(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0052944
(43) 공개일자 2022년04월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/74 (2006.01) *A61K 38/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07K 14/73* (2006.01)
G01N 33/569 (2017.01) *G01N 33/68* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/70539 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7006945
(22) 출원일자(국제) 2020년07월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년02월28일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2020/057174
(87) 국제공개번호 WO 2021/019474
국제공개일자 2021년02월04일
(30) 우선권주장
62/880,509 2019년07월30일 미국(US)
63/029,115 2020년05월22일 미국(US)

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

전체 청구항 수 : 총 94 항

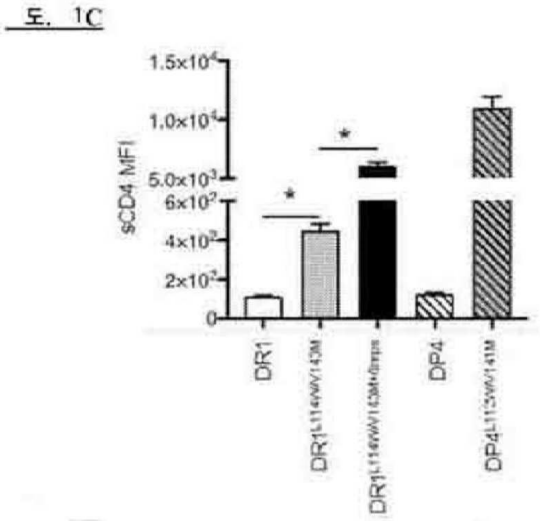
(54) 발명의 명칭 **MHC 클래스 II 분자 및 이의 사용 방법**

(57) 요 약

본 발명은 자연 발생 HLA 클래스 II 분자 보다 CD4에 대해 더 높은 친화도를 가지는 HLA 클래스 II 분자에 관한 것이다. 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산, 또는 (iii) (i) 및 (ii) 모두를 가지는 DR 베타 사슬을 포함한다. 본 발명의 특정 측면은 HLA 클래스 II 분자를 인코딩하는 핵산 분자, 이러한 핵산 분자를 포함하는 벡터, 이를 포함하는 세포, 및 이의 사용 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1c

도. 1C



(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 14/70514 (2013.01)
G01N 33/56977 (2013.01)
G01N 33/6878 (2013.01)
G01N 2333/70539 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

DR 베타 사슬을 포함하는 HLA 클래스 II 분자로서, 이때 DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 2

DR 베타 사슬을 포함하는 HLA 클래스 II 분자로서, 이때 DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 치환 돌연변이를 포함하고, 이때 치환 돌연변이에는 류신 이외의 아미노산이 있는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 추가로 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 4

DR 베타 사슬을 포함하는 HLA 클래스 II 분자로서, 이때 DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 5

DR 베타 사슬을 포함하는 HLA 클래스 II 분자로서, 이때 DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 치환 돌연변이를 포함하고, 이때 치환 돌연변이에는 발린 이외의 아미노산이 있는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 6

청구항 4 또는 5에 있어서, DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산을 추가로 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 7

청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 있어서, DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 아스파라긴 이외의 아미노산을 추가로 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 8

청구항 1 내지 7 중 어느 한 항에 있어서, DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 이소류신 이외의 아미노산을 추가로 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 9

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산을 추가로 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 10

청구항 1 내지 9 중 어느 한 항에 있어서, DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 프롤린 이외의 아미노산을 추가로 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 11

청구항 1 내지 10 중 어느 한 항에 있어서, HLA 클래스 II 분자의 베타 사슬은 DR2, DR3, DR4, DR5, DR6, DR7,

DR8, DR9, DR10, DR11, DR12, DR13, DR14, DR15, 또는 DR16 대립유전자를 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 12

청구항 1 내지 10 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 DRB1*01, DRB1*03, DRB1*04, DRB1*07, DRB1*08, DRB1*09, DRB1*10, DRB1*11, DRB1*12, DRB1*13, DRB1*14, DRB1*15, 및 DRB1*16으로 구성된 군으로부터 선택된 HLA 대립유전자를 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 13

청구항 1 내지 12 중 어느 한 항에 있어서, 알파 사슬을 추가로 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 14

청구항 13에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 알파 사슬은 HLA-DRA1*01 대립유전자를 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 15

청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 베타 사슬은 다음을 포함하는, HLA 클래스 II 분자:

(a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산;

(b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산; 그리고

(c) 다음 중 적어도 2개:

(i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산,

(ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산,

(iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산,

(iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산,

(v) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, 및

(vi) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산.

청구항 16

청구항 15에 있어서, 베타 사슬은 다음을 포함하는, HLA 클래스 II 분자:

(c) 다음 중 적어도 3개:

(i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산,

(ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산,

(iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산,

(iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산,

(v) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, 및

(vi) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산.

청구항 17

청구항 15 또는 16에 있어서, 베타 사슬은 다음을 포함하는, HLA 클래스 II 분자:

(c) 다음 중 적어도 4개:

(i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산,

(ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산,

(iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산,

(iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산,

(v) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, 및

(vi) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산.

청구항 18

청구항 1 내지 15 중 어느 한 항에 있어서, 베타 사슬은 다음을 포함하는, HLA 클래스 II 분자:

(a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산,

(b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산,

(c) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, 및

(d) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산.

청구항 19

청구항 1 내지 18 중 어느 한 항에 있어서, 베타 사슬은 다음을 포함하는, HLA 클래스 II 분자:

(a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산,

(b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산,

(c) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산,

(d) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산,

(e) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산,

(f) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산,

(g) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, 및

(h) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산.

청구항 20

청구항 1 내지 52 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 21

청구항 1 내지 3 및 6 내지 20 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로 구성된 군으로부터 선택되는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 22

청구항 1 내지 3 및 6 내지 21 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 트립토판인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 23

청구항 3 내지 22 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 24

청구항 3 내지 23 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택되는, HLA 클

래스 II 분자.

청구항 25

청구항 3 내지 24 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 메티오닌인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 26

청구항 1 내지 25 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 27

청구항 15 내지 26 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 아르기닌, 히스티딘 및 리신으로부터 선택되는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 28

청구항 15 내지 27 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 히스티딘인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 29

청구항 1 내지 28 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 30

청구항 15 내지 29 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에서 리신 이외의 아미노산은 세린, 트레오닌 및 글루타민으로부터 선택되는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 31

청구항 15 내지 30 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에서 리신 이외의 아미노산은 트레오닌인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 32

청구항 1 내지 31 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 33

청구항 15 내지 32 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 글리신 이외의 아미노산은 세린, 아스파라긴, 트레오닌 및 글루타민으로부터 선택되는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 34

청구항 15 내지 33 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 글리신 이외의 아미노산은 글루타민인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 35

청구항 1 내지 34 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 36

청구항 15 내지 35 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택되

는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 37

청구항 15 내지 36 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 이소류신인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 38

청구항 1 내지 37 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 39

청구항 15 내지 38 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택되는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 40

청구항 15 내지 39 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 메티오닌인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 41

청구항 1 내지 40 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 42

청구항 15 내지 41 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 세린, 아스파라긴, 트레오닌 및 글루타민으로부터 선택되는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 43

청구항 15 내지 42 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 트레오닌인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 44

청구항 1 내지 43 중 어느 한 항에 있어서, 베타 사슬은 다음을 포함하는, HLA 클래스 II 분자:

(a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 트립토판,

(b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 메티오닌,

(c) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 히스티딘, 및

(d) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 이소류신.

청구항 45

청구항 1 내지 44 중 어느 한 항에 있어서, DR 베타 사슬은 서열 번호: 1, 3, 4 및 5에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 46

청구항 1 내지 44 중 어느 한 항에 있어서, 베타 사슬은 다음을 포함하는, HLA 클래스 II 분자:

(a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 트립토판;

(b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 메티오닌; 및

(c) 다음 중 적어도 2개:

(i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 히스티딘,

(ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 트레오닌,

(iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글루타민,

(iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 이소류신,

(v) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 메티오닌, 및

(vi) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 트레오닌.

청구항 47

청구항 1 내지 46 중 어느 한 항에 있어서, 베타 사슬은 다음을 포함하는, HLA 클래스 II 분자:

(a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 트립토판;

(b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 메티오닌; 및

(c) 다음 중 적어도 3개:

(i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 히스티딘,

(ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 트레오닌,

(iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글루타민,

(iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 이소류신,

(v) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 메티오닌, 및

(vi) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 트레오닌.

청구항 48

청구항 1 내지 47 중 어느 한 항에 있어서, 베타 사슬은 다음을 포함하는, HLA 클래스 II 분자:

(a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 트립토판;

(b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 메티오닌; 및

(c) 다음 중 적어도 4개:

(i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 히스티딘,

(ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 트레오닌,

(iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글루타민,

(iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 이소류신,

(v) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 메티오닌, 및

(vi) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 트레오닌.

청구항 49

청구항 1 내지 48 중 어느 한 항에 있어서, 베타 사슬은 다음을 포함하는, HLA 클래스 II 분자:

(a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 트립토판,

(b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 메티오닌,

(c) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 히스티딘,

(d) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 트레오닌,

(e) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글루타민,

(f) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 이소류신,

(g) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 메티오닌, 및

(h) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 트레오닌.

청구항 50

청구항 1 내지 49 중 어느 한 항에 있어서, DR 베타 사슬은 서열 번호: 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 51

청구항 1 내지 50 중 어느 한 항에 있어서, DR 베타 사슬은 서열 번호: 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 52

청구항 1 내지 51 중 어느 한 항에 있어서, HLA 클래스 II 분자의 베타 사슬은 DR1, DR3, DR4, DR7, DR8, DR9, DR10, DR11, DR12, DR13, DR14, DR15, 또는 DR16 대립유전자를 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 53

청구항 1 내지 38 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*03, HLA-DRB1*04, HLA-DRB1*06, HLA-DRB1*07, HLA-DRB1*08, HLA-DRB1*09, HLA-DRB1*10, HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*12, HLA-DRB1*13, HLA-DRB1*14, HLA-DRB1*15, 또는 HLA-DRB1*16 대립유전자를 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 54

청구항 1 내지 41 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 알파 사슬은 HLA-DRA1*01 대립유전자를 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 55

청구항 13 또는 54 중 어느 한 항에 있어서, DR 알파 사슬은 서열 번호: 6 또는 8에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 56

청구항 13 또는 55 중 어느 한 항에 있어서, DR 알파 사슬은 서열 번호: 6 또는 8에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 57

청구항 1 내지 56 중 어느 한 항에 있어서, DR 베타 사슬은 참조 HLA 클래스 II 분자에 비해 CD4 단백질에 대해 증가된 친화도를 가지며, 이때 참조 HLA 클래스 II 분자는 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 및/또는 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린을 포함하는 DR 베타 사슬을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 58

청구항 57에 있어서, 증가된 친화도는 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 적어도 약 10배, 적어도 약 15배, 적어도 약 20배, 적어도 약 25배, 적어도 약 30배, 적어도 약 35배, 적어도 약 40배, 적어도 약 45배, 적어도 약 50배, 적어도 약 75배, 적어도 약 100배, 적어도 약 200배, 적어도 약 300배, 적어도 약 400배, 적어도 약 500배, 또는 적어도 약 1000인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 59

청구항 1 내지 58 중 어느 한 항에 있어서, DR 베타 사슬은 세포의 막에 결합되는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 60

청구항 1 내지 58 중 어느 한 항에 있어서, DR 베타 사슬은 세포의 막에 결합되지 않는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 61

청구항 1 내지 58 중 어느 한 항에 있어서, DR 베타 사슬은 전장 DR 알파 사슬의 세포외 도메인을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 62

청구항 61에 있어서, DR 베타 사슬은 전장 DR 베타 사슬의 막횡단 도메인을 포함하지 않는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 63

청구항 13 내지 62 중 어느 한 항에 있어서, DR 알파 사슬은 세포의 막에 결합되는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 64

청구항 13 내지 62 중 어느 한 항에 있어서, DR 알파 사슬은 세포의 막에 결합되지 않는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 65

청구항 13 내지 62 중 어느 한 항에 있어서, DR 알파 사슬은 전장 DR 알파 사슬의 세포외 도메인을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 66

청구항 65에 있어서, DR 알파 사슬은 전장 DR 알파 사슬의 막횡단 도메인을 포함하지 않는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 67

청구항 1 내지 66 중 어느 한 항에 있어서, DR 베타 사슬은 불활성 입자에 연결되거나 이와 결합되는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 68

청구항 67에 있어서, 불활성 입자는 비드인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 69

청구항 67에 있어서, 불활성 입자는 나노입자인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 70

청구항 69에 있어서, 나노입자는 페길화된 산화철, 키토산, 덱스트란, 젤라틴, 알기네이트, 리포솜, 전분, 분지형 중합체, 탄소계 담체, 폴리락트산, 폴리(시아노)아크릴레이트, 폴리에틸렌이민, 블록 공중합체, 폴리카프로락톤, SPIONS, USPIONS, Cd/Zn-셀레나이드 또는 실리카 나노입자로부터 선택되는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 71

청구항 69 또는 70에 있어서, 나노입자는 페길화된 산화철, 키토산, 덱스트란, 젤라틴, 알기네이트, 리포솜, 전분, 분지형 중합체, 탄소계 담체, 폴리락트산, 폴리(시아노)아크릴레이트, 폴리에틸렌이민, 블록 공중합체, 폴리카프로락톤, SPIONS, USPIONS, Cd/Zn-셀레나이드 또는 실리카 나노입자로부터 선택되는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 72

청구항 1 내지 71 중 어느 한 항에 있어서, DR 베타 사슬은 신호 펩티드를 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 73

청구항 13 내지 72 중 어느 한 항에 있어서, DR 알파 사슬은 신호 펩티드를 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 74

청구항 72 또는 73에 있어서, 신호 펩티드는 서열 번호: 9에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 75

청구항 1 내지 74 중 어느 한 항의 DR 베타 사슬을 인코딩하는 핵산 분자.

청구항 76

청구항 75에 있어서, 청구항 13 내지 74 중 어느 한 항의 DR 알파 사슬을 추가로 인코딩하는, 핵산 분자.

청구항 77

청구항 75 또는 76에 있어서, 서열 번호: 2에 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 가지는 뉴클레오티드 서열을 포함하는, 핵산 분자.

청구항 78

청구항 75 내지 77 중 어느 한 항의 핵산 분자를 포함하는 벡터.

청구항 79

청구항 1 내지 75 중 어느 한 항의 HLA 클래스 II 분자, 청구항 76 내지 77 중 어느 한 항의 핵산 분자, 또는 청구항 78의 벡터를 포함하는 세포.

청구항 80

청구항 79에 있어서, 포유동물 세포 또는 곤충 세포인, 세포.

청구항 81

청구항 79 또는 80에 있어서, K562 세포, T2, HEK293, HEK293T, A375, SK-MEL-28, Me275, COS, 섬유아세포, 종양 세포, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는, 세포.

청구항 82

청구항 79 내지 81 중 어느 한 항에 있어서, 내인성 MHC 클래스 II DR 베타 사슬 발현이 결여되어 있는, 세포.

청구항 83

청구항 79 내지 82 중 어느 한 항에 있어서, 내인성 MHC 클래스 II DR 알파 사슬 발현이 결여되어 있는, 세포.

청구항 84

MHC 클래스 II 복합체의 에피토프에 결합할 수 있는 T 세포 수용체를 식별하는 방법으로서, 이 방법은 청구항 79 내지 83 중 어느 한 항의 세포를 상기 에피토프를 포함하는 하나 이상의 펩티드로 펄스화하는 단계, 및 하나 이상의 $CD4^+$ T 세포를 APC로 자극하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 85

청구항 1 내지 74 중 어느 한 항의 MHC 클래스 II 분자를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는,

대상체의 질병 또는 병태의 치료 방법.

청구항 86

청구항 85에 있어서, 질병 또는 병태는 암 또는 감염인, 방법.

청구항 87

청구항 86에 있어서, 암은 흑색종, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 자궁암, 난소암, 직장암, 위암, 자궁암, 폐암, 호지킨병, 비 -호지킨 림프종(NHL), 식도암, 소장암, 요도암, 만성 또는 급성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병(ALL)(비 T 세포 ALL 포함), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 방광암, 신장암 또는 요관암, 신우암종, 신경교종, 편평세포암, 및 상기 암들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 88

청구항 85 또는 86에 있어서, 암은 재발성 또는 불응성인, 방법.

청구항 89

청구항 85 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 암은 국소 진행성인, 방법.

청구항 90

청구항 85 내지 89 중 어느 한 항에 있어서, 암은 진행성인, 방법.

청구항 91

청구항 85 내지 90 중 어느 한 항에 있어서, 암은 전이성인, 방법.

청구항 92

청구항 1 내지 75 중 어느 한 항에 있어서, 약 20 μM 미만의 K_D로 CD4에 결합하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 93

청구항 1 내지 75 중 어느 한 항에 있어서, 약 14 μM 이하의 K_D로 CD4에 결합하는, HLA 클래스 II 분자.

청구항 94

청구항 1 내지 75, 92, 및 93 중 어느 한 항의 HLA 클래스 II 분자 및 펩티드를 포함하는 복합체로서, 이때 상기 펩티드는 NY-ESO1$_{91-110}$, Bet V 1$_{142-153}$, HIV Gag$_{293-312}$, HA$_{306-318}$, Flu-HA$_{5-24}$, Flu-HA$_{117-136}$, Flu-HA$_{232-251}$, Flu-HA$_{268-287}$, Flu-HA$_{306-318}$, HSD17B12$_{225-244}$, LY6K$_{99-118}$, 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 복합체.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 이 PCT 출원은 2019년 7월 30일에 출원된 미국 가출원 번호 62/880,509 및 2020년 5월 22일에 출원된 미국 가출원 번호 63/029,115의 우선권을 주장하며, 이들 각각은 그 전체가 여기에 참조로 포함된다.

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

[0004] 전자적으로 제출되는 서열 목록 (파일명: 4285-012PC02_SL_ST25.txt, 크기: 63,907 바이트; 및 생성일자: 2020년 7월 28일)의 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0005] 발명의 분야

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

배 경 기 술

[0007] 발명의 배경

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

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

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

발명의 내용

[0011] 발명의 요약

[0012] 본 발명의 특정 측면들은, DR 베타 사슬을 포함하는 HLA 클래스 II 분자에 관한 것으로, 이때 DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산을 포함한다.

[0013] 본 발명의 특정 측면들은, DR 베타 사슬을 포함하는 HLA 클래스 II 분자에 관한 것으로, 이때 DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 치환 돌연변이를 포함하고, 이때 치환 돌연변이에는 류신 이외의 아미노산이 있다.

[0014] 특정 구체예들에서, DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 추가로 포함한다.

[0015] 본 발명의 특정 측면들은, DR 베타 사슬을 포함하는 HLA 클래스 II 분자에 관한 것으로, 이때 DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함한다.

[0016] 본 발명의 특정 측면들은, DR 베타 사슬을 포함하는 HLA 클래스 II 분자에 관한 것으로, 이때 DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 치환 돌연변이를 포함하고, 이때 치환 돌연변이에는 발린 이외의 아미노산이 있다.

[0017] 특정 구체예들에서, DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산을 추가로 포함한다. 특정 구체예들에서, DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 아스파라긴 이외의 아미노산을 추가로 포함한다. 특정 구체예들에서, DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 이소류신 이외의 아미노산을 추가로 포함한다. 특정 구체예들에서, DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산을 추가로 포함한다. 특정 구체예들에서, DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 프롤린 이외의 아미노산을 추가로 포함한다.

