



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I799922 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 04 月 21 日

(21)申請案號：110126772

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 03 月 23 日

(51)Int. Cl. : C07K14/725 (2006.01)

C07K16/30 (2006.01)

C12N5/10 (2006.01)

C12N15/11 (2006.01)

A61K35/17 (2015.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/03/23 美國

62/475,329

2017/03/23 德國

10 2017 106 305.6

(71)申請人：德商英麥提克生物技術股份有限公司 (德國) IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH (DE)

德國

(72)發明人：艾爾頓 里歐尼 ALTEN, LEONIE (DE)；馬友若 多明尼克 MAURER, DOMINIK (DE)；邦克 賽巴斯汀 BUNK, SEBASTIAN (DE)；瓦那 克勞迪亞 WAGNER, CLAUDIA (DE)

(74)代理人：李世章；彭國洋

(56)參考文獻：

TW 201702272A

審查人員：張維纓

申請專利範圍項數：36 項 圖式數：32 共 210 頁

(54)名稱

T 細胞受體及其針對 PRAME 陽性癌症的免疫治療

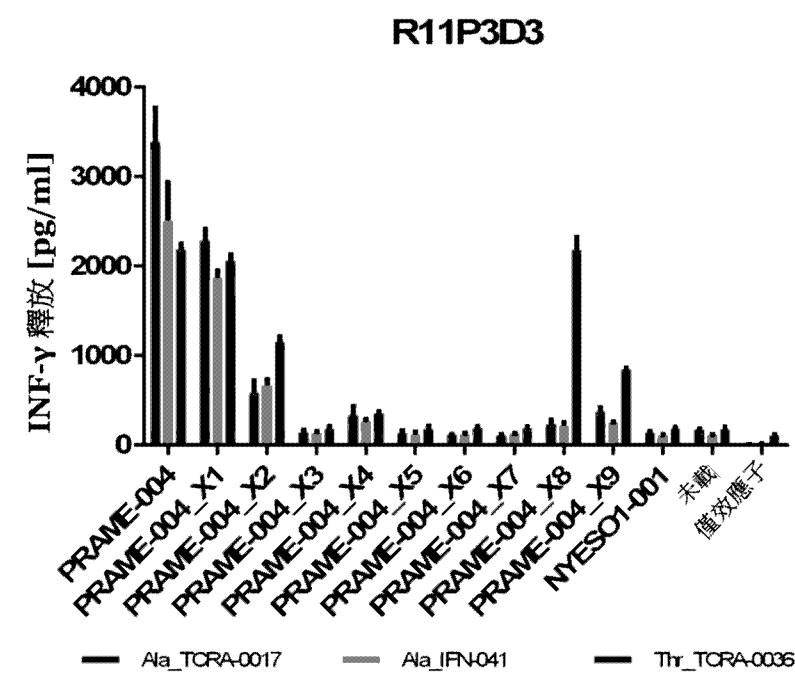
(57)摘要

本發明涉及針對腫瘤相關抗原(TAA)、特別是針對優先表達黑色素瘤抗原(PRAME)的抗原識別構建體。本發明特別提出了對本發明腫瘤表達抗原具有選擇性和特異性的新型 T 細胞受體(TCR)分子。本發明的 TCR 及其衍生的 TAA 結合片段可用於診斷、治療和預防表達 TAA 的癌性疾病。還提出了編碼本發明抗原識別構建體的核酸、包含這些核酸的載體、表達抗原識別構建體的重組細胞以及包含本發明化合物的藥物組合物。

The present invention pertains to antigen recognizing constructs against tumor associated antigens (TAA), in particular against Preferentially Expressed Antigen of Melanoma (PRAME). The invention in particular provides novel T cell receptor (TCR) based molecules which are selective and specific for the tumor expressed antigen of the invention. The TCR of the invention, and TAA binding fragments derived therefrom, are of use for the diagnosis, treatment and prevention of TAA expressing cancerous diseases. Further provided are nucleic acids encoding the antigen recognizing constructs of the invention, vectors comprising these nucleic acids, recombinant cells expressing the antigen recognizing constructs and pharmaceutical compositions comprising the compounds of the invention.

指定代表圖：

圖 1





公告本

I799922

【發明摘要】

【中文發明名稱】T細胞受體及其針對PRAME陽性癌症的免疫治療

【英文發明名稱】T CELL RECEPTORS AND IMMUNE THERAPY USING THE SAME AGAINST PRAME POSITIVE CANCERS

【中文】

本發明涉及針對腫瘤相關抗原(TAA)、特別是針對優先表達黑色素瘤抗原(PRAME)的抗原識別構建體。本發明特別提出了對本發明腫瘤表達抗原具有選擇性和特異性的新型T細胞受體(TCR)分子。本發明的TCR及其衍生的TAA結合片段可用於診斷、治療和預防表達TAA的癌性疾病。還提出了編碼本發明抗原識別構建體的核酸、包含這些核酸的載體、表達抗原識別構建體的重組細胞以及包含本發明化合物的藥物組合物。

【英文】

The present invention pertains to antigen recognizing constructs against tumor associated antigens (TAA), in particular against Preferentially Expressed Antigen of Melanoma (PRAME). The invention in particular provides novel T cell receptor (TCR) based molecules which are selective and specific for the tumor expressed antigen of the invention. The TCR of the invention, and TAA binding fragments derived therefrom, are of use for the diagnosis, treatment and prevention of TAA expressing cancerous diseases. Further provided are nucleic acids encoding the antigen recognizing constructs of the invention, vectors comprising these nucleic acids, recombinant cells expressing the antigen recognizing constructs and pharmaceutical compositions comprising the compounds of the invention.

【指定代表圖】第（ 1 ）圖。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】T細胞受體及其針對PRAME陽性癌症的免疫治療

【英文發明名稱】T CELL RECEPTORS AND IMMUNE THERAPY USING
THE SAME AGAINST PRAME POSITIVE CANCERS

【技術領域】

【0001】 本發明涉及針對腫瘤相關抗原(TAA)、特別是針對優先表達黑色素瘤抗原(PRAME)的抗原識別構建體。本發明特別提出了對本發明腫瘤表達抗原具有選擇性和特異性的新型T細胞受體(TCR)分子。本發明的TCR及其衍生的TAA結合片段可用於診斷、治療和預防表達TAA的癌性疾病。還提出了編碼本發明抗原識別構建體的核酸、包含這些核酸的載體、表達抗原識別構建體的重組細胞以及包含本發明化合物的藥物組合物。

【先前技術】

【0002】 PRAME由PRAME基因編碼，PRAME基因在很大比例的腫瘤中高水準表達，包括黑色素瘤、非小細胞肺癌、卵巢癌、腎細胞癌(RCC)、乳腺癌、宮頸癌、結腸癌、肉瘤、神經母細胞瘤，以及幾種類型的白血病。PRAME是富含亮氨酸重複序列(LRR)蛋白質PRAME家族的最佳特徵成員。哺乳動物基因組包含PRAME家族的多個成員，而在其他脊椎動物基因組中，僅確定一個PRAME樣LRR蛋白。PRAME是一種癌症/睪丸抗原，

在除睪丸以外的正常成人組織中以非常低的水準表達，但在各種癌細胞中以高水準表達。

【0003】 基於T細胞的免疫治療靶標代表作用于主要組織相容性複合體(MHC)分子提呈的來源於腫瘤相關蛋白或腫瘤特異性蛋白的肽表位。這些腫瘤相關抗原(TAA)可以是源自所有蛋白類型的肽，如酶、受體、轉錄因子等，它們在相應腫瘤的細胞中被表達，並且與同源未變的細胞相比，其表達通常上調。

【0004】 細胞免疫反應的特定元素能特異性地識別和破壞腫瘤細胞。從腫瘤浸潤細胞群或外周血中分離出的T細胞表明，這些細胞在癌症的天然免疫防禦中發揮了重要作用。特別是CD8陽性T細胞在這種反應中發揮重要作用， $TC D 8^{+}$ 能識別通常8至10個源自蛋白或位於細胞質的缺損核糖體產物(DRiP)的氨基酸殘基的主要組織相容性複合體(MHC)所載的肽中所含的I類分子。人MHC分子也稱為人白細胞-抗原(HLA)。

【0005】 MHC分子有兩類：MHC I類和MHC II類。肽和MHC I類的複合體由負載相應T細胞受體(TCR)的CD8陽性T細胞進行識別，而肽和MHC II類分子的複合體由負載相應TCR的CD4陽性輔助T細胞進行識別。由於CD8依賴型和CD4依賴型這兩種反應共同並協同地促進抗腫瘤作用，因此，確定和表徵腫瘤相關抗原和相應T細胞受體在開發癌症免疫治療（如：疫苗和細胞治療）中非常重要。

【0006】 在MHC I類依賴性免疫反應中，肽不僅能與腫瘤細胞表達的某些MHC-I類分子結合，而且它們之後還必須能被T細胞負載的特異性T細胞受體(TCR)識別。因此，TAA是基於T細胞療法（包括但不限於腫瘤疫苗和細胞療法）研發的起點。

【0007】 大約90%的外周血T細胞表達由一個 α 多肽和一個 β 多肽組成的TCR。一小部分T細胞（約占總T細胞的5%）表現出由一個 γ 多肽和一個 δ 多肽組成的TCR。在被稱為上皮內淋巴細胞(IEL)的淋巴細胞群內，發現 $\gamma\delta$ T細胞在其腸道粘膜中豐度最高。啟動 $\gamma\delta$ T細胞的抗原性分子仍然鮮為人知。但是， $\gamma\delta$ T細胞不是MHC限制性細胞，似乎能夠識別整個蛋白質，而不是要求肽在抗原提呈細胞上由MHC分子提呈，雖然有些識別MHC IB類分子。構成外周血中主要 $\gamma\delta$ T細胞群的人V γ 9/V δ 2T細胞具有獨特性，它們特異性地且快速地應答小非肽類微生物代謝物HMB-PP（一種異戊烯基焦磷酸鹽前體）。可以在健康供體外周血中發現的T細胞百分比估計如下：

CD3+	= 70.78%	± 4.71	；
CD3+CD4+	= 38.97%	± 5.66	；
CD3+CD8+	= 28.955%	± 7.43	；
CD3+CD56+	= 5.22%	± 1.74	；
CD3-CD56+	= 10.305%	± 4.7	；
CD3+CD45RA+	= 45.00%	± 7.19	和
CD3+CD45RO+	= 27.21%	± 7.34	。

【0008】 T細胞克隆的T細胞抗原受體的鏈各自由指定可變(V)、[多樣性(D)]、連接(J)和恒定(C)結構域的獨特組合構成。在每個T細胞克隆中， α 和 β 鏈或 δ 和 γ 鏈的V、D和J結構域的組合以該T細胞克隆獨特特徵的方式參與抗原識別，並定義一個獨特的結合位點（也被稱為獨特型T細胞克隆）。而C結構域不參與抗原結合。

【0009】 TCR是免疫球蛋白超家族的異二聚體細胞表面蛋白，其與參與介導信號轉導的CD3複合體的不變蛋白質相關。TCR以 $\alpha\beta$ 和 $\gamma\delta$ 形式存在，其結構相似，但解剖位置非常不同，也可能功能也非常不同。天然異二聚體 $\alpha\beta$ TCR和 $\gamma\delta$ TCR的細胞外部分各自均由兩個多肽組成，每個多肽都有一個膜近端恒定結構域和一個膜遠端可變結構域。每個恒定和可變結構域都包括一個鏈內二硫鍵。可變結構域包含與抗體互補決定區(CDR)類似的高度多態性環。使用TCR基因療法可克服目前的一些障礙。它可讓患者自己的T細胞在短時間內具有所需的特異性並產生足夠數量的T細胞，從而避免其耗盡。TCR將被轉導至強效T細胞（例如，中央記憶T細胞或具有幹細胞特徵的T細胞）中，這可確保轉移時產生更好的持久性和功能。TCR工程化T細胞將透過化學療法或照射被注入淋巴細胞減少的癌症患者，從而獲得有效的植入，但抑制免疫抑制。

【0010】 雖然在開發用於癌症治療的分子靶向藥物方面取得了進展，但是，本領域仍然需要開發專門靶向作用

於癌細胞高度特異性分子的抗癌新藥。本發明說明書透過提出新型PRAME TCR、各自的重組TCR構建體、核酸、載體和與TAA表位特異性結合的公開宿主細胞來滿足此需求；以及使用這些分子治療癌症的方法。本發明背景中術語TAA具體涉及以下優選蛋白質：PRAME及其片段或類似物，尤其是包含SEQ ID NO：97至115、優選為SEQ ID NO：97至106、更優選為SEQ ID NO：97所示的抗原性肽序列或由其組成的片段或類似物。

【發明內容】

【0011】 在第一方面，本發明的目的透過抗原識別構建體來解決，所述抗原識別構建體包含至少一個互補決定區(CDR)3，其與選自SEQ ID NO 3、9、15、21、27、33、39、45、51、57、63、69、75、81、129和135的氨基酸序列至少具有50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或優選為100%序列同一性。

【0012】 在一些實施方案中，本發明的抗原識別構建體特異性結合TAA-肽-HLA分子複合體，其中所述TAA肽包含TAA的變體或由TAA的變體組成，其至少66%、優選至少77%、更優選至少88%同源（優選為至少77%或至少88%相同），其中所述變體與HLA I類或II類分子結合和/或誘導與所述肽或其藥用鹽交叉反應的T細胞，其中所述肽不是潛在的全長多肽。

【0013】 用於本文時，當在本文中用於兩個或更多個核酸或蛋白質/多肽序列背景下任何地方時，術語「相同」或「同一性」百分比是指兩個或更多個序列或子序列相同或具有（即，至少具有）特定百分比的氨基酸殘基或核苷酸，所述氨基酸殘基或核苷酸透過使用序列比較演算法測量或人工比對和目視檢查相同（即，在指定區域中，當在比較視窗或指定區域上進行比較和比對以獲得最大對應性時，優選為在全長序列中，具有或至少具有約60%同一性，優選具有或至少具有65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%或94%同一性，更優選具有或至少具有約95%、96%、97%、98%、99%或更高的同一性）（例如參見NCBI網站）。在一項特定的實施方案中，例如，當將本發明的抗原識別構建體的蛋白質或核酸序列與另一種蛋白質/基因進行比較時，同一性百分比可透過NCBI網站支持的Blast搜索來確定；特別是用於確定氨基酸同一性時，使用含有以下參數的BLASTP搜索：預期閾值10；字數：6；矩陣：BLOSUM62；空位罰分：存在：11，擴展：1；相鄰詞語閾值：11；構圖調整：條件構圖分數矩陣調整。

【0014】 在本發明的背景下，應當理解的是，被稱為「包括」本發明某些特徵的任何實施方案應被理解為在一些更優選的實施方案中納入由本發明非常相同特徵「組成」或「基本上組成」的更加嚴格的描述。

【0015】 在另一個附加或替代實施方案中，抗原識別構建體還可包含CDR1和/或CDR2、更優選為CDR2bis結構域序列。在可變結構域內，CDR1和CDR2或CDR2bis位於多肽鏈的可變(V)區域，CDR3包括一部分V區域、全部多樣性(D)區域和連接(J)區域。CDR3是最可變的，是負責特異性和選擇性識別抗原的主要CDR。CDR1、CDR2和CDR2bis序列可能選自人可變鏈等位基因的CDR序列。

【0016】 天然 α - β 異二聚體TCR具有一個 α 鏈和一個 β 鏈。每個鏈都包括可變、連接和恒定區域， β 鏈通常還包括可變區和連接區之間的短多樣性區域，但是該多樣性區域常被視為連接區域的一部分。每個可變區都包括嵌入在框架序列中的三個CDR（互補決定區），其中一個是稱為CDR3的高度可變區。存在幾種類型的 α 鏈可變($V\alpha$)區和幾種類型的 β 鏈可變($V\beta$)區，由其框架、CDR1和CDR2序列及部分定義的CDR3序列區分。 $V\alpha$ 類型透過唯一的TRA V號在IMGT命名中提及， $V\beta$ 類型透過唯一的TRB V號被提及。關於免疫球蛋白抗體和TCR基因的更多資訊，參見國際免疫基因學資訊系統[?]，Lefranc MP 等人 (Nucleic Acids Res. 2015 Jan; 43(Database issue): D413-22; and <http://www.imgt.org/>)。

【0017】 因此，在一個附加或替代實施方案中，本發明的抗原識別構建體包含如下文表1中所數的CDR1、

CDR2、CDR2bis和CDR3序列組合，其與CDR3序列一起顯示相應的可變鏈等位基因。因此，優選的是本發明的抗原識別構建體，其包含至少一個、優選為全部四個CDR序列CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3。優選情況是，本發明的抗原識別構建體包含本文公開的本發明的單個TCR可變區的各CDR1、CDR2bis和CDR3（參見下文表1和實施例章節）。

【0018】 本文所用術語「特異性」或「抗原特異性」或「特異性針對」給定抗原系指當所述抗原由HLA，優選為HLA A2提呈時，抗原識別構建體可與所述抗原特異性結合，優選為TAA抗原，更優選為具有高親合力的抗原。例如，作為抗原識別構建體的TCR可視為對TAA具有「抗原特異性」，條件是在與使用低濃度TAA抗原，例如下文提出的TAA表位和抗原（例如，約 10^{-11} mol/l、 10^{-10} mol/l、 10^{-9} mol/l、 10^{-8} mol/l、 10^{-7} mol/l、 10^{-6} mol/l、 10^{-5} mol/l）脈衝處理的靶細胞共培養時，表達TCR並與TAA提呈HLA接觸的T細胞分泌至少約200 pg/ml或以上（例如，250 pg/ml或以上、300 pg/ml或以上、400 pg/ml或以上、500 pg/ml或以上、600 pg/ml或以上、700 pg/ml或以上、1000 pg/ml或以上、2,000 pg/ml或以上、2,500 pg/ml或以上、5,000 pg/ml或以上）的干擾素 γ （IFN- γ ）。替代或附加情況是，如果表達TCR的T細胞在與低濃度TAA抗原脈衝的靶細胞共培養時分泌至少兩倍於

IFN- γ 未轉染背景水準的 IFN- γ ，則認為 TCR 對 TAA 具有「抗原特異性」。如上所述的這種「特異性」可用 ELISA 進行分析。

【0019】 在本發明的一個替代或附加實施方案中，抗原識別構建體選擇性地與 TAA 衍生的抗原性肽結合；優選其中 TAA 抗原性肽為具有 SEQ ID NO：97 至 115、最優選為 SEQ ID NO：97 所示氨基酸序列的蛋白質表位或肽或其變體，其中所述變體氨基酸缺失、添加、插入或取代不超過三個、優選為兩個、最優選為不超過一個氨基酸位置。

【0020】 術語「選擇性」或「選擇性識別/結合」被理解為是指抗原識別構建體（如 TCR 或抗體）的性質，選擇性地識別或結合至優選僅一個特異性表位，優選為與另一個表位沒有或基本上沒有交叉反應。優選情況為，術語「選擇性」或「選擇性識別/結合」是指抗原識別構建體（例如 TCR）選擇性地識別或結合優選僅一個特異性表位，且優選為與另一個表位沒有或基本上沒有交叉反應，其中所述表位對於一種蛋白質是獨特的，使得抗原識別構建體對另一種表位和另一種蛋白質沒有或基本上沒有交叉反應性。

【0021】 根據本發明的抗原識別構建體優選為選自抗體或其衍生物或片段、或 T 細胞受體 (TCR) 或其衍生物或片段。本發明的抗體或 TCR 的衍生物或片段應優選為可保留母體分子的抗原結合/識別能力，特別是其如上所述

的特異性和/或選擇性。此類結合功能可以透過如本文所定義的CDR3區的存在來保留。

【0022】 在本發明的一實施方案中，本發明的TCR能夠以主要組織相容性複合體(MHC) I類依賴性方式識別TAA抗原。本文使用的「MHC I類依賴性方式」系指在MHC I類分子的背景中在結合TAA抗原時TCR引起免疫應答。MHC I類分子可以是本領域已知的任何MHC I類分子，例如HLA-A分子。在本發明的一項優先實施方案中，MHC I類分子為HLA-A2分子。

【0023】 本發明提供單鏈抗原識別構建體和雙鏈識別構建體。

【0024】 在一實施方案中，該TCR α 可變結構域具有至少一個與表1所示TCR α 結構域相關的突變；和/或該TCR β 可變結構域具有至少一個與表1所示TCR β 結構域相關的突變。在一實施方案中，TCR α 可變結構域和/或TCR β 可變結構域中包含至少一個突變的TCR對於TAA肽HLA分子複合體的結合親和力和/或結合半衰期至少是包含未突變TCR α 結構域和/或未突變TCR β 可變結構域的TCR的兩倍。

【0025】 本說明書的TCR α 鏈可能進一步包含TCR α 跨膜結構域和/或TCR α 細胞內結構域。本說明書的TCR β 鏈可能進一步包含TCR β 跨膜結構域和/或TCR β 細胞內結構域。

【0026】 本發明特別提出一種作為抗原識別構建體或其片段或衍生物的TCR。TCR優選為人TCR，其被理解為由人TCR基因座產生，因此包含人TCR序列。此外，本發明TCR的特徵在於它源自人，並且特異性地識別本發明的TAA抗原。

【0027】 本發明的另一項實施方案另外提供上述抗原識別構建體，其誘導免疫應答，優選為其中免疫應答的特徵在於干擾素(IFN) γ 水準增加。

【0028】 本發明的TCR可以為單鏈 α 或 β ，或 γ 和 δ 分子，或為由 α 和 β 鏈或 γ 和 δ 鏈兩者組成的雙鏈構建體。

【0029】 本發明的抗原識別構建體可能包含TCR α 或 γ 鏈；和/或TCR β 或 δ 鏈；其中所述TCR α 或 γ 鏈包含與選自SEQ ID NO. 3、15、27、39、51、63、75和129的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的CDR3，和/或其中所述TCR β 或 δ 鏈包含與選自SEQ ID NO. 9、21、33、45、57、69、81和135的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的CDR3。

【0030】 最優選地，在一些另外的實施方案中，其中本披露是指包含本文公開的TCR鏈的任何一個、兩個、三個或全部CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3區的抗原識別構建體（參見表1），此類抗原識別構建體可能為優

選，其包含本發明相應的CDR序列，其不超過三個、兩個、優選為僅一個修飾的氨基酸殘基。修飾的氨基酸殘基可能選自氨基酸插入、缺失或取代基。最為優先的情況是三個、兩個、優選為僅一個修飾的氨基酸殘基為相應CDR序列的第一個或最後一個氨基酸殘基。如果修飾是取代，則在一些實施方案中優選取代為保守的氨基酸取代。

【0031】 如果本發明的抗原識別構建體由至少兩個氨基酸鏈（如雙鏈TCR或其抗原結合片段）組成，則抗原識別構建體可能包含根據SEQ ID NO：3的第一個多肽鏈氨基酸序列和根據SEQ ID NO：9的第二個多肽鏈氨基酸序列；或根據SEQ ID NO：15的第一個多肽鏈氨基酸序列和根據SEQ ID NO：21的第二個多肽鏈氨基酸序列；或根據SEQ ID NO：27的第一個多肽鏈氨基酸序列和根據SEQ ID NO：33的第二個多肽鏈氨基酸序列；或根據SEQ ID NO：39的第一個多肽鏈氨基酸序列和根據SEQ ID NO：45的第二個多肽鏈氨基酸序列；或根據SEQ ID NO：51的第一個多肽鏈氨基酸序列和根據SEQ ID NO：57的第二個多肽鏈氨基酸序列；或根據SEQ ID NO：63的第一個多肽鏈氨基酸序列和根據SEQ ID NO：69的第二個多肽鏈氨基酸序列；或根據SEQ ID NO：75的第一個多肽鏈氨基酸序列和根據SEQ ID NO：81的第二個多肽鏈氨基酸序列；或根據SEQ ID NO：129的第一個多肽鏈氨基酸序列和根據SEQ ID NO：135的第二個多肽鏈氨基酸序列。上述任

一雙鏈 TCR 或其抗原結合片段均是本發明的優選 TCR。在一些實施方案中，本發明雙鏈 TCR 的 CDR3 可能突變。如上所述的 CDR3 序列突變優選包括取代、缺失、添加或插入不超過 3 個、優選為 2 個、最優選為不超過 1 個氨基酸殘基。在一些實施方案中，第一個多肽鏈可能是 TCR α 或 γ 鏈，第二個多肽鏈可能是 TCR β 或 δ 鏈。優選為 $\alpha\beta$ 或 $\gamma\delta$ TCR 的組合。

【0032】 在一些實施方案中，TCR 或其抗原結合片段由 TCR α 和 TCR β 鏈或 γ 和 δ 鏈組成。此類雙鏈 TCR 包括在每個鏈可變區內，並且各可變區包含一個 CDR1、一個 CDR2 或更優選為一個 CDR2bis 和一個 CDR3 序列。TCR 包含 SEQ ID NO：4 和 10；或 16 和 22；或 28 和 34；或 40 和 46；或 52 和 58；或 64 和 70；或 76 和 82；或 130 和 136 可變鏈氨基酸序列中所包含的 CDR1、CDR2、CDR2bis 和 CDR3 序列。

【0033】 本發明的一些實施方案涉及由 TCR α 和 TCR β 鏈組成的 TCR 或其片段，其中所述 TCR 包含與選自根據 SEQ ID NO：4 和 10；或 16 和 22；或 28 和 34；或 40 和 46；或 52 和 58；或 64 和 70；或 76 和 82；或 130 和 136 的 α 和 β 鏈的氨基酸序列具有至少 50%、60%、70%、80%、90%、90%、95%、98%、99% 或優選為 100% 序列同一性的可變區序列。

【0034】 在一個特別優選的實施方案中，本發明提供了由 TCR α 和 TCR β 鏈組成的改進 TCR，稱為

R 1 1 P 3 D 3 _ K E，其中所述 T C R 包含與選自根據 S E Q I D N O：1 3 2 和 1 3 8 的 α 和 β 鏈的氨基酸序列具有至少 5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 %、9 5 %、9 8 %、9 9 % 或優選為 1 0 0 % 序列同一性的可變區序列。與其母體受體（本文稱為 R 1 1 P 3 D 3）相比，該 T C R 在腫瘤細胞識別方面顯示出了令人驚訝的功能改善。

【0035】 本發明的 T C R 可以進一步包含源自任何合適物種的恒定區，如任何哺乳動物，例如：人、大鼠、猴、兔、驢或小鼠。在本發明的一項實施方案中，本發明的 T C R 進一步包含人恒定區。在一些優選實施方案中，本發明 T C R 的恒定區可例如透過引入異源序列、優選為小鼠序列來稍加修飾，這可能增加 T C R 的表達和穩定性。在一些優選實施方案中，本發明 T C R 的可變區可例如透過引入單點突變以優化 T C R 穩定性和 / 或增強 T C R 鏈配對而稍加修飾。

【0036】 本發明的一些實施方案涉及由 T C R α 和 T C R β 鏈組成的 T C R 或其片段，其中所述 T C R 包含與選自根據 S E Q I D N O：5 和 1 1；或 1 7 和 2 3；或 2 9 和 3 5；或 4 1 和 4 7；或 5 3 和 5 9；或 6 5 和 7 1；或 7 7 和 8 3；或 1 3 1 和 1 3 7 的 α 和 β 鏈的氨基酸序列具有至少 5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 %、9 0 %、9 5 %、9 8 %、9 9 % 或優選為 1 0 0 % 序列同一性的恒定區。

【0037】 本發明的 T C R α 或 γ 鏈還可能包含與選自 S E Q I D N O. 1、1 3、2 5、3 7、4 9、6 1、7 3 和 1 2 7 的

氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的CDR1；和/或與選自SEQ ID NO. 2、14、26、38、50、62、74和128的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的CDR2；和/或更優選為與選自SEQ ID NO. 196、197、198、199、200、201、202和204的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的CDR2bis。

【0038】 根據本發明，TCR β 或 γ 鏈還可能包含與選自SEQ ID NO. 7、19、31、43、55、67、79和133的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的CDR1；和/或與選自SEQ ID NO. 8、20、32、44、56、68、80和134的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的CDR2；和/或更優選為與選自SEQ ID NO. 8、20、32、44、56、68、80和134的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的CDR2bis。

【0039】 在一項進一步的實施方案中，抗原識別構建體可能包含TCR的結合片段，並且其中所述結合片段包含一個鏈CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3，其或可選自具有SEQ ID NO. 1、2、3、196；或7、8、9；或

13、14、15、197；或19、20、21；或25、26、27、198；或31、32、33；或37、38、39、199；或43、44、45；或49、50、51、200；或55、56、57；或61、62、63、201；或67、68、69；或73、74、75、202；或79、80、81；或127、128、129、204；或133、134、135的氨基酸序列的CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3序列。

【0040】 在本發明的進一步實施方案中，本文其他地方所述的抗原識別構建體是由至少一個TCR α 和一個TCR β 鏈序列組成的TCR或其片段，其中所述TCR α 鏈序列包含具有SEQ ID NO：1至3和196的氨基酸序列的CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3序列，所述TCR β 鏈序列包含具有SEQ ID NO：7至9的氨基酸序列的CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3序列；或其中所述TCR α 鏈序列包含具有SEQ ID NO：13至15和197的氨基酸序列的CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3序列，所述TCR β 鏈序列包含具有SEQ ID NO：19至21的氨基酸序列的CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3序列；或其中所述TCR α 鏈序列包含具有SEQ ID NO：25至27和198的氨基酸序列的CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3序列，所述TCR β 鏈序列包含具有SEQ ID NO：31至33的氨基酸序列的CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3序列；或其中所述TCR α 鏈序列包含具有SEQ ID NO：37至39和199的氨基酸序列的

CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3序列，所述TCR β 鏈序列包含具有SEQ ID NO：43至45的氨基酸序列的 CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3序列；或其中所述 TCR α 鏈序列包含具有SEQ ID NO：49至51和200的 氨基酸序列的CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3序列， 所述TCR β 鏈序列包含具有SEQ ID NO：55至57的氨 基酸序列的CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3序列； 或其中所述TCR α 鏈序列包含具有SEQ ID NO：61至 63和201的氨基酸序列的CDR1、CDR2、CDR2bis和 CDR3序列，所述TCR β 鏈序列包含具有SEQ ID NO： 67至69的氨基酸序列的CDR1、CDR2、CDR2bis和 CDR3序列；或其中所述TCR α 鏈序列包含具有SEQ ID NO：73至75和202的氨基酸序列的CDR1、CDR2、 CDR2bis和CDR3序列，所述TCR β 鏈序列包含具有 SEQ ID NO：79至81的氨基酸序列的CDR1、CDR2、 CDR2bis和CDR3序列；或其中所述TCR α 鏈序列包含 具有SEQ ID NO：127至129和204的氨基酸序列的 CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3序列，所述TCR β 鏈序列包含具有SEQ ID NO：133至135的氨基酸序列 的CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3序列。

【0041】 在本發明的進一步實施方案中，前文所述的抗 原識別構建體是由至少一個TCR α 和一個TCR β 鏈序列 組成的TCR或其片段，其中所述TCR α 鏈序列包含具有 SEQ ID No.4的氨基酸序列的可變區序列，並且其中所

述 T C R β 鏈序列包含具有 S E Q I D N o . 1 0 的氨基酸序列的可變區序列；或其中所述 T C R α 鏈序列包含具有 S E Q I D N o . 1 6 的氨基酸序列的可變區序列，並且其中所述 T C R β 鏈序列包含具有 S E Q I D N o . 2 2 的氨基酸序列的可變區序列；或其中所述 T C R α 鏈序列包含具有 S E Q I D N o . 2 8 的氨基酸序列的可變區序列，並且其中所述 T C R β 鏈序列包含具有 S E Q I D N o . 3 4 的氨基酸序列的可變區序列；或其中所述 T C R α 鏈序列包含具有 S E Q I D N o . 4 0 的氨基酸序列的可變區序列，並且其中所述 T C R β 鏈序列包含具有 S E Q I D N o . 4 6 的氨基酸序列的可變區序列；或其中所述 T C R α 鏈序列包含具有 S E Q I D N o . 5 2 的氨基酸序列的可變區序列，並且其中所述 T C R β 鏈序列包含具有 S E Q I D N o . 5 8 的氨基酸序列的可變區序列；或其中所述 T C R α 鏈序列包含具有 S E Q I D N o . 6 4 的氨基酸序列的可變區序列，並且其中所述 T C R β 鏈序列包含具有 S E Q I D N o . 7 0 的氨基酸序列的可變區序列；或其中所述 T C R α 鏈序列包含具有 S E Q I D N o . 7 6 的氨基酸序列的可變區序列，並且其中所述 T C R β 鏈序列包含具有 S E Q I D N o . 8 2 的氨基酸序列的可變區序列；或其中所述 T C R α 鏈序列包含具有 S E Q I D N o . 1 3 0 的氨基酸序列的可變區序列，並且其中所述 T C R β 鏈序列包含具有 S E Q I D N o . 1 3 6 的氨基酸序列的可變區序列。

【0042】 在本發明的進一步實施方案中，前文所述的抗原識別構建體是TCR或其片段，其還包含與選自ID NO. 5、11、17、23、29、35、41、47、53、59、65、71、77、83、131和137的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的TCR 恒定區；優選地，其中TCR由至少一個TCR α 和一個TCR β 鏈序列組成，其中TCR α 鏈序列包含與SEQ ID NO. 5、17、29、41、53、65、77和131的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的恒定區；並且其中TCR β 鏈序列包含與SEQ ID NO. 11、23、35、47、59、71、83和137的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的恒定區。

【0043】 此外，所披露的是前文所述的抗原識別構建體，其包含與SEQ ID No. 6的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第一個TCR鏈，以及與SEQ ID No. 12的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第二個TCR鏈。本發明還提出了 TCR，其包含與SEQ ID No. 18的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第一個TCR鏈，以及與SEQ ID No. 24的氨基酸序列具有至

少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第二個TCR鏈。在進一步的實施方案中，本發明提出的抗原識別構建體為TCR並且包含與SEQ ID No. 30的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第一個TCR鏈，以及與SEQ ID No. 36的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第二個TCR鏈。在進一步的實施方案中，本發明提出的抗原識別構建體為TCR並且包含與SEQ ID No. 42的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第一個TCR鏈，以及與SEQ ID No. 48的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第二個TCR鏈。在進一步的實施方案中，本發明提出的抗原識別構建體為TCR並且包含與SEQ ID No. 54的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第一個TCR鏈，以及與SEQ ID No. 60的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第二個TCR鏈。在進一步的實施方案中，本發明提出的抗原識別構建體為TCR並且包含與SEQ ID No. 66的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第一個

TCR 鏈，以及與 SEQ ID No. 72 的氨基酸序列具有至少 50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、98 %、99 % 或 100 % 序列同一性的第二個 TCR 鏈。在進一步的實施方案中，本發明提出的抗原識別構建體為 TCR 並且包含與 SEQ ID No. 78 的氨基酸序列具有至少 50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、98 %、99 % 或 100 % 序列同一性的第一個 TCR 鏈，以及與 SEQ ID No. 84 的氨基酸序列具有至少 50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、98 %、99 % 或 100 % 序列同一性的第二個 TCR 鏈。在進一步的實施方案中，本發明提出的抗原識別構建體為 TCR 並且包含與 SEQ ID No. 132 的氨基酸序列具有至少 50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、98 %、99 % 或 100 % 序列同一性的第一個 TCR 鏈，以及與 SEQ ID No. 138 的氨基酸序列具有至少 50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、98 %、99 % 或 100 % 序列同一性的第二個 TCR 鏈。

【0044】 本文所用的術語「鼠」或「人」在提及抗原識別構建體或 TCR 時，或本文所述的 TCR 的任何組分（例如，互補性決定區 (CDR)、可變區、恒定區， α 鏈和 / 或 β 鏈）是指源自小鼠或人未經排列的 TCR 基因座的 TCR（或其組分）。

【0045】 在本發明的一項實施方案中，提供了嵌合 TCR，其中所述 TCR 鏈包含來自多物種的序列。優選情

況為，本發明的TCR可包含 α 鏈，其包含 α 鏈的人可變區和例如鼠TCR α 鏈的鼠恒定區。

【0046】 在一項實施方案中，本發明的TCR是由根據上述實施方案的人可變區和人恒定區組成的人TCR。

【0047】 在一些實施方案中，抗原識別構建體被鼠源化或人源化。當將來自外來物種的氨基酸序列引入本發明的構建體時，使用這些術語。

【0048】 本發明的TCR可能為單鏈TCR (scTCR)。本發明的scTCR應在一個多肽鏈中包含全部或部分 α 鏈序列和全部或部分 β 鏈序列，優選為透過肽接頭連接。scTCR可包含第一TCR鏈（例如， α 鏈）的可變區的多肽和整個（全長）第二TCR鏈（例如， β 鏈）的多肽，反之亦然。此外，scTCR可以任選地包含一個或多個將兩個或多個多肽連接在一起的接頭。例如，接頭可以是肽，其將兩個單鏈連接在一起，如本文所述。還提供了本發明的scTCR，其與人細胞因子如IL-2、IL-7或IL-15融合。

【0049】 本發明的抗原識別構建體還可能以包含至少兩個scTCR分子的多聚複合體形式提供，其中所述scTCR分子各自與至少一種生物素部分或其他相互連接的分子/接頭融合，並且其中所述scTCR透過生物素-鏈黴親和素相互作用相互連接，以形成所述多聚體複合體。本領域已知的用於產生多聚體TCR的類似方法也是可能

的並且包括在本披露資料中。還提出了更高級的多聚體複合體，其包含本發明兩種以上的 s c T C R 。

【0050】 為了本發明的目的，T C R 是具有至少一個 T C R α 或 γ 和 / 或 T C R β 或 δ 可變結構域的部分。通常，它們包括 T C R α 可變結構域和 T C R β 可變結構域，或者 T C R γ 可變結構域和 T C R δ 可變結構域兩者。它們可能為 $\alpha \beta / \gamma \delta$ 異源二聚體，也可能為單鏈形式。為了用於過繼療法， $\alpha \beta$ 或 $\gamma \delta$ 異二聚體 T C R 可能例如被轉染為具有細胞質和跨膜結構域的全長鏈。如果需要，相應恒定結構域殘基之間可能存在引入的二硫鍵。

【0051】 在一項優選的實施方案中，抗原識別構建體為人 T C R 或其片段或衍生物。人 T C R 或其片段或衍生物是一種 T C R，其包含超過 50 % 的相應人 T C R 序列。優選情況為，只有少部分 T C R 序列為人工來源或源自其他物種。然而，眾所周知，例如，人源的嵌合 T C R 在恒定結構域含有鼠源序列是有利的。因此，特別優選的是根據本發明的 T C R，其在其恒定結構域的細胞外部分含有鼠序列。

【0052】 因此，又為優選的是本發明的抗原識別構建體能夠以人白細胞抗原 (H L A) 依賴性方式、優選以 H L A - A * 0 2 依賴性方式識別其抗原。在本發明的上下文中，術語「H L A 依賴性方式」系指抗原識別構建體僅在抗原肽由所述 H L A 提呈的情況下才與抗原結合。

【0053】 在一項實施方案中，根據本發明的抗原識別構建體優選為誘導免疫應答，優選為其中免疫應答的特徵在於干擾素(IFN) γ 水準增加。

【0054】 本發明還提出了包含本文所述的任何TCR（或其功能變體）的功能部分的多肽，例如，選自實施例部分和表1中所述R11P3D3、R16P1C10、R16P1E8、R17P1A9、R17P1D7、R17P1G3、R17P2B6和R11P3D3_KE中的任何一種TCR。本文所用的術語「多肽」包括寡肽，並且系指透過一個或多個肽鍵連接的氨基酸的單鏈。關於本發明的多肽，功能部分可以是包含TCR（或其功能變體）連續氨基酸的任何部分，其中部分條件是功能部分與TAA抗原特異性結合，優選為如表2中所公開，以及與肽A1至A9（SEQ ID NO：97和98-106）和肽T1至T9（SEQ ID NO：107-115）特異性結合。當使用與TCR（或其功能變體）相關時，術語「功能部分」系指本發明TCR（或其功能變體）的任何部分或片段，其中該部分或片段保留TCR（或其功能變體）的生物活性，其為母體TCR或其親代功能變體的一部分。功能部分包括，例如，保留與TAA抗原特異性結合的能力（以HLA依賴性方式）或以與母體TCR（或其功能變體）相似程度、相同程度或更高程度檢測、治療或預防癌症的TCR（或其功能變體）的那些部分。關於母體TCR（或其功能變體），功能部分可以包括，例如，約10%、25%、

