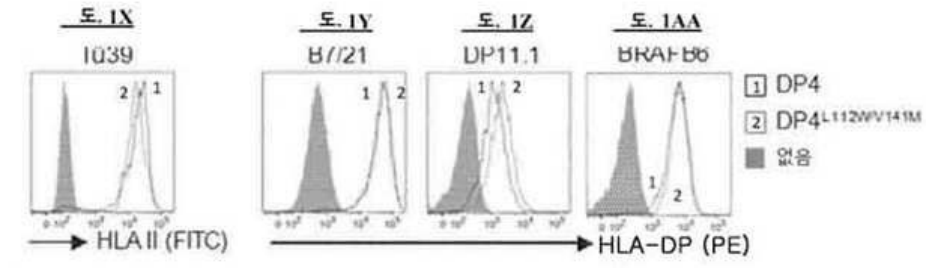
도면1c


도. 1H
반응 (nm)
0.6
0.4
0.2
0.0
0
10
20
30
농도 (μM)
K_D = 8.9 mM ± 1.1
R^2 = 0.9994
도. 1I
IL-2 분비 능력 %
150
100
50
0
DP4-CD4- 클론 9
DP4L112W/V141M-CD4- 클론 9
DP4-CD4+ 클론 9
DP4L112W/V141M-CD4+ 클론 9
10^{-5}
10^{-4}
10^{-3}
10^{-2}
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
WT1328-348 펩티드의 농도 (μg/mL)

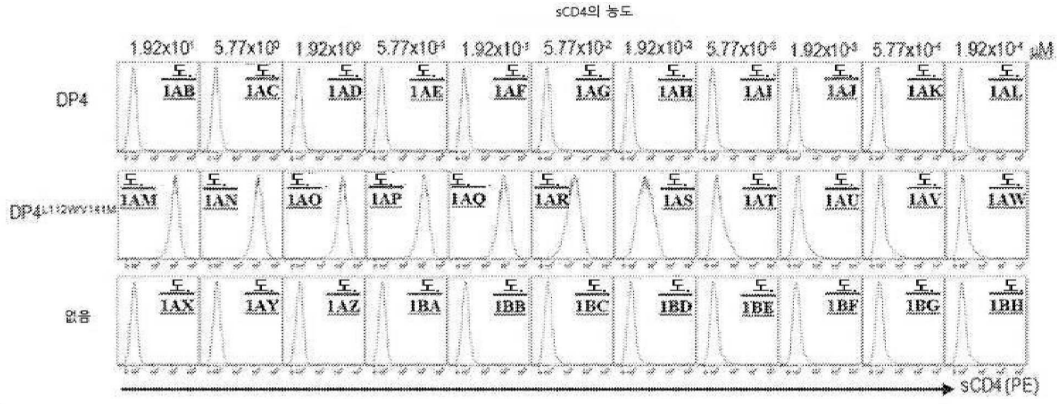

DP2
DP5
DP8
없음
야생형
L112W/V141M
αHLA 클래스 II
도. 1J
도. 1K
도. 1L
도. 1M
도. 1N
도. 1O
도. 1P


DP2
DP5
DP8
없음
야생형
L112W/V141M
sCD4
도. 1Q
도. 1R
도. 1S
도. 1T
도. 1U
도. 1V
도. 1W

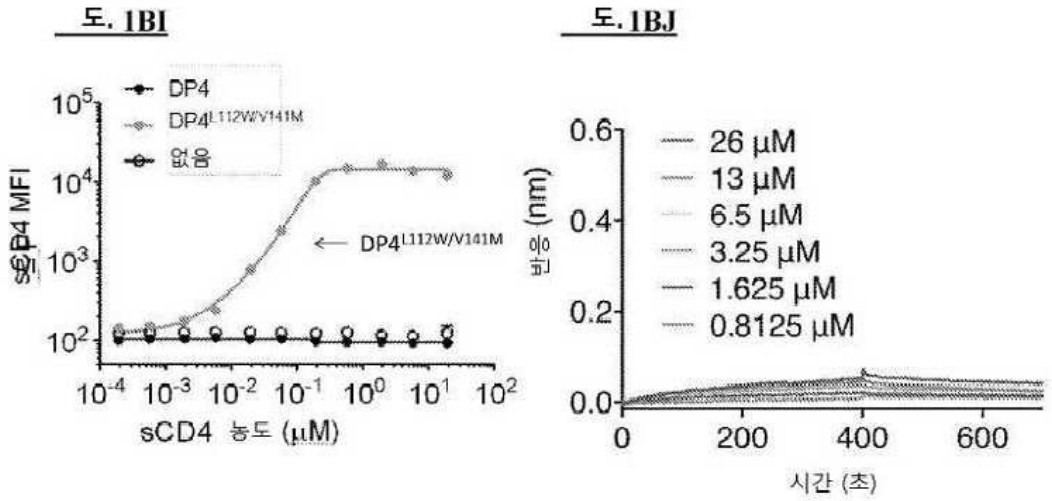
도면1d

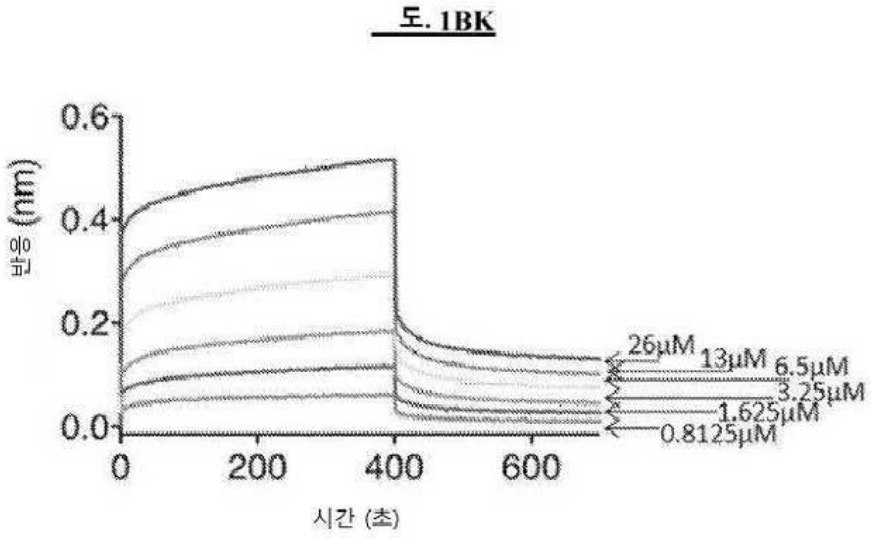

도. 1X
1039
도. 1Y
B7/21
도. 1Z
DP11.1
도. 1AA
BRAP86
1 DP4
2 DP4L112W/V141M
없음
HLA II (FITC)
HLA-DP (PE)

도면1e

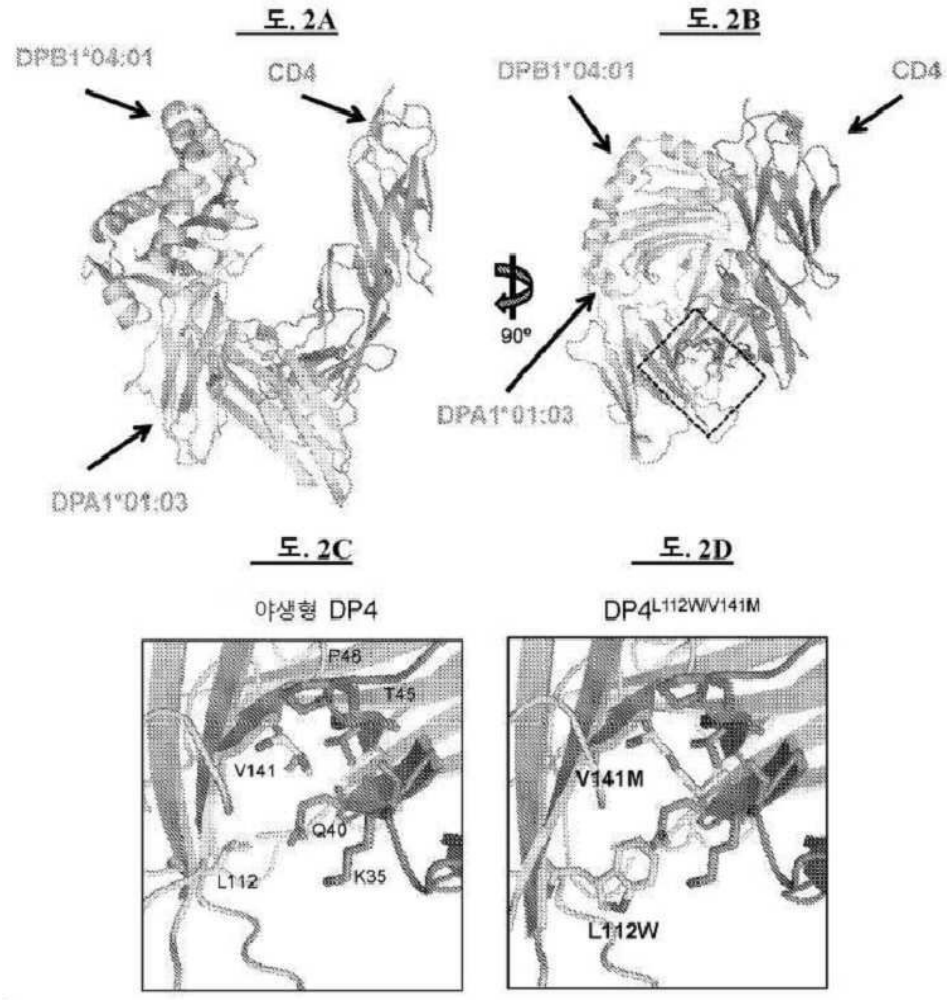

sCD4의 농도
1.92x10⁰ 5.77x10⁰ 1.92x10⁻¹ 5.77x10⁻¹ 1.92x10⁻² 5.77x10⁻² 1.92x10⁻³ 5.77x10⁻³ 1.92x10⁻⁴ 5.77x10⁻⁴ 1.92x10⁻⁵ μM
DP4
DP4L112W/V141M
없음
도. 1AB 도. 1AC 도. 1AD 도. 1AE 도. 1AF 도. 1AG 도. 1AH 도. 1AI 도. 1AJ 도. 1AK 도. 1AL
도. 1AM 도. 1AN 도. 1AO 도. 1AP 도. 1AQ 도. 1AR 도. 1AS 도. 1AT 도. 1AU 도. 1AV 도. 1AW
도. 1AX 도. 1AY 도. 1AZ 도. 1BA 도. 1BB 도. 1BC 도. 1BD 도. 1BE 도. 1BF 도. 1BG 도. 1BH
sCD4 (PE)

도면1f

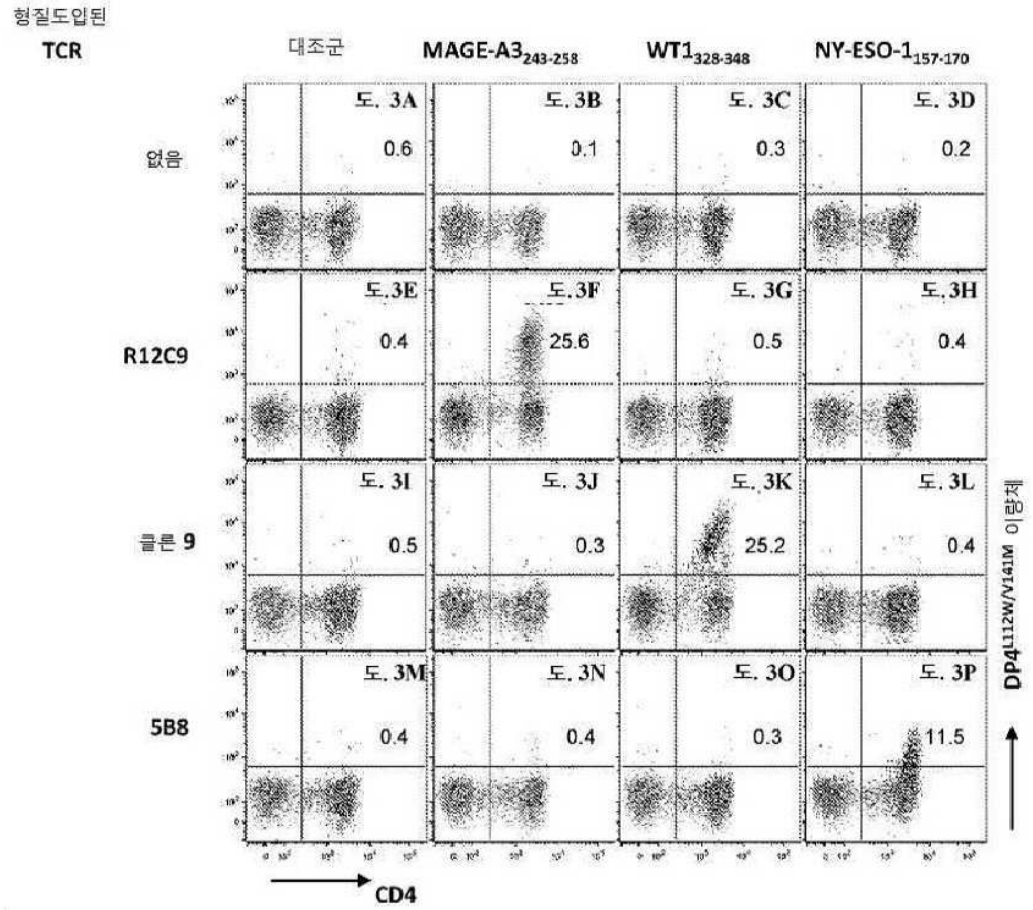

도. 1BI
DP4
DP4L112W/V141M
없음
DP4L112W/V141M
sCD4 MFI
sCD4 농도 (μM)
도. 1BJ
26 μM
13 μM
6.5 μM
3.25 μM
1.625 μM
0.8125 μM
반응 (nm)
시간 (초)


도. 1BK
반응 (nm)
26μM
13μM
6.5μM
3.25μM
1.625μM
0.8125μM
시간 (초)

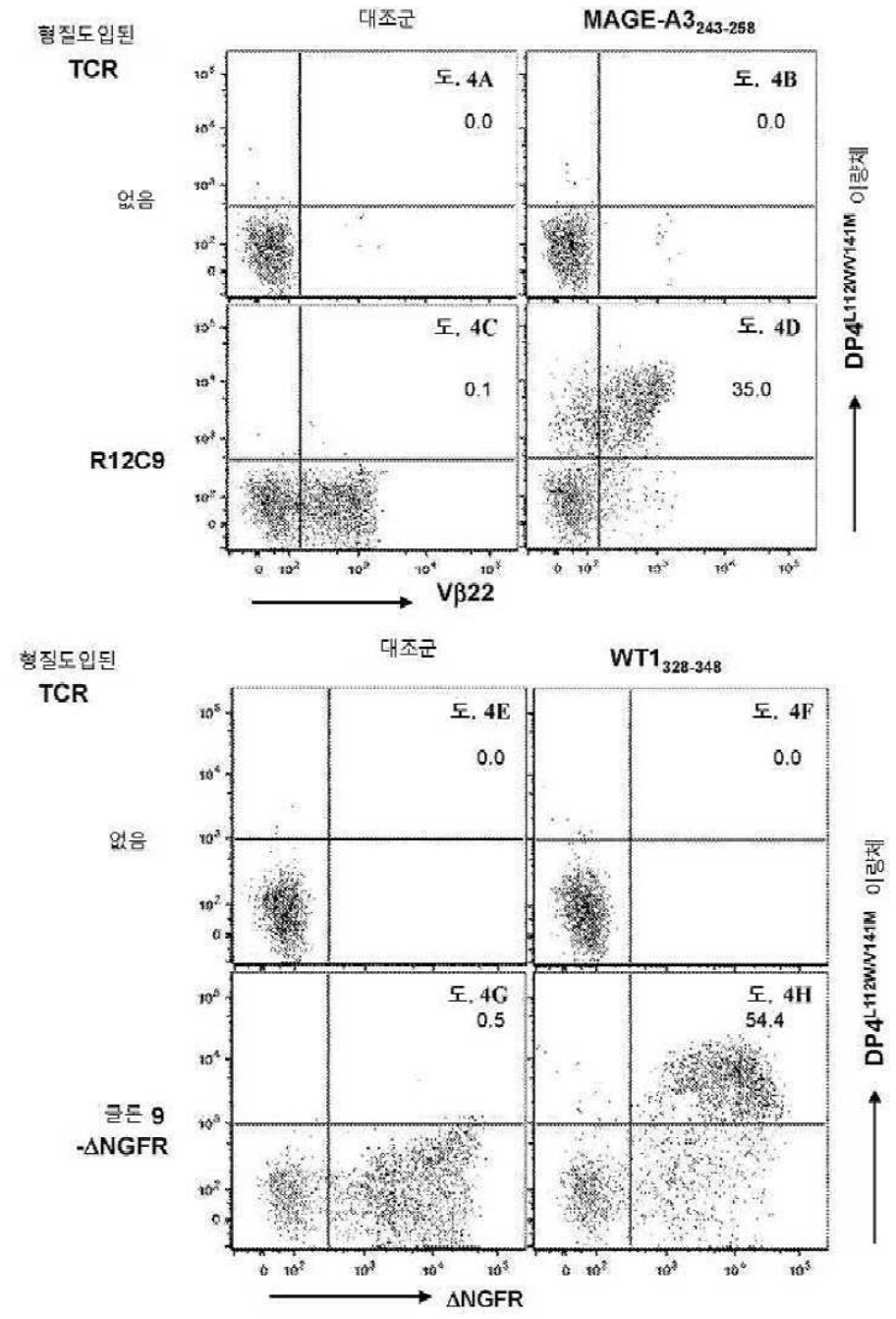
도면2


도. 2A
DPB1*04:01
CD4
DPA1*01:03
도. 2B
DPB1*04:01
CD4
90°
DPA1*01:03
도. 2C
야생형 DP4
P48
T45
V141
Q40
L112
K35
도. 2D
DP4L112W/V141M
V141M
L112W

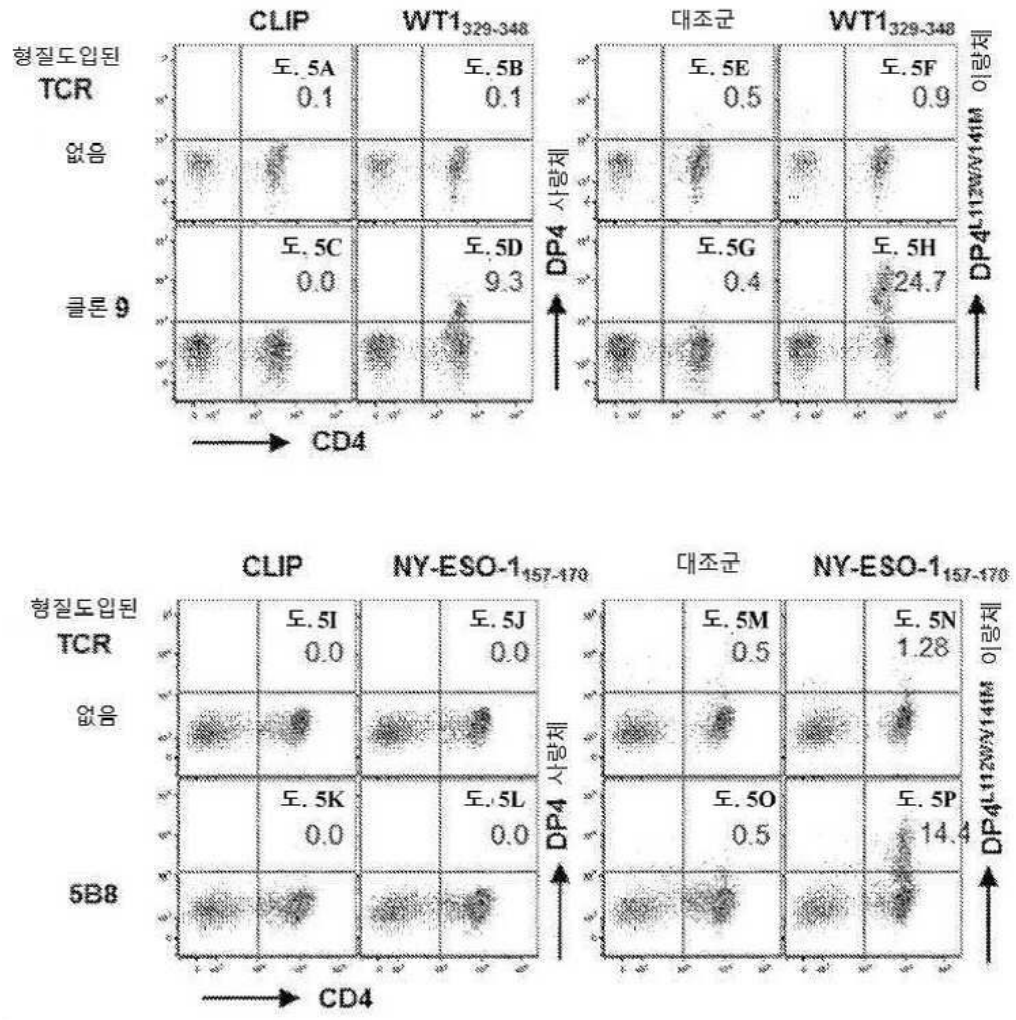
도면3


형질도입된
TCR
대조군
MAGE-A3243-258
WT1328-348
NY-ESO-1157-170
없음
R12C9
클론 9
5B8
도. 3A
0.6
도. 3B
0.1
도. 3C
0.3
도. 3D
0.2
도. 3E
0.4
도. 3F
25.6
도. 3G
0.5
도. 3H
0.4
도. 3I
0.5
도. 3J
0.3
도. 3K
25.2
도. 3L
0.4
도. 3M
0.4
도. 3N
0.4
도. 3O
0.3
도. 3P
11.5
CD4
DP4L112W/V141M 이량체

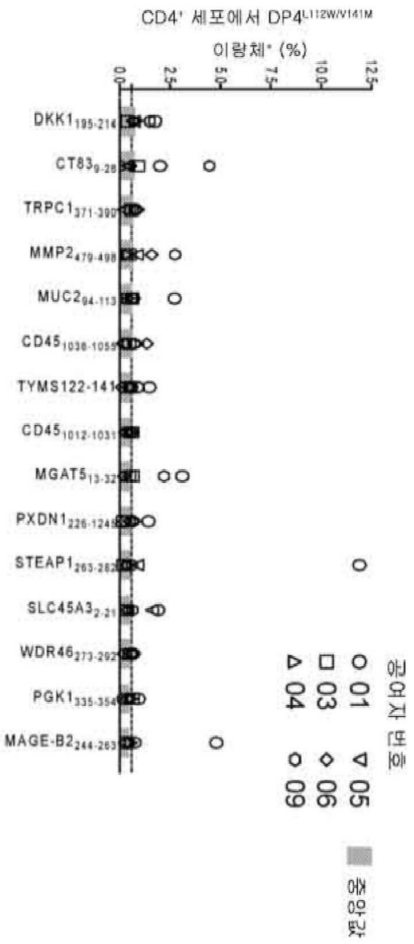
도면4


대조군
MAGE-A3243-258
형질도입된 TCR
없음
R12C9
도. 4A
0.0
도. 4B
0.0
도. 4C
0.1
도. 4D
35.0
Vβ22
DP4L112W/V141M 이량체
대조군
WT1328-348
형질도입된 TCR
없음
글든 9 -ΔNGFR
도. 4E
0.0
도. 4F
0.0
도. 4G
0.5
도. 4H
54.4
ΔNGFR
DP4L112W/V141M 이량체

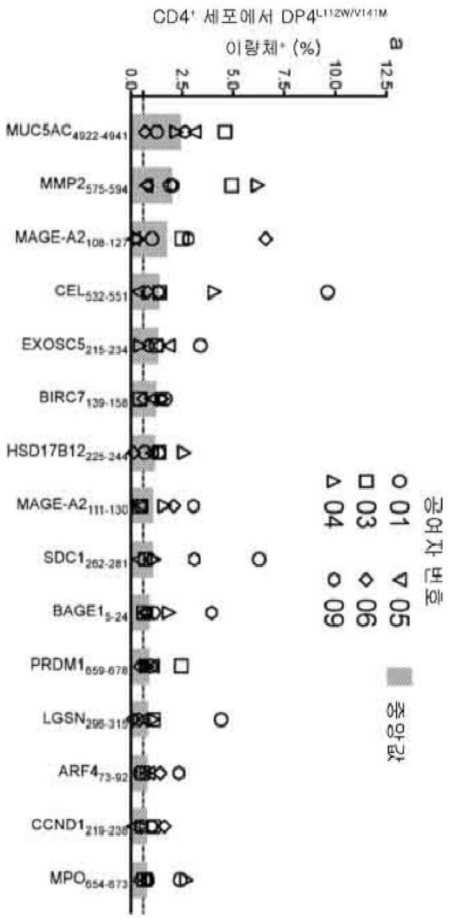
도면5


CLIP
WT1329-348
대조군
WT1329-348
형질도입된 TCR
없음
클론 9
도. 5A 0.1
도. 5B 0.1
도. 5E 0.5
도. 5F 0.9
도. 5C 0.0
도. 5D 9.3
도.5G 0.4
도. 5H 24.7
DP4 사량체
DP4 이량체
CD4
CLIP
NY-ESO-1157-170
대조군
NY-ESO-1157-170
형질도입된 TCR
없음
5B8
도. 5I 0.0
도. 5J 0.0
도. 5M 0.5
도. 5N 1.28
도. 5K 0.0
도. 5L 0.0
도. 5O 0.5
도. 5P 14.4
DP4 사량체
DP4 이량체
CD4