[0018] 특정 구체예들에서, HLA 클래스 II 분자의 베타 사슬은 DR2, DR3, DR4, DR5, DR6, DR7, DR8, DR9, DR10, DR11, DR12, DR13, DR14, DR15, 또는 DR16 대립유전자를 포함한다. 특정 구체예들에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 DRB1*01, DRB1*03, DRB1*04, DRB1*07, DRB1*08, DRB1*09, DRB1*10, DRB1*11, DRB1*12, DRB1*13, DRB1*14, DRB1*15, 및 DRB1*16으로 구성된 군으로부터 선택된 HLA 대립유전자를 포함한다.

[0019] 특정 구체예들에서, HLA 클래스 II 분자는 알파 사슬을 추가로 포함한다. 특정 구체예들에서, MHC 클래스 II 분자의 알파 사슬은 HLA-DRA1*01 대립유전자를 포함한다.

[0020] 특정 구체예들에서, 베타 사슬은 다음을 포함한다: (a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산; (b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산; 및

(c) 다음 중 적어도 2개: (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산, (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산, (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, (v) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, 및 (vi) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산.

[0021] 특정 구체예들에서, 베타 사슬은 다음을 포함한다: (c) 다음 중 적어도 3개: (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산, (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산, (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, (v) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, 및 (vi) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산.

[0022] 특정 구체예들에서, 베타 사슬은 다음을 포함한다: (c) 다음 중 적어도 4개: (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산, (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산, (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, (v) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, 및 (vi) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산.

[0023] 일부 측면에서, 베타 사슬은 다음을 포함한다: (a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산; (b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산; (c) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산; 및 (d) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산.

[0024] 특정 구체예들에서, 베타 사슬은 다음을 포함한다: (a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산, (b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산, (c) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, (d) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산, (e) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산, (f) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, (g) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, 및 (h) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산.

[0025] 특정 구체예들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함한다. 특정 구체예들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 구체예들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 트립토판이다.

[0026] 특정 구체예들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함한다. 특정 구체예들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된다. 특정 구체예들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 메티오닌이다.

[0027] 특정 구체예들에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산을 포함한다. 특정 구체예들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 아르기닌, 히스티딘 및 리신으로부터 선택된다. 특정 구체예들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 히스티딘이다.

[0028] 특정 구체예들에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산을 포함한다. 특정 구체예들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에서 리신 이외의 아미노산은 세린, 트레오닌 및 글루타민으로부터 선택된다. 특정 구체예들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에서 리신 이외의 아미노산은 트레오닌이다.

[0029] 특정 구체예들에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산을 포함한다. 특정 구체예들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에

서 글리신 이외의 아미노산은 세린, 아스파라긴, 트레오닌 및 글루타민으로부터 선택된다. 특정 구체예들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 글리신 이외의 아미노산은 글루타민이다.

[0030] 특정 구체예들에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산을 포함한다. 특정 구체예들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된다. 특정 구체예들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 이소류신이다.

[0031] 특정 구체예들에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산을 포함한다. 특정 구체예들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된다. 특정 구체예들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 메티오닌이다.

[0032] 특정 구체예들에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함한다. 특정 구체예들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 세린, 아스파라긴, 트레오닌 및 글루타민으로부터 선택된다. 특정 구체예들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 트레오닌이다.

[0033] 특정 구체예들에서, 베타 사슬은 다음을 포함한다: (a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 트립토판; (b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 메티오닌; (c) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 히스티딘; 및 (d) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 이소류신.

[0034] 특정 구체예들에서, DR 베타 사슬은 서열 번호: 1, 3, 4 및 5에서 선택된 아미노산 서열에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0035] 특정 구체예들에서, 베타 사슬은 다음을 포함한다: (a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 트립토판; (b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 메티오닌; 및 (c) 다음 중 적어도 2개: (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 히스티딘, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 트레오닌, (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글루타민, (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 이소류신, (v) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 메티오닌, 및 (vi) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 트레오닌.

[0036] 특정 구체예들에서, 베타 사슬은 다음을 포함한다: (a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 트립토판; (b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 메티오닌; 및 (c) 다음 중 적어도 3개: (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 히스티딘, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 트레오닌, (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글루타민, (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 이소류신, (v) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 메티오닌, 및 (vi) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 트레오닌.

[0037] 특정 구체예들에서, 베타 사슬은 다음을 포함한다: (a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 트립토판; (b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 메티오닌; 및 (c) 다음 중 적어도 4개: (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 히스티딘, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 트레오닌, (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글루타민, (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 이소류신, (v) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 메티오닌, 및 (vi) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 트레오닌.

[0038] 특정 구체예들에서, 베타 사슬은 다음을 포함한다: (a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 트립토판, (b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 메티오닌, (c) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 히스티딘, (d) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 트레오닌, (e) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글루타민, (f) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 이소류신, (g) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 메티오닌, 및 (h) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 트레오닌.

[0039] 특정 구체예들에서, DR 베타 사슬은 서열 번호: 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구체예들에서, DR

베타 사슬은 서열 번호: 4에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0040] 특정 구체예들에서, HLA 클래스 II 분자의 베타 사슬은 DR1, DR3, DR4, DR7, DR8, DR9, DR10, DR11, DR12, DR13, DR14, DR15, 또는 DR16 대립유전자를 포함한다. 특정 구체예들에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*03, HLA-DRB1*04, HLA-DRB1*06, HLA-DRB1*07, HLA-DRB1*08, HLA-DRB1*09, HLA-DRB1*10, HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*12, HLA-DRB1*13, HLA-DRB1*14, HLA-DRB1*15, 또는 HLA-DRB1*16 대립유전자를 포함한다. 특정 구체예들에서, MHC 클래스 II 분자의 알파 사슬은 HLA-DRA1*01 대립유전자를 포함한다.

[0041] 특정 구체예들에서, DR 알파 사슬은 서열 번호: 6 또는 8에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구체예들에서, DR 알파 사슬은 서열 번호: 6 또는 8에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0042] 특정 구체예들에서, DR 베타 사슬은 참조 HLA 클래스 II 분자에 비해 CD4 단백질에 대해 증가된 친화도를 가지며, 이때 참조 HLA 클래스 II 분자는 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 및/또는 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린을 포함하는 DR 베타 사슬을 포함한다.

[0043] 특정 구체예들에서, 친화도 증가는 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 적어도 약 10배, 적어도 약 15배, 적어도 약 20배, 적어도 약 25배, 적어도 약 30배, 적어도 약 35배, 적어도 약 40배, 적어도 약 45배, 적어도 약 50배, 적어도 약 75배, 적어도 약 100배, 적어도 약 200배, 적어도 약 300배, 적어도 약 400배, 적어도 약 500배, 또는 적어도 약 1000배이다.

[0044] 특정 구체예들에서, DR 베타 사슬은 세포막에 결합된다. 특정 구체예들에서, DR 베타 사슬은 세포막에 결합되지 않는다. 특정 구체예들에서, DR 베타 사슬은 전장 DR 알파 사슬의 세포외 도메인을 포함한다. 특정 구체예들에서, DR 베타 사슬은 전장 DR 베타 사슬의 막횡단 도메인을 포함하지 않는다.

[0045] 특정 구체예들에서, DR 알파 사슬은 세포막에 결합된다. 특정 구체예들에서, DR 알파 사슬은 세포막에 결합되지 않는다. 특정 구체예들에서, DR 알파 사슬은 전장 DR 알파 사슬의 세포외 도메인을 포함한다. 특정 구체예들에서, DR 알파 사슬은 전장 DR 알파 사슬의 막횡단 도메인을 포함하지 않는다.

[0046] 특정 구체예들에서, DR 베타 사슬은 불활성 입자에 연결되거나 결합된다. 특정 구체예들에서, 불활성 입자는 비드이다. 특정 구체예들에서, 불활성 입자는 나노 입자이다. 특정 구체예들에서, 나노입자는 페길화된 산화철, 키토산, 덱스트란, 젤라틴, 알기네이트, 리포솜, 전분, 분지형 중합체, 탄소계 담체, 폴리락트산, 폴리(시아노)아크릴레이트, 폴리에틸렌이민, 블록 공중합체, 폴리카프로락톤, SPIONS, USPIONS, Cd/Zn-셀레나이드 또는 실리카 나노입자로부터 선택된다. 특정 구체예들에서, 나노입자는 페길화된 산화철 나노입자이다.

[0047] 특정 구체예들에서, DR 베타 사슬은 신호 펩티드를 포함한다. 특정 구체예들에서, DR 알파 사슬은 신호 펩티드를 포함한다. 특정 구체예들에서, 신호 펩티드는 서열 번호: 9에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0048] 본 발명의 특정 측면은 본원에 개시된 DR 베타 사슬을 인코딩하는 핵산 분자에 관한 것이다. 특정 구체예들에서, 핵산 분자는 본원에 개시된 DR 알파 사슬을 추가로 인코딩한다. 특정 구체예들에서, 핵산 분자는 서열 번호: 2에 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 가지는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0049] 본 발명의 특정 측면은 본원에 개시된 핵산 분자를 포함하는 벡터에 관한 것이다.

[0050] 본 발명의 특정 측면은 본원에 개시된 HLA 클래스 II 분자, 본원에 개시된 핵산 분자, 또는 본원에 개시된 벡터를 포함하는 세포에 관한 것이다. 특정 구체예들에서, 세포는 포유동물 세포 또는 곤충 세포이다. 특정 구체예들에서, 세포는 K562 세포, T2, HEK293, HEK293T, A375, SK-MEL-28, Me275, COS, 섬유아세포, 종양 세포, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 특정 구체예들에서, 세포는 내인성 MHC 클래스 II DR 베타 사슬 발현이 결여되어 있다. 특정 구체예들에서, 세포는 내인성 MHC 클래스 II DR 알파 사슬 발현이 결여되어 있다.

[0051] 본 발명의 특정 측면은 MHC 클래스 II 복합체의 에피토프에 결합할 수 있는 T 세포 수용체를 식별하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 본원에 개시된 세포를 상기 에피토프를 포함하는 하나 이상의 펩티드로 펄스화하는 단계, 및 하나 이상의 $CD4^+$ T 세포를 APC로 자극하는 단계를 포함한다.

[0052] 본 발명의 특정 측면은 본원에 개시된 MHC 클래스 II 분자를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 질환 또는 병태를 치료하는 방법에 관한 것이다. 특정 구체예들에서, 질병 또는 병태는 암 또는 감염이다.

[0053] 특정 구체예들에서, 암은 흑색종, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 자궁암, 난소암, 직장암, 위암, 자궁암, 폐암, 호지킨병, 비 -호지킨 림프종(NHL), 식도암, 소장암, 요도암, 만성 또는 급성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병(ALL)(비 T 세포 ALL 포함), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 방광암, 신장암 또는 요관암, 신우암, 신경교종, 편평세포암, 및 상기 암들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0054] 특정 구체예들에서, 암은 재발성 또는 불응성이다. 특정 구체예들에서, 암은 국소 진행성이다. 특정 구체예들에서, 암은 진행성이다. 특정 구체예들에서, 암은 전이성이다.

[0055] 일부 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 약 100 μM 미만의 K_D로 CD4에 결합한다. 일부 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 약 20 μM 미만의 K_D로 CD4에 결합한다. 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자는 약 14 μM 이하의 K_D로 CD4에 결합한다.

[0056] 본 발명의 특정 측면은 본원에 개시된 HLA 클래스 II 분자 및 펩티드를 포함하는 복합체에 관한 것이며, 이때 펩티드는 NY-ESO1$_{91-110}$, Bet V 1$_{142-153}$, HIV Gag$_{293-312}$, HA$_{306-318}$, Flu-HA$_{5-24}$, Flu-HA$_{117-136}$, Flu-HA$_{232-251}$, Flu-HA$_{268-287}$, Flu-HA$_{306-318}$, HSD17B12$_{225-244}$, LY6K$_{99-118}$, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다.

도면의 간단한 설명

[0057] 도면의 간단한 설명

도 1A-1F는 변형된 DR 분자의 향상된 CD4 결합 능력을 예시하는 데이터를 제공한다. 도 1A는 DPB1*04:01, DRB1*01:01, 및 DRB1*01:01$^{L114W/V143M+6reps}$의 아미노산 서열들을 밑줄표시된 돌연변이된 아미노산과 비교한 표이다. 도 1B 및 1C는 야생형 DR1 (DRA1*01:01/DRB1*01:01), DR1$^{L114W/V143M}$, DR1$^{L114W/V143M+6reps}$, 야생형 DP4, 또는 DP4$^{L112W/V141M}$이 안정하게 형질도입되고 sCD4로 염색된 클래스 II-결손 K562 세포들의 데이터를 그래프로 나타낸 것이다. 도 1D-1E는 6개 위치 중 하나에서 단일 아미노산 역전을 가지며 sCD4로 유사하게 염색된 DR1$^{L114W/V143M+6reps}$ 돌연변이체들 (도 1D) 및 L114W/V143M와 함께 S118H 및 T157I를 보유하는 DRB1$^{L114W/V143M+2reps}$ (도 1E)을 개별적으로 발현하는 일련의 K562 유도체의 CD4 결합 능력을 보여준다. 도 1F는 DPB1*04:01 및 DR3, DR4, DR7, DR10, DR11, 및 DR13의 DRB1 대립유전자의 아미노산 서열들을 DRB1$^{L114W/V143M+6reps}$ 및 DRB1$^{L114W/V143M+2reps}$의 아미노산 서열들과 함께 나열한 표이며 돌연변이된 아미노산은 밑줄표시된다. 도 1G-1L는 L114W/V143M+2reps 돌연변이들이 DR3, DR4, DR7, DR10, DR11, 및 DR13의 CD4에 대한 결합을 L114W/V143M+6reps 돌연변이보다 향상시켰음을 보여주는 데이터를 그래프로 표시한 것이다. 적어도 2회의 독립 실험이 수행되었다. *, 스튜던트 t-검정시 P<0.05. 막대 및 오차 막대는 3중 실험에서 결과의 평균 ± SD를 나타낸다. 도 1M-1N는 농도 범위에 걸쳐 비오틴화된 HLA-DR1(리간드)와 가용성 CD4(분석물)의 상호작용을 보여주는 생물층 간섭계 센소그램이다. 야생형 DR1(도 1M) 및 DR1$^{L114W/V143M+2reps}$ (도 1N)에 대한 결합 실험을 병렬로 수행하였고, 야생형 DR1 (도 1M)에 대해서는 결합이 검출되지 않았다. 도 1O는 DR1$^{L114W/V143M+2reps}$와 CD4 사이의 친화도를 정상 상태 분석으로 정량화하여 나타내는 그래프이다. 모든 데이터는 두 개의 독립적인 실험을 나타낸다.

도 2A-2D는 친화도-성숙 DR 이량체가 인간 일차 CD4+ T 세포에서 발현된 동족 TCR을 검출했음을 예시하는 그래프를 나타낸 것이다. DR1-제한된 TCRs (HA1.7 및 SB95) (도 2A), DR7-제한된 TCR (SD334) (도 2B) 및 DR11-제한된 TCR (F24) (도 2C)을 일차 인간 T세포들에서 재구성하고 각 DR$^{L114W/V143M+2reps}$ 이량체들로 염색하였다. DR11-제한된 F24-형질도입된 CD4^{+} T 세포들을 DR11$^{L114W/V143M+2reps}$ 이량체 및 항-Vβ22 mAb로 염색하였다 (도 2D). F24는 Vβ를 발현함을 유의하라. 적어도 2회의 독립 실험이 수행되었다.

도 3A-3D는 HLA-DR1$^{L114W/V143M+2reps}$ 및 인간 CD4 복합체의 모델 구조의 도면이다. 도 3A는 표시된 바와 같이 DRA1*01:01, DRB1*01:01 및 CD4의 삼원 복합 모델 구조의 개략적 리본 모델을 제공한다. 도 3B-3D는 볼-앤-스틱 표현을 사용하여 도시한 바와 같이, 야생형 DR1 (왼쪽) 및 돌연변이된 DR1$^{L114W/V143M+2reps}$ (오른쪽)에서 4가지

돌연변이된 잔기들: L114W 및 V143M (도 3B), S118H (도 3C) 및 T157I (도 3D)의 확대도를 제공한다.

도 4A-4II는 HLA 클래스 II 유전자의 비교가능한 발현 수준을 예시하는 히스토그램의 그래프를 나타낸다. HLA-DR 및 그 유도체들을 K562 세포에서 재구성하고 항-HLA 클래스 II 모노클로날 항체로 염색하였다. 모든 DR 대립유전자의 표면 발현은 항-HLA 클래스 II 모노클로날 항체 클론 9-49(I3)을 사용하여 검출되었다. 열린 히스토그램은 아이소형 대조군 염색을 나타낸다.

도 5A-5L는 $DR1^{L114W/V143M+2reps}$ 이량체로 생체외 염색된 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌-특이적 말초 $CD4^+$ T 세포들을 보여주는 그래프를 나타낸다. 기억 $CD4^+$ T 세포들을 2명의 $DR1^+$ 공여자 (07번 (도 5A-5F) 및 08번 (도 5G-5L))로부터 정제하고 시험관내 자극 없이 $Flu\text{-}HA_{5-24}$ (도 5B 및 5H), $Flu\text{-}HA_{117-136}$ (도 5C 및 5I), $Flu\text{-}HA_{232-251}$ (도 5D 및 5J), $Flu\text{-}HA_{268-287}$ (도 5E 및 5K), 및 $Flu\text{-}HA_{306-318}$ (도 5F 및 5L) 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 (Flu-HA) 펩티드에 특이적인 $DR1^{L114W/V143M+2reps}$ 이량체로 염색하였다. CLIP 펩티드를 음성 대조군으로 사용하였다 (도 5A 및 5G).

도 6A-6X는 $DR1^{L114W/V143M+6reps}$ 및 $DR1^{L114W/V143M+2reps}$ 이량체들이 HA1.7-형질도입된 $CD4^+$ T 세포들을 강력하게 염색함을 보여주는 그래프를 나타낸다. HA1.7은 일차 $CD4^+$ T 세포들에서 재구성되었으며, 이후 이는 형질도입된 TCR (도 6I-6L)이 없는 그리고 HA1.7 TCR로 형질도입된 (도 6M-6P), 야생형 DR1 (도 6I 및 6M), $DR1^{L114W/V143M}$ (도 6J 및 6N), $DR1^{L114W/V143M+6reps}$ (도 6K 및 6O), 및 $DR1^{L114W/V143M+2reps}$ (도 6L 및 6P) 이량체로 염색되었고, CLIP 이량체를 음성 대조군으로 사용하였다 (도 6A-6H). 또한, HA1.7은 일차 $CD4^+$ T 세포들에서 재구성되었으며, 이후 이는 $Flu\text{-}HA_{306-318}$.에 특이적인 $DR1^{L114W/V143M+2reps}$ 이량체 (도 6Q-6T)로 또는 야생형 DR1 덱스트라머 (도 6U-6X)로 염색되었다.