30%、50%、68%、80%、90%、95%或更多母體TCR可變序列（或其功能變體）。

【0055】 功能部分可以在該部分的氨基或羧基末端或兩個末端包含額外的氨基酸，其中在母體TCR或其功能變體的氨基酸序列中未發現額外的氨基酸。理想的情況是，額外的氨基酸不干擾功能部分的生物學功能，例如，特異性結合TAA抗原；和/或具有檢測癌症、治療或預防癌症等能力。更理想的是，與母體TCR或其功能變體的生物學活性相比，額外的氨基酸增強了生物學活性。

【0056】 多肽可包含本發明TCR的 α 和 β 鏈的一個或兩個功能部分或其功能變體，例如包含本發明TCR的 α 和/或 β 鏈可變區的CDR1、CDR2、CDR2bis和（優選）CDR3之一或其功能變體的功能部分。在本發明的一項實施方案中，多肽可包含功能部分，其包含SEQ ID NO：3、9、15、21、27、33、39、45、51、57、63、69、75、81、129和135的氨基酸序列（本發明TCR可變區的CDR3）或其組合。在本發明的一項實施方案中，本發明的多肽可包括例如本發明TCR的可變區或其功能變體，其包含上述CDR區的組合。在這一點來說，多肽可包含SEQ ID NO：4、10、16、22、28、34、40、46、52、58、64、70、76、82、130和136中的任一個氨基酸序列（本發明TCR的 α 或 β 鏈的可變區）。

【0057】 在一些情況下，本發明的構建體可能包含一個或兩個多肽鏈，其包含根據SEQ ID NO：1至84和127

至 138 和 196 至 202 和 204 (CDR 序列, 恒定和可變區和全長序列) 中任一項的一個序列或其功能片段, 並且進一步包含其他氨基酸序列, 例如, 編碼免疫球蛋白或其部分的氨基酸序列, 則本發明的蛋白質可以是融合蛋白。就此而言, 本發明還提供了包含本文所述的至少一種本發明的多肽與至少一種其他多肽的融合蛋白。其他的多肽可以作為融合蛋白的單獨多肽存在, 或者可以作為與本文所述的本發明多肽之一框架 (串聯) 表達的多肽存在。其他多肽可包括任何肽或蛋白質分子或其部分, 包括但不限於免疫球蛋白、CD3、CD4、CD8、MHC 分子、CD1 分子 (例如, CD1a、CD1b、CD1c、CD1d 等)。

【0058】 融合蛋白可以包含本發明多肽的一個或多個拷貝和 / 或另一個多肽的一個或多個拷貝。例如, 融合蛋白可包含本發明多肽和 / 或另一多肽的 1、2、3、4、5 個或更多個拷貝。製備融合蛋白的合適方法是本領域已知的, 並且包括例如重組方法。在本發明的一些實施方案中, 本發明的 TCR (及其功能部分和功能變體)、多肽和蛋白質可以表達為單一蛋白, 其包含連接 α 鏈和 β 鏈和連接 γ 鏈和 δ 鏈的連接肽。就此而言, 本發明的 TCR (及其功能變體和功能部分)、多肽和蛋白質包含本發明 TCR 可變區的氨基酸序列, 並且可能進一步包含接頭肽。接頭肽可以有利地促進宿主細胞中重組 TCR (包括其功能部分和功能變體)、多肽和 / 或蛋白質的表達。接頭肽可包含任何合適的氨基酸序列。單鏈 TCR 構建體的接頭序列

是本領域公知的。此類單鏈構建體可進一步包含一個或兩個恒定結構域序列。在透過宿主細胞表達包括接頭肽的構建體後，接頭肽也可能被裂解，導致 α 和 β 鏈以及 γ 和 δ 鏈分離。

【0059】 如上所述，本發明 TCR 的結合功能可能在抗體框架中提供。例如，本發明 TCR 的 CDR 序列，可能包括額外的 3 個、2 個或 1 個 N 和 / 或 C 末端框架殘基，可以直接接枝到抗體可變重 / 輕鏈序列中。本文中使用了各種語法形式的術語「抗體」，系指免疫球蛋白分子和免疫球蛋白分子的免疫活性部分，即含有抗原結合位點或互補位的分子。此類分子也被稱為免疫球蛋白分子的「抗原結合片段」。本發明還提出了與本文所述的抗原特異性結合的抗體或其抗原結合部分。抗體可以是本領域已知的任何類型的免疫球蛋白。例如，抗體可以是任何同種型免疫球蛋白，例如 Ig A、Ig D、Ig E、Ig G、Ig M 等。抗體可以是單克隆或多克隆抗體。抗體可以是天然存在的抗體，例如從哺乳動物（例如，小鼠、兔、山羊、馬、雞、倉鼠、人等）中分離和 / 或純化的抗體。或者，抗體可以是基因工程化抗體，例如人源化抗體或嵌合抗體。抗體可以是單體或聚合體形式。

【0060】 術語「抗體」包括但不限於基因工程化或其他修飾形式的免疫球蛋白，例如胞內抗體、嵌合抗體、完全人抗體、人源化抗體（例如由「CDR 移植」產生）、抗體片段和異源偶聯抗體（例如雙特異性抗體、雙鏈抗體、

三鏈抗體、四鏈抗體等)。術語「抗體」包括半胱氨酸雙鏈抗體和微型抗體。因此，本文提供的關於「抗體」或「抗體樣構建體」的每個實施方案也被視為雙特異性抗體、雙鏈抗體、s c F v 片段、嵌合抗體受體(C A R)構建體，雙鏈抗體和/或微型抗體，除非另有明確表示。如本文所公開的，術語「抗體」包括免疫球蛋白家族的多肽或包含免疫球蛋白片段的多肽，所述多肽能夠非共價、可逆地並以特異性方式結合相應的抗原，優選為本發明的T A A。示例性抗體結構單元包括四聚體。在一些實施方案中，全長抗體可由兩對相同的多肽鏈組成，每對具有一個「輕」和一個「重」鏈(透過二硫鍵連接)。抗體結構和同種型是本領域技術人員所熟知的(例如，J a n e w a y ' s I m m u n o b i o l o g y , 9 t h e d i t i o n , 2 0 1 6 所述)。

【0061】公認的哺乳動物免疫球蛋白基因包括 κ 、 λ 、 α 、 γ 、 δ 、 ε 和 μ 恒定區基因，以及無數免疫球蛋白可變區基因(關於免疫球蛋白基因的更多資訊，參見國際免疫基因學資訊系統?，L e f r a n c M - P e t a l , N u c l e i c A c i d s R e s . 2 0 1 5 J a n ; 4 3 (D a t a b a s e i s s u e) : D 4 1 3 - 2 2 ; a n d <http://www.imgt.org/>)。對於全長鏈，輕鏈被分為 κ 或 λ 類。對於全長鏈，重鏈分為 γ 、 μ 、 α 、 δ 或 ε 類，其又分別定義免疫球蛋白類別為I g G、I g M、I g A、I g D和I g E。每個鏈的N末端限定了主要負責抗原識別的約100至110個或更多個氨基酸的可變區。術語可變輕鏈(V L)和可變重鏈(V H)分別指

輕鏈和重鏈的這些區域。用於本發明時，「抗體」包括抗體及其片段的所有變體。因此，在該概念的範圍內，為具有相同、基本上相同或相似結合特異性的全長抗體、嵌合抗體、人源化抗體、單鏈抗體(scFv)、Fab、Fab'和這些片段的多聚體形式(例如，F(ab')₂)。在一些實施方案中，抗體與本發明的肽TAA特異性結合。根據本發明的優選抗原識別構建體包括抗體重鏈，優選為其可變結構域，或其抗原結合片段和/或抗體輕鏈，優選為其可變結構域，或其抗原結合片段。類似地，二硫鍵穩定的可變區片段(dsFv)可以透過重組DNA技術製備，但本發明的抗體片段不限於這些示例性類型的抗體片段。此外，抗體或其抗原結合部分可以被修飾為包括可檢測的標記，例如放射性同位素、螢光團(例如，異硫氰酸螢光素(FITC)，藻紅蛋白(PE))、酶(例如，鹼性磷酸酶、辣根過氧化物酶)和元素顆粒(例如，金顆粒)。在某些情況下，與SEQ ID NO: 3、9、15、21、27、33、39、45、51、57、63、69、75、81、129和135中提供的CDR3序列相比，TCR CDR3序列可以略加修飾，但優選不超過3個氨基酸殘基，優選為僅兩個，最優選為僅一個氨基酸位置。優選地，抗體包含該CDR3，優選為該組合中所有的CDR1、CDR2 bis和CDR3區，如表1中本發明的TCR所示，在每種情況下與這些序列相比，獨立地可選地具有不多於三個或兩個、優選為一個氨基酸取代、插入和/或缺失基。

【0062】 製備抗體的合適方法是本領域已知的。例如，標準雜交瘤方法描述於例如，Kohler and Milstein, Eur. J. Immunol, 5, 511-519 (1976), Harlow and Lane (eds.), Antibodies: A Laboratory Manual, CSH Press (1988), and C.A. Janeway et al.(eds.), Immunobiology, 8 Ed., Garland Publishing, New York, NY (2011) 一文中。或者，其他方法，例如EBV雜交瘤方法（Haskard and Archer, J. Immunol. Methods, 74(2), 361-67 (1984), 和Roder et al, Methods Enzymol, 121, 140-67 (1986)）和噬菌體載體表達系統（參見例如，Huse et al., Science, 246, 1275-81 (1989)）都是本領域已知的。此外，在非人動物中產生抗體的方法描述於例如美國專利 5,545,806、5,569,825 和 5,714,352 以及美國專利申請公開號 2002/0197266 中。

【0063】 本發明的一些實施方案也涉及作為可溶性TCR的TCR或其功能片段和多肽。用於本文時，術語可溶性「T細胞受體」系指天然TCR的異二聚體截短變體，其包含TCR α 鏈和 β 鏈的細胞外部分，例如，透過二硫鍵連接，但是其缺乏天然蛋白質的跨膜和胞質結構域。術語可溶性「T細胞受體 α 鏈和可溶性T細胞受體 β 鏈序列」系指缺乏跨膜和胞質結構域的TCR α 鏈和 β 鏈序列。可溶性TCR α 鏈和 β 鏈的序列（氨基酸或核酸）可以與天

然TCR中的相應序列相同，或者與相應的天然TCR序列相比，可以包含變體可溶性TCR α 鏈和 β 鏈序列。本文所用的術語「可溶性T細胞受體」包括具有變體或非變體可溶性TCR α 鏈和 β 鏈序列的可溶性TCR。這些變異可以在可溶性TCR α 鏈和 β 鏈序列的可變區或恒定區中，並且可以包括但不限於氨基酸缺失、插入、取代突變以及不改變氨基酸序列的核酸序列改變。在任何情況下本發明的可溶性TCR 都保留其母體分子的結合功能。

【0064】 上述問題透過編碼本發明抗原識別構建體的核酸或任何上述蛋白質或多肽構建體得以進一步解決。核酸優選為(a)具有編碼根據本發明的抗原識別構建體的鏈；(b)具有與(a)中的鏈互補的鏈；或(c)具有在嚴格條件下與如(a)或(b)所述的分子雜交的鏈。嚴格條件是本領域技術人員已知的，具體來自Sambrook等人的「Molecular Cloning」一文。除此之外，核酸任選具有進一步的序列，其是表達對應於蛋白質的核酸序列所必需的，特別是用於在哺乳動物/人細胞中表達。使用的核酸可包含於適於允許在細胞中表達對應於該肽的核酸序列的載體中。然而，核酸也可用於轉化抗原呈遞細胞，其可能不限於經典的抗原呈遞細胞，例如樹突狀細胞，這樣，使得他們本身在其細胞表面上產生相應的蛋白質。

【0065】 在一些實施方案中，抗原識別構建體的多肽可以由核酸編碼並在體內或體外表達。因此，在一些實施方案中，提出了編碼抗原識別構建體的核酸。在一些實施方

案中，核酸編碼本發明抗原識別構建體的一個部分或單體（例如：本發明TCR的兩條鏈之一），和/或另一個核酸編碼本發明抗原識別構建體的另一部分或單體（例如：TCR的兩條鏈中的另一條）。在一些實施方案中，核酸編碼兩個或更多個抗原識別構建體多肽鏈，例如，至少2個TCR鏈。編碼多個抗原識別構建體鏈的核酸可以包括至少兩個鏈序列之間的核酸切割位元點，可以編碼兩個或更多個鏈序列之間的轉錄或翻譯起始位點，和/或可以編碼兩個或更多個抗原識別構建體鏈之間的蛋白水解靶位點。

【0066】 本文所用的「核酸」包括「多核苷酸」、「寡核苷酸」和「核酸分子」，通常是指可以為單鏈或雙鏈、合成或從自然資源中獲得（例如，分離和/或純化）的DNA或RNA聚合物，其可含有天然、非天然的或改變的核苷酸，並且可含有天然、非天然的或改變的核苷酸間連接子，例如氨基磷酸酯連接子或磷硫代磷酸酯連接子，而非未修飾寡核苷酸的核苷酸之間的磷酸二酯。

【0067】 優選地，本發明的核酸為重組核酸。本文所用的術語「重組」系指(i)透過將天然或合成核酸區段連接到可在活細胞中複製的核酸分子而構建在活細胞外部的分子，或(ii)從複製上述(i)中所述內容而產生的分子。為了本文的目的，複製可以是體外複製，也可以是體內複製。核酸可包含編碼本文所述的任何TCR、多肽或蛋白質或功能部分或其功能變體的任何核苷酸序列。

【0068】 此外，本發明提出了包含如上所述的本發明核酸的載體。理想情況是，載體為表達載體或重組表達載體。術語「重組表達載體」在本發明背景下系指允許在合適宿主細胞中表達 mRNA、蛋白質或多肽的核酸構建體。本發明的重組表達載體可以是任何合適的重組表達載體，並可用於轉化或轉染任何合適的宿主。合適的載體包括設計用於繁殖和擴增或用於表達或兩者兼有的載體，例如質粒和病毒。動物表達載體的實例包括 pEUK-C1、pMAM 和 pMAMneo。優選地，重組表達載體為病毒載體，例如，逆轉錄病毒載體。重組表達載體包括調節序列，例如轉錄和翻譯起始和終止密碼子，其特異於宿主細胞（例如，細菌、真菌、植物或動物）的類型，其中載體將被引入其中並且在其中可以進行本發明核酸的表達。此外，本發明的載體可能包括一個或多個標誌物基因，其允許選擇轉化或轉染的宿主。重組表達載體可包含與編碼本發明構建體的核苷酸序列或者與編碼本發明構建體的核苷酸序列互補或雜交的核苷酸序列在操作上可連接的天然或規範性啟動子。啟動子的選擇包括例如強、弱、誘導型、組織特異性和開發特異性啟動子。啟動子可以是非病毒啟動子，也可以是病毒啟動子。本發明的重組表達載體可以被設計用於暫態表達、穩定表達或兩者的表達。此外，重組表達載體可以用於組成型表達或誘導型表達。

【0069】 本發明還涉及包含根據本發明的抗原識別構建體的宿主細胞。具體地，本發明的宿主細胞包含如上所

述的核酸或載體。宿主細胞可以是真核細胞，例如植物、動物、真菌或藻類，也可以是原核細胞，例如細菌或原生動物。宿主細胞可以是培養細胞或原代細胞，即直接從生物體（例如人）分離。宿主細胞可以是貼壁細胞或懸浮細胞（即，在懸浮液中生長的細胞）。為了產生重組TCR、多肽或蛋白質的目的，宿主細胞優選為哺乳動物細胞。最優選地，宿主細胞為人細胞。雖然宿主細胞可以是任何細胞類型，可以來自任何類型的組織，可以是任何發育階段的細胞，但是宿主細胞優選為外周血白細胞(PBL)或外周血單核細胞(PBMC)。更優選地，宿主細胞為T細胞。T細胞可以是任何T細胞，諸如培養的T細胞，例如，原代T細胞或來自培養T細胞系的T細胞，例如Jurkat、SupT1等，或獲得自哺乳動物的T細胞，優選為來自人類患者的T細胞或T細胞前體。如果獲得自哺乳動物，T細胞可從許多來源獲得，包括但不限於血液、骨髓、淋巴結、胸腺或其他組織或液體。T細胞還可以是富集或純化的。優選地，T細胞為人T細胞。更優選地，T細胞是分離自人的T細胞。T細胞可以是任何類型的T細胞並且可以是任何發育階段的，包括但不限於CD4陽性和/或CD8陽性、CD4陽性輔助T細胞，例如，Th1和Th2細胞、CD8-陽性T細胞（例如，細胞毒性T細胞）、腫瘤浸潤細胞(TIL)、記憶T細胞、幼稚T細胞等。優選地，T細胞為CD8陽性T細胞或CD4陽性T細胞。

【0070】 優選地，本發明的宿主細胞為淋巴細胞，優選為T淋巴細胞，例如CD4陽性或CD8陽性T細胞。宿主細胞更優選為對表達TAA的腫瘤細胞特異性的腫瘤反應性T細胞。

【0071】 本發明的目的還透過製備TAA特異性抗原識別構建體或TAA特異性抗原識別構建體表達細胞系的方法來解決，包括

- a. 提出合適的宿主細胞，
- b. 提供一種基因構建體，其包含編碼根據本發明公開的抗原識別構建體的編碼序列，
- c. 將所述基因構建體引入所述合適的宿主細胞，和
- d. 由所述合適的宿主細胞表達所述基因構建體。

所述方法可能進一步包括在所述合適宿主細胞上進行細胞表面呈遞所述抗原識別構建體的步驟。

【0072】 在其他優選的實施方案中，所述基因構建體是包含與所述編碼序列可操作地連接的啟動子序列的表達構建體。優選地，所述抗原識別構建體來源於哺乳動物，優選來源於人。用於本發明方法的優選合適宿主細胞為哺乳動物細胞，諸如人細胞，特別是人T淋巴細胞。用於本發明的T細胞在上文中進行了詳細描述。

【0073】 本發明還包括實施方案，其中所述抗原識別構建體為修飾的TCR，其中所述修飾是加入功能結構域，諸如標記物或治療活性物質。此外，包括具有可選結構域的TCR，諸如可選膜錨定結構域而不是內源性跨膜區。

此外，還包括在 T C R 可變結構域或恒定結構域中具有點突變的 T C R，以改善 T C R 表達或穩定性和 / 或鏈配對。

【0074】理想情況是，用於將基因構建體引入所述合適宿主細胞的轉染系統為逆轉錄病毒載體系統。此類系統是本領域技術人員所熟知的。

【0075】本發明還包括在一項實施方案中，從細胞中分離和純化抗原識別構建體的另外的方法步驟，以及任選地在 T 細胞中重構經翻譯的抗原識別構建體片段。

【0076】本發明的另一方面提出了透過產生 T 細胞受體 (T C R) 的方法獲得的或可獲得的 T 細胞，其中 T 細胞受體 (T C R) 對於腫瘤細胞具有特異性並且具有如上所述的高親合力。此類 T 細胞取決於本發明方法中使用的宿主細胞，例如人或非人 T 細胞，優選為人 T C R。

【0077】本文中在多肽（例如：抗原識別構建體（其實例可以是抗體））背景下使用的術語「分離」是指從蛋白質或多肽或其他污染物純化的多肽，未經純化會干擾其治療、診斷、預防、研究或其他用途。根據本發明的抗原識別構建體可以是重組、合成或修飾（非天然）抗原結合構建體。本文中在多核酸或細胞背景下使用的術語「分離」是指從 D N A、R N A、蛋白或多肽或其他污染物（例如其他細胞）純化的核酸或細胞，未經純化會干擾其治療、診斷、預防、研究或其他用途，或者是指重組、合成或修飾（非天然）核酸。在此背景中，「重組」蛋白 / 多肽或

核酸是使用重組技術製備的。產生重組核酸和蛋白的方法和技術是本領域熟知的。

【0078】 本發明的另一方面涉及本文公開的用於藥物中的抗原識別構建體、核酸、載體、藥物組合物和/或宿主細胞。在一項優選實施方案中在藥物中的用途包括在診斷、預防和/或治療諸如惡性或良性腫瘤疾病等腫瘤疾病中的用途。腫瘤疾病為，例如，在所述腫瘤疾病的癌細胞或腫瘤細胞中以表達TAA為特徵的腫瘤疾病。

【0079】 關於根據本公開資料的抗原識別構建體和由其衍生的、與其相關的或編碼所述構建體的其他材料的上述醫療應用，待治療和/或診斷的疾病可以為任何增殖性疾病，優選為其特徵在於表達本發明的TAA或TAA表位序列，例如，所述疾病可以為任何癌症，包括以下癌症中任一種：急性淋巴細胞癌、急性骨髓性白血病、腺泡狀橫紋肌肉瘤、骨癌、腦癌、乳腺癌、肛門癌、肛管癌或肛門直腸癌、眼癌、肝內膽管癌、關節癌、頸癌、膽囊癌或胸膜癌、鼻癌、鼻腔癌或中耳癌、口腔癌、陰道癌、外陰癌、慢性淋巴細胞性白血病、慢性髓細胞癌、結腸癌、食管癌、宮頸癌、胃腸類癌、神經膠質瘤、霍奇金淋巴瘤、下嚥癌、腎癌、喉癌、肝癌、肺癌、惡性間皮瘤、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、鼻咽癌、非霍奇金淋巴瘤、口咽癌、卵巢癌、陰莖癌、胰腺癌、腹膜癌、網膜癌、腸系膜癌、咽癌、攝護腺癌、直腸癌、腎癌、皮膚癌、小腸癌、軟組織癌、胃癌、睪丸癌、甲狀腺癌、子宮癌、輸尿管癌和膀胱癌。優

選的癌症為宮頸癌、口咽癌、肛門癌、肛管癌、肛門直腸癌、陰道癌、外陰癌或陰莖癌。特別優選的癌症為TAA陽性癌症，優選包括卵巢癌、白血病或黑色素瘤。

【0080】 本發明的構建體、蛋白質、TCR抗體、多肽和核酸特別用於免疫治療，優選用於過繼性T細胞治療。本發明化合物的給藥可以，例如，涉及將本發明的T細胞輸注入所述患者體內。優選地，此類T細胞為患者的自體T細胞，並且用本發明的核酸或抗原識別構建體在體外轉導。

【0081】 本發明的抗原識別構建體、TCR、多肽、蛋白質（包括其功能變體）、核酸、重組表達載體、宿主細胞（包括其群體）和抗體（包括其抗原結合部分）以下統稱為「本發明的TCR材料」，可以配製成組合物，諸如藥物組合物。就此而言，本發明提出了一種藥物組合物，其包含本文所述的任意抗原識別構建體、TCR、多肽、蛋白質、功能部分、功能變體、核酸、表達載體、宿主細胞（包括其群體）和抗體（包括其抗原結合部分）以及藥用載體、賦形劑和/或穩定劑。含有任何本發明TCR材料的本發明藥物組合物可包含多於一種本發明的TCR材料，例如，多肽和核酸，或兩種或更多種不同的TCR（包括功能部分及其功能變體）。或者，藥物組合物可包含與另一種藥物活性劑或藥物組合的本發明TCR材料，諸如，化學治療劑，例如，天冬醯胺酶、白消安、卡鉑、順鉑、柔紅黴素、多柔比星、氟尿嘧啶、吉西他濱、羥基脲、

甲氨蝶呤、紫杉醇、利妥昔單抗、長春花城、長春新城等。優選地，載體為藥用載體。關於藥物組合物，載體可以是常規用於所考慮的本發明的特定TCR材料的任意載體。這些藥用載體是本領域技術人員所熟知的，並且是公眾容易獲得的。優選情況是，藥用載體是在使用條件下無有害副作用或毒性的一種載體。

【0082】 因此，本還提出了一種藥物組合物，其包含本文所述的本發明的任何產品和本發明的任何TCR材料，特別是任何蛋白質、核酸或宿主細胞。在一項優選的實施方案中，藥物組合物用於免疫治療，優選為繼代細胞治療。

【0083】 優選地，本發明的TCR材料透過注射施用，如，靜脈內施用。當本發明的TCR材料為表達本發明TCR（或其功能變體）的宿主細胞時，用於注射的細胞藥用載體可能包括任何等滲載體，例如，生理鹽水（水中含有約0.90% w/v的NaCl、水中含有約300 mOsm/L NaCl、或每升水中含有約9.0 g NaCl）、NORMOSOL R電解質溶液（Abbott, Chicago, IL）、PLASMA-LYTE A（Baxter, Deerfield, IL）、水中含約5%葡萄糖或林格氏乳酸鹽。在一項實施方案中，藥用載體用人血清白蛋白補充。

【0084】 為了本發明的目的，施用本發明TCR材料的數量或劑量（例如，當本發明TCR材料為一個或多個細胞時的細胞數量）可能在合理時間框架內在受試者或動物中足以影響治療或預防反應。例如，本發明TCR材料的

劑量應該自施用起約2個小時或更長時間（例如，12至24小時）或更多小時的期間內與癌症抗原結合或檢測、治療或預防癌症。在某些實施方案中，時間可能更長。劑量將由本發明特定TCR材料的療效和動物（例如，人）的狀況以及待治療動物（例如，人）的體重決定。

【0085】 預期本發明的藥物組合物、抗原識別構建體、TCR（包括其功能變體）、多肽、蛋白質、核酸、重組表達載體、宿主細胞或細胞群可用於癌症或TAA陽性癌前病變的治療或預防方法。本發明的TCR（及其功能變體）被認為可與本發明的TAA特異性結合，使得TCR（或本發明相關多肽或蛋白質及其功能變體）由細胞（如T細胞）表達或在細胞上表達時能夠介導針對表達本發明TAA的靶細胞的免疫應答，優選為經由MHC I或II在所述靶細胞的表面上提呈TAA肽。就此而言，本發明提出了哺乳動物中病症（特別是癌症）的治療或預防方法，包括向哺乳動物施用任何藥物組合物、抗原識別構建體，特別是TCR（及其功能變體）、多肽或本文所述的蛋白質、任何核酸或重組表達載體，其包含編碼本文所述的任何TCR（及其功能變體）、多肽、蛋白質的核苷酸序列或包含核酸或重組載體的任何宿主細胞或細胞群，該重組載體編碼本文所述的本發明的任何構建體（及其功能變體）、多肽或蛋白質，用量為有效治療或預防哺乳動物中病症的量，其中所述病症為癌症，如表達本發明TAA的癌症。

【0086】 可用于本發明的藥用載體或稀釋劑的實例包括諸如SPGA、碳水化合物（例如，山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、蔗糖、葡萄糖、葡聚糖）等穩定劑，諸如白蛋白或酪蛋白等蛋白質，諸如牛血清或脫脂牛奶和緩衝液（例如，磷酸鹽緩衝液）等含蛋白製劑。

【0087】 本文中所用的術語「治療」和「預防」以及源自這些術語的詞語並不一定意味著100%或完全治療或預防。相反，存在不同程度的治療或預防，而本領域普通技術人員認識到具有潛在的益處或治療效果。就此而言，本發明的方法可為哺乳動物的病症提供任何治療或預防水準的任意量。此外，本發明方法提出的治療或預防可包括待治療或預防病症（例如，癌症）的一種或多種病症或症狀的治療或預防。例如，治療或預防可以包括促進腫瘤消退。此外，為了本文之目的，「預防」可以包括推遲疾病或其症狀或病症的發作。

【0088】 本發明還涉及一種治療癌症的方法，其包括與至少一種化學治療劑和/或放射治療組合施用本說明書的TCR、核酸或宿主細胞。

【0089】 本發明的另一方面進一步涉及在（生物）樣本（例如從受試者或患者獲得的樣本）中檢測TAA蛋白或MHC與TAA蛋白（TAA的蛋白表位）的複合體的一種方法，包括使樣本與特異性結合所述TAA肽或TAA肽/MHC複合體的抗原識別構建體接觸，並檢測所述抗原識別構建體和所述TAA肽之間或與TAA肽/MHC複合體之

間的結合情況。在一些實施方案中，抗原識別構建體是根據本文所述發明的TCR或抗體或類似構建體，或優選為抗原識別構建體。在一些實施方案中，（生物）樣本為腫瘤或癌症樣本（如：本文別處所述的那些樣本中的一種），例如，包含腫瘤或癌細胞的樣本。

【0090】 還提出了一種在有需要的受試者中治療癌症的方法，包括：

- a) 從所述受試者中分離細胞；
- b) 用編碼本發明的抗原識別構建體的至少一種載體轉化細胞以產生轉化的細胞；
- c) 擴增轉化細胞以產生多個轉化細胞；和
- d) 將所述多個轉化細胞施用於所述受試者。

【0091】 還提出了一種在有需要的受試者中治療癌症的方法，包括：

- a) 從健康供體中分離細胞；
- b) 用編碼本發明的抗原識別構建體的一種載體轉化細胞以產生轉化的細胞；
- c) 擴增轉化細胞以產生多個轉化細胞；和
- d) 將所述多個轉化細胞施用於所述受試者。

【0092】 還提出了一種檢測生物樣本中癌症的方法，包括：

- a) 使生物樣本與本說明書的抗原識別構建體接觸；
- b) 檢測抗原識別構建體與生物樣本的結合情況。

【0093】 在一些實施方案中，檢測癌症的方法在體外、體內或原位進行。

【0094】 還提出了檢測哺乳動物中有無病症的方法。該方法包括(i)將包含哺乳動物一種或多種細胞的樣本接觸本發明的任何TCR（及其功能變體）、多肽、蛋白質、核酸、重組表達載體、宿主細胞、細胞群、抗體或其抗原結合部分或本文所述的藥物組合物，從而形成複合體，並包括檢測複合體，其中所述複合體的檢測提示哺乳動物中是否存在病症，其中所述病症為癌症，諸如表達TAA的惡性疾病。

【0095】 關於檢測哺乳動物疾病的本發明方法，細胞樣本可以是包含全細胞、其裂解物或全部細胞裂解物的一部分的樣本，例如核或細胞質級分、全蛋白質級分或核酸級分。

【0096】 為了本發明的檢測方法之目的，所述接觸可以在哺乳動物體外或體內進行。優選情況是，接觸在體外進行。

【0097】 此外，複合體的檢測可以透過本領域已知的任何方式進行。例如，本文所述的本發明抗原識別構建體（及其功能變體）、多肽、蛋白質、核酸、重組表達載體、宿主細胞、細胞群或抗體或TCR或其抗原結合部分可以用檢測到的標記（諸如，放射性同位素、螢光團（例如，異硫氰酸螢光素(FITC)、藻紅蛋白(PE)）、酶（例如，

鹼性磷酸酶、辣根過氧化物酶)和元素顆粒(例如,金顆粒)進行標記。

【0098】 為了本發明方法之目的,其中施用宿主細胞或細胞群,所述細胞可以是與哺乳動物同種異體或自體的細胞。優選情況是,細胞為哺乳動物自體細胞。

【0099】 關於本發明TCR材料的上述醫療用途,待治療和/或診斷的癌症可以為任何癌症,包括以下癌症中任一種:急性淋巴細胞癌、急性骨髓性白血病、腺泡狀橫紋肌肉瘤、骨癌、腦癌、乳腺癌、肛門癌、肛管癌或肛門直腸癌、眼癌、肝內膽管癌、關節癌、頸癌、膽囊癌或胸膜癌、鼻癌、鼻腔癌或中耳癌、口腔癌、陰道癌、外陰癌、慢性淋巴細胞性白血病、慢性髓細胞癌、結腸癌、食管癌、宮頸癌、胃腸類癌、神經膠質瘤、霍奇金淋巴瘤、下嚥癌、腎癌、喉癌、肝癌、肺癌、惡性間皮瘤、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、鼻咽癌、非霍奇金淋巴瘤、口咽癌、卵巢癌、陰莖癌、胰腺癌、腹膜癌、網膜癌、腸系膜癌、咽癌、攝護腺癌、直腸癌、腎癌、皮膚癌、小腸癌、軟組織癌、胃癌、睪丸癌、甲狀腺癌、子宮癌、輸尿管癌和膀胱癌。優選的癌症為宮頸癌、口咽癌、肛門癌、肛管癌、肛門直腸癌、陰道癌、外陰癌或陰莖癌。特別優選的癌症為TAA陽性癌症,例如:表達PRAME的癌症,如:卵巢癌、黑色素瘤或白血病。

【0100】 總體上,本發明提出了患有腫瘤或腫瘤疾病的受試者的治療方法,其包括施用本發明公開的抗原識別構

建體、核酸、載體、藥物組合物和/或宿主細胞。優選地，所述受試者為需要這種治療的受試者。優選實施方案中的受試者為患有TAA陽性的腫瘤或腫瘤疾病的哺乳動物受試者，優選為人類患者。

【0101】 鑒於本文的公開內容，將理解本發明還涉及以下項目：

第1項：一種抗原識別構建體，其包含至少一個互補決定區(CDR)3，其與選自NO.3、9、15、21、27、33、39、45、51、57、63、69、75、81、129和135的氨基酸序列至少具有50%的序列同一性。

第2項：根據第1項的抗原識別構建體，其中所述抗原識別構建體能夠特異性地和/或選擇性地與本發明抗原肽的TAA結合。

第3項：根據第1或2項所述的抗原識別構建體，其中所述抗原識別構建體為一種抗體或其衍生物或片段、或一種T細胞受體(TCR)或其衍生物或片段。

第4項：根據第1至3項中任一項所述的抗原識別構建體，其中所述抗原識別構建體與提呈TAA抗原肽的人白細胞抗原(HLA)結合，其中所述HLA任選為A2型。

第5項：根據第1至4項中任一項所述的抗原識別構建體，其中所述構建體特異性地和/或選擇性地結合具有選自SEQ ID NO：97至115、優選為SEQ ID NO：97的氨基酸序列的表位。

第6項：根據第1至5項中任一項所述的抗原識別構建體，其中所述構建體為 α/β -TCR，或其片段或衍生物，或所述構建體為 γ/δ -TCR，或其片段或衍生物。

第7項：根據第1至6項中任一項所述的抗原識別構建體，其特徵在於，所述構建體是人源並特異性地和/或選擇性地識別TAA抗原肽。

第8項：根據第1至7項中任一項所述的抗原識別構建體，其中所述抗原識別構建體能夠在受試者中誘導免疫應答，任選其中所述免疫應答的特徵在於干擾素(IFN) γ 水準增加。

第9項：根據第1至8項中任一項所述的抗原識別構建體，其包含TCR α 或 γ 鏈；和/或TCR β 或 δ 鏈；其中所述TCR α 或 γ 鏈包含與選自SEQ ID NO. 3、15、27、39、51、63、75和129的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的CDR3，和/或其中所述TCR β 或 δ 鏈包含與選自SEQ ID NO. 9、21、33、45、57、69、81和135的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的CDR3。

第10項：根據第9項中所述的抗原識別構建體，其中TCR α 或 γ 鏈進一步包含與選自SEQ ID NO. 1、13、25、37、49、61、73和127的氨基酸具有至少50%、60%、70%、80%、90%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的CDR1和/或與選自SEQ ID NO. 2、14、

26、38、50、62、74、128、196、197、198、199、200、201、202和204的氨基酸具有至少50%、60%、70%、80%、90%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的CDR2。

第11項：根據第9或10項中所述的抗原識別構建體，其中TCR β 或 γ 鏈進一步包含與選自SEQ ID NO. 7、19、31、43、55、67、79和133的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的CDR1和/或與選自SEQ ID NO. 8、20、32、44、56、68、80和134的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的CDR2。

第12項：根據第1至11項中任一項所述的抗原識別構建體，其包含與選自SEQ ID NO. 4、10、16、22、28、34、40、46、52、58、64、70、76、82、130和136的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的TCR可變鏈區。

第13項：根據第1至12項中任一項所述的抗原識別構建體，其中所述構建體被人源化、嵌合化和/或鼠源化。

第14項：根據第1至13項中任一項所述的抗原識別構建體，其包含TCR的結合片段，並且其中所述結合片段包含CDR1至CDR3，其或可選自具有SEQ ID NO. 1、2、3、196；或7、8、9；或13、14、15、197；或19、

20、21；或25、26、27、198；或31、32、33；或37、38、39、199；或43、44、45；或49、50、51、200；或55、56、57；或61、62、63、201；或67、68、69；或73、74、75、202；或79、80、81；或127、128、129、204；或133、134、135的氨基酸序列的CDR1至CDR3序列。

第15項：根據第1至14項中任一項所述的抗原識別構建體，其中所述構建體為由至少一個TCR α 和一個TCR β 鏈序列組成的TCR或其片段，其中所述TCR α 鏈序列包含具有SEQ ID NO：1至3和196的氨基酸序列的CDR1至CDR3序列，所述TCR β 鏈序列包含具有SEQ ID NO：7至9的氨基酸序列的CDR1至CDR3序列；或其中所述TCR α 鏈序列包含具有SEQ ID NO：13至15和197的氨基酸序列的CDR1至CDR3序列，所述TCR β 鏈序列包含具有SEQ ID NO：19至21的氨基酸序列的CDR1至CDR3序列；或其中所述TCR α 鏈序列包含具有SEQ ID NO：25至27和198的氨基酸序列的CDR1至CDR3序列，所述TCR β 鏈序列包含具有SEQ ID NO：31至33的氨基酸序列的CDR1至CDR3序列；或其中所述TCR α 鏈序列包含具有SEQ ID NO：37至39和199的氨基酸序列的CDR1至CDR3序列，所述TCR β 鏈序列包含具有SEQ ID NO：43至45的氨基酸序列的CDR1至CDR3序列；或其中所述TCR α 鏈序列包含具有SEQ ID NO：49至51和200的氨基酸序列的CDR1至CDR3

序列，所述TCR β 鏈序列包含具有SEQ ID NO：55至57的氨基酸序列的CDR1至CDR3序列；或其中所述TCR α 鏈序列包含具有SEQ ID NO：61至63和201的氨基酸序列的CDR1至CDR3序列，所述TCR β 鏈序列包含具有SEQ ID NO：67至69的氨基酸序列的CDR1至CDR3序列；或其中所述TCR α 鏈序列包含具有SEQ ID NO：73至75和202的氨基酸序列的CDR1至CDR3序列，所述TCR β 鏈序列包含具有SEQ ID NO：79至81的氨基酸序列的CDR1至CDR3序列；或其中所述TCR α 鏈序列包含具有SEQ ID NO：127至129和204的氨基酸序列的CDR1至CDR3序列，所述TCR β 鏈序列包含具有SEQ ID NO：133至135的氨基酸序列的CDR1至CDR3序列。

第16項：根據第1至15項中任一項所述的抗原識別構建體，其中所述構建體為由至少一個TCR α 和一個TCR β 鏈序列組成的TCR或其片段，其中所述TCR α 鏈序列包含具有SEQ ID No.4的氨基酸序列的可變區序列，並且其中所述TCR β 鏈序列包含具有SEQ ID No.10的氨基酸序列的可變區序列；或其中所述TCR α 鏈序列包含具有SEQ ID No.16的氨基酸序列的可變區序列，並且其中所述TCR β 鏈序列包含具有SEQ ID No.22的氨基酸序列的可變區序列；或其中所述TCR α 鏈序列包含具有SEQ ID No.28的氨基酸序列的可變區序列，並且其中所述TCR β 鏈序列包含具有SEQ ID No.34的氨