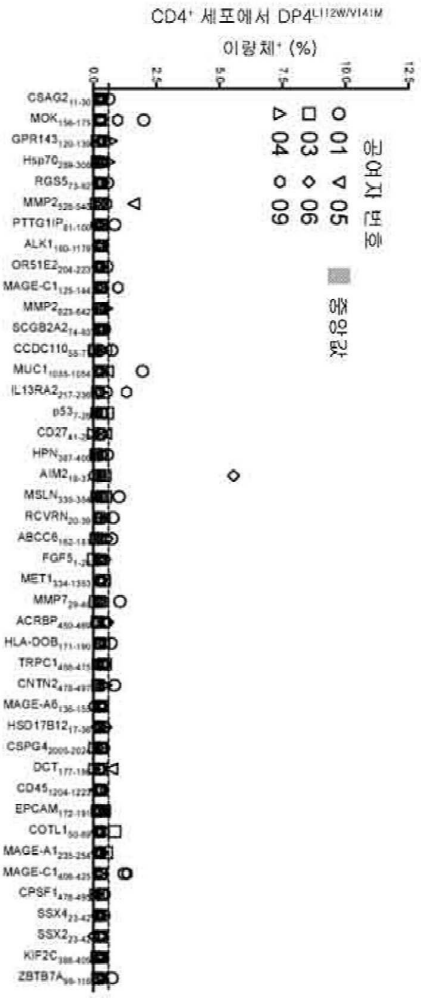
도면6a


CD4+ 세포에서 DP4L112W/V141M
이량체* (%)
0.0
2.5
5.0
7.5
10.0
12.5
DKK1195-214
CT839-28
TRPC1371-390
MMP2479-498
MUC294-113
CD451038-1057
TYMS122-141
CD451012-1031
MGAT513-32
PXDN1226-124
STEAP1263-282
SLC45A32-21
WDR46273-292
PGK1335-354
MAGE-B2244-263
공여자 번호
01
03
04
05
06
09
중앙값

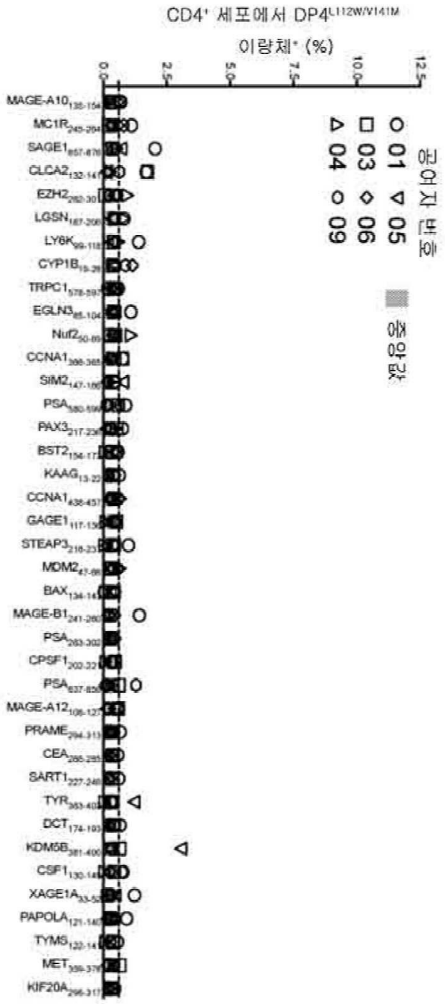
도면6b


CD4+ 세포에서 DP4L112W/V141M
이량체+ (%)
a
0.0
2.5
5.0
7.5
10.0
12.5
MUC5AC4922-4941
MMP2575-594
MAGE-A2108-127
CEL532-551
EXOSC5215-234
BIRC7139-158
HSD17B12225-244
MAGE-A2111-130
SDC1262-281
BAGE15-24
PRDM1659-678
LGSN296-315
ARF473-92
CCND1219-236
MPO654-673
공여자 번호
01
03
04
05
06
09
중앙값

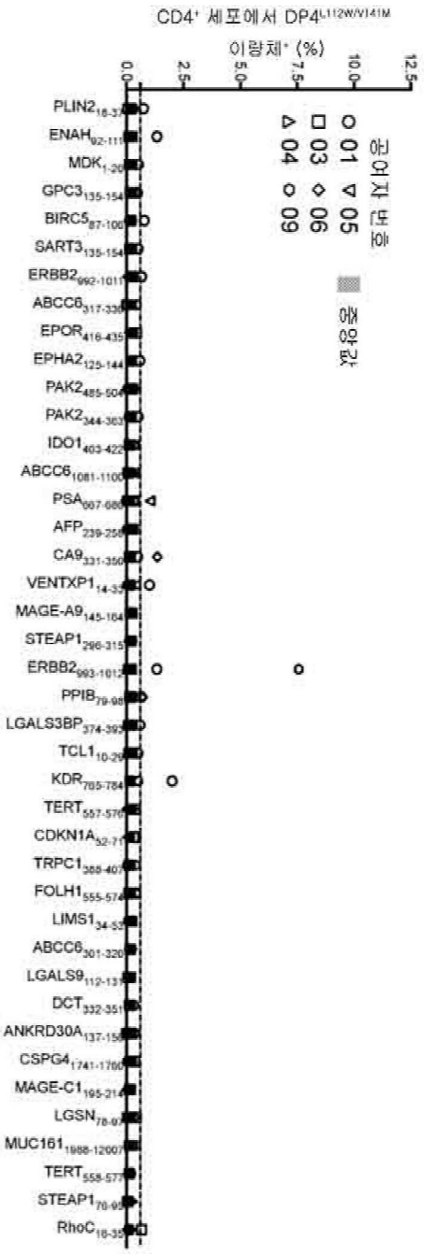
도면6c


CD4+ 세포에서 DP4L112W/V141M
이량체+ (%)
0.0
2.5
5.0
7.5
10.0
12.5
CSAG2
MOK
GPR143
Hsp70
RGS5
MMP2
PTTG1IP
ALK1
OR51E2
MAGE-C1
MMP2
SCGB2A2
CCDC110
MUC1
IL13RA2
p53
CD27
HPN
AIM2
MSLN
RCVRN
ABCC6
FGF5
MET1
MMP7
ACRBP
HLA-DOB
TRPC1
CNTN2
MAGE-A6
HSD17B12
CSPG4
DCT
CD45
EPCAM
COTL1
MAGE-A1
MAGE-C1
CPSF1
SSX4
SSX2
KIF2C
ZBTB7A
공여자 번호
01
05
03
06
04
09
중앙값

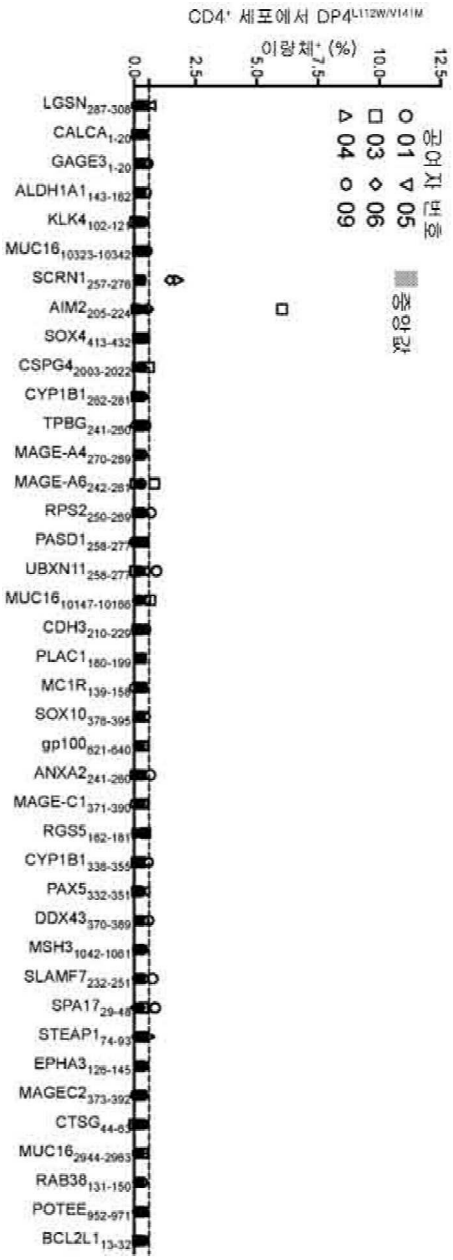
도면6d


CD4+ 세포에서 DP4L112W/V141M
이량체* (%)
0.0
2.5
5.0
7.5
10.0
12.5
MAGE-A10
MC1R
SAGE1
CLCA2
EZH2
LGSN
LY6K
CYP1B
TRPC1
EGLN3
Nuf2
CCNA1
SIM2
PSA
PAX3
BST2
KAAG
CCNA1
GAGE1
STEAP3
MDM2
BAX
MAGE-B1
PSA
CPSF1
PSA
MAGE-A12
PRAME
CEA
SART1
TYR
DCT
KDM5B
CSF1
XAGE1A
PAPOLA
TYMS
MET
KIF20A
공여자 번호
01
03
04
05
06
09
중앙값

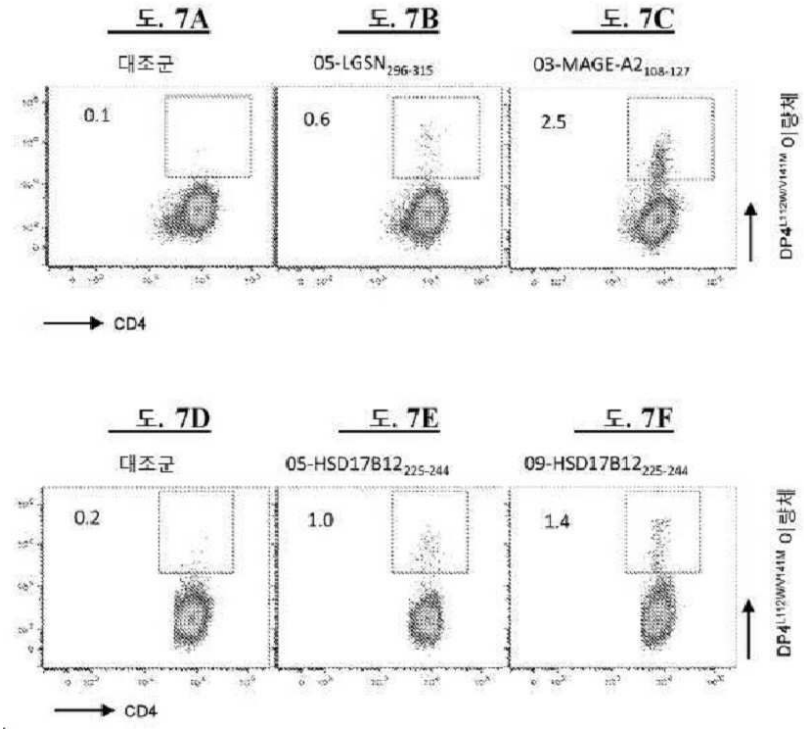
도면6e


CD4+ 세포에서 DP4L112W/V141M
이량체+ (%)
0.0
2.5
5.0
7.5
10.0
12.5
PLIN2
ENAH
MDK
GPC3
BIRC5
SART3
ERBB2
ABCC6
EPOR
EPHA2
PAK2
PAK2
IDO1
ABCC6
PSA
AFP
CA9
VENTXP1
MAGE-A9
STEAP1
ERBB2
PPIB
LGALS3BP
TCL1
KDR
TERT
CDKN1A
TRPC1
FOLH1
LIMS1
ABCC6
LGALS9
DCT
ANKRD30A
CSPG4
MAGE-C1
LGSN
MUC161
TERT
STEAP1
RhoC
01
05
03
06
04
09
공여자 또한
동양값

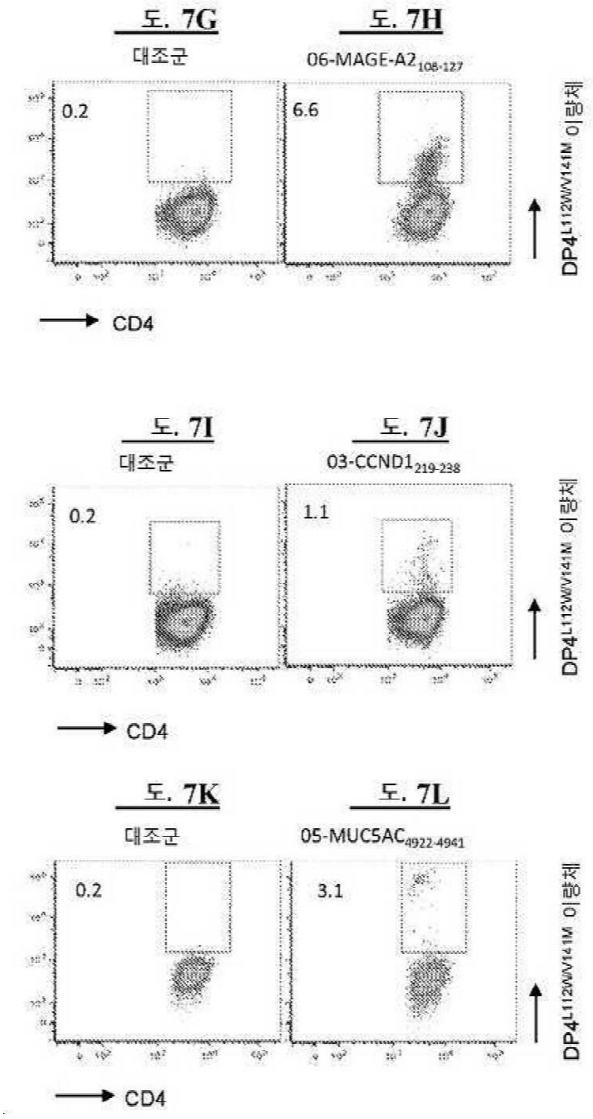
도면6f


CD4+ 세포에서 DP4L112W/V141M
이량체+ (%)
0.0
2.5
5.0
7.5
10.0
12.5
공여자 번호
01
03
04
05
06
09
중앙값
LGSN287-306
CALCA1-20
GAGE31-20
ALDH1A1143-162
KLK4102-12
MUC1610323-10342
SCRN1257-276
AIM2205-224
SOX4413-432
CSPG42003-2022
CYP1B1282-281
TPBG241-260
MAGE-A4270-289
MAGE-A6242-261
RPS2250-269
PASD1258-27
UBXN11258-27
MUC1610147-10166
CDH3210-229
PLAC1180-199
MC1R139-158
SOX10378-395
gp100621-640
ANXA2241-260
MAGE-C1371-390
RGS5162-181
CYP1B1338-355
PAX5332-351
DDX43370-389
MSH31042-1061
SLAMF7232-251
SPA1729-48
STEAP174-93
EPHA3126-145
MAGEC2373-392
CTSG44-63
MUC162944-2963
RAB38131-150
POTEE952-971
BCL2L113-32

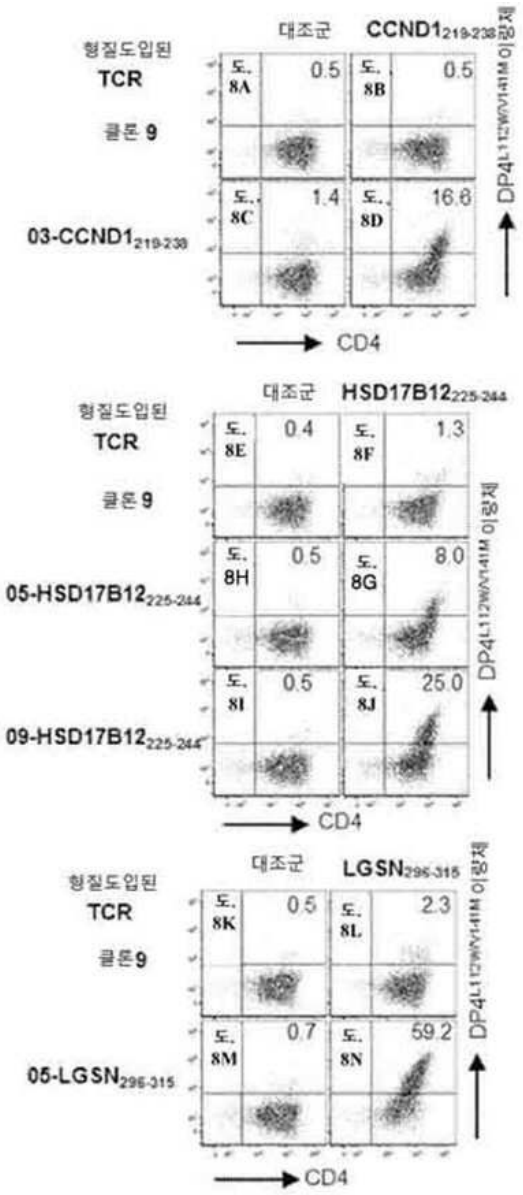
도면7a


도. 7A
대조군
0.1
도. 7B
05-LGSN296-315
0.6
도. 7C
03-MAGE-A2108-127
2.5
DP4L112W/V141M 이량체
CD4
도. 7D
대조군
0.2
도. 7E
05-HSD17B12225-244
1.0
도. 7F
09-HSD17B12225-244
1.4
DP4L112W/V141M 이량체
CD4

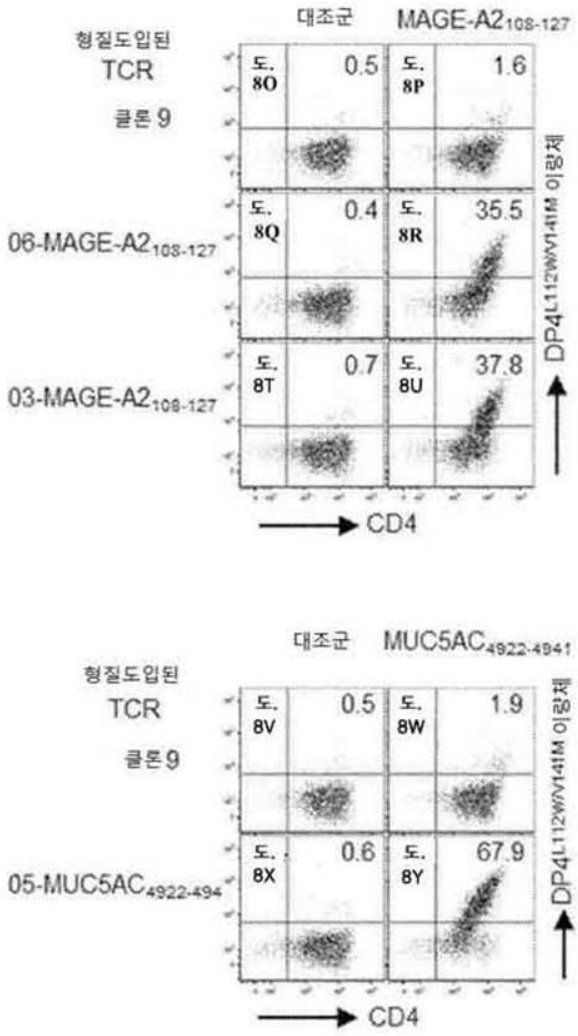
도면7b


도. 7G
대조군
0.2
CD4
도. 7H
06-MAGE-A2 108-127
6.6
DP4L112W/V141M 이량체
도. 7I
대조군
0.2
CD4
도. 7J
03-CCND1 219-238
1.1
DP4L112W/V141M 이량체
도. 7K
대조군
0.2
CD4
도. 7L
05-MUC5AC 4922-4941
3.1
DP4L112W/V141M 이량체

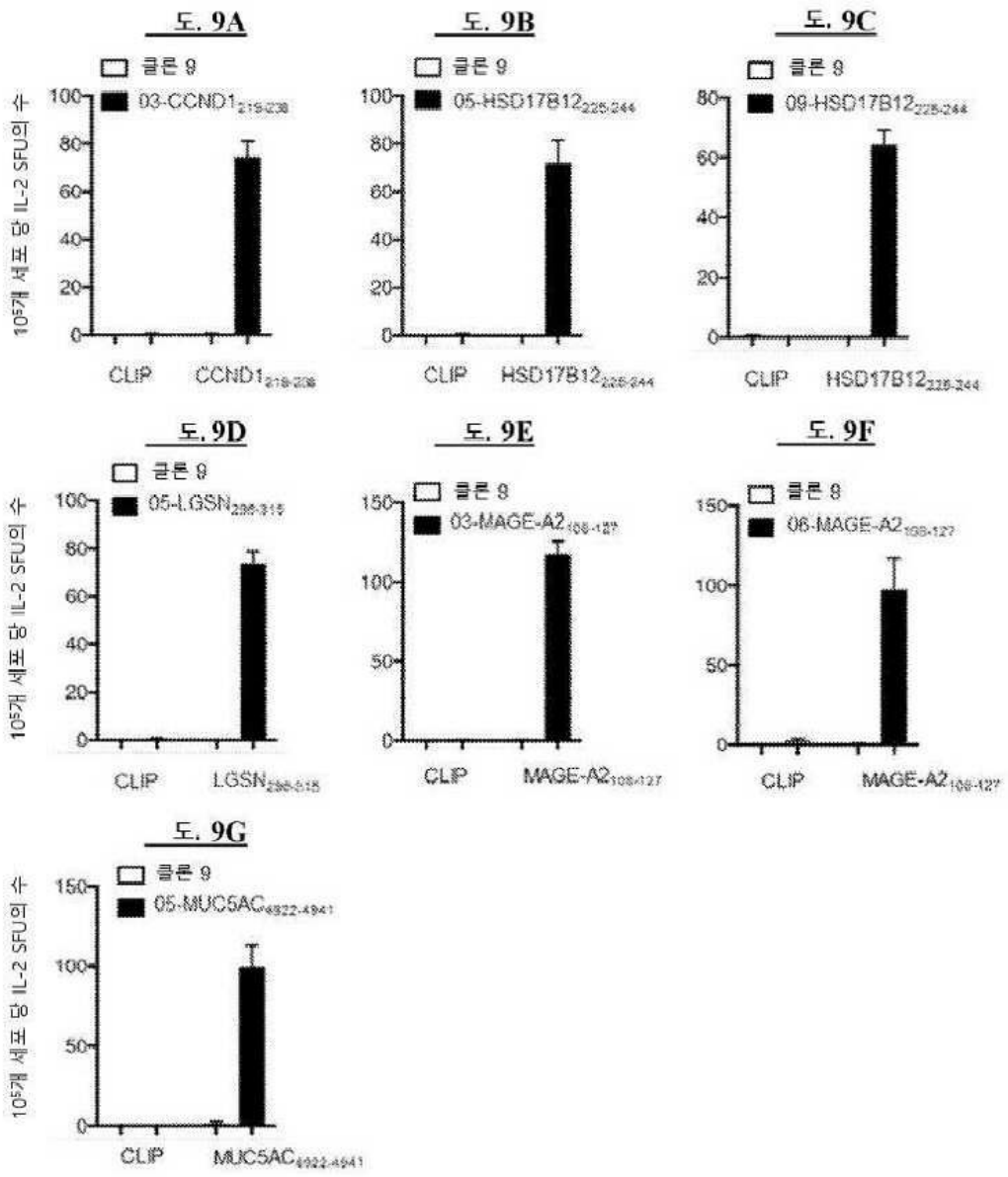
도면8a


대조군
CCND1219-238
형질도입된
TCR
클론 9
03-CCND1219-238
도. 8A
0.5
도. 8B
0.5
도. 8C
1.4
도. 8D
16.6
DP4L112W/V141M 이량체
CD4
대조군
HSD17B12225-244
형질도입된
TCR
클론 9
05-HSD17B12225-244
09-HSD17B12225-244
도. 8E
0.4
도. 8F
1.3
도. 8H
0.5
도. 8G
8.0
도. 8I
0.5
도. 8J
25.0
DP4L112W/V141M 이량체
CD4
대조군
LGSN296-315
형질도입된
TCR
클론 9
05-LGSN296-315
도. 8K
0.5
도. 8L
2.3
도. 8M
0.7
도. 8N
59.2
DP4L112W/V141M 이량체
CD4

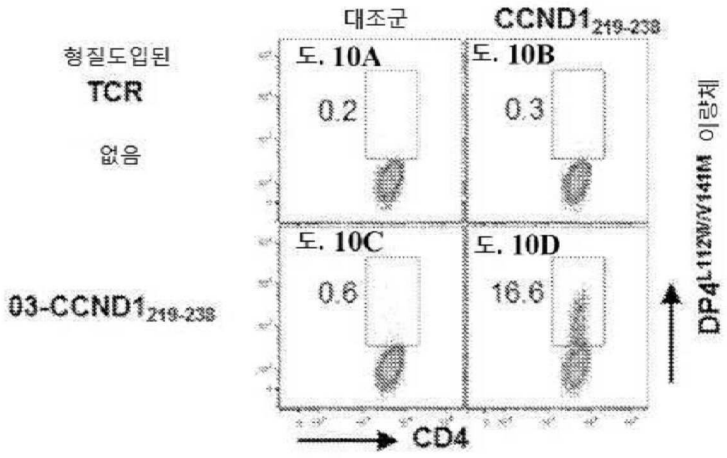
도면8b


대조군
MAGE-A2108-127
형질도입된
TCR
클론9
도. 8O
0.5
도. 8P
1.6
06-MAGE-A2108-127
도. 8Q
0.4
도. 8R
35.5
03-MAGE-A2108-127
도. 8T
0.7
도. 8U
37.8
DP4L112W/V141M 이량체
CD4
대조군
MUC5AC4922-4941
형질도입된
TCR
클론9
도. 8V
0.5
도. 8W
1.9
05-MUC5AC4922-494
도. 8X
0.6
도. 8Y
67.9
DP4L112W/V141M 이량체
CD4