도 7A-7O는 친화도 성숙 이량체를 사용한 DR1-제한된 TCR의 클로닝에 대한 데이터를 보여주는 그래프를 나타낸다. 일차 $CD4^+$ T 세포들을 2명의 $DR1^+$ 흑색종 환자들로부터 정제하고 DR1을 발현하는 조사된 $HSD17B12_{225-244}$-펄스된 (도 7B) 및 $LY6K_{99-118}$-펄스된 (도 7D) aAPC들로 자극하였다. 2주 후, 자극된 $CD4^+$ T 세포들을 동족 $DR1^{L114W/V143M+2reps}$ 이량체로 염색하였다 (도 7A-7D). DR1-제한된 TCR들을 일차 $CD4^+$ T 세포들에서 재구성하고, 각각의 이량체로 염색하였다 (도 7E-7M). IL-2 ELISPOT 분석에서, DR1-제한된 DR1-07-$HSD17B12_{225-244}$ (도 7N) 및 DR1-08-$LY6K_{99-118}$ (도 7O) TCR들을 발현하는 일차 $CD4^+$ T 세포들을 각각 $HSD17B12_{225-244}$ (도 7N) 및 $LY6K_{99-118}$ (도 7O) 펩티드로 펄스된 DR1-K562 세포들로 자극하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0058] 발명의 상세한 설명

[0059] 본 발명은 CD4에 대해 증가된 친화도를 갖는 MHC 클래스 II 분자에 관한 것이다. 일부 측면들에서, 본 발명은 HLA-DR (DR) 베타 사슬을 포함하는 MHC 클래스 II 분자에 관한 것으로, 여기서 DR 베타 사슬은 CD4에 대해 증가된 친화성을 갖는다.

[0060] 본 발명은 또한 DR 베타 사슬을 포함하는 MHC 클래스 II 분자에 관한 것으로, 이때 DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산을 포함한다. 일부 측면들에서, DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 추가로 포함한다.

[0061] 본 발명은 또한 DR 베타 사슬을 포함하는 MHC 클래스 II 분자에 관한 것으로, 이때 DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함한다. 일부 측면들에서, DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산을 추가로 포함한다.

[0062] 일부 측면에서, DR 베타 사슬은 다음 중 적어도 2개를 추가로 포함한다: (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 히스티딘, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 트레오닌, (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글루타민, (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 이소류신, (v) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 메티오닌, 및 (vi) 서열

번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 트레오닌.

[0063] 일부 측면들에서, DR 베타 사슬은 다음을 포함한다: (a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산; (b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산; (c) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산; 및 (d) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산.

[0064] I.용어

[0065] 본 발명이 보다 용이하게 이해될 수 있도록, 특정 용어를 먼저 정의한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 본원에 달리 명시적으로 제공된 경우를 제외하고 다음 용어 각각은 아래에 설명된 의미를 갖는다. 추가 정의들은 본원 전반에 걸쳐 설명되어 있다.

[0066] 하나 ("a" 또는 "an")의 엔티티라는 용어는 해당 엔티티 중 하나 이상을 나타낸다; 예를 들어, "뉴클레오티드 서열"은 하나 이상의 뉴클레오티드 서열을 나타내는 것으로 이해된다. 용어 "하나 이상" 및 "적어도 하나"는 본 출원에서 호환적으로 사용된다.

[0067] 또한, 본 출원에서 사용되는 "및/또는"은 두 개의 구체적인 특징들 또는 구성요소들 각각에 다른 특징이나 구성요소가 있거나 없는 것을 구체적으로 개시하기위해 사용되는 것이다. 그러므로, 가령, 본 출원에서 "A 및/또는 B"의 어구에서 사용시 용어 “및/또는"은 "A 및 B," "A 또는 B," "A" (단독), 및 "B" (단독)을 포함하는 것으로 한다. 마찬가지로, 가령, "A, B, 및 / 또는 C"의 어구에서 사용시 "및/또는"이라는 용어는 다음 각 측면들을 포함하는 것으로 한다: A, B, 및 C; A, B, 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A와 C; A와 B; B와 C; A (단독); B (단독); 및 C (단독).

[0068] "약"이라는 용어는 본원에서 대략적으로, 거의, 근방의, 또는 ~의 영역을 의미하는 것으로 본원에서 사용된다. "약"이라는 용어가 수치 범위와 함께 사용되는 경우 명시된 수치 값의 위아래 경계를 확장하여 해당 범위를 변형시킨다. 일반적으로, 용어 "약"은 본원에서 명시된 값의 위 또는 아래의 수치 값을 10%의 변동분 만큼 위 또는 아래 (더 높거나 낮음)로 변형시키기 위해 사용된다.

[0069] 본원에서 "포함한다"라는 문구를 이용하여 기재되는 측면들은 "구성되는" 및/또는 "본질적으로 구성되는"이라는 용어로 설명되는 유사한 그 외 측면들 또한 제공하는 것으로 이해된다.

[0070] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 관련되는 해당 분야의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 같은 동일한 의미를 가진다. 예를 들어, 문헌 Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; 및 Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press는 당업자에게 본 발명에서 사용되는 많은 용어들의 일반적인 사전을 제공한다.

[0071] 단위, 접두사 및 기호는 국제 단위계 (SI) 승인 형식으로 표시된다. 수치 범위는 범위를 정의하는 수치를 포함한다. 달리 표시되지 않는 한, 뉴클레오티드 서열은 5'에서 3' 방향으로 왼쪽에서 오른쪽으로 기재된다. 아미노산 서열은 아미노에서 카르복시 방향으로 왼쪽에서 오른쪽으로 기재된다. 본원에 제공된 표제는 본 발명의 다양한 측면들의 제한이 아니며, 명세서 전체를 참조하여 정의될 수 있다. 따라서, 바로 아래에서 정의되는 용어들은 그 전체가 명세서를 참조하여 더욱 완전히 정의된다.

[0072] "투여하는 것” 은 해당 분야의 숙련된 기술자들에게 공지된 임의의 다양한 방법들 및 전달 시스템들을 사용한, 대상체에 대한 제제들의 물리적 유입을 지칭한다. `본원에 개시된 제형들의 예시적 투여 경로에는 정맥내, 근육내, 피하, 복강내, 척추 또는 기타 비장관 투여 경로, 예를 들어, 주사 또는 주입이 포함된다. 본원에서 사용되는 문구 "비경구 투여"는 장관 및 국소 투여 이외의 투여 방식들, 통상적으로, 주사를 의미하며, 제한 없이, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 림프관내, 병소내, 피막내, 안와내, 심장내, 진피내, 복강내, 경결막, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척추내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입, 뿐만 아니라 생체내 전기천공이 포함된다. 일부 측면에서, 제형은 비경구 경로, 예를 들어 경구를 통해 투여된다. 다른 비경구 경로는 국소, 표피 또는 점막 투여 경로, 예를 들어 비강내, 질내, 직장, 설하 또는 국소 투여를 포함한다. 투여는 또한, 예를 들어, 1회, 다회, 및/또는 하나 이상의 연장된 기간에 걸쳐 실시될 수도 있다.

[0073] 본원에 사용된 용어 "HLA"는 인간 백혈구 항원을 지칭한다. HLA 유전자는 인간의 주조직 적합성 복합체(MHC) 단백질을 인코딩한다. MHC 단백질은 세포 표면에 발현되어 면역반응 활성화에 관여한다. HLA 클래스 II 유전자는

전문 항원 제시 세포(APC)의 표면에서 발현되는 MHC 클래스 II 단백질을 인코딩한다. 전문 APC의 비제한적 예는 단핵구, 대식세포, 수지상 세포(DC) 및 B 림프구를 포함한다. 일부 내피 및 상피 세포는 염증 신호가 활성화된 후 MHC 클래스 II 분자도 발현할 수 있다. 기능적 MHC 클래스 II 분자가 없는 인간은 일련의 전염병에 극도로 취약하며 일반적으로 젊은 나이에 사망한다.

[0074] 본원에 사용된 "HLA 클래스 II 분자" 또는 "MHC 클래스 II 분자"는 MHC 클래스 II 분자를 인코딩하는 야생형 또는 변이체 HLA 클래스 II 유전자의 단백질 생성물을 지칭한다. 따라서, "HLA 클래스 II 분자" 및 "MHC 클래스 II 분자"는 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 전형적인 MHC 클래스 II 분자는 두 개의 단백질 사슬: 알파 사슬과 베타 사슬을 포함한다. 일반적으로, 자연 발생 알파 사슬과 베타 사슬은 각각 알파/베타 사슬을 세포 표면에 고정시키는 막횡단 도메인, 그리고 항원을 운반하여 T 세포에서 발현된 TCR 및/또는 CD4와 상호작용하는 세포외 도메인을 포함한다.

[0075] MHC 클래스 II 알파 및 베타 사슬은 모두 HLA 유전자 복합체에 의해 인코딩된다. HLA 복합체는 인간 6번 염색체 단완의 6p21.3 영역에 위치하며 다양한 기능의 220개 이상의 유전자를 포함한다. HLA 유전자 복합체는 수천 개의 MHC 클래스 II 단백질을 인코딩하는 당업계에 알려진 250개 이상의 MHC 클래스 II 알파 사슬 대립유전자 및 5,000개 이상의 MHC 클래스 II 베타 사슬 대립유전자를 포함하여 20,000개 이상의 HLA 대립유전자 및 관련 대립유전자가 있는 고도의 변이체이다 (참조, 예를 들어, 최종 방문 2019년 5월 20일인 hla.alleles.org 참조, 이의 전체 내용이 본원에 참조로 포함됨). 예를 들어 이러한 HLA-DP 대립유전자 중 하나인 DP4는 많은 인종 그룹에서 가장 자주 발견되는 대립유전자이다. 각각의 알파 사슬 및 베타 사슬은 일반적으로 절단되는 신호 펩티드를 추가로 포함하는 프로단백질로 발현된다. 임의의 수의 자연 발생 신호 펩티드를 사용하여 본원에 개시된 알파 사슬 및 베타 사슬의 발현 및 국소화를 촉진할 수 있다. 이러한 한 예는 서열 번호: 9이다.

[0076] 다음과 같은 HLA 복합체의 3개 유전자좌가 MHC 클래스 II 단백질을 인코딩한다: HLA-DP, HLA-DQ 및 HLA-DR. HLA-DO 및 HLA-DM은 MHC 클래스 II 분자와 결합하고 이의 구성 및 기능을 지원하는 단백질을 인코딩한다. 대표적인 HLA-DR 서열들이 표 1에 제공된다.

[0077] **표 1**: DR 베타 사슬 및 알파 사슬 아미노산 및 뉴클레오티드 서열.

베타 사슬
DRB1*01:01 세포외 도메인 (서열 번호: 1) GDTRPRFLWQLKFECHFFNGTERVRLLERCIYNQEESVRFDSDVGEYRAVTELGRPDAEYWNSQKDLL EQRRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVEPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFRNG QEEKAGVVSTGLIQNGDWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSK
DRB1*01:01 세포외 도메인 (서열 번호: 2) GGGGACACCCGACCACGTTTCTTGTGGCAGCTTAAGTTTGAATGTCATTTCTTCAATGGGACGGA GCGGGTGCGGTTGCTGGAAAGATGCATCTATAACCAAGAGGAGTCCGTGCGCTTCGACAGCGAC GTGGGGGAGTACCGGGCGGTGACGGAGCTGGGGCGGCCTGATGCCGAGTACTGGAACAGCCA GAAGGACCTCCTGGAGCAGAGGCGGGCCGCGGTGGACACCTACTGCAGACACAACTACGGGGT TGGTGAGAGCTTCACAGTGCAGCGGCGAGTTGAGCCTAAGGTGACTGTGTATCCTTCAAAGACC CAGCCCCTGCAGCACCACAACCTCCTGGTCTGCTCTGTGAGTGGTTTCTATCCAGGCAGCATTGA AGTCAGGTGGTTCCGGAACGGCCAGGAAGAGAAGGCTGGGGTGGTGTCCACAGGCCTGATCCA GAATGGAGATTGGACCTTCCAGACCCTGGTGATGCTGGAAACAGTTCCTCGGAGTGGAGAGGTT TACACCTGCCAAGTGGAGCACCCAAGTGTGACGAGCCCTCTCACAGTGGAATGGAGAGCACGGT CTGAATCTGCACAGAGCAAG
DRB1*01:01 L114W/V143M 세포외 도메인 (서열 번호: 11) GDTRPRFLWQLKFECHFFNGTERVRLLERCIYNQEESVRFDSDVGEYRAVTELGRPDAEYWNSQKDLL EQRRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVEPKVTVYPSKTQPLQHHNWLVCSVSGFYPGSIEVRWFRN GQEEKAGVMSTGLIQNGDWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSK
DRB1*01:01 L114W/V143M + 6reps 세포외 도메인 (서열 번호: 12) GDTRPRFLWQLKFECHFFNGTERVRLLERCIYNQEESVRFDSDVGEYRAVTELGRPDAEYWNSQKDLL EQRRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVEPKVTVYPSKTQPLQHHNWLVCHVSGFYPGSIEVRWFRN GQEETAGVMSTNLIQNGDWTFQILVMLEMTPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSK
DRB1*01:01 L114W/V143M/S118H/T157I 세포외 도메인 (서열 번호: 3) GDTRPRFLWQLKFECHFFNGTERVRLLERCIYNQEESVRFDSDVGEYRAVTELGRPDAEYWNSQKDLL EQRRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVEPKVTVYPSKTQPLQHHNWLVCHVSGFYPGSIEVRWFRN GQEEKAGVMSTGLIQNGDWTFQILVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSK
신호 펩티드; *DRB1*01:01 L114W/V143M/S118H/T157I 세포외 도메인*; Gly/Ser 링커; Zip 서열 및 His 태그 서열) (서열 번호: 4)

[0078]

MMRPIVLVLLFATSALA*GDTRPRFLWQLKFECHFFNGTERVRLLERCIYNQEESVRFDSDVGEYRAVTE LGRPDAEYWNSQKDLLEQRRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVEPKVTVYPSKTQPLQHHNWLVC HVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKAGVMSTGLIQNGDWTFQILVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPL TVEWRARSESAQSK*GGGGSLEIEAAFLERENTALETRVAELRQRVQRLRNRVSQYRTRYGPLGGGK

전장 야생형 DRB1*01:01 (서열 번호: 5)

MVCLKLPGGSCMTALTVTLMVLSSPLALAGDTRPRFLWQLKFECHFFNGTERVRLLERCIYNQEESVRF DSDVGEYRAVTELGRPDAEYWNSQKDLLEQRRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVEPKVTVYPSKT QPLQHHNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKAGVVSTGLIQNGDWTFQTLVMLETVPRSGEVYTC QVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLLFLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPTGFLS

신호 펩티드; *DRB1*01:01 세포외 도메인*; 및 Gly/Ser 링커, Zip 서열, 및 비오틴화 서열) (서열 번호: 15)

MMRPIVLVLLFATSALA*GDTRPRFLWQLKFECHFFNGTERVRLLERCIYNQEESVRFDSDVGEYRAVT ELGRPDAEYWNSQKDLLEQRRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVEPKVTVYPSKTQPLQHHNLLVC SVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKAGVVSTGLIQNGDWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLT VEWRARSESAQSK*GGGGSLEIEAAFLERENTALETRVAELRQRVQRLRNRVSQYRTRYGPLGGGKGSG LNDIFEAQKIEWHE

신호 펩티드; *DRB1*01:01 세포외 도메인*; 및 Gly/Ser 링커, Zip 서열, 및 비오틴화 서열) (서열 번호: 16)

ATGATGCGGCCCATCGTGCTGGTGCTGCTGTTCGCCACATCTGCCCTGGCC*GGGGACACCCGAC CACGTTTCTTGTGGCAGCTTAAGTTTGAATGTCATTTCTTCAATGGGACGGAGCGGGTGCGGTTGC TGGAAAGATGCATCTATAACCAAGAGGAGTCCGTGCGCTTCGACAGCGACGTGGGGGAGTACCG GGCGGTGACGGAGCTGGGGCGGCCTGATGCCGAGTACTGGAACAGCCAGAAGGACCTCCTGGA GCAGAGGCGGGCCGCGGTGGACACCTACTGCAGACACAACTACGGGGTTGGTGAGAGCTTCAC AGTGCAGCGGCGAGTTGAGCCTAAGGTGACTGTGTATCCTTCAAAGACCCAGCCCCTGCAGCAC CACAACCTCCTGGTCTGCTCTGTGAGTGGTTTCTATCCAGGCAGCATTGAAGTCAGGTGGTTCCG GAACGGCCAGGAAGAGAAGGCTGGGGTGGTGTCCACAGGCCTGATCCAGAATGGAGATTGGAC CTTCCAGACCCTGGTGATGCTGGAAACAGTTCCTCGGAGTGGAGAGGTTTACACCTGCCAAGTG GAGCACCCAAGTGTGACGAGCCCTCTCACAGTGGAATGGAGAGCACGGTCTGAATCTGCACAGA GCAAG*GGCGGCGGAGGCAGCCTGGAAATCGAGGCCGCCTTCCTGGAAAGAGAGAACACCGCCC TGGAAACCCGGGTGGCCGAGCTGAGACAGAGAGTGCAGAGACTGCGGAACCGGGTGTCCCAGT ACCGGACCAGATATGGCCCTCTGGGAGGCGGCAAAGGGTCCGGCTTGAACGACATTTTTGAGGC CCAGAAGATAGAGTGGCACGAGTGA

신호 펩티드; *DRB1*01:01 L114W/V143M 세포외 도메인*; Gly/Ser 링커; Zip 서열 및 His 태그 서열) (서열 번호: 14)

MMRPIVLVLLFATSALAGDTRPRFLWQLKFECHFFNGTERVRLLERCIYNQEESVRFDSDVGEYRAVTE
LGRPDAEYWNSQKDLLEQRRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVEPKVTVYPSKTQPLQHHNWLVC
SVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKAGVMSTGLIQNGDWTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPL
TVEWRARSESAQSKGGGGSLEIEAAFLERENTALETRVAELRQRVQRLRNRVSQYRTRYGPLGGGK

신호 펩티드; *DRB1*01:01* ***L114W/V143M/S118H/T157I (굵게)*** *세포외 도메인*; Gly/Ser 링커, Zip 서열, 및 비오틴화 서열) (서열 번호: 17)

MMRPIVLVLLFATSALA*GDTRPRFLWQLKFECHFFNGTERVRLLERCIYNQEESVRFDSDVGEYRAVT*
*ELGRPDAEYWNSQKDLLEQRRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVEPKVTVYPSKTQPLQHHN**W**LV*
***CH**VSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKAGV**M**STGLIQNGDWTFQ**IL**VMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSP*
*LTVEWRARSESAQSK*GGGGSLEIEAAFLERENTALETRVAELRQRVQRLRNRVSQYRTRYGPLGGGKG
SGLNDIFEAQKIEWHE

신호 펩티드; *DRB1*01:01* ***L114W/V143M/S118H/T157I (굵게)*** *세포외 도메인*; Gly/Ser 링커, Zip 서열, 및 비오틴화 서열) (서열 번호: 18)