基酸序列的可變區序列；或其中所述TCR α 鏈序列包含具有SEQ ID No.40的氨基酸序列的可變區序列，並且其中所述TCR β 鏈序列包含具有SEQ ID No.46的氨基酸序列的可變區序列；或其中所述TCR α 鏈序列包含具有SEQ ID No.52的氨基酸序列的可變區序列，並且其中所述TCR β 鏈序列包含具有SEQ ID No.58的氨基酸序列的可變區序列；或其中所述TCR α 鏈序列包含具有SEQ ID No.64的氨基酸序列的可變區序列，並且其中所述TCR β 鏈序列包含具有SEQ ID No.70的氨基酸序列的可變區序列；或其中所述TCR α 鏈序列包含具有SEQ ID No.76的氨基酸序列的可變區序列，並且其中所述TCR β 鏈序列包含具有SEQ ID No.82的氨基酸序列的可變區序列；或其中所述TCR α 鏈序列包含具有SEQ ID No.130的氨基酸序列的可變區序列，並且其中所述TCR β 鏈序列包含具有SEQ ID No.136的氨基酸序列的可變區序列。

第17項：根據第1至16項中任一項所述的抗原識別構建體，其中所述構建體為TCR或其片段，其還包含與選自ID NO. 5、11、17、23、29、35、41、47、53、59、65、71、77、83、131和137的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80、90%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的TCR 恒定區；優選地，其中TCR由至少一個TCR α 和一個TCR β 鏈序列組成，其中TCR α 鏈序列包含與SEQ ID NO. 5、17、29、41、

53、65、77和131的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的恒定區；並且其中TCR β 鏈序列包含與SEQ ID NO. 11、23、35、47、59、71、83和137的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的恒定區。

第18項：根據第1至17項中任一項所述的抗原識別構建體，其包含與SEQ ID No. 6的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第一個TCR鏈，以及與SEQ ID No. 12的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第二個TCR鏈。

第19項：根據第1至17項中任一項所述的抗原識別構建體，其包含與SEQ ID No. 18的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第一個TCR鏈，以及與SEQ ID No. 24的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第二個TCR鏈。

第20a項：根據第1至17項中任一項所述的抗原識別構建體，其包含與SEQ ID No. 30的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第一個TCR鏈，以及與SEQ ID

No. 36 的氨基酸序列具有至少 50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、98 %、99 % 或 100 % 序列同一性的第二個 T C R 鏈。

第 20 b 項：根據第 1 至 17 項中任一項所述的抗原識別構建體，其包含與 SEQ ID No. 42 的氨基酸序列具有至少 50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、98 %、99 % 或 100 % 序列同一性的第一個 T C R 鏈，以及與 SEQ ID No. 48 的氨基酸序列具有至少 50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、98 %、99 % 或 100 % 序列同一性的第二個 T C R 鏈。

第 20 c 項：根據第 1 至 17 項中任一項所述的抗原識別構建體，其包含與 SEQ ID No. 54 的氨基酸序列具有至少 50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、98 %、99 % 或 100 % 序列同一性的第一個 T C R 鏈，以及與 SEQ ID No. 60 的氨基酸序列具有至少 50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、98 %、99 % 或 100 % 序列同一性的第二個 T C R 鏈。

第 20 d 項：根據第 1 至 17 項中任一項所述的抗原識別構建體，其包含與 SEQ ID No. 66 的氨基酸序列具有至少 50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、98 %、99 % 或 100 % 序列同一性的第一個 T C R 鏈，以及與 SEQ ID No. 72 的氨基酸序列具有至少 50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、98 %、99 % 或 100 % 序列同一性的第二個 T C R 鏈。

第20e項：根據第1至17項中任一項所述的抗原識別構建體，其包含與SEQ ID No. 78的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第一個TCR鏈，以及與SEQ ID No. 84的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第二個TCR鏈。

第20f項：根據第1至17項中任一項所述的抗原識別構建體，其包含與SEQ ID No. 132的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第一個TCR鏈，以及與SEQ ID No. 138的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第二個TCR鏈。

第21項：一種核酸，其編碼根據第20f項中任一項的抗原識別構建體。

第22項：一種載體，其包含根據第21項所述的核酸。

第23項：一種宿主細胞，其包含根據第1至20項中任一項所述的抗原識別構建體或根據第21項所述的核酸或根據第22項所述的載體。

第24項：根據第23項所述的宿主細胞，其中所述細胞為淋巴細胞，優選為T淋巴細胞或T淋巴細胞祖細胞，更優選為CD4或CD8陽性T細胞。

第25項：一種藥物組合物，其包含根據第1至20f項中任一項所述的抗原識別構建體，或根據第21項所述的核酸，或根據第22項所述的載體，或根據第23或24項所述的宿主細胞，以及藥用載體、穩定劑和/或賦形劑。

第26項：根據第1至20f項中任一項所述的抗原識別構建體，或根據第21項所述的核酸，或根據第22項所述的載體，或根據第23或24項所述的宿主細胞，或根據第25項用於藥物的藥物組合物。

第27項：抗原識別構建體或核酸或載體或宿主細胞或藥物組合物根據第26項所述的用途，在診斷、預防和/或治療增殖性疾病的用途，其中所述疾病包括惡性或良性腫瘤疾病。

第28項：抗原識別構建體或核酸或載體或宿主細胞或藥物組合物根據第27項所述的用途，其中所述腫瘤疾病的特徵在於TAA在腫瘤疾病的腫瘤細胞中表達。

第29項：抗原識別構建體或核酸或載體或宿主細胞或藥物組合物根據第26至28項中任一項所述的用途，其中所述在藥物中的用途是在免疫治療中的用途，任選地包含過繼細胞轉移，其中所述免疫治療包括過繼自體或異源T細胞治療。

第30項：一種製備表達細胞系的TAA特異性抗原識別構建體的方法，包括

a. 提出合適的宿主細胞，

- b. 提出一種遺傳構建體，其包含編碼根據第 1 至 20 f 項中任一項所述的抗原識別構建體的編碼序列，
- c. 引入所述合適的宿主細胞、所述遺傳構建體，
- d. 由所述合適的宿主細胞表達所述基因構建體。

第 31 項：根據第 30 項所述的方法，還包括所述抗原識別構建體的細胞表面提呈。

第 32 項：根據第 30 或 31 項所述的方法，其中所述遺傳構建體是包含與所述編碼序列可操作地連接的啟動子序列的表達構建體。

第 33 項：根據第 30 至 32 項中任一項所述的方法，其中所述抗原識別構建體為哺乳動物來源，優選為人來源。

第 34 項：根據第 30 至 33 項中任一項所述的方法，其中所述合適的宿主細胞為哺乳動物細胞，其任選地選自人細胞或人 T 淋巴細胞。

第 35 項：根據第 30 至 34 項中任一項所述的方法，其中所述抗原識別構建體為修飾的 TCR，其中所述修飾包括添加包含標記的功能結構域或包含膜錨定結構域的可選結構域。

第 36 項：根據第 35 項所述的方法，其中所述抗原識別構建體為 α / β TCR、 γ / δ TCR 或單鏈 TCR (scTCR)。

第 37 項：根據第 30 至 36 項中任一項所述的方法，其中所述遺傳構建體透過逆轉錄病毒轉染被導入所述合適的宿主細胞。

第38項：根據第30至37項中任一項所述的方法，進一步包括從合適的宿主細胞分離和純化所述抗原識別構建體，或在T細胞中重構所述抗原識別構建體。

【圖式簡單說明】

【0102】 在以下實施例中將對本發明進一步進行說明，參照隨附圖表和序列，但是不僅限於此。為了本發明之目的，所有參考文獻均以完整引用的形式併入本文。在圖和序列中：

【0103】 圖1： 在用與載有PRAME-004肽(SEQ ID NO:97)或SEQ ID NO:97 (SEQ ID NO:98-115) 1-9位置(X1-X9)處的各種PRAME-004丙氨酸-或蘇氨酸-取代變體或對照肽NYESO1-001 (SEQ ID NO:126)的T2靶細胞進行共同培養後，用TCR R11P3D3 (表1)的 α 和 β 鏈RNA電穿孔的CD8+T細胞的IFN γ 釋放。用源自兩個不同健康供體的CD8+T細胞獲得IFN γ 釋放數據。RNA電穿孔的CD8+T細胞單獨或與未載入靶細胞共孵育作為對照。針對丙氨酸取代(A1a_TCR A-0017和A1a_IFN-041)和蘇氨酸取代變體(Thr_TCR A-0036)分析了幾種不同的供體。

【0104】 圖2： 在用與載有PRAME-004肽(SEQ ID NO:97)或SEQ ID NO:97 (SEQ ID NO:98-115) 1-9位置(X1-X9)處的各種PRAME-004丙氨酸-或蘇氨酸-取代變體或對照肽NYESO1-001 (SEQ ID NO:

126)的T2靶細胞進行共同培養後，用TCR R16P1C10 (表1)的 α 和 β 鏈RNA電穿孔的CD8+T細胞的IFN γ 釋放。用源自兩個不同健康供體的CD8+T細胞獲得IFN γ 釋放數據。RNA電穿孔的CD8+T細胞單獨或與未載入靶細胞共孵育作為對照。針對丙氨酸取代 (Ala_TCRA-0017和Ala_IFN-041)和蘇氨酸取代變體 (Thr_TCRA-0036)分析了幾種不同的供體。

【0105】 圖3： 在用與載有PRAME-004肽 (SEQ ID NO:97)或SEQ ID NO:97 (SEQ ID NO:98-115) 1-9位置 (X1-X9)處的各種PRAME-004丙氨酸-或蘇氨酸-取代變體或對照肽NYESO1-001 (SEQ ID NO:126)的T2靶細胞進行共同培養後，用TCR R16P1E8 (表1)的 α 和 β 鏈RNA電穿孔的CD8+T細胞的IFN γ 釋放。用源自兩個不同健康供體的CD8+T細胞獲得IFN γ 釋放數據。RNA電穿孔的CD8+T細胞單獨或與未載入靶細胞共孵育作為對照。針對丙氨酸取代 (Ala_TCRA-0017和Ala_IFN-041)和蘇氨酸取代變體 (Thr_TCRA-0036)分析了幾種不同的供體。

【0106】 圖4： 在用與載有PRAME-004肽 (SEQ ID NO:97)或SEQ ID NO:97 (SEQ ID NO:98-106) 1-9位置 (X1-X9)處的各種PRAME-004丙氨酸取代變體或對照肽NYESO1-001 (SEQ ID NO:126)的T2靶細胞進行共同培養後，用TCR R17P1A9 (表1)的 α 和 β 鏈RNA電穿孔的CD8+T細胞的IFN γ 釋放。用源自

兩個不同健康供體的CD8+T細胞獲得IFN γ 釋放數據。RNA電穿孔的CD8+T細胞單獨或與未載入靶細胞共孵育作為對照。針對丙氨酸取代變體（Ala_IFN-040和Ala_IFN-041）分析了不同的供體。

【0107】 圖5：在用與載有PRAME-004肽（SEQ ID NO：97）或SEQ ID NO：97（SEQ ID NO：98-115）1-9位置（X1-X9）處的各種PRAME-004丙氨酸-或蘇氨酸-取代變體或對照肽NYESO1-001（SEQ ID NO：126）的T2靶細胞進行共同培養後，用TCR R17P1D7（表1）的 α 和 β 鏈RNA電穿孔的CD8+T細胞的IFN γ 釋放。用源自兩個不同健康供體的CD8+T細胞獲得IFN γ 釋放數據。RNA電穿孔的CD8+T細胞單獨或與未載入靶細胞共孵育作為對照。針對丙氨酸取代（Ala_TCRA-0017和Ala_IFN-041）和蘇氨酸取代變體（Thr_TCRA-0036）分析了不同的供體。

【0108】 圖6：在用與載有PRAME-004肽（SEQ ID NO：97）或SEQ ID NO：97（SEQ ID NO：98-115）1-9位置（X1-X9）處的各種PRAME-004丙氨酸-或蘇氨酸-取代變體或對照肽NYESO1-001（SEQ ID NO：126）的T2靶細胞進行共同培養後，用TCR R17P1G3（表1）的 α 和 β 鏈RNA電穿孔的CD8+T細胞的IFN γ 釋放。用源自兩個不同健康供體的CD8+T細胞獲得IFN γ 釋放數據。RNA電穿孔的CD8+T細胞單獨或與未載入靶細胞共孵育作為對照。針對丙氨酸取代

(Ala _ T C R A - 0 0 1 7 和 Ala _ I F N - 0 4 1) 和蘇氨酸取代變體 (Thr _ T C R A - 0 0 3 6) 分析了不同的供體。

【0109】 圖7： 在用與載有 P R A M E - 0 0 4 肽 (S E Q I D N O : 9 7) 或 S E Q I D N O : 9 7 (S E Q I D N O : 9 8 - 1 1 5) 1 - 9 位置 (X 1 - X 9) 處的各種 P R A M E - 0 0 4 丙氨酸 - 或蘇氨酸 - 取代變體或對照肽 N Y E S O 1 - 0 0 1 (S E Q I D N O : 1 2 6) 的 T 2 靶細胞進行共同培養後，用 T C R R 1 7 P 2 B 6 (表 1) 的 α 和 β 鏈 R N A 電穿孔的 C D 8 + T 細胞的 I F N γ 釋放。用源自兩個不同健康供體的 C D 8 + T 細胞獲得 I F N γ 釋放數據。R N A 電穿孔的 C D 8 + T 細胞單獨或與未載入靶細胞共孵育作為對照。針對丙氨酸取代 (Ala _ T C R A - 0 0 1 7 和 Ala _ I F N - 0 4 1) 和蘇氨酸取代變體 (Thr _ T C R A - 0 0 3 6) 分析了不同的供體。

【0110】 圖8： 在用與載有 P R A M E - 0 0 4 肽 (S E Q I D N O : 9 7) 或相似但不相關肽 T M E D 9 - 0 0 1 (S E Q I D N O : 1 1 6) 、 C A T - 0 0 1 (S E Q I D N O : 1 1 7) 、 D D X 6 0 L - 0 0 1 (S E Q I D N O : 1 1 8) 、 L R R C 7 0 - 0 0 1 (S E Q I D N O : 1 1 9) 、 P T P L B - 0 0 1 (S E Q I D N O : 1 2 0) 、 H D A C 5 - 0 0 1 (S E Q I D N O : 1 2 1) 、 V P S 1 3 B - 0 0 2 (S E Q I D N O : 1 2 2) 、 Z N F 3 1 8 - 0 0 1 (S E Q I D N O : 1 2 3) 、 C C D C 5 1 - 0 0 1 (S E Q I D N O : 1 2 4) 或 I F I T 1 - 0 0 1 (S E Q I D N O : 1 2 5) 或對照肽 N Y E S O 1 - 0 0 1 (S E Q I D N O : 1 2 6) 的 T 2 靶細胞進行共同培養後，用 T C R R 1 1 P 3 D 3 (表 1) 的 α 和 β 鏈 R N A

電穿孔的CD8+T細胞的IFN γ 釋放。用源自兩個不同健康供體的CD8+T細胞獲得IFN γ 釋放數據。RNA電穿孔的CD8+T細胞單獨或與未載入靶細胞共孵育作為對照。分析了不同的供體IFN-040和IFN-041。

【0111】 圖9： 在用與載有PRAME-004肽(SEQ ID NO：97)或相似但不相關肽TMED9-001(SEQ ID NO：116)、CAT-001(SEQ ID NO：117)、DDX60L-001(SEQ ID NO：118)、LRRC70-001(SEQ ID NO：119)、PTPLB-001(SEQ ID NO：120)、HDAC5-001(SEQ ID NO：121)、VPS13B-002(SEQ ID NO：122)、ZNF318-001(SEQ ID NO：123)、CCDC51-001(SEQ ID NO：124)或IFIT1-001(SEQ ID NO：125)或對照肽NYESO1-001(SEQ ID NO：126)的T2靶細胞進行共同培養後，用TCR R16P1C10(表1)的 α 和 β 鏈RNA電穿孔的CD8+T細胞的IFN γ 釋放。用源自兩個不同健康供體的CD8+T細胞獲得IFN γ 釋放數據。RNA電穿孔的CD8+T細胞單獨或與未載入靶細胞共孵育作為對照。分析了不同的供體IFN-046和IFN-041。

【0112】 圖10： 在用與載有PRAME-004肽(SEQ ID NO：97)或相似但不相關肽TMED9-001(SEQ ID NO：116)、CAT-001(SEQ ID NO：117)、DDX60L-001(SEQ ID NO：118)、LRRC70-001(SEQ ID NO：119)、PTPLB-001(SEQ ID NO：

120)、HDAC5-001 (SEQ ID NO : 121)、VPS13B-002 (SEQ ID NO : 122)、ZNF318-001 (SEQ ID NO : 123)、CCDC51-001 (SEQ ID NO : 124) 或 IFIT1-001 (SEQ ID NO : 125) 或對照肽 NYESO1-001 (SEQ ID NO : 126) 的 T2 靶細胞進行共同培養後，用 TCR R16P1E8 (表 1) 的 α 和 β 鏈 RNA 電穿孔的 CD8+T 細胞的 IFN γ 釋放。用源自兩個不同健康供體的 CD8+T 細胞獲得 IFN γ 釋放數據。RNA 電穿孔的 CD8+T 細胞單獨或與未載入靶細胞共孵育作為對照。分析了不同的供體 IFN-040 和 IFN-041。

【0113】 圖 11：在用與載有 PRAME-004 肽 (SEQ ID NO : 97) 或相似但不相關肽 TMED9-001 (SEQ ID NO : 116)、CAT-001 (SEQ ID NO : 117)、DDX60L-001 (SEQ ID NO : 118)、LRRC70-001 (SEQ ID NO : 119)、PTPLB-001 (SEQ ID NO : 120)、HDAC5-001 (SEQ ID NO : 121)、VPS13B-002 (SEQ ID NO : 122)、ZNF318-001 (SEQ ID NO : 123)、CCDC51-001 (SEQ ID NO : 124) 或 IFIT1-001 (SEQ ID NO : 125) 或對照肽 NYESO1-001 (SEQ ID NO : 126) 的 T2 靶細胞進行共同培養後，用 TCR R17P1A9 (表 1) 的 α 和 β 鏈 RNA 電穿孔的 CD8+T 細胞的 IFN γ 釋放。用源自兩個不同健康供體的 CD8+T 細胞獲得 IFN γ 釋放數據。RNA 電穿孔

的CD8+T細胞單獨或與未載入靶細胞共孵育作為對照。分析了不同的供體IFN-040和IFN-041。

【0114】 圖12：在用與載有PRAME-004肽(SEQ ID NO：97)或相似但不相關肽TMED9-001 (SEQ ID NO：116)、CAT-001 (SEQ ID NO：117)、DDX60L-001 (SEQ ID NO：118)、LRRC70-001 (SEQ ID NO：119)、PTPLB-001 (SEQ ID NO：120)、HDAC5-001 (SEQ ID NO：121)、VPS13B-002 (SEQ ID NO：122)、ZNF318-001 (SEQ ID NO：123)、CCDC51-001 (SEQ ID NO：124)或IFIT1-001 (SEQ ID NO：125)或對照肽NYESO1-001 (SEQ ID NO：126)的T2靶細胞進行共同培養後，用TCR R17P1D7 (表1)的 α 和 β 鏈RNA電穿孔的CD8+T細胞的IFN γ 釋放。用源自兩個不同健康供體的CD8+T細胞獲得IFN γ 釋放數據。RNA電穿孔的CD8+T細胞單獨或與未載入靶細胞共孵育作為對照。分析了不同的供體IFN-040和IFN-041。

【0115】 圖13：在用與載有PRAME-004肽(SEQ ID NO：97)或相似但不相關肽TMED9-001 (SEQ ID NO：116)、CAT-001 (SEQ ID NO：117)、DDX60L-001 (SEQ ID NO：118)、LRRC70-001 (SEQ ID NO：119)、PTPLB-001 (SEQ ID NO：120)、HDAC5-001 (SEQ ID NO：121)、VPS13B-002 (SEQ ID NO：122)、ZNF318-001

(SEQ ID NO : 123)、CCDC51-001 (SEQ ID NO : 124) 或 IFIT1-001 (SEQ ID NO : 125) 或對照肽 NYESO1-001 (SEQ ID NO : 126) 的 T2 靶細胞進行共同培養後，用 TCR R17P1G3 (表 1) 的 α 和 β 鏈 RNA 電穿孔的 CD8+T 細胞的 IFN γ 釋放。用源自兩個不同健康供體的 CD8+T 細胞獲得 IFN γ 釋放數據。RNA 電穿孔的 CD8+T 細胞單獨或與未載入靶細胞共孵育作為對照。分析了不同的供體 IFN-046 和 IFN-041。

【0116】 圖 14：在用與載有 PRAME-004 肽 (SEQ ID NO : 97) 或相似但不相關肽 TMED9-001 (SEQ ID NO : 116)、CAT-001 (SEQ ID NO : 117)、DDX60L-001 (SEQ ID NO : 118)、LRRC70-001 (SEQ ID NO : 119)、PTPLB-001 (SEQ ID NO : 120)、HDAC5-001 (SEQ ID NO : 121)、VPS13B-002 (SEQ ID NO : 122)、ZNF318-001 (SEQ ID NO : 123)、CCDC51-001 (SEQ ID NO : 124) 或 IFIT1-001 (SEQ ID NO : 125) 或對照肽 NYESO1-001 (SEQ ID NO : 126) 的 T2 靶細胞進行共同培養後，用 TCR R17P2B6 (表 1) 的 α 和 β 鏈 RNA 電穿孔的 CD8+T 細胞的 IFN γ 釋放。用源自兩個不同健康供體的 CD8+T 細胞獲得 IFN γ 釋放數據。RNA 電穿孔的 CD8+T 細胞單獨或與未載入靶細胞共孵育作為對照。分析了不同的供體 IFN-040 和 IFN-041。

【0117】 圖15：在用與載有PRAME-004肽(SEQ ID NO：97)的T2靶細胞在10 μM至10 pM不同肽負載濃度中進行共同培養後，用TCR R11P3D3的α和β鏈RNA電穿孔的CD8+T細胞的IFNγ釋放(表1)。用源自兩個不同健康供體的CD8+T細胞獲得IFNγ釋放數據。分析了不同的供體TCRA-0003和TCRA-0017。

【0118】 圖16：在用與載有PRAME-004肽(SEQ ID NO：97)的T2靶細胞在10 μM至10 pM不同肽負載濃度中進行共同培養後，用TCR R16P1C10的α和β鏈RNA電穿孔的CD8+T細胞的IFNγ釋放(表1)。用源自兩個不同健康供體的CD8+T細胞獲得IFNγ釋放數據。分析了不同的供體TCRA-0003和TCRA-0017。

【0119】 圖17：在用與載有PRAME-004肽(SEQ ID NO：97)的T2靶細胞在10 μM至10 pM不同肽負載濃度中進行共同培養後，用TCR R16P1E8的α和β鏈RNA電穿孔的CD8+T細胞的IFNγ釋放(表1)。用源自兩個不同健康供體的CD8+T細胞獲得IFNγ釋放數據。分析了不同的供體TCRA-0003和TCRA-0017。

【0120】 圖18：在用與載有PRAME-004肽(SEQ ID NO：97)的T2靶細胞在10 μM至10 pM不同肽負載濃度中進行共同培養後，用TCR R17P1D7的α和β鏈RNA電穿孔的CD8+T細胞的IFNγ釋放(表1)。用源自兩個不同健康供體的CD8+T細胞獲得IFNγ釋放數據。分析了不同的供體TCRA-0003和TCRA-0017。

【0121】 圖19：在用與載有PRAME-004肽(SEQ ID NO：97)的T2靶細胞在10 μM至10 pM不同肽負載濃度中進行共同培養後，用TCR R17P1G3的α和β鏈RNA電穿孔的CD8+T細胞的IFN γ 釋放(表1)。用源自兩個不同健康供體的CD8+T細胞獲得IFN γ 釋放數據。分析了不同的供體TCRA-0003和TCRA-0017。

【0122】 圖20：在用與載有PRAME-004肽(SEQ ID NO：97)的T2靶細胞在10 μM至10 pM不同肽負載濃度中進行共同培養後，用TCR R17P2B6的α和β鏈RNA電穿孔的CD8+T細胞的IFN γ 釋放(表1)。用源自兩個不同健康供體的CD8+T細胞獲得IFN γ 釋放數據。分析了不同的供體TCRA-0003和TCRA-0017。

【0123】 圖21：分別對TCR R16P1C10的α和β鏈RNA電穿孔的CD8+T細胞進行HLA-A*02/PRAME-004四聚體或HLA-A*02/NYESO1-001四聚體染色(表1)。與HLA-A*02/NYESO1-001複合體特異性結合的1G4TCR(SEQ ID：85-96)的RNA電穿孔的CD8+T細胞和模擬電穿孔CD8+T細胞作為對照。

【0124】 圖22：在用載有100 nM PRAME-004肽(SEQ ID NO：97)或類似(與3、5、6和7位置的PRAME-004相同)但不相關肽ACPL-001(SEQ ID NO：139)、HSPB3-001(SEQ ID NO：140)、UNC7-001(SEQ ID NO：141)、SCYL2-001(SEQ

ID NO : 142) 、 RPS2P8-001 (SEQ ID NO : 143) 、 PCNXL3-003 (SEQ ID NO : 144) 、 AQP6-001 (SEQ ID NO : 145) 、 PCNX-001 (SEQ ID NO : 146) 、 AQP6-002 (SEQ ID NO : 147) 、 TRGV10-001 (SEQ ID NO : 148) 、 NECAP1-001 (SEQ ID NO : 149) 或 FBXW2-001 (SEQ ID NO : 150) 或 對 照 肽 NYESO1-001 (SEQ ID NO : 126) 的 T2 靶細胞進行共同培養後，用 TCR R11P3D3 (表 1) 慢病毒轉導的 CD8+T 細胞 (D103805 和 D191451) 或未轉導細胞 (D103805 NT 和 D191451 NT) 的 IFN γ 釋放。用源自兩個不同健康供體 D103805 和 D191451 的 CD8+T 細胞獲得 IFN γ 釋放數據。

【0125】 圖 23：在用與載有 100 nM PRAME-004 肽 (SEQ ID NO : 97) 或類似 (與 3、5、6 和 7 位置的 PRAME-004 相同) 但不相關肽 (SEQ ID NO : 151-195) 或對照肽 NYESO1-001 (SEQ ID NO : 126) 的 T2 靶細胞進行共同培養後，用 TCR R11P3D3 (表 1) 慢病毒轉導的 CD8+T 細胞的 IFN γ 釋放。用源自兩個不同健康供體 TCRA-0087 和 TCRA-0088 的 CD8+T 細胞獲得 IFN γ 釋放數據。

【0126】 圖 24：在用不同的原代細胞 (HCASMC (冠狀動脈平滑肌細胞))、HTSMC (氣管平滑肌細胞)、HRCEpC (腎皮質上皮細胞)、HCM (心肌細胞)、HCMEC (心臟微血管內皮細胞)、HSAEpC (小氣道

上皮細胞)、HCF(心臟成纖維細胞))和iPSC衍生細胞類型(HN(神經元)、iHCM(心肌細胞)、HH(肝細胞)、HA(星形細胞))進行共同培養後,用TCRR11P3D3(表1)慢病毒轉導的CD8+T細胞(D103805和D191451)或未轉導細胞(D103805NT和D191451NT)的IFN γ 釋放。腫瘤細胞系UACC-257(PRAME-004高)、Hs695T(PRAME-004中)、U266B1(PRAME-004極低)和MCF-7(無PRAME-004)提呈每種細胞的不同量PRAME-004。僅用T細胞作為對照。用源自兩個不同健康供體D103805和D191451的CD8+T細胞獲得IFN γ 釋放數據。

【0127】 圖25：在用不同的原代細胞(NHEK(表皮角質形成細胞)、HBEpC(支氣管上皮細胞)、HDMEC(真皮微血管內皮細胞)、HCAEC(冠狀動脈內皮細胞)、HAoEC(主動脈內皮細胞)、HPASMC(肺動脈平滑肌細胞)、HAoSMC(主動脈平滑肌細胞)、HPF(肺成纖維細胞)、SkMC(骨骼肌細胞)、HOB(成骨細胞)、HCH(軟骨細胞)、HWP(白色前脂肪細胞)、hMSC-BM(間充質幹細胞)、NHDF(真皮成纖維細胞)進行共同培養後,用TCRR11P3D3(表1)慢病毒轉導的CD8+T細胞的IFN γ 釋放。腫瘤細胞系UACC-257(PRAME-004高)、Hs695T(PRAME-004中)、U266B1(PRAME-004極低)

和 MCF-7 (無 PRAME-004) 提呈每種細胞的不同拷貝 PRAME-004。僅用 T 細胞作為對照。用源自兩個不同健康供體 TCRA-0084 和 TCRA-0085 的 CD8+T 細胞獲得 IFN γ 釋放數據。

【0128】 圖 26：在用載有 100 nM PRAME-004 肽 (SEQ ID NO : 97) 或類似 (與 3、5、6 和 7 位置的 PRAME-004 相同) 但不相關肽 ACPL-001 (SEQ ID NO : 139)、HSPB3-001 (SEQ ID NO : 140)、UNC7-001 (SEQ ID NO : 141)、SCYL2-001 (SEQ ID NO : 142)、RPS2P8-001 (SEQ ID NO : 143)、PCNXL3-003 (SEQ ID NO : 144)、AQP6-001 (SEQ ID NO : 145)、PCNX-001 (SEQ ID NO : 146)、AQP6-002 (SEQ ID NO : 147)、TRGV10-001 (SEQ ID NO : 148)、NECAP1-001 (SEQ ID NO : 149) 或 FBXW2-001 (SEQ ID NO : 150) 或對照肽 NYESO1-001 (SEQ ID NO : 126) 的 T2 靶細胞進行共同培養後，用增強 TCR R11P3D3_KE (表 1) 慢病毒轉導的 CD8+T 細胞 (D103805 和 D191451) 或未轉導細胞 (D103805 NT 和 D191451 NT) 的 IFN γ 釋放。用源自兩個不同健康供體 D103805 和 D191451 的 CD8+T 細胞獲得 IFN γ 釋放數據。

【0129】 圖 27：在用與載有 100 nM PRAME-004 肽 (SEQ ID NO : 97) 或類似 (與 3、5、6 和 7 位置的 PRAME-004 相同) 但不相關肽 (SEQ ID NO :

151-195) 或對照肽 NYESO1-001 (SEQ ID NO : 126) 的 T2 靶細胞進行共同培養後，用增強 TCR R11P3D3_KE (表1) 慢病毒轉導的 CD8+T 細胞的 IFN γ 釋放。用源自兩個不同健康供體 TCRA-0087 和 TCRA-0088 的 CD8+T 細胞獲得 IFN γ 釋放數據。

【0130】 圖28： 在用不同的原代細胞(HCASM C(冠狀動脈平滑肌細胞))、HTSM C(氣管平滑肌細胞)、HRCEp C(腎皮質上皮細胞)、HCM(心肌細胞)、HCME C(心臟微血管內皮細胞)、HSAEp C(小氣道上皮細胞)、HCF(心臟成纖維細胞))和 iPSC 衍生細胞類型(HN(神經元)、iHCM(心肌細胞)、HH(肝細胞)、HA(星形細胞))進行共同培養後，用增強 TCR R11P3D3_KE (表1) 慢病毒轉導的 CD8+T 細胞(D103805 和 D191451)或未轉導細胞(D103805 NT 和 D191451 NT) 的 IFN γ 釋放。腫瘤細胞系 UACC-257 (PRAME-004 高)、Hs695T (PRAME-004 中)、U266B1 (PRAME-004 極低) 和 MCF-7 (無 PRAME-004) 提呈每種細胞的不同量 PRAME-004。僅用 T 細胞作為對照。用源自兩個不同健康供體 D103805 和 D191451 的 CD8+T 細胞獲得 IFN γ 釋放數據。

【0131】 圖29： 在用不同的原代細胞(NHEK(表皮角質形成細胞)、HBEp C(支氣管上皮細胞)、HDME C(真皮微血管內皮細胞)、HCAEC(冠狀動脈內皮細

胞)、H A o E C (主動脈內皮細胞)、H P A S M C (肺動脈平滑肌細胞)、H A o S M C (主動脈平滑肌細胞)、H P F (肺成纖維細胞)、S k M C (骨骼肌細胞)、H O B (成骨細胞)、H C H (軟骨細胞)、H W P (白色前脂肪細胞)、h M S C - B M (間充質幹細胞)、N H D F (真皮成纖維細胞)進行共同培養後,用增強TCR R 1 1 P 3 D 3 _ K E (表1)慢病毒轉導的C D 8 + T細胞的IFN γ 釋放。腫瘤細胞系U A C C - 2 5 7 (P R A M E - 0 0 4 高)、H s 6 9 5 T (P R A M E - 0 0 4 中)、U 2 6 6 B 1 (P R A M E - 0 0 4 極低)和M C F - 7 (無P R A M E - 0 0 4)提呈每種細胞的不同拷貝P R A M E - 0 0 4。僅用T細胞作為對照。用源自兩個不同健康供體T C R A - 0 0 8 4 和 T C R A - 0 0 8 5 的 C D 8 + T 細胞獲得IFN γ 釋放數據。

【0132】圖30：在用每種細胞提呈不同量P R A M E - 0 0 4的腫瘤細胞系U A C C - 2 5 7 (P R A M E - 0 0 4 高)、H s 6 9 5 T (P R A M E - 0 0 4 中)、U 2 6 6 B 1 (P R A M E - 0 0 4 極低)和M C F - 7 (無P R A M E - 0 0 4)進行共同培養後,用TCR R 1 1 P 3 D 3或增強TCR R 1 1 P 3 D 3 _ K E (表1)慢病毒轉導的C D 8 + T細胞或未轉導細胞的IFN γ 釋放。僅用T細胞作為對照。兩種TCR的IFN γ 釋放與P R A M E - 0 0 4提呈相關,且與R 1 1 P 3 D 3相比,R 1 1 P 3 D 3 _ K E誘導更高的應答。

【0133】圖31：在用與載有SEQ ID NO : 97 (SEQ ID NO : 98 - 106) 1 - 9位置(A1 - A9)處的各種

P R A M E - 0 0 4 丙氨酸取代變體的 T 2 靶細胞進行共同培養後，用增強 T C R T C R R 1 1 P 3 D 3 _ K E （表 1）細胞慢病毒轉導的 C D 8 + T 細胞的 I F N γ 釋放。用源自三個不同健康供體的 C D 8 + T 細胞獲得 I F N γ 釋放數據。

【 0 1 3 4 】 圖 3 2： 效力測定，評估表達 T C R R 1 1 P 3 D 3 或增強 T C R R 1 1 P 3 D 3 _ K E 的慢病毒轉導 T 細胞針對 P R A M E - 0 0 4 + 腫瘤細胞的細胞溶解活性。針對 A - 3 7 5 （ P R A M E - 0 0 4 低）或 U 2 O S （ P R A M E - 0 0 4 中）腫瘤細胞測得的 R 1 1 P 3 D 3 和 R 1 1 P 3 D 3 _ K E 轉導的和未轉導（ N T ） T 細胞的細胞毒性應答。測定在基於 7 2 小時螢光顯微鏡檢查的細胞毒性測定中進行。結果顯示隨著時間推移腫瘤生長呈倍數增加。

【 0 1 3 5 】 表 1：本發明的 T C R 序列

SE Q ID NO :	TCR	鏈	區域	序列
1	R11P 3D3	α	CDR 1	SSNFYA
2	R11P 3D3	α	CDR 2	MTL
3	R11P 3D3	α	CDR 3	CALYNNNDMRF
4	R11P 3D3	α	可變 結構 域	MEKNPLAAPLLILWFHLDCVSSILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCS FPSSNFYALHWYRWETAKSPEALFVMTLNGDEKKKGRISATLNTK EGYSYLYIKGSQPEDSATYLCALYNNNDMRFGAGTRLTVKP
5	R11P 3D3	α	恒定 結構 域	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKVAGFNLLMTLRL WSS

6	R11P 3D3	α	全長	MEKNPLAAPLLILWFHLDCVSSILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCS FPSSNFYALHWYRWETAKSPEALFVMTLNGDEKKKGRISATLNTK EGYSYLYIKGSQPEDSATYLCALYNNNDMRFGAGTRLTVKPNIQN PDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVL DMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCD VKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
7	R11P 3D3	β	CDR 1	SGHNS
8	R11P 3D3	β	CDR 2	FNNNVP
9	R11P 3D3	β	CDR 3	CASSPGSTDTQYF
10	R11P 3D3	β	可變 結構 域	MDSWTFCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPI SGHNSLFWYRQTMMRGLELLIYFNNNPIDDSGMPEDRFSAKMP NASFSTLKIQPSEPRDSAVYFCASSPGSTDTQYFGPGTRLTVL
11	R11P 3D3	β	恒定 結構 域	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSW WVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN PRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMMAMVKRKDSR G
12	R11P 3D3	β	全長	MDSWTFCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPI SGHNSLFWYRQTMMRGLELLIYFNNNPIDDSGMPEDRFSAKMP NASFSTLKIQPSEPRDSAVYFCASSPGSTDTQYFGPGTRLTVLEDLK NVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNG KEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNH FRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESY QQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMMAMVKRKDSRG
13	R16P 1C10	α	CDR 1	DRGSQS
14	R16P 1C10	α	CDR 2	IY
15	R16P 1C10	α	CDR 3	CAAVISNFGNEKLTF
16	R16P 1C10	α	可變 結構 域	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCT YSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKAS QYVSLLRDSQPSDSATYLCAAVISNFGNEKLTFGTGTRLTIIP
17	R16P 1C10	α	恒定 結構 域	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRL

				WSS
18	R16P 1C10	α	全長	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCT YSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKAS QYVSLLRDSQPSDSATYLCAAVISNFGNEKLTFGTGTRLTIIPNIQN PDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVL DMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCD VKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
19	R16P 1C10	β	CDR 1	SGHRS
20	R16P 1C10	β	CDR 2	YFSETQ
21	R16P 1C10	β	CDR 3	CASSPW DSPNEQYF
22	R16P 1C10	β	可變 結構 域	MGSRLLCWVLLCLLGAGPVKAGVTQTPRYLIKTRGQQVTLSCSPI SGHRVSVWYQQTPGQGLQFLFEYFSETQRNKG NFPGRFSGRQFSN SRSEMNVSTLELGDSALYLCASSPW DSPNEQYFGPGTRLTVT
23	R16P 1C10	β	恒定 結構 域	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSW WVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQN PRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDSR G
24	R16P 1C10	β	全長	MGSRLLCWVLLCLLGAGPVKAGVTQTPRYLIKTRGQQVTLSCSPI SGHRVSVWYQQTPGQGLQFLFEYFSETQRNKG NFPGRFSGRQFSN SRSEMNVSTLELGDSALYLCASSPW DSPNEQYFGPGTRLTVTEDL KNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWVWN GKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNH FR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSES YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDSRG
25	R16P 1E8	α	CDR 1	NSAFQY
26	R16P 1E8	α	CDR 2	TY
27	R16P 1E8	α	CDR 3	CAMSEAAGNKLTF
28	R16P 1E8	α	可變 結構 域	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQDPGPLSVPEGAIVSLN CTYSNSAFQYFMWYRQYSRKGPPELLMYTYSSGNKEDGRFTAQVD KSSKYISLFIRDSQPSDSATYLCAMSEAAGNKLTFGGGTRVLVKP