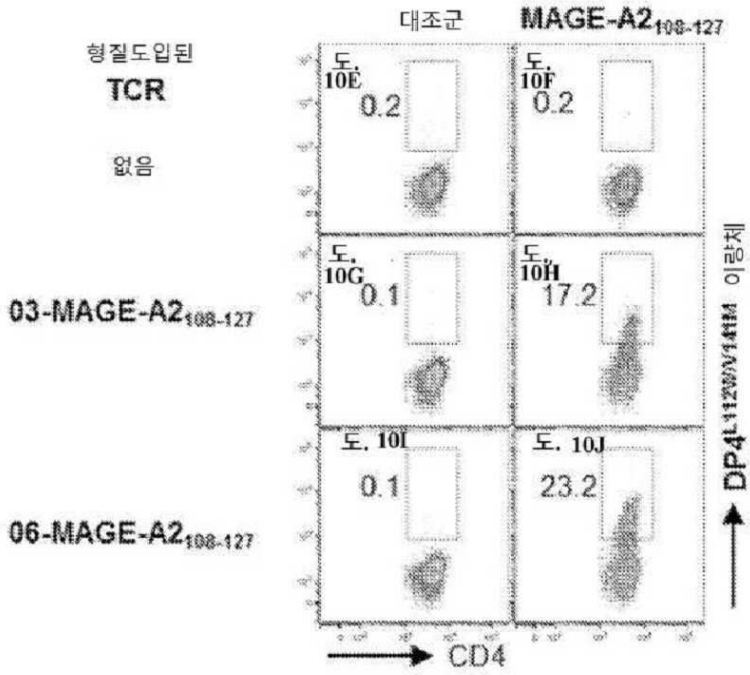
도면9


도. 9A
클론 9
03-CCND1219-238
105개 세포 당 IL-2 SFU의 수
CLIP
CCND1219-238
도. 9B
클론 9
05-HSD17B12225-244
CLIP
HSD17B12225-244
도. 9C
클론 9
09-HSD17B12225-244
CLIP
HSD17B12225-244
도. 9D
클론 9
05-LGSN286-315
CLIP
LGSN286-315
도. 9E
클론 9
03-MAGE-A2168-127
CLIP
MAGE-A2168-127
도. 9F
클론 9
06-MAGE-A2168-127
CLIP
MAGE-A2168-127
도. 9G
클론 9
05-MUC5AC4922-4941
CLIP
MUC5AC4922-4941

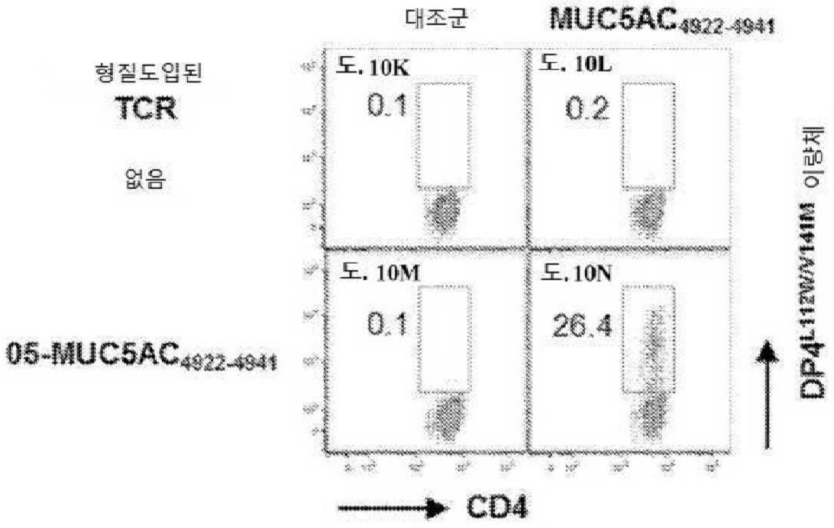
도면10a


대조군
CCND1219-238
형질도입된
TCR
없음
03-CCND1219-238
도. 10A
0.2
도. 10B
0.3
도. 10C
0.6
도. 10D
16.6
DP4L112M/V141M 이량체
CD4

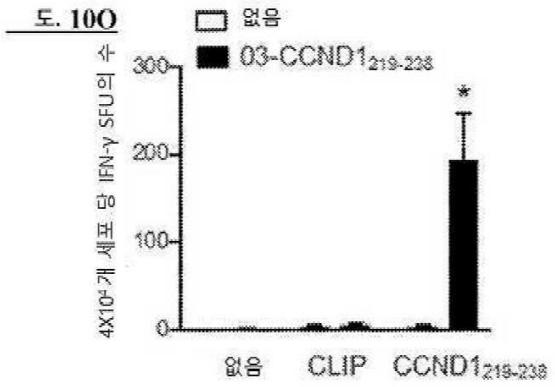
도면10b

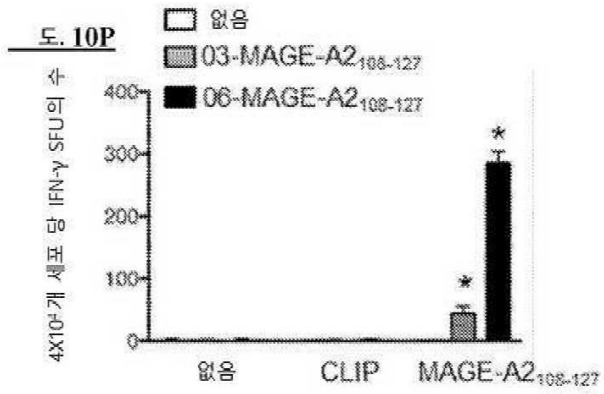

대조군
MAGE-A2108-127
형질도입된
TCR
없음
03-MAGE-A2108-127
06-MAGE-A2108-127
도. 10E
0.2
도. 10F
0.2
도. 10G
0.1
도. 10H
17.2
도. 10I
0.1
도. 10J
23.2
DP4L112W/V141M 이량체
CD4

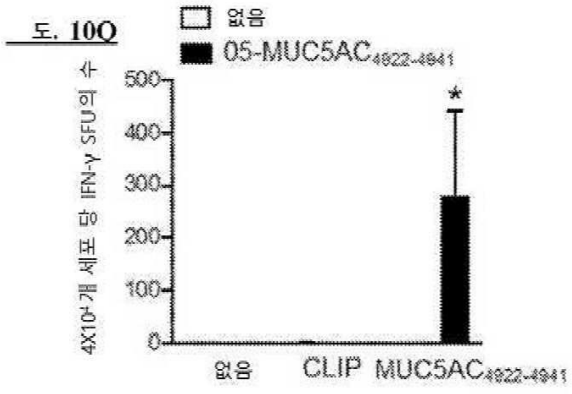
도면10c


대조군
MUC5AC4922-4941
형질도입된
TCR
없음
05-MUC5AC4922-4941
도. 10K
0.1
도. 10L
0.2
도. 10M
0.1
도. 10N
26.4
DP4L112W/V141M 이량체
CD4

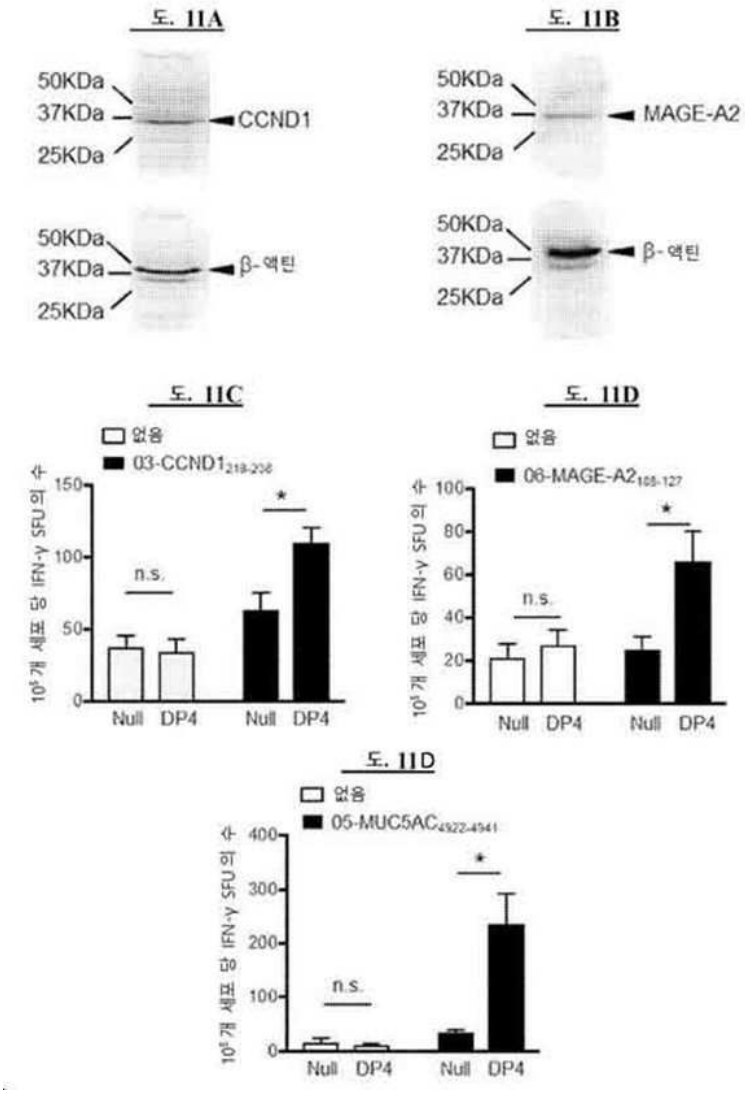
도면10d


도. 10O
없음
03-CCND1219-238
4X10⁵개 세포 당 IFN-γ SFU의 수
300
200
100
0
*
없음
CLIP
CCND1219-238

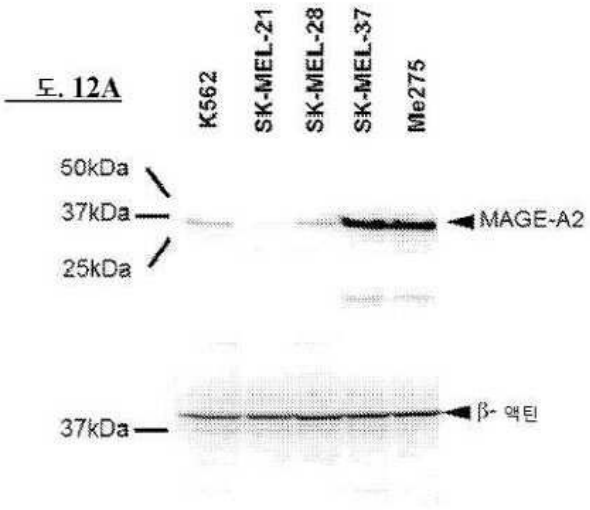

도. 10P
없음
03-MAGE-A2108-127
06-MAGE-A2108-127
4X10⁵개 세포 당 IFN-γ SFU의 수
400
300
200
100
0
*
*
없음
CLIP
MAGE-A2108-127

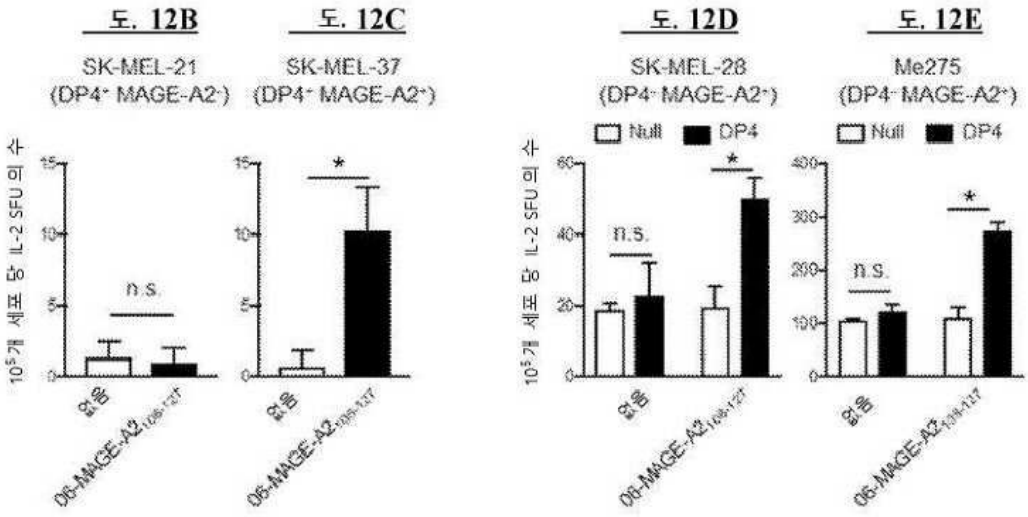

도. 10Q
없음
05-MUC5AC4922-4941
4X10⁵개 세포 당 IFN-γ SFU의 수
500
400
300
200
100
0
*
없음
CLIP
MUC5AC4922-4941

도면11

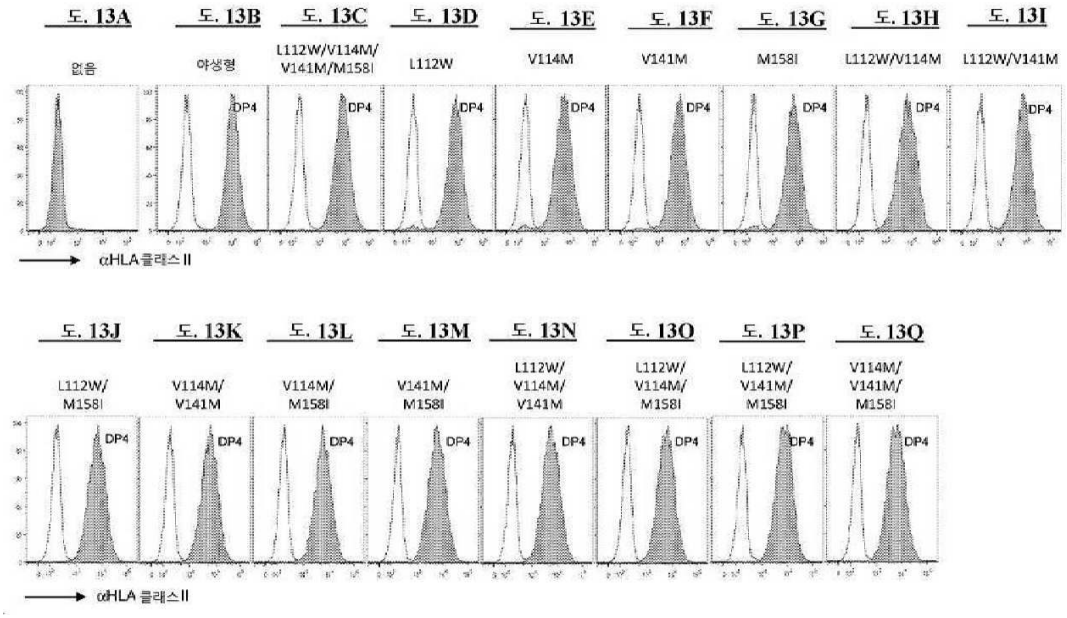

도. 11A
50KDa
37KDa
25KDa
CCND1
β-액틴
도. 11B
MAGE-A2
도. 11C
없음
03-CCND1
n.s.
*
Null
DP4
도. 11D
06-MAGE-A2
05-MUC5AC
10⁵ 개 세포 당 IFN-γ SFU의 수

도면12


도. 12A
K562
SK-MEL-21
SK-MEL-28
SK-MEL-37
Me275
50kDa
37kDa
25kDa
MAGE-A2
37kDa
β- 액틴

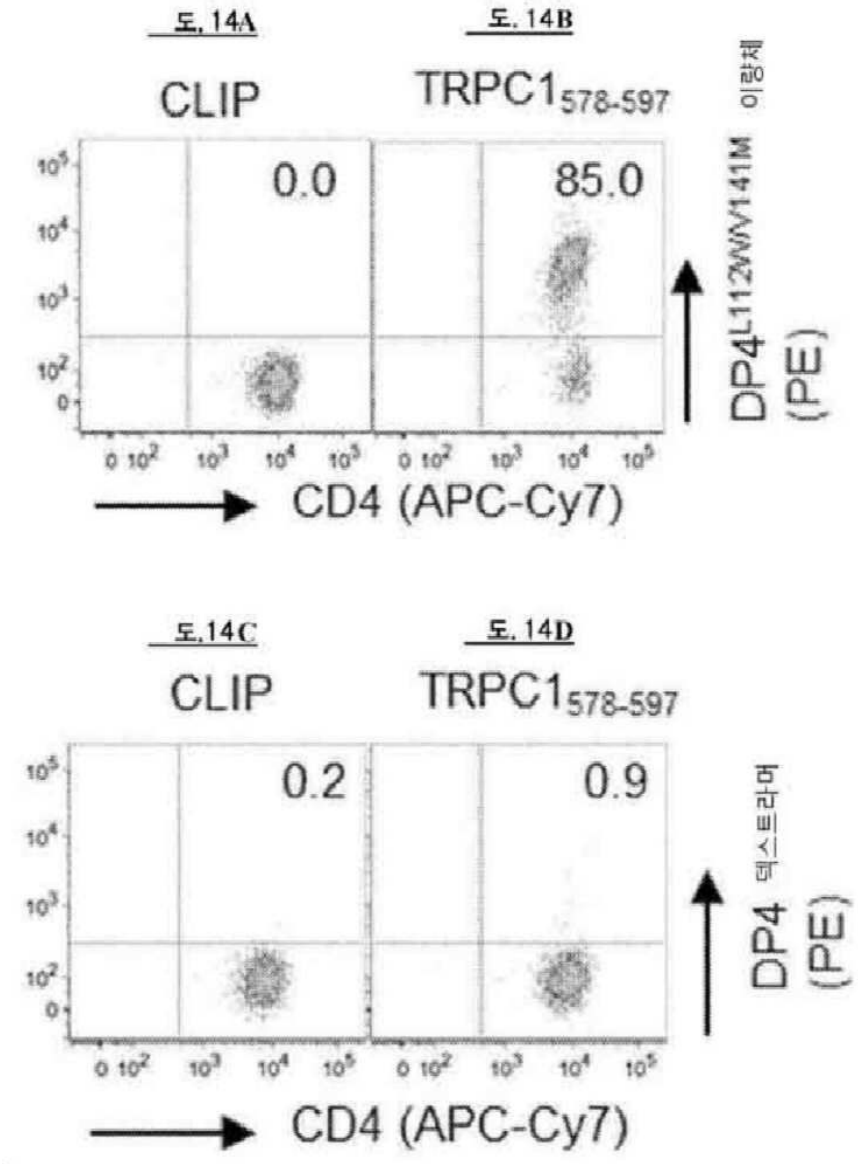

도. 12B
SK-MEL-21
(DP4- MAGE-A2-)
도. 12C
SK-MEL-37
(DP4- MAGE-A2+)
도. 12D
SK-MEL-28
(DP4- MAGE-A2+)
도. 12E
Me275
(DP4- MAGE-A2+)
Null
DP4
10^5개 세포 당 IL-2 SFU의 수
n.s.
*
없음

도면13

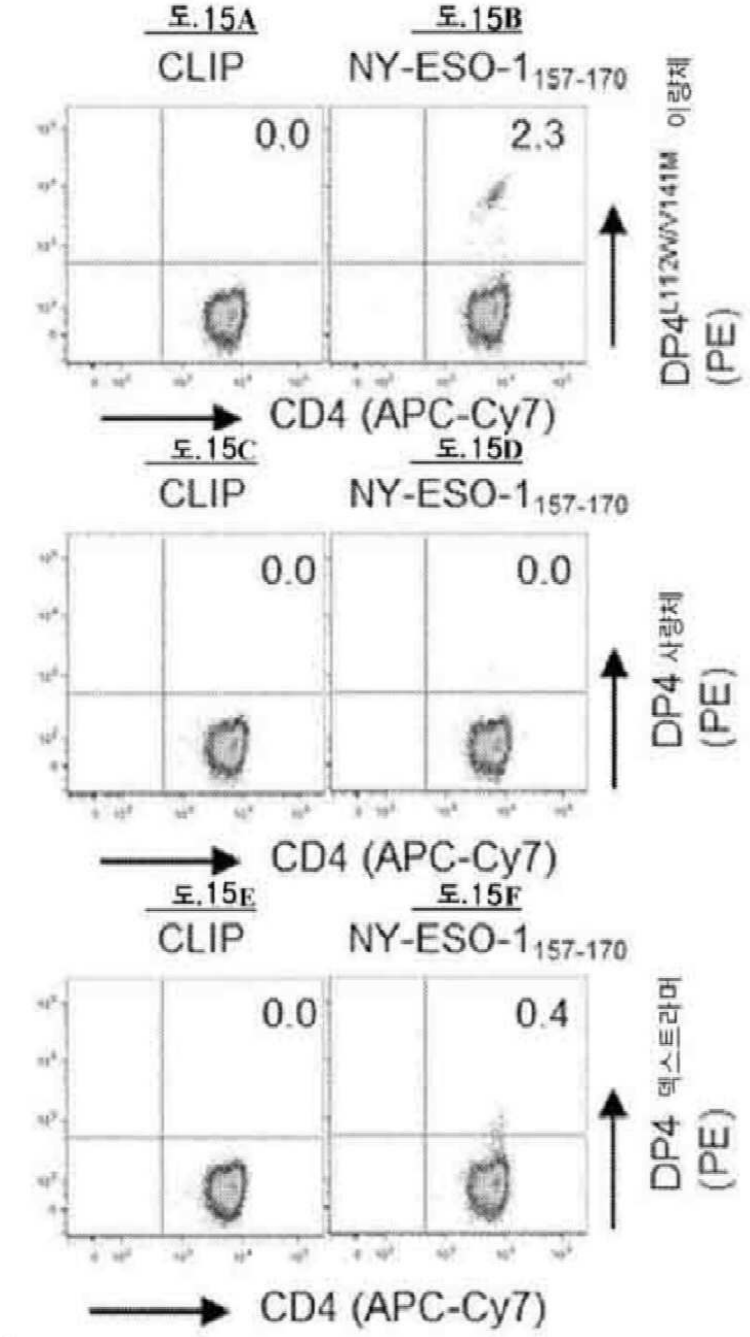

도. 13A
없음
도. 13B
야생형
도. 13C
L112W/V114M/
V141M/M158I
도. 13D
L112W
도. 13E
V114M
도. 13F
V141M
도. 13G
M158I
도. 13H
L112W/V114M
도. 13I
L112W/V141M
DP4
αHLA클래스II

도. 13J
L112W/
M158I
도. 13K
V114M/
V141M
도. 13L
V114M/
M158I
도. 13M
V141M/
M158I
도. 13N
L112W/
V114M/
V141M
도. 13O
L112W/
V114M/
M158I
도. 13P
L112W/
V141M/
M158I
도. 13Q
V114M/
V141M/
M158I
DP4
αHLA 클래스II

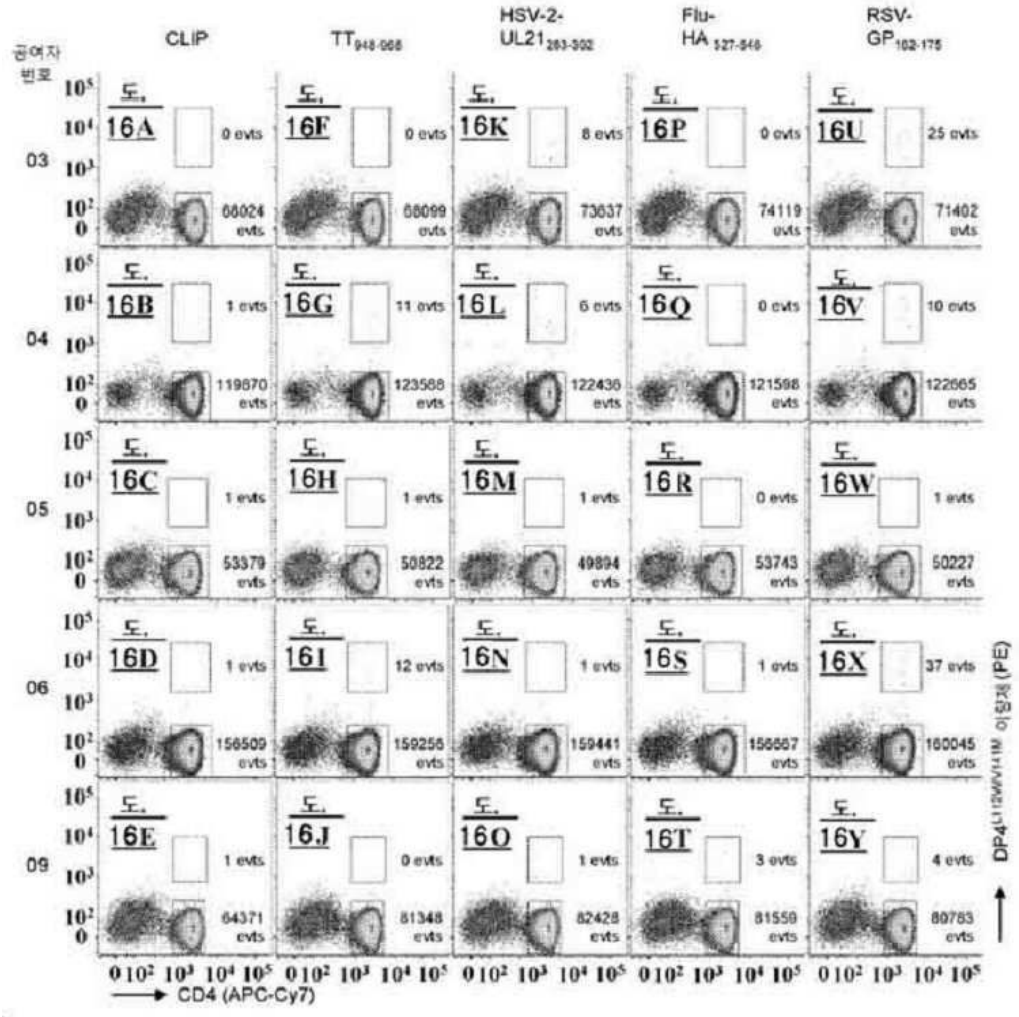
도면14


도. 14A
CLIP
0.0
도. 14B
TRPC1578-597
85.0
DP4L112W/V141M 이량체 (PE)
CD4 (APC-Cy7)
도. 14C
CLIP
0.2
도. 14D
TRPC1578-597
0.9
DP4 덱스트라머 (PE)
CD4 (APC-Cy7)