ATGATGCGGCCCATCGTGCTGGTGCTGCTGTTCGCCACATCTGCCCTGGCC*GGGGACACCCGAC*
CACGTTTCTTGTGGCAGCTTAAGTTTGAATGTCATTTCTTCAATGGGACGGAGCGGGTGCGGTTGC
TGGAAAGATGCATCTATAACCAAGAGGAGTCCGTGCGCTTCGACAGCGACGTGGGGGAGTACCG
GGCGGTGACGGAGCTGGGGCGGCCTGATGCCGAGTACTGGAACAGCCAGAAGGACCTCCTGGA
GCAGAGGCGGGCCGCGGTGGACACCTACTGCAGACACAACTACGGGGTTGGTGAGAGCTTCAC
AGTGCAGCGGCGAGTTGAGCCTAAGGTGACTGTGTATCCTTCAAAGACCCAGCCCCTGCAGCAC
*CACAAC**TGG**CTGGTCTGC**CAT**GTGAGTGGTTTCTATCCAGGCAGCATTGAAGTCAGGTGGTTCCG*
*GAACGGCCAGGAAGAGAAGGCTGGGGTG**ATG**TCCACAGGCCTGATCCAGAATGGAGATTGGAC*
*CTTCCAG**ATC**CTGGTGATGCTGGAAACAGTTCCTCGGAGTGGAGAGGTTTACACCTGCCAAGTG*
GAGCACCCAAGTGTGACGAGCCCTCTCACAGTGGAATGGAGAGCACGGTCTGAATCTGCACAGA
*GCAAG*GGCGGCGGAGGCAGCCTGGAAATCGAGGCCGCCTTCCTGGAAAGAGAGAACACCGCCC
TGGAAACCCGGGTGGCCGAGCTGAGACAGAGAGTGCAGAGACTGCGGAACCGGGTGTCCCAGT
ACCGGACCAGATATGGCCCTCTGGGAGGCGGCAAAGGGTCCGGCTTGAACGACATTTTTGAGGC
CCAGAAGATAGAGTGGCACGAGTGA

신호 펩티드; *DRB1*01:01 L114W/V143M + 6reps 세포외 도메인*; Gly/Ser 링커; Zip 서열 및 His 태그 서열) (서열 번호: 17) MMRPIVLVLLFATSALAGDTRPRFLWQLKFECHFFNGTERVRLLERCIYNQEESVRFDSDVGEYRAVTE LGRPDAEYWNSQKDLLEQRRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVEPKVTVYPSKTQPLQHHNWLVC HVSGFYPGSIEVRWFRNGQEETAGVMSTNLIQNGDWTFQILVMLEMTPRSGEVYTCQVEHPSVTSPL TVEWRARSESAQSKGGGGSLEIEAAFLERENTALETRVAELRQRVQRLRNRVSQYRTRYGPLGGGK
알파 사슬
DRA1*01:01 세포외 도메인 (서열 번호: 6) IKEEHVIIQAEFYLNPDQSGEFMFDFDGDEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFASFEAQGALANIAVDKA NLEIMTKRSNYTPITNVPPEVTVLTNSPVELREPNVLICFIDKFTPPVVNVTWLRNGKPVTTGVSETVFLP REDHLFRKFHYLPFLPSTEDVYDCRVEHWGLDEPLLKHWEFDAPSPLPETTEN
DRA1*01:01 세포외 도메인 (서열 번호: 7) ATCAAAGAAGAACATGTGATCATCCAGGCCGAGTTCTATCTGAATCCTGACCAATCAGGCGAGTT TATGTTTGACTTTGATGGTGATGAGATTTTCCATGTGGATATGGCAAAGAAGGAGACGGTCTGGC GGCTTGAAGAATTTGGACGATTTGCCAGCTTTGAGGCTCAAGGTGCATTGGCCAACATAGCTGTG GACAAAGCCAACCTGGAAATCATGACAAAGCGCTCCAACTATACTCCGATCACCAATGTACCTCC AGAGGTAACTGTGCTCACAAACAGCCCTGTGGAACTGAGAGAGCCCAACGTCCTCATCTGTTTCA TAGACAAGTTCACCCCACCAGTGGTCAATGTCACGTGGCTTCGAAATGGAAAACCTGTCACCACA GGAGTGTCAGAGACAGTCTTCCTGCCCAGGGAAGACCACCTTTTCCGCAAGTTCCACTATCTCCC CTTCCTGCCCTCAACTGAGGACGTTTACGACTGCAGGGTGGAGCACTGGGGCTTGGATGAGCCT CTTCTCAAGCACTGGGAGTTTGATGCTCCAAGCCCTCTCCCAGAGACTACAGAGAAC
신호 펩티드; *DRA1*01:01 세포외 도메인*; Gly/Ser 링커; Zip 서열 및 His 태그 서열) (서열 번호: 8) MMRPIVLVLLFATSALA*IKEEHVIIQAEFYLNPDQSGEFMFDFDGDEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFA* *SFEAQGALANIAVDKANLEIMTKRSNYTPITNVPPEVTVLTNSPVELREPNVLICFIDKFTPPVVNVTWL* *RNGKPVTTGVSETVFLPREDHLFRKFHYLPFLPSTEDVYDCRVEHWGLDEPLLKHWEFDAPSPLPETTE* *N*GGGGSLEIRAAFLRQRNTALRTEVAELEQEVQRLENEVSQYETRYGPLGGGKGSHHHHHH
신호 펩티드; *DRA1*01:01 세포외 도메인*; Gly/Ser 링커, Zip 서열 및 His 태그 서열 (10x) (서열 번호: 19) MMRPIVLVLLFATSALA*IKEEHVIIQAEFYLNPDQSGEFMFDFDGDEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRF* *ASFEAQGALANIAVDKANLEIMTKRSNYTPITNVPPEVTVLTNSPVELREPNVLICFIDKFTPPVVNVTW*

LRNGKPVTTGVSETVFLPREDHLFRKFHYLPFLPSTEDVYDCRVEHWGLDEPLLKHWEFDAPSPLPETT *EN*GGGGSLEIRAAFLRQRNTALRTEVAELEQEVQRLENEVSQYETRYGPLGGGKGSHHHHHHHHHH
신호 펩티드; *DRA1*01:01 세포외 도메인*; Gly/Ser 링커, Zip 서열 및 His 태그 서열 (10x) (서열 번호: 20) ATGATGCGGCCCATCGTGCTGGTGCTGCTGTTCGCCACATCTGCCCTGGCC*ATCAAAGAAGAAC* *ATGTGATCATCCAGGCCGAGTTCTATCTGAATCCTGACCAATCAGGCGAGTTTATGTTTGACTTTG* *ATGGTGATGAGATTTTCCATGTGGATATGGCAAAGAAGGAGACGGTCTGGCGGCTTGAAGAATTT* *GGACGATTTGCCAGCTTTGAGGCTCAAGGTGCATTGGCCAACATAGCTGTGGACAAAGCCAACC* *TGGAAATCATGACAAAGCGCTCCAACTATACTCCGATCACCAATGTACCTCCAGAGGTAACTGTG* *CTCACGAACAGCCCTGTGGAACTGAGAGAGCCCAACGTCCTCATCTGTTTCATCGACAAGTTCAC* *CCCACCAGTGGTCAATGTCACGTGGCTTCGAAATGGAAAACCTGTCACCACAGGAGTGTCAGAG* *ACAGTCTTCCTGCCCAGGGAAGACCACCTTTTCCGCAAGTTCCACTATCTCCCCTTCCTGCCCTCA* *ACTGAGGACGTTTACGACTGCAGGGTGGAGCACTGGGGCTTGGATGAGCCTCTTCTCAAGCACT* *GGGAGTTTGATGCTCCAAGCCCTCTCCCAGAGACTACAGAGAAC*GGCGGCGGAGGCAGCCTGG AAATCAGAGCCGCCTTCCTGCGGCAGAGAAACACCGCCCTGAGAACCGAAGTGGCCGAGCTGG AACAGGAAGTGCAGCGGCTGGAAAACGAGGTGTCCCAGTACGAGACAAGATACGGCCCTCTGG GAGGCGGCAAGGGCTCTCACCACCACCATCACCATCATCATCACCATTGA
신호 펩티드 (피브로인 경쇄 유래)
MMRPIVLVLLFATSALA (서열 번호: 9)

[0079] MHC 클래스 II 분자가 항원 펩티드와 복합체를 형성할 때, 10-30개 아미노산 길이의 항원 펩티드는 펩티드 결합 홈(groove)에 결합하고 CD4+ 세포에 세포외 제시된다. 알파 사슬과 베타 사슬은 모두 다음과 같은 두 개의 별도 도메인들로 폴딩된다: 알파 폴리펩티드의 경우 알파-1 및 알파-2, 베타 폴리펩티드의 경우 베타-1 및 베타-2. CD4에 의해 인식되고 결합되는 L114, V116, V143, L158, 및 M160의 불변 잔기는 베타 폴리펩티드의 베타-2 도메인에 위치한다. 제시된 항원을 보유하는 개방형 펩티드-결합 홈은 알파-1과 베타-1 도메인 사이에서 발견된다. CD4+ T 세포와 상호작용할 때, MHC 클래스 II 복합체는 T 세포 표면에서 발현된 T 세포 수용체(TCR)와 상호작용한다. 또한, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 T 세포 표면에서 발현된 CD4와 약하게 상호작용(K_D > 2mM)한다.

표준 CD4 아미노산 서열 (UniProt - P01730)이 표 2에 제공된다 (서열 번호: 10).

[0080] **표 2**: 인간 CD4 아미노산 서열

MNRGVPFRHLLLVLQLALLPAATQGKKVVLGKKGDTVELTCTASQKKSIQFHWKNSNQIKILGNQGSFLT KGPSKLNDRADSRRSLWDQGNFPLIIKNLKIEDSDTYICEVEDQKEEVQLLVFGLTANSDTHLLQGQSLT LTLESPPGSSPSVQCRSPRGKNIQGGKTLSVSQLELQDSGTWTCTVLQNQKKVEFKIDIVVLAFQKASSI VYKKEGEQVEFSFPLAFTVEKLTGSGELWWQAERASSSKSWITFDLKNKEVSVKRVTQDPKLQMGKKLPL HLTLPQALPQYAGSGNLTLALEAKTGKLHQEVNLVVMRATQLQKNLTCEVWGPTSPKLMLSLKLENKEAK VSKREKAVWVLNPEAGMWQCLLSDSGQVLLESNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGVAGLLLFIGLGIFFCV RCRHRRRQAERMSQIKRLLSEKKTCQCPHRFQKTCSPI (서열 번호: 10)

[0081]

[0082] 본원에 사용된 용어 "T 세포 수용체"(TCR)는 표적 항원과 특이적으로 상호작용할 수 있는 이종 세포-표면 수용체를 지칭한다. 본원에 사용된 "TCR"은 자연 발생 및 비-자연 발생 TCR, 전장 TCR 및 이의 항원 결합 부분; 키메라 TCR, TCR 융합 구조체, 및 합성 TCR을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 인간에서 TCR은 T 세포의 표면에서 발현되며 T 세포 인식 및 항원 제시 세포의 표적화를 담당한다. 항원 제시 세포(APC)는 주조직 적합성 복합체(MHC 클래스 I 또는 MHC 클래스 II; HLA 분자, 예를 들어, HLA 클래스 II 분자와 복합체화된 것으로 본원에서 또한 지칭됨)와 복합체화된 외래 단백질(항원)의 단편을 도시한다. TCR은 펩티드:HLA 복합체를 인식하고 결합하고 T 세포에 의해 발현되는 CD8 (MHC 클래스 I 분자의 경우) 또는 CD4 (MHC 클래스 II 분자의 경우)를 모집하여 TCR을 활성화한다. 활성화된 TCR은 APC의 파괴를 포함하여 하류 신호전달 및 면역 반응을 시작한다.

[0083] 일반적으로, TCR은 이황화 결합으로 상호 연결된 두 개의 사슬, 즉 알파 사슬과 베타 사슬(또는 덜 일반적으로 감마 사슬과 델타 사슬)을 포함할 수 있다. 각 사슬은 가변 도메인(알파 사슬 가변 도메인 및 베타 사슬 가변 도메인)과 불변 영역(알파 사슬 불변 영역 및 베타 사슬 불변 영역)을 포함한다. 가변 도메인은 세포막의 말단에 위치하며 가변 도메인은 항원과 상호작용한다. 불변 영역은 세포막에 근접하게 위치한다. TCR은 막횡단 영역 및 짧은 세포질 꼬리를 추가로 포함할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "불변 영역"은 존재하는 경우 막횡단 영역 및 세포질 꼬리 뿐만 아니라 전통적인 "불변 영역"을 포함한다.

[0084] 가변 도메인은 상보성 결정 영역 (CDRs)으로 명명되는 초가변성 영역으로 더 세분화될 수 있는데, 이들 사이에는 프레임워크 영역 (FR)이라고 명명되는 좀더 보존적인 영역이 끼어있다. 각각의 알파 사슬 가변 도메인 및 베타 사슬 가변 도메인은 다음과 같은 3개의 CDR 및 4개의 FR을 포함한다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 각 가변 도메인은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 포함한다. 각 사슬에 있는 3개의 CDR 모두가 항원 결합에 관여하지만, CDR3은 일차 항원 결합 영역으로 여겨지는 반면, CDR1 및 CDR2는 주로 HLA 분자를 인식하는 것으로 여겨진다.

[0085] 명시적으로 언급되지 않고 문맥이 달리 나타내지 않는 한, 용어 "TCR"은 또한 본원에 개시된 임의의 TCR의 항원-결합 단편 또는 항원-결합 부분을 포함하고, 1가 및 2가 단편 또는 부분, 및 단일 사슬 TCR을 포함한다. "TCR"이라는 용어는 T 세포의 표면에 결합된 자연 발생 TCR에 제한되지 않는다. 본원에 사용된 용어 "TCR"은 T 세포 이외의 세포 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같이 자연적으로 발현하거나 CD4를 발현하도록 변형된 세포)의 표면 상에서 발현되는 본원에 기재된 TCR 또는 세포막이 없는 본원에 기재된 TCR (예를 들어, 단리된 TCR 또는 가용성 TCR)을 또한 지칭한다.

[0086] "항원 결합 분자", "TCR의 일부" 또는 "TCR 단편"은 전체보다 작은 TCR의 임의의 부분을 지칭한다. 항원 결합 분자는 항원성 CDR을 포함할 수 있다.

[0087] "항원"은 면역 반응을 유발하거나 TCR에 의해 결합될 수 있는 임의의 분자, 예를 들어 펩티드를 지칭한다. 본원에 사용된 "에피토프"는 면역 반응을 유발하거나 TCR에 의해 결합될 수 있는 폴리펩티드의 일부를 지칭한다. 면역 반응은 항체 생산 또는 특이적인 면역학적-적격 세포의 활성화 또는 둘 모두를 포함할 수 있다. 당업자는 사실상 모든 단백질 또는 펩티드를 포함하는 임의의 거대분자가 항원으로 작용할 수 있음을 쉽게 이해할 것이다. 항원 및/또는 에피토프는 내인성으로 발현, 즉, 게놈 DNA에 의해 발현될 수 있거나 또는 재조합으로 발현될 수 있다. 항원 및/또는 에피토프는 질병에 걸린 세포, 예를 들어 암 세포와 같은 특정 조직에 특이적일 수 있거나 광범위하게 발현될 수 있다. 또한, 더 큰 분자의 단편은 항원으로 작용할 수 있다. 한 측면에서, 항원은 종양 항원이다. 에피토프는 더 긴 폴리펩티드 (예: 단백질)에 존재할 수 있거나 에피토프는 더 긴 폴리펩티드의 단편으로 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 에피토프는 주조직 적합성 복합체(MHC; 또한 본원에서 HLA 분자, 예를 들어 HLA 클래스 1 분자와 복합체화된 것으로 지칭됨)와 복합체를 형성한다.

[0088] 용어 “자가”는 차후 다시 도입될 개체와 동일한 개체로부터 유래한 임의의 물질을 지칭한다. 예를 들어, 자가 T 세포 요법은 동일한 대상체로부터 단리된 T 세포를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 용어 “동종(allogeneic)”는 이후 동일한 종의 또 다른 개체에게 도입되는, 한 개체에서 유래한 임의의 물질을 지칭한다. 예를 들어, 동종 T 세포 이식은 대상체 이외의 공여자로부터 얻은 T 세포를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0089] "암"은 신체에서 통제되지 않은 비정상 세포의 성장을 특징으로 하는 다양한 질병의 광범위한 그룹을 지칭한다. 조절되지 않은 세포 분열과 성장은, 주변 조직을 침범하고 림프계나 혈류를 통해 신체의 먼 부분으로 전이될 수도 있는 악성 종양을 형성시킨다. "암" 또는 "암 조직"은 종양을 포함할 수 있다. 본 발명의 방법에 의해 치료될 수 있는 암의 예는 림프종, 백혈병 및 기타 백혈구 악성종양을 포함하는 면역계의 암을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 일부 측면들에서, 본 발명의 방법은, 예를 들어, 흑색종, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 자궁암, 난소암, 직장암, 위암, 자궁암, 폐암, 호지킨병, 비 -호지킨 림프종(NHL), 식도암, 소장암, 요도암, 만성 또는 급성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병(ALL)(비 T 세포 ALL 포함), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 방광암, 신장암 또는 요관암, 신우암, 신경교종, 편평세포암, 및 상기 암들의 조합에서 유래한 종양의 종양 크기를 감소시키는데 사용될 수 있다. 특정 암은 화학 요법 또는 방사선 요법에 반응할 수 있고 또는 암은 난치성일 수 있다. 난치성 암은 수술로 교정할 수 없는 암을 말하며, 암은 초기에 화학 요법이나 방사선 요법에 반응하지 않거나 또는 이러한 암은 시간이 지남에 따라 반응하지 않게 된다.

[0090] 본원에서"무진행 생존"이라는 용어는 PFS로 약칭될 수 있으며 치료 일자로부터 악성 림프종에 대한 개정된 IWG

응답 기준에 따른 질병 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망일자까지의 시간을 지칭한다.

[0091] "전체 생존"이라는 용어는 OS로 약칭될 수 있으며 치료일로부터 사망일까지의 시간으로 정의된다.

[0092] 본원에 사용된 용어 "감염"은 외부 물질에 의한 하나 이상의 신체 조직의 임의 유형의 침입을 지칭한다. "감염"이라는 용어는 바이러스(바이로이드 및 프리온 포함), 박테리아, 진균, 기생충, 및 이들의 임의의 조합에 의한 감염을 제한 없이 포함한다.

[0093] 본원에서 사용된 용어 "림프구"는 자연 살해(NK) 세포, T 세포 또는 B 세포를 포함한다. NK 세포는 선천 면역 시스템의 주요 구성 요소를 나타내는 일종의 세포독성 (세포 독성) 림프구이다. NK 세포는 종양 및 바이러스에 감염된 세포를 거부한다. 이것은 세포자멸 또는 세포예정사 과정을 통해 작동한다. 이들은 세포를 사멸시키기 위해 활성화가 필요하지 않기 때문에 "자연 살해자"라 명명되었다. T 세포는 세포-매개-면역 (항체 관여하지 않음)에서 중요한 역할을 한다. T-세포 수용체(TCR)는 T 세포를 다른 림프구 유형과 구별시킨다. 면역계의 특수 기관인 흉선은 주로 T 세포의 성숙을 담당한다. T 세포에는 다음과 같은 6가지 유형이 있다: 헬퍼 T-세포 (*예를 들어,* CD4+ 세포), 세포독성 T-세포 (TC, 세포독성 T 림프구, CTL, T-살해 세포, 세포용해 T 세포, CD8+ T-세포 또는 살해 T 세포로도 공지됨), 기억 T-세포 ((i) 줄기 기억 T_{SCM} 세포는,나이브 세포와 마찬가지로, CD45RO, CCR7+, CD45RA+, CD62L+ (L-셀렉틴), CD27+, CD28+ 및 IL-7Rα+이지만, 이들은 또한 많은 양의 CD95, IL-2Rβ, CXCR3, 및 LFA-1를 발현하고, 기억 세포 특유의 수많은 기능적 속성들을 보여준다); (ii) 중심 기억 T_{CM} 세포는 L-셀렉틴 및 CCR7을 발현하고, 이들은 IL-2를 분비하지만, IFNγ 또는 IL-4는 분비하지 않으며, 및 (iii) 이펙터 기억 T_{EM} 세포, 그러나 이는 L-셀렉틴 또는 CCR7을 발현하지 않으나 IFNγ 및 IL-4와 같은 이펙터 사이토카인을 생성한다), 조절 T-세포 (Tregs, 억제 T 세포, 또는 CD4+CD25+ 조절 T 세포), 자연 살해 T-세포 (NKT) 및 감마 델타 T-세포. 반면에 B 세포는 체액성 면역 (항체 관여함)에서 주요 역할을 한다. B세포는 항체와 항원을 만들어 항원 제시 세포(APC)의 역할을 하고 항원 상호작용에 의해 활성화된 후 기억 B세포로 변한다. 포유류에서 미성숙 B 세포는 골수에서 형성되는데, 여기서 그 이름이 유래한다.