29	R16P 1E8	α	恒定 結構 域	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRL WSS
30	R16P 1E8	α	全長	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQDPGPLSVPEGAIIVSLN CTYSNSAFQYFMWYRQYSRKGPPELLMYTYSSGNKEDGRFTAQVD KSSKYISLFIRDSQPSDSATYLCAMSEAAGNKLTFGGGTRVLVKPN IQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDK TVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLW SS
31	R16P 1E8	β	CDR 1	SGHAT
32	R16P 1E8	β	CDR 2	FQNNGV
33	R16P 1E8	β	CDR 3	CASSYTNQGEAFF
34	R16P 1E8	β	可變 結構 域	MGTRLLCWAALCCLLGAELTEAGVAQSPRYKIIIEKRQSVAFWCNPI SGHATLYWYQQILGQGPKLLIQFQNNGVVDDSQLPKDRFSAERLK GVDSTLKIQPAKLEDSAVYLCASSYTNQGEAFFGQGTRLTVV
35	R16P 1E8	β	恒定 結構 域	EDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWW VNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPR NHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTS VSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVKKRDF
36	R16P 1E8	β	全長	MGTRLLCWAALCCLLGAELTEAGVAQSPRYKIIIEKRQSVAFWCNPI SGHATLYWYQQILGQGPKLLIQFQNNGVVDDSQLPKDRFSAERLK GVDSTLKIQPAKLEDSAVYLCASSYTNQGEAFFGQGTRLTVVEDL NKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVN GKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNH FRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVS YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVKKRDF
37	R17P 1A9	α	CDR 1	DRGSQS
38	R17P 1A9	α	CDR 2	IY
39	R17P 1A9	α	CDR 3	CAVLNQAGTALIF
40	R17P 1A9	α	可變 結構	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCT YSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMSIYSNGDKEDGRFTAQLNKAS QYVSLLRDSQPSDSATYLCAVLNQAGTALIFGKGTTLSVSS

			域	
41	R17P 1A9	α	恒定 結構 域	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRL WSS
42	R17P 1A9	α	全長	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCT YSDRGQSFFWYRQYSGKSPELIMSIYSNGDKEDGRFTAQLNKAS QYVSLLRDSQPSDSATYLC AVLNQAGTALIFGKGTTLSVSSNIQNP DPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVL DMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCD VKLVEKSFETDTNLFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
43	R17P 1A9	β	CDR 1	SGDLS
44	R17P 1A9	β	CDR 2	YYNGEE
45	R17P 1A9	β	CDR 3	CASSAETGPWLGNEQFF
46	R17P 1A9	β	可變 結構 域	MGFRLLCCVAFCLLGAGPVD SGVTQTPKHLITATGQRVTLRCS PRSGDLSVYWYQQSLDQGLQFLIQYYNGEERAKGNILERFSAQQFPD LHSELNLSSLELGDSALYFCASSAETGPWLGNEQFFGPGTRLTVL
47	R17P 1A9	β	恒定 結構 域	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSW WVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDSR G
48	R17P 1A9	β	全長	MGFRLLCCVAFCLLGAGPVD SGVTQTPKHLITATGQRVTLRCS PRSGDLSVYWYQQSLDQGLQFLIQYYNGEERAKGNILERFSAQQFPD LHSELNLSSLELGDSALYFCASSAETGPWLGNEQFFGPGTRLTVLE DLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWW VNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP R NHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTS ESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDSRG
49	R17P 1D7	α	CDR 1	TSEDYY
50	R17P 1D7	α	CDR 2	QEAY
51	R17P 1D7	α	CDR 3	CAYRWAQGGSEKLVF

52	R17P 1D7	α	可變 結構 域	MACPGFLWALVISTCLEFSMAQTVTQSQPEMSVQEAETVTL SCTY DTSESDYYLFWYKQPPSRQMILVIRQEAYKQQNATENRFSVNFQK AAKSFSCLKISDSQLGDAAMYFCAYRWAQGGSEKLVFGKGTKLTV NP
53	R17P 1D7	α	恒定 結構 域	YIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRL WSS
54	R17P 1D7	α	全長	MACPGFLWALVISTCLEFSMAQTVTQSQPEMSVQEAETVTL SCTY DTSESDYYLFWYKQPPSRQMILVIRQEAYKQQNATENRFSVNFQK AAKSFSCLKISDSQLGDAAMYFCAYRWAQGGSEKLVFGKGTKLTV NPYIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYI TDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFP SPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTL RLWSS
55	R17P 1D7	β	CDR 1	MGHDK
56	R17P 1D7	β	CDR 2	SYGVNS
57	R17P 1D7	β	CDR 3	CATELWSSGGTGELFF
58	R17P 1D7	β	可變 結構 域	MTIRLLCYMGFYFLGAGLMEADYQTPRYLVIGTGKKITLECSQTM GHDKMYWYQQDPGMELHLIHYSYGVNSTEKGDLSSSESTVSRIRTE HFPLTLESARPSHTSQYLCATELWSSGGTGELFFGEGSRLTVL
59	R17P 1D7	β	恒定 結構 域	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSW WVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQN PRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDSR G
60	R17P 1D7	β	全長	MTIRLLCYMGFYFLGAGLMEADYQTPRYLVIGTGKKITLECSQTM GHDKMYWYQQDPGMELHLIHYSYGVNSTEKGDLSSSESTVSRIRTE HFPLTLESARPSHTSQYLCATELWSSGGTGELFFGEGSRLTVLEDL KNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVN GKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNH FRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSES YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDSRG
61	R17P 1G3	α	CDR 1	DRGSQS
62	R17P 1G3	α	CDR 2	IY

63	R17P 1G3	α	CDR 3	CAVGPSGTYKYIF
64	R17P 1G3	α	可變 結構 域	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCT YSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMSIYSNGDKEDGRFTAQLNKAS QYVSLLRDSQPSDSATYLCAVGPSGTYKYIFGTGTRLKVLA
65	R17P 1G3	α	恒定 結構 域	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRL WSS
66	R17P 1G3	α	全長	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCT YSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMSIYSNGDKEDGRFTAQLNKAS QYVSLLRDSQPSDSATYLCAVGPSGTYKYIFGTGTRLKVLANIQN PDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVL DMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCD VKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS
67	R17P 1G3	β	CDR 1	MNHEY
68	R17P 1G3	β	CDR 2	SMNVEV
69	R17P 1G3	β	CDR 3	CASSPGGSGNEQFF
70	R17P 1G3	β	可變 結構 域	MGPQLLGYVVLCLLGAGPLEAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQN MNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKVS RK EKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASSPGGSGNEQFFGPGTRLTVL
71	R17P 1G3	β	恒定 結構 域	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSW WVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQN PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDSR G
72	R17P 1G3	β	全長	MGPQLLGYVVLCLLGAGPLEAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQN MNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKVS RK EKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASSPGGSGNEQFFGPGTRLTVLEDL KNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWVWN GKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNH FRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSES YQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDSRG
73	R17P 2B6	α	CDR 1	DRGSQS
74	R17P	α	CDR	IY

	2B6		2	
75	R17P 2B6	α	CDR 3	CAVVSGGGADGLTF
76	R17P 2B6	α	可變 結構 域	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCT YSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKAS QYVSLLRDSQPSDSATYLCVVSGGGADGLTFGKGTHLIQIP
77	R17P 2B6	α	恒定 結構 域	YIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLSVIGFRILLKVAGFNLLMTLRL WSS
78	R17P 2B6	α	全長	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCT YSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKAS QYVSLLRDSQPSDSATYLCVVSGGGADGLTFGKGTHLIQIPYIQ KPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKT VLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS CDVKLVEKSFETDTNLFQNLSVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWS S
79	R17P 2B6	β	CDR 1	PRHDT
80	R17P 2B6	β	CDR 2	FYEKMQ
81	R17P 2B6	β	CDR 3	CASSLGRGGQPQHF
82	R17P 2B6	β	可變 結構 域	MLSPDLPDSAWNTRLLCHVMLCCLLGAVSVAAGVIQSPRHLIKEKR ETATLKCYPPIRHDTVYWYQQGPGQDPQFLISFYEKMQSDKGSIPD RFSAQQFSDYHSELNMSSLELGDSALYFCASSLGRGGQPQHFGDG TRLSIL
83	R17P 2B6	β	恒定 結構 域	EDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWW VNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPR NHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTS VSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDF
84	R17P 2B6	β	全長	MLSPDLPDSAWNTRLLCHVMLCCLLGAVSVAAGVIQSPRHLIKEKR ETATLKCYPPIRHDTVYWYQQGPGQDPQFLISFYEKMQSDKGSIPD RFSAQQFSDYHSELNMSSLELGDSALYFCASSLGRGGQPQHFGDG TRLSILEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHV ELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRA DCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKR KDF
85	1G4	α	CDR	DSAIYN

			1	
86	1G4	α	CDR 2	IQS
87	1G4	α	CDR 3	CAVRPTSGGSYIPTF
88	1G4	α	可變結構域	METLLGLLILWLQLQWVSSKQEVQTQIPAALSVPEGENLVLNCSFTD SAIYNLQWFRQDPGKGLTSLLLIQSSQREQTSGRNLNASLDKSSGRS TLYIAASQPGDSATYLC AVRPTSGGSYIPTFGRGRTSLIVHP
89	1G4	α	恒定結構域	YIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SSCDVKLV EKS FETDTNLNFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRL WSS
90	1G4	α	全長	METLLGLLILWLQLQWVSSKQEVQTQIPAALSVPEGENLVLNCSFTD SAIYNLQWFRQDPGKGLTSLLLIQSSQREQTSGRNLNASLDKSSGRS TLYIAASQPGDSATYLC AVRPTSGGSYIPTFGRGRTSLIVHPYIQNP DP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLD MRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDV KLVEKS FETDTNLNFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS
91	1G4	β	CDR 1	MNHEY
92	1G4	β	CDR 2	SVGAGI
93	1G4	β	CDR 3	CASSYVGNTGELFF
94	1G4	β	可變結構域	MSIGLLCCAALSLLWAGPVNAGVTQTPKFQVLKTGQSMTLQCAQ DMNHEYMSWYRQDPGMGLRLIHYSVGAGITDQGEVPNGYNVSR STTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCASSYVGNTGELFFGEGSRLTVL
95	1G4	β	恒定結構域	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSW WVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQN PRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDSR G
96	1G4	β	全長	MSIGLLCCAALSLLWAGPVNAGVTQTPKFQVLKTGQSMTLQCAQ DMNHEYMSWYRQDPGMGLRLIHYSVGAGITDQGEVPNGYNVSR STTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCASSYVGNTGELFFGEGSRLTVLED LKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWV NGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRN HFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSE SYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDSRG

127	R11P 3D3_ KE	α	CDR 1	SSNFYA
128	R11P 3D3_ KE	α	CDR 2	MTL
129	R11P 3D3_ KE	α	CDR 3	CALYNNNDMRF
130	R11P 3D3_ KE	α	可變 結構 域	MEKNPLAAPLLILWFHLDCVSSILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCS FPSSNFYALHWYRKETAKSPEALFVMTLNGDEKKKGRISATLNTK EGYSYLYIKGSQPEDSATYLCALYNNNDMRFGAGTRLTVKP
131	R11P 3D3_ KE	α	恒定 結構 域	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRL WSS
132	R11P 3D3_ KE	α	全長	MEKNPLAAPLLILWFHLDCVSSILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCS FPSSNFYALHWYRKETAKSPEALFVMTLNGDEKKKGRISATLNTK EGYSYLYIKGSQPEDSATYLCALYNNNDMRFGAGTRLTVKPNIQN PDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVL DMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCD VKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
133	R11P 3D3_ KE	β	CDR 1	SGHNS
134	R11P 3D3_ KE	β	CDR 2	FNNNVP
135	R11P 3D3_ KE	β	CDR 3	CASSPGSTDTQYF
136	R11P 3D3_ KE	β	可變 結構 域	MDSWTFCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPI SGHNSLFWYRETMMRGLELLIYFNNNVPIDDSGMPEDRFSAKMPN ASFSTLKIQPSEPRDSAVYFCASSPGSTDTQYFGPGTRLTVL
137	R11P 3D3_ KE	β	恒定 結構 域	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPDHVELSW WVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVVKRKDSR G

138	R11P 3D3_ KE	β	全長	MDSWTFCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPI SGHNSLFWYRETMMRGLELLIYFNNNVPIDDSGMPEDRFSAKMPN ASFSTLKIQPSEPRDSAVYFCASSPGSTDTQYFGPGTRLTVLEDLKN VFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPDHVELSWWVNGK EVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQ
196	R11P	α	CDR	MTLNGDE
197	R16P	α	CDR	IYSNGD
198	R16P	α	CDR	TYSSGN
199	R17P	α	CDR	IYSNGD
200	R17P	α	CDR	QEAYKQQ
201	R17P	α	CDR	IYSNGD
202	R17P	α	CDR	IYSNGD
203	1G4	α	CDR	IQSSQRE
204	R11P	α	CDR	MTLNGDE

【 0 1 3 6 】 表 2：本發明的肽序列

肽代碼	序列	SEQ ID NO：
PRAME-004	SLLQHLIGL	97
PRAME-004_A1	ALLQHLIGL	98
PRAME-004_A2	SALQHLIGL	99
PRAME-004_A3	SLAQHLIGL	100
PRAME-004_A4	SLLAHLIGL	101
PRAME-004_A5	SLLQALIGL	102
PRAME-004_A6	SLLQHAIGL	103
PRAME-004_A7	SLLQHLAGL	104
PRAME-004_A8	SLLQHIAL	105
PRAME-004_A9	SLLQHLIGA	106
PRAME-004_T1	TLLQHLIGL	107
PRAME-004_T2	STLQHLIGL	108
PRAME-004_T3	SLTQHLIGL	109
PRAME-004_T4	SLLTHLIGL	110
PRAME-004_T5	SLLQTLIGL	111
PRAME-004_T6	SLLQHTIGL	112
PRAME-004_T7	SLLQHLTGL	113
PRAME-004_T8	SLLQHLITL	114
PRAME-004_T9	SLLQHLIGT	115
TMED9-001	SILQTLILV	116

CAT-001	SLIEHLQGL	117
DDX60L-001	SLIQHLEEI	118
LRRC70-001	SLLKNLIYL	119
PTPLB-001	SLLNHLPYL	120
HDAC5-001	SLLQHVLLL	121
VPS13B-002	SLLQKQIML	122
ZNF318-001	SLSQELVGV	123
CCDC51-001	SVLGALIGV	124
IFIT1-001	VLLHHQIGL	125
NYESO1-001	SLLMWITQV	126
ACPL-001	LLLVHLIPV	139
HSPB3-001	IILRHLIEI	140
UNC7-001	KILLHLIHI	141
SCYL2-001	KVLPHLIPL	142
RPS2P8-001	SALVHLIPV	143
PCNXL3-003	NALVHLIEV	144
AQP6-001	VALGHLIGI	145
PCNX-001	NALVHLIEI	146
AQP6-002	WALGHLIGI	147
TRGV10-001	QALEHLIYI	148
NECAP1-001	ISLAHLILV	149
FBXW2-001	ETLDHLISL	150
ACCSL-001	ALLSHLICR	151
ACER1-001	KELRHLIEV	152
ADAMTS14-001	IALVHLIMV	153
ARHGAP17-001	CWLCHLIKL	154
ARSE-001	GKLTHLIPV	155
ATP-009	HLLMHLIGS	156
AUNI-001	TQLDHLIPG	157
C16orf96-001	QDLWHLIKL	158
CDC7-002	IALKHLIPT	159
CDC7-003	IALKHLILT	160
CHRNA1-001	LQLIHLINV	161
FASTKD5-001	SQLVHLIYV	162

FRYL-002	CLLPHLIQH	163
FTH1-001	MVLVHLIHS	164
HERC4-002	SDLFHLIGV	165
HPS5-001	KLLFHLIQS	166
HPS5-002	KLLLHLIQS	167
HTR2C-001	SFLVHLIGL	168
IPM-001	YGLKHLISV	169
KIF16-001	SELPHLIGI	170
KLHL33-001	YALSHLIHA	171
LAMA3-001	TLLGHLISK	172
LOC100128170-001	SQLSHLIAM	173
MAP2K7-001	FFLVHLICM	174
MON2-003	VSLHHLINA	175
OR2AK2-001	IMLIHLIRL	176
OR2AK2-002	ITLIHLIRL	177
OR2B6-001	SELFHLIPL	178
OR2B6-002	SVLFHLIPL	179
OTUD7A-001	AQLAHLILS	180
OVOS2-001	FLLGHLIPR	181
PIGC-002	MLLGHLIFF	182
RAD54L2-003	VLLFHLIEE	183
RASEF-001	VFLRHLITL	184
RASGRF1-003	TLLDHLIFK	185
RPS2P20-001	SVLVHLIPA	186
SACS-001	AKLEHLIYL	187
SPATA31D5-001	SLLPHLILS	188
TPST2-001	SILGHLICS	189
TRGV10-002	QSLEHLIYI	190
UGP-001	YILNHLINP	191
USP51-001	YKLLHLIWI	192
ZNF423-002	KLLCHLIEH	193
ZNF584-001	ALLDHLITH	194
ZNF99-001	FMLSHLIQH	195

【實施方式】

【0137】 從健康供體的T細胞中分離和擴增針對本文公開的PRAME-004肽的7種PRAME特異性TCR（R11P3D3、R16P1C10、R16P1E8、R17P1A9、R17P1D7、R17P1G3和R17P2B6，參見表1），每種編碼腫瘤特異性TCR- α 和TCR- β 鏈。根據之前描述的方法（Walter et al., 2003 J Immunol., Nov 15;171(10):4974-8）體外刺激來自健康供體的細胞，靶標特異性細胞使用HLA-A*02多聚體進行單細胞分選，然後進行隨後的TCR分離。例如根據Green和Sambrook所著的分子克隆實驗室手冊第四版所述的標準方法透過5'RACE分離TCR序列。對TCR R11P3D3、R16P1C10、R16P1E8、R17P1A9、R17P1D7、R17P1G3和R17P2B6的 α 和 β 可變區進行測序並克隆以進行進一步的功能表征。

【0138】 R11P3D3、R16P1C10、R17P1D7和R17P2B6來自HLA-A*02陰性供體（同種反應性環境），R16P1E8、R17P1A9和R17P1G3來自HLA-A*02陽性供體。

【0139】 此外，本文公開了突變型TCR R11P3D3_KE（R11P3D3的增強變體）。如PCT/EP2017/081745所述，由母體TCR修飾得出增強TCR變體R11P3D3_KE，在此透過引用特別引入，在

下面的實施例8中，在TCR功能表征之前透過基因合成獲得編碼序列。

實施例1：T細胞受體R11P3D3

【0140】 TCR R11P3D3(SEQ ID NO:1-12和196)受限於HLA-A*02提呈的PRAME-004 (SEQ ID NO:97) (參見圖8)。

【0141】 R11P3D3特異性識別PRAME-004，因為與HLA-A*02+靶細胞共同培養時再次表達該TCR的人原代CD8+T細胞釋放IFN γ ，其載有PRAME-004肽或PRAME-004肽的丙氨酸或蘇氨酸取代變體(圖1)或與PRAME-004具有高度序列相似性的不同肽(圖8)。NYESO1-001肽用作陰性對照。TCR R11P3D3的EC50為0.74 nM (圖15)，對HLA-A*02-提呈的PRAME-004 (SEQ ID NO:97)的結合親和力(K_D)為18-26 μ M。

【0142】 R11P3D3在人原代CD8+T細胞中再次表達可選擇性識別和殺死HLA-A*02/PRAME-004提呈腫瘤細胞系(圖24、25和32)。TCR R11P3D3對25種測試的健康、原代或iPSC衍生細胞類型(圖24和25)中的任何一種都無應答，並對另外67種相似但在HLA-A*02背景下不相關的肽(其中57種在位置3、5、6和7與PRAME-004相同)進行了交叉反應性測試(圖8、22和23)。

實施例2：T細胞受體R16P1C10

【0143】 TCR R16P1C10 (SEQ ID NO: 13-24 和 197) 受限於HLA-A*02提呈的PRAME-004 (SEQ ID NO: 97) (參見圖9)。

【0144】 R16P1C10特異性識別PRAME-004，因為與HLA-A*02+靶細胞共同培養時再次表達該TCR的人原代CD8+T細胞釋放IFN γ 並分別與HLA-A*02四聚體結合(圖21)，其載有PRAME-004肽或PRAME-004肽的丙氨酸或蘇氨酸取代變體(圖2)或與PRAME-004具有高度序列相似性的不同肽(圖9)。NYESO1-001肽用作陰性對照。TCR R16P1C10的EC50為9.6 nM (圖16)。

實施例3：T細胞受體R16P1E8

【0145】 TCR R16P1E8 (SEQ ID NO: 25-36 和 198)受限於HLA-A*02提呈的PRAME-004 (SEQ ID NO: 97) (參見圖10)。

【0146】 R16P1E8特異性識別PRAME-004，因為與HLA-A*02+靶細胞共同培養時再次表達該TCR的人原代CD8+T細胞釋放IFN γ ，其載有PRAME-004肽或PRAME-004肽的丙氨酸或蘇氨酸取代變體(圖3)或與PRAME-004具有高度序列相似性的不同肽(圖10)。NYESO1-001肽用作陰性對照。TCR R16P1E8的EC50為~1 μ M (圖17)。

實施例4：T細胞受體R17P1A9

【0147】 TCR R17P1A9 (SEQ ID NO: 37-48 和 199) 受限於 HLA-A*02 提呈的 PRAME-004 (SEQ ID NO: 97) (參見圖 11)。

【0148】 R17P1A9 特異性識別 PRAME-004，因為與 HLA-A*02+ 靶細胞共同培養時再次表達該 TCR 的人原代 CD8+T 細胞釋放 IFN γ ，其載有 PRAME-004 肽或 PRAME-004 肽的丙氨酸取代變體 (圖 4) 或與 PRAME-004 具有高度序列相似性的不同肽 (圖 11)。NYESO1-001 肽用作陰性對照。

實施例 5：T 細胞受體 R17P1D7

【0149】 TCR R17P1D7 (SEQ ID NO: 49-60 和 200) 受限於 HLA-A*02 提呈的 PRAME-004 (SEQ ID NO: 97) (參見圖 12)。

【0150】 R17P1D7 特異性識別 PRAME-004，因為與 HLA-A*02+ 靶細胞共同培養時再次表達該 TCR 的人原代 CD8+T 細胞釋放 IFN γ ，其載有 PRAME-004 肽或 PRAME-004 肽的丙氨酸或蘇氨酸取代變體 (圖 5) 或與 PRAME-004 具有高度序列相似性的不同肽 (圖 12)。NYESO1-001 肽用作陰性對照。TCR R17P1D7 的 EC50 為 1.83 nM (圖 18)。

實施例 6：T 細胞受體 R17P1G3

【0151】 TCR R17P1G3 (SEQ ID NO: 61-72 和 201) 受限於 HLA-A*02 提呈的 PRAME-004 (SEQ ID NO: 97) (參見圖 13)。

【0152】 R17P1G3 特異性識別 PRAME-004，因為與 HLA-A*02+ 靶細胞共同培養時再次表達該 TCR 的人原代 CD8+T 細胞釋放 IFN γ ，其載有 PRAME-004 肽或 PRAME-004 肽的丙氨酸或蘇氨酸取代變體（圖 6）或與 PRAME-004 具有高度序列相似性的不同肽（圖 13）。 NYESO1-001 肽用作陰性對照。 TCR R17P1G3 的 EC50 為 8.63 nM（圖 19）。

實施例 7：T 細胞受體 R17P2B6

【0153】 TCR R17P2B6（SEQ ID NO：73-84 和 202）受限於 HLA-A*02 提呈的 PRAME-004（SEQ ID NO：97）（參見圖 14）。

【0154】 R17P2B6 特異性識別 PRAME-004，因為與 HLA-A*02+ 靶細胞共同培養時再次表達該 TCR 的人原代 CD8+T 細胞釋放 IFN γ ，其載有 PRAME-004 肽或 PRAME-004 肽的丙氨酸或蘇氨酸取代變體（圖 7）或與 PRAME-004 具有高度序列相似性的不同肽（圖 14）。 NYESO1-001 肽用作陰性對照。 TCR R17P2B6 的 EC50 為 2.11 nM（圖 20），並且對 HLA-A*02- 提呈的 PRAME-004 結合親和力 (K_D) 為 13 μ M。

實施例 8：增強 T 細胞受體 R11P3D3_KE

【0155】 突變的「增強配對」TCR R11P3D3_KE 作為 R11P3D3 的變體引入，其中天然攜帶 α W44/ β Q44 的 α 和 β 可變結構域突變為 α K44/ β E44。該雙重突變選自 PCT/EP2017/081745 中的列表，透過引用特別併

入。它專門設計用於恢復對TCR支架的最佳相互作用和形狀互補性。

【0156】 與親本TCR R11P3D3相比，增強TCR R11P3D3_KE顯示出PRAME-004識別的優異靈敏度。與親本TCR R11P3D3相比，增強TCR R11P3D3_KE對PRAME-004提呈腫瘤細胞系的應答更強（圖30）。此外，與R11P3D3相比，R11P3D3_KE的溶細胞活性更強（圖32）。如實施例1（R11P3D3， $K_D = 18 - 26 \mu M$ ）和實施例8（R11P3D3_KE， $K_D = 5.3 \mu M$ ）中所述，增強TCR R11P3D3_KE所觀察到的功能應答改善與對PRAME-004的結合親和性增加一致。

【符號說明】

【0157】

無

【生物材料寄存】

【0158】 國內寄存資訊 (請依寄存機構、日期、號碼順序註記)

無

【0159】 國外寄存資訊 (請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記)

無

【序列表】

<110> 德商英麥提克生物技術股份有限公司 (immatics biotechnologies GmbH)

<120> T 細胞受體及其針對 PRAME 陽性癌症的免疫治療

<150> US 62/475,329
<151> 2017-03-23

<150> DE 10 2017 106 305.6
<151> 2017-03-23

<160> 204

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1

Ser Ser Asn Phe Tyr Ala
1 5

<210> 2
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Thr Leu
1

<210> 3
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 3

Cys Ala Leu Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe
1 5 10

<210> 4
<211> 132
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Glu Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro Leu Leu Ile Leu Trp Phe His

1				5						10					15	
Leu	Asp	Cys	Val	Ser	Ser	Ile	Leu	Asn	Val	Glu	Gln	Ser	Pro	Gln	Ser	
			20					25					30			
Leu	His	Val	Gln	Glu	Gly	Asp	Ser	Thr	Asn	Phe	Thr	Cys	Ser	Phe	Pro	
		35					40					45				
Ser	Ser	Asn	Phe	Tyr	Ala	Leu	His	Trp	Tyr	Arg	Trp	Glu	Thr	Ala	Lys	
	50					55					60					
Ser	Pro	Glu	Ala	Leu	Phe	Val	Met	Thr	Leu	Asn	Gly	Asp	Glu	Lys	Lys	
65					70					75					80	
Lys	Gly	Arg	Ile	Ser	Ala	Thr	Leu	Asn	Thr	Lys	Glu	Gly	Tyr	Ser	Tyr	
			85					90						95		
Leu	Tyr	Ile	Lys	Gly	Ser	Gln	Pro	Glu	Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Leu	Cys	
			100					105					110			
Ala	Leu	Tyr	Asn	Asn	Asn	Asp	Met	Arg	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Arg	Leu	
		115					120					125				
Thr	Val	Lys	Pro													
	130															
<210>	5															
<211>	141															
<212>	PRT															
<213>	Homo sapiens															
<400>	5															
Asn	Ile	Gln	Asn	Pro	Asp	Pro	Ala	Val	Tyr	Gln	Leu	Arg	Asp	Ser	Lys	
1				5					10					15		
Ser	Ser	Asp	Lys	Ser	Val	Cys	Leu	Phe	Thr	Asp	Phe	Asp	Ser	Gln	Thr	
			20					25					30			
Asn	Val	Ser	Gln	Ser	Lys	Asp	Ser	Asp	Val	Tyr	Ile	Thr	Asp	Lys	Thr	
		35					40					45				
Val	Leu	Asp	Met	Arg	Ser	Met	Asp	Phe	Lys	Ser	Asn	Ser	Ala	Val	Ala	
	50					55					60					
Trp	Ser	Asn	Lys	Ser	Asp	Phe	Ala	Cys	Ala	Asn	Ala	Phe	Asn	Asn	Ser	
65					70					75					80	

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
85 90 95

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
100 105 110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
115 120 125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
130 135 140

<210> 6
<211> 273
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 6

Met Glu Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro Leu Leu Ile Leu Trp Phe His
1 5 10 15

Leu Asp Cys Val Ser Ser Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser
20 25 30

Leu His Val Gln Glu Gly Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro
35 40 45

Ser Ser Asn Phe Tyr Ala Leu His Trp Tyr Arg Trp Glu Thr Ala Lys
50 55 60

Ser Pro Glu Ala Leu Phe Val Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys
65 70 75 80

Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr
85 90 95

Leu Tyr Ile Lys Gly Ser Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys
100 105 110

Ala Leu Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu
115 120 125

Thr Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu
130 135 140

Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe
145 150 155 160

Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
165 170 175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
180 185 190

Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
195 200 205

Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
210 215 220

Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
245 250 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
260 265 270

Ser

<210> 7
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 7

Ser Gly His Asn Ser
1 5

<210> 8
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8

Phe Asn Asn Asn Val Pro
1 5

<210> 9

<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 9

Cys Ala Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe
1 5 10

<210> 10
<211> 132
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 10

Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala
1 5 10 15

Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
20 25 30

Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu
50 55 60

Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
65 70 75 80

Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Leu
130

<210> 11
<211> 179
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 11

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

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
20 25 30

Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
100 105 110

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
130 135 140

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
165 170 175

Ser Arg Gly

<210> 12
<211> 311
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 12

Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala
1 5 10 15

Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr

20						25						30					
Glu	Met	Gly	Gln	Glu	Val	Thr	Leu	Arg	Cys	Lys	Pro	Ile	Ser	Gly	His		
		35					40					45					
Asn	Ser	Leu	Phe	Trp	Tyr	Arg	Gln	Thr	Met	Met	Arg	Gly	Leu	Glu	Leu		
50						55					60						
Leu	Ile	Tyr	Phe	Asn	Asn	Asn	Val	Pro	Ile	Asp	Asp	Ser	Gly	Met	Pro		
65					70					75					80		
Glu	Asp	Arg	Phe	Ser	Ala	Lys	Met	Pro	Asn	Ala	Ser	Phe	Ser	Thr	Leu		
				85					90					95			
Lys	Ile	Gln	Pro	Ser	Glu	Pro	Arg	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala		
			100					105					110				
Ser	Ser	Pro	Gly	Ser	Thr	Asp	Thr	Gln	Tyr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Arg		
		115					120					125					
Leu	Thr	Val	Leu	Glu	Asp	Leu	Lys	Asn	Val	Phe	Pro	Pro	Glu	Val	Ala		
130						135					140						
Val	Phe	Glu	Pro	Ser	Glu	Ala	Glu	Ile	Ser	His	Thr	Gln	Lys	Ala	Thr		
145					150					155					160		
Leu	Val	Cys	Leu	Ala	Thr	Gly	Phe	Tyr	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser		
				165					170					175			
Trp	Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	Thr	Asp	Pro		
			180					185					190				
Gln	Pro	Leu	Lys	Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr	Cys	Leu		
		195					200					205					
Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	Pro	Arg	Asn		
210						215					220						
His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn	Asp	Glu		
225					230					235					240		
Trp	Thr	Gln	Asp	Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	Ser	Ala	Glu		
				245					250					255			
Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Phe	Thr	Ser	Glu	Ser	Tyr	Gln	Gln		

260 265 270

Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
275 280 285

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
290 295 300

Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 13
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 13

Asp Arg Gly Ser Gln Ser
1 5

<210> 14
<211> 2
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 14

Ile Tyr
1

<210> 15
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 15

Cys Ala Ala Val Ile Ser Asn Phe Gly Asn Glu Lys Leu Thr Phe
1 5 10 15

<210> 16
<211> 134
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 16

Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
1 5 10 15

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

20					25					30						
Ser	Val	Pro	Glu	Gly	Ala	Ile	Ala	Ser	Leu	Asn	Cys	Thr	Tyr	Ser	Asp	
35					40					45						
Arg	Gly	Ser	Gln	Ser	Phe	Phe	Trp	Tyr	Arg	Gln	Tyr	Ser	Gly	Lys	Ser	
50					55					60						
Pro	Glu	Leu	Ile	Met	Phe	Ile	Tyr	Ser	Asn	Gly	Asp	Lys	Glu	Asp	Gly	
65					70					75					80	
Arg	Phe	Thr	Ala	Gln	Leu	Asn	Lys	Ala	Ser	Gln	Tyr	Val	Ser	Leu	Leu	
85					90					95						
Ile	Arg	Asp	Ser	Gln	Pro	Ser	Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Leu	Cys	Ala	Ala	
100					105					110						
Val	Ile	Ser	Asn	Phe	Gly	Asn	Glu	Lys	Leu	Thr	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	
115					120					125						
Arg	Leu	Thr	Ile	Ile	Pro											
130																
<210> 17																
<211> 141																
<212> PRT																
<213> Homo sapiens																
<400> 17																
Asn	Ile	Gln	Asn	Pro	Asp	Pro	Ala	Val	Tyr	Gln	Leu	Arg	Asp	Ser	Lys	
1	5					10					15					
Ser	Ser	Asp	Lys	Ser	Val	Cys	Leu	Phe	Thr	Asp	Phe	Asp	Ser	Gln	Thr	
20					25					30						
Asn	Val	Ser	Gln	Ser	Lys	Asp	Ser	Asp	Val	Tyr	Ile	Thr	Asp	Lys	Thr	
35					40					45						
Val	Leu	Asp	Met	Arg	Ser	Met	Asp	Phe	Lys	Ser	Asn	Ser	Ala	Val	Ala	
50					55					60						
Trp	Ser	Asn	Lys	Ser	Asp	Phe	Ala	Cys	Ala	Asn	Ala	Phe	Asn	Asn	Ser	
65					70					75					80	
Ile	Ile	Pro	Glu	Asp	Thr	Phe	Phe	Pro	Ser	Pro	Glu	Ser	Ser	Cys	Asp	
85					90					95						

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
100 105 110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
115 120 125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
130 135 140

<210> 18
<211> 275
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 18

Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
20 25 30

Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp
35 40 45

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser
50 55 60

Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly
65 70 75 80

Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu
85 90 95

Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Ala
100 105 110

Val Ile Ser Asn Phe Gly Asn Glu Lys Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Ile Ile Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr
130 135 140

Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr
145 150 155 160

Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val
165 170 175

Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys
180 185 190

Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala
195 200 205

Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser
210 215 220

Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr
225 230 235 240

Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile
245 250 255

Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu
260 265 270

Trp Ser Ser
275

<210> 19
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 19

Ser Gly His Arg Ser
1 5

<210> 20
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 20

Tyr Phe Ser Glu Thr Gln
1 5

<210> 21
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 21

Cys Ala Ser Ser Pro Trp Asp Ser Pro Asn Glu Gln Tyr Phe
1 5 10

<210> 22
<211> 132
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 22

Met Gly Ser Arg Leu Leu Cys Trp Val Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Gly Pro Val Lys Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Arg Tyr Leu Ile Lys
20 25 30

Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Ser Cys Ser Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Arg Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Gln Phe
50 55 60

Leu Phe Glu Tyr Phe Ser Glu Thr Gln Arg Asn Lys Gly Asn Phe Pro
65 70 75 80

Gly Arg Phe Ser Gly Arg Gln Phe Ser Asn Ser Arg Ser Glu Met Asn
85 90 95

Val Ser Thr Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Pro Trp Asp Ser Pro Asn Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Thr
130

<210> 23
<211> 179
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 23

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

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
20 25 30

Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
100 105 110

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
130 135 140

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
165 170 175

Ser Arg Gly

<210> 24
<211> 311
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 24

Met Gly Ser Arg Leu Leu Cys Trp Val Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Gly Pro Val Lys Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Arg Tyr Leu Ile Lys
20 25 30

Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Ser Cys Ser Pro Ile Ser Gly His

35					40					45					
Arg	Ser	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Thr	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Gln	Phe
	50					55					60				
Leu	Phe	Glu	Tyr	Phe	Ser	Glu	Thr	Gln	Arg	Asn	Lys	Gly	Asn	Phe	Pro
65					70					75					80
Gly	Arg	Phe	Ser	Gly	Arg	Gln	Phe	Ser	Asn	Ser	Arg	Ser	Glu	Met	Asn
				85					90					95	
Val	Ser	Thr	Leu	Glu	Leu	Gly	Asp	Ser	Ala	Leu	Tyr	Leu	Cys	Ala	Ser
			100					105					110		
Ser	Pro	Trp	Asp	Ser	Pro	Asn	Glu	Gln	Tyr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Arg
		115					120					125			
Leu	Thr	Val	Thr	Glu	Asp	Leu	Lys	Asn	Val	Phe	Pro	Pro	Glu	Val	Ala
	130					135					140				
Val	Phe	Glu	Pro	Ser	Glu	Ala	Glu	Ile	Ser	His	Thr	Gln	Lys	Ala	Thr
145					150					155					160
Leu	Val	Cys	Leu	Ala	Thr	Gly	Phe	Tyr	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser
				165					170					175	
Trp	Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	Thr	Asp	Pro
			180					185					190		
Gln	Pro	Leu	Lys	Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr	Cys	Leu
		195					200					205			
Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	Pro	Arg	Asn
	210					215					220				
His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn	Asp	Glu
225					230					235					240
Trp	Thr	Gln	Asp	Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	Ser	Ala	Glu
				245					250					255	
Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Phe	Thr	Ser	Glu	Ser	Tyr	Gln	Gln
			260					265					270		
Gly	Val	Leu	Ser	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala

275 280 285

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
290 295 300

Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 25
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 25

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr
1 5

<210> 26
<211> 2
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 26

Thr Tyr
1

<210> 27
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 27

Cys Ala Met Ser Glu Ala Ala Gly Asn Lys Leu Thr Phe
1 5 10

<210> 28
<211> 133
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 28

Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro
20 25 30

Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser

354045

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys
505560

Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
65707580

Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu
859095

Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
100105110

Met Ser Glu Ala Ala Gly Asn Lys Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg
115120125

Val Leu Val Lys Pro
130

<210> 29
<211> 141
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 29

Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
151015

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
202530

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
354045

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
505560

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
65707580

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
859095

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
100105110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
115 120 125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
130 135 140

<210> 30
<211> 274
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 30

Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro
20 25 30

Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser
35 40 45

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys
50 55 60

Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
65 70 75 80

Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu
85 90 95

Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

Met Ser Glu Ala Ala Gly Asn Lys Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg
115 120 125

Val Leu Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln
130 135 140

Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp
145 150 155 160

Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr
165 170 175

Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser
180 185 190

Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn
195 200 205

Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro
210 215 220

Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp
225 230 235 240

Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu
245 250 255

Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp
260 265 270

Ser Ser

<210> 31
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 31

Ser Gly His Ala Thr
1 5

<210> 32
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 32

Phe Gln Asn Asn Gly Val
1 5

<210> 33
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 33

Cys Ala Ser Ser Tyr Thr Asn Gln Gly Glu Ala Phe Phe
1 5 10

<210> 34
<211> 132
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 34

Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Glu Leu Thr Glu Ala Gly Val Ala Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Ile Ile
20 25 30

Glu Lys Arg Gln Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu
50 55 60

Leu Ile Gln Phe Gln Asn Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro
65 70 75 80

Lys Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Leu Lys Gly Val Asp Ser Thr Leu
85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ala Lys Leu Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Asn Gln Gly Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Val
130

<210> 35
<211> 177
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 35

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

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
20 25 30

Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
100 105 110

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
130 135 140

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
165 170 175

Phe

<210> 36
<211> 309
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 36

Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Glu Leu Thr Glu Ala Gly Val Ala Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Ile Ile
20 25 30