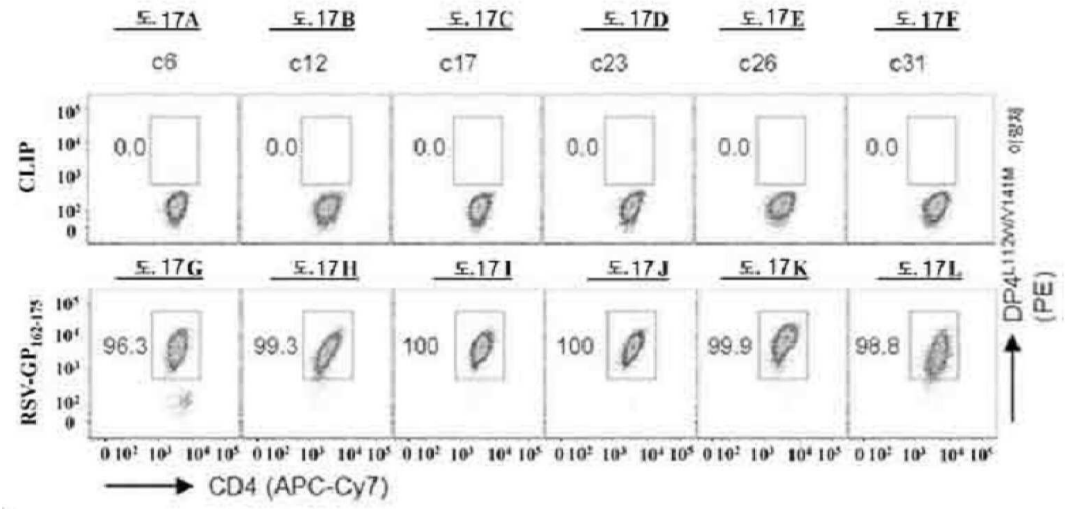
도면15


도.15A
CLIP
도.15B
NY-ESO-1157-170
0.0
2.3
DP4L112W/V141M 이량체 (PE)
CD4 (APC-Cy7)
도.15C
CLIP
도.15D
NY-ESO-1157-170
0.0
0.0
DP4 사량체 (PE)
CD4 (APC-Cy7)
도.15E
CLIP
도.15F
NY-ESO-1157-170
0.0
0.4
DP4 덱스트라머 (PE)
CD4 (APC-Cy7)

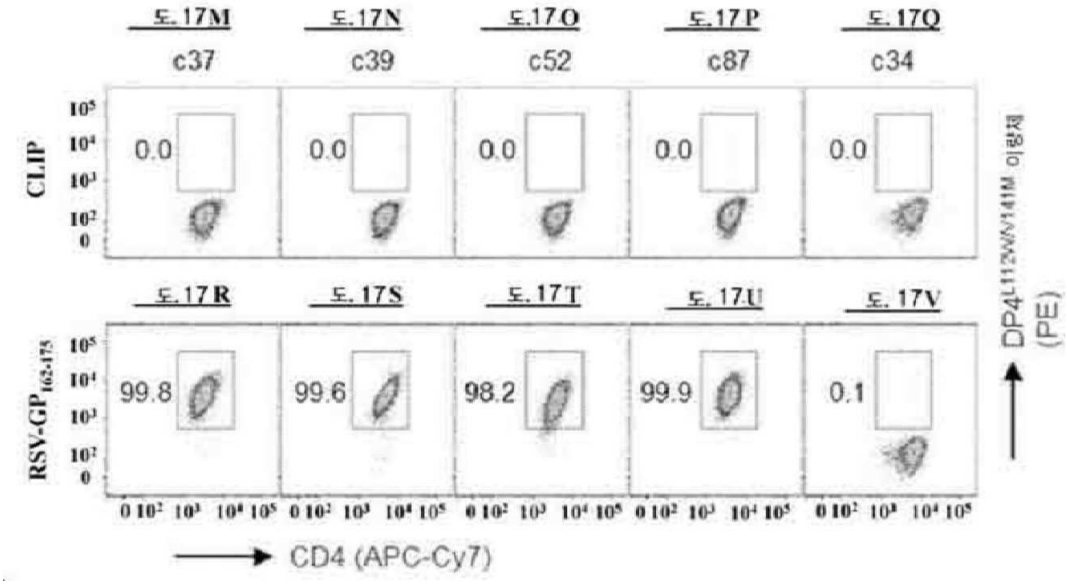
도면16


CLIP
TT 948-968
HSV-2-UL21 283-302
Flu-HA 527-546
RSV-GP 102-175
피험자 번호
03
04
05
06
09
도. 16A
도. 16F
도. 16K
도. 16P
도. 16U
도. 16B
도. 16G
도. 16L
도. 16Q
도. 16V
도. 16C
도. 16H
도. 16M
도. 16R
도. 16W
도. 16D
도. 16I
도. 16N
도. 16S
도. 16X
도. 16E
도. 16J
도. 16O
도. 16T
도. 16Y
CD4 (APC-Cy7)
DP4L112W/V141M 이량체 (PE)

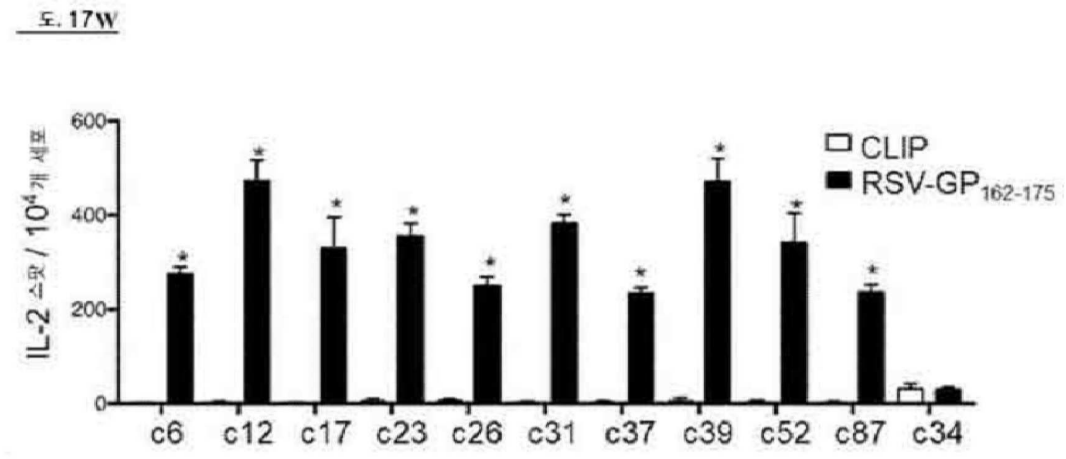
도면17a


도. 17A
도. 17B
도. 17C
도. 17D
도. 17E
도. 17F
c6
c12
c17
c23
c26
c31
CLIP
RSV-GP 102-175
도. 17G
도. 17H
도. 17I
도. 17J
도. 17K
도. 17L
CD4 (APC-Cy7)
DP4L112W/V141M 이량체 (PE)

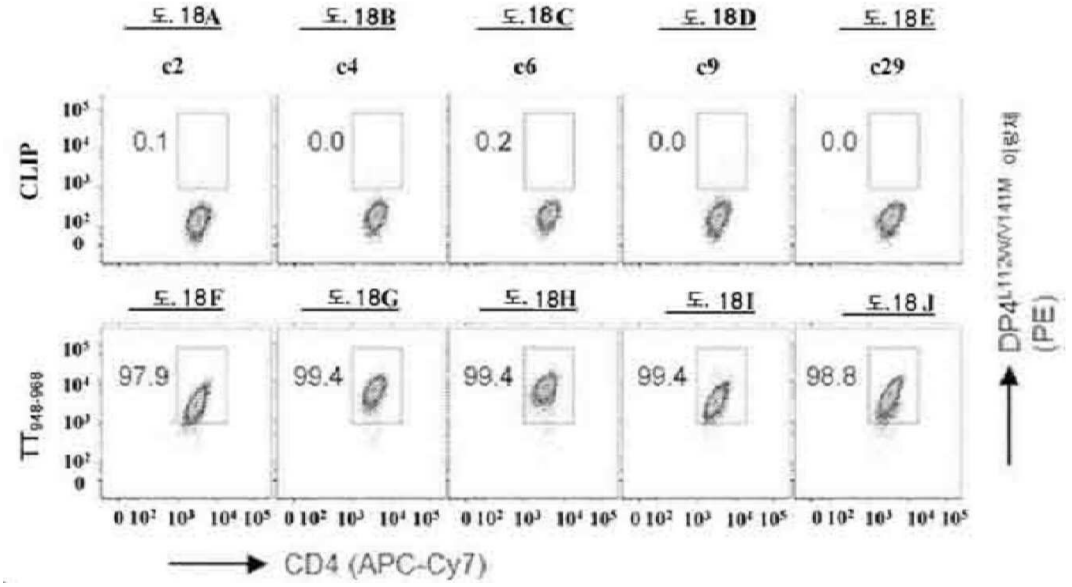
도면17b


도.17M
도.17N
도.17O
도.17P
도.17Q
c37
c39
c52
c87
c34
CLIP
0.0
RSV-GP162-175
99.8
99.6
98.2
99.9
0.1
도.17R
도.17S
도.17T
도.17U
도.17V
DP4L112W/V141M 이량체 (PE)
CD4 (APC-Cy7)

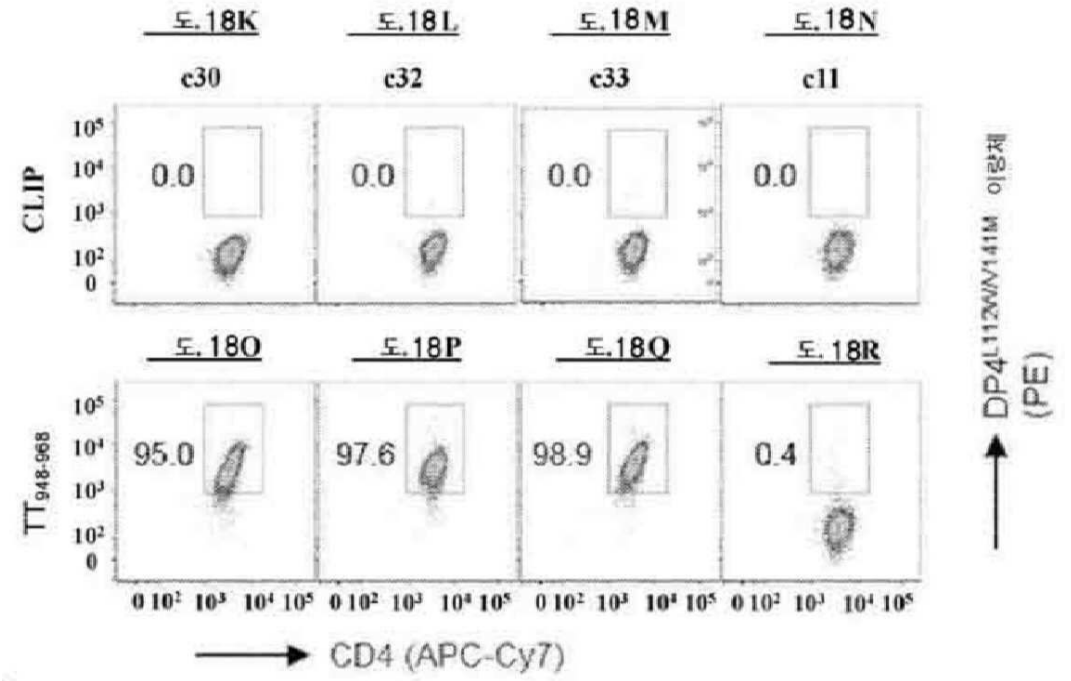
도면17c


도.17W
IL-2 스팟 / 10⁴개 세포
600
400
200
0
CLIP
RSV-GP162-175
c6
c12
c17
c23
c26
c31
c37
c39
c52
c87
c34

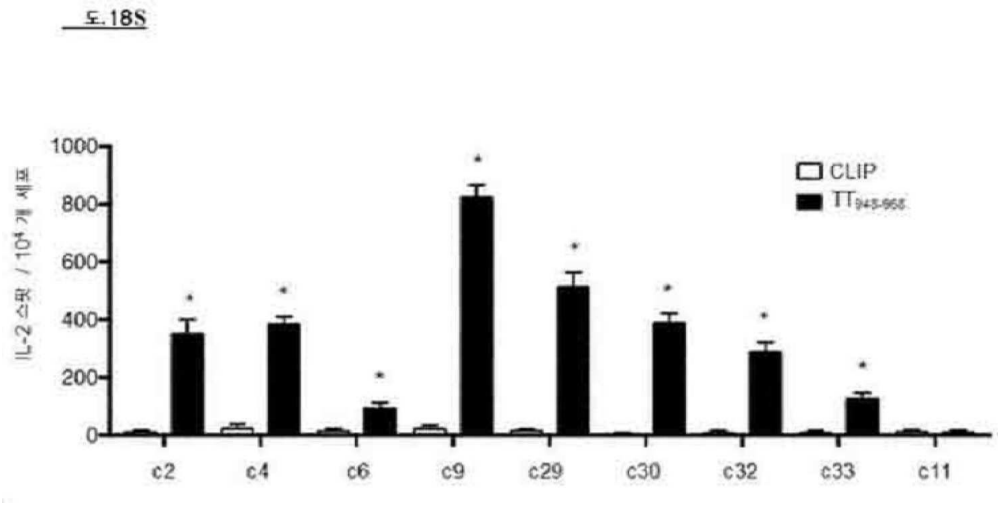
도면18a


도. 18A
도. 18B
도. 18C
도. 18D
도. 18E
c2
c4
c6
c9
c29
CLIP
0.1
0.0
0.2
0.0
0.0
도. 18F
도. 18G
도. 18H
도. 18I
도. 18J
TT948-968
97.9
99.4
99.4
99.4
98.8
DP4L112W/V141M 이량체 (PE)
CD4 (APC-Cy7)

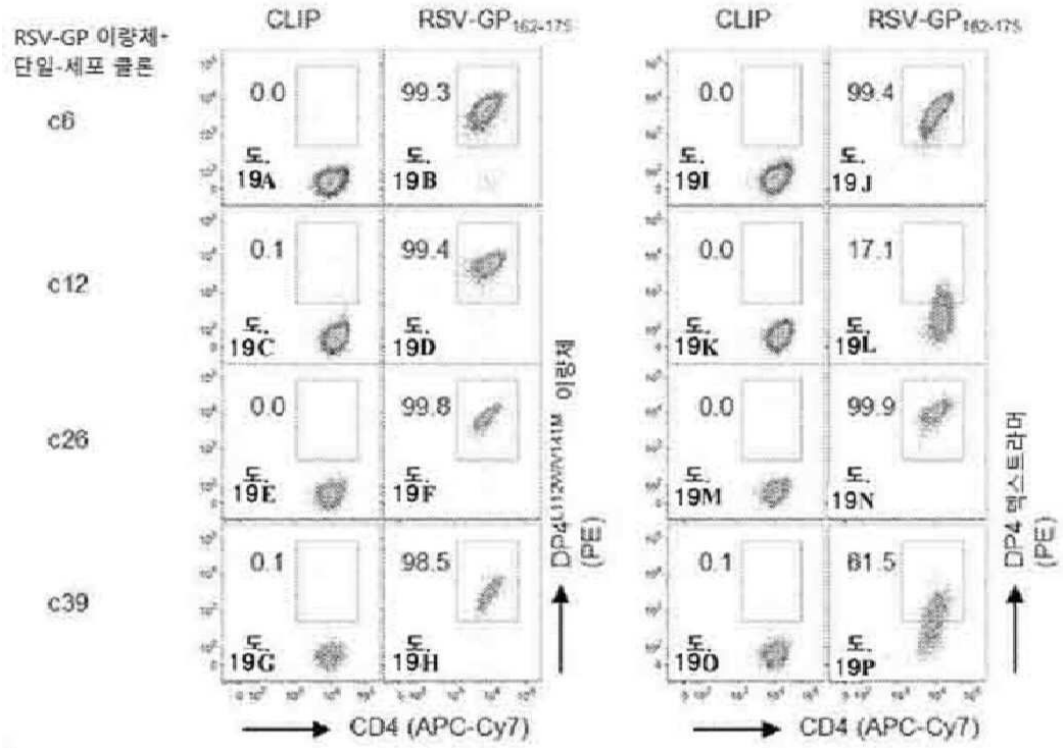
도면18b


도. 18K
도. 18L
도. 18M
도. 18N
c30
c32
c33
c11
CLIP
0.0
0.0
0.0
0.0
도. 18O
도. 18P
도. 18Q
도. 18R
TT948-968
95.0
97.6
98.9
0.4
DP4L112W/V141M 이량체 (PE)
CD4 (APC-Cy7)

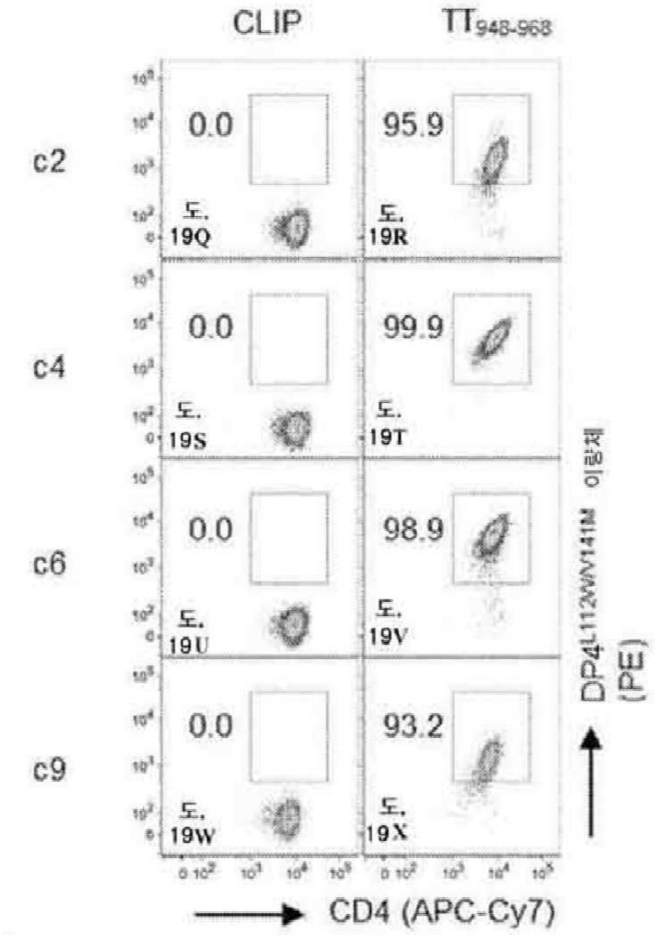
도면18c


도.18S
IL-2 스팟 / 10^4 개 세포
1000
800
600
400
200
0
CLIP
$TT_{945-968}$
c2
c4
c6
c9
c29
c30
c32
c33
c11

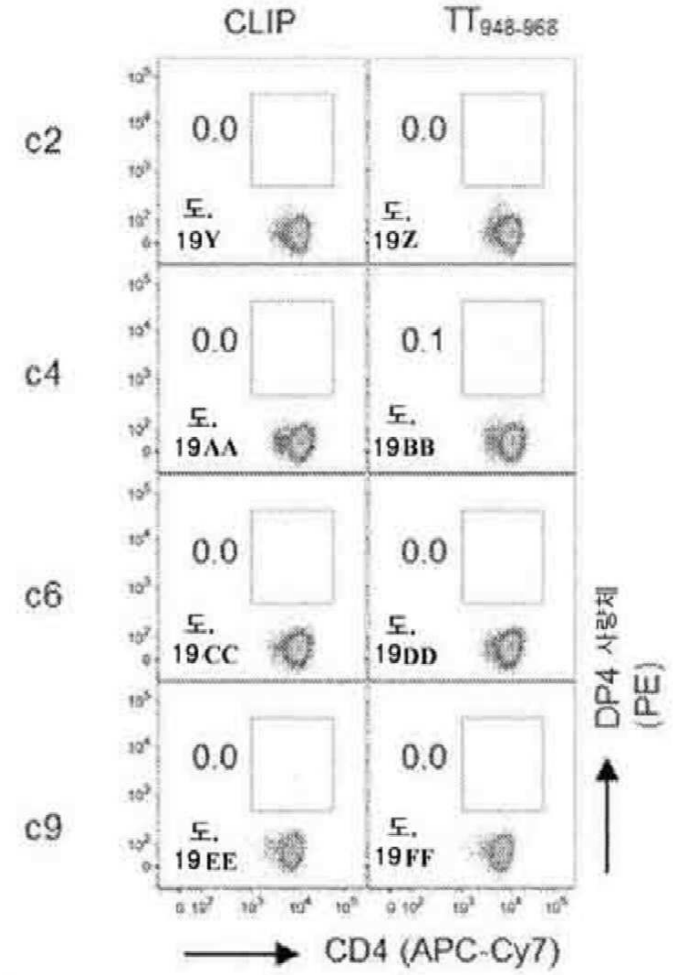
도면19a


RSV-GP 이량체-
단일-세포 클론
CLIP
$RSV\text{-}GP_{162-175}$
c6
c12
c26
c39
0.0
99.3
도. 19A
도. 19B
0.1
99.4
도. 19C
도. 19D
0.0
99.8
도. 19E
도. 19F
0.1
98.5
도. 19G
도. 19H
0.0
99.4
도. 19I
도. 19J
0.0
17.1
도. 19K
도. 19L
0.0
99.9
도. 19M
도. 19N
0.1
81.5
도. 19O
도. 19P
DP4 이량체 (PE)
DP4 텍스트라머 (PE)
CD4 (APC-Cy7)
CD4 (APC-Cy7)

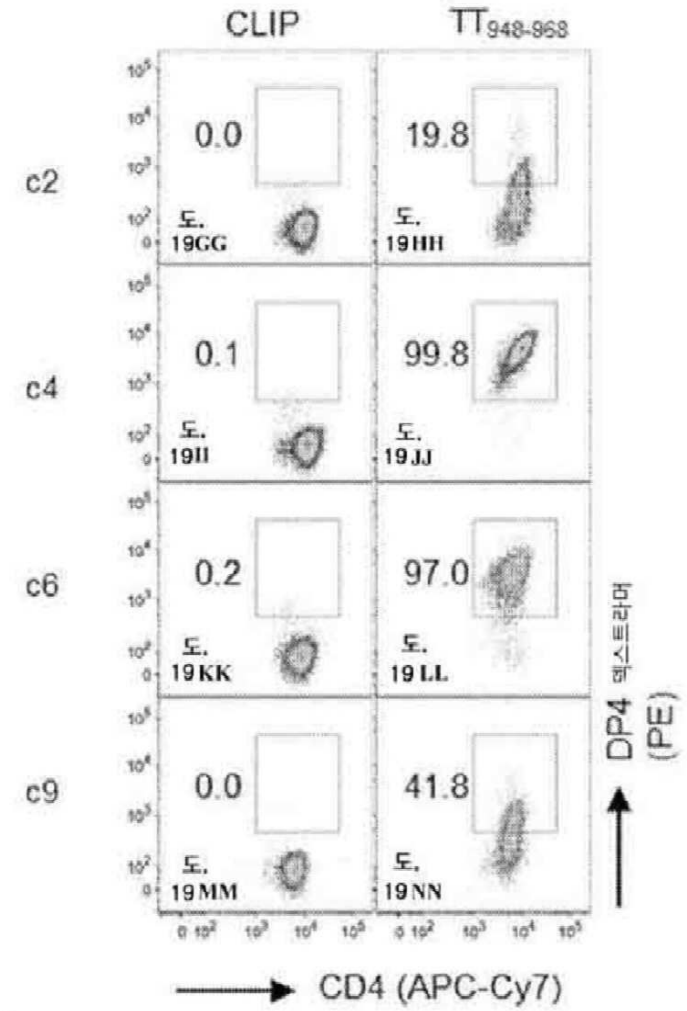
도면19b


CLIP
TT948-968
c2
c4
c6
c9
0.0
95.9
99.9
98.9
93.2
도. 19Q
도. 19R
도. 19S
도. 19T
도. 19U
도. 19V
도. 19W
도. 19X
DP4L112WV141M 이량체 (PE)
CD4 (APC-Cy7)

도면19c


CLIP
TT948-968
c2
c4
c6
c9
0.0
0.0
0.0
0.1
0.0
0.0
0.0
0.0
도. 19Y
도. 19Z
도. 19AA
도. 19BB
도. 19CC
도. 19DD
도. 19EE
도. 19FF
DP4 사량체 (PE)
CD4 (APC-Cy7)