[0094] 뉴클레오티드 또는 아미노산 서열을 지칭하기 위해 본원에서 사용될 때 용어 "변형된" 및 "돌연변이된"은 야생형 서열 또는 특정 참조 서열에 대한 서열의 변화를 지칭한다. "변형된" 및 "돌연변이된"이라는 용어는 달리 명시되지 않는 한 변형되거나 돌연변이된 서열(예: 변형된 베타 사슬 서열)을 만드는 과정의 단계를 요구하지 않는다. 오히려, 이들 용어는 참조 서열, 예를 들어 야생형 서열에 비해 변형되거나 돌연변이된 서열에 변이가 있음을 나타낸다. 예를 들어, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 치환 돌연변이를 포함하는 DR 베타 사슬은 야생형 DR 베타 사슬이 언급된 DR 베타 사슬에 도달하도록 물리적으로 변경될 것을 요구하지 않으며; 오히려, 적절하게 정렬되었을 때, 언급된 DR 베타 사슬은 언급된 위치(잔기 114)에서 야생형 또는 참조 DR 베타 사슬의 상응하는 위치의 아미노산 잔기와 상이한 아미노산 잔기를 포함한다.

[0095] 본원에 사용된 용어 "임의의 아미노산"은 임의의 공지된 아미노산을 의미한다. 아미노산은 (i) 아민 ($-NH_2$) 작용기, (ii) 카르복실 (-COOH) 작용기, 및 (iii) 측쇄 (R 그룹)를 포함하는 유기 화합물이며, 여기서 측쇄는 각각의 아미노산에 대해 특이적이다. 이것은 임의의 자연 발생 아미노산 뿐만 아니라 그의 임의의 변형 및 변이체를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 약 500개의 자연 발생 아미노산이 있으며 그 중 20개는 유전자 코드에 의해 인코딩된다. 양전하를 띤 측쇄가 있는 아미노산에는 아르기닌(Arg; R), 히스티딘(His, H) 및 리신(Lys; K)이 있다. 음전하를 띤 측쇄를 가진 아미노산에는 아스파르트산 (Asp; D) 및 글루탐산 (Glu; E)이 있다. 극성 비하전 측쇄가 있는 아미노산에는 세린 (Ser, S), 트레오닌 (Thr, T), 글루타민 (Gln, Q) 및 아스파라긴 (Asn, N)이 있다. 소수성 측쇄를 갖는 아미노산에는 알라닌(Ala; A), 이소류신(Ile; I), 류신(Leu; L), 메티오닌(Met; M), 페닐알라닌(Phe; F), 발린(Val; V), 트립토판(Trp; W), 티로신(Tyr; Y)이 있다. 트립토판 (Trp; W), 티로신 (Tyr; Y) 및 메티오닌 (Met; M)도 극성 및/또는 양친매성으로 분류될 수 있으며, 이러한 아미노산은 단백질 또는 지질막의 표면에서 종종 발견될 수 있다. 또 다른 아미노산에는 시스테인 (Cys; C), 셀레노시스테인 (Sec; U), 글리신 (Gly; G) 및 프롤린 (Pro; P)이 포함된다.

[0096] 본원에 사용된 "에 상응하는 위치에서"는 폴리뉴클레오티드에서 특정 아미노산 잔기, *예를 들어,* 특정 아미노산 위치 또는 폴리펩티드에서 특정 핵산, *예를 들어,* 특정 핵산 위치를 식별하기 위한 수단으로 사용된다. 이러한 위치는 문제 서열을 참조 서열과 적절하게 정렬함으로써 결정될 수 있다. 당업자는 서열들을 정렬하여 상대 위치를 결정하는 방법을 용이하게 이해할 것이다. 예를 들어, www.ebi.ac.uk에서 이용가능한 “Clustal Omega Multiple Sequence Alignment” (2019년 5월 25일 최종 방문)을 비롯한 (이에 제한되지 않음) 다양한 정렬 툴들을 이용할 수 있다.

[0097] "유전자 조작된" 또는 "조작된"이라는 용어는 코딩 또는 비-코딩 영역 또는 이의 일부를 결실시키거나 코딩 영역 또는 이의 일부를 삽입하는 것을 포함하는 (그러나 이에 제한되는 것은 아님) 세포의 게놈을 변형시키는 방법을 지칭한다. 일부 측면에서, 변형된 세포는 CD4를 발현하는 림프구, *예를 들어,* T 세포 또는 변형된 세포이며, 이는 환자 또는 공여자로부터 얻을 수 있다. 이러한 세포는 세포의 게놈에 통합되는 외인성 구조체, 가령, *예를 들어,* 본원에 개시된 T 세포 수용체 (TCR)를 발현하도록 변형될 수 있다. 일부 측면에서, 세포는 CD4를 발현하도록 변형된다.

[0098] "면역 반응"은 면역계의 세포 (예를 들어, T 림프구, B 림프구, 자연 살해(NK) 세포, 대식세포, 호산구, 비만세포, 수지상 세포 및 호중구) 및 이들 세포 중 어느 하나 또는 간에 의해 생성되는 가용성 거대분자 (Abs, 사이토카인, 및 보체 포함)의 작용을 지칭하며, 병원체들로 감염된 침습성 병원체들, 세포들 또는 조직들, 암 또는 그 외 이상 세포들, 또는, 자가면역 또는 병리학적 염증의 경우, 정상 세포 또는 조직들의 선택적 표적화, 이에 대한 결합, 손상, 파괴 및/또는 이의 신체로부터의 제거를 가져올 수 있다.

[0099] "면역요법"이라는 용어는 면역 반응을 유도, 향상, 억제 또는 그 외 방식으로 변형하는 것을 포함하는 방법에 의해 질병에 걸리거나 이러한 질병에 걸릴 또는 질병이 재발할 위험이 있는 대상체를 치료하는 것을 지칭한다. 면역요법의 예에는 T 세포 요법이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. T 세포 요법에는 입양 T 세포 요법, 종양 침윤 림프구(TIL) 면역요법, 자가 세포 요법, 조작된 자가 세포 요법(eACT) 및 동종 T 세포 이식이 포함될 수 있다.

[0100] 본원에 기재된 면역요법에 사용되는 세포는 당업계에 공지된 임의의 출처들로부터 유래할 수 있다. 예를 들어, T 세포는 조혈 줄기 세포 집단으로부터 *시험관내* 분화될 수 있고, 또는 T 세포는 대상체로부터 수득될 수 있다. T 세포는 예를 들어 말초 혈액 단핵 세포, 골수, 림프절 조직, 제대혈, 흉선 조직, 감염 부위의 조직, 복수, 흉수, 비장 조직 및 종양으로부터 얻을 수 있다. 또한, T 세포는 당업계에서 이용가능한 하나 이상의 T 세포주로부터 유래될 수 있다. T 세포는 또한 FICOLL™분리 및/또는 성분채집과 같은 당업자에게 공지된 수많은 기술을 사용하여 대상체로부터 수집된 혈액 단위로부터 얻을 수 있다. T 세포 요법을 위해 T 세포를 단리하는 또 다른 방법들은 미국 특허출원 공개공보 2013/0287748에 개시되어 있으며, 이는 그 전문이 본원에 참고로 포함된다. 면역요법은 또한 대상체에게 변형된 세포를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 이때 변형된 세포는 본원에 개시된 CD4 및 TCR을 발현한다. 일부 측면에서, 변형된 세포는 T 세포가 아니다.

[0101] 본원에 사용된 "환자"는 암(예를 들어, 림프종 또는 백혈병)을 앓고 있는 임의의 인간을 포함한다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0102] "펩티드", "폴리펩티드" 및 "단백질"이라는 용어는 상호교환적으로 사용되며, 펩티드 결합에 의해 공유 연결된 아미노산 잔기로 구성된 화합물을 지칭한다. 단백질 또는 펩티드는 최소 2개의 아미노산을 포함해야 하며, 단백질 또는 펩티드의 서열을 구성할 수 있는 아미노산의 최대 수에는 제한이 없다. 폴리펩티드는 펩티드 결합에 의해 서로 연결된 2개 이상의 아미노산을 포함하는 임의의 펩티드 또는 단백질을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 이 용어는, 예를 들어, 해당 분야에서 통상적으로 펩티드, 올리고펩티드 및 올리고머로도 지칭되는 짧은 사슬, 및 해당 분야에서 일반적으로 많은 유형들이 존재하는 단백질로 지칭되는 긴 사슬 모두를 지칭한다. "폴리펩티드"는, 그 중에서도, 예를 들어 생물학적으로 활성인 단편, 실질적으로 상동성인 폴리펩티드, 올리고펩티드, 동종이량체, 이종이량체, 폴리펩티드의 변이체, 변형된 폴리펩티드, 유도체, 유사체, 융합 단백질을 포함한다. 폴리펩티드는 천연 펩티드, 재조합 펩티드, 합성 펩티드, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0103] 본원에 사용된 "자극"은 자극 분자와 이의 동족 리간드의 결합에 의해 유도된 일차 반응을 지칭하며, 여기서 결합은 신호 전달 이벤트를 매개한다. "자극 분자"는 항원 제시 세포 상에 존재하는 동족 자극 리간드와 특이적으로 결합하는 T 세포, 예를 들어, T 세포 수용체(TCR)/CD4 복합체 상의 분자이다. "자극 리간드"는 항원 제시 세포(예: aAPC, 수지상 세포, B-세포 등) 상에 존재할 때 T 세포 상의 자극 분자와 특이적으로 결합함으로써, 활성화, 면역 반응의 개시, 증식 등을 비롯한 (그러나 이에 제한되지 않음) T 세포에 의한 일차 반응을 매개할 수 있다. 자극 리간드는 펩티드가 로딩된 MHC 클래스 II 분자, 항-CD4 항체, 항-CD28 항체, 항-CD2 항체, 및 항-CD3 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0104] 대상체를 "치료" 또는 "치료하는 것"은 질병과 관련된 증상, 합병증 또는 상태, 또는 생화학적 징후의 발병, 진행, 발달, 중증도 또는 재발을 역전, 완화, 개선, 억제, 감속 또는 예방할 목적으로 대상체에 대해 수행되는 모든 유형의 개입 또는 절차 또는 활성제의 투여를 지칭한다. 한 측면에서, "치료" 또는 "치료하는 것"은 부분 관해를 포함한다. 또 다른 측면에서, "치료" 또는 "치료하는 것"은 완전 관해를 포함한다.

[0105] 대안 (예를 들어, "또는")의 사용은 대안들 중 하나, 둘 모두 또는 이들의 조합을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에서 사용되는 부정관사 "하나 ("a" 또는 "an")는 인용되거나 열거된 구성요소의 "하나 이상"을 지칭하는 것으로 이해되어야 한다.

[0106] 용어 “약” 또는 “본질적으로 포함하는”은 해당 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에 의해 결정된 특정 수치 또는 조성에 대해 허용가능한 오차 범위 내에 있음을 지칭하며, 이는 부분적으로 그 수치 또는 조성이 어떻게 측정 또는 결정되는지, 즉, 측정 시스템의 한계에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, “약” 또는 “본질적으로 포함하는”은 당업계의 관행에 따라 1 이내 또는 1 초과의 표준 편차를 의미할 수 있다. 대안적으로, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 최대 10%(즉, ±10%)의 범위를 의미할 수 있다. 예를 들어, 약 3mg은 (10%의 경우) 2.7mg과 3.3mg 사이의 임의의 수치를 포함할 수 있다. 또한, 특히 생물학적 시스템 또는 프로세스와 관련하여 이 용어는 소정의 수치의 최대 10배 또는 최대 5배 값을 의미할 수 있다. 특정 수치 또는 조성이 출원 및 청구범위에 제공되는 경우, 달리 명시되지 않는 한 "약" 또는 "본질적으로 포함하는"의 의미는 해당 특정 수치 또는 조성에 대해 허용가능한 오차 범위 내에 있는 것으로 가정해야 한다.

[0107] 본원에 기재된 임의의 농도 범위, 백분율 범위, 비율 범위 또는 정수 범위는, 달리 명시되지 않는 한, 인용된 범위 내의 임의의 정수 값 그리고 적절한 경우 이의 분율 (예를 들어, 소정의 정수의 10분의 1 및 100분의 1)을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0108] 본 발명의 다양한 측면들을 다음 하위섹션에서 더 자세히 설명한다.

[0109] **II.본 발명의 조성물**

[0110] 본 발명은 CD4 결합이 향상된 HLA 클래스 II 분자에 관한 것이다. 본 발명의 특정 측면은 베타 사슬을 포함하는 HLA 클래스 II 분자에 관한 것으로, 여기서 베타 사슬은 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 특정 측면에서, 베타 사슬의 하나 이상의 돌연변이는 CD4에 대한 베타 사슬의 친화도를 증가시킨다. 특정 측면에서, 베타 사슬은 HLA-DR ("DR") 베타 사슬이다.

[0111] **II.A.MHC 클래스 II 분자**

[0112] 인간 백혈구 항원(HLA) 체계 (인간의 주조직 적합성 복합체[MHC])는 면역계의 중요한 부분이며 6번 염색체에 위치한 유전자에 의해 제어된다. 이것은 항원성 펩티드를 T 세포의 T 세포 수용체(TCR)에 제시하도록 특성화된 세포 표면 분자를 인코딩한다. (또한 면역계의 개요를 참조하라.) 항원 (Ag)을 제시하는 MHC 분자들은 다음과 같은 2가지 주요 분류로 나뉜다: 클래스 I MHC 분자 및 클래스 II MHC 분자.

[0113] 클래스 II MHC 분자는 전문 항원 제시 세포 (APC)의 표면에 막횡단 당단백질로서 존재한다. 온전한 클래스 II 분자는 알파 사슬과 베타 사슬로 구성된다. 다음과 같은 HLA 복합체의 3개 유전자좌가 MHC 클래스 II 단백질을 인코딩한다: HLA-DP, HLA-DQ 및 HLA-DR. CD4 분자를 발현하는 T 세포는 클래스 II MHC 분자와 반응한다. 이 림프구는 종종 이펙터 및 헬퍼 기능을 가지며 세포내 병원체에 감염된 자가 세포를 제거하거나 세포외 기생충을 파괴하고 CD8 T 세포와 같은 다른 T 세포를 돕는 반응을 활성화한다. 전문 APC만이 클래스 II MHC 분자를 발현하기 때문에 이들 세포만이 CD4 T 세포에 대한 항원을 제시한다 (CD4는 MHC 클래스 II 분자의 알파 및 베타 사슬의 알파-2 및 베타-2 도메인의 비다형성 부분에 각각 결합한다).

[0114] 일부 측면에서, HLA 클래스 II 알파 및 베타 사슬은 HLA-DP, HLA-DQ 및 HLA-DR 대립유전자에서 선택된다. 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 베타 사슬은 HLA-DR 대립유전자이다. 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 알파 사슬은 HLA-DR 대립유전자이다.

[0115] 많은 HLA-DR 대립유전자가 당업계에 공지되어 있고, 임의의 공지된 대립유전자가 본 발명에 사용될 수 있다. HLA-DR 알파 사슬 및 베타 사슬 대립유전자의 예를 표 1에 나타낸다. 업데이트된 HLA 대립유전자 목록은 hla.alleles.org/ (2019년 7월 10일 최종 방문)에 제공된다.

[0116] **II.A.1.MHC 클래스 II 베타 사슬**

[0117] 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DR 베타 사슬을 포함하고, 이때 DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산을 포함한다. 류신 이외의 임의의 아미노산은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 류신 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 알

라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 발린이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 이소류신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 메티오닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 페닐알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 티로신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 트립토판이다.

[0118] 일부 구체예들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 둘 이상의 아미노산, *예를 들어,* 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 또는 그 이상으로 구성된다. 일부 측면에서, 둘 이상의 아미노산 중 적어도 하나는 소수성 측쇄를 포함한다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 일련의, *예를 들어,* 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 적어도 5개의 아미노산으로 구성되고, 이때 일련의 아미노산 각각은 소수성 측쇄를 포함한다.

[0119] 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DR 베타 사슬을 포함하고, 이때 DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함한다. 발린 이외의 임의의 아미노산은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 발린 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 이소류신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 류신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 메티오닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 페닐알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 티로신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 트립토판이다.

[0120] 일부 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 둘 이상의 아미노산, *예를 들어,* 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 또는 그 이상으로 구성된다. 일부 측면에서, 둘 이상의 아미노산 중 적어도 하나는 소수성 측쇄를 포함한다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 일련의, *예를 들어,* 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 적어도 5개의 아미노산으로 구성되고, 이때 일련의 아미노산 각각은 소수성 측쇄를 포함한다.

[0121] 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DR 베타 사슬을 포함하고, 이때 DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산을 포함한다. 세린 이외의 임의의 아미노산은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 세린 이외의 아미노산은 전기적으로 하전된 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 특정 측면에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 아르기닌, 히스티딘 및 리신으로부터 선택된 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 아르기닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 히스티딘이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 리신이다.

[0122] 일부 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 둘 이상의 아미노산, *예를 들어,* 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 또는 그 이상으로 구성된다. 일부 측면에서, 둘 이상의 아미노산 중 적어도 하나는 전기적으로 하전된 측쇄를 포함한다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 일련의, *예를 들어,* 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 적어도 5개의 아미노산으로 구성되고, 이때 일련의 아미노산 각각은 전기적으로 하전된 측쇄를 포함한다.

[0123] 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DR 베타 사슬을 포함하고, 이때 DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산을 포함한다. 트레오닌 이외의 임의의 아미노산은 서

열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 트레오닌 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 발린이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 이소류신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 류신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 메티오닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 페닐알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 티로신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 트립토판이다.

[0124] 일부 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 둘 이상의 아미노산, *예를 들어,* 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 또는 그 이상으로 구성된다. 일부 측면에서, 둘 이상의 아미노산 중 적어도 하나는 소수성 측쇄를 포함한다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 일련의, *예를 들어,* 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 적어도 5개의 아미노산으로 구성되고, 이때 일련의 아미노산 각각은 소수성 측쇄를 포함한다.

[0125] 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DR 베타 사슬을 포함하고, 이때 DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산을 포함한다. 리신 이외의 임의의 아미노산은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 리신 이외의 아미노산은 극성의 비하전된 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 특정 측면에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에서 리신 이외의 아미노산은 세린, 트레오닌 및 글루타민으로부터 선택된 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에서 리신 이외의 아미노산은 세린이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에서 리신 이외의 아미노산은 트레오닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에서 리신 이외의 아미노산은 글루타민이다.