Glu Lys Arg Gln Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

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

50					55					60					
Leu 65	Ile	Gln	Phe	Gln	Asn 70	Asn	Gly	Val	Val	Asp 75	Asp	Ser	Gln	Leu	Pro 80
Lys	Asp	Arg	Phe	Ser 85	Ala	Glu	Arg	Leu	Lys 90	Gly	Val	Asp	Ser	Thr 95	Leu
Lys	Ile	Gln	Pro 100	Ala	Lys	Leu	Glu	Asp 105	Ser	Ala	Val	Tyr	Leu 110	Cys	Ala
Ser	Ser	Tyr 115	Thr	Asn	Gln	Gly	Glu 120	Ala	Phe	Phe	Gly	Gln 125	Gly	Thr	Arg
Leu	Thr 130	Val	Val	Glu	Asp	Leu 135	Asn	Lys	Val	Phe	Pro 140	Pro	Glu	Val	Ala
Val 145	Phe	Glu	Pro	Ser	Glu 150	Ala	Glu	Ile	Ser	His 155	Thr	Gln	Lys	Ala	Thr 160
Leu	Val	Cys	Leu	Ala 165	Thr	Gly	Phe	Phe	Pro 170	Asp	His	Val	Glu	Leu 175	Ser
Trp	Trp	Val 180	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His 185	Ser	Gly	Val	Ser	Thr 190	Asp	Pro
Gln	Pro	Leu 195	Lys	Glu	Gln	Pro	Ala 200	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg 205	Tyr	Cys	Leu
Ser	Ser 210	Arg	Leu	Arg	Val	Ser 215	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln 220	Asn	Pro	Arg	Asn
His 225	Phe	Arg	Cys	Gln	Val 230	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu 235	Ser	Glu	Asn	Asp	Glu 240
Trp	Thr	Gln	Asp	Arg 245	Ala	Lys	Pro	Val	Thr 250	Gln	Ile	Val	Ser	Ala 255	Glu
Ala	Trp	Gly 260	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Phe 265	Thr	Ser	Val	Ser	Tyr 270	Gln	Gln
Gly	Val	Leu 275	Ser	Ala	Thr	Ile	Leu 280	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu 285	Gly	Lys	Ala
Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Leu	Val	Ser	Ala	Leu	Val	Leu	Met	Ala	Met	Val

290

295

300

Lys Arg Lys Asp Phe

305

<210> 37

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

Asp Arg Gly Ser Gln Ser

1 5

<210> 38

<211> 2

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

Ile Tyr

1

<210> 39

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 39

Cys Ala Val Leu Asn Gln Ala Gly Thr Ala Leu Ile Phe

1 5 10

<210> 40

<211> 132

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser

50					55					60					
Pro	Glu	Leu	Ile	Met	Ser	Ile	Tyr	Ser	Asn	Gly	Asp	Lys	Glu	Asp	Gly
65					70					75					80
Arg	Phe	Thr	Ala	Gln	Leu	Asn	Lys	Ala	Ser	Gln	Tyr	Val	Ser	Leu	Leu
				85					90					95	
Ile	Arg	Asp	Ser	Gln	Pro	Ser	Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Leu	Cys	Ala	Val
			100					105					110		
Leu	Asn	Gln	Ala	Gly	Thr	Ala	Leu	Ile	Phe	Gly	Lys	Gly	Thr	Thr	Leu
		115					120					125			
Ser	Val	Ser	Ser												
	130														
<210> 41															
<211> 141															
<212> PRT															
<213> Homo sapiens															
<400> 41															
Asn	Ile	Gln	Asn	Pro	Asp	Pro	Ala	Val	Tyr	Gln	Leu	Arg	Asp	Ser	Lys
1				5					10					15	
Ser	Ser	Asp	Lys	Ser	Val	Cys	Leu	Phe	Thr	Asp	Phe	Asp	Ser	Gln	Thr
			20					25					30		
Asn	Val	Ser	Gln	Ser	Lys	Asp	Ser	Asp	Val	Tyr	Ile	Thr	Asp	Lys	Thr
		35					40					45			
Val	Leu	Asp	Met	Arg	Ser	Met	Asp	Phe	Lys	Ser	Asn	Ser	Ala	Val	Ala
	50					55					60				
Trp	Ser	Asn	Lys	Ser	Asp	Phe	Ala	Cys	Ala	Asn	Ala	Phe	Asn	Asn	Ser
65					70					75					80
Ile	Ile	Pro	Glu	Asp	Thr	Phe	Phe	Pro	Ser	Pro	Glu	Ser	Ser	Cys	Asp
				85					90					95	
Val	Lys	Leu	Val	Glu	Lys	Ser	Phe	Glu	Thr	Asp	Thr	Asn	Leu	Asn	Phe
			100					105					110		
Gln	Asn	Leu	Ser	Val	Ile	Gly	Phe	Arg	Ile	Leu	Leu	Leu	Lys	Val	Ala
		115					120					125			

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
130 135 140

<210> 42
<211> 273
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 42

Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
20 25 30

Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp
35 40 45

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser
50 55 60

Pro Glu Leu Ile Met Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly
65 70 75 80

Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu
85 90 95

Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val
100 105 110

Leu Asn Gln Ala Gly Thr Ala Leu Ile Phe Gly Lys Gly Thr Thr Leu
115 120 125

Ser Val Ser Ser Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu
130 135 140

Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe
145 150 155 160

Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
165 170 175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
180 185 190

Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
195 200 205

Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
210 215 220

Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
245 250 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
260 265 270

Ser

<210> 43
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 43

Ser Gly Asp Leu Ser
1 5

<210> 44
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 44

Tyr Tyr Asn Gly Glu Glu
1 5

<210> 45
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 45

Cys Ala Ser Ser Ala Glu Thr Gly Pro Trp Leu Gly Asn Glu Gln Phe
1 5 10 15

Phe

<210> 46
<211> 135
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 46

Met Gly Phe Arg Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Gly Pro Val Asp Ser Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys His Leu Ile Thr
20 25 30

Ala Thr Gly Gln Arg Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Arg Ser Gly Asp
35 40 45

Leu Ser Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Ser Leu Asp Gln Gly Leu Gln Phe
50 55 60

Leu Ile Gln Tyr Tyr Asn Gly Glu Glu Arg Ala Lys Gly Asn Ile Leu
65 70 75 80

Glu Arg Phe Ser Ala Gln Gln Phe Pro Asp Leu His Ser Glu Leu Asn
85 90 95

Leu Ser Ser Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Ala Glu Thr Gly Pro Trp Leu Gly Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro
115 120 125

Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
130 135

<210> 47
<211> 179
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 47

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

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
20 25 30

Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
100 105 110

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
130 135 140

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
165 170 175

Ser Arg Gly

<210> 48
<211> 314
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 48

Met Gly Phe Arg Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Gly Pro Val Asp Ser Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys His Leu Ile Thr
20 25 30

Ala Thr Gly Gln Arg Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Arg Ser Gly Asp
35 40 45

Leu Ser Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Ser Leu Asp Gln Gly Leu Gln Phe

50					55					60					
Leu 65	Ile	Gln	Tyr	Tyr	Asn 70	Gly	Glu	Glu	Arg	Ala 75	Lys	Gly	Asn	Ile	Leu 80
Glu	Arg	Phe	Ser	Ala 85	Gln	Gln	Phe	Pro	Asp 90	Leu	His	Ser	Glu	Leu 95	Asn
Leu	Ser	Ser	Leu 100	Glu	Leu	Gly	Asp	Ser 105	Ala	Leu	Tyr	Phe	Cys 110	Ala	Ser
Ser	Ala	Glu 115	Thr	Gly	Pro	Trp	Leu 120	Gly	Asn	Glu	Gln	Phe 125	Phe	Gly	Pro
Gly	Thr 130	Arg	Leu	Thr	Val	Leu 135	Glu	Asp	Leu	Lys	Asn 140	Val	Phe	Pro	Pro
Glu 145	Val	Ala	Val	Phe	Glu 150	Pro	Ser	Glu	Ala	Glu 155	Ile	Ser	His	Thr	Gln 160
Lys	Ala	Thr	Leu 165	Val	Cys	Leu	Ala	Thr	Gly 170	Phe	Tyr	Pro	Asp	His 175	Val
Glu	Leu	Ser 180	Trp	Trp	Val	Asn	Gly	Lys 185	Glu	Val	His	Ser	Gly 190	Val	Ser
Thr	Asp	Pro 195	Gln	Pro	Leu	Lys	Glu 200	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn 205	Asp	Ser	Arg
Tyr	Cys 210	Leu	Ser	Ser	Arg	Leu 215	Arg	Val	Ser	Ala	Thr 220	Phe	Trp	Gln	Asn
Pro 225	Arg	Asn	His	Phe	Arg 230	Cys	Gln	Val	Gln	Phe 235	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu
Asn	Asp	Glu	Trp	Thr 245	Gln	Asp	Arg	Ala	Lys 250	Pro	Val	Thr	Gln	Ile 255	Val
Ser	Ala	Glu 260	Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp 265	Cys	Gly	Phe	Thr	Ser 270	Glu	Ser
Tyr	Gln 275	Gln	Gly	Val	Leu	Ser	Ala 280	Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu 285	Ile	Leu	Leu
Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Leu	Val	Ser	Ala	Leu	Val	Leu	Met

290						295									300
Ala	Met	Val	Lys	Arg	Lys	Asp	Ser	Arg	Gly						
305					310										
<210>	49														
<211>	7														
<212>	PRT														
<213>	Homo sapiens														
<400>	49														
Thr	Ser	Glu	Ser	Asp	Tyr	Tyr									
1				5											
<210>	50														
<211>	4														
<212>	PRT														
<213>	Homo sapiens														
<400>	50														
Gln	Glu	Ala	Tyr												
1															
<210>	51														
<211>	15														
<212>	PRT														
<213>	Homo sapiens														
<400>	51														
Cys	Ala	Tyr	Arg	Trp	Ala	Gln	Gly	Gly	Ser	Glu	Lys	Leu	Val	Phe	
1				5					10					15	
<210>	52														
<211>	136														
<212>	PRT														
<213>	Homo sapiens														
<400>	52														
Met	Ala	Cys	Pro	Gly	Phe	Leu	Trp	Ala	Leu	Val	Ile	Ser	Thr	Cys	Leu
1				5					10					15	
Glu	Phe	Ser	Met	Ala	Gln	Thr	Val	Thr	Gln	Ser	Gln	Pro	Glu	Met	Ser
			20					25					30		
Val	Gln	Glu	Ala	Glu	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Cys	Thr	Tyr	Asp	Thr	Ser
		35					40					45			
Glu	Ser	Asp	Tyr	Tyr	Leu	Phe	Trp	Tyr	Lys	Gln	Pro	Pro	Ser	Arg	Gln

50					55					60					
Met	Ile	Leu	Val	Ile	Arg	Gln	Glu	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gln	Asn	Ala	Thr
65					70					75					80
Glu	Asn	Arg	Phe	Ser	Val	Asn	Phe	Gln	Lys	Ala	Ala	Lys	Ser	Phe	Ser
				85					90					95	
Leu	Lys	Ile	Ser	Asp	Ser	Gln	Leu	Gly	Asp	Ala	Ala	Met	Tyr	Phe	Cys
			100					105					110		
Ala	Tyr	Arg	Trp	Ala	Gln	Gly	Gly	Ser	Glu	Lys	Leu	Val	Phe	Gly	Lys
		115					120					125			
Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Asn	Pro								
	130					135									
<210>		53													
<211>		141													
<212>		PRT													
<213>		Homo sapiens													
<400>		53													
Tyr	Ile	Gln	Lys	Pro	Asp	Pro	Ala	Val	Tyr	Gln	Leu	Arg	Asp	Ser	Lys
1				5					10					15	
Ser	Ser	Asp	Lys	Ser	Val	Cys	Leu	Phe	Thr	Asp	Phe	Asp	Ser	Gln	Thr
			20					25					30		
Asn	Val	Ser	Gln	Ser	Lys	Asp	Ser	Asp	Val	Tyr	Ile	Thr	Asp	Lys	Thr
		35					40					45			
Val	Leu	Asp	Met	Arg	Ser	Met	Asp	Phe	Lys	Ser	Asn	Ser	Ala	Val	Ala
	50					55					60				
Trp	Ser	Asn	Lys	Ser	Asp	Phe	Ala	Cys	Ala	Asn	Ala	Phe	Asn	Asn	Ser
65					70					75					80
Ile	Ile	Pro	Glu	Asp	Thr	Phe	Phe	Pro	Ser	Pro	Glu	Ser	Ser	Cys	Asp
				85					90					95	
Val	Lys	Leu	Val	Glu	Lys	Ser	Phe	Glu	Thr	Asp	Thr	Asn	Leu	Asn	Phe
			100					105					110		
Gln	Asn	Leu	Ser	Val	Ile	Gly	Phe	Arg	Ile	Leu	Leu	Leu	Lys	Val	Ala
		115					120					125			

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
130 135 140

<210> 54
<211> 277
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 54

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

Glu Phe Ser Met Ala Gln Thr Val Thr Gln Ser Gln Pro Glu Met Ser
20 25 30

Val Gln Glu Ala Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Thr Tyr Asp Thr Ser
35 40 45

Glu Ser Asp Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Arg Gln
50 55 60

Met Ile Leu Val Ile Arg Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn Ala Thr
65 70 75 80

Glu Asn Arg Phe Ser Val Asn Phe Gln Lys Ala Ala Lys Ser Phe Ser
85 90 95

Leu Lys Ile Ser Asp Ser Gln Leu Gly Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys
100 105 110

Ala Tyr Arg Trp Ala Gln Gly Gly Ser Glu Lys Leu Val Phe Gly Lys
115 120 125

Gly Thr Lys Leu Thr Val Asn Pro Tyr Ile Gln Lys Pro Asp Pro Ala
130 135 140

Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu
145 150 155 160

Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp
180 185 190

Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala
195 200 205

Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe
210 215 220

Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe
225 230 235 240

Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe
245 250 255

Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu
260 265 270

Arg Leu Trp Ser Ser
275

<210> 55
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 55

Met Gly His Asp Lys
1 5

<210> 56
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 56

Ser Tyr Gly Val Asn Ser
1 5

<210> 57
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 57

Cys Ala Thr Glu Leu Trp Ser Ser Gly Gly Thr Gly Glu Leu Phe Phe
1 5 10 15

<210> 58
<211> 134

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 58

Met Thr Ile Arg Leu Leu Cys Tyr Met Gly Phe Tyr Phe Leu Gly Ala
1 5 10 15

Gly Leu Met Glu Ala Asp Ile Tyr Gln Thr Pro Arg Tyr Leu Val Ile
20 25 30

Gly Thr Gly Lys Lys Ile Thr Leu Glu Cys Ser Gln Thr Met Gly His
35 40 45

Asp Lys Met Tyr Trp Tyr Gln Gln Asp Pro Gly Met Glu Leu His Leu
50 55 60

Ile His Tyr Ser Tyr Gly Val Asn Ser Thr Glu Lys Gly Asp Leu Ser
65 70 75 80

Ser Glu Ser Thr Val Ser Arg Ile Arg Thr Glu His Phe Pro Leu Thr
85 90 95

Leu Glu Ser Ala Arg Pro Ser His Thr Ser Gln Tyr Leu Cys Ala Thr
100 105 110

Glu Leu Trp Ser Ser Gly Gly Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly
115 120 125

Ser Arg Leu Thr Val Leu
130

<210> 59
<211> 179
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 59

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

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
20 25 30

Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
100 105 110

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
130 135 140

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
165 170 175

Ser Arg Gly

<210> 60
<211> 313
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 60

Met Thr Ile Arg Leu Leu Cys Tyr Met Gly Phe Tyr Phe Leu Gly Ala
1 5 10 15

Gly Leu Met Glu Ala Asp Ile Tyr Gln Thr Pro Arg Tyr Leu Val Ile
20 25 30

Gly Thr Gly Lys Lys Ile Thr Leu Glu Cys Ser Gln Thr Met Gly His
35 40 45

Asp Lys Met Tyr Trp Tyr Gln Gln Asp Pro Gly Met Glu Leu His Leu
50 55 60

Ile His Tyr Ser Tyr Gly Val Asn Ser Thr Glu Lys Gly Asp Leu Ser

65					70					75					80	
Ser	Glu	Ser	Thr	Val	Ser	Arg	Ile	Arg	Thr	Glu	His	Phe	Pro	Leu	Thr	
				85					90					95		
Leu	Glu	Ser	Ala	Arg	Pro	Ser	His	Thr	Ser	Gln	Tyr	Leu	Cys	Ala	Thr	
			100					105					110			
Glu	Leu	Trp	Ser	Ser	Gly	Gly	Thr	Gly	Glu	Leu	Phe	Phe	Gly	Glu	Gly	
		115					120					125				
Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Leu	Glu	Asp	Leu	Lys	Asn	Val	Phe	Pro	Pro	Glu	
	130					135					140					
Val	Ala	Val	Phe	Glu	Pro	Ser	Glu	Ala	Glu	Ile	Ser	His	Thr	Gln	Lys	
145					150					155					160	
Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ala	Thr	Gly	Phe	Tyr	Pro	Asp	His	Val	Glu	
				165					170					175		
Leu	Ser	Trp	Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	Thr	
			180					185					190			
Asp	Pro	Gln	Pro	Leu	Lys	Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr	
		195					200					205				
Cys	Leu	Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	Pro	
	210					215					220					
Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn	
225					230					235					240	
Asp	Glu	Trp	Thr	Gln	Asp	Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	Ser	
				245					250					255		
Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Phe	Thr	Ser	Glu	Ser	Tyr	
			260					265					270			
Gln	Gln	Gly	Val	Leu	Ser	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	
		275					280					285				
Lys	Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Leu	Val	Ser	Ala	Leu	Val	Leu	Met	Ala	
	290					295					300					
Met	Val	Lys	Arg	Lys	Asp	Ser	Arg	Gly								

305 310

<210> 61
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 61

Asp Arg Gly Ser Gln Ser
1 5

<210> 62
<211> 2
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 62

Ile Tyr
1

<210> 63
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 63

Cys Ala Val Gly Pro Ser Gly Thr Tyr Lys Tyr Ile Phe
1 5 10

<210> 64
<211> 132
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 64

Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
20 25 30

Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp
35 40 45

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser
50 55 60

Pro Glu Leu Ile Met Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly

65					70					75				80		
Arg	Phe	Thr	Ala	Gln	Leu	Asn	Lys	Ala	Ser	Gln	Tyr	Val	Ser	Leu	Leu	
			85						90					95		
Ile	Arg	Asp	Ser	Gln	Pro	Ser	Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Leu	Cys	Ala	Val	
			100					105					110			
Gly	Pro	Ser	Gly	Thr	Tyr	Lys	Tyr	Ile	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Arg	Leu	
		115					120					125				
Lys	Val	Leu	Ala													
	130															
<210>	65															
<211>	141															
<212>	PRT															
<213>	Homo sapiens															
<400>	65															
Asn	Ile	Gln	Asn	Pro	Asp	Pro	Ala	Val	Tyr	Gln	Leu	Arg	Asp	Ser	Lys	
1				5					10					15		
Ser	Ser	Asp	Lys	Ser	Val	Cys	Leu	Phe	Thr	Asp	Phe	Asp	Ser	Gln	Thr	
			20					25					30			
Asn	Val	Ser	Gln	Ser	Lys	Asp	Ser	Asp	Val	Tyr	Ile	Thr	Asp	Lys	Thr	
		35					40					45				
Val	Leu	Asp	Met	Arg	Ser	Met	Asp	Phe	Lys	Ser	Asn	Ser	Ala	Val	Ala	
	50					55					60					
Trp	Ser	Asn	Lys	Ser	Asp	Phe	Ala	Cys	Ala	Asn	Ala	Phe	Asn	Asn	Ser	
65					70					75					80	
Ile	Ile	Pro	Glu	Asp	Thr	Phe	Phe	Pro	Ser	Pro	Glu	Ser	Ser	Cys	Asp	
			85						90					95		
Val	Lys	Leu	Val	Glu	Lys	Ser	Phe	Glu	Thr	Asp	Thr	Asn	Leu	Asn	Phe	
		100						105					110			
Gln	Asn	Leu	Ser	Val	Ile	Gly	Phe	Arg	Ile	Leu	Leu	Leu	Lys	Val	Ala	
		115					120					125				
Gly	Phe	Asn	Leu	Leu	Met	Thr	Leu	Arg	Leu	Trp	Ser	Ser				
	130					135					140					

<210> 66
<211> 273
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 66

Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
20 25 30

Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp
35 40 45

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser
50 55 60

Pro Glu Leu Ile Met Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly
65 70 75 80

Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu
85 90 95

Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val
100 105 110

Gly Pro Ser Gly Thr Tyr Lys Tyr Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu
115 120 125

Lys Val Leu Ala Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu
130 135 140

Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe
145 150 155 160

Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
165 170 175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
180 185 190

Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
195 200 205

Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
210 215 220

Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
245 250 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
260 265 270

Ser

<210> 67
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 67

Met Asn His Glu Tyr
1 5

<210> 68
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 68

Ser Met Asn Val Glu Val
1 5

<210> 69
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 69

Cys Ala Ser Ser Pro Gly Gly Ser Gly Asn Glu Gln Phe Phe
1 5 10

<210> 70
<211> 132
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 70

Met	Gly	Pro	Gln	Leu	Leu	Gly	Tyr	Val	Val	Leu	Cys	Leu	Leu	Gly	Ala	
1				5					10					15		
Gly	Pro	Leu	Glu	Ala	Gln	Val	Thr	Gln	Asn	Pro	Arg	Tyr	Leu	Ile	Thr	
			20					25					30			
Val	Thr	Gly	Lys	Lys	Leu	Thr	Val	Thr	Cys	Ser	Gln	Asn	Met	Asn	His	
		35					40					45				
Glu	Tyr	Met	Ser	Trp	Tyr	Arg	Gln	Asp	Pro	Gly	Leu	Gly	Leu	Arg	Gln	
	50					55					60					
Ile	Tyr	Tyr	Ser	Met	Asn	Val	Glu	Val	Thr	Asp	Lys	Gly	Asp	Val	Pro	
65					70					75					80	
Glu	Gly	Tyr	Lys	Val	Ser	Arg	Lys	Glu	Lys	Arg	Asn	Phe	Pro	Leu	Ile	
				85					90					95		
Leu	Glu	Ser	Pro	Ser	Pro	Asn	Gln	Thr	Ser	Leu	Tyr	Phe	Cys	Ala	Ser	
			100					105					110			
Ser	Pro	Gly	Gly	Ser	Gly	Asn	Glu	Gln	Phe	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Arg	
		115					120					125				
Leu	Thr	Val	Leu													
		130														
<210>	71															
<211>	179															
<212>	PRT															
<213>	Homo sapiens															
<400>	71															
Glu	Asp	Leu	Lys	Asn	Val	Phe	Pro	Pro	Glu	Val	Ala	Val	Phe	Glu	Pro	
1				5					10					15		
Ser	Glu	Ala	Glu	Ile	Ser	His	Thr	Gln	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	
			20					25					30			
Ala	Thr	Gly	Phe	Tyr	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser	Trp	Trp	Val	Asn	
		35					40					45				
Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	Thr	Asp	Pro	Gln	Pro	Leu	Lys	
	50					55					60					

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
100 105 110

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
130 135 140

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
165 170 175

Ser Arg Gly

<210> 72
<211> 311
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 72

Met Gly Pro Gln Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

Val Thr Gly Lys Lys Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Met Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Lys Val Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile

85								90					95				
Leu	Glu	Ser	Pro	Ser	Pro	Asn	Gln	Thr	Ser	Leu	Tyr	Phe	Cys	Ala	Ser		
			100				105						110				
Ser	Pro	Gly	Gly	Ser	Gly	Asn	Glu	Gln	Phe	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Arg		
		115					120					125					
Leu	Thr	Val	Leu	Glu	Asp	Leu	Lys	Asn	Val	Phe	Pro	Pro	Glu	Val	Ala		
130						135					140						
Val	Phe	Glu	Pro	Ser	Glu	Ala	Glu	Ile	Ser	His	Thr	Gln	Lys	Ala	Thr		
145					150					155					160		
Leu	Val	Cys	Leu	Ala	Thr	Gly	Phe	Tyr	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser		
			165				170						175				
Trp	Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	Thr	Asp	Pro		
			180					185					190				
Gln	Pro	Leu	Lys	Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr	Cys	Leu		
195						200						205					
Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	Pro	Arg	Asn		
210						215					220						
His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn	Asp	Glu		
225					230					235					240		
Trp	Thr	Gln	Asp	Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	Ser	Ala	Glu		
			245					250						255			
Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Phe	Thr	Ser	Glu	Ser	Tyr	Gln	Gln		
			260					265						270			
Gly	Val	Leu	Ser	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala		
275						280						285					
Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Leu	Val	Ser	Ala	Leu	Val	Leu	Met	Ala	Met	Val		
290						295					300						
Lys	Arg	Lys	Asp	Ser	Arg	Gly											
305					310												

<210> 73

<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 73

Asp Arg Gly Ser Gln Ser
1 5

<210> 74
<211> 2
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 74

Ile Tyr
1

<210> 75
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 75

Cys Ala Val Val Ser Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe
1 5 10

<210> 76
<211> 133
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 76

Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
20 25 30

Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp
35 40 45

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser
50 55 60

Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly
65 70 75 80

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

85					90					95						
Ile	Arg	Asp	Ser	Gln	Pro	Ser	Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Leu	Cys	Ala	Val	
100					105					110						
Val	Ser	Gly	Gly	Gly	Ala	Asp	Gly	Leu	Thr	Phe	Gly	Lys	Gly	Thr	His	
115					120					125						
Leu	Ile	Ile	Gln	Pro												
130																
<210> 77																
<211> 141																
<212> PRT																
<213> Homo sapiens																
<400> 77																
Tyr	Ile	Gln	Lys	Pro	Asp	Pro	Ala	Val	Tyr	Gln	Leu	Arg	Asp	Ser	Lys	
1	5					10					15					
Ser	Ser	Asp	Lys	Ser	Val	Cys	Leu	Phe	Thr	Asp	Phe	Asp	Ser	Gln	Thr	
20					25					30						
Asn	Val	Ser	Gln	Ser	Lys	Asp	Ser	Asp	Val	Tyr	Ile	Thr	Asp	Lys	Thr	
35					40					45						
Val	Leu	Asp	Met	Arg	Ser	Met	Asp	Phe	Lys	Ser	Asn	Ser	Ala	Val	Ala	
50					55					60						
Trp	Ser	Asn	Lys	Ser	Asp	Phe	Ala	Cys	Ala	Asn	Ala	Phe	Asn	Asn	Ser	
65					70					75					80	
Ile	Ile	Pro	Glu	Asp	Thr	Phe	Phe	Pro	Ser	Pro	Glu	Ser	Ser	Cys	Asp	
85					90					95						
Val	Lys	Leu	Val	Glu	Lys	Ser	Phe	Glu	Thr	Asp	Thr	Asn	Leu	Asn	Phe	
100					105					110						
Gln	Asn	Leu	Ser	Val	Ile	Gly	Phe	Arg	Ile	Leu	Leu	Leu	Lys	Val	Ala	
115					120					125						
Gly	Phe	Asn	Leu	Leu	Met	Thr	Leu	Arg	Leu	Trp	Ser	Ser				
130					135					140						
<210> 78																
<211> 274																

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 78

Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
20 25 30

Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp
35 40 45

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser
50 55 60

Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly
65 70 75 80

Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu
85 90 95

Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val
100 105 110

Val Ser Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr His
115 120 125

Leu Ile Ile Gln Pro Tyr Ile Gln Lys Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln
130 135 140

Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp
145 150 155 160

Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr
165 170 175

Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser
180 185 190

Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn
195 200 205

Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro
210 215 220

Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp
225 230 235 240

Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu
245 250 255

Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp
260 265 270

Ser Ser

<210> 79
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 79

Pro Arg His Asp Thr
1 5

<210> 80
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 80

Phe Tyr Glu Lys Met Gln
1 5

<210> 81
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 81

Cys Ala Ser Ser Leu Gly Arg Gly Gly Gln Pro Gln His Phe
1 5 10

<210> 82
<211> 142
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 82

Met Leu Ser Pro Asp Leu Pro Asp Ser Ala Trp Asn Thr Arg Leu Leu
1 5 10 15

Cys His Val Met Leu Cys Leu Leu Gly Ala Val Ser Val Ala Ala Gly
20 25 30

Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu Ile Lys Glu Lys Arg Glu Thr Ala
35 40 45

Thr Leu Lys Cys Tyr Pro Ile Pro Arg His Asp Thr Val Tyr Trp Tyr
50 55 60

Gln Gln Gly Pro Gly Gln Asp Pro Gln Phe Leu Ile Ser Phe Tyr Glu
65 70 75 80

Lys Met Gln Ser Asp Lys Gly Ser Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Gln
85 90 95

Gln Phe Ser Asp Tyr His Ser Glu Leu Asn Met Ser Ser Leu Glu Leu
100 105 110

Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Leu Gly Arg Gly Gly
115 120 125

Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser Ile Leu
130 135 140

<210> 83
<211> 177
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 83

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

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
20 25 30

Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
100 105 110

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
130 135 140

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
165 170 175

Phe

<210> 84
<211> 319
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 84

Met Leu Ser Pro Asp Leu Pro Asp Ser Ala Trp Asn Thr Arg Leu Leu
1 5 10 15

Cys His Val Met Leu Cys Leu Leu Gly Ala Val Ser Val Ala Ala Gly
20 25 30

Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu Ile Lys Glu Lys Arg Glu Thr Ala
35 40 45

Thr Leu Lys Cys Tyr Pro Ile Pro Arg His Asp Thr Val Tyr Trp Tyr
50 55 60

Gln Gln Gly Pro Gly Gln Asp Pro Gln Phe Leu Ile Ser Phe Tyr Glu
65 70 75 80

Lys Met Gln Ser Asp Lys Gly Ser Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Gln
85 90 95

Gln Phe Ser Asp Tyr His Ser Glu Leu Asn Met Ser Ser Leu Glu Leu

100					105					110					
Gly	Asp	Ser	Ala	Leu	Tyr	Phe	Cys	Ala	Ser	Ser	Leu	Gly	Arg	Gly	Gly
		115					120					125			
Gln	Pro	Gln	His	Phe	Gly	Asp	Gly	Thr	Arg	Leu	Ser	Ile	Leu	Glu	Asp
	130					135					140				
Leu	Asn	Lys	Val	Phe	Pro	Pro	Glu	Val	Ala	Val	Phe	Glu	Pro	Ser	Glu
145					150					155					160
Ala	Glu	Ile	Ser	His	Thr	Gln	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ala	Thr
				165					170					175	
Gly	Phe	Phe	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser	Trp	Trp	Val	Asn	Gly	Lys
			180					185					190		
Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	Thr	Asp	Pro	Gln	Pro	Leu	Lys	Glu	Gln
		195					200					205			
Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr	Cys	Leu	Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val
	210					215					220				
Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	Pro	Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val
225					230					235					240
Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn	Asp	Glu	Trp	Thr	Gln	Asp	Arg	Ala
				245					250					255	
Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	Ser	Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp
			260					265					270		
Cys	Gly	Phe	Thr	Ser	Val	Ser	Tyr	Gln	Gln	Gly	Val	Leu	Ser	Ala	Thr
		275					280					285			
Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Leu
	290					295					300				
Val	Ser	Ala	Leu	Val	Leu	Met	Ala	Met	Val	Lys	Arg	Lys	Asp	Phe	
305					310					315					
<210> 85															
<211> 6															
<212> PRT															
<213> Homo sapiens															

<400> 85

Asp Ser Ala Ile Tyr Asn
1 5

<210> 86
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 86

Ile Gln Ser
1

<210> 87
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 87

Cys Ala Val Arg Pro Thr Ser Gly Gly Ser Tyr Ile Pro Thr Phe
1 5 10 15

<210> 88
<211> 133
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 88

Met Glu Thr Leu Leu Gly Leu Leu Ile Leu Trp Leu Gln Leu Gln Trp
1 5 10 15

Val Ser Ser Lys Gln Glu Val Thr Gln Ile Pro Ala Ala Leu Ser Val
20 25 30

Pro Glu Gly Glu Asn Leu Val Leu Asn Cys Ser Phe Thr Asp Ser Ala
35 40 45

Ile Tyr Asn Leu Gln Trp Phe Arg Gln Asp Pro Gly Lys Gly Leu Thr
50 55 60

Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser Ser Gln Arg Glu Gln Thr Ser Gly Arg
65 70 75 80

Leu Asn Ala Ser Leu Asp Lys Ser Ser Gly Arg Ser Thr Leu Tyr Ile
85 90 95

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

100								105				110			
Pro	Thr	Ser	Gly	Gly	Ser	Tyr	Ile	Pro	Thr	Phe	Gly	Arg	Gly	Thr	Ser
115								120				125			
Leu	Ile	Val	His	Pro											
130															
<210>	89														
<211>	141														
<212>	PRT														
<213>	Homo sapiens														
<400>	89														
Tyr	Ile	Gln	Asn	Pro	Asp	Pro	Ala	Val	Tyr	Gln	Leu	Arg	Asp	Ser	Lys
1				5					10				15		
Ser	Ser	Asp	Lys	Ser	Val	Cys	Leu	Phe	Thr	Asp	Phe	Asp	Ser	Gln	Thr
			20					25				30			
Asn	Val	Ser	Gln	Ser	Lys	Asp	Ser	Asp	Val	Tyr	Ile	Thr	Asp	Lys	Thr
		35					40				45				
Val	Leu	Asp	Met	Arg	Ser	Met	Asp	Phe	Lys	Ser	Asn	Ser	Ala	Val	Ala
		50					55				60				
Trp	Ser	Asn	Lys	Ser	Asp	Phe	Ala	Cys	Ala	Asn	Ala	Phe	Asn	Asn	Ser
65					70				75				80		
Ile	Ile	Pro	Glu	Asp	Thr	Phe	Phe	Pro	Ser	Pro	Glu	Ser	Ser	Cys	Asp
				85					90				95		
Val	Lys	Leu	Val	Glu	Lys	Ser	Phe	Glu	Thr	Asp	Thr	Asn	Leu	Asn	Phe
			100					105				110			
Gln	Asn	Leu	Ser	Val	Ile	Gly	Phe	Arg	Ile	Leu	Leu	Leu	Lys	Val	Ala
		115					120				125				
Gly	Phe	Asn	Leu	Leu	Met	Thr	Leu	Arg	Leu	Trp	Ser	Ser			
		130					135				140				
<210>	90														
<211>	274														
<212>	PRT														
<213>	Homo sapiens														
<400>	90														

Met	Glu	Thr	Leu	Leu	Gly	Leu	Leu	Ile	Leu	Trp	Leu	Gln	Leu	Gln	Trp
1				5					10					15	
Val	Ser	Ser	Lys	Gln	Glu	Val	Thr	Gln	Ile	Pro	Ala	Ala	Leu	Ser	Val
			20					25					30		
Pro	Glu	Gly	Glu	Asn	Leu	Val	Leu	Asn	Cys	Ser	Phe	Thr	Asp	Ser	Ala
		35					40					45			
Ile	Tyr	Asn	Leu	Gln	Trp	Phe	Arg	Gln	Asp	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Thr
	50					55					60				
Ser	Leu	Leu	Leu	Ile	Gln	Ser	Ser	Gln	Arg	Glu	Gln	Thr	Ser	Gly	Arg
65					70					75					80
Leu	Asn	Ala	Ser	Leu	Asp	Lys	Ser	Ser	Gly	Arg	Ser	Thr	Leu	Tyr	Ile
				85					90					95	
Ala	Ala	Ser	Gln	Pro	Gly	Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Leu	Cys	Ala	Val	Arg
			100					105					110		
Pro	Thr	Ser	Gly	Gly	Ser	Tyr	Ile	Pro	Thr	Phe	Gly	Arg	Gly	Thr	Ser
		115					120					125			
Leu	Ile	Val	His	Pro	Tyr	Ile	Gln	Asn	Pro	Asp	Pro	Ala	Val	Tyr	Gln
	130					135					140				
Leu	Arg	Asp	Ser	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Ser	Val	Cys	Leu	Phe	Thr	Asp
145					150					155					160
Phe	Asp	Ser	Gln	Thr	Asn	Val	Ser	Gln	Ser	Lys	Asp	Ser	Asp	Val	Tyr
				165					170					175	
Ile	Thr	Asp	Lys	Thr	Val	Leu	Asp	Met	Arg	Ser	Met	Asp	Phe	Lys	Ser
			180					185					190		
Asn	Ser	Ala	Val	Ala	Trp	Ser	Asn	Lys	Ser	Asp	Phe	Ala	Cys	Ala	Asn
		195					200					205			
Ala	Phe	Asn	Asn	Ser	Ile	Ile	Pro	Glu	Asp	Thr	Phe	Phe	Pro	Ser	Pro
	210					215					220				
Glu	Ser	Ser	Cys	Asp	Val	Lys	Leu	Val	Glu	Lys	Ser	Phe	Glu	Thr	Asp
225					230					235					240

Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu
245 250 255

Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp
260 265 270

Ser Ser

<210> 91
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 91

Met Asn His Glu Tyr
1 5

<210> 92
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 92

Ser Val Gly Ala Gly Ile
1 5

<210> 93
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 93

Cys Ala Ser Ser Tyr Val Gly Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe
1 5 10

<210> 94
<211> 132
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 94

Met Ser Ile Gly Leu Leu Cys Cys Ala Ala Leu Ser Leu Leu Trp Ala
1 5 10 15

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

Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile His Tyr Ser Val Gly Ala Gly Ile Thr Asp Gln Gly Glu Val Pro
65 70 75 80

Asn Gly Tyr Asn Val Ser Arg Ser Thr Thr Glu Asp Phe Pro Leu Arg
85 90 95

Leu Leu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Tyr Val Gly Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg
115 120 125

Leu Thr Val Leu
130

<210> 95
<211> 179
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 95

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

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
20 25 30

Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
100 105 110

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
130 135 140

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
165 170 175

Ser Arg Gly

<210> 96
<211> 311
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 96

Met Ser Ile Gly Leu Leu Cys Cys Ala Ala Leu Ser Leu Leu Trp Ala
1 5 10 15

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

Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile His Tyr Ser Val Gly Ala Gly Ile Thr Asp Gln Gly Glu Val Pro
65 70 75 80

Asn Gly Tyr Asn Val Ser Arg Ser Thr Thr Glu Asp Phe Pro Leu Arg
85 90 95

Leu Leu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

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

115					120					125					
Leu	Thr	Val	Leu	Glu	Asp	Leu	Lys	Asn	Val	Phe	Pro	Pro	Glu	Val	Ala
	130					135					140				
Val	Phe	Glu	Pro	Ser	Glu	Ala	Glu	Ile	Ser	His	Thr	Gln	Lys	Ala	Thr
145					150					155					160
Leu	Val	Cys	Leu	Ala	Thr	Gly	Phe	Tyr	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser
				165					170					175	
Trp	Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	Thr	Asp	Pro
			180					185					190		
Gln	Pro	Leu	Lys	Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr	Cys	Leu
		195					200					205			
Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	Pro	Arg	Asn
	210					215					220				
His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn	Asp	Glu
225					230					235					240
Trp	Thr	Gln	Asp	Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	Ser	Ala	Glu
				245					250					255	
Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Phe	Thr	Ser	Glu	Ser	Tyr	Gln	Gln
			260					265					270		
Gly	Val	Leu	Ser	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala
		275					280					285			
Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Leu	Val	Ser	Ala	Leu	Val	Leu	Met	Ala	Met	Val
	290					295					300				
Lys	Arg	Lys	Asp	Ser	Arg	Gly									
305					310										
<210> 97															
<211> 9															
<212> PRT															
<213> Homo sapiens															
<400> 97															
Ser	Leu	Leu	Gln	His	Leu	Ile	Gly	Leu							
1				5											