도면19d



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> University Health Network

<120> MHC CLASS II MOLECULES AND METHODS OF USE THEREOF

<130> 4285.010PC02/C-K/BMD

<150> US 62/880,496

<151> 2019-07-30

<150> US 63/029,111

<151> 2020-05-22

<160> 284

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 196

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 1

Arg Ala Thr Pro Glu Asn Tyr Leu Phe Gln Gly Arg Gln Glu Cys Tyr
1 5 10 15

Ala Phe Asn Gly Thr Gln Arg Phe Leu Glu Arg Tyr Ile Tyr Asn Arg
20 25 30

Glu Glu Phe Ala Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Phe Arg Ala Val
35 40 45

Thr Glu Leu Gly Arg Pro Ala Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys Asp
50 55 60

Ile Leu Glu Glu Lys Arg Ala Val Pro Asp Arg Met Cys Arg His Asn
65 70 75 80

Tyr Glu Leu Gly Gly Pro Met Thr Leu Gln Arg Arg Val Gln Pro Arg
85 90 95

Val Asn Val Ser Pro Ser Lys Lys Gly Pro Leu Gln His His Asn Leu
100 105 110

Leu Val Cys His Val Thr Asp Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Gln Val Arg
115 120 125

Trp Phe Leu Asn Gly Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Val Ser Thr Asn
130 135 140

Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met Leu Glu
145 150 155 160

Met Thr Pro Gln Gln Gly Asp Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Thr
165 170 175

Ser Leu Asp Ser Pro Val Thr Val Glu Trp Lys Ala Gln Ser Asp Ser
180 185 190

Ala Arg Ser Lys
195

<210> 2

<211> 588

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 2

Ala Gly Gly Gly Cys Cys Ala Cys Thr Cys Cys Ala Gly Ala Gly Ala
1 5 10 15

Ala Thr Thr Ala Cys Cys Thr Thr Thr Thr Cys Cys Ala Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Cys Gly Gly Cys Ala Gly Gly Ala Ala Thr Gly Cys Thr Ala Cys
35 40 45

Gly Cys Gly Thr Thr Thr Ala Ala Thr Gly Gly Gly Ala Cys Ala Cys
50 55 60

Ala Gly Cys Gly Cys Thr Thr Cys Cys Thr Gly Gly Ala Gly Ala Gly
65 70 75 80

Ala Thr Ala Cys Ala Thr Cys Thr Ala Cys Ala Ala Cys Cys Gly Gly
85 90 95

Gly Ala Gly Gly Ala Gly Thr Thr Cys Gly Cys Gly Cys Gly Cys Thr
100 105 110

Thr Cys Gly Ala Cys Ala Gly Cys Gly Ala Cys Gly Thr Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ala Gly Thr Thr Cys Cys Gly Gly Gly Cys Gly Gly Thr Gly
130 135 140

Ala Cys Gly Gly Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Cys Gly Gly Cys
145 150 155 160

Cys Thr Gly Cys Thr Gly Cys Gly Gly Ala Gly Thr Ala Cys Thr Gly
165 170 175

Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly Gly Ala Cys
180 185 190

Ala Thr Cys Cys Thr Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Gly Cys
195 200 205

Gly Gly Gly Cys Ala Gly Thr Gly Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Gly

210 215 220

Gly Ala Thr Gly Thr Gly Cys Ala Gly Ala Cys Ala Cys Ala Ala Cys

225 230 235 240

Thr Ala Cys Gly Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Cys

245 250 255

Cys Cys Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Gly

260 265 270

Cys Cys Gly Ala Gly Thr Cys Cys Ala Gly Cys Cys Thr Ala Gly Gly

275 280 285

Gly Thr Gly Ala Ala Thr Gly Thr Thr Thr Cys Cys Cys Cys Cys Thr

290 295 300

Cys Cys Ala Ala Gly Ala Ala Gly Gly Gly Gly Cys Cys Cys Thr Thr

305 310 315 320

Gly Cys Ala Gly Cys Ala Cys Cys Ala Cys Ala Ala Cys Cys Thr Gly

325 330 335

Cys Thr Thr Gly Thr Cys Thr Gly Cys Cys Ala Cys Gly Thr Gly Ala

340 345 350

Cys Gly Gly Ala Thr Thr Thr Cys Thr Ala Cys Cys Cys Ala Gly Gly

355 360 365

Cys Ala Gly Cys Ala Thr Thr Cys Ala Ala Gly Thr Cys Cys Gly Ala

370 375 380

Thr Gly Gly Thr Thr Cys Cys Thr Gly Ala Ala Thr Gly Gly Ala Cys

385 390 395 400

Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Ala Ala Cys Ala Gly Cys Thr Gly Gly

405 410 415

Gly Gly Thr Cys Gly Thr Gly Thr Cys Cys Ala Cys Cys Ala Ala Cys

420 425 430

Cys Thr Gly Ala Thr Cys Cys Gly Thr Ala Ala Thr Gly Gly Ala Gly

435 440 445

Ala Cys Thr Gly Gly Ala Cys Cys Thr Thr Cys Cys Ala Gly Ala Thr

450 455 460

Cys Cys Thr Gly Gly Thr Gly Ala Thr Gly Cys Thr Gly Gly Ala Ala
465 470 475 480
Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Gly
485 490 495
Gly Ala Gly Ala Thr Gly Thr Cys Thr Ala Cys Ala Cys Cys Thr Gly
500 505 510

Cys Cys Ala Ala Gly Thr Gly Gly Ala Gly Cys Ala Cys Ala Cys Cys
515 520 525
Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Ala Thr Ala Gly Thr Cys Cys Thr Gly
530 535 540
Thr Cys Ala Cys Cys Gly Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Ala Ala
545 550 555 560
Gly Gly Cys Ala Cys Ala Gly Thr Cys Thr Gly Ala Thr Thr Cys Thr
565 570 575

Gly Cys Cys Cys Gly Gly Ala Gly Thr Ala Ala Gly
580 585

<210> 3
<211> 196
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 3
Arg Ala Thr Pro Glu Asn Tyr Leu Phe Gln Gly Arg Gln Glu Cys Tyr
1 5 10 15
Ala Phe Asn Gly Thr Gln Arg Phe Leu Glu Arg Tyr Ile Tyr Asn Arg
20 25 30
Glu Glu Phe Ala Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Phe Arg Ala Val
35 40 45
Thr Glu Leu Gly Arg Pro Ala Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys Asp
50 55 60
Ile Leu Glu Glu Lys Arg Ala Val Pro Asp Arg Met Cys Arg His Asn
65 70 75 80

Tyr Glu Leu Gly Gly Pro Met Thr Leu Gln Arg Arg Val Gln Pro Arg
85 90 95
Val Asn Val Ser Pro Ser Lys Lys Gly Pro Leu Gln His His Asn Trp

100 105 110
Leu Val Cys His Val Thr Asp Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Gln Val Arg
115 120 125
Trp Phe Leu Asn Gly Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Met Ser Thr Asn
130 135 140
Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met Leu Glu
145 150 155 160
Met Thr Pro Gln Gln Gly Asp Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Thr

165 170 175
Ser Leu Asp Ser Pro Val Thr Val Glu Trp Lys Ala Gln Ser Asp Ser
180 185 190
Ala Arg Ser Lys
195

<210> 4
<211> 265
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 4
Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu
1 5 10 15
Ala Arg Ala Thr Pro Glu Asn Tyr Leu Phe Gln Gly Arg Gln Glu Cys

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

Asp Ile Leu Glu Glu Lys Arg Ala Val Pro Asp Arg Met Cys Arg His

85 90 95

Asn Tyr Glu Leu Gly Gly Pro Met Thr Leu Gln Arg Arg Val Gln Pro

100 105 110

Arg Val Asn Val Ser Pro Ser Lys Lys Gly Pro Leu Gln His His Asn

115 120 125

Trp Leu Val Cys His Val Thr Asp Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Gln Val

130 135 140

Arg Trp Phe Leu Asn Gly Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Met Ser Thr

145 150 155 160

Asn Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met Leu

165 170 175

Glu Met Thr Pro Gln Gln Gly Asp Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His

180 185 190

Thr Ser Leu Asp Ser Pro Val Thr Val Glu Trp Lys Ala Gln Ser Asp

195 200 205

Ser Ala Arg Ser Lys Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Ile Glu Ala Ala

210 215 220

Phe Leu Glu Arg Glu Asn Thr Ala Leu Glu Thr Arg Val Ala Glu Leu

225 230 235 240

Arg Gln Arg Val Gln Arg Leu Arg Asn Arg Val Ser Gln Tyr Arg Thr

245 250 255

Arg Tyr Gly Pro Leu Gly Gly Gly Lys

260 265

<210> 5

<211> 258

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400>

5

Met Met Val Leu Gln Val Ser Ala Ala Pro Arg Thr Val Ala Leu Thr

1 5 10 15

Ala Leu Leu Met Val Leu Leu Thr Ser Val Val Gln Gly Arg Ala Thr

20 25 30

Pro Glu Asn Tyr Leu Phe Gln Gly Arg Gln Glu Cys Tyr Ala Phe Asn

35 40 45

Gly Thr Gln Arg Phe Leu Glu Arg Tyr Ile Tyr Asn Arg Glu Glu Phe

50 55 60

Ala Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Phe Arg Ala Val Thr Glu Leu

65 70 75 80

Gly Arg Pro Ala Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys Asp Ile Leu Glu

85 90 95

Glu Lys Arg Ala Val Pro Asp Arg Met Cys Arg His Asn Tyr Glu Leu

100 105 110

Gly Gly Pro Met Thr Leu Gln Arg Arg Val Gln Pro Arg Val Asn Val

115 120 125

Ser Pro Ser Lys Lys Gly Pro Leu Gln His His Asn Leu Leu Val Cys

130 135 140

His Val Thr Asp Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Gln Val Arg Trp Phe Leu

145 150 155 160

Asn Gly Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Val Ser Thr Asn Leu Ile Arg

165 170 175

Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met Leu Glu Met Thr Pro

180 185 190

Gln Gln Gly Asp Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Thr Ser Leu Asp

195 200 205

Ser Pro Val Thr Val Glu Trp Lys Ala Gln Ser Asp Ser Ala Arg Ser

210 215 220

Lys Thr Leu Thr Gly Ala Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Ile Ile Cys

225 230 235 240

Gly Val Gly Ile Phe Met His Arg Arg Ser Lys Lys Val Gln Arg Gly

245 250 255

Ser Ala

<210> 6

<211> 192

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 6

Ile Lys Ala Asp His Val Ser Thr Tyr Ala Ala Phe Val Gln Thr His
1 5 10 15

Arg Pro Thr Gly Glu Phe Met Phe Glu Phe Asp Glu Asp Glu Met Phe
20 25 30

Tyr Val Asp Leu Asp Lys Lys Glu Thr Val Trp His Leu Glu Glu Phe
35 40 45

Gly Gln Ala Phe Ser Phe Glu Ala Gln Gly Gly Leu Ala Asn Ile Ala
50 55 60

Ile Leu Asn Asn Asn Leu Asn Thr Leu Ile Gln Arg Ser Asn His Thr
65 70 75 80

Gln Ala Thr Asn Asp Pro Pro Glu Val Thr Val Phe Pro Lys Glu Pro
85 90 95

Val Glu Leu Gly Gln Pro Asn Thr Leu Ile Cys His Ile Asp Lys Phe
100 105 110

Phe Pro Pro Val Leu Asn Val Thr Trp Leu Cys Asn Gly Glu Leu Val
115 120 125

Thr Glu Gly Val Ala Glu Ser Leu Phe Leu Pro Arg Thr Asp Tyr Ser
130 135 140

Phe His Lys Phe His Tyr Leu Thr Phe Val Pro Ser Ala Glu Asp Phe
145 150 155 160

Tyr Asp Cys Arg Val Glu His Trp Gly Leu Asp Gln Pro Leu Leu Lys
165 170 175

His Trp Glu Ala Gln Glu Pro Ile Gln Met Pro Glu Thr Thr Glu Thr
180 185 190

<210> 7

<211> 576

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 7

Ala Thr Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys Gly Ala Cys Cys Ala Cys Gly
1 5 10 15

Thr Gly Thr Cys Cys Ala Cys Ala Thr Ala Cys Gly Cys Cys Gly Cys
20 25 30

Cys Thr Thr Cys Gly Thr Gly Cys Ala Gly Ala Cys Cys Cys Ala Cys

35 40 45

Ala Gly Ala Cys Cys Cys Ala Cys Cys Gly Gly Cys Gly Ala Gly Thr
50 55 60

Thr Cys Ala Thr Gly Thr Thr Cys Gly Ala Gly Thr Thr Cys Gly Ala
65 70 75 80

Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Gly Ala Gly Ala Thr Gly Thr Thr Cys
85 90 95

Thr Ala Cys Gly Thr Gly Gly Ala Cys Cys Thr Gly Gly Ala Cys Ala

100 105 110

Ala Gly Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Cys Cys Gly Thr Gly Thr Gly
115 120 125

Gly Cys Ala Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Gly Ala Gly Thr Thr Cys
130 135 140

Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Thr Thr Cys Ala Gly Cys Thr
145 150 155 160

Thr Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Cys Ala Gly Gly Gly Cys Gly Gly

165 170 175

Ala Cys Thr Gly Gly Cys Cys Ala Ala Thr Ala Thr Cys Gly Cys Cys
180 185 190

Ala Thr Cys Cys Thr Gly Ala Ala Cys Ala Ala Cys Ala Ala Cys Cys
195 200 205

Thr Gly Ala Ala Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Cys Ala

210 215 220

Gly Cys Gly Gly Ala Gly Cys Ala Ala Cys Cys Ala Cys Ala Cys Cys

225 230 235 240

Cys Ala Gly Gly Cys Cys Ala Cys Cys Ala Ala Cys Gly Ala Thr Cys

245 250 255

Cys Cys Cys Cys Cys Gly Ala Ala Gly Thr Gly Ala Cys Cys Gly Thr

260 265 270

Gly Thr Thr Cys Cys Cys Cys Ala Ala Ala Gly Ala Ala Cys Cys Cys

275 280 285

Gly Thr Gly Gly Ala Ala Cys Thr Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly Cys

290 295 300

Cys Cys Ala Ala Thr Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Thr Gly

305 310 315 320

Cys Cys Ala Cys Ala Thr Cys Gly Ala Cys Ala Ala Gly Thr Thr Cys

325 330 335

Thr Thr Cys Cys Cys Cys Cys Cys Gly Thr Gly Cys Thr Gly Ala

340 345 350

Ala Cys Gly Thr Gly Ala Cys Cys Thr Gly Gly Cys Thr Gly Thr Gly

355 360 365

Cys Ala Ala Thr Gly Gly Cys Gly Ala Gly Cys Thr Cys Gly Thr Gly

370 375 380

Ala Cys Ala Gly Ala Gly Gly Gly Cys Gly Thr Gly Gly Cys Cys Gly

385 390 395 400

Ala Gly Thr Cys Thr Cys Thr Gly Thr Thr Cys Cys Thr Gly Cys Cys

405 410 415

Cys Ala Gly Ala Ala Cys Cys Gly Ala Cys Thr Ala Cys Ala Gly Cys

420 425 430

Thr Thr Cys Cys Ala Cys Ala Ala Gly Thr Thr Cys Cys Ala Cys Thr

435 440 445

Ala Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Thr Thr Cys Gly Thr Gly Cys Cys

450 455 460

Cys Ala Gly Cys Gly Cys Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Thr Thr Cys

465 470 475 480

Thr Ala Cys Gly Ala Cys Thr Gly Cys Ala Gly Ala Gly Thr Gly Gly

485 490 495

Ala Ala Cys Ala Cys Thr Gly Gly Gly Gly Cys Cys Thr Gly Gly Ala

500 505 510

Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Cys Thr Gly Cys Thr Gly Ala Ala Ala

515 520 525

Cys Ala Thr Thr Gly Gly Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys Ala Gly Gly

530 535 540

Ala Ala Cys Cys Cys Ala Thr Cys Cys Ala Gly Ala Thr Gly Cys Cys

545 550 555 560

Cys Gly Ala Gly Ala Cys Ala Ala Cys Cys Gly Ala Gly Ala Cys Ala

565 570 575

<210> 8

<211> 269

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 8

Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu

1 5 10 15

Ala Ile Lys Ala Asp His Val Ser Thr Tyr Ala Ala Phe Val Gln Thr

20 25 30

His Arg Pro Thr Gly Glu Phe Met Phe Glu Phe Asp Glu Asp Glu Met

35 40 45

Phe Tyr Val Asp Leu Asp Lys Lys Glu Thr Val Trp His Leu Glu Glu

50 55 60

Phe Gly Gln Ala Phe Ser Phe Glu Ala Gln Gly Gly Leu Ala Asn Ile

65 70 75 80

Ala Ile Leu Asn Asn Asn Leu Asn Thr Leu Ile Gln Arg Ser Asn His

85 90 95

Thr Gln Ala Thr Asn Asp Pro Pro Glu Val Thr Val Phe Pro Lys Glu
100 105 110
Pro Val Glu Leu Gly Gln Pro Asn Thr Leu Ile Cys His Ile Asp Lys
115 120 125
Phe Phe Pro Pro Val Leu Asn Val Thr Trp Leu Cys Asn Gly Glu Leu
130 135 140
Val Thr Glu Gly Val Ala Glu Ser Leu Phe Leu Pro Arg Thr Asp Tyr
145 150 155 160

Ser Phe His Lys Phe His Tyr Leu Thr Phe Val Pro Ser Ala Glu Asp
165 170 175
Phe Tyr Asp Cys Arg Val Glu His Trp Gly Leu Asp Gln Pro Leu Leu
180 185 190
Lys His Trp Glu Ala Gln Glu Pro Ile Gln Met Pro Glu Thr Thr Glu
195 200 205
Thr Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Ile Arg Ala Ala Phe Leu Arg Gln
210 215 220

Arg Asn Thr Ala Leu Arg Thr Glu Val Ala Glu Leu Glu Gln Glu Val
225 230 235 240
Gln Arg Leu Glu Asn Glu Val Ser Gln Tyr Glu Thr Arg Tyr Gly Pro
245 250 255
Leu Gly Gly Gly Lys Gly Ser His His His His His His
260 265

<210> 9
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 9
Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 10

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 10

Met Asn Arg Gly Val Pro Phe Arg His Leu Leu Leu Val Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ala Leu Leu Pro Ala Ala Thr Gln Gly Lys Lys Val Val Leu Gly Lys
20 25 30

Lys Gly Asp Thr Val Glu Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gln Lys Lys Ser

35 40 45

Ile Gln Phe His Trp Lys Asn Ser Asn Gln Ile Lys Ile Leu Gly Asn
50 55 60

Gln Gly Ser Phe Leu Thr Lys Gly Pro Ser Lys Leu Asn Asp Arg Ala
65 70 75 80

Asp Ser Arg Arg Ser Leu Trp Asp Gln Gly Asn Phe Pro Leu Ile Ile
85 90 95

Lys Asn Leu Lys Ile Glu Asp Ser Asp Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu

100 105 110

Asp Gln Lys Glu Glu Val Gln Leu Leu Val Phe Gly Leu Thr Ala Asn
115 120 125

Ser Asp Thr His Leu Leu Gln Gly Gln Ser Leu Thr Leu Thr Leu Glu
130 135 140

Ser Pro Pro Gly Ser Ser Pro Ser Val Gln Cys Arg Ser Pro Arg Gly
145 150 155 160

Lys Asn Ile Gln Gly Gly Lys Thr Leu Ser Val Ser Gln Leu Glu Leu

165 170 175

Gln Asp Ser Gly Thr Trp Thr Cys Thr Val Leu Gln Asn Gln Lys Lys
180 185 190

Val Glu Phe Lys Ile Asp Ile Val Val Leu Ala Phe Gln Lys Ala Ser

195 200 205

Ser Ile Val Tyr Lys Lys Glu Gly Glu Gln Val Glu Phe Ser Phe Pro

210 215 220

Leu Ala Phe Thr Val Glu Lys Leu Thr Gly Ser Gly Glu Leu Trp Trp

225 230 235 240

Gln Ala Glu Arg Ala Ser Ser Ser Lys Ser Trp Ile Thr Phe Asp Leu

245 250 255

Lys Asn Lys Glu Val Ser Val Lys Arg Val Thr Gln Asp Pro Lys Leu

260 265 270

Gln Met Gly Lys Lys Leu Pro Leu His Leu Thr Leu Pro Gln Ala Leu

275 280 285

Pro Gln Tyr Ala Gly Ser Gly Asn Leu Thr Leu Ala Leu Glu Ala Lys

290 295 300

Thr Gly Lys Leu His Gln Glu Val Asn Leu Val Val Met Arg Ala Thr

305 310 315 320

Gln Leu Gln Lys Asn Leu Thr Cys Glu Val Trp Gly Pro Thr Ser Pro

325 330 335

Lys Leu Met Leu Ser Leu Lys Leu Glu Asn Lys Glu Ala Lys Val Ser

340 345 350

Lys Arg Glu Lys Ala Val Trp Val Leu Asn Pro Glu Ala Gly Met Trp

355 360 365

Gln Cys Leu Leu Ser Asp Ser Gly Gln Val Leu Leu Glu Ser Asn Ile

370 375 380

Lys Val Leu Pro Thr Trp Ser Thr Pro Val Gln Pro Met Ala Leu Ile

385 390 395 400

Val Leu Gly Gly Val Ala Gly Leu Leu Leu Phe Ile Gly Leu Gly Ile

405 410 415

Phe Phe Cys Val Arg Cys Arg His Arg Arg Arg Gln Ala Glu Arg Met

420 425 430

Ser Gln Ile Lys Arg Leu Leu Ser Glu Lys Lys Thr Cys Gln Cys Pro

435 440 445

His Arg Phe Gln Lys Thr Cys Ser Pro Ile

450 455

<210> 11

<400> 11

000

<210> 12

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 12

Cys Ala Cys Cys Ala Cys Ala Ala Cys Asn Asn Asn Cys Thr Thr Asn

1 5 10 15

Asn Asn Thr Gly Cys Cys Ala Cys Gly Thr Gly

20 25

<210> 13

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 13

Cys Ala Cys Gly Thr Gly Gly Cys Ala Asn Asn Asn Ala Ala Gly Asn

1 5 10 15

Asn Asn Gly Thr Thr Gly Thr Gly Gly Thr Gly

20 25

<210> 14

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 14

Ala Cys Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Thr Cys Asn Asn Asn Thr

1 5 10 15

Cys Cys Ala Cys Cys Ala Ala Cys Cys Thr Gly

20 25

<210> 15

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 15

Cys Ala Gly Gly Thr Thr Gly Gly Thr Gly Gly Ala Asn Asn Asn Gly

1 5 10 15

Ala Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Thr Gly Thr

20 25

<210> 16

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 16

Cys Ala Gly Ala Thr Cys Asn Asn Asn Gly Thr Gly Asn Asn Asn Cys

1 5 10 15

Thr Gly Gly Ala Ala Ala Thr Gly Ala Cys Cys

20 25

<210> 17

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 17

Gly Gly Thr Cys Ala Thr Thr Thr Cys Cys Ala Gly Asn Asn Asn Cys

1 5 10 15

Ala Cys Asn Asn Asn Gly Ala Thr Cys Thr Gly

20 25

<210> 18

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 18

Cys Ala Val Cys Thr Leu Tyr Asn Phe Asn Lys Phe Tyr Phe

1 5 10

<210> 19

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 19

Cys Ala Val Ala Pro Tyr Asp Arg Gly Ser Thr Leu Gly Arg Leu Tyr

1 5 10 15

Phe

<210> 20

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 20

Cys Ala Gly Val Lys Asp Ser Asn Tyr Gln Leu Ile Trp

1 5 10

<210> 21

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 21

Cys Ala Leu Ser Asp Leu Ser Tyr Gly Gly Ala Thr Asn Lys Leu Ile

1 5 10 15

Phe

<210> 22

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 22

Cys Ala Val Glu Val Asn Ser Gly Thr Tyr Lys Tyr Ile Phe

1 5 10

<210> 23

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 23

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

1 5 10

<210> 24

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 24

Cys Ala Phe Met Lys Arg Ala Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe

1 5 10 15

<210> 25

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 25

Cys Ala Ser Leu Thr Asp Asn Asn Glu Gln Phe Phe

1 5 10

<210> 26

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 26

Cys Ala Ser Ser Thr Gly Gln Gly Leu Glu Thr Gln Tyr Phe

1 5 10

<210> 27

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 27

Cys Ala Trp Ser Ser Tyr Asn Glu Gln Phe Phe

1 5 10

<210> 28

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 28

Cys Ala Ser Ser Lys Gly Gln Gly Leu Gly Asn Gln Pro Gln His Phe

1 5 10 15

<210

> 29

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 29

Cys Ala Ser Arg Arg Asp Leu Ala Ala Phe Phe

1 5 10

<210> 30

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 30

Cys Ala Ser Ser Pro Gly Thr Gly Gly Arg Glu Thr Gln Tyr Phe

1 5 10 15

<210> 31

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> synthetic construct

<400> 31

Cys Ala Ser Ser Tyr Trp Pro Thr Arg Glu Thr Gln Tyr Phe

1 5 10

<210> 32

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 32

Glu Val Leu Ala Pro Val Ile Leu Met Leu Leu Asn Ser Phe Phe Asn

1 5 10 15

Ala Ile Ser Thr

20

<210> 33

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 33

Glu Gly Glu Ile Ser Asp Pro Phe Arg Phe Thr Thr Phe Tyr Ile His

1 5 10 15

Phe Ala Leu Val

20

<210> 34

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 34

Lys Ala Leu Leu Ala Thr Phe Gly Ser Ser Phe Leu Ile Ser Ala Cys

1 5 10 15

Phe Lys Leu Ile

20

<210> 35

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 35

Phe Lys Leu Ile Gln Asp Leu Leu Ser Phe Ile Asn Pro Gln Leu Leu

1 5 10 15

Ser Ile Leu Ile

20

<210> 36

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 36

Gly Cys Glu Asp Val Arg Val Ser Gly Trp Leu Gln Thr Glu Phe Leu

1 5 10 15

Ser Phe Gln Asp

20

<210> 37

<211

> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 37

Thr Val Thr Lys Leu Ser Gln Lys Phe Thr Lys Val Asn Phe Thr Glu

1 5 10 15

Ile Gln Lys Leu

20

<210> 38

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 38

Thr Asp Glu Glu Leu Asp Arg Phe Lys Phe Phe Leu Ser Asp Glu Phe

1 5 10 15

Asn Ile Ala Thr

20

<210> 39

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 39

Arg Ile Ile Ile Ile Ala Arg Tyr Tyr Arg His Ser Gly Phe Leu Glu

1 5 10 15

Val Asn Ser Ala

20

<210> 40

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 40

Arg Thr Ile Pro Ile Asp Gly Asn Phe Phe Thr Tyr Thr Arg His Glu
1 5 10 15

Pro Ile Gly Val
20

<210> 41

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 41

Asp Glu Leu Asp Phe Leu Met Glu Ala Leu Ile Ile Ser Lys Phe Asn
1 5 10 15

His Gln Asn Ile
20

<210> 42

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 42

Val Tyr Gly Asn Thr Ala Leu His Tyr Ala Val Tyr Ser Glu Ile Leu
1 5 10 15

Ser Val Val Ala
20

<210> 43

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 43

Leu Glu Ser Ile Arg Lys Glu Val Lys Gly Asp Leu Glu Asn Ala Phe
1 5 10 15
Leu Asn Leu Val
20