[0126] 일부 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에서 리신 이외의 아미노산은 둘 이상의 아미노산, *예를 들어,* 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 또는 그 이상으로 구성된다. 일부 측면에서, 둘 이상의 아미노산 중 적어도 하나는 극성의 비하전된 측쇄를 포함한다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에서 리신 이외의 아미노산은 일련의, *예를 들어,* 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 적어도 5개의 아미노산으로 구성되고, 이때 일련의 아미노산 각각은 극성의 비하전된 측쇄를 포함한다.

[0127] 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DR 베타 사슬을 포함하고, 이때 DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산을 포함한다. 글리신 이외의 임의의 아미노산은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 글리신 이외의 아미노산은 극성의 비하전된 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 글리신 이외의 아미노산은 세린, 아스파라긴, 트레오닌 및 글루타민으로부터 선택된 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 글리신 이외의 아미노산은 세린이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 글리신 이외의 아미노산은 아스파라긴이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 글리신 이외의 아미노산은 트레오닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 글리신 이외의 아미노산은 글루타민이다.

[0128] 일부 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 글리신 이외의 아미노산은 둘 이상의 아미노산, *예를 들어,* 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 또는 그 이상으로 구성된다. 일부 측면에서, 둘 이상의 아미노산 중 적어도 하나는 극성의 비하전된 측쇄를 포함한다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 글리신 이외의 아미노산은 일련의, *예를 들어,* 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 적어도 5개의 아미노산으로 구성되고, 이때 일련의 아미노산 각각은 극성의 비하전된 측쇄를 포함한다.

[0129] 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DR 베타 사슬을 포함하고, 이때 DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산을 포함한다. 트레오닌 이외의 임의의 아미노산은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 트레오닌 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 발린이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 이소류신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 류신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 메티오닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 페닐알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 티로신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 트립토판이다.

[0130] 일부 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 둘 이상의 아미노산, *예를 들어,* 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 또는 그 이상으로 구성된다. 일부 측면에서, 둘 이상의 아미노산 중 적어도 하나는 소수성 측쇄를 포함한다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 일련의, *예를 들어,* 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 적어도 5개의 아미노산으로 구성되고, 이때 일련의 아미노산 각각은 소수성 측쇄를 포함한다.

[0131] 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DR 베타 사슬을 포함하고, 이때 DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함한다. 발린 이외의 임의의 아미노산은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 발린 이외의 아미노산은 극성의 비하전된 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 세린, 아스파라긴, 트레오닌 및 글루타민으로부터 선택된 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 세린이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 아스파라긴이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 트레오닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 글루타민이다.

[0132] 일부 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 둘 이상의 아미노산, *예를 들어,* 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 또는 그 이상으로 구성된다. 일부 측면에서, 둘 이상의 아미노산 중 적어도 하나는 극성의 비하전된 측쇄를 포함한다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 일련의, *예를 들어,* 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 적어도 5개의 아미노산으로 구성되고, 이때 일련의 아미노산 각각은 극성의 비하전된 측쇄를 포함한다.

[0133] 본 발명의 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 야생형 DR 베타 사슬에 비해 둘 이상의 치환 돌연변이를 포함하는 DR 베타 사슬을 포함한다. 특정 측면들에서, DR 베타 사슬은 야생형 DR 베타 사슬에 비해 적어도 2개의 돌연변이, 적어도 3개의 돌연변이, 적어도 4개의 돌연변이, 적어도 5개의 돌연변이, 적어도 6개의 돌연변이, 적어도 7개의 돌연변이, 적어도 8개의 돌연변이, 적어도 9개의 돌연변이, 또는 적어도 10개의 돌연변이를 포함한다.

[0134] 특정 측면들에서, DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산 및 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함한다.

[0135] 특정 측면들에서, DR 베타 사슬은 (a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산, (b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산, (c) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, 및 (d) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산을 포함한다.

[0136] 특정 측면들에서, DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산; 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산; 및 다음 중 적어도 2개를 포함한

다: (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산, (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산, (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, (v) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, 및 (vi) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산.

[0137] 특정 측면들에서, DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산; 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산; 및 다음 중 적어도 3개를 포함한다: (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산, (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산, (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, (v) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, 및 (vi) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산.

[0138]

[0139] 특정 측면들에서, DR 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산; 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산; 및 다음 중 적어도 4개를 포함한다: (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산, (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산, (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, (v) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, 및 (vi) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산.

[0140] 특정 측면들에서, DR 베타 사슬은 (a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산, (b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산, (c) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, 및 (d) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산; 및 다음 중 적어도 하나를 포함한다: (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산, (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, 및 (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산.

[0141] 특정 측면들에서, DR 베타 사슬은 (a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산, (b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산, (c) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, 및 (d) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산; 및 다음 중 적어도 2개를 포함한다: (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산, (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, 및 (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산.

[0142] 특정 측면들에서, DR 베타 사슬은 (a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산, (b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산, (c) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, 및 (d) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산; 및 다음 중 적어도 3개를 포함한다: (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산, (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, 및 (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산.

[0143] 특정 측면에서, DR 베타 사슬은 (a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산, (b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산, (c) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, (d) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산, (e) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산, (f) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, (g) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, 및 (h) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함한다.

[0144] 특정 측면들에서, DR 베타 사슬은 (a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 트립토판; (b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 메티오닌; (c) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 히스티딘; 및 (d) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 이소류신을 포함한다.

[0145] 일부 측면에서, (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산, 또는 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산 및 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산 각각은 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산이다.

[0146] 일부 측면에서, (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판으로부터 선택되고; (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판으로부터 선택되고; (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 아르기닌, 히스티딘, 및 리신으로부터 선택되고; 및/또는 (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판으로부터 선택된다.

[0147] 일부 측면에서, (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판으로부터 선택되고; (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판으로부터 선택되고; (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 아르기닌, 히스티딘, 및 리신으로부터 선택되고; (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판으로부터 선택되고; (v) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에서 리신 이외의 아미노산은 세린, 트레오닌, 및 글루타민으로부터 선택되고; (vi) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 글리신 이외의 아미노산은 세린, 아스파라긴, 트레오닌, 및 글루타민으로부터 선택되고; (vii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판으로부터 선택되고; 및/또는 (viii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 세린, 아스파라긴, 트레오닌, 및 글루타민으로부터 선택된다.

[0148] 특정 측면들에서, 본원에 기재된 DR 베타 사슬은 참조 HLA 클래스 II 분자와 비교하여 CD4 단백질에 대해 증가된 친화도를 갖는다. 일부 측면에서, 참조 HLA 클래스 II 분자는 야생형 DR 베타 사슬을 갖는 HLA 클래스 II 분자이다. 일부 측면에서, 참조 HLA 클래스 II 분자는 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 및/또는 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린을 포함하는 DR 베타 사슬을 가지는 HLA 클래스 II 분자이다. 일부 측면에서, 참조 HLA 클래스 II 분자는 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린, (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린, 및 (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌을 포함하는 DR 베타 사슬을 갖는 HLA 클래스 II 분자이다.

[0149] 일부 측면에서, CD4에 대한 증가된 친화도는 CD4에 대한 참조 HLA 클래스 II 분자의 친화도 보다 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 적어도 약 10배, 적어도 약 15배, 적어도 약 20배, 적어도 약 25배, 적어도 약 30배, 적어도 약 35배, 적어도 약 40배, 적어도 약 45배, 적어도 약 50배, 적어도 약 75배, 적어도 약 100배, 적어도 약 200배, 적어도 약 300배, 적어도 약 400배, 적어도 약 500배, 적어도 약 1000배, 적어도 약 1500배, 적어도 약 2000배, 적어도 약 2500배, 적어도 약 3000배, 적어도 약 3500배, 적어도 약 4000배, 적어도 약 4500배, 또는 적어도 약 4000배 더 크다.

[0150] 일부 측면에서, CD4에 대한 증가된 친화도는 CD4에 대한 참조 HLA 클래스 II 분자의 친화도 보다 적어도 약 1.5배 내지 적어도 약 5000배, 1.5배 내지 적어도 약 4000배, 1.5배 내지 적어도 약 3000배, 1.5배 내지 적어도 약 2000배, 1.5배 내지 적어도 약 1000배, 10배 내지 적어도 약 5000배, 10배 내지 적어도 약 4000배, 10배 내지 적어도 약 3000배, 10배 내지 적어도 약 2000배, 10배 내지 적어도 약 1000배, 10배 내지 적어도 약 900배, 10배 내지 적어도 약 800배, 10배 내지 적어도 약 700배, 10배 내지 적어도 약 600배, 10배 내지 적어도 약 500배, 10배 내지 적어도 약 400배, 10배 내지 적어도 약 300배, 10배 내지 적어도 약 200배, 10배 내지 적어도 약 100배, 100배 내지 적어도 약 5000배, 100배 내지 적어도 약 4000배, 100배 내지 적어도 약 3000배, 100배

내지 적어도 약 2000배, 100배 내지 적어도 약 1000배, 100배 내지 적어도 약 900배, 100배 내지 적어도 약 800배, 100배 내지 적어도 약 700배, 100배 내지 적어도 약 600배, 100배 내지 적어도 약 500배, 100배 내지 적어도 약 400배, 100배 내지 적어도 약 300배, 또는 100배 내지 적어도 약 200배 더 크다.

[0151] 특정 측면들에서, DR 베타 사슬은 HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*03, HLA-DRB1*04, HLA-DRB1*06, HLA-DRB1*07, HLA-DRB1*08, HLA-DRB1*09, HLA-DRB1*10, HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*12, HLA-DRB1*13, HLA-DRB1*14, HLA-DRB1*15, 또는 HLA-DRB1*16 대립유전자로부터 선택된 대립유전자를 포함한다. 일부 측면에서, DR 베타 사슬은 HLA-DRB1*01 대립유전자를 포함한다. 특정 측면들에서, DR 베타 사슬은 HLA-DRB1*01:01 대립유전자를 포함한다.

[0152] 특정 측면들에서, DR 베타 사슬은 DRB1*01:01:01, DRB1*01:01:02, DRB1*01:01:03, DRB1*01:01:04, DRB1*01:01:05, DRB1*01:01:06, DRB1*01:01:07, DRB1*01:01:08, DRB1*01:01:09, DRB1*01:01:10, DRB1*01:01:11, DRB1*01:01:12, DRB1*01:01:13, DRB1*01:01:14, DRB1*01:01:15, DRB1*01:01:16, DRB1*01:01:17, DRB1*01:01:18, DRB1*01:01:19, DRB1*01:01:20, DRB1*01:01:21, DRB1*01:01:22, DRB1*01:01:23, DRB1*01:01:24, DRB1*01:01:25, DRB1*01:01:26, DRB1*01:01:27, DRB1*01:01:28, DRB1*01:01:29, DRB1*01:01:30, DRB1*01:01:31, DRB1*01:01:32, DRB1*01:01:33, DRB1*01:02:01:01, DRB1*01:02:01:02, DRB1*01:02:02, DRB1*01:02:03, DRB1*01:02:04, DRB1*01:02:05, DRB1*01:02:06, DRB1*01:02:07, DRB1*01:02:08, DRB1*01:02:09, DRB1*01:02:10, DRB1*01:02:11, DRB1*01:02:12, DRB1*01:02:13, DRB1*01:03:01, DRB1*01:03:02, DRB1*01:03:03, DRB1*01:03:04, DRB1*01:04, DRB1*01:05, DRB1*01:06, DRB1*01:07, DRB1*01:08, DRB1*01:09, DRB1*01:10, DRB1*01:100, DRB1*01:11:01, DRB1*01:11:02, DRB1*01:12, DRB1*01:13, DRB1*01:14, DRB1*01:15, DRB1*01:16, DRB1*01:17, DRB1*01:18:01, DRB1*01:18:02, DRB1*01:19, DRB1*01:20:01, DRB1*01:20:02, DRB1*01:21, DRB1*01:22, DRB1*01:23, DRB1*01:24:01, DRB1*01:24:02, DRB1*01:25, DRB1*01:26, DRB1*01:27, DRB1*01:28, DRB1*01:29:01, DRB1*01:29:02, DRB1*01:30, DRB1*01:31, DRB1*01:32, DRB1*01:33N, DRB1*01:34, DRB1*01:35, DRB1*01:36, DRB1*01:37, DRB1*01:38, DRB1*01:39N, DRB1*01:40N, DRB1*01:41, DRB1*01:42, DRB1*01:43, DRB1*01:44:01, DRB1*01:44:02, DRB1*01:45, DRB1*01:46, DRB1*01:47, DRB1*01:48, DRB1*01:49, DRB1*01:50, DRB1*01:51, DRB1*01:52N, DRB1*01:53, DRB1*01:54, DRB1*01:55, DRB1*01:56, DRB1*01:57, DRB1*01:58, DRB1*01:59, DRB1*01:60, DRB1*01:61, DRB1*01:62N, DRB1*01:63, DRB1*01:64, DRB1*01:65:01, DRB1*01:65:02, DRB1*01:66, DRB1*01:67, DRB1*01:68N, DRB1*01:69, DRB1*01:70, DRB1*01:71, DRB1*01:72, DRB1*01:73, DRB1*01:74, DRB1*01:75, DRB1*01:76, DRB1*01:77, DRB1*01:78, DRB1*01:79, DRB1*01:80, DRB1*01:81, DRB1*01:82, DRB1*01:83, DRB1*01:84, DRB1*01:85, DRB1*01:86, DRB1*01:87, DRB1*01:88, DRB1*01:89, DRB1*01:90, DRB1*01:91Q, DRB1*01:92, DRB1*01:93, DRB1*01:94, DRB1*01:95, DRB1*01:96, DRB1*01:97, DRB1*01:98, DRB1*01:99, DRB1*03:01:01:01, DRB1*03:01:01:02, DRB1*03:01:01:03, DRB1*03:01:02, DRB1*03:01:03, DRB1*03:01:04, DRB1*03:01:05, DRB1*03:01:06, DRB1*03:01:07, DRB1*03:01:08, DRB1*03:01:09, DRB1*03:01:10, DRB1*03:01:11, DRB1*03:01:12, DRB1*03:01:13, DRB1*03:01:14, DRB1*03:01:15, DRB1*03:01:16, DRB1*03:01:17, DRB1*03:01:18, DRB1*03:01:19, DRB1*03:01:20, DRB1*03:01:21, DRB1*03:01:22, DRB1*03:01:23, DRB1*03:01:24, DRB1*03:01:25, DRB1*03:01:26, DRB1*03:01:27, DRB1*03:01:28, DRB1*03:02:01, DRB1*03:02:02, DRB1*03:02:03, DRB1*03:03, DRB1*03:04:01, DRB1*03:04:02, DRB1*03:05:01, DRB1*03:05:02, DRB1*03:05:03, DRB1*03:06, DRB1*03:07:01, DRB1*03:07:02, DRB1*03:08, DRB1*03:09, DRB1*03:10, DRB1*03:100:01, DRB1*03:100:02, DRB1*03:101, DRB1*03:102, DRB1*03:103, DRB1*03:104, DRB1*03:105, DRB1*03:106, DRB1*03:107, DRB1*03:108, DRB1*03:109, DRB1*03:110, DRB1*03:111, DRB1*03:112, DRB1*03:113, DRB1*03:114, DRB1*03:115, DRB1*03:116, DRB1*03:117, DRB1*03:118, DRB1*03:119, DRB1*03:11:01, DRB1*03:12, DRB1*03:120, DRB1*03:121, DRB1*03:122, DRB1*03:123, DRB1*03:124, DRB1*03:125, DRB1*03:126, DRB1*03:127, DRB1*03:128, DRB1*03:129, DRB1*03:130, DRB1*03:131, DRB1*03:132, DRB1*03:133, DRB1*03:134, DRB1*03:135, DRB1*03:136, DRB1*03:137, DRB1*03:138, DRB1*03:139, DRB1*03:13:01, DRB1*03:13:02, DRB1*03:14, DRB1*03:140, DRB1*03:141, DRB1*03:142, DRB1*03:143, DRB1*03:144, DRB1*03:145, DRB1*03:146, DRB1*03:147, DRB1*03:148, DRB1*03:149, DRB1*03:150, DRB1*03:151, DRB1*03:152, DRB1*03:153, DRB1*03:154, DRB1*03:155, DRB1*03:156N, DRB1*03:157, DRB1*03:158, DRB1*03:15:01, DRB1*03:15:02, DRB1*03:16, DRB1*03:17, DRB1*03:18, DRB1*03:19, DRB1*03:20, DRB1*03:21, DRB1*03:22, DRB1*03:23, DRB1*03:24, DRB1*03:25:01, DRB1*03:25:02, DRB1*03:26, DRB1*03:27, DRB1*03:28, DRB1*03:29, DRB1*03:30, DRB1*03:31, DRB1*03:32, DRB1*03:33, DRB1*03:34, DRB1*03:35, DRB1*03:36, DRB1*03:37, DRB1*03:38, DRB1*03:39, DRB1*03:40, DRB1*03:41:01, DRB1*03:41:02, DRB1*03:42, DRB1*03:43, DRB1*03:44, DRB1*03:45, DRB1*03:46,