<210> 98
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 98

Ala Leu Leu Gln His Leu Ile Gly Leu
1 5

<210> 99
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 99

Ser Ala Leu Gln His Leu Ile Gly Leu
1 5

<210> 100
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 100

Ser Leu Ala Gln His Leu Ile Gly Leu
1 5

<210> 101
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 101

Ser Leu Leu Ala His Leu Ile Gly Leu
1 5

<210> 102
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 102

Ser Leu Leu Gln Ala Leu Ile Gly Leu
1 5

<210> 103
<211> 9
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 103

Ser Leu Leu Gln His Ala Ile Gly Leu
1 5

<210> 104
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 104

Ser Leu Leu Gln His Leu Ala Gly Leu
1 5

<210> 105
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 105

Ser Leu Leu Gln His Leu Ile Ala Leu
1 5

<210> 106
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 106

Ser Leu Leu Gln His Leu Ile Gly Ala
1 5

<210> 107
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 107

Thr Leu Leu Gln His Leu Ile Gly Leu
1 5

<210> 108
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 108

Ser Thr Leu Gln His Leu Ile Gly Leu

1

5

<210> 109

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 109

Ser Leu Thr Gln His Leu Ile Gly Leu

1 5

<210> 110

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 110

Ser Leu Leu Thr His Leu Ile Gly Leu

1 5

<210> 111

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 111

Ser Leu Leu Gln Thr Leu Ile Gly Leu

1 5

<210> 112

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 112

Ser Leu Leu Gln His Thr Ile Gly Leu

1 5

<210> 113

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 113

Ser Leu Leu Gln His Leu Thr Gly Leu

1 5

<210> 114

<211> 9

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 114

Ser Leu Leu Gln His Leu Ile Thr Leu
1 5

<210> 115
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 115

Ser Leu Leu Gln His Leu Ile Gly Thr
1 5

<210> 116
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 116

Ser Ile Leu Gln Thr Leu Ile Leu Val
1 5

<210> 117
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 117

Ser Leu Ile Glu His Leu Gln Gly Leu
1 5

<210> 118
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 118

Ser Leu Ile Gln His Leu Glu Glu Ile
1 5

<210> 119
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 119

Ser Leu Leu Lys Asn Leu Ile Tyr Leu
1 5

<210> 120
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 120

Ser Leu Leu Asn His Leu Pro Tyr Leu
1 5

<210> 121
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 121

Ser Leu Leu Gln His Val Leu Leu Leu
1 5

<210> 122
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 122

Ser Leu Leu Gln Lys Gln Ile Met Leu
1 5

<210> 123
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 123

Ser Leu Ser Gln Glu Leu Val Gly Val
1 5

<210> 124
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 124

Ser Val Leu Gly Ala Leu Ile Gly Val
1 5

<210> 125

<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 125

Val Leu Leu His His Gln Ile Gly Leu
1 5

<210> 126
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 126

Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Val
1 5

<210> 127
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 127

Ser Ser Asn Phe Tyr Ala
1 5

<210> 128
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 128

Met Thr Leu
1

<210> 129
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 129

Cys Ala Leu Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe
1 5 10

<210> 130
<211> 132
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 130

Met Glu Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro Leu Leu Ile Leu Trp Phe His
1 5 10 15

Leu Asp Cys Val Ser Ser Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser
20 25 30

Leu His Val Gln Glu Gly Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro
35 40 45

Ser Ser Asn Phe Tyr Ala Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys
50 55 60

Ser Pro Glu Ala Leu Phe Val Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys
65 70 75 80

Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr
85 90 95

Leu Tyr Ile Lys Gly Ser Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys
100 105 110

Ala Leu Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu
115 120 125

Thr Val Lys Pro
130

<210> 131
<211> 141
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 131

Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
1 5 10 15

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
20 25 30

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
35 40 45

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
50 55 60

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
65 70 75 80

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
85 90 95

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
100 105 110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
115 120 125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
130 135 140

<210> 132
<211> 273
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 132

Met Glu Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro Leu Leu Ile Leu Trp Phe His
1 5 10 15

Leu Asp Cys Val Ser Ser Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser
20 25 30

Leu His Val Gln Glu Gly Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro
35 40 45

Ser Ser Asn Phe Tyr Ala Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys
50 55 60

Ser Pro Glu Ala Leu Phe Val Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys
65 70 75 80

Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr
85 90 95

Leu Tyr Ile Lys Gly Ser Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys
100 105 110

Ala Leu Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu
115 120 125

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

130					135					140					
Arg 145	Asp	Ser	Lys	Ser	Ser 150	Asp	Lys	Ser	Val	Cys 155	Leu	Phe	Thr	Asp	Phe 160
Asp	Ser	Gln	Thr	Asn 165	Val	Ser	Gln	Ser	Lys 170	Asp	Ser	Asp	Val	Tyr 175	Ile
Thr	Asp	Lys	Thr 180	Val	Leu	Asp	Met	Arg 185	Ser	Met	Asp	Phe	Lys 190	Ser	Asn
Ser	Ala	Val 195	Ala	Trp	Ser	Asn	Lys 200	Ser	Asp	Phe	Ala	Cys 205	Ala	Asn	Ala
Phe 210	Asn	Asn	Ser	Ile	Ile	Pro 215	Glu	Asp	Thr	Phe	Phe 220	Pro	Ser	Pro	Glu
Ser 225	Ser	Cys	Asp	Val	Lys 230	Leu	Val	Glu	Lys	Ser 235	Phe	Glu	Thr	Asp	Thr 240
Asn	Leu	Asn	Phe	Gln 245	Asn	Leu	Ser	Val	Ile 250	Gly	Phe	Arg	Ile	Leu 255	Leu
Leu	Lys	Val	Ala 260	Gly	Phe	Asn	Leu	Leu 265	Met	Thr	Leu	Arg	Leu 270	Trp	Ser

Ser

<210> 133
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 133

Ser Gly His Asn Ser
1 5

<210> 134
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 134

Phe Asn Asn Asn Val Pro
1 5

<210> 135
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 135

Cys Ala Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe
1 5 10

<210> 136
<211> 132
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 136

Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala
1 5 10 15

Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
20 25 30

Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu
50 55 60

Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
65 70 75 80

Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Leu
130

<210> 137
<211> 179
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 137

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

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
20 25 30

Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
100 105 110

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
130 135 140

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
165 170 175

Ser Arg Gly

<210> 138
<211> 311
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 138

Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala
1 5 10 15

Lys	His	Thr	Asp	Ala	Gly	Val	Ile	Gln	Ser	Pro	Arg	His	Glu	Val	Thr	
			20					25					30			
Glu	Met	Gly	Gln	Glu	Val	Thr	Leu	Arg	Cys	Lys	Pro	Ile	Ser	Gly	His	
		35					40					45				
Asn	Ser	Leu	Phe	Trp	Tyr	Arg	Glu	Thr	Met	Met	Arg	Gly	Leu	Glu	Leu	
	50					55					60					
Leu	Ile	Tyr	Phe	Asn	Asn	Asn	Val	Pro	Ile	Asp	Asp	Ser	Gly	Met	Pro	
65					70					75					80	
Glu	Asp	Arg	Phe	Ser	Ala	Lys	Met	Pro	Asn	Ala	Ser	Phe	Ser	Thr	Leu	
				85					90					95		
Lys	Ile	Gln	Pro	Ser	Glu	Pro	Arg	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	
			100					105						110		
Ser	Ser	Pro	Gly	Ser	Thr	Asp	Thr	Gln	Tyr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Arg	
		115					120					125				
Leu	Thr	Val	Leu	Glu	Asp	Leu	Lys	Asn	Val	Phe	Pro	Pro	Glu	Val	Ala	
	130					135					140					
Val	Phe	Glu	Pro	Ser	Glu	Ala	Glu	Ile	Ser	His	Thr	Gln	Lys	Ala	Thr	
145					150					155					160	
Leu	Val	Cys	Leu	Ala	Thr	Gly	Phe	Tyr	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser	
				165					170					175		
Trp	Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	Thr	Asp	Pro	
			180					185					190			
Gln	Pro	Leu	Lys	Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr	Cys	Leu	
		195					200					205				
Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	Pro	Arg	Asn	
	210					215					220					
His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn	Asp	Glu	
225					230					235					240	
Trp	Thr	Gln	Asp	Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	Ser	Ala	Glu	
				245					250					255		

Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln
260 265 270

Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
275 280 285

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
290 295 300

Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 139
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 139

Leu Leu Leu Val His Leu Ile Pro Val
1 5

<210> 140
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 140

Ile Ile Leu Arg His Leu Ile Glu Ile
1 5

<210> 141
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 141

Lys Ile Leu Leu His Leu Ile His Ile
1 5

<210> 142
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 142

Lys Val Leu Pro His Leu Ile Pro Leu
1 5

<210> 143
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 143

Ser Ala Leu Val His Leu Ile Pro Val
1 5

<210> 144
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 144

Asn Ala Leu Val His Leu Ile Glu Val
1 5

<210> 145
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 145

Val Ala Leu Gly His Leu Ile Gly Ile
1 5

<210> 146
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 146

Asn Ala Leu Val His Leu Ile Glu Ile
1 5

<210> 147
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 147

Trp Ala Leu Gly His Leu Ile Gly Ile
1 5

<210> 148
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 148

Gln Ala Leu Glu His Leu Ile Tyr Ile
1 5

<210> 149
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 149

Ile Ser Leu Ala His Leu Ile Leu Val
1 5

<210> 150
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 150

Glu Thr Leu Asp His Leu Ile Ser Leu
1 5

<210> 151
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 151

Ala Leu Leu Ser His Leu Ile Cys Arg
1 5

<210> 152
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 152

Lys Glu Leu Arg His Leu Ile Glu Val
1 5

<210> 153
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 153

Ile Ala Leu Val His Leu Ile Met Val
1 5

<210> 154
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 154

Cys Trp Leu Cys His Leu Ile Lys Leu
1 5

<210> 155
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 155

Gly Lys Leu Thr His Leu Ile Pro Val
1 5

<210> 156
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 156

His Leu Leu Met His Leu Ile Gly Ser
1 5

<210> 157
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 157

Thr Gln Leu Asp His Leu Ile Pro Gly
1 5

<210> 158
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 158

Gln Asp Leu Trp His Leu Ile Lys Leu
1 5

<210> 159
<211> 9
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 159

Ile Ala Leu Lys His Leu Ile Pro Thr
1 5

<210> 160
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 160

Ile Ala Leu Lys His Leu Ile Leu Thr
1 5

<210> 161
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 161

Leu Gln Leu Ile His Leu Ile Asn Val
1 5

<210> 162
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 162

Ser Gln Leu Val His Leu Ile Tyr Val
1 5

<210> 163
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 163

Cys Leu Leu Pro His Leu Ile Gln His
1 5

<210> 164
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 164

Met Val Leu Val His Leu Ile His Ser

1

5

<210> 165

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 165

Ser Asp Leu Phe His Leu Ile Gly Val

1 5

<210> 166

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 166

Lys Leu Leu Phe His Leu Ile Gln Ser

1 5

<210> 167

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 167

Lys Leu Leu Leu His Leu Ile Gln Ser

1 5

<210> 168

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 168

Ser Phe Leu Val His Leu Ile Gly Leu

1 5

<210> 169

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 169

Tyr Gly Leu Lys His Leu Ile Ser Val

1 5

<210> 170

<211> 9

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 170

Ser Glu Leu Pro His Leu Ile Gly Ile
1 5

<210> 171
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 171

Tyr Ala Leu Ser His Leu Ile His Ala
1 5

<210> 172
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 172

Thr Leu Leu Gly His Leu Ile Ser Lys
1 5

<210> 173
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 173

Ser Gln Leu Ser His Leu Ile Ala Met
1 5

<210> 174
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 174

Phe Phe Leu Val His Leu Ile Cys Met
1 5

<210> 175
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 175

Val Ser Leu His His Leu Ile Asn Ala
1 5

<210> 176
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 176

Ile Met Leu Ile His Leu Ile Arg Leu
1 5

<210> 177
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 177

Ile Thr Leu Ile His Leu Ile Arg Leu
1 5

<210> 178
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 178

Ser Glu Leu Phe His Leu Ile Pro Leu
1 5

<210> 179
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 179

Ser Val Leu Phe His Leu Ile Pro Leu
1 5

<210> 180
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 180

Ala Gln Leu Ala His Leu Ile Leu Ser
1 5

<210> 181

<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 181

Phe Leu Leu Gly His Leu Ile Pro Arg
1 5

<210> 182
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 182

Met Leu Leu Gly His Leu Ile Phe Phe
1 5

<210> 183
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 183

Val Leu Leu Phe His Leu Ile Glu Glu
1 5

<210> 184
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 184

Val Phe Leu Arg His Leu Ile Thr Leu
1 5

<210> 185
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 185

Thr Leu Leu Asp His Leu Ile Phe Lys
1 5

<210> 186
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 186

Ser Val Leu Val His Leu Ile Pro Ala
1 5

<210> 187
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 187

Ala Lys Leu Glu His Leu Ile Tyr Leu
1 5

<210> 188
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 188

Ser Leu Leu Pro His Leu Ile Leu Ser
1 5

<210> 189
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 189

Ser Ile Leu Gly His Leu Ile Cys Ser
1 5

<210> 190
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 190

Gln Ser Leu Glu His Leu Ile Tyr Ile
1 5

<210> 191
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 191

Tyr Ile Leu Asn His Leu Ile Asn Pro
1 5

<210> 192
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 192

Tyr Lys Leu Leu His Leu Ile Trp Ile
1 5

<210> 193
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 193

Lys Leu Leu Cys His Leu Ile Glu His
1 5

<210> 194
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 194

Ala Leu Leu Asp His Leu Ile Thr His
1 5

<210> 195
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 195

Phe Met Leu Ser His Leu Ile Gln His
1 5

<210> 196
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 196

Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu
1 5

<210> 197
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 197

Ile Tyr Ser Asn Gly Asp
1 5

<210> 198
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 198

Thr Tyr Ser Ser Gly Asn
1 5

<210> 199
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 199

Ile Tyr Ser Asn Gly Asp
1 5

<210> 200
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 200

Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln
1 5

<210> 201
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 201

Ile Tyr Ser Asn Gly Asp
1 5

<210> 202
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 202

Ile Tyr Ser Asn Gly Asp
1 5

<210> 203
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 203

Ile Gln Ser Ser Gln Arg Glu
1 5

<210> 204
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 204

Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu
1 5

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種 T 細胞受體 (TCR) 分子，包含如 SEQ ID NO：132 所述的一 TCR α 鏈及如 SEQ ID NO：138 所述的一 TCR β 鏈，或由如 SEQ ID NO：132 所述的一 TCR α 鏈及如 SEQ ID NO：138 所述的一 TCR β 鏈所組成。

【請求項2】 一種 TCR 分子，包含如 SEQ ID NO：6 所述的一 TCR α 鏈及如 SEQ ID NO：12 所述的一 TCR β 鏈，或由如 SEQ ID NO：6 所述的一 TCR α 鏈及如 SEQ ID NO：12 所述的一 TCR β 鏈所組成。

【請求項3】 一種 TCR 分子，包含如 SEQ ID NO：18 所述的一 TCR α 鏈及如 SEQ ID NO：24 所述的一 TCR β 鏈，或由如 SEQ ID NO：18 所述的一 TCR α 鏈及如 SEQ ID NO：24 所述的一 TCR β 鏈所組成。

【請求項4】 一種 TCR 分子，包含如 SEQ ID NO：30 所述的一 TCR α 鏈及如 SEQ ID NO：36 所述的一 TCR β 鏈，或由如 SEQ ID NO：30 所述的一 TCR α 鏈及如 SEQ ID NO：36 所述的一 TCR β 鏈所組成。

【請求項5】 一種 TCR 分子，包含如 SEQ ID NO：42 所述的一 TCR α 鏈及如 SEQ ID NO：48 所述的一

TCR β 鏈，或由如 SEQ ID NO：42 所述的一 TCR α 鏈及如 SEQ ID NO：48 所述的一 TCR β 鏈所組成。

【請求項6】 一種 TCR 分子，包含如 SEQ ID NO：54 所述的一 TCR α 鏈及如 SEQ ID NO：60 所述的一 TCR β 鏈，或由如 SEQ ID NO：54 所述的一 TCR α 鏈及如 SEQ ID NO：60 所述的一 TCR β 鏈所組成。

【請求項7】 一種 TCR 分子，包含如 SEQ ID NO：66 所述的一 TCR α 鏈及如 SEQ ID NO：72 所述的一 TCR β 鏈，或由如 SEQ ID NO：66 所述的一 TCR α 鏈及如 SEQ ID NO：72 所述的一 TCR β 鏈所組成。

【請求項8】 一種 TCR 分子，包含如 SEQ ID NO：78 所述的一 TCR α 鏈及如 SEQ ID NO：84 所述的一 TCR β 鏈，或由如 SEQ ID NO：78 所述的一 TCR α 鏈及如 SEQ ID NO：84 所述的一 TCR β 鏈所組成。

【請求項9】 一種核酸，其編碼如請求項1所述的 TCR 分子。

【請求項10】 一種核酸，其編碼如請求項2所述的 TCR 分子。

【請求項11】一種核酸，其編碼如請求項3所述的TCR分子。

【請求項12】一種核酸，其編碼如請求項4所述的TCR分子。

【請求項13】一種核酸，其編碼如請求項5所述的TCR分子。

【請求項14】一種核酸，其編碼如請求項6所述的TCR分子。

【請求項15】一種核酸，其編碼如請求項7所述的TCR分子。

【請求項16】一種核酸，其編碼如請求項8所述的TCR分子。

【請求項17】一種載體，其包含如請求項9所述的核酸。

【請求項18】一種載體，其包含如請求項10所述的核酸。

【請求項19】一種載體，其包含如請求項11所述的核酸。

【請求項20】一種載體，其包含如請求項12所述的核酸。

【請求項21】一種載體，其包含如請求項13所述的核酸。

【請求項22】一種載體，其包含如請求項14所述的核酸。

【請求項23】一種載體，其包含如請求項15所述的核酸。

【請求項24】一種載體，其包含如請求項16所述的核酸。

【請求項25】一種宿主細胞，其包含如請求項1所述的TCR分子、如請求項9所述的核酸或如請求項17所述的載體。

【請求項26】一種宿主細胞，其包含如請求項2所述的TCR分子、如請求項10所述的核酸或如請求項18所述的載體。

【請求項27】一種宿主細胞，其包含如請求項3所述的TCR分子、如請求項11所述的核酸或如請求項19所述的載體。

【請求項28】一種宿主細胞，其包含如請求項4所述的TCR分子、如請求項12所述的核酸或如請求項20所述的載體。

【請求項29】一種宿主細胞，其包含如請求項5所述的TCR分子、如請求項13所述的核酸或如請求項21所述的載體。

【請求項30】一種宿主細胞，其包含如請求項6所述的

T C R 分子、如請求項 14 所述的核酸或如請求項 22 所述的載體。

【請求項 31】一種宿主細胞，其包含如請求項 7 所述的 T C R 分子、如請求項 15 所述的核酸或如請求項 23 所述的載體。

【請求項 32】一種宿主細胞，其包含如請求項 8 所述的 T C R 分子、如請求項 16 所述的核酸或如請求項 24 所述的載體。

【請求項 33】一種藥物組合物，其包含如請求項 1 至 8 中任一項所述的 T C R 分子，或如請求項 9 至 16 中任一項所述的核酸，或如請求項 17 至 24 中任一項所述的載體，或如請求項 25 至 32 中任一項所述的宿主細胞，以及一藥用載體、穩定劑及/或賦形劑。

【請求項 34】一種如請求項 1 至 8 中任一項所述的 T C R 分子或如請求項 9 至 16 中任一項所述的核酸或如請求項 17 至 24 中任一項所述的載體或如請求項 25 至 32 中任一項所述的宿主細胞或如請求項 33 所述的藥物組合物在製備用於診斷、預防及/或治療一種增殖性疾病之藥物的用途，其中該增殖性疾病的特徵在於表達優先表達黑色素瘤抗原(P R A M E)或 P R A M E 表位序列。

【請求項 35】一種製備表達腫瘤相關抗原(T A A)特異性

T C R 分子的細胞株的方法，該方法包括：

- a. 提供一合適的宿主細胞；
- b. 提供一基因構建體，其包含編碼如請求項 1 至 8 中任一項所述的 T C R 分子的一編碼序列；
- c. 將該基因構建體引入該合適的宿主細胞；以及
- d. 由該合適的宿主細胞表達該基因構建體。

【請求項 3 6】如請求項 3 5 所述的方法，進一步包括從該合適的宿主細胞分離和純化抗原識別構建體，以及在 T 細胞中重構所述 T C R 分子。

【發明圖式】

圖 1

R11P3D3

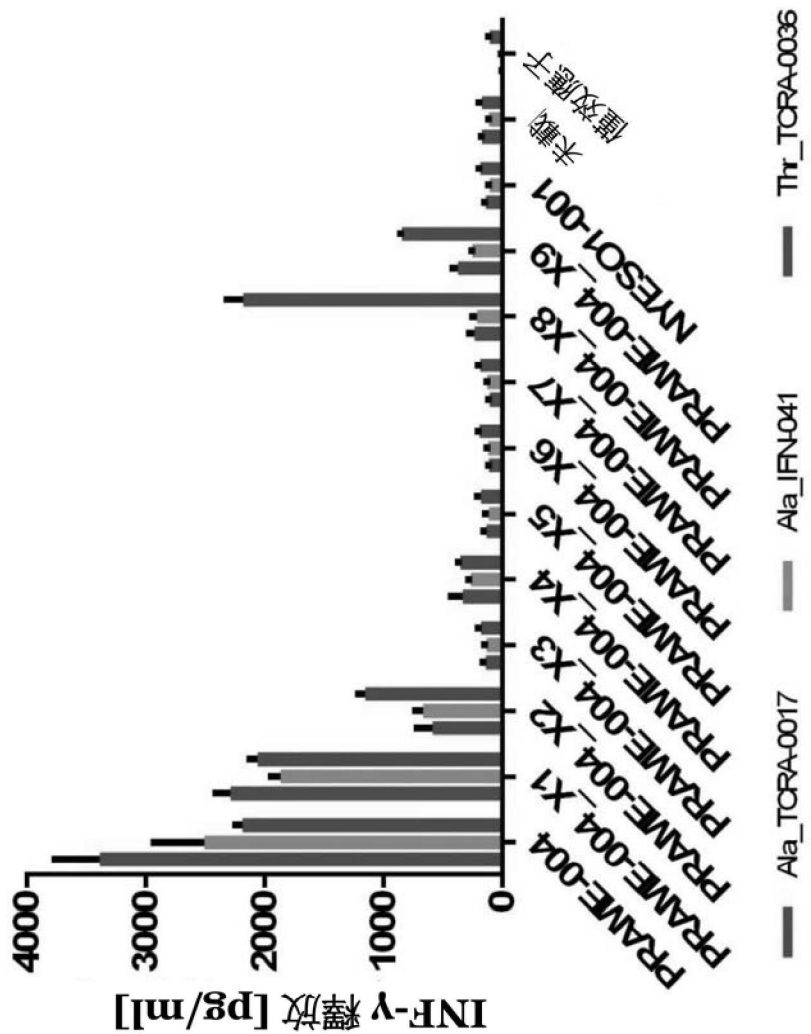
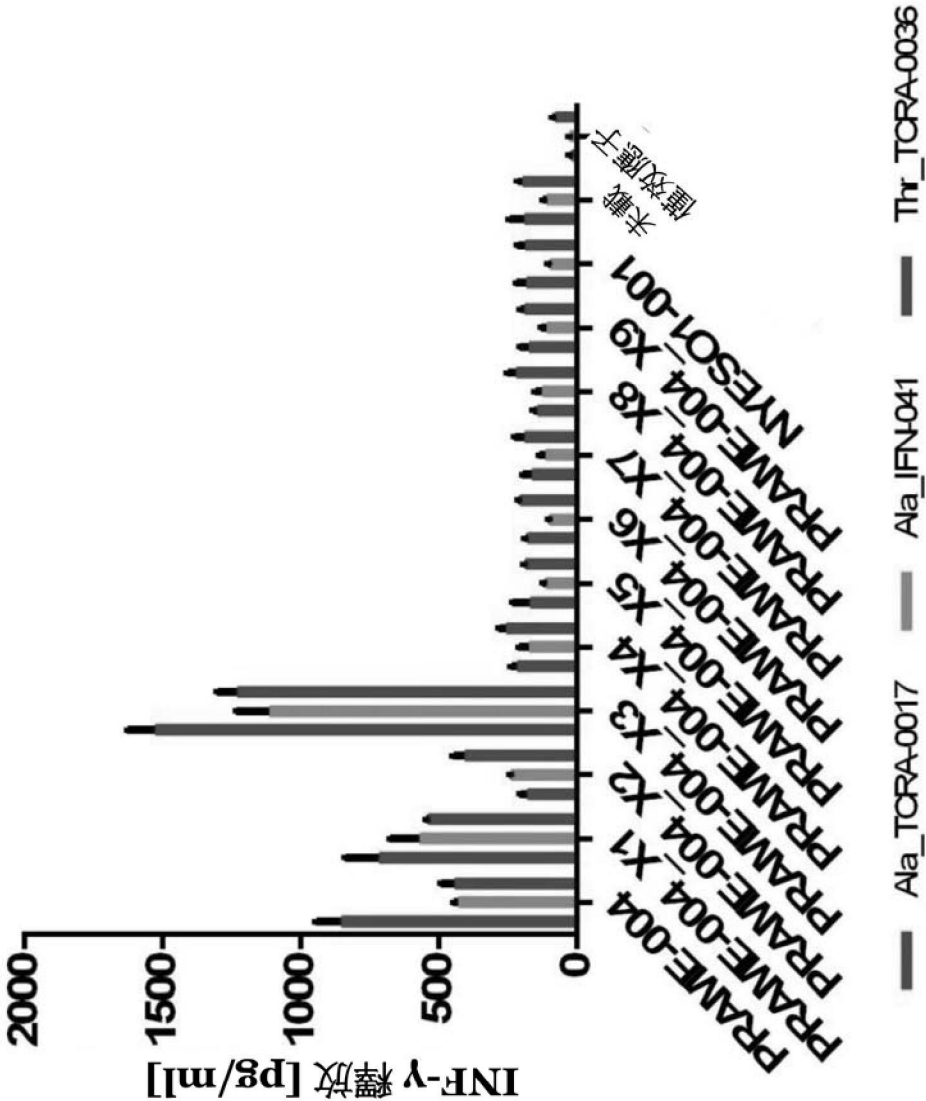


圖 2

R16P1C10



R16P1E8

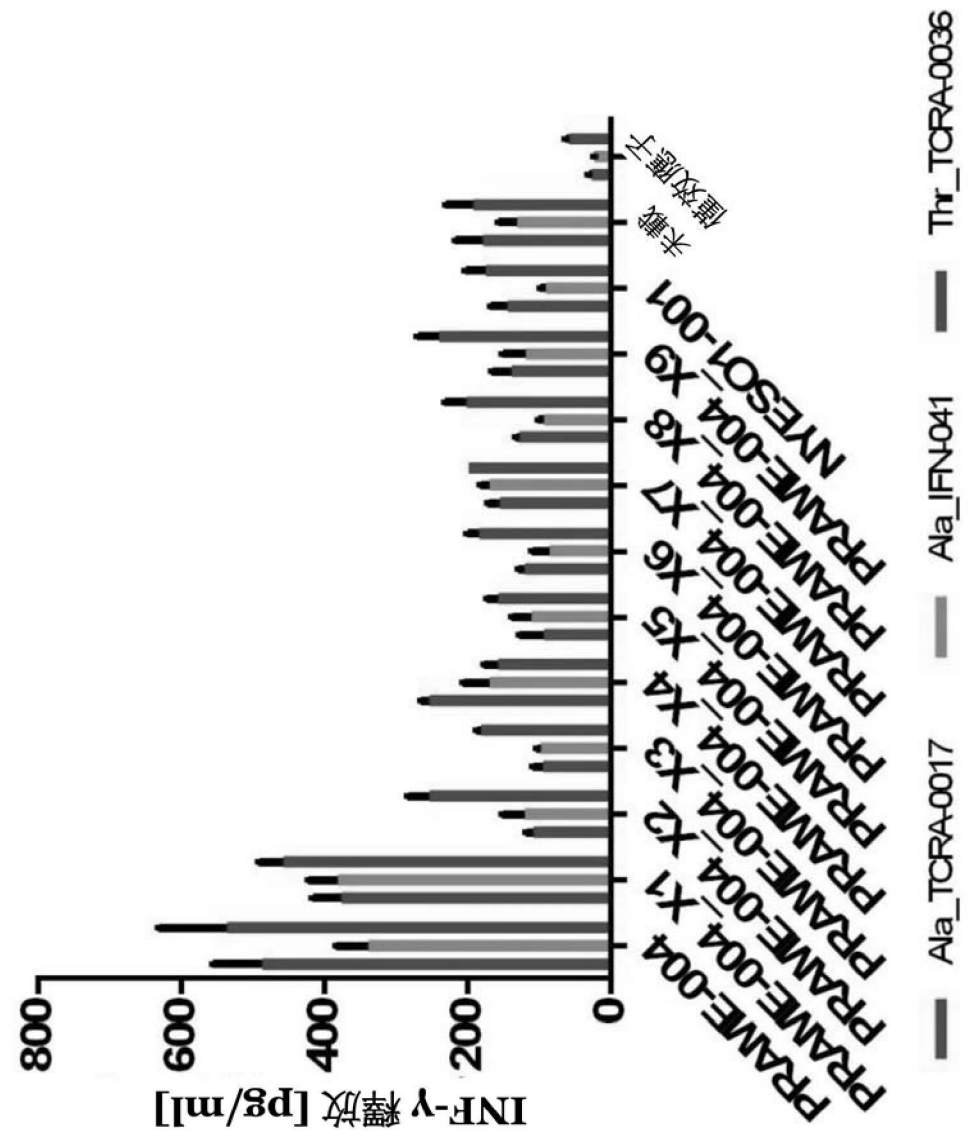


圖 4

R17P1A9

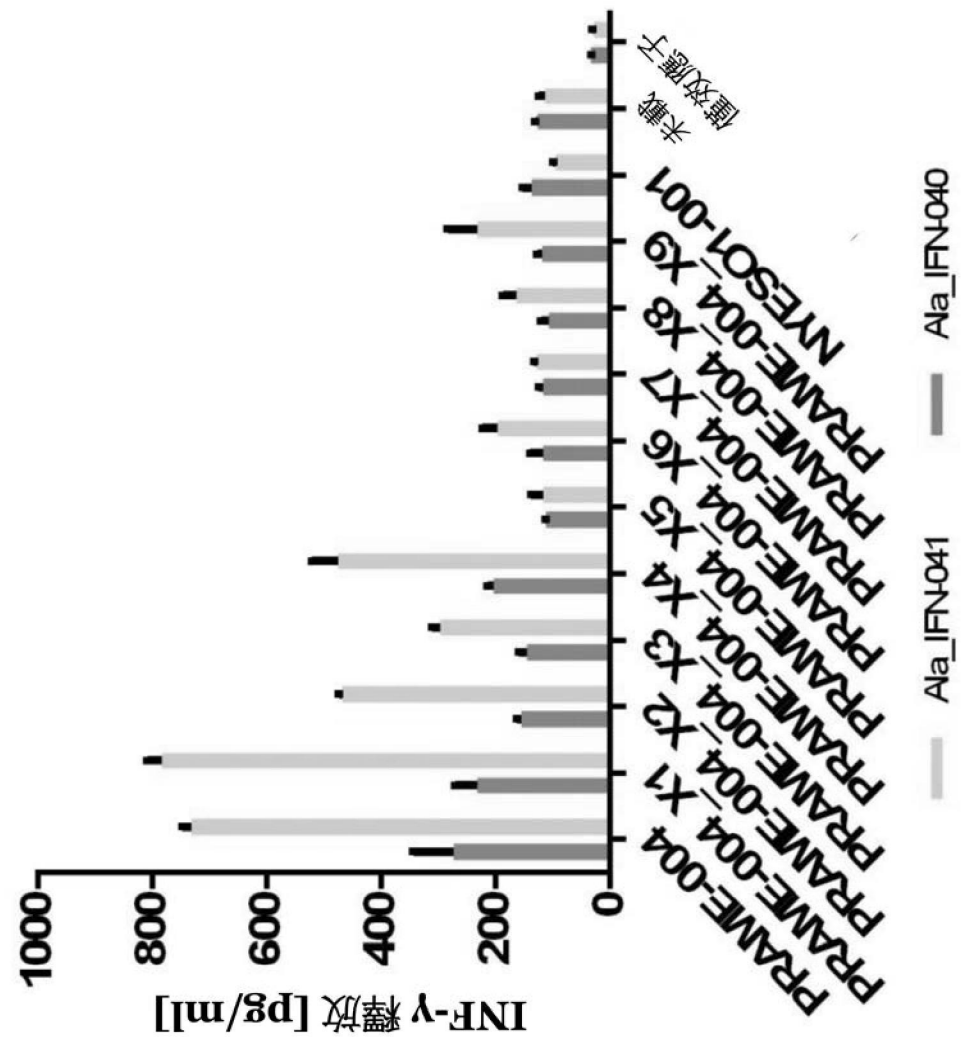


圖 5

R17P1D7

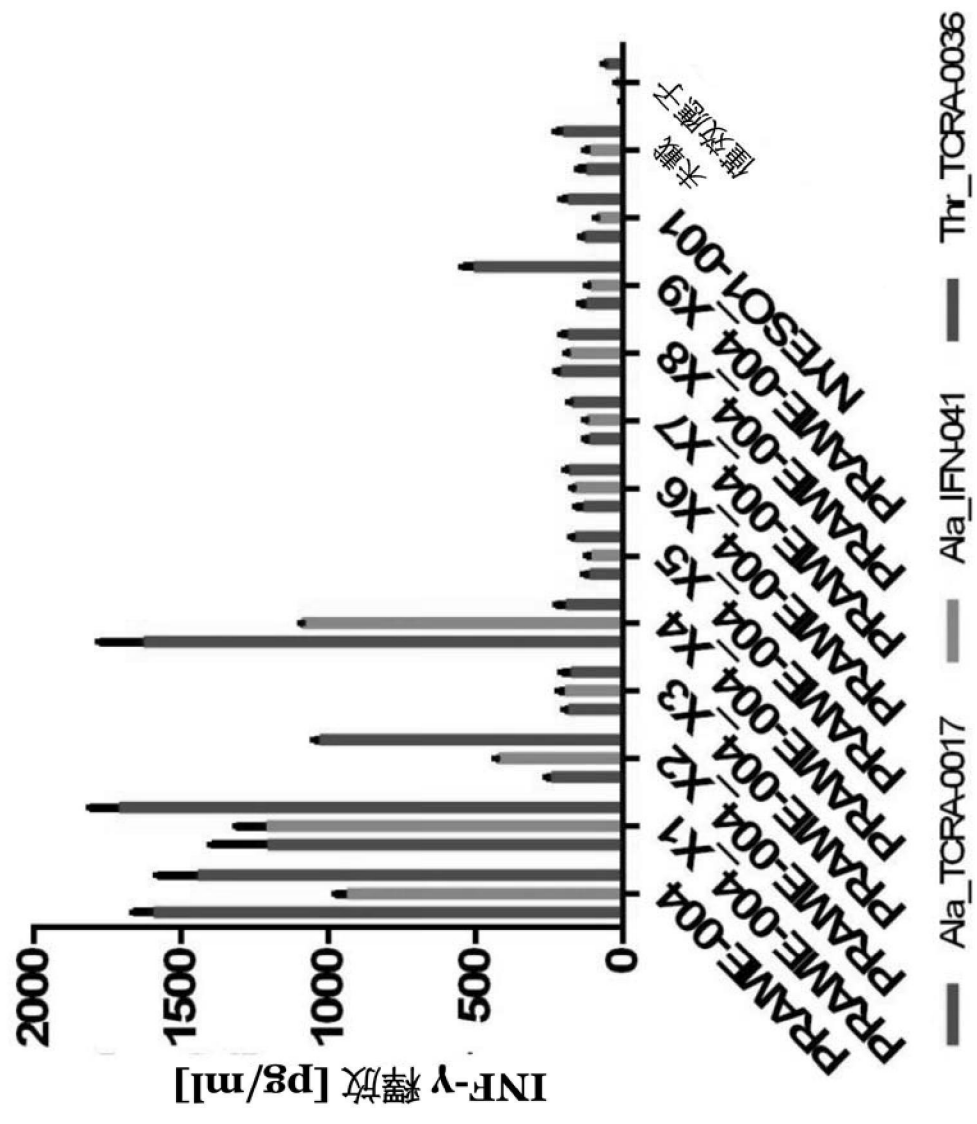


圖 6

R17P1G3

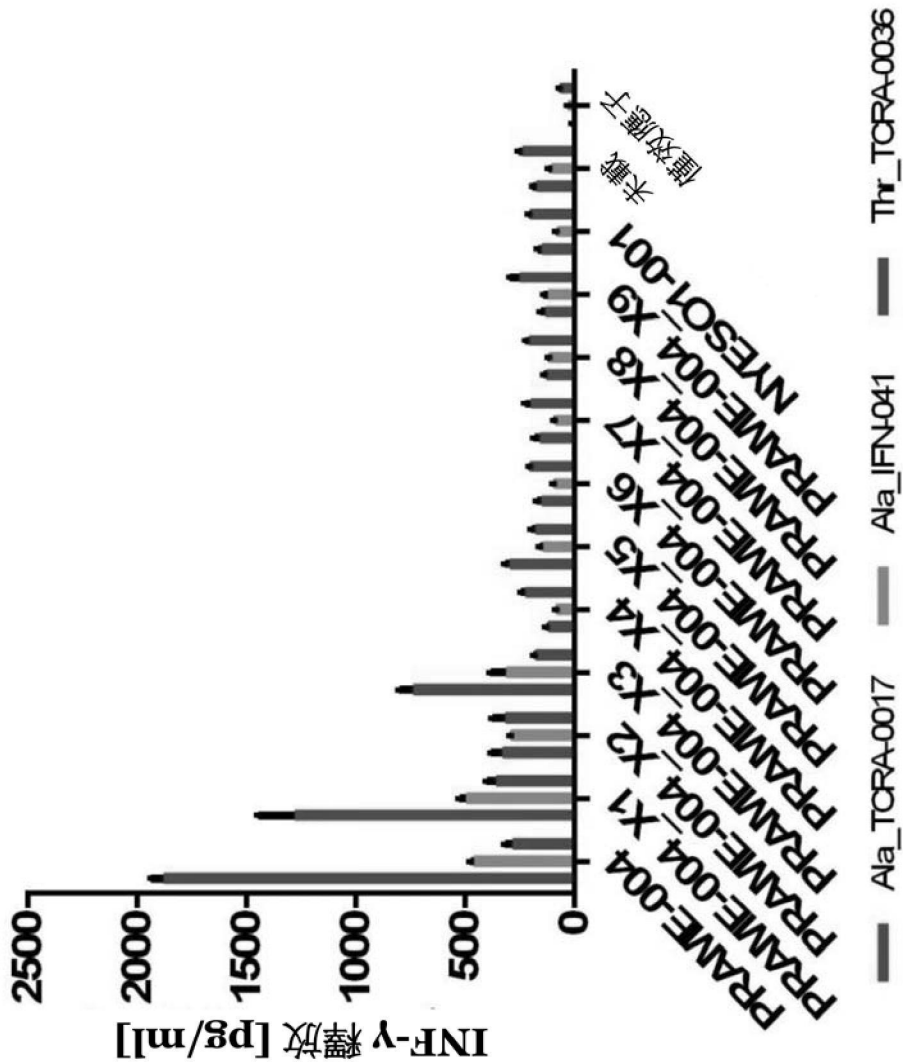
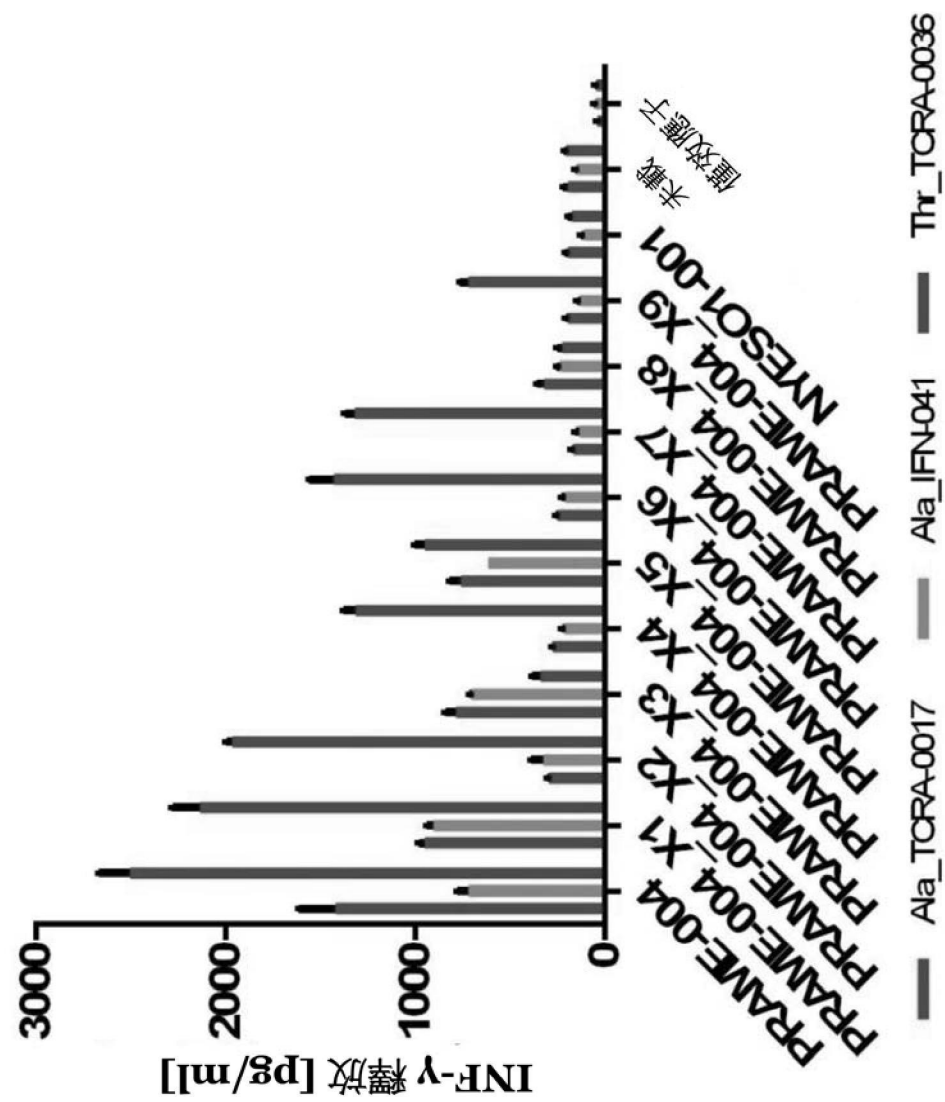
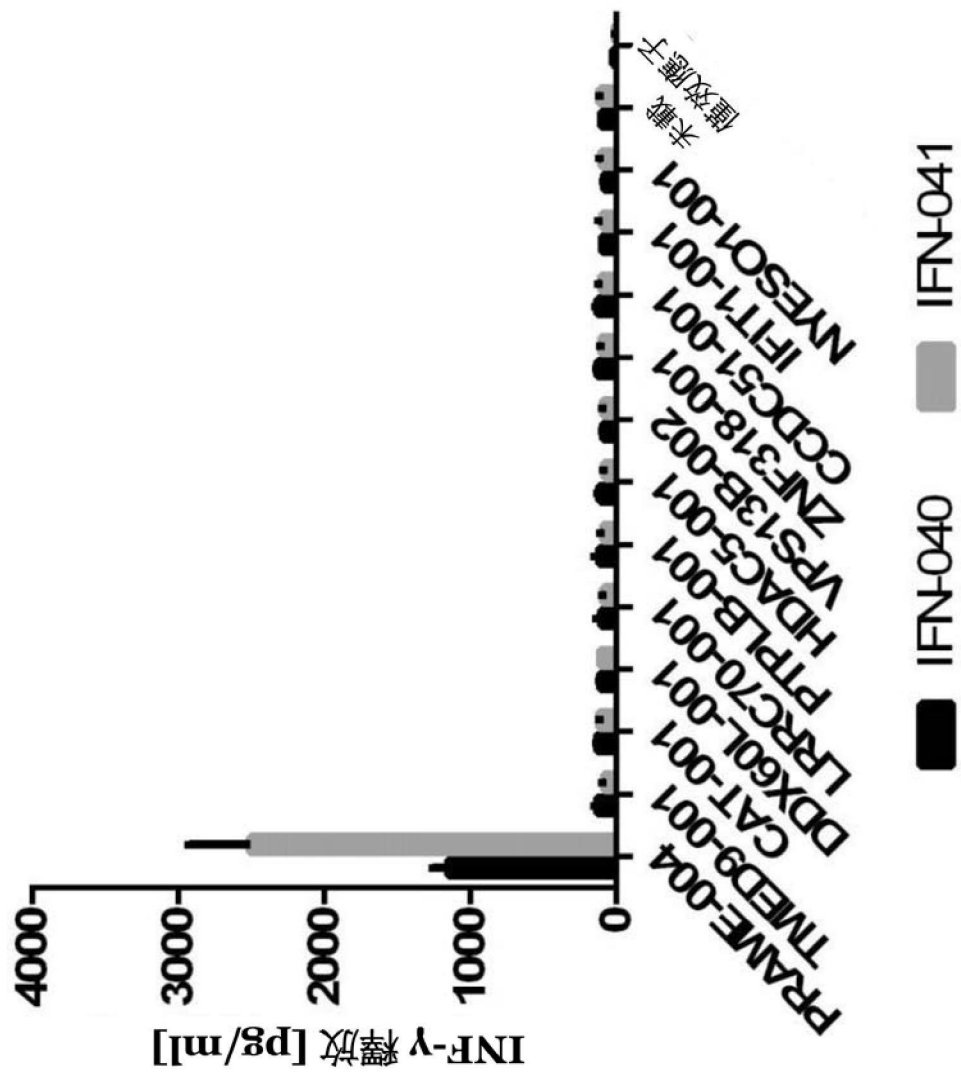