<210> 44
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 44
Arg Ile Arg Pro Leu Trp Lys His Tyr Phe Gln Asn Thr Gln Gly Leu
1 5 10 15

Ile Phe Val Val
20

<210> 45
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 45
Ala Val Phe Leu Ala Leu Ser Ala Gln Leu Leu Gln Ala Arg Leu Met
1 5 10 15
Lys Glu Glu Ser
20

<210> 46
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 46
Arg Thr Ile Met Gly Trp Thr Leu Asp Phe Leu Arg Glu Arg Leu Leu
1 5 10 15

Gly Trp Ile Gln

20

<210> 47

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 47

Leu Ser Tyr Lys Leu Ser Gln Lys Gly Tyr Ser Trp Ser Gln Phe Ser
1 5 10 15

Asp Val Glu Glu
20

<210> 48

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 48

Leu Ser Val Lys Lys Gln Phe Glu Glu Leu Thr Leu Gly Glu Phe Leu
1 5 10 15

Lys Leu Asp Arg
20

<210> 49

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 49

Asp Pro Trp Thr Glu His Ala Lys Trp Phe Pro Ser Cys Gln Phe Leu
1 5 10 15

Leu Arg Ser Lys
20

<210> 50

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 50

Tyr Pro Ser Ser Gln Asp Ser Ser Ser Ala Ala Ala Pro Gln Leu Leu
1 5 10 15

Ile Val Leu Leu
20

<210> 51

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 51

Leu Thr Thr Pro Pro Cys Ala Gln Gly Val Ile Trp Thr Val Phe Asn
1 5 10 15

Gln Thr Val Met
20

<210> 52

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 52

Met Gly Phe Gln Lys Phe Ser Pro Phe Leu Ala Leu Ser Ile Leu Val
1 5 10 15

Leu Leu Gln Ala
20

<210> 53

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 53

Val Leu Gln Gln Gln Leu Glu Ser Phe Gln Ala Leu Arg Met Gln Thr
1 5 10 15
Leu Gln Asn Val
20

<210> 54
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 54
Lys Tyr Val Ala Glu Leu Ser Leu Leu Glu Ala Asp Pro Phe Leu Lys
1 5 10 15

Tyr Leu Pro Ser
20

<210> 55
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 55
Gln Gln Ala Ile Arg Glu Lys Tyr Lys Ala Ser Lys Tyr Leu Cys Val
1 5 10 15
Ser Leu Met Glu
20

<210> 56
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 56
Ser Pro Asn Asn Phe Leu Ser Tyr Tyr Arg Leu Thr Arg Phe Leu Ser
1 5 10 15

Arg Val Ile Lys

20

<210> 57

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 57

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu

1 5 10 15

Asn Ala Phe Thr

20

<210> 58

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 58

Pro Ser Lys Tyr Ile Asn Ala Ser Phe Ile Met Ser Tyr Trp Lys Pro

1 5 10 15

Glu Val Met Ile

20

<210> 59

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 59

Pro Leu Lys Glu Thr Ile Gly Asp Phe Trp Gln Met Ile Phe Gln Arg

1 5 10 15

Lys Val Lys Val

20

<210> 60

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 60

Lys Ala Arg Pro Gly Met Val Ser Thr Phe Glu Gln Tyr Gln Phe Leu
1 5 10 15

Tyr Asp Val Ile
20

<210> 61

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 61

Asp Phe Val Thr Glu Thr Pro Leu Glu Gly Asp Phe Ala Trp Glu Arg
1 5 10 15

Val Arg Gly Leu
20

<210> 62

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 62

Asp Phe Val Thr Glu Thr Pro Leu Glu Gly Asp Phe Ala Trp Glu Arg
1 5 10 15

Val Arg Gly Leu
20

<210> 63

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 63

Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Phe Val Asn Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr

1 5 10 15

Gln Glu Leu Phe

20

<210> 64

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 64

Arg Ser Leu Arg Thr Asn Phe Leu Arg Tyr Trp Thr Leu Thr Tyr Leu

1 5 10 15

Ala Leu Pro Thr

20

<210> 65

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 65

Cys Gly Lys Glu Gly Lys Tyr Ile His Phe Thr Pro Asn Phe Leu Leu

1 5 10 15

Asn Asp Asn Leu

20

<210> 66

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 66

Ile Ser Arg Ser Asp Glu Gly Lys Tyr Thr Cys Phe Ala Glu Asn Phe

1 5 10 15

Met Gly Lys Ala

20

<210> 67

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 67

Gln Gln Cys Thr Asp Asp Val Arg Leu Phe Ala Phe Val Arg Phe Thr

1 5 10 15

Thr Gly Asp Ala

20

<210> 68

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 68

Asn Ile Ile Asp Leu Gln Phe Leu His Gly Tyr Tyr Glu Pro Thr Leu

1 5 10 15

Leu Ile Leu Phe

20

<210> 69

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 69

Ala Asn Ala Ala Val Gly Glu Pro Ala Phe Leu Ser Glu Glu Phe Gln

1 5 10 15

Asn Ser Pro Glu

20

<210> 70

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 70

Gly Val Lys Arg Lys Asp Gln Gly Phe Leu Glu Lys Glu Phe Tyr His
1 5 10 15

Lys Thr Asn Ile
20

<210> 71

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 71

His Asp Lys Ala Cys Val Arg Thr Phe Tyr Glu Thr Pro Leu Gln Leu
1 5 10 15

Leu Glu Lys Val
20

<210> 72

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 72

Gln Arg Ser Glu His Asp Val Leu Phe Gln Val Thr Gln Phe Pro Ser
1 5 10 15

Arg Gly Gln Leu
20

<210> 73

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 73

Phe Gln Ile Asp Gln Gly Glu Val Val Phe Ala Phe Thr Asn Phe Ser

1 5 10 15

Ser Ser His Asp

20

<210> 74

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 74

Ile Asp Gln Gly Glu Val Val Phe Ala Phe Thr Asn Phe Ser Ser Ser

1 5 10 15

His Asp His Phe

20

<210> 75

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 75

Ser Ser Ile Leu Cys Ala Leu Ile Val Phe Trp Lys Tyr Arg Arg Phe

1 5 10 15

Gln Arg Asn Thr

20

<210> 76

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 76

Ala Gly Gln Ser Arg Cys Gly Gly Phe Leu Val Arg Glu Asp Phe Val

1 5 10 15

Leu Thr Ala Ala

20

<210> 77

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 77

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

1 5 10 15

Arg His Cys Glu

20

<210> 78

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 78

Ser Thr Ala Leu Gln Trp Leu Leu Leu Leu Phe Thr Arg Tyr Pro Asp

1 5 10 15

Val Gln Thr Arg

20

<210> 79

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 79

Asp Pro Trp Pro Leu Asn Pro Leu Ser Ile Gln Gln Thr Thr Leu Leu

1 5 10 15

Leu Leu Leu Ser

20

<210> 80

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 80

Pro Gln Phe Ala Asn Cys Ser Val Tyr Asp Phe Phe Val Trp Leu His

1 5 10 15

Tyr Tyr Ser Val

20

<210> 81

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 81

Ala Asn Cys Ser Val Tyr Asp Phe Phe Val Trp Leu His Tyr Tyr Ser

1 5 10 15

Val Arg Asp Thr

20

<210> 82

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 82

Gln Lys Phe Asp Asn Pro Pro Phe Phe Gln Asn Ser Thr Phe Ser Phe

1 5 10 15

Arg Asn Ala Leu

20

<210> 83

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 83

Ile Ala Thr Pro Gly Arg Leu Asn Asp Leu Gln Met Ser Asn Phe Val
1 5 10 15
Asn Leu Lys Asn
20

<210> 84
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 84
Cys Ala Ser Gly Leu Cys Cys Ala Arg His Phe Trp Ser Lys Ile Cys
1 5 10 15

Lys Pro Val Leu
20

<210> 85
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 85
Glu Glu Gly Cys Glu Ala Ile Ser Phe Leu Leu Ser Leu Ile Asp Arg
1 5 10 15
Leu Val Leu Tyr
20

<210> 86
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 86
Gly Ser Lys Glu Asp Ala Asn Val Phe Ala Ser Ala Met Met His Ala
1 5 10 15

Leu Glu Val Leu

20

<210> 87

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 87

Thr Arg Tyr Gln Leu Asp Pro Lys Phe Ile Thr Ser Ile Leu Tyr Glu

1 5 10 15

Asn Asn Val Ile

20

<210> 88

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 88

Glu Ser Asp Leu Asp Tyr Gly Thr Asn Phe Gln Lys Arg Leu Phe Thr

1 5 10 15

Lys Ile Asp Thr

20

<210> 89

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 89

Glu Ser Asp Asp Asp His Gly Val Lys Phe Arg Glu His Gln Phe Thr

1 5 10 15

Lys Ile Asp Thr

20

<210> 90

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 90

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

1 5 10 15

Ser Ser Gln Leu

20

<210> 91

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 91

Glu Asp Leu Gly Pro Ala Ser Pro Leu Asp Ser Thr Phe Tyr Arg Ser

1 5 10 15

Leu Leu Glu Asp

20

<210> 92

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 92

Asp Leu Gly Pro Ala Ser Pro Leu Asp Ser Thr Phe Tyr Arg Ser Leu

1 5 10 15

Leu Glu Asp Asp

20

<210> 93

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 93

Ala Ala Ser Gln His Val Phe Arg Phe Tyr Arg Glu Ser Leu Gln Arg
1 5 10 15
Arg Tyr Ser Lys
20

<210> 94
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 94
His Thr Leu Phe Cys Arg Arg Cys Phe Lys Tyr Asp Cys Phe Leu His
1 5 10 15

Pro Phe His Ala
20

<210> 95
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 95
Met Ser Leu Ser Phe Leu Leu Leu Leu Phe Phe Ser His Leu Ile Leu
1 5 10 15
Ser Ala Trp Ala
20

<210> 96
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 96
Val Tyr Glu Thr Tyr Glu Leu Val Glu Lys Phe Tyr Asp Pro Met Phe
1 5 10 15

Lys Tyr His Leu

20

<210> 97

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 97

Val Ala Gln Thr Gly Ile Leu Trp Leu Leu Met Asn Asn Cys Phe Leu
1 5 10 15

Asn Leu Ser Pro
20

<210> 98

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 98

Met Asn Leu Ser Arg Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Trp Pro Arg Pro Arg
1 5 10 15

Arg Tyr Val Gln
20

<210> 99

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 99

Met Lys Gln Asp Phe Ser Val Pro Gln Leu Pro His Ser Ser Ser His
1 5 10 15

Trp Leu Arg Leu
20

<210> 100

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 100

Pro Ser Leu Thr Pro Gln Ala Phe Glu Phe Val Gly Glu Phe Phe Thr
1 5 10 15

Asp Val Ser Leu
20

<210> 101

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 101

Ala Met Trp Ile Gln Leu Leu Tyr Ser Ala Cys Phe Trp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Cys Tyr Ala Val
20

<210> 102

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 102

Thr Gly Pro Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Thr Val Val Met
1 5 10 15

Leu Glu Met Thr
20

<210> 103

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 103

Pro Gly Val Tyr Thr Lys Val Ser Asp Phe Arg Glu Trp Ile Phe Gln

1 5 10 15

Ala Ile Lys Thr

20

<210> 104

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 104

Gly Thr Val Ala Tyr Leu Ala Leu Arg Ile Ser Tyr Ser Leu Phe Thr

1 5 10 15

Ala Leu Arg Val

20

<210> 105

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 105

Val Phe Val Gln Ser Val Leu Pro Tyr Phe Val Ala Thr Lys Leu Ala

1 5 10 15

Lys Ile Arg Lys

20

<210> 106

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 106

Glu Gly Ile Asp Phe Tyr Thr Ser Ile Thr Arg Ala Arg Phe Glu Glu

1 5 10 15

Leu Cys Ser Asp

20

<210> 107

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 107

Ser Phe Arg Asp Gly Asp Cys Ser Lys Gly Phe Phe Leu Val Ser Leu

1 5 10 15

Leu Val Glu Ile

20

<210> 108

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 108

Ser Ser Glu Asn Lys Pro Ile Arg Ser Ser Tyr Phe Thr Phe Gln Leu

1 5 10 15

Gln Asn Ile Val

20

<210> 109

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 109

Asp Asp Ala Ala Pro Arg Val Glu Gly Val Pro Val Ala Val His Lys

1 5 10 15

His Ala Leu His

20

<210> 110

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 110

Thr Phe Gly Glu Met Ala Asp Ala Phe Lys Ser Asp Tyr Phe Asn Met
1 5 10 15

Pro Val His Met
20

<210> 111

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 111

Ile Ile Ile Leu Val Gly Thr Ala Val Ile Ala Met Phe Phe Trp Leu
1 5 10 15

Leu Leu Val Ile
20

<210> 112

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 112

Arg Phe Ser Ile Trp Ile Ser Phe Phe Glu Ile Tyr Asn Glu Leu Leu
1 5 10 15

Tyr Asp Leu Leu
20

<210> 113

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 113

Asn Gln Pro Cys Tyr Arg Lys Leu Gly Leu Glu Val Tyr Val Thr Phe
1 5 10 15
Phe Glu Ile Tyr
20

<210> 114
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 114
Ser Val Arg His Pro Glu Tyr Asn Arg Pro Leu Leu Ala Asn Asp Leu
1 5 10 15

Met Leu Ile Lys
20

<210> 115
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 115
Gln Lys Lys Thr Leu Gln Ala Leu Glu Phe His Thr Val Pro Phe Gln
1 5 10 15
Leu Leu Ala Arg
20

<210> 116
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 116
Val Met Val Asn Gly Ile Leu Phe Val Gln Tyr Phe His Arg Val Pro
1 5 10 15

Phe His Arg Val

20

<210> 117

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 117

Ile Ala Lys Arg Gln Leu Ser His Leu Gln Ala Ser Gly Phe Ser Leu

1 5 10 15

Leu Ser Ala Phe

20

<210> 118

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 118

Thr Gly Val Lys Glu Val Ala Arg Lys Tyr Asn Tyr Ile Ala Ser Phe

1 5 10 15

Phe Ile Glu Thr

20

<210> 119

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 119

Tyr Asn Tyr Ile Ala Ser Phe Phe Ile Glu Thr Gly Phe Cys Asp Ser

1 5 10 15

Gly Ile Leu Ser

20

<210> 120

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 120

Gln Ala Met Ala Lys Asn Arg Leu Gln Phe Val Arg Phe Glu Ala Thr
1 5 10 15

Asp Leu His Gly
20

<210> 121

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 121

Gln Cys Phe Val Cys Ala Gln Cys Phe Gln Gln Phe Pro Glu Gly Leu
1 5 10 15

Phe Tyr Glu Phe
20

<210> 122

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 122

Glu Lys Arg Phe Leu Leu Glu Glu Pro Met Pro Phe Phe Tyr Leu Lys
1 5 10 15

Cys Cys Lys Ile
20

<210> 123

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 123

Asp Glu Lys Val Thr Asp Leu Val Gln Phe Leu Leu Phe Lys Tyr Gln
1 5 10 15
Met Lys Glu Pro
20

<210> 124
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 124
Ala Leu Ser Arg Lys Met Ala Glu Leu Val His Phe Leu Leu Leu Lys
1 5 10 15

Tyr Arg Ala Arg
20

<210> 125
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 125
Pro Arg Lys Leu Leu Thr Gln Asp Leu Val Gln Glu Lys Tyr Leu Glu
1 5 10 15
Tyr Arg Gln Val
20

<210> 126
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 126
Ala Ile Ser Arg Lys Met Val Glu Leu Val His Phe Leu Leu Leu Lys
1 5 10 15

Tyr Arg Ala Arg

20

<210> 127

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 127

Arg Lys Met Val Glu Leu Val His Phe Leu Leu Leu Lys Tyr Arg Ala

1 5 10 15

Arg Glu Pro Val

20

<210> 128

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 128

Tyr Glu Phe Leu Trp Gly Pro Arg Ala Leu Ala Glu Thr Ser Tyr Val

1 5 10 15

Lys Val Leu Glu

20

<210> 129

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 129

Leu Gly Ser Val Val Gly Asn Trp Gln Tyr Phe Phe Pro Val Ile Phe

1 5 10 15

Ser Lys Ala Ser

20

<210> 130

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 130

Pro Lys Lys Leu Leu Thr Gln Tyr Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Tyr Arg Gln Val
20

<210> 131

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 131

Tyr Phe Pro Val Ile Phe Gly Lys Ala Ser Glu Phe Met Gln Val Ile
1 5 10 15

Phe Gly Thr Asp
20

<210> 132

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 132

Pro Arg Lys Phe Ile Thr Gln Asp Leu Val Gln Glu Lys Tyr Leu Lys
1 5 10 15

Tyr Glu Gln Val
20

<210> 133

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 133

Pro Trp Lys Leu Ile Thr Lys Asp Leu Val Gln Glu Lys Tyr Leu Glu

1 5 10 15

Tyr Lys Gln Val

20

<210> 134

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 134

Gln Ser Pro Leu Gln Asn Pro Ala Ser Ser Phe Phe Ser Ser Ala Leu

1 5 10 15

Leu Ser Ile Phe

20

<210> 135

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 135

Gln Ser Pro Leu Gln Ile Pro Val Ser Arg Ser Phe Ser Ser Thr Leu

1 5 10 15

Leu Ser Ile Phe

20

<210> 136

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 136

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

1 5 10 15

Ser Leu Phe Gln

20

<210> 137

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 137

Ser Pro Leu Gln Ile Pro Met Thr Ser Ser Phe Ser Ser Thr Leu Leu

1 5 10 15

Ser Ile Leu Gln

20

<210> 138

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 138

Pro Leu Ser Ser Cys Cys Ser Ser Phe Ser Trp Ser Ser Phe Ser Glu

1 5 10 15

Glu Ser Ser Ser

20

<210> 139

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 139

Ile Leu Thr Val Ile Leu Gly Val Leu Leu Leu Ile Gly Cys Trp Tyr

1 5 10 15

Cys Arg Arg Arg

20

<210> 140

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 140

Ala Val Asp Arg Tyr Ile Ser Ile Phe Tyr Ala Leu Arg Tyr His Ser
1 5 10 15

Ile Val Thr Leu
20

<210> 141

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 141

Ile Leu Leu Gly Ile Phe Phe Leu Cys Trp Gly Pro Phe Phe Leu His
1 5 10 15

Leu Thr Leu Ile
20

<210> 142

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 142

Met Gln His Arg Gly Phe Leu Leu Leu Thr Leu Leu Ala Leu Leu Ala
1 5 10 15

Leu Thr Ser Ala
20

<210> 143

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 143

Thr Tyr Thr Met Lys Glu Val Leu Phe Tyr Leu Gly Gln Tyr Ile Met
1 5 10 15
Thr Lys Arg Leu
20

<210> 144
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 144
Val Ser Arg Ile Ser Ala Ile Phe Ser Thr Phe Ile Gly Glu His Tyr
1 5 10 15

Val His Val Asn
20

<210> 145
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 145
Arg Ser Ala Met Cys Ala Phe Pro Ile Lys Tyr Val Asn Asp Phe Phe
1 5 10 15
Asn Lys Ile Val
20

<210> 146
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 146
Lys Leu Gly Phe Phe Leu Val Thr Phe Gly Phe Ile Trp Gly Met Met
1 5 10 15

Leu Leu His Phe

20

<210> 147

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 147

Ala Gln Ile Arg Gly Glu Ile Phe Phe Phe Lys Asp Arg Phe Ile Trp

1 5 10 15

Arg Thr Val Thr

20

<210> 148

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 148

Ala Pro Gln Glu Glu Lys Ala Val Phe Phe Ala Gly Asn Glu Tyr Trp

1 5 10 15

Ile Tyr Ser Ala

20

<210> 149

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 149

Ser Lys Asn Lys Lys Thr Tyr Ile Phe Ala Gly Asp Lys Phe Trp Arg

1 5 10 15

Tyr Asn Glu Val

20

<210> 150

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 150

Leu Gln Gly Gly Gly His Ser Tyr Phe Phe Lys Gly Ala Tyr Tyr Leu
1 5 10 15

Lys Leu Glu Asn
20

<210> 151

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 151

Glu Leu Gln Trp Glu Gln Ala Gln Asp Tyr Leu Lys Arg Phe Tyr Leu
1 5 10 15

Tyr Asp Ser Glu
20

<210> 152

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 152

Gln Pro Tyr Thr Glu Tyr Ile Ser Thr Arg Trp Tyr Arg Ala Pro Glu
1 5 10 15

Cys Leu Leu Thr
20

<210> 153

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 153

Lys Gly Arg Val Gly Pro Leu Leu Ala Cys Ile Ile Gly Thr Gln Phe
1 5 10 15
Arg Lys Leu Arg
20

<210> 154
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 154
Asp Pro Gly Ala Ala Glu Gln Val Pro Asp Phe Val Thr Phe Leu Tyr
1 5 10 15

Gln Ile Thr Arg
20

<210> 155
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 155
Gln Met Asp Arg Val Asn Ala Ile Pro Phe Thr Tyr Glu Gln Leu Asp
1 5 10 15
Val Leu Lys His
20

<210> 156
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 156
Gln Leu Ser Thr Gly Val Ser Phe Phe Phe Leu Ser Phe His Ile Ser
1 5 10 15

Asn Leu Gln Phe

20

<210> 157

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 157

Ser Met Pro Ala Asn Phe Glu Thr Thr Gly Phe Glu Ala Glu Pro Phe

1 5 10 15

Ser His Leu Thr

20

<210> 158

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 158

Ser Leu Pro Ser Ser Thr Pro Val Pro Phe Ser Ser Ser Thr Phe Thr

1 5 10 15

Thr Thr Asp Ser

20

<210> 159

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 159

Ala Lys Thr Thr Thr Thr Phe Asn Thr Leu Ala Gly Ser Leu Phe Thr

1 5 10 15

Pro Leu Thr Thr

20

<210> 160

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 160

Ser Thr Lys Ala Ile Ser Ala Ser Ser Phe Gln Ser Thr Gly Phe Thr
1 5 10 15

Glu Thr Pro Glu
20

<210> 161

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 161

Ile Leu Leu Thr Ile Lys Asp Asp Thr Ile Tyr Leu Thr Arg His Leu
1 5 10 15

Ala Val Leu Asn
20

<210> 162

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 162

Ser Gly Trp Gly Asp Pro His Tyr Ile Thr Phe Asp Gly Thr Tyr Tyr
1 5 10 15

Thr Phe Leu Asp
20

<210> 163

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 163

Met Arg Ala Leu Gln Ile Val Tyr Gly Ile Arg Leu Glu His Phe Tyr
1 5 10 15
Met Met Pro Val
20

<210> 164
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 164
Leu Val Met Gly Val Asp Val Met Phe Ile Ser Leu Ser Tyr Phe Leu
1 5 10 15

Ile Ile Arg Thr
20

<210> 165
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 165
Asp Pro Ser Val Glu Pro Pro Leu Ser Gln Glu Thr Phe Ser Asp Leu
1 5 10 15
Trp Lys Leu Leu
20

<210> 166
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 166
Gln Ile Ala Ala Val Cys Arg Glu Cys Leu Gln Ala Leu Glu Phe Leu
1 5 10 15