DRB1*03:47, DRB1*03:48, DRB1*03:49, DRB1*03:50, DRB1*03:51, DRB1*03:52, DRB1*03:53, DRB1*03:54, DRB1*03:55, DRB1*03:56, DRB1*03:57, DRB1*03:58, DRB1*03:59, DRB1*03:60, DRB1*03:61, DRB1*03:62, DRB1*03:63, DRB1*03:64, DRB1*03:65, DRB1*03:66, DRB1*03:67N, DRB1*03:68N, DRB1*03:69, DRB1*03:70, DRB1*03:71:01, DRB1*03:71:02, DRB1*03:72, DRB1*03:73, DRB1*03:74, DRB1*03:75, DRB1*03:76, DRB1*03:77, DRB1*03:78, DRB1*03:79, DRB1*03:80, DRB1*03:81, DRB1*03:82, DRB1*03:83, DRB1*03:84, DRB1*03:85, DRB1*03:86, DRB1*03:87, DRB1*03:88, DRB1*03:89, DRB1*03:90, DRB1*03:91, DRB1*03:92, DRB1*03:93, DRB1*03:94, DRB1*03:95, DRB1*03:96, DRB1*03:97, DRB1*03:98, DRB1*03:99, DRB1*04:01:01:01, DRB1*04:01:01:02, DRB1*04:01:01:03, DRB1*04:01:02, DRB1*04:01:03, DRB1*04:01:04, DRB1*04:01:05, DRB1*04:01:06, DRB1*04:01:07, DRB1*04:01:08, DRB1*04:01:09, DRB1*04:01:10, DRB1*04:01:11, DRB1*04:01:12, DRB1*04:01:13, DRB1*04:01:14, DRB1*04:01:15, DRB1*04:01:16, DRB1*04:01:17, DRB1*04:01:18, DRB1*04:01:19, DRB1*04:01:20, DRB1*04:01:21, DRB1*04:02:01, DRB1*04:02:02, DRB1*04:02:03, DRB1*04:02:04, DRB1*04:02:05, DRB1*04:02:06, DRB1*04:03:01:01, DRB1*04:03:01:02, DRB1*04:03:02, DRB1*04:03:03, DRB1*04:03:04, DRB1*04:03:05, DRB1*04:03:06, DRB1*04:03:07, DRB1*04:03:08, DRB1*04:03:09, DRB1*04:03:10, DRB1*04:03:11, DRB1*04:03:12, DRB1*04:03:13, DRB1*04:03:14, DRB1*04:03:15, DRB1*04:04:01, DRB1*04:04:02, DRB1*04:04:03, DRB1*04:04:04, DRB1*04:04:05, DRB1*04:04:06, DRB1*04:04:07, DRB1*04:04:08, DRB1*04:04:09, DRB1*04:04:10, DRB1*04:04:11, DRB1*04:04:12, DRB1*04:04:13, DRB1*04:04:14, DRB1*04:04:15, DRB1*04:05:01:01, DRB1*04:05:01:02, DRB1*04:05:01:03, DRB1*04:05:02, DRB1*04:05:03, DRB1*04:05:04, DRB1*04:05:05, DRB1*04:05:06, DRB1*04:05:07, DRB1*04:05:08, DRB1*04:05:09, DRB1*04:05:10, DRB1*04:05:11, DRB1*04:05:13, DRB1*04:05:14, DRB1*04:05:15, DRB1*04:05:16, DRB1*04:05:17, DRB1*04:05:18, DRB1*04:05:19, DRB1*04:05:20, DRB1*04:06:01, DRB1*04:06:02, DRB1*04:06:03, DRB1*04:06:04, DRB1*04:06:05, DRB1*04:06:06, DRB1*04:06:07, DRB1*04:07:01:01, DRB1*04:07:01:02, DRB1*04:07:02, DRB1*04:07:03, DRB1*04:07:04, DRB1*04:07:05, DRB1*04:07:06, DRB1*04:08:01, DRB1*04:08:02, DRB1*04:08:03, DRB1*04:08:04, DRB1*04:09, DRB1*04:100, DRB1*04:101, DRB1*04:102, DRB1*04:103, DRB1*04:104, DRB1*04:105:01, DRB1*04:105:02, DRB1*04:106, DRB1*04:107, DRB1*04:108, DRB1*04:109, DRB1*04:10:01, DRB1*04:10:02, DRB1*04:10:03, DRB1*04:110, DRB1*04:111, DRB1*04:112, DRB1*04:113, DRB1*04:114, DRB1*04:115, DRB1*04:116, DRB1*04:117, DRB1*04:118, DRB1*04:119N, DRB1*04:11:01, DRB1*04:11:02, DRB1*04:11:03, DRB1*04:11:04, DRB1*04:11:05, DRB1*04:12, DRB1*04:120N, DRB1*04:121, DRB1*04:122, DRB1*04:123, DRB1*04:124, DRB1*04:125, DRB1*04:126, DRB1*04:127, DRB1*04:128, DRB1*04:129, DRB1*04:13, DRB1*04:130, DRB1*04:131:01, DRB1*04:131:02, DRB1*04:132, DRB1*04:133, DRB1*04:134, DRB1*04:135, DRB1*04:136, DRB1*04:137, DRB1*04:138, DRB1*04:139, DRB1*04:14, DRB1*04:140, DRB1*04:141, DRB1*04:142N, DRB1*04:143, DRB1*04:144, DRB1*04:145, DRB1*04:146, DRB1*04:147, DRB1*04:148, DRB1*04:149, DRB1*04:15, DRB1*04:150, DRB1*04:151, DRB1*04:152, DRB1*04:153, DRB1*04:154, DRB1*04:155, DRB1*04:156, DRB1*04:157N, DRB1*04:158N, DRB1*04:159, DRB1*04:16, DRB1*04:160, DRB1*04:161, DRB1*04:162, DRB1*04:163, DRB1*04:164, DRB1*04:165, DRB1*04:166, DRB1*04:167, DRB1*04:168, DRB1*04:169, DRB1*04:170, DRB1*04:171, DRB1*04:172, DRB1*04:173, DRB1*04:174, DRB1*04:175, DRB1*04:176, DRB1*04:177, DRB1*04:178N, DRB1*04:179, DRB1*04:17:01, DRB1*04:17:02, DRB1*04:18, DRB1*04:180, DRB1*04:181, DRB1*04:182, DRB1*04:183, DRB1*04:184, DRB1*04:185, DRB1*04:186N, DRB1*04:187, DRB1*04:188, DRB1*04:189, DRB1*04:19, DRB1*04:190, DRB1*04:191, DRB1*04:192, DRB1*04:193, DRB1*04:194, DRB1*04:195, DRB1*04:196, DRB1*04:197, DRB1*04:198, DRB1*04:199, DRB1*04:20, DRB1*04:200, DRB1*04:201, DRB1*04:202, DRB1*04:203, DRB1*04:204, DRB1*04:205, DRB1*04:206, DRB1*04:207, DRB1*04:208, DRB1*04:209, DRB1*04:21, DRB1*04:210, DRB1*04:211, DRB1*04:212N, DRB1*04:213, DRB1*04:214N, DRB1*04:215, DRB1*04:216, DRB1*04:217, DRB1*04:218, DRB1*04:219, DRB1*04:22, DRB1*04:220, DRB1*04:221, DRB1*04:222, DRB1*04:223, DRB1*04:224, DRB1*04:225, DRB1*04:226:01, DRB1*04:226:02, DRB1*04:227, DRB1*04:228, DRB1*04:229, DRB1*04:23, DRB1*04:230, DRB1*04:231, DRB1*04:232, DRB1*04:233, DRB1*04:234, DRB1*04:235, DRB1*04:236, DRB1*04:237, DRB1*04:238, DRB1*04:239, DRB1*04:24, DRB1*04:240, DRB1*04:241, DRB1*04:242, DRB1*04:243, DRB1*04:244, DRB1*04:245, DRB1*04:246, DRB1*04:247N, DRB1*04:248, DRB1*04:249, DRB1*04:25, DRB1*04:250, DRB1*04:251, DRB1*04:252, DRB1*04:253, DRB1*04:254, DRB1*04:255, DRB1*04:256, DRB1*04:257, DRB1*04:258, DRB1*04:259, DRB1*04:26, DRB1*04:260, DRB1*04:261, DRB1*04:262, DRB1*04:263, DRB1*04:264N, DRB1*04:265, DRB1*04:266N, DRB1*04:267N, DRB1*04:268, DRB1*04:269, DRB1*04:27,

DRB1*04:270, DRB1*04:271, DRB1*04:272, DRB1*04:28, DRB1*04:29, DRB1*04:30, DRB1*04:31, DRB1*04:32, DRB1*04:33, DRB1*04:34, DRB1*04:35, DRB1*04:36, DRB1*04:37, DRB1*04:38, DRB1*04:39, DRB1*04:40, DRB1*04:41, DRB1*04:42, DRB1*04:43, DRB1*04:44:01, DRB1*04:44:02, DRB1*04:45, DRB1*04:46, DRB1*04:47, DRB1*04:48, DRB1*04:49, DRB1*04:50, DRB1*04:51, DRB1*04:52, DRB1*04:53:01, DRB1*04:53:02, DRB1*04:54, DRB1*04:55, DRB1*04:56:01, DRB1*04:56:02, DRB1*04:57, DRB1*04:58, DRB1*04:59, DRB1*04:60, DRB1*04:61, DRB1*04:62, DRB1*04:63, DRB1*04:64, DRB1*04:65, DRB1*04:66, DRB1*04:67, DRB1*04:68, DRB1*04:69, DRB1*04:70, DRB1*04:71, DRB1*04:72:01, DRB1*04:72:02, DRB1*04:73:01, DRB1*04:73:02, DRB1*04:74, DRB1*04:75, DRB1*04:76, DRB1*04:77, DRB1*04:78, DRB1*04:79, DRB1*04:80, DRB1*04:81N, DRB1*04:82, DRB1*04:83, DRB1*04:84, DRB1*04:85, DRB1*04:86, DRB1*04:87, DRB1*04:88, DRB1*04:89, DRB1*04:90, DRB1*04:91, DRB1*04:92, DRB1*04:93, DRB1*04:94:01N, DRB1*04:95:01, DRB1*04:95:02, DRB1*04:96, DRB1*04:97, DRB1*04:98:01, DRB1*04:98:02, DRB1*04:99, DRB1*07:01:01:01, DRB1*07:01:01:02, DRB1*07:01:01:03, DRB1*07:01:01:04, DRB1*07:01:02, DRB1*07:01:03, DRB1*07:01:04, DRB1*07:01:05, DRB1*07:01:06, DRB1*07:01:07, DRB1*07:01:08, DRB1*07:01:09, DRB1*07:01:10, DRB1*07:01:11, DRB1*07:01:12, DRB1*07:01:13, DRB1*07:01:14, DRB1*07:01:15, DRB1*07:01:16, DRB1*07:01:17, DRB1*07:01:18, DRB1*07:01:19, DRB1*07:01:20, DRB1*07:01:21, DRB1*07:01:22, DRB1*07:03, DRB1*07:04, DRB1*07:05, DRB1*07:06, DRB1*07:07, DRB1*07:08, DRB1*07:09, DRB1*07:100, DRB1*07:101N, DRB1*07:10N, DRB1*07:11, DRB1*07:12, DRB1*07:13, DRB1*07:14, DRB1*07:15, DRB1*07:16, DRB1*07:17, DRB1*07:18, DRB1*07:19, DRB1*07:20, DRB1*07:21, DRB1*07:22, DRB1*07:23, DRB1*07:24, DRB1*07:25, DRB1*07:26N, DRB1*07:27, DRB1*07:28, DRB1*07:29, DRB1*07:30, DRB1*07:31, DRB1*07:32, DRB1*07:33, DRB1*07:34, DRB1*07:35, DRB1*07:36, DRB1*07:37, DRB1*07:38, DRB1*07:39, DRB1*07:40, DRB1*07:41, DRB1*07:42, DRB1*07:43, DRB1*07:44, DRB1*07:45, DRB1*07:46, DRB1*07:47, DRB1*07:48, DRB1*07:49, DRB1*07:50, DRB1*07:51, DRB1*07:52, DRB1*07:53, DRB1*07:54, DRB1*07:55, DRB1*07:56, DRB1*07:57, DRB1*07:58N, DRB1*07:59, DRB1*07:60, DRB1*07:61, DRB1*07:62, DRB1*07:63, DRB1*07:64, DRB1*07:65, DRB1*07:66, DRB1*07:67, DRB1*07:68N, DRB1*07:69, DRB1*07:70, DRB1*07:71, DRB1*07:72, DRB1*07:73, DRB1*07:74, DRB1*07:75, DRB1*07:76, DRB1*07:77, DRB1*07:78, DRB1*07:79, DRB1*07:80, DRB1*07:81, DRB1*07:82, DRB1*07:83, DRB1*07:84, DRB1*07:85, DRB1*07:86, DRB1*07:87N, DRB1*07:88, DRB1*07:89, DRB1*07:90, DRB1*07:91, DRB1*07:92, DRB1*07:93, DRB1*07:94, DRB1*07:95, DRB1*07:96, DRB1*07:97, DRB1*07:98, DRB1*07:99, DRB1*08:01:01, DRB1*08:01:02, DRB1*08:01:04, DRB1*08:01:05, DRB1*08:01:06, DRB1*08:01:07, DRB1*08:02:01:01, DRB1*08:02:01:02, DRB1*08:02:02, DRB1*08:02:03, DRB1*08:02:04, DRB1*08:03:02:01, DRB1*08:03:02:02, DRB1*08:03:03, DRB1*08:03:04, DRB1*08:03:05, DRB1*08:03:06, DRB1*08:03:07, DRB1*08:03:08, DRB1*08:03:09, DRB1*08:04:01, DRB1*08:04:02, DRB1*08:04:03, DRB1*08:04:04, DRB1*08:04:05, DRB1*08:04:06, DRB1*08:04:07, DRB1*08:05, DRB1*08:06, DRB1*08:07, DRB1*08:08, DRB1*08:09, DRB1*08:10, DRB1*08:11, DRB1*08:12, DRB1*08:13, DRB1*08:14, DRB1*08:15, DRB1*08:16, DRB1*08:17, DRB1*08:18, DRB1*08:19, DRB1*08:20, DRB1*08:21, DRB1*08:22, DRB1*08:23, DRB1*08:24:01, DRB1*08:24:02, DRB1*08:25, DRB1*08:26, DRB1*08:27, DRB1*08:28, DRB1*08:29, DRB1*08:30:01, DRB1*08:30:02, DRB1*08:30:03, DRB1*08:31, DRB1*08:32, DRB1*08:33, DRB1*08:34, DRB1*08:35, DRB1*08:36:01, DRB1*08:36:02, DRB1*08:37, DRB1*08:38, DRB1*08:39, DRB1*08:40, DRB1*08:41, DRB1*08:42, DRB1*08:43, DRB1*08:44, DRB1*08:45:01, DRB1*08:45:02, DRB1*08:46, DRB1*08:47, DRB1*08:48, DRB1*08:49, DRB1*08:50, DRB1*08:51, DRB1*08:52, DRB1*08:53, DRB1*08:54, DRB1*08:55, DRB1*08:56, DRB1*08:57, DRB1*08:58, DRB1*08:59, DRB1*08:60N, DRB1*08:61, DRB1*08:62, DRB1*08:63, DRB1*08:64, DRB1*08:65, DRB1*08:66, DRB1*08:67, DRB1*08:68:01, DRB1*08:68:02, DRB1*08:69, DRB1*08:70, DRB1*08:71, DRB1*08:72, DRB1*08:73, DRB1*08:74, DRB1*08:75, DRB1*08:76, DRB1*08:77, DRB1*08:78N, DRB1*08:79, DRB1*08:80, DRB1*08:81, DRB1*08:82, DRB1*08:83, DRB1*08:84, DRB1*08:85, DRB1*08:86, DRB1*08:87, DRB1*08:88, DRB1*08:89N, DRB1*08:90, DRB1*09:01:02:01, DRB1*09:01:02:02, DRB1*09:01:03, DRB1*09:01:04, DRB1*09:01:05, DRB1*09:01:06, DRB1*09:01:07, DRB1*09:01:08, DRB1*09:01:09, DRB1*09:01:10, DRB1*09:01:11, DRB1*09:02:01, DRB1*09:02:02, DRB1*09:03, DRB1*09:04, DRB1*09:05, DRB1*09:06, DRB1*09:07, DRB1*09:08, DRB1*09:09, DRB1*09:10, DRB1*09:11, DRB1*09:12, DRB1*09:13, DRB1*09:14, DRB1*09:15, DRB1*09:16, DRB1*09:17, DRB1*09:18, DRB1*09:19, DRB1*09:20, DRB1*09:21, DRB1*09:22, DRB1*09:23, DRB1*09:24, DRB1*09:25, DRB1*09:26, DRB1*09:27, DRB1*09:28, DRB1*09:29, DRB1*09:30, DRB1*09:31, DRB1*09:32, DRB1*09:33, DRB1*09:34, DRB1*09:35, DRB1*09:36, DRB1*09:37N, DRB1*09:38, DRB1*09:39, DRB1*09:40, DRB1*10:01:01:01, DRB1*10:01:01:02, DRB1*10:01:01:03, DRB1*10:01:02,

DRB1*10:01:03, DRB1*10:01:04, DRB1*10:01:05, DRB1*10:01:06, DRB1*10:01:07, DRB1*10:01:08, DRB1*10:01:09, DRB1*10:01:10, DRB1*10:01:11, DRB1*10:01:12, DRB1*10:02, DRB1*10:03, DRB1*10:04, DRB1*10:05, DRB1*10:06, DRB1*10:07, DRB1*10:08, DRB1*10:09, DRB1*10:10, DRB1*10:11, DRB1*10:12, DRB1*10:13, DRB1*10:14, DRB1*10:15, DRB1*10:16, DRB1*10:17, DRB1*10:18, DRB1*10:19, DRB1*10:20, DRB1*10:21, DRB1*10:22, DRB1*10:23, DRB1*10:24, DRB1*10:25, DRB1*10:26, DRB1*10:27, DRB1*10:28, DRB1*10:29, DRB1*10:30, DRB1*10:31, DRB1*10:32, DRB1*10:33, DRB1*11:01:01:01, DRB1*11:01:01:02, DRB1*11:01:01:03, DRB1*11:01:01:04, DRB1*11:01:02, DRB1*11:01:03, DRB1*11:01:04, DRB1*11:01:05, DRB1*11:01:06, DRB1*11:01:07, DRB1*11:01:08, DRB1*11:01:09, DRB1*11:01:10, DRB1*11:01:11, DRB1*11:01:12, DRB1*11:01:13, DRB1*11:01:14, DRB1*11:01:15, DRB1*11:01:16, DRB1*11:01:17, DRB1*11:01:18, DRB1*11:01:19, DRB1*11:01:20, DRB1*11:01:21, DRB1*11:01:22, DRB1*11:01:23, DRB1*11:01:24, DRB1*11:01:25, DRB1*11:01:26, DRB1*11:01:27, DRB1*11:01:28, DRB1*11:01:29, DRB1*11:01:30, DRB1*11:01:31, DRB1*11:01:32, DRB1*11:01:33, DRB1*11:02:01, DRB1*11:02:02, DRB1*11:02:03, DRB1*11:02:04, DRB1*11:02:05, DRB1*11:03:01, DRB1*11:03:02, DRB1*11:03:03, DRB1*11:03:04, DRB1*11:04:01, DRB1*11:04:02, DRB1*11:04:03, DRB1*11:04:04, DRB1*11:04:05, DRB1*11:04:06, DRB1*11:04:07, DRB1*11:04:08, DRB1*11:04:09, DRB1*11:04:10, DRB1*11:04:11, DRB1*11:04:12, DRB1*11:04:13, DRB1*11:04:14, DRB1*11:04:15, DRB1*11:04:16, DRB1*11:04:17, DRB1*11:04:18, DRB1*11:05, DRB1*11:06:01, DRB1*11:06:02, DRB1*11:06:03, DRB1*11:07:01, DRB1*11:07:02, DRB1*11:08:01, DRB1*11:08:02, DRB1*11:08:03, DRB1*11:09, DRB1*11:100, DRB1*11:101:01, DRB1*11:101:02, DRB1*11:102:01, DRB1*11:102:02, DRB1*11:103:01, DRB1*11:103:02, DRB1*11:104, DRB1*11:105, DRB1*11:106, DRB1*11:107, DRB1*11:108, DRB1*11:109, DRB1*11:10:01, DRB1*11:10:02, DRB1*11:110, DRB1*11:111, DRB1*11:112, DRB1*11:113, DRB1*11:114, DRB1*11:115, DRB1*11:116, DRB1*11:117:01, DRB1*11:117:02, DRB1*11:118, DRB1*11:119, DRB1*11:11:01, DRB1*11:11:03, DRB1*11:120, DRB1*11:121, DRB1*11:122, DRB1*11:123, DRB1*11:124:01, DRB1*11:124:02, DRB1*11:125, DRB1*11:126, DRB1*11:127, DRB1*11:128, DRB1*11:129, DRB1*11:12:01, DRB1*11:12:02, DRB1*11:12:03, DRB1*11:130, DRB1*11:131, DRB1*11:132, DRB1*11:133, DRB1*11:134, DRB1*11:135, DRB1*11:136, DRB1*11:137, DRB1*11:138, DRB1*11:139, DRB1*11:13:01, DRB1*11:13:02, DRB1*11:140, DRB1*11:141, DRB1*11:142, DRB1*11:143, DRB1*11:144, DRB1*11:145, DRB1*11:146, DRB1*11:147:01, DRB1*11:147:02, DRB1*11:148, DRB1*11:149, DRB1*11:14:01, DRB1*11:14:02, DRB1*11:15, DRB1*11:150, DRB1*11:151, DRB1*11:152, DRB1*11:153, DRB1*11:154, DRB1*11:155, DRB1*11:156, DRB1*11:157, DRB1*11:158, DRB1*11:159, DRB1*11:16, DRB1*11:160, DRB1*11:161, DRB1*11:162, DRB1*11:163, DRB1*11:164, DRB1*11:165:01, DRB1*11:165:02, DRB1*11:166, DRB1*11:167, DRB1*11:168, DRB1*11:169N, DRB1*11:17, DRB1*11:170, DRB1*11:171, DRB1*11:172, DRB1*11:173, DRB1*11:174, DRB1*11:175, DRB1*11:176, DRB1*11:177, DRB1*11:178, DRB1*11:179, DRB1*11:18, DRB1*11:180, DRB1*11:181, DRB1*11:182, DRB1*11:183, DRB1*11:184, DRB1*11:185, DRB1*11:186, DRB1*11:187, DRB1*11:188, DRB1*11:189, DRB1*11:190, DRB1*11:191, DRB1*11:192, DRB1*11:193:01, DRB1*11:193:02, DRB1*11:194, DRB1*11:195, DRB1*11:196, DRB1*11:197, DRB1*11:198, DRB1*11:199, DRB1*11:19:01, DRB1*11:19:02, DRB1*11:19:03, DRB1*11:20, DRB1*11:200, DRB1*11:201, DRB1*11:202, DRB1*11:203, DRB1*11:204, DRB1*11:205, DRB1*11:206, DRB1*11:207, DRB1*11:208, DRB1*11:209, DRB1*11:21, DRB1*11:210, DRB1*11:211, DRB1*11:212, DRB1*11:213, DRB1*11:214, DRB1*11:215, DRB1*11:216, DRB1*11:217N, DRB1*11:218, DRB1*11:219, DRB1*11:22, DRB1*11:220, DRB1*11:221, DRB1*11:222, DRB1*11:223, DRB1*11:224, DRB1*11:225, DRB1*11:226, DRB1*11:227, DRB1*11:228, DRB1*11:229, DRB1*11:230, DRB1*11:231, DRB1*11:232, DRB1*11:233, DRB1*11:234, DRB1*11:235, DRB1*11:236, DRB1*11:237, DRB1*11:238, DRB1*11:239, DRB1*11:23:01, DRB1*11:23:02, DRB1*11:240, DRB1*11:241, DRB1*11:242, DRB1*11:243, DRB1*11:244, DRB1*11:245, DRB1*11:246N, DRB1*11:247, DRB1*11:248Q, DRB1*11:249, DRB1*11:24:01, DRB1*11:24:02, DRB1*11:25, DRB1*11:250N, DRB1*11:251, DRB1*11:252, DRB1*11:253, DRB1*11:254, DRB1*11:26, DRB1*11:27:01, DRB1*11:27:02, DRB1*11:27:03, DRB1*11:28:01, DRB1*11:28:02, DRB1*11:29:01, DRB1*11:29:02, DRB1*11:30, DRB1*11:31, DRB1*11:32, DRB1*11:33, DRB1*11:34, DRB1*11:35, DRB1*11:36, DRB1*11:37:01, DRB1*11:37:02, DRB1*11:38, DRB1*11:39, DRB1*11:40, DRB1*11:41, DRB1*11:42:01, DRB1*11:42:02, DRB1*11:43, DRB1*11:44, DRB1*11:45, DRB1*11:46:01, DRB1*11:46:02, DRB1*11:47, DRB1*11:48, DRB1*11:49:01, DRB1*11:49:02, DRB1*11:50, DRB1*11:51, DRB1*11:52, DRB1*11:53, DRB1*11:54:01, DRB1*11:54:02, DRB1*11:55, DRB1*11:56, DRB1*11:57, DRB1*11:58:01, DRB1*11:58:02, DRB1*11:59, DRB1*11:60, DRB1*11:61, DRB1*11:62:01, DRB1*11:62:02, DRB1*11:63:01, DRB1*11:63:02,