圖 7

R17P2B6



R11P3D3



R16P1C10

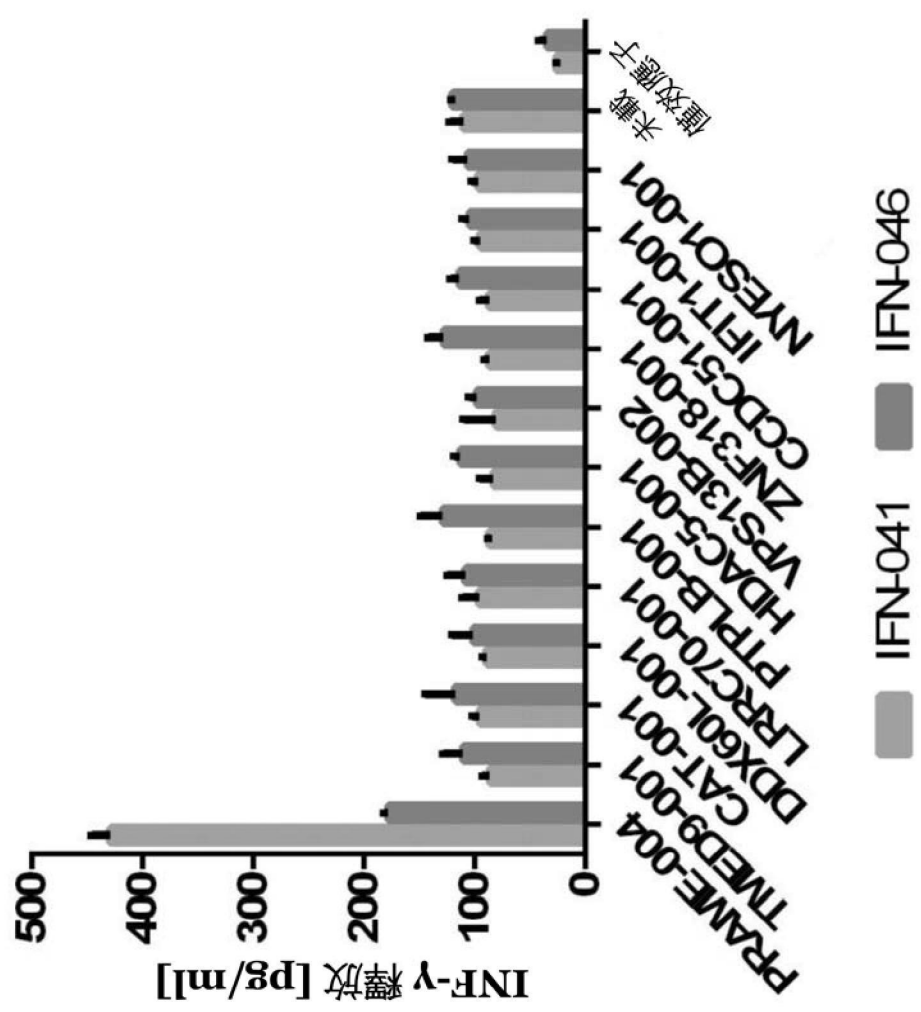


圖 10

R16P1E8

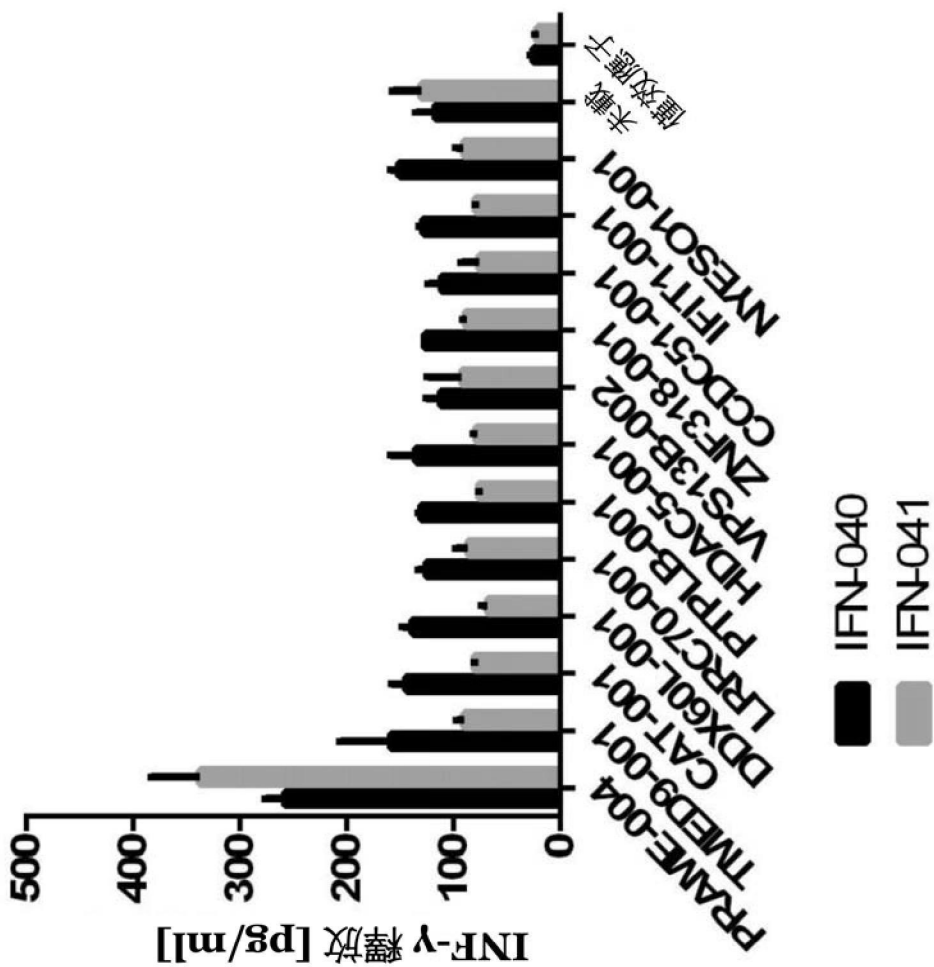


圖 11

R17P1A9

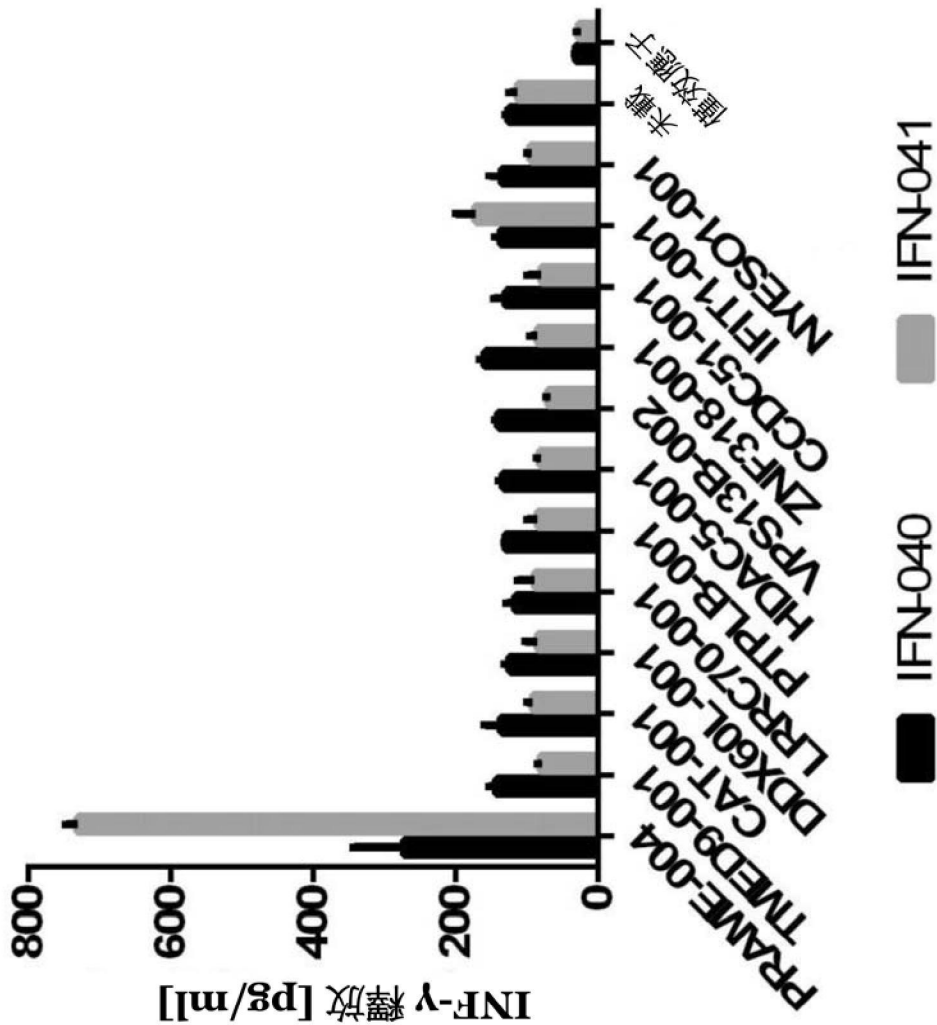


圖 12

R17P1D7

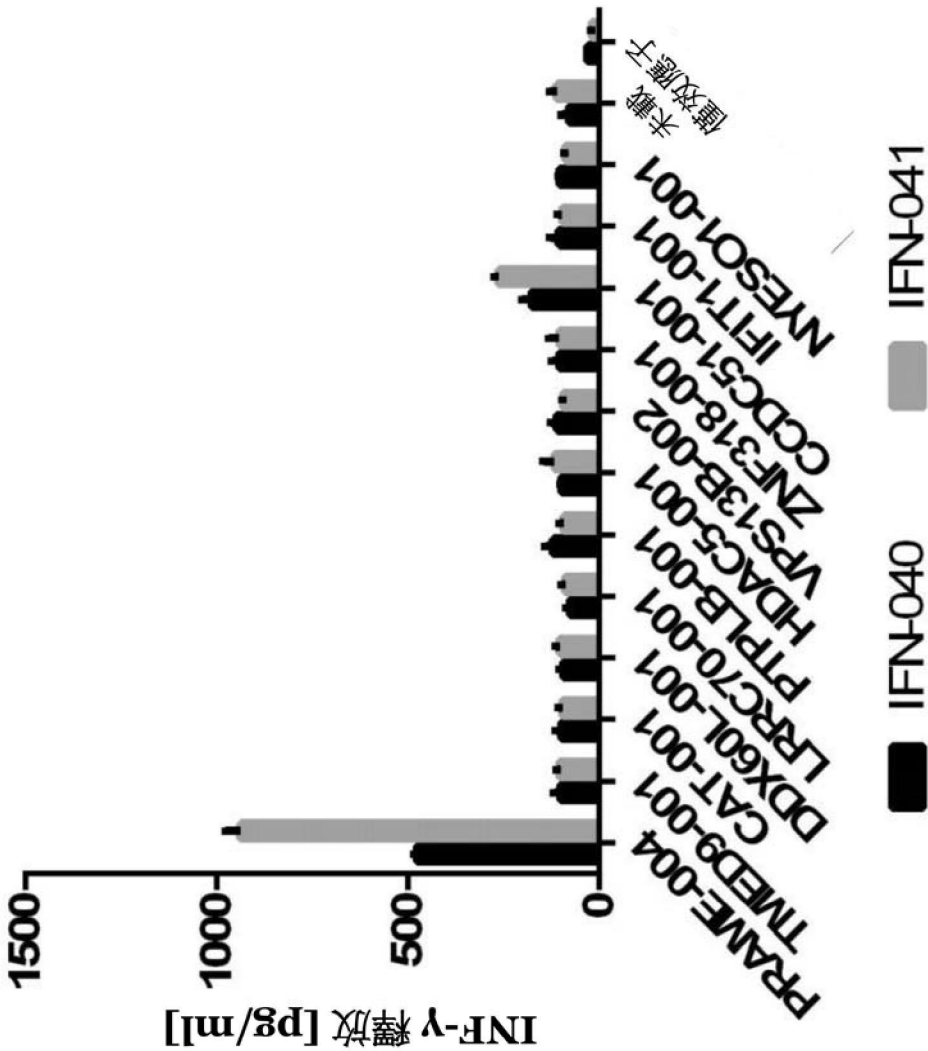


圖 13

R17P1G3

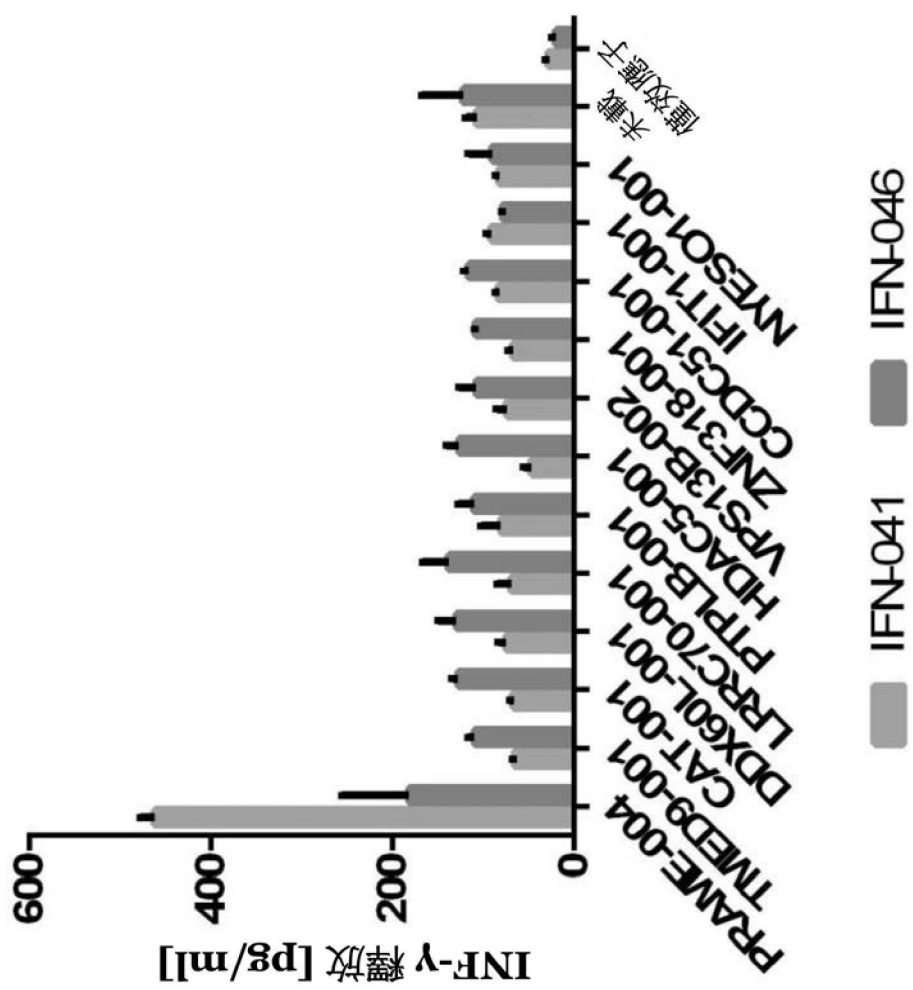


圖 14

R17P2B6

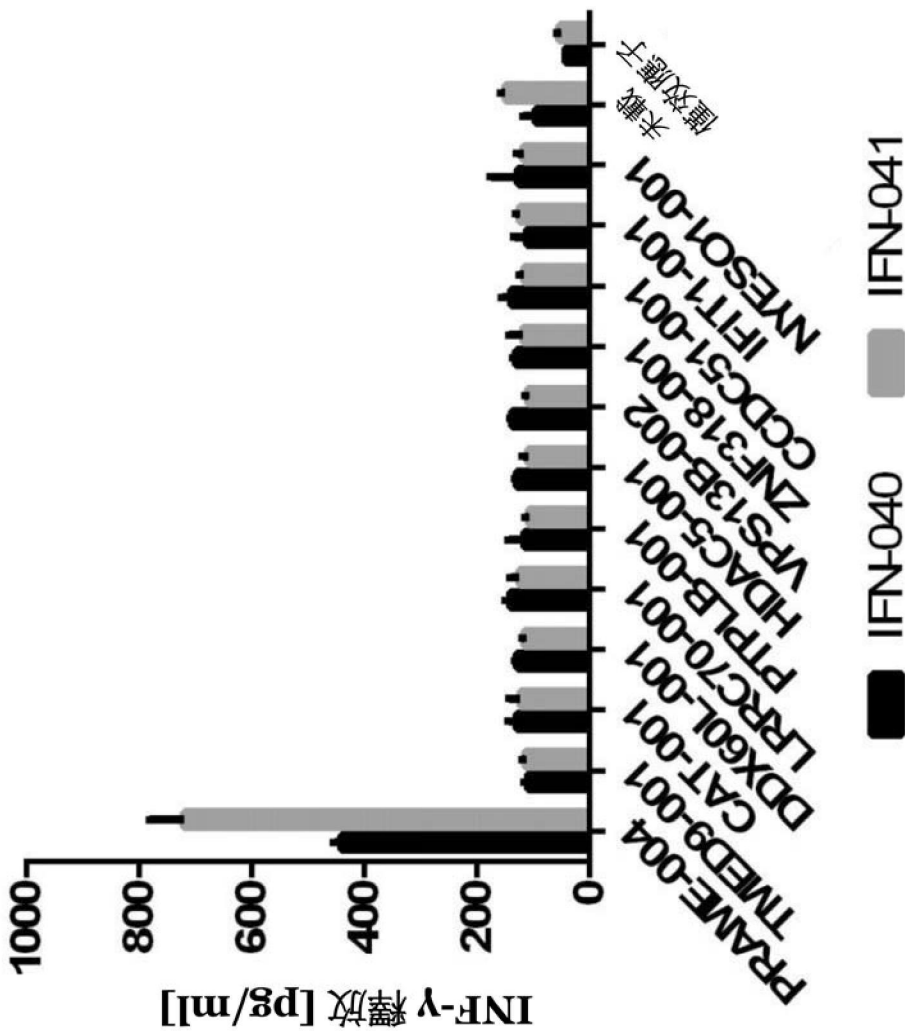


圖 15

R11P3D3

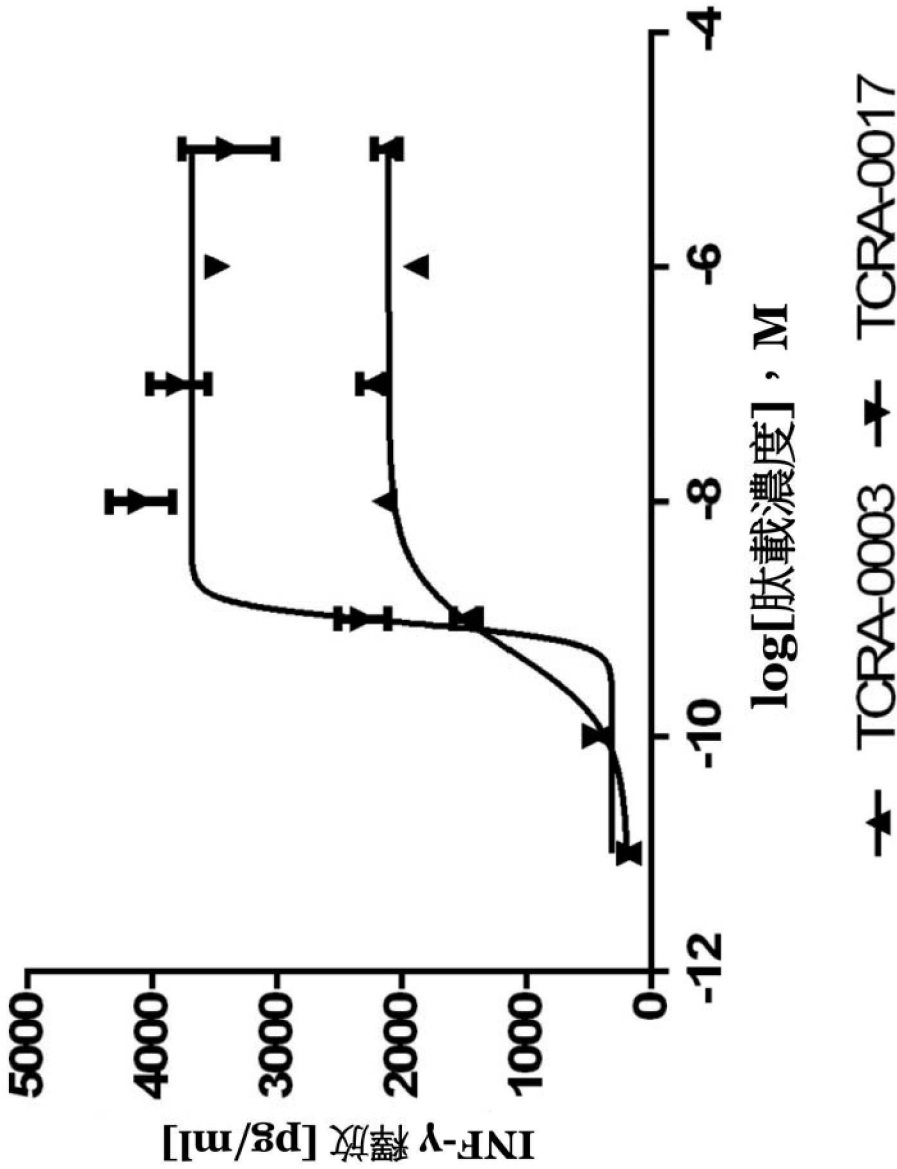


圖 16

R16P1C10

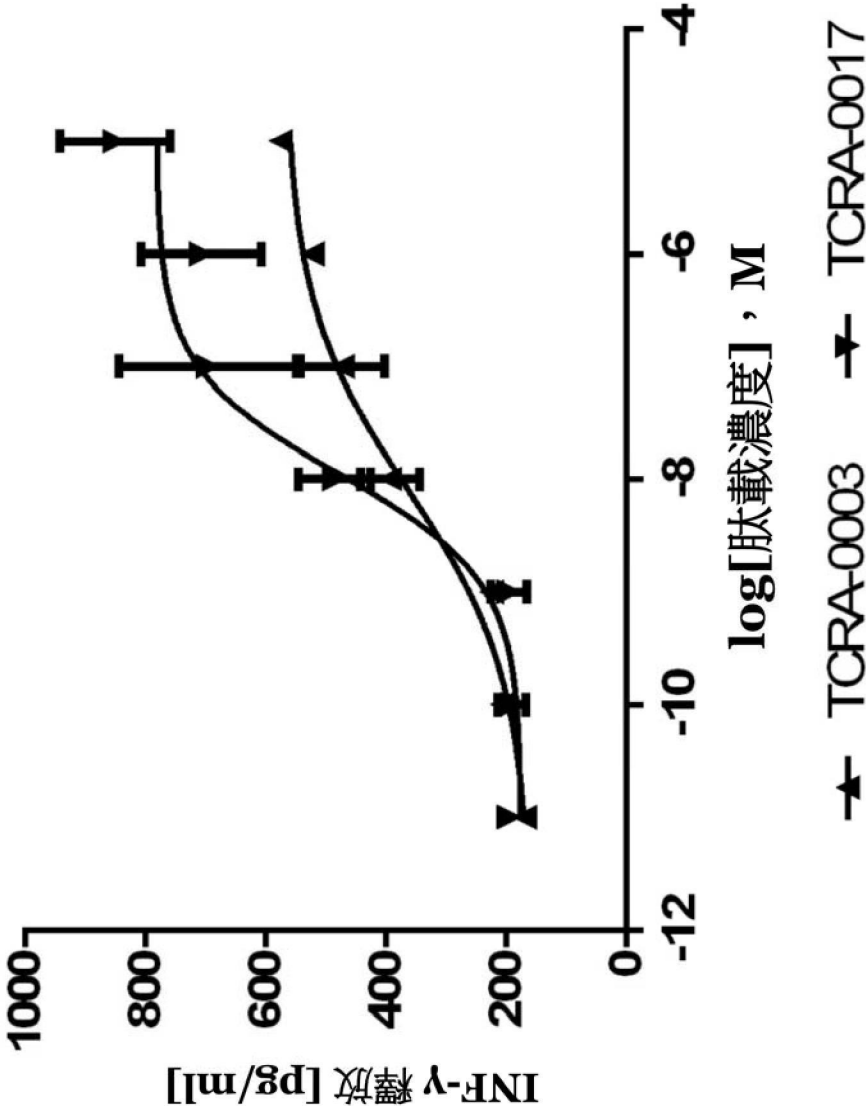


圖 17

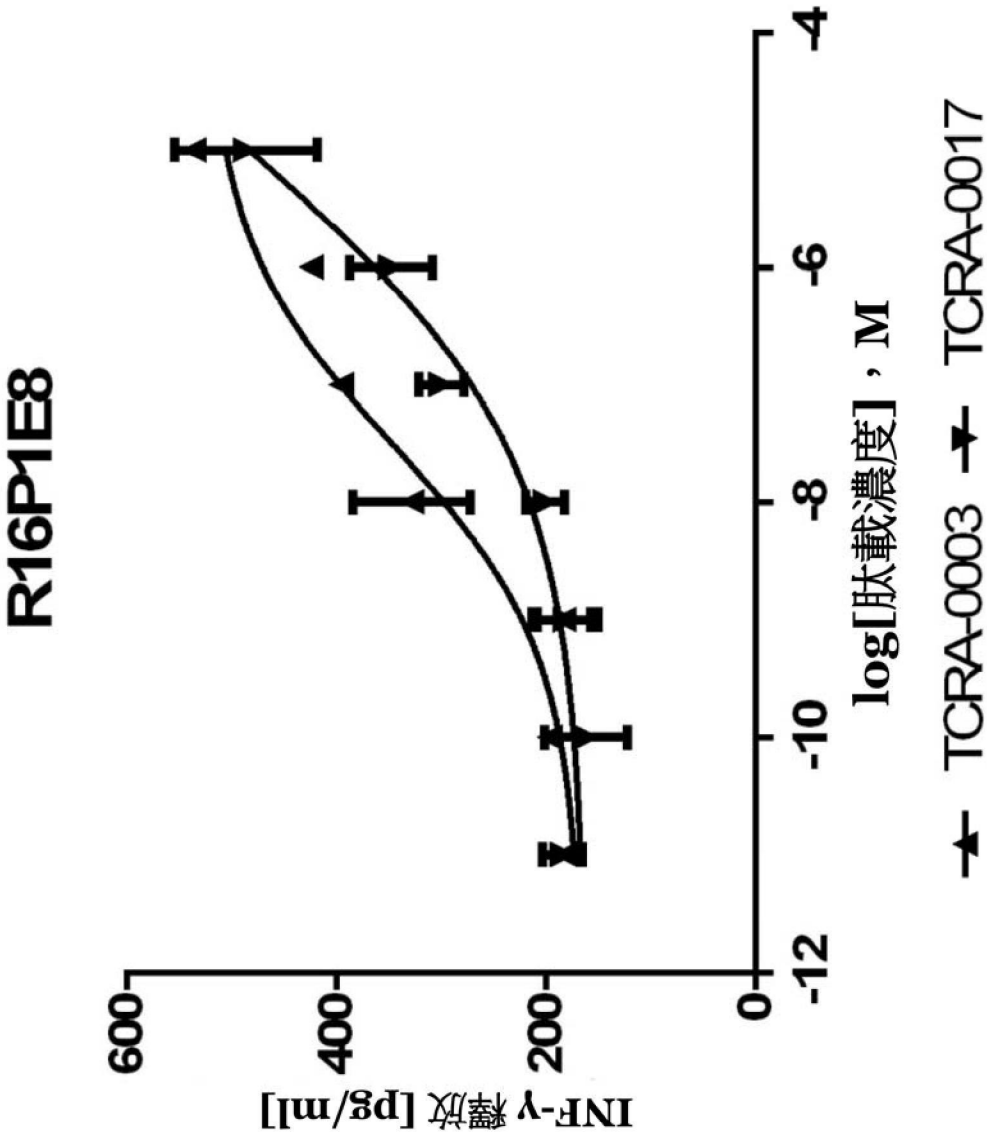


圖 18

R17P1D7

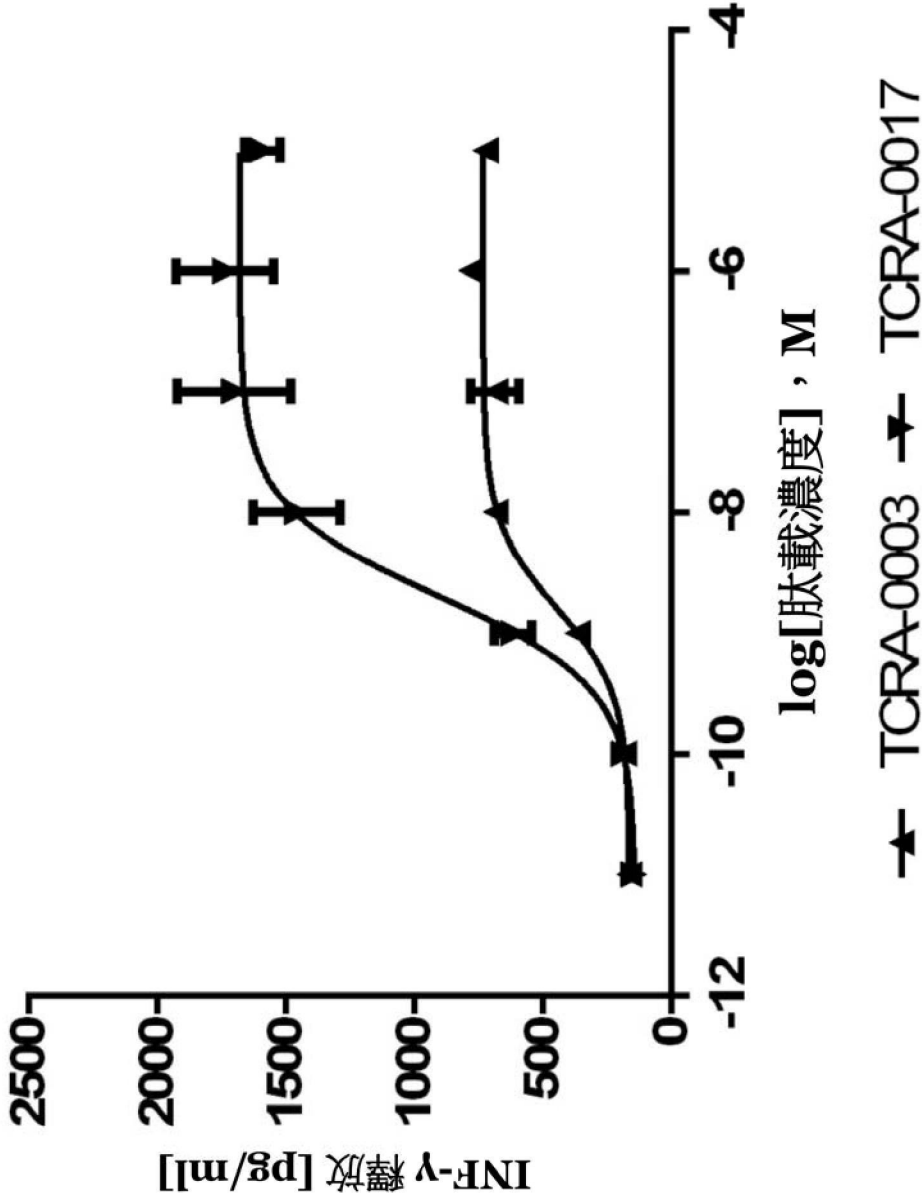


圖 19