His Ala Asn Gln

20

<210> 167

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 167

Val Glu Lys Arg Gly Ser Ala Lys Glu Leu Leu Gln His Pro Phe Leu
1 5 10 15

Lys Leu Ala Lys
20

<210> 168

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 168

Pro Arg His Val Asp Arg Ser Asp Phe Phe Thr Ser Phe Tyr Asp Lys
1 5 10 15

Leu Lys Leu Gln
20

<210> 169

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 169

Met Phe Val Asp Ser Asp Ser Thr Tyr Cys Ser Ser Thr Val Phe Leu
1 5 10 15

Asp Thr Met Pro
20

<210> 170

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 170

Arg Lys Gln Arg Arg Ser Arg Thr Thr Phe Thr Ala Glu Gln Leu Glu
1 5 10 15

Glu Leu Glu Arg
20

<210> 171

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 171

Leu Thr Gly Met Val Pro Gly Ser Glu Phe Ser Gly Ser Pro Tyr Ser
1 5 10 15

His Pro Gln Tyr
20

<210> 172

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 172

Val Trp Asn Gly Pro Val Gly Val Phe Glu Trp Glu Ala Phe Ala Arg
1 5 10 15

Gly Thr Lys Ala
20

<210> 173

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 173

Gln Ala Gly Ala Gln Glu Ala Gln Pro Leu Gln Pro Ser His Phe Leu

1 5 10 15

Asp Ile Ser Glu

20

<210> 174

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 174

Asn Leu Pro Leu Val Ser Ser Thr Tyr Asp Leu Met Ser Ser Ala Tyr

1 5 10 15

Leu Ser Thr Lys

20

<210> 175

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 175

Asn Glu Arg Phe Arg Cys Pro Glu Ala Leu Phe Gln Pro Cys Phe Leu

1 5 10 15

Gly Met Glu Ser

20

<210> 176

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 176

Leu Ala Thr Gly Glu Lys Gly Phe Gly Tyr Lys Asn Ser Lys Phe His

1 5 10 15

Arg Val Ile Lys

20

<210> 177

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 177

Ser Leu Gln Cys Leu Gln Ala Leu Tyr Val Asp Ser Leu Phe Phe Leu
1 5 10 15

Arg Gly Arg Leu
20

<210> 178

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 178

Tyr Gln Cys Lys Val Cys Pro Ala Lys Phe Thr Gln Phe Val His Leu
1 5 10 15

Lys Leu His Lys
20

<210> 179

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 179

Glu Val Ala Ala Lys Thr Leu Pro Phe Tyr Lys Asp Tyr Phe Asn Val
1 5 10 15

Pro Tyr Pro Leu
20

<210> 180

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 180

Lys Leu Asn Leu Gly Thr Val Gly Phe Tyr Arg Thr Gln Tyr Ser Ser
1 5 10 15

Ala Met Leu Glu
20

<210> 181

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 181

Ser His Thr Asp Phe Tyr Glu Glu Ile Gln Glu Phe Val Lys Asp Val
1 5 10 15

Phe Ser Pro Ile
20

<210> 182

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 182

Glu Leu Tyr Asn Arg Tyr Gln Gly Gly Phe Leu Ile Ser Arg Leu Ile
1 5 10 15

Lys Leu Ser Val
20

<210> 183

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 183

Cys Lys Leu Ser Ser Ala Arg Trp Gly Val Cys Trp Val Asn Phe Glu
1 5 10 15
Ala Leu Ile Ile
20

<210> 184
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 184
Ser Arg Leu Gly Pro Thr Leu Met Cys Leu Leu Ser Thr Gln Phe Lys
1 5 10 15

Arg Leu Arg Asp
20

<210> 185
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 185
Gln Gly Lys Asp Val Leu Met Asn Asn Gly Leu Lys Met Asp Gln Phe
1 5 10 15
Cys Lys Glu His
20

<210> 186
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 186
Asn Thr Lys Phe Ser Glu Glu Glu Leu Cys Ser Trp Tyr Gln Ser Phe
1 5 10 15

Leu Lys Asp Cys

20

<210> 187

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 187

Met Glu Lys Asp Ser Leu Pro Arg Phe Val Arg Ser Glu Phe Tyr Gln
1 5 10 15

Glu Leu Ile Lys
20

<210> 188

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 188

Tyr Gly Leu Ala Ser Phe Lys Ser Phe Leu Lys Ser Glu Phe Ser Glu
1 5 10 15

Glu Asn Leu Glu
20

<210> 189

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 189

Cys Gly Lys Thr Cys Leu Leu Ile Val Phe Ser Lys Asp Gln Phe Pro
1 5 10 15

Glu Val Tyr Val
20

<210> 190

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 190

Pro Asp Tyr Asp Val Trp Ile Leu Met Thr Val Val Gly Thr Ile Phe
1 5 10 15

Val Ile Ile Leu
20

<210> 191

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 191

Tyr Leu Thr Pro Asp Leu Trp Lys Glu Thr Val Phe Thr Lys Ser Pro
1 5 10 15

Tyr Gln Glu Phe
20

<210> 192

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 192

Lys Val Lys Arg Gln Phe Val Glu Phe Thr Ile Lys Glu Ala Ala Arg
1 5 10 15

Phe Lys Lys Val
20

<210> 193

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 193

Met Asp Gln Glu Phe Gly Val Ser Thr Leu Val Glu Glu Glu Phe Gly

1 5 10 15

Gln Arg Arg Gln

20

<210> 194

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 194

Arg Gln Lys Met Ser Glu Ile Phe Pro Leu Thr Glu Glu Leu Trp Leu

1 5 10 15

Glu Trp Leu His

20

<210> 195

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 195

Leu Ser Asn Val Glu Val Phe Met Val Ile Ser Phe Ser Ser Tyr Lys

1 5 10 15

Leu Phe Lys Ser

20

<210> 196

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 196

Thr Leu Arg Asp Lys Ala Ser Gly Val Cys Ile Asp Ser Glu Phe Phe

1 5 10 15

Leu Thr Thr Ala

20

<210> 197

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 197

Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu Tyr Arg

1 5 10 15

Met Lys Lys Lys

20

<210> 198

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 198

His His His Leu Leu Gln Glu Tyr Glu Ile Glu Arg Ser Phe Phe Leu

1 5 10 15

Arg Met Lys Cys

20

<210> 199

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 199

Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu

1 5 10 15

Trp Phe Leu Lys

20

<210> 200

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 200

Val Gln Arg Leu Trp Val Ser Arg Leu Leu Arg His Arg Lys Ala Gln

1 5 10 15

Leu Leu Leu Val

20

<210> 201

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 201

Ser Gln Ile Ala Tyr Thr Ser Leu Ser Leu Pro His Tyr Gly Ser Ala

1 5 10 15

Phe Pro Ser Ile

20

<210> 202

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 202

Asn Phe Glu Ser Met Ser Leu Gly Ser Phe Ser Ser Ser Ser Ala Leu

1 5 10 15

Asp Arg Asp Leu

20

<210> 203

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 203

Arg Glu Gln Pro Asp Asn Ile Pro Ala Phe Ala Ala Ala Tyr Phe Glu
1 5 10 15
Ser Leu Leu Glu
20

<210> 204
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 204
Lys Ala Phe Asp Asp Ile Ala Lys Tyr Phe Ser Lys Glu Glu Trp Glu
1 5 10 15

Lys Met Lys Ala
20

<210> 205
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 205
Lys Ala Phe Asp Asp Ile Ala Lys Tyr Phe Ser Lys Lys Glu Trp Glu
1 5 10 15
Lys Met Lys Ser
20

<210> 206
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 206
Leu Leu Gly Thr Ile His Ala Leu Ile Phe Ala Trp Asn Lys Trp Ile
1 5 10 15

Asp Ile Lys Gln

20

<210> 207

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 207

Phe Leu Pro Ile Val Val Leu Ile Phe Lys Ser Ile Leu Phe Leu Pro

1 5 10 15

Cys Leu Arg Lys

20

<210> 208

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 208

Pro Ile Lys Ile Ala Ala Ile Ile Ala Ser Leu Thr Phe Leu Tyr Thr

1 5 10 15

Leu Leu Arg Glu

20

<210> 209

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 209

Lys Ile Ala Ala Ile Ile Ala Ser Leu Thr Phe Leu Tyr Thr Leu Leu

1 5 10 15

Arg Glu Val Ile

20

<210> 210

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 210

Leu Ala Leu Gly Leu Phe Val Cys Phe Tyr Ala Tyr Asn Phe Val Arg
1 5 10 15

Asp Val Leu Gln
20

<210> 211

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 211

Ala Val Thr Asp His Pro Asp Arg Leu Trp Ala Trp Glu Lys Phe Val
1 5 10 15

Tyr Leu Asp Glu
20

<210> 212

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 212

Leu Arg Ser Phe Phe Tyr Val Thr Glu Thr Thr Phe Gln Lys Asn Arg
1 5 10 15

Leu Phe Phe Tyr
20

<210> 213

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 213

Arg Ser Phe Phe Tyr Val Thr Glu Thr Thr Phe Gln Lys Asn Arg Leu

1 5 10 15

Phe Phe Tyr Arg

20

<210> 214

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 214

Leu Asp Ser Leu Gly Gln Trp Asn Tyr Thr Phe Ala Ser Thr Glu Gly

1 5 10 15

Gln Tyr Leu Leu

20

<210> 215

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 215

Leu Ser Asn Asn Ser Leu Val Ser Leu Thr Tyr Val Ser Phe Arg Asn

1 5 10 15

Leu Thr His Leu

20

<210> 216

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 216

Ala Pro Lys Ser Gln Phe Gly Arg Ile Ile His Thr Pro Phe Met Lys

1 5 10 15

Phe Ile Ile His

20

<210> 217

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 217

Ile Ile His Gly Ala Ser Tyr Phe Thr Phe Leu Leu Leu Leu Asn Leu

1 5 10 15

Tyr Ser Leu Val

20

<210> 218

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 218

Asn Gln Leu Ser Phe Val Met Asn Ser Leu Tyr Leu Ala Thr Phe Ala

1 5 10 15

Leu Lys Val Val

20

<210> 219

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 219

Gln Gln Ser Asn Asp Thr Phe His Ser Phe Ile Gly Thr Cys Phe Ala

1 5 10 15

Leu Phe Trp Tyr

20

<210> 220

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 220

Pro Leu Leu Thr Thr Lys Arg Val Phe Trp Lys Gly Val Leu Glu Glu
1 5 10 15

Leu Leu Trp Phe
20

<210> 221

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 221

Asp Pro Ile Phe Leu Leu His His Ala Phe Val Asp Ser Ile Phe Glu
1 5 10 15

Gln Trp Leu Arg
20

<210> 222

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 222

Gln Arg Cys Leu Arg Asp Ile Leu Asp Gly Phe Phe Pro Ser Glu Leu
1 5 10 15

Gln Arg Leu Tyr
20

<210> 223

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 223

Leu Ala Ala Ala Ser Gly Gln Asn Arg Met Thr Gln Gly Gln His Phe
1 5 10 15
Leu Gln Lys Val
20

<210> 224
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 224
Arg Arg Cys Asp Arg Val Thr Arg Leu Glu Phe Leu Pro Phe His Phe
1 5 10 15

Leu Leu Ala Thr
20

<210> 225
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 225
Cys Ala Thr Trp Lys Val Ile Cys Lys Ser Cys Ile Ser Gln Thr Pro
1 5 10 15
Gly Ile Asn Leu
20

<210> 226
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 226
Leu Gln Ile Gln Ser Leu Ile Ser Cys Trp Ala Phe Trp Thr Thr Trp
1 5 10 15

Thr Gln Ser Cys

20

<210> 227

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 227

Val Ser Thr Ala Asn Val Gly Asp Ile Leu Ser Ala Ala Arg Leu Leu

1 5 10 15

Glu Ile Pro Ala

20

<210> 228

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 228

Leu Pro Lys Pro Pro Lys Pro Val Ser Lys Met Arg Met Ala Thr Pro

1 5 10 15

Leu Leu Met Gln Ala Leu Pro Met

20

<210> 229

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 229

Lys Lys Leu Leu Thr Gln His Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu Glu Tyr

1 5 10 15

<210> 230

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 230

Pro Gly Cys Asn Lys Arg Tyr Phe Lys Leu Ser His Leu Gln Met His

1 5 10 15

Ser Arg Lys His Thr

20

<210> 231

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 231

Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe

1 5 10

<210> 232

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 232

Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg

1 5 10 15

Arg Ser Leu Ala

20

<210> 233

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 233

Pro Lys Tyr Val Lys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr

1 5 10

<210> 234

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 234

Phe Arg Asp Tyr Val Asp Arg Phe Tyr Lys Thr Leu Arg Ala Glu Gln

1 5 10 15

Ala Ser Gln Glu

20

<210> 235

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 235

Thr Gly Ser Asn Cys Pro Pro His Ile Glu Asn Phe Ser Asp Ile Asp

1 5 10 15

Met Gly Glu Ile

20

<210> 236

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 236

Glu Thr Leu Leu Arg Ala Val Glu Ser Tyr Leu Leu

1 5 10

<210> 237

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 237

Arg Gly Tyr Phe Lys Met Arg Thr Gly Lys Ser Ser Ile Met Arg Ser

1 5 10 15

<210> 238

<211> 282

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 238

Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu
1 5 10 15
Ala Arg Ala Thr Pro Glu Asn Tyr Leu Phe Gln Gly Arg Gln Glu Cys

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

85 90 95
Asn Tyr Glu Leu Gly Gly Pro Met Thr Leu Gln Arg Arg Val Gln Pro
100 105 110
Arg Val Asn Val Ser Pro Ser Lys Lys Gly Pro Leu Gln His His Asn
115 120 125
Leu Leu Val Cys His Val Thr Asp Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Gln Val
130 135 140
Arg Trp Phe Leu Asn Gly Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Val Ser Thr

145 150 155 160
Asn Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met Leu
165 170 175
Glu Met Thr Pro Gln Gln Gly Asp Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His
180 185 190
Thr Ser Leu Asp Ser Pro Val Thr Val Glu Trp Lys Ala Gln Ser Asp

195 200 205

Ser Ala Arg Ser Lys Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Ile Glu Ala Ala

210 215 220

Phe Leu Glu Arg Glu Asn Thr Ala Leu Glu Thr Arg Val Ala Glu Leu

225 230 235 240

Arg Gln Arg Val Gln Arg Leu Arg Asn Arg Val Ser Gln Tyr Arg Thr

245 250 255

Arg Tyr Gly Pro Leu Gly Gly Gly Lys Gly Ser Gly Leu Asn Asp Ile

260 265 270

Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu

275 280

<210> 239

<211> 849

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 239

Ala Thr Gly Ala Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Cys Ala Thr Cys Gly

1 5 10 15

Thr Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Thr Thr

20 25 30

Cys Gly Cys Cys Ala Cys Ala Thr Cys Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly

35 40 45

Gly Cys Cys Ala Gly Ala Gly Cys Cys Ala Cys Cys Cys Cys Cys Gly

50 55 60

Ala Gly Ala Ala Cys Thr Ala Cys Cys Thr Gly Thr Thr Thr Cys Ala

65 70 75 80

Gly Gly Gly Cys Cys Gly Gly Cys Ala Gly Gly Ala Ala Thr Gly Cys

85 90 95

Thr Ala Cys Gly Cys Cys Thr Thr Cys Ala Ala Cys Gly Gly Cys Ala

100 105 110

Cys Cys Cys Ala Gly Cys Gly Gly Thr Thr Thr Cys Thr Gly Gly Ala
115 120 125
Ala Cys Gly Gly Thr Ala Cys Ala Thr Cys Thr Ala Cys Ala Ala Cys
130 135 140
Cys Gly Gly Gly Ala Ala Gly Ala Gly Thr Thr Cys Gly Cys Cys Ala
145 150 155 160
Gly Ala Thr Thr Cys Gly Ala Cys Ala Gly Cys Gly Ala Cys Gly Thr
165 170 175

Gly Gly Gly Cys Gly Ala Gly Thr Thr Cys Ala Gly Ala Gly Cys Cys
180 185 190
Gly Thr Gly Ala Cys Ala Gly Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly Cys Ala
195 200 205
Gly Ala Cys Cys Thr Gly Cys Cys Gly Cys Cys Gly Ala Gly Thr Ala
210 215 220
Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly
225 230 235 240

Gly Ala Cys Ala Thr Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala
245 250 255
Ala Gly Cys Gly Gly Gly Cys Cys Gly Thr Gly Cys Cys Cys Gly Ala
260 265 270
Cys Cys Gly Gly Ala Thr Gly Thr Gly Cys Ala Gly Ala Cys Ala Cys
275 280 285
Ala Ala Thr Thr Ala Cys Gly Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly Ala Gly
290 295 300

Gly Cys Cys Cys Cys Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala
305 310 315 320
Gly Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Cys Cys
325 330 335
Ala Gly Ala Gly Thr Gly Ala Ala Cys Gly Thr Gly Thr Cys Cys Cys
340 345 350
Cys Cys Ala Gly Cys Ala Ala Gly Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Cys

355 360 365

Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Ala Cys Cys Ala Cys Ala Ala Cys
370 375 380
Thr Thr Gly Cys Thr Thr Gly Thr Cys Thr Gly Cys Cys Ala Cys Gly
385 390 395 400
Thr Gly Ala Cys Cys Gly Ala Cys Thr Thr Cys Thr Ala Cys Cys Cys
405 410 415
Cys Gly Gly Cys Thr Cys Thr Ala Thr Cys Cys Ala Ala Gly Thr Gly
420 425 430

Cys Gly Gly Thr Gly Gly Thr Thr Cys Cys Thr Gly Ala Ala Cys Gly
435 440 445
Gly Cys Cys Ala Gly Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Cys Ala Gly Cys
450 455 460
Cys Gly Gly Cys Gly Thr Gly Gly Thr Gly Thr Cys Cys Ala Cys Cys
465 470 475 480
Ala Ala Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Ala Gly Ala Ala Ala Cys Gly
485 490 495

Gly Cys Gly Ala Cys Thr Gly Gly Ala Cys Cys Thr Thr Cys Cys Ala
500 505 510
Gly Ala Thr Cys Cys Thr Cys Gly Thr Gly Ala Thr Gly Cys Thr Gly
515 520 525
Gly Ala Ala Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys
530 535 540
Ala Gly Gly Gly Cys Gly Ala Cys Gly Thr Gly Thr Ala Cys Ala Cys
545 550 555 560

Cys Thr Gly Thr Cys Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Ala Cys Ala Cys
565 570 575
Ala Cys Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Ala Cys Ala Gly Cys Cys
580 585 590
Cys Cys Gly Thr Gly Ala Cys Cys Gly Thr Gly Gly Ala Ala Thr Gly
595 600 605

Gly Ala Ala Gly Gly Cys Cys Cys Ala Gly Ala Gly Cys Gly Ala Thr
610 615 620

Ala Gly Cys Gly Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly Cys Ala Ala Ala Gly
625 630 635 640
Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr
645 650 655
Gly Gly Ala Ala Ala Thr Cys Gly Ala Gly Gly Cys Cys Gly Cys Cys
660 665 670
Thr Thr Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Ala Gly Ala
675 680 685

Ala Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Cys
690 695 700
Cys Cys Gly Gly Gly Thr Gly Gly Cys Cys Gly Ala Gly Cys Thr Gly
705 710 715 720
Ala Gly Ala Cys Ala Gly Ala Gly Ala Gly Thr Gly Cys Ala Gly Ala
725 730 735
Gly Ala Cys Thr Gly Cys Gly Gly Ala Ala Cys Cys Gly Gly Gly Thr
740 745 750

Gly Thr Cys Cys Cys Ala Gly Thr Ala Cys Cys Gly Gly Ala Cys Cys
755 760 765
Ala Gly Ala Thr Ala Thr Gly Gly Cys Cys Cys Thr Cys Thr Gly Gly
770 775 780
Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Cys Ala Ala Ala Gly Gly Gly Thr Cys
785 790 795 800
Cys Gly Gly Cys Thr Thr Gly Ala Ala Cys Gly Ala Cys Ala Thr Thr
805 810 815

Thr Thr Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly Ala
820 825 830
Thr Ala Gly Ala Gly Thr Gly Gly Cys Ala Cys Gly Ala Gly Thr Gly
835 840 845
Ala

<210> 240

<211> 282

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 240

Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu
1 5 10 15

Ala Arg Ala Thr Pro Glu Asn Tyr Leu Phe Gln Gly Arg Gln Glu Cys
20 25 30

Tyr Ala Phe Asn Gly Thr Gln Arg Phe Leu Glu Arg Tyr Ile Tyr Asn
35 40 45

Arg Glu Glu Phe Ala Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Phe Arg Ala
50 55 60

Val Thr Glu Leu Gly Arg Pro Ala Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys
65 70 75 80

Asp Ile Leu Glu Glu Lys Arg Ala Val Pro Asp Arg Met Cys Arg His
85 90 95

Asn Tyr Glu Leu Gly Gly Pro Met Thr Leu Gln Arg Arg Val Gln Pro
100 105 110

Arg Val Asn Val Ser Pro Ser Lys Lys Gly Pro Leu Gln His His Asn
115 120 125

Trp Leu Val Cys His Val Thr Asp Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Gln Val
130 135 140

Arg Trp Phe Leu Asn Gly Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Met Ser Thr
145 150 155 160

Asn Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met Leu
165 170 175

Glu Met Thr Pro Gln Gln Gly Asp Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His
180 185 190

Thr Ser Leu Asp Ser Pro Val Thr Val Glu Trp Lys Ala Gln Ser Asp

195 200 205

Ser Ala Arg Ser Lys Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Ile Glu Ala Ala
210 215 220
Phe Leu Glu Arg Glu Asn Thr Ala Leu Glu Thr Arg Val Ala Glu Leu
225 230 235 240
Arg Gln Arg Val Gln Arg Leu Arg Asn Arg Val Ser Gln Tyr Arg Thr
245 250 255
Arg Tyr Gly Pro Leu Gly Gly Gly Lys Gly Ser Gly Leu Asn Asp Ile
260 265 270

Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu
275 280

<210> 241
<211> 849
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 241
Ala Thr Gly Ala Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Cys Ala Thr Cys Gly
1 5 10 15
Thr Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Thr Thr
20 25 30
Cys Gly Cys Cys Ala Cys Ala Thr Cys Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly

35 40 45
Gly Cys Cys Ala Gly Ala Gly Cys Cys Ala Cys Cys Cys Cys Cys Gly
50 55 60
Ala Gly Ala Ala Cys Thr Ala Cys Cys Thr Gly Thr Thr Thr Cys Ala
65 70 75 80
Gly Gly Gly Cys Cys Gly Gly Cys Ala Gly Gly Ala Ala Thr Gly Cys
85 90 95
Thr Ala Cys Gly Cys Cys Thr Thr Cys Ala Ala Cys Gly Gly Cys Ala

100 105 110

Cys Cys Cys Ala Gly Cys Gly Gly Thr Thr Thr Cys Thr Gly Gly Ala
115 120 125
Ala Cys Gly Gly Thr Ala Cys Ala Thr Cys Thr Ala Cys Ala Ala Cys
130 135 140
Cys Gly Gly Gly Ala Ala Gly Ala Gly Thr Thr Cys Gly Cys Cys Ala
145 150 155 160
Gly Ala Thr Thr Cys Gly Ala Cys Ala Gly Cys Gly Ala Cys Gly Thr

165 170 175
Gly Gly Gly Cys Gly Ala Gly Thr Thr Cys Ala Gly Ala Gly Cys Cys
180 185 190
Gly Thr Gly Ala Cys Ala Gly Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly Cys Ala
195 200 205
Gly Ala Cys Cys Thr Gly Cys Cys Gly Cys Cys Gly Ala Gly Thr Ala
210 215 220
Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly

225 230 235 240
Gly Ala Cys Ala Thr Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala
245 250 255
Ala Gly Cys Gly Gly Gly Cys Cys Gly Thr Gly Cys Cys Cys Gly Ala
260 265 270
Cys Cys Gly Gly Ala Thr Gly Thr Gly Cys Ala Gly Ala Cys Ala Cys
275 280 285
Ala Ala Thr Thr Ala Cys Gly Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly Ala Gly

290 295 300
Gly Cys Cys Cys Cys Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala
305 310 315 320
Gly Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Cys Cys
325 330 335
Ala Gly Ala Gly Thr Gly Ala Ala Cys Gly Thr Gly Thr Cys Cys Cys
340 345 350
Cys Cys Ala Gly Cys Ala Ala Gly Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Cys

355 360 365

Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Ala Cys Cys Ala Cys Ala Ala Cys

370 375 380

Thr Gly Gly Cys Thr Thr Gly Thr Cys Thr Gly Cys Cys Ala Cys Gly

385 390 395 400

Thr Gly Ala Cys Cys Gly Ala Cys Thr Thr Cys Thr Ala Cys Cys Cys

405 410 415

Cys Gly Gly Cys Thr Cys Thr Ala Thr Cys Cys Ala Ala Gly Thr Gly

420 425 430

Cys Gly Gly Thr Gly Gly Thr Thr Cys Cys Thr Gly Ala Ala Cys Gly

435 440 445

Gly Cys Cys Ala Gly Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Cys Ala Gly Cys

450 455 460

Cys Gly Gly Cys Gly Thr Gly Ala Thr Gly Thr Cys Cys Ala Cys Cys

465 470 475 480

Ala Ala Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Ala Gly Ala Ala Ala Cys Gly

485 490 495

Gly Cys Gly Ala Cys Thr Gly Gly Ala Cys Cys Thr Thr Cys Cys Ala

500 505 510

Gly Ala Thr Cys Cys Thr Cys Gly Thr Gly Ala Thr Gly Cys Thr Gly

515 520 525

Gly Ala Ala Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys

530 535 540

Ala Gly Gly Gly Cys Gly Ala Cys Gly Thr Gly Thr Ala Cys Ala Cys

545 550 555 560

Cys Thr Gly Thr Cys Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Ala Cys Ala Cys

565 570 575

Ala Cys Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Ala Cys Ala Gly Cys Cys

580 585 590

Cys Cys Gly Thr Gly Ala Cys Cys Gly Thr Gly Gly Ala Ala Thr Gly

595 600 605

Gly Ala Ala Gly Gly Cys Cys Cys Ala Gly Ala Gly Cys Gly Ala Thr

610 615 620

Ala Gly Cys Gly Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly Cys Ala Ala Ala Gly