R17P1G3

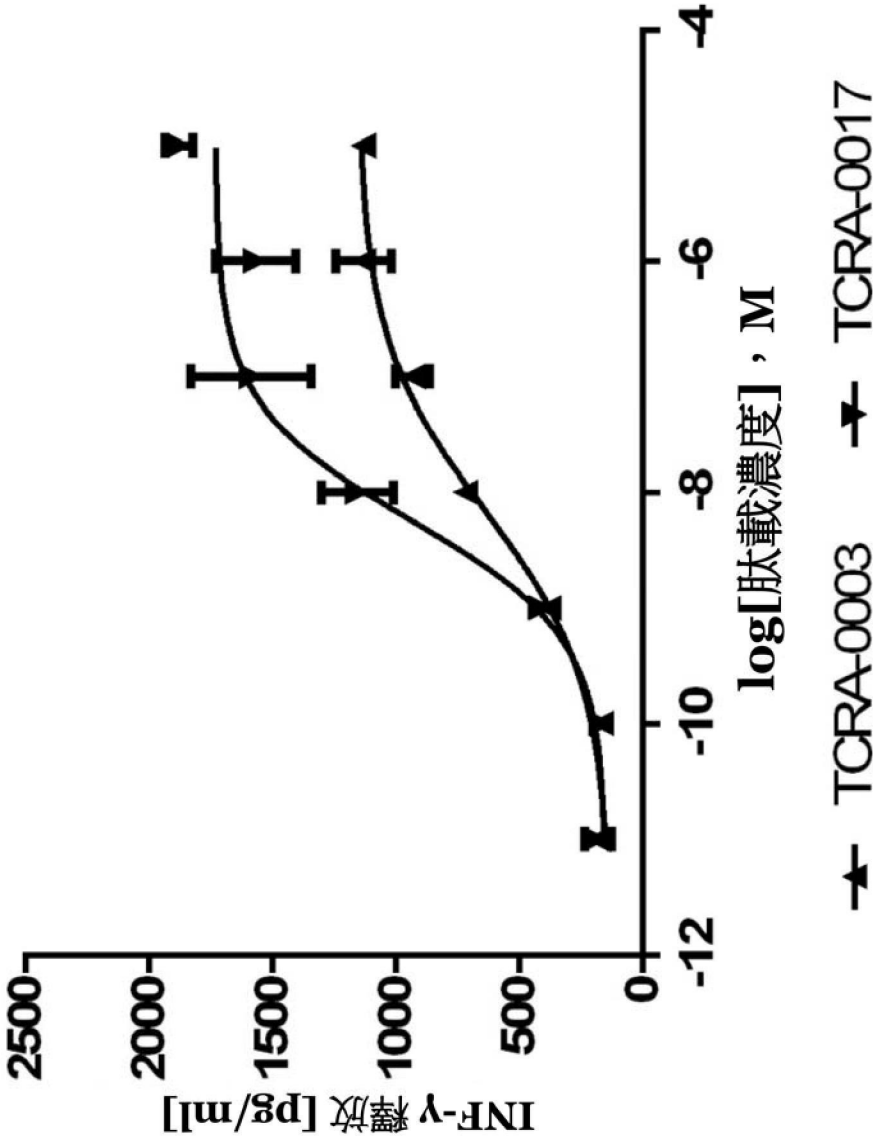


圖 20

R17P2B6

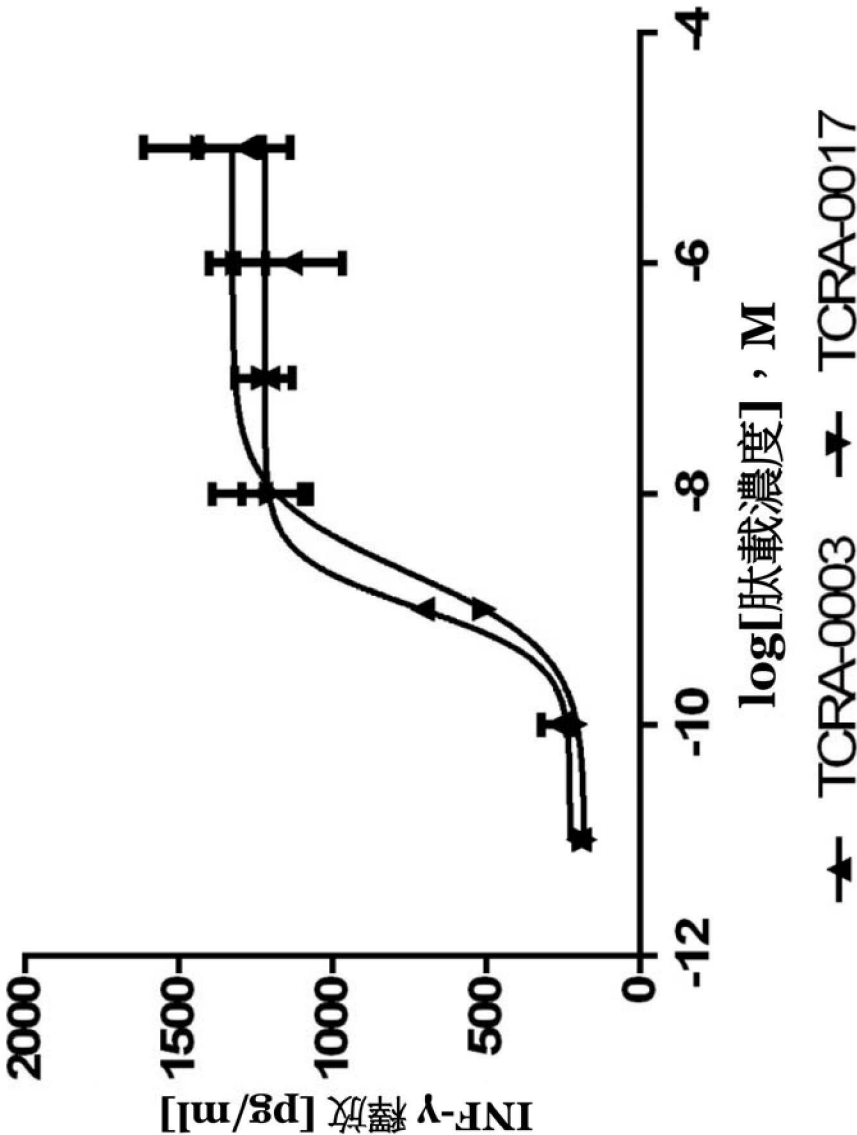


圖 21

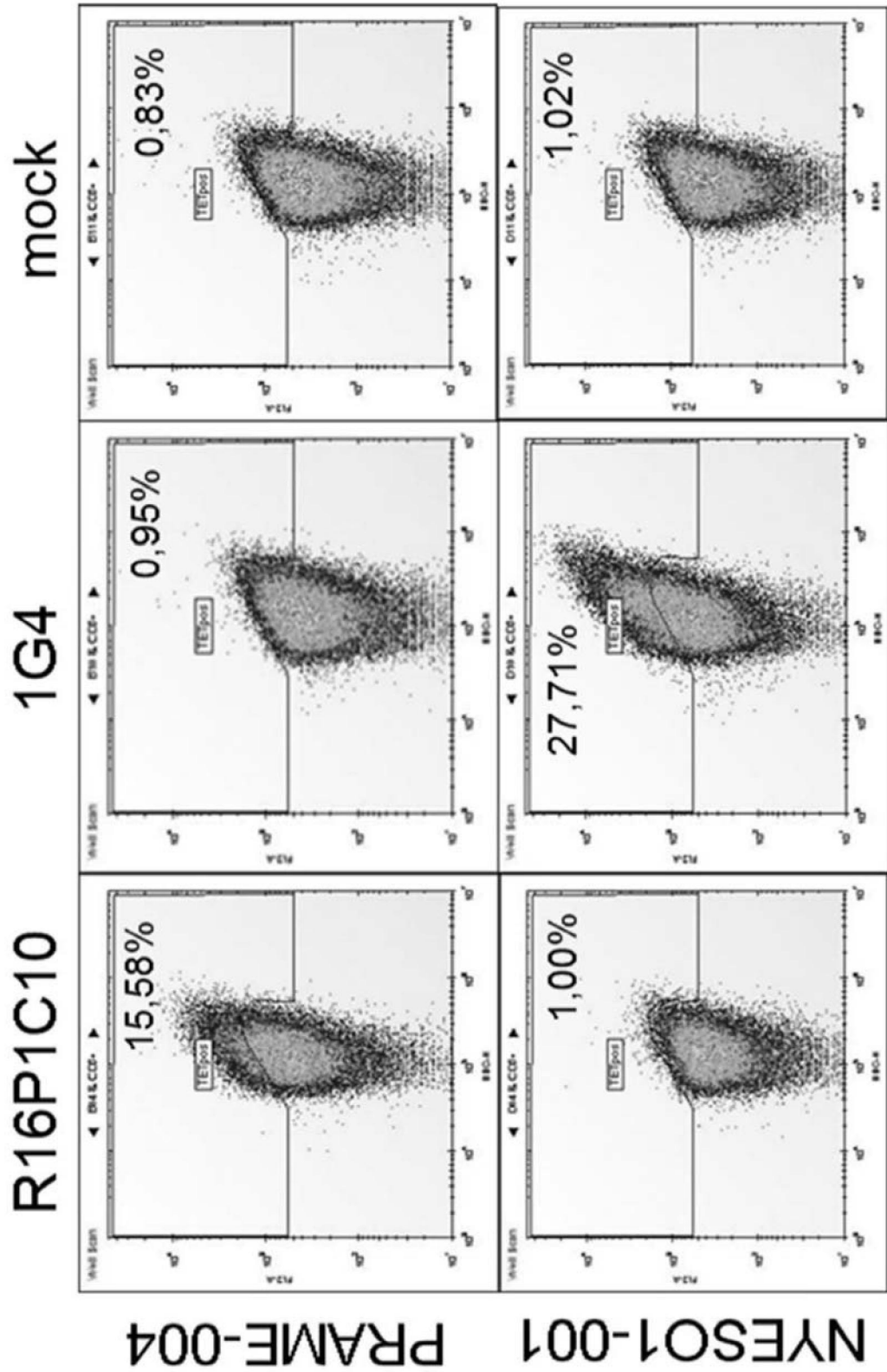


圖 22

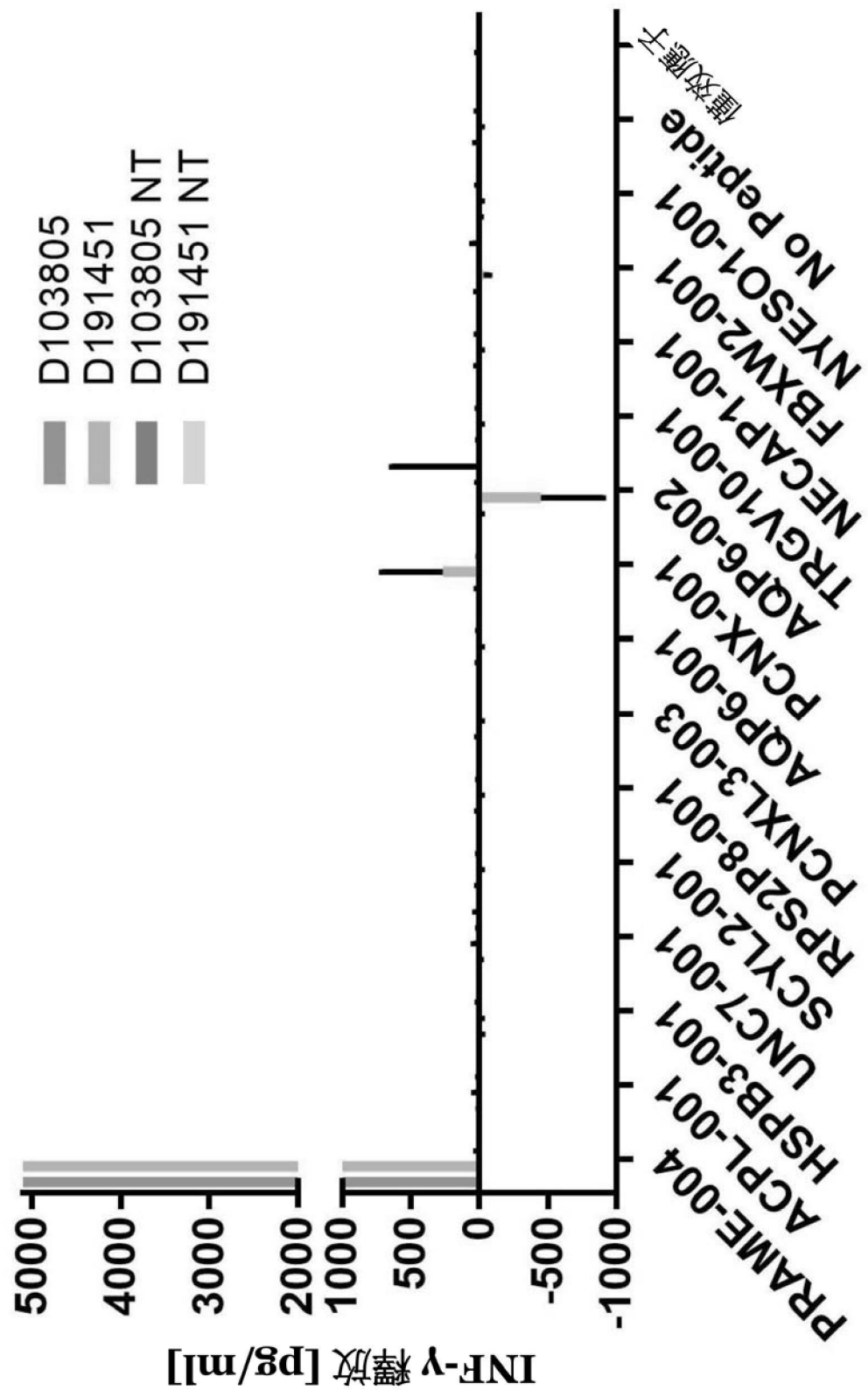


圖 24

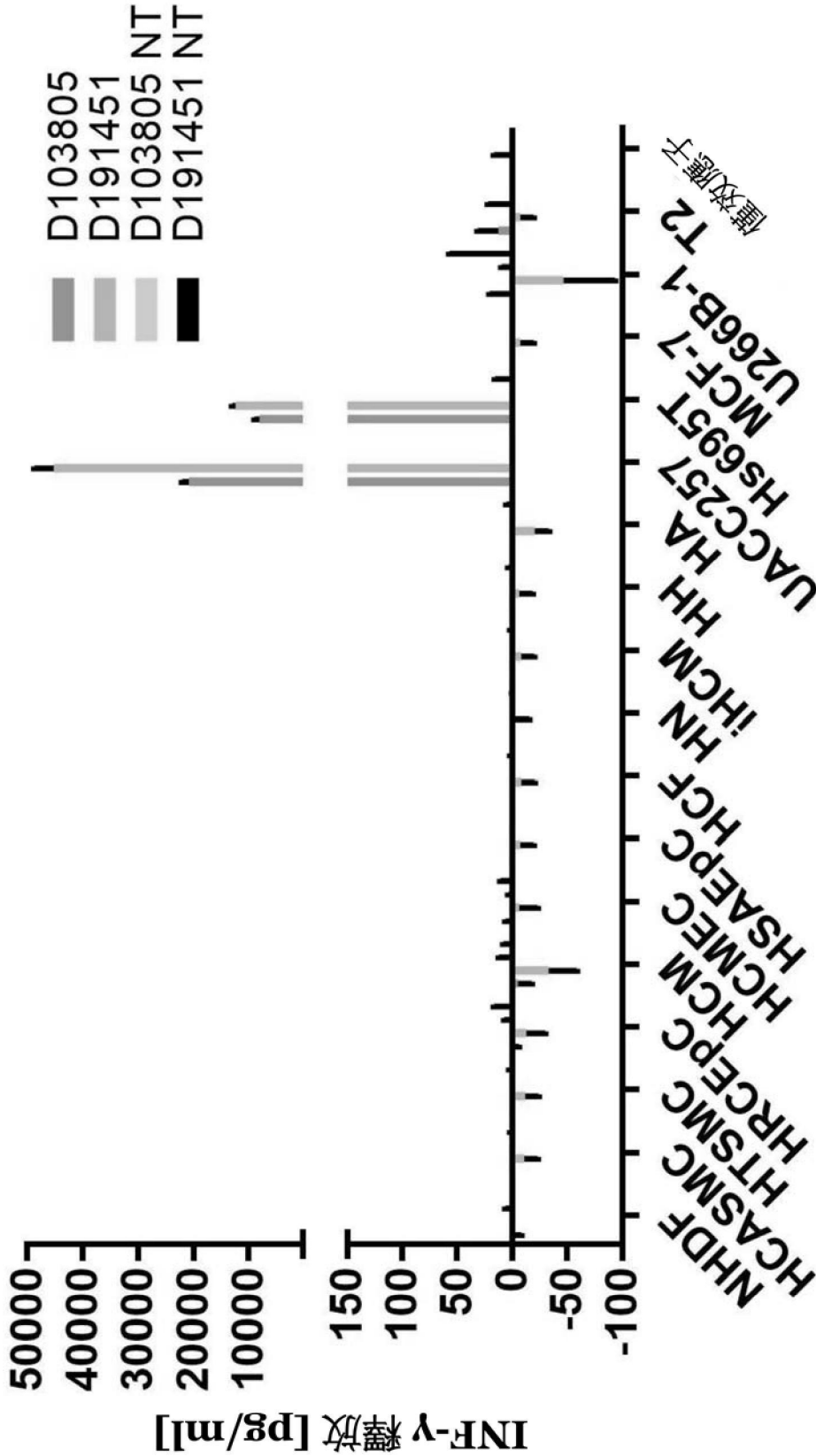


圖 25

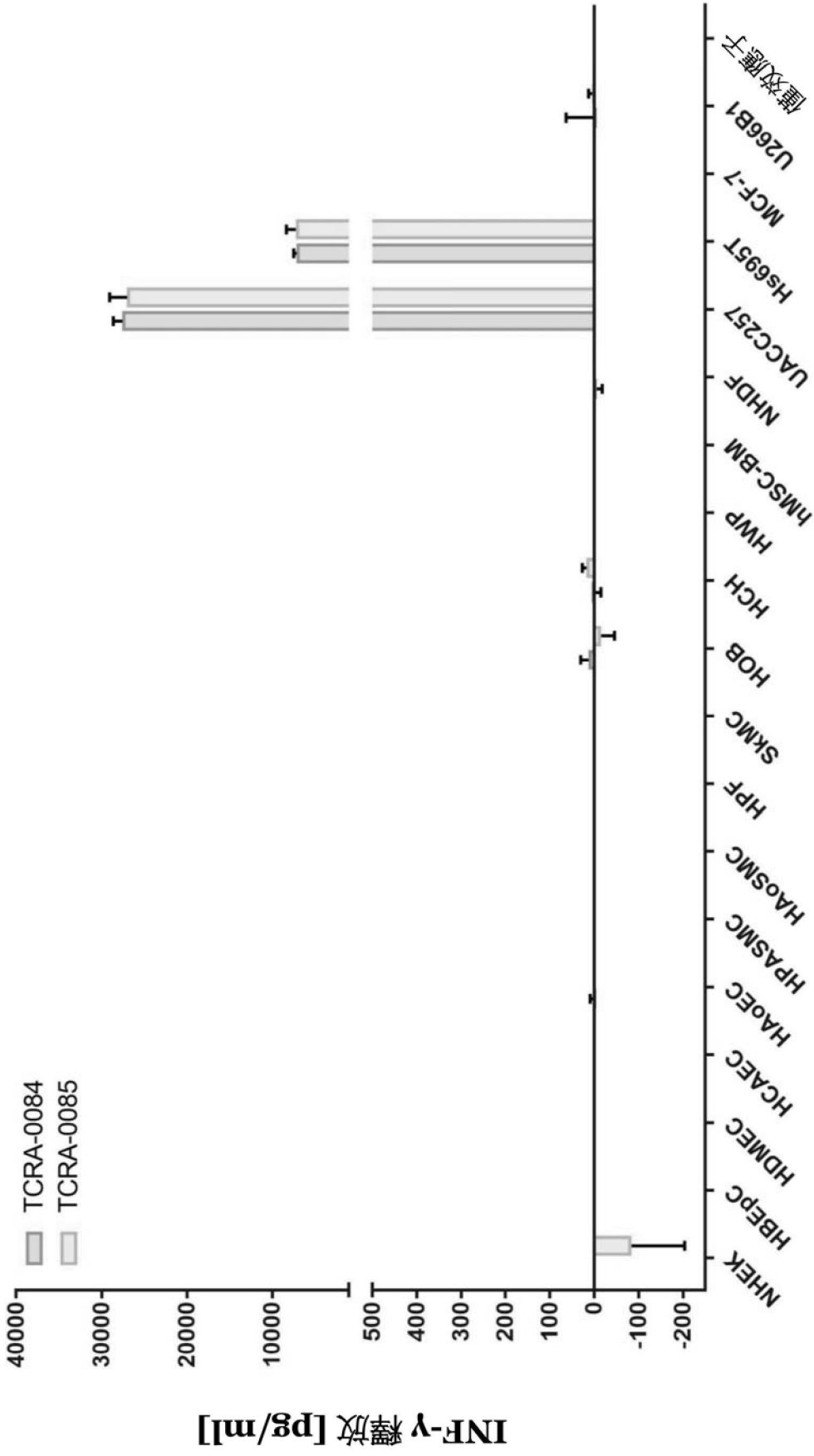


圖 26

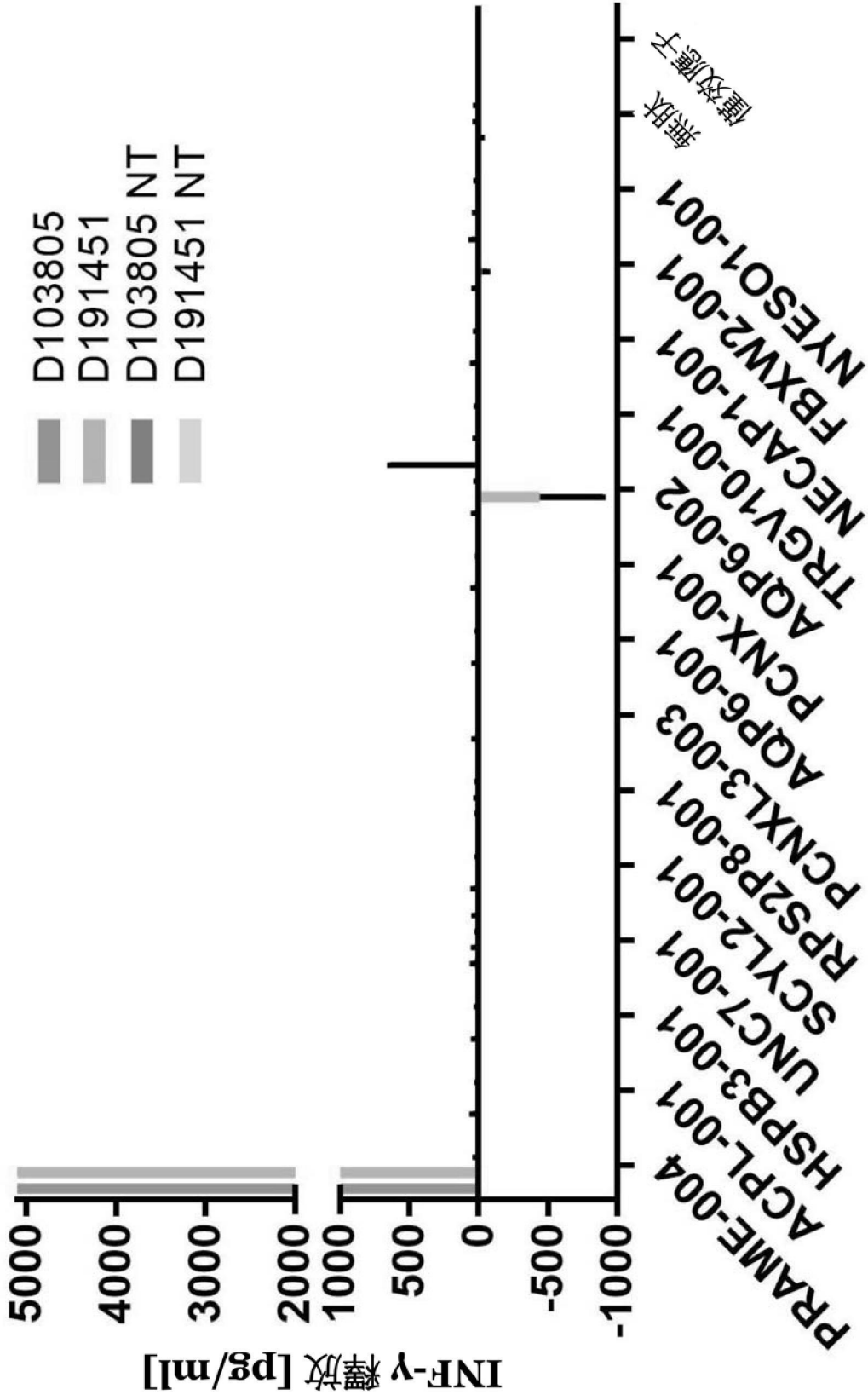


圖 27

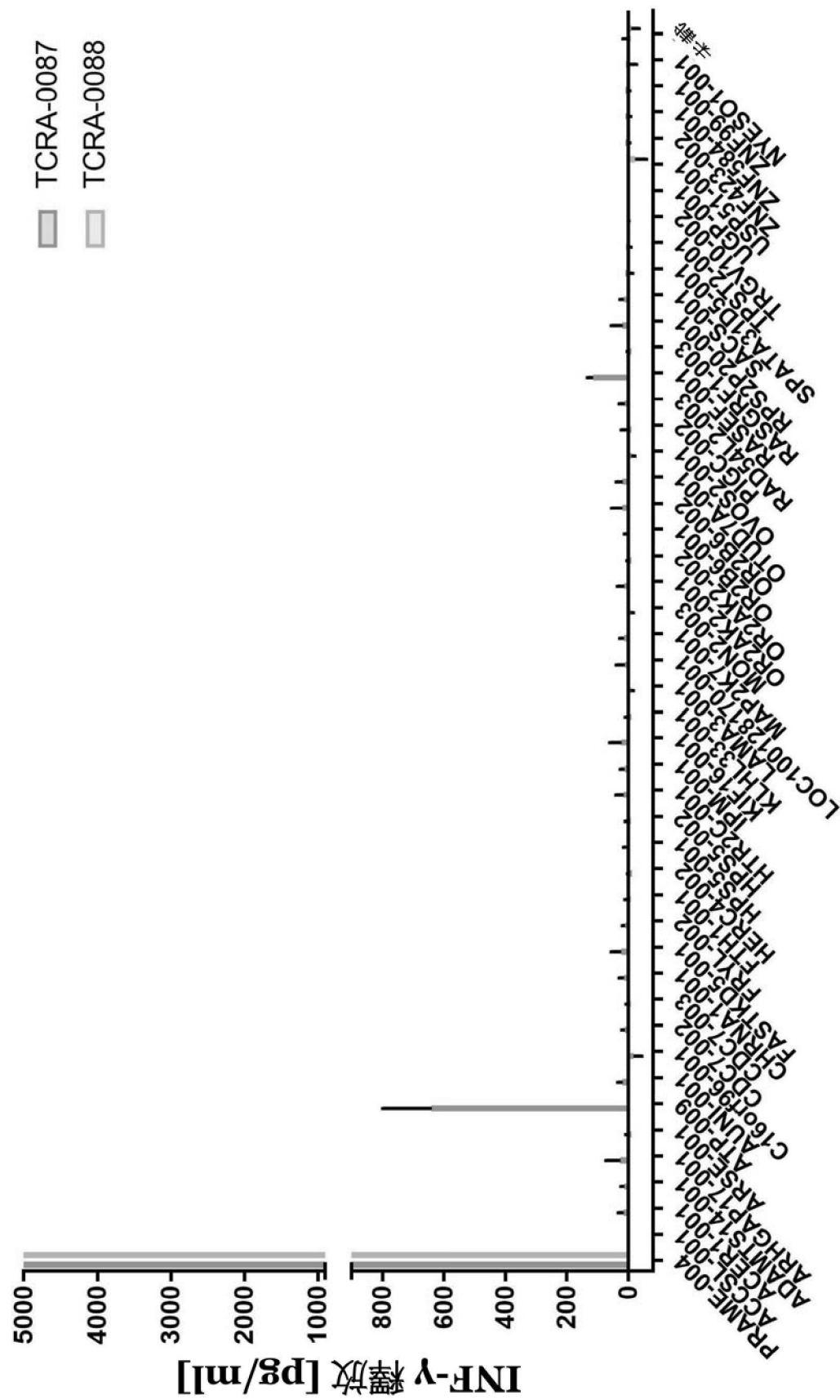


圖 28

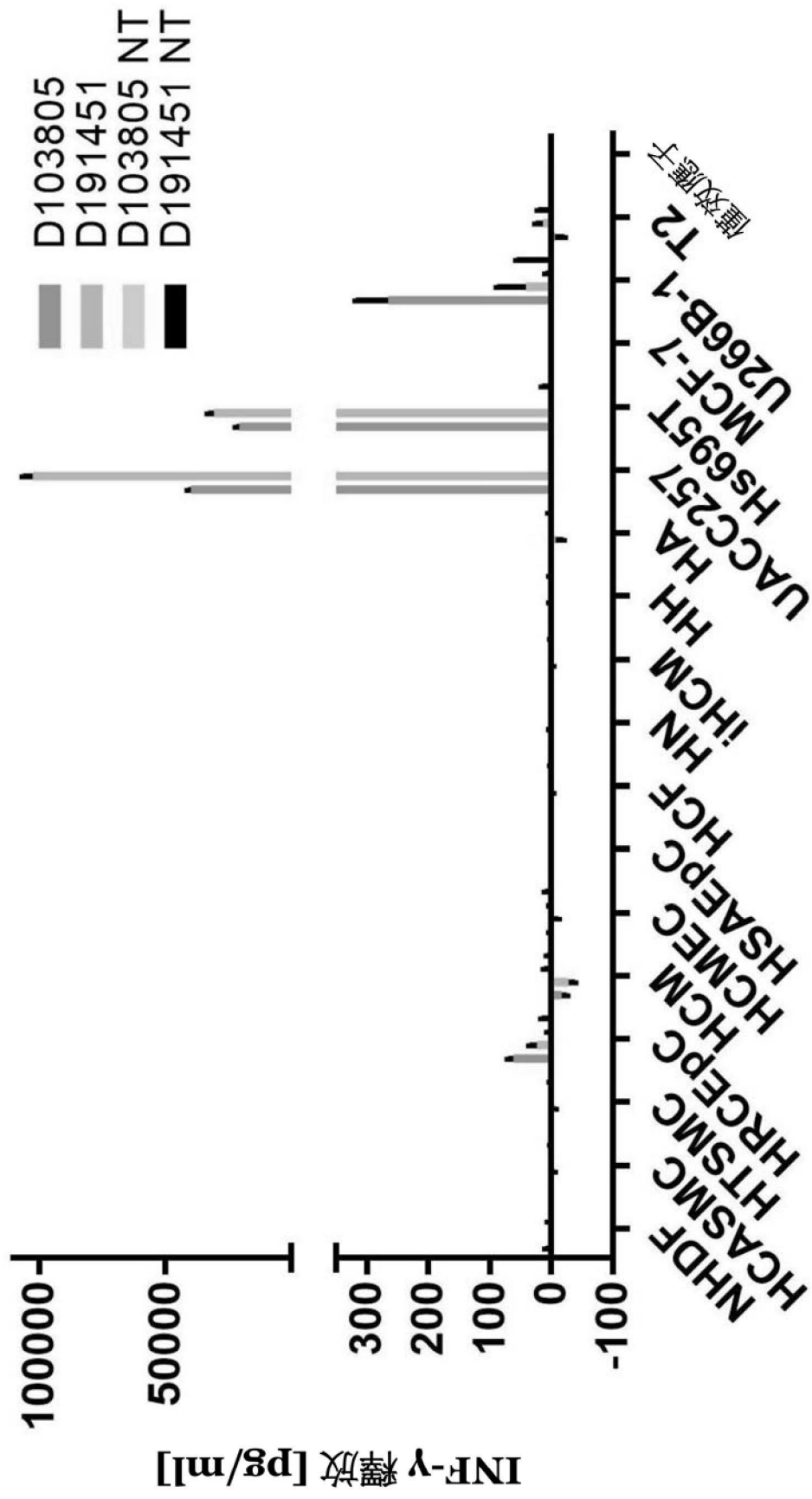


圖 29

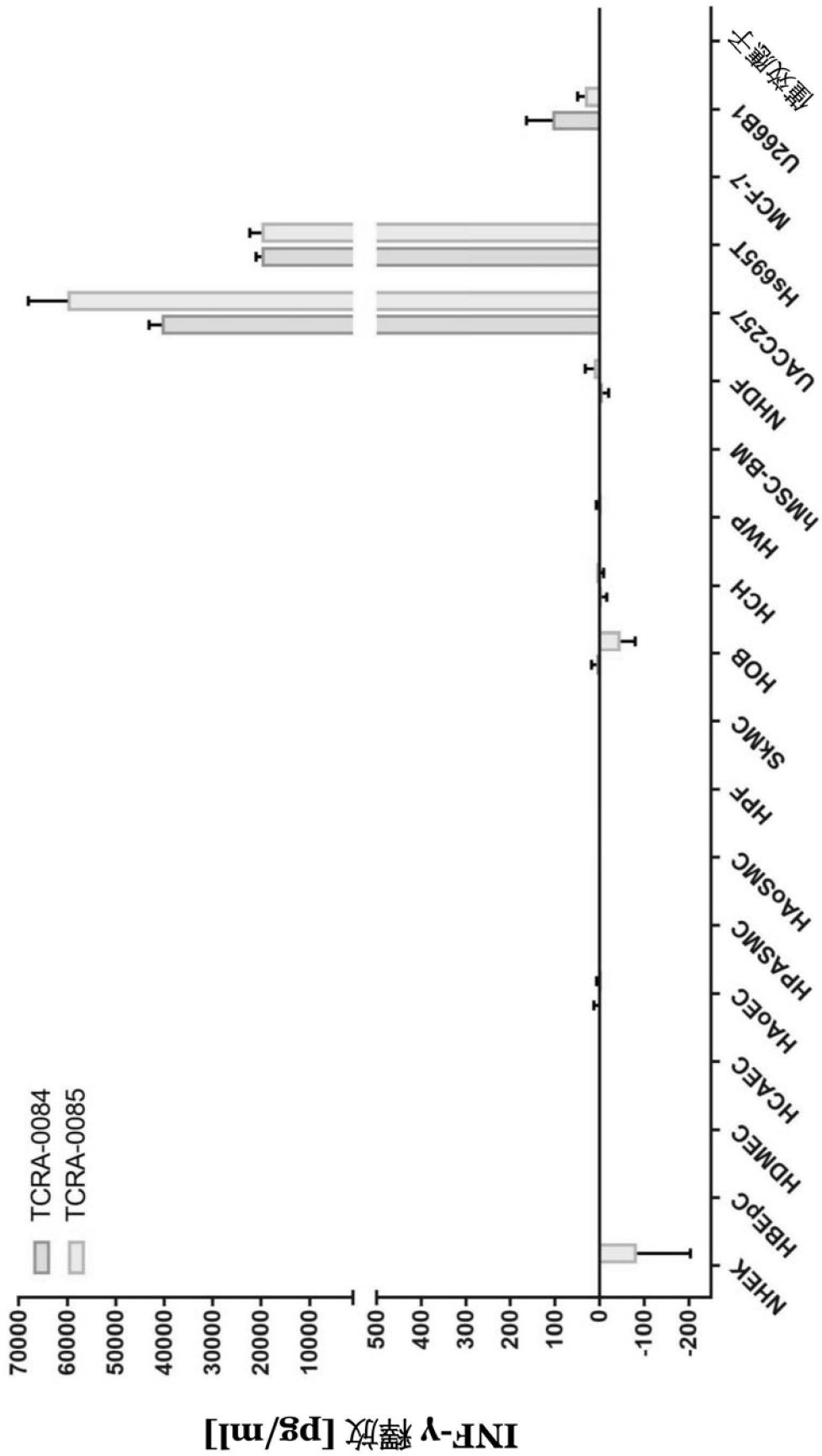


圖 30

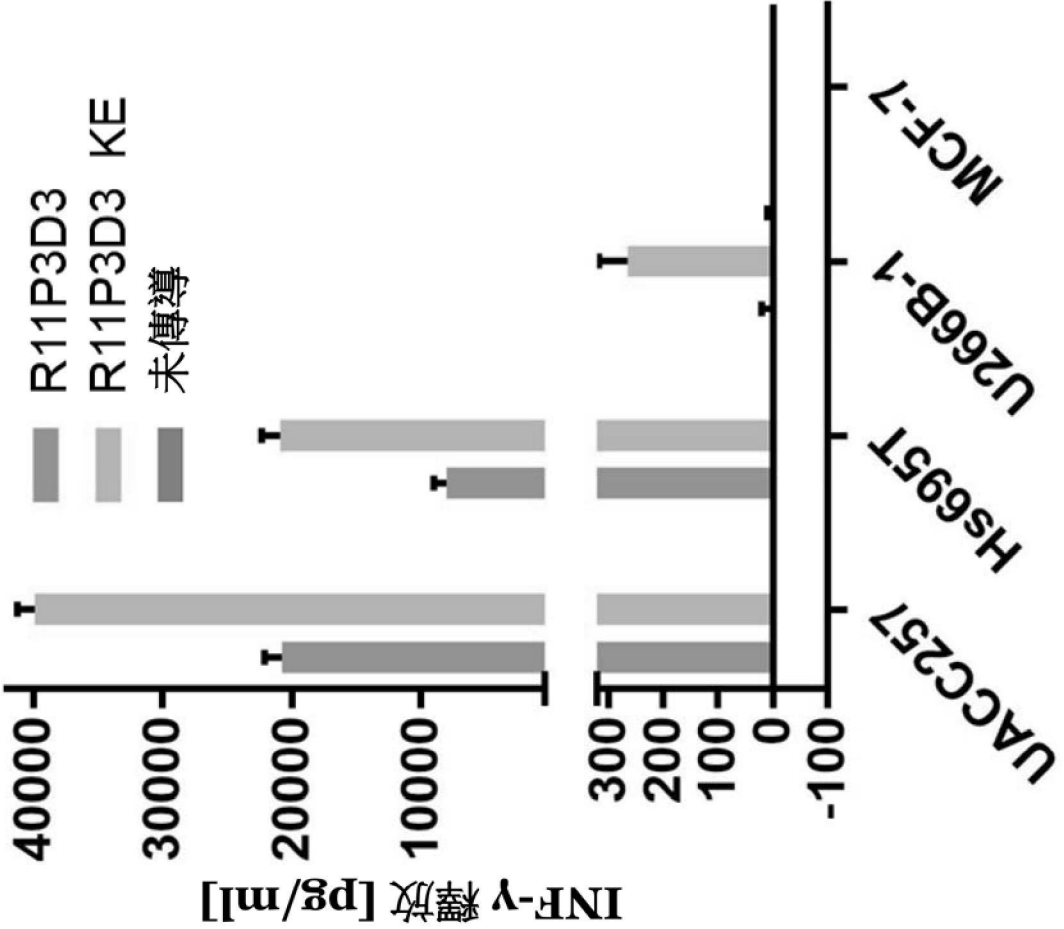


圖 31

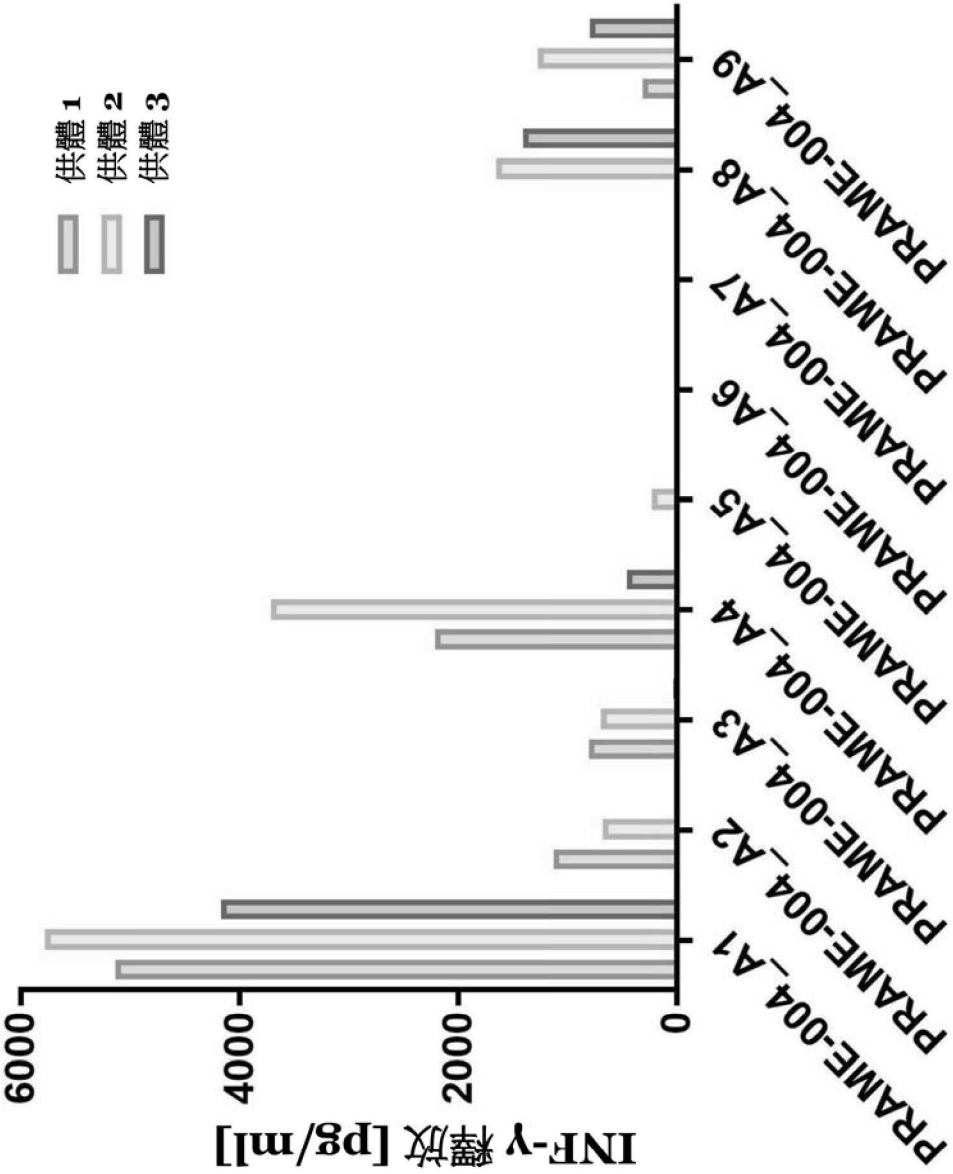


圖 32