625 630 635 640

Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr

645 650 655

Gly Gly Ala Ala Ala Thr Cys Gly Ala Gly Gly Cys Cys Gly Cys Cys

660 665 670

Thr Thr Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Ala Gly Ala

675 680 685

Ala Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Cys

690 695 700

Cys Cys Gly Gly Gly Thr Gly Gly Cys Cys Gly Ala Gly Cys Thr Gly

705 710 715 720

Ala Gly Ala Cys Ala Gly Ala Gly Ala Gly Thr Gly Cys Ala Gly Ala

725 730 735

Gly Ala Cys Thr Gly Cys Gly Gly Ala Ala Cys Cys Gly Gly Gly Thr

740 745 750

Gly Thr Cys Cys Cys Ala Gly Thr Ala Cys Cys Gly Gly Ala Cys Cys

755 760 765

Ala Gly Ala Thr Ala Thr Gly Gly Cys Cys Cys Thr Cys Thr Gly Gly

770 775 780

Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Cys Ala Ala Ala Gly Gly Gly Thr Cys

785 790 795 800

Cys Gly Gly Cys Thr Thr Gly Ala Ala Cys Gly Ala Cys Ala Thr Thr

805 810 815

Thr Thr Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly Ala

820 825 830

Thr Ala Gly Ala Gly Thr Gly Gly Cys Ala Cys Gly Ala Gly Thr Gly

835 840 845

Ala

<210> 242

<211> 273

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 242

Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu

1 5 10 15

Ala Ile Lys Ala Asp His Val Ser Thr Tyr Ala Ala Phe Val Gln Thr

20 25 30

His Arg Pro Thr Gly Glu Phe Met Phe Glu Phe Asp Glu Asp Glu Met

35 40 45

Phe Tyr Val Asp Leu Asp Lys Lys Glu Thr Val Trp His Leu Glu Glu

50 55 60

Phe Gly Gln Ala Phe Ser Phe Glu Ala Gln Gly Gly Leu Ala Asn Ile

65 70 75 80

Ala Ile Leu Asn Asn Asn Leu Asn Thr Leu Ile Gln Arg Ser Asn His

85 90 95

Thr Gln Ala Thr Asn Asp Pro Pro Glu Val Thr Val Phe Pro Lys Glu

100 105 110

Pro Val Glu Leu Gly Gln Pro Asn Thr Leu Ile Cys His Ile Asp Lys

115 120 125

Phe Phe Pro Pro Val Leu Asn Val Thr Trp Leu Cys Asn Gly Glu Leu

130 135 140

Val Thr Glu Gly Val Ala Glu Ser Leu Phe Leu Pro Arg Thr Asp Tyr

145 150 155 160

Ser Phe His Lys Phe His Tyr Leu Thr Phe Val Pro Ser Ala Glu Asp

165 170 175

Phe Tyr Asp Cys Arg Val Glu His Trp Gly Leu Asp Gln Pro Leu Leu

180 185 190

Lys His Trp Glu Ala Gln Glu Pro Ile Gln Met Pro Glu Thr Thr Glu

195 200 205

Thr Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Ile Arg Ala Ala Phe Leu Arg Gln

210 215 220

Arg Asn Thr Ala Leu Arg Thr Glu Val Ala Glu Leu Glu Gln Glu Val

225 230 235 240

Gln Arg Leu Glu Asn Glu Val Ser Gln Tyr Glu Thr Arg Tyr Gly Pro

245 250 255

Leu Gly Gly Gly Lys Gly Ser His His His His His His His His His

260 265 270

His

<210> 243

<211> 822

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 243

Ala Thr Gly Ala Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Cys Ala Thr Cys Gly

1 5 10 15

Thr Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Thr Thr

20 25 30

Cys Gly Cys Cys Ala Cys Ala Thr Cys Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly

35 40 45

Gly Cys Cys Ala Thr Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys Gly Ala Cys Cys

50 55 60

Ala Cys Gly Thr Gly Thr Cys Cys Ala Cys Ala Thr Ala Cys Gly Cys

65 70 75 80

Cys Gly Cys Cys Thr Thr Cys Gly Thr Gly Cys Ala Gly Ala Cys Cys

85 90 95

Cys Ala Cys Ala Gly Ala Cys Cys Cys Ala Cys Cys Gly Gly Cys Gly

100 105 110

Ala Gly Thr Thr Cys Ala Thr Gly Thr Thr Cys Gly Ala Gly Thr Thr

115 120 125

Cys Gly Ala Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Gly Ala Gly Ala Thr Gly

130 135 140

Thr Thr Cys Thr Ala Cys Gly Thr Gly Gly Ala Cys Cys Thr Gly Gly

145 150 155 160

Ala Cys Ala Ala Gly Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Cys Cys Gly Thr

165 170 175

Gly Thr Gly Gly Cys Ala Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Gly Ala Gly

180 185 190

Thr Thr Cys Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Thr Thr Cys Ala

195 200 205

Gly Cys Thr Thr Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Cys Ala Gly Gly Gly

210 215 220

Cys Gly Gly Ala Cys Thr Gly Gly Cys Cys Ala Ala Thr Ala Thr Cys

225 230 235 240

Gly Cys Cys Ala Thr Cys Cys Thr Gly Ala Ala Cys Ala Ala Cys Ala

245 250 255

Ala Cys Cys Thr Gly Ala Ala Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Thr

260 265 270

Cys Cys Ala Gly Cys Gly Gly Ala Gly Cys Ala Ala Cys Cys Ala Cys

275 280 285

Ala Cys Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Ala Cys Cys Ala Ala Cys Gly

290 295 300

Ala Thr Cys Cys Cys Cys Cys Cys Gly Ala Ala Gly Thr Gly Ala Cys

305 310 315 320

Cys Gly Thr Gly Thr Thr Cys Cys Cys Cys Ala Ala Ala Gly Ala Ala

325 330 335

Cys Cys Cys Gly Thr Gly Gly Ala Ala Cys Thr Gly Gly Gly Cys Cys

340 345 350

Ala Gly Cys Cys Cys Ala Ala Thr Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Thr

355 360 365

Cys Thr Gly Cys Cys Ala Cys Ala Thr Cys Gly Ala Cys Ala Ala Gly

370 375 380

Thr Thr Cys Thr Thr Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Gly Thr Gly Cys

385 390 395 400

Thr Gly Ala Ala Cys Gly Thr Gly Ala Cys Cys Thr Gly Gly Cys Thr

405 410 415

Gly Thr Gly Cys Ala Ala Thr Gly Gly Cys Gly Ala Gly Cys Thr Cys

420 425 430

Gly Thr Gly Ala Cys Ala Gly Ala Gly Gly Gly Cys Gly Thr Gly Gly

435 440 445

Cys Cys Gly Ala Gly Thr Cys Thr Cys Thr Gly Thr Thr Cys Cys Thr

450 455 460

Gly Cys Cys Cys Ala Gly Ala Ala Cys Cys Gly Ala Cys Thr Ala Cys

465 470 475 480

Ala Gly Cys Thr Thr Cys Cys Ala Cys Ala Ala Gly Thr Thr Cys Cys

485 490 495

Ala Cys Thr Ala Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Thr Thr Cys Gly Thr

500 505 510

Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys Gly Cys Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys

515 520 525

Thr Thr Cys Thr Ala Cys Gly Ala Cys Thr Gly Cys Ala Gly Ala Gly

530 535 540

Thr Gly Gly Ala Ala Cys Ala Cys Thr Gly Gly Gly Gly Cys Cys Thr

545 550 555 560

Gly Gly Ala Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Cys Thr Gly Cys Thr Gly

565 570 575

Ala Ala Ala Cys Ala Thr Thr Gly Gly Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys

580 585 590

Ala Gly Gly Ala Ala Cys Cys Cys Ala Thr Cys Cys Ala Gly Ala Thr

595 600 605

Gly Cys Cys Cys Gly Ala Gly Ala Cys Ala Ala Cys Cys Gly Ala Gly

610 615 620

Ala Cys Ala Gly Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly Cys Ala

625 630 635 640

Gly Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Thr Cys Ala Gly Ala Gly Cys

645 650 655

Cys Gly Cys Cys Thr Thr Cys Cys Thr Gly Cys Gly Gly Cys Ala Gly

660 665 670

Ala Gly Ala Ala Ala Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Cys Thr Gly Ala

675 680 685

Gly Ala Ala Cys Cys Gly Ala Ala Gly Thr Gly Gly Cys Cys Gly Ala

690 695 700

Gly Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Ala Gly Gly Ala Ala Gly Thr Gly

705 710 715 720

Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Ala Cys Gly

725 730 735

Ala Gly Gly Thr Gly Thr Cys Cys Cys Ala Gly Thr Ala Cys Gly Ala

740 745 750

Gly Ala Cys Ala Ala Gly Ala Thr Ala Cys Gly Gly Cys Cys Cys Thr

755 760 765

Cys Thr Gly Gly Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Cys Ala Ala Gly Gly

770 775 780

Gly Cys Thr Cys Thr Cys Ala Cys Cys Ala Cys Cys Ala Cys Cys Ala

785 790 795 800

Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala Thr Cys Ala Thr Cys Ala Cys

805 810 815

Cys Ala Thr Thr Gly Ala

820

<210> 244

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 244

Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu

1 5 10 15

<210> 245

<211> 1185

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 245

Ala Thr Gly Ala Thr Gly Cys Gly Gly Cys Cys Cys Ala Thr Cys Gly

1 5 10 15

Thr Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Thr Thr

20 25 30

Thr Gly Cys Cys Ala Cys Ala Thr Cys Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly

35 40 45

Gly Cys Cys Ala Ala Gly Ala Ala Ala Gly Thr Gly Gly Thr Gly Cys

50 55 60

Thr Gly Gly Gly Cys Ala Ala Ala Ala Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ala

65 70 75 80

Thr Ala Cys Ala Gly Thr Gly Gly Ala Ala Cys Thr Gly Ala Cys Cys

85 90 95

Thr Gly Thr Ala Cys Ala Gly Cys Thr Thr Cys Cys Cys Ala Gly Ala

100 105 110

Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Cys Ala Thr Ala Cys Ala Ala Thr Thr

115 120 125

Cys Cys Ala Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Cys Thr Cys Cys

130 135 140

Ala Ala Cys Cys Ala Gly Ala Thr Ala Ala Ala Gly Ala Thr Thr Cys

145 150 155 160

Thr Gly Gly Gly Ala Ala Ala Thr Cys Ala Gly Gly Gly Cys Thr Cys

165 170 175

Cys Thr Thr Cys Thr Thr Ala Ala Cys Thr Ala Ala Ala Gly Gly Thr

180 185 190

Cys Cys Ala Thr Cys Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly Ala Ala Thr Gly

195 200 205

Ala Thr Cys Gly Cys Gly Cys Thr Gly Ala Cys Thr Cys Ala Ala Gly

210 215 220

Ala Ala Gly Ala Ala Gly Cys Cys Thr Thr Thr Gly Gly Gly Ala Cys

225 230 235 240

Cys Ala Ala Gly Gly Ala Ala Ala Cys Thr Thr Thr Cys Cys Cys Cys

245 250 255

Thr Gly Ala Thr Cys Ala Thr Cys Ala Ala Gly Ala Ala Thr Cys Thr

260 265 270

Thr Ala Ala Gly Ala Thr Ala Gly Ala Ala Gly Ala Cys Thr Cys Ala

275 280 285

Gly Ala Thr Ala Cys Thr Thr Ala Cys Ala Thr Cys Thr Gly Thr Gly

290 295 300

Ala Ala Gly Thr Gly Gly Ala Gly Gly Ala Cys Cys Ala Gly Ala Ala

305 310 315 320

Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Ala Thr Thr Gly

325 330 335

Cys Thr Ala Gly Thr Gly Thr Thr Cys Gly Gly Ala Thr Thr Gly Ala

340 345 350

Cys Thr Gly Cys Cys Ala Ala Cys Thr Cys Thr Gly Ala Cys Ala Cys

355 360 365

Cys Cys Ala Cys Cys Thr Gly Cys Thr Thr Cys Ala Gly Gly Gly Gly

370 375 380

Cys Ala Gly Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala

385 390 395 400

Cys Cys Thr Thr Gly Gly Ala Gly Ala Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys

405 410 415

Thr Gly Gly Thr Ala Gly Thr Ala Gly Cys Cys Cys Cys Thr Cys Ala

420 425 430

Gly Thr Gly Cys Ala Ala Thr Gly Thr Ala Gly Gly Ala Gly Thr Cys

435 440 445

Cys Ala Ala Gly Gly Gly Gly Thr Ala Ala Ala Ala Ala Cys Ala Thr

450 455 460

Ala Cys Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ala Gly Ala Cys Cys

465 470 475 480

Cys Thr Cys Thr Cys Cys Gly Thr Gly Thr Cys Thr Cys Ala Gly Cys

485 490 495

Thr Gly Gly Ala Gly Cys Thr Cys Cys Ala Gly Gly Ala Thr Ala Gly

500 505 510

Thr Gly Gly Cys Ala Cys Cys Thr Gly Gly Ala Cys Ala Thr Gly Cys

515 520 525

Ala Cys Thr Gly Thr Cys Thr Thr Gly Cys Ala Gly Ala Ala Cys Cys

530 535 540

Ala Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly Thr Thr

545 550 555 560

Cys Ala Ala Ala Ala Thr Ala Gly Ala Cys Ala Thr Cys Gly Thr Gly

565 570 575

Gly Thr Gly Cys Thr Ala Gly Cys Thr Thr Thr Cys Cys Ala Gly Ala

580 585 590

Ala Gly Gly Cys Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys Ala Thr Ala Gly Thr

595 600 605

Cys Thr Ala Thr Ala Ala Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Gly Gly Gly

610 615 620

Gly Ala Ala Cys Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly Thr Thr Cys Thr

625 630 635 640

Cys Cys Thr Thr Cys Cys Cys Ala Cys Thr Cys Gly Cys Cys Thr Thr

645 650 655

Thr Ala Cys Ala Gly Thr Thr Gly Ala Ala Ala Ala Gly Cys Thr Gly
660 665 670
Ala Cys Gly Gly Gly Cys Ala Gly Thr Gly Gly Cys Gly Ala Gly Cys
675 680 685
Thr Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly Cys Ala Gly Gly Cys Gly Gly Ala
690 695 700
Gly Ala Gly Gly Gly Cys Thr Thr Cys Cys Thr Cys Cys Thr Cys Cys

705 710 715 720
Ala Ala Gly Thr Cys Thr Thr Gly Gly Ala Thr Cys Ala Cys Cys Thr
725 730 735
Thr Thr Gly Ala Cys Cys Thr Gly Ala Ala Gly Ala Ala Cys Ala Ala
740 745 750
Gly Gly Ala Ala Gly Thr Gly Thr Cys Thr Gly Thr Ala Ala Ala Ala
755 760 765
Cys Gly Gly Gly Thr Thr Ala Cys Cys Cys Ala Gly Gly Ala Cys Cys

770 775 780
Cys Thr Ala Ala Gly Cys Thr Cys Cys Ala Gly Ala Thr Gly Gly Gly
785 790 795 800
Cys Ala Ala Gly Ala Ala Gly Cys Thr Cys Cys Cys Gly Cys Thr Cys
805 810 815
Cys Ala Cys Cys Thr Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Cys Cys Cys Cys
820 825 830
Ala Gly Gly Cys Cys Thr Thr Gly Cys Cys Thr Cys Ala Gly Thr Ala

835 840 845
Thr Gly Cys Thr Gly Gly Cys Thr Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Cys
850 855 860
Cys Thr Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Gly Cys Cys Cys Thr Thr Gly
865 870 875 880
Ala Ala Gly Cys Gly Ala Ala Ala Ala Cys Ala Gly Gly Ala Ala Ala
885 890 895
Gly Thr Thr Gly Cys Ala Thr Cys Ala Gly Gly Ala Ala Gly Thr Gly

900 905 910

Ala Ala Cys Cys Thr Gly Gly Thr Gly Gly Thr Gly Ala Thr Gly Ala

915 920 925

Gly Ala Gly Cys Cys Ala Cys Thr Cys Ala Gly Cys Thr Cys Cys Ala

930 935 940

Gly Ala Ala Ala Ala Ala Thr Thr Thr Gly Ala Cys Cys Thr Gly Thr

945 950 955 960

Gly Ala Gly Gly Thr Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ala Cys Cys Cys Ala

965 970 975

Cys Cys Thr Cys Cys Cys Cys Thr Ala Ala Gly Cys Thr Gly Ala Thr

980 985 990

Gly Cys Thr Gly Ala Gly Cys Thr Thr Gly Ala Ala Ala Cys Thr Gly

995 1000 1005

Gly Ala Gly Ala Ala Cys Ala Ala Gly Gly Ala Gly Gly Cys Ala

1010 1015 1020

Ala Ala Gly Gly Thr Cys Thr Cys Gly Ala Ala Gly Cys Gly Gly

1025 1030 1035

Gly Ala Gly Ala Ala Gly Gly Cys Gly Gly Thr Gly Thr Gly Gly

1040 1045 1050

Gly Thr Gly Cys Thr Gly Ala Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly

1055 1060 1065

Gly Cys Gly Gly Gly Gly Ala Thr Gly Thr Gly Gly Cys Ala Gly

1070 1075 1080

Thr Gly Thr Cys Thr Gly Cys Thr Gly Ala Gly Thr Gly Ala Cys

1085 1090 1095

Thr Cys Gly Gly Gly Ala Cys Ala Gly Gly Thr Cys Cys Thr Gly

1100 1105 1110

Cys Thr Gly Gly Ala Ala Thr Cys Cys Ala Ala Cys Ala Thr Cys

1115 1120 1125

Ala Ala Gly Gly Thr Thr Cys Thr Gly Cys Cys Cys Ala Cys Ala

1130 1135 1140

Thr Gly Gly Gly Gly Cys Ala Gly Cys Cys Ala Cys Cys Ala Cys

1145 1150 1155

Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala Thr

1160 1165 1170

Cys Ala Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr Thr Gly Ala

1175 1180 1185

<210> 246

<211> 394

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 246

Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu

1 5 10 15

Ala Lys Lys Val Val Leu Gly Lys Lys Gly Asp Thr Val Glu Leu Thr

20 25 30

Cys Thr Ala Ser Gln Lys Lys Ser Ile Gln Phe His Trp Lys Asn Ser

35 40 45

Asn Gln Ile Lys Ile Leu Gly Asn Gln Gly Ser Phe Leu Thr Lys Gly

50 55 60

Pro Ser Lys Leu Asn Asp Arg Ala Asp Ser Arg Arg Ser Leu Trp Asp

65 70 75 80

Gln Gly Asn Phe Pro Leu Ile Ile Lys Asn Leu Lys Ile Glu Asp Ser

85 90 95

Asp Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu Asp Gln Lys Glu Glu Val Gln Leu

100 105 110

Leu Val Phe Gly Leu Thr Ala Asn Ser Asp Thr His Leu Leu Gln Gly

115 120 125

Gln Ser Leu Thr Leu Thr Leu Glu Ser Pro Pro Gly Ser Ser Pro Ser

130 135 140

Val Gln Cys Arg Ser Pro Arg Gly Lys Asn Ile Gln Gly Gly Lys Thr

145 150 155 160

Leu Ser Val Ser Gln Leu Glu Leu Gln Asp Ser Gly Thr Trp Thr Cys

165 170 175

Thr Val Leu Gln Asn Gln Lys Lys Val Glu Phe Lys Ile Asp Ile Val

180 185 190

Val Leu Ala Phe Gln Lys Ala Ser Ser Ile Val Tyr Lys Lys Glu Gly

195 200 205

Glu Gln Val Glu Phe Ser Phe Pro Leu Ala Phe Thr Val Glu Lys Leu

210 215 220

Thr Gly Ser Gly Glu Leu Trp Trp Gln Ala Glu Arg Ala Ser Ser Ser

225 230 235 240

Lys Ser Trp Ile Thr Phe Asp Leu Lys Asn Lys Glu Val Ser Val Lys

245 250 255

Arg Val Thr Gln Asp Pro Lys Leu Gln Met Gly Lys Lys Leu Pro Leu

260 265 270

His Leu Thr Leu Pro Gln Ala Leu Pro Gln Tyr Ala Gly Ser Gly Asn

275 280 285

Leu Thr Leu Ala Leu Glu Ala Lys Thr Gly Lys Leu His Gln Glu Val

290 295 300

Asn Leu Val Val Met Arg Ala Thr Gln Leu Gln Lys Asn Leu Thr Cys

305 310 315 320

Glu Val Trp Gly Pro Thr Ser Pro Lys Leu Met Leu Ser Leu Lys Leu

325 330 335

Glu Asn Lys Glu Ala Lys Val Ser Lys Arg Glu Lys Ala Val Trp Val

340 345 350

Leu Asn Pro Glu Ala Gly Met Trp Gln Cys Leu Leu Ser Asp Ser Gly

355 360 365

Gln Val Leu Leu Glu Ser Asn Ile Lys Val Leu Pro Thr Trp Gly Ser

370 375 380

His His His His His His His His His His

385 390

<210> 247

<211> 17

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 247

Cys Val Val Ser Gly Gly Val Asn Gly Gly Ala Thr Asn Lys Leu Ile

1 5 10 15

Phe

<210> 248

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 248

Cys Ala Ser Ser Leu Thr Gly Gly Val Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe

1 5 10 15

<210> 249

<211> 15

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 249

Cys Ala Ala Ser Val Arg Gly Ser Thr Leu Gly Arg Leu Tyr Phe

1 5 10 15

<210> 250

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 250

Cys Ala Ser Ser Leu Gly Thr Gly Gly Thr Gly Glu Leu Phe Phe

1 5 10 15

<210> 251

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 251

Cys Ala Val Ser Gly Gly Arg Gly Ser Thr Leu Gly Arg Leu Tyr Phe

1 5 10 15

<210> 252

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 252

Cys Ser Val Gln Gly Gly Leu Asp Ser Asn Tyr Gly Tyr Thr Phe

1 5 10 15

<210> 253

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 253

Cys Ala Ala Ser Val Arg Gly Ser Thr Leu Gly Arg Leu Tyr Phe

1 5 10 15

<210> 254

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 254

Cys Ala Ser Ser Leu Gly Thr Gly Gly Thr Gly Glu Leu Phe Phe

1 5 10 15

<210> 255

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 255

Cys Ala Ala Ser Val Arg Gly Ser Thr Leu Gly Arg Leu Tyr Phe

1 5 10 15

<210> 256

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 256

Cys Ala Ser Ser Leu Gly Thr Gly Gly Thr Gly Glu Leu Phe Phe

1 5 10 15

<210> 257

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 257

Cys Ala Tyr Arg Ser Asn Asn Phe Asn Lys Phe Tyr Phe

1 5 10

<210> 258

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 258

Cys Ala Ser Ser Leu Asn Thr Gly Ala Gly Tyr Gly Tyr Thr Phe

1 5 10 15

<210> 259

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 259

Cys Ala Ala Ser Val Arg Gly Ser Thr Leu Gly Arg Leu Tyr Phe

1 5 10 15

<210> 260

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<

400> 260

Cys Ala Ser Ser Leu Gly Thr Gly Gly Thr Gly Glu Leu Phe Phe

1 5 10 15

<210> 261

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 261

Cys Ala Ala Ser Val Arg Gly Ser Thr Leu Gly Arg Leu Tyr Phe

1 5 10 15

<210> 262

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 262

Cys Ala Ser Ser Leu Gly Thr Gly Gly Thr Gly Glu Leu Phe Phe

1 5 10 15

<210> 263

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 263

Cys Ala Val Glu Glu Arg Thr Gly Gly Phe Lys Thr Ile Phe

1 5 10

<210> 264

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 264

Cys Ala Ser Ser Leu Pro Ser Gly Gly Ala Pro Gly Thr Gly Glu Leu

1 5 10 15

Phe Phe

<210> 265

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 265

Cys Ala Val Ser Gly Gly Arg Gly Ser Thr Leu Gly Arg Leu Tyr Phe

1 5 10 15

<210> 266

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 266

Cys Ser Val Gln Gly Gly Leu Asp Ser Asn Tyr Gly Tyr Thr Phe

1 5 10 15

<210> 267

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 267

Cys Ala Ala Ser Val Arg Gly Ser Thr Leu Gly Arg Leu Tyr Phe

1 5 10 15

<210> 268

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 268

Cys Ala Ser Ser Leu Gly Thr Gly Gly Thr Gly Glu Leu Phe Phe

1 5 10 15

<210> 269

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 269

Cys Leu Val Gly Asp Leu Gly Ala Asn Ala Gly Asn Met Leu Thr Phe

1 5 10 15

<210> 270

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 270

Cys Ala Ser Ser Ile Ala Thr Thr Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe

1 5 10 15

<210> 271

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 271

Cys Leu Val Gly Asp Leu Gly Ala Asn Ala Gly Asn Met Leu Thr Phe

1 5 10 15

<210> 272

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 272

Cys Ala Ser Ser Leu Glu Thr Gly Thr Asn Tyr Glu Gln Tyr Phe

1 5 10 15

<210> 273

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 273

Cys Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly Ala Thr Asn Lys Leu Ile Phe

1 5 10 15

<210> 274

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 274

Cys Ala Ser Ser Leu Asp Ile Gly Asn Asn Glu Gln Phe Phe

1 5 10

<210> 275

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 275

Cys Ala Gly Arg Ser Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 276

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 276

Cys Ala Ser Ser Ile Ala Thr Thr Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe

1 5 10 15

<210> 277

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 277

Cys Ala Gly Arg Ser Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 278

<211> 15

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 278

Cys Ala Ser Ser Ile Ala Thr Thr Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe

1 5 10 15

<210> 279

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 279

Cys Ala Gly Arg Ser Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 280

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 280

Cys Ala Ser Ser Ile Ala Thr Thr Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe

1 5 10 15

<210> 281

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 281

Cys Ala Gly Arg Ser Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 282

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 282

Cys Ala Ser Ser Ile Ala Thr Thr Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe

1 5 10 15

<210> 283

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 283

Cys Ala Gly Arg Ser Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 284

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 284

Cys Ala Ser Ser Ile Ala Thr Thr Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe

1 5 10 15