DRB1*11:64, DRB1*11:65:01, DRB1*11:65:02, DRB1*11:66:01, DRB1*11:66:02, DRB1*11:67, DRB1*11:68, DRB1*11:69, DRB1*11:70, DRB1*11:72, DRB1*11:73, DRB1*11:74:01, DRB1*11:74:02, DRB1*11:75, DRB1*11:76, DRB1*11:77, DRB1*11:78, DRB1*11:79, DRB1*11:80, DRB1*11:81, DRB1*11:82, DRB1*11:83, DRB1*11:84:01, DRB1*11:84:02, DRB1*11:84:03, DRB1*11:85, DRB1*11:86, DRB1*11:87, DRB1*11:88, DRB1*11:89, DRB1*11:90, DRB1*11:91, DRB1*11:92, DRB1*11:93, DRB1*11:94, DRB1*11:95, DRB1*11:96, DRB1*11:97, DRB1*11:98, DRB1*11:99, DRB1*12:01:01:01, DRB1*12:01:01:02, DRB1*12:01:01:03, DRB1*12:01:01:04, DRB1*12:01:01:05, DRB1*12:01:01:06, DRB1*12:01:02, DRB1*12:01:03, DRB1*12:01:04, DRB1*12:01:05, DRB1*12:01:06, DRB1*12:01:07, DRB1*12:01:08, DRB1*12:01:09, DRB1*12:02:01:01, DRB1*12:02:01:02, DRB1*12:02:01:03, DRB1*12:02:01:04, DRB1*12:02:02, DRB1*12:02:03, DRB1*12:02:04, DRB1*12:02:05, DRB1*12:02:06, DRB1*12:02:07, DRB1*12:02:08, DRB1*12:02:09, DRB1*12:03:02, DRB1*12:03:03, DRB1*12:04, DRB1*12:05, DRB1*12:06, DRB1*12:07, DRB1*12:08, DRB1*12:09, DRB1*12:10, DRB1*12:11, DRB1*12:12, DRB1*12:13, DRB1*12:14, DRB1*12:15, DRB1*12:16:01, DRB1*12:16:02, DRB1*12:16:03, DRB1*12:17, DRB1*12:18, DRB1*12:19, DRB1*12:20, DRB1*12:21, DRB1*12:22, DRB1*12:23, DRB1*12:24N, DRB1*12:25, DRB1*12:26, DRB1*12:27, DRB1*12:28, DRB1*12:29, DRB1*12:30, DRB1*12:31N, DRB1*12:32, DRB1*12:33, DRB1*12:34, DRB1*12:35, DRB1*12:36, DRB1*12:37, DRB1*12:38, DRB1*12:39, DRB1*12:40, DRB1*12:41, DRB1*12:42, DRB1*12:43, DRB1*12:44, DRB1*12:45, DRB1*12:46, DRB1*12:47, DRB1*12:48, DRB1*12:49, DRB1*12:50, DRB1*12:51, DRB1*12:52, DRB1*12:53, DRB1*12:54, DRB1*12:55, DRB1*12:56, DRB1*12:57, DRB1*12:58, DRB1*12:59, DRB1*12:60N, DRB1*12:61, DRB1*12:62, DRB1*12:63, DRB1*12:64, DRB1*12:65, DRB1*12:66, DRB1*12:67, DRB1*12:68, DRB1*12:69, DRB1*12:70, DRB1*12:71, DRB1*12:72N, DRB1*12:73, DRB1*12:74N, DRB1*12:75, DRB1*13:01:01:01, DRB1*13:01:01:02, DRB1*13:01:02, DRB1*13:01:03, DRB1*13:01:04, DRB1*13:01:05, DRB1*13:01:06, DRB1*13:01:07, DRB1*13:01:08, DRB1*13:01:09, DRB1*13:01:10, DRB1*13:01:11, DRB1*13:01:12, DRB1*13:01:13, DRB1*13:01:14, DRB1*13:01:15, DRB1*13:01:16, DRB1*13:01:17, DRB1*13:01:18, DRB1*13:01:19, DRB1*13:01:20, DRB1*13:01:21, DRB1*13:01:22, DRB1*13:01:23, DRB1*13:01:24, DRB1*13:01:25, DRB1*13:01:26, DRB1*13:02:01:01, DRB1*13:02:01:02, DRB1*13:02:01:03, DRB1*13:02:02, DRB1*13:02:03, DRB1*13:02:04, DRB1*13:02:05, DRB1*13:02:06, DRB1*13:02:07, DRB1*13:02:08, DRB1*13:02:09, DRB1*13:02:10, DRB1*13:02:11, DRB1*13:02:12, DRB1*13:02:13, DRB1*13:02:14, DRB1*13:02:15, DRB1*13:02:16, DRB1*13:02:17, DRB1*13:03:01, DRB1*13:03:02, DRB1*13:03:03, DRB1*13:03:04, DRB1*13:03:05, DRB1*13:03:06, DRB1*13:03:07, DRB1*13:03:08, DRB1*13:03:09, DRB1*13:04, DRB1*13:05:01, DRB1*13:05:02, DRB1*13:05:03, DRB1*13:06, DRB1*13:07:01, DRB1*13:07:02, DRB1*13:08, DRB1*13:09, DRB1*13:10, DRB1*13:100, DRB1*13:101, DRB1*13:102, DRB1*13:103, DRB1*13:104, DRB1*13:105, DRB1*13:106, DRB1*13:107, DRB1*13:108, DRB1*13:109, DRB1*13:110, DRB1*13:111, DRB1*13:112, DRB1*13:113N, DRB1*13:114, DRB1*13:115, DRB1*13:116, DRB1*13:117, DRB1*13:118, DRB1*13:119, DRB1*13:11:01, DRB1*13:11:02, DRB1*13:120, DRB1*13:121, DRB1*13:122, DRB1*13:123, DRB1*13:124, DRB1*13:125, DRB1*13:126, DRB1*13:127, DRB1*13:128, DRB1*13:129, DRB1*13:12:01, DRB1*13:12:02, DRB1*13:12:03, DRB1*13:12:04, DRB1*13:13, DRB1*13:130, DRB1*13:131, DRB1*13:132, DRB1*13:133, DRB1*13:134, DRB1*13:135, DRB1*13:136, DRB1*13:137N, DRB1*13:138, DRB1*13:139, DRB1*13:140, DRB1*13:141, DRB1*13:142N, DRB1*13:143, DRB1*13:144, DRB1*13:145, DRB1*13:146, DRB1*13:147, DRB1*13:148, DRB1*13:149, DRB1*13:14:01, DRB1*13:14:02, DRB1*13:14:03, DRB1*13:15, DRB1*13:150, DRB1*13:151, DRB1*13:152, DRB1*13:153, DRB1*13:154, DRB1*13:155, DRB1*13:156, DRB1*13:157, DRB1*13:158, DRB1*13:159, DRB1*13:16, DRB1*13:160, DRB1*13:161, DRB1*13:162, DRB1*13:163, DRB1*13:164, DRB1*13:165, DRB1*13:166, DRB1*13:167, DRB1*13:168, DRB1*13:169, DRB1*13:17, DRB1*13:170, DRB1*13:171:01, DRB1*13:171:02, DRB1*13:172, DRB1*13:173, DRB1*13:174, DRB1*13:175, DRB1*13:176, DRB1*13:177, DRB1*13:178, DRB1*13:179, DRB1*13:18, DRB1*13:180, DRB1*13:181, DRB1*13:182, DRB1*13:183, DRB1*13:184, DRB1*13:185N, DRB1*13:186, DRB1*13:187, DRB1*13:188, DRB1*13:189, DRB1*13:19, DRB1*13:190, DRB1*13:191, DRB1*13:192, DRB1*13:193, DRB1*13:194, DRB1*13:195, DRB1*13:196, DRB1*13:197, DRB1*13:198, DRB1*13:199, DRB1*13:20, DRB1*13:200N, DRB1*13:201, DRB1*13:202, DRB1*13:203, DRB1*13:204, DRB1*13:205, DRB1*13:206, DRB1*13:207, DRB1*13:208, DRB1*13:209, DRB1*13:210, DRB1*13:211, DRB1*13:212, DRB1*13:213, DRB1*13:214, DRB1*13:215, DRB1*13:216, DRB1*13:217, DRB1*13:218, DRB1*13:219, DRB1*13:21:01, DRB1*13:21:02, DRB1*13:220, DRB1*13:221, DRB1*13:222, DRB1*13:223, DRB1*13:224, DRB1*13:225, DRB1*13:226, DRB1*13:227, DRB1*13:228, DRB1*13:229,

DRB1*13:22:01, DRB1*13:22:02, DRB1*13:230, DRB1*13:231, DRB1*13:232, DRB1*13:233, DRB1*13:234, DRB1*13:235, DRB1*13:236, DRB1*13:237, DRB1*13:238, DRB1*13:239, DRB1*13:23:01, DRB1*13:23:02, DRB1*13:24, DRB1*13:240, DRB1*13:241, DRB1*13:242:01, DRB1*13:242:02, DRB1*13:243, DRB1*13:244, DRB1*13:245, DRB1*13:246, DRB1*13:247, DRB1*13:248, DRB1*13:249N, DRB1*13:25, DRB1*13:250, DRB1*13:251, DRB1*13:252N, DRB1*13:253, DRB1*13:254, DRB1*13:255N, DRB1*13:256, DRB1*13:257, DRB1*13:258, DRB1*13:259, DRB1*13:260, DRB1*13:261, DRB1*13:262, DRB1*13:263, DRB1*13:264, DRB1*13:265, DRB1*13:266, DRB1*13:267, DRB1*13:268N, DRB1*13:269, DRB1*13:26:01, DRB1*13:26:02, DRB1*13:27, DRB1*13:270, DRB1*13:271, DRB1*13:272, DRB1*13:273, DRB1*13:274, DRB1*13:275, DRB1*13:276, DRB1*13:277, DRB1*13:278Q, DRB1*13:279, DRB1*13:28:01, DRB1*13:28:02, DRB1*13:29, DRB1*13:30, DRB1*13:31, DRB1*13:32, DRB1*13:33:01, DRB1*13:33:02, DRB1*13:33:03, DRB1*13:34, DRB1*13:35, DRB1*13:36, DRB1*13:37, DRB1*13:38, DRB1*13:39, DRB1*13:40, DRB1*13:41, DRB1*13:42, DRB1*13:43, DRB1*13:44, DRB1*13:45, DRB1*13:46, DRB1*13:47, DRB1*13:48, DRB1*13:49, DRB1*13:50:01, DRB1*13:50:02, DRB1*13:50:03, DRB1*13:51, DRB1*13:52, DRB1*13:53, DRB1*13:54, DRB1*13:55, DRB1*13:56, DRB1*13:57, DRB1*13:58, DRB1*13:59, DRB1*13:60, DRB1*13:61:01, DRB1*13:61:02, DRB1*13:62, DRB1*13:63, DRB1*13:64, DRB1*13:65, DRB1*13:66:01, DRB1*13:66:02, DRB1*13:67, DRB1*13:68, DRB1*13:69, DRB1*13:70, DRB1*13:71, DRB1*13:72, DRB1*13:73, DRB1*13:74, DRB1*13:75, DRB1*13:76, DRB1*13:77, DRB1*13:78, DRB1*13:79, DRB1*13:80, DRB1*13:81, DRB1*13:82, DRB1*13:83, DRB1*13:84, DRB1*13:85, DRB1*13:86, DRB1*13:87, DRB1*13:88, DRB1*13:89:01, DRB1*13:89:02, DRB1*13:90, DRB1*13:91, DRB1*13:92, DRB1*13:93, DRB1*13:94:01, DRB1*13:94:02, DRB1*13:95, DRB1*13:96:01, DRB1*13:96:02, DRB1*13:97:01, DRB1*13:97:02, DRB1*13:98, DRB1*13:99, DRB1*14:01:01, DRB1*14:01:02, DRB1*14:01:03, DRB1*14:01:04, DRB1*14:02:01:01, DRB1*14:02:01:02, DRB1*14:02:02, DRB1*14:02:03, DRB1*14:02:04, DRB1*14:02:05, DRB1*14:02:06, DRB1*14:02:07, DRB1*14:03:01, DRB1*14:03:02, DRB1*14:04:01, DRB1*14:04:02, DRB1*14:04:03, DRB1*14:04:04, DRB1*14:04:05, DRB1*14:04:06, DRB1*14:05:01:01, DRB1*14:05:01:02, DRB1*14:05:02, DRB1*14:05:03, DRB1*14:05:04, DRB1*14:06:01, DRB1*14:06:02, DRB1*14:06:03, DRB1*14:06:04, DRB1*14:07:01, DRB1*14:07:02, DRB1*14:08, DRB1*14:09, DRB1*14:10, DRB1*14:100, DRB1*14:101, DRB1*14:102, DRB1*14:103, DRB1*14:104, DRB1*14:105, DRB1*14:106, DRB1*14:107, DRB1*14:108, DRB1*14:109, DRB1*14:11, DRB1*14:110, DRB1*14:111, DRB1*14:112, DRB1*14:113, DRB1*14:114, DRB1*14:115, DRB1*14:116, DRB1*14:117, DRB1*14:118, DRB1*14:119, DRB1*14:120, DRB1*14:121, DRB1*14:122, DRB1*14:123, DRB1*14:124, DRB1*14:125, DRB1*14:126:01, DRB1*14:126:02, DRB1*14:127:01, DRB1*14:127:02, DRB1*14:128, DRB1*14:129, DRB1*14:12:01, DRB1*14:12:02, DRB1*14:13, DRB1*14:130, DRB1*14:131, DRB1*14:132, DRB1*14:133, DRB1*14:134, DRB1*14:135, DRB1*14:136, DRB1*14:137N, DRB1*14:138, DRB1*14:139, DRB1*14:14, DRB1*14:140, DRB1*14:141, DRB1*14:142, DRB1*14:143, DRB1*14:144, DRB1*14:145, DRB1*14:146, DRB1*14:147, DRB1*14:148, DRB1*14:149, DRB1*14:15, DRB1*14:150, DRB1*14:151, DRB1*14:152N, DRB1*14:153, DRB1*14:154, DRB1*14:155, DRB1*14:156, DRB1*14:157, DRB1*14:158, DRB1*14:159, DRB1*14:16, DRB1*14:160, DRB1*14:161, DRB1*14:162, DRB1*14:163, DRB1*14:164, DRB1*14:165, DRB1*14:166N, DRB1*14:167, DRB1*14:168, DRB1*14:169, DRB1*14:17, DRB1*14:170, DRB1*14:171, DRB1*14:172, DRB1*14:173, DRB1*14:174, DRB1*14:175, DRB1*14:176, DRB1*14:177, DRB1*14:178, DRB1*14:179, DRB1*14:18, DRB1*14:180, DRB1*14:181, DRB1*14:182, DRB1*14:183, DRB1*14:184, DRB1*14:185, DRB1*14:186, DRB1*14:187, DRB1*14:188N, DRB1*14:189, DRB1*14:19, DRB1*14:190, DRB1*14:191, DRB1*14:192, DRB1*14:193, DRB1*14:194, DRB1*14:195N, DRB1*14:196, DRB1*14:197N, DRB1*14:198, DRB1*14:199, DRB1*14:20, DRB1*14:200, DRB1*14:201, DRB1*14:202, DRB1*14:203, DRB1*14:204, DRB1*14:205, DRB1*14:206, DRB1*14:207, DRB1*14:208, DRB1*14:209, DRB1*14:21, DRB1*14:210Q, DRB1*14:211, DRB1*14:22, DRB1*14:23:01, DRB1*14:23:02, DRB1*14:23:03, DRB1*14:23:04, DRB1*14:24, DRB1*14:25:01, DRB1*14:25:02, DRB1*14:26, DRB1*14:27:01, DRB1*14:27:02, DRB1*14:28, DRB1*14:29, DRB1*14:30, DRB1*14:31, DRB1*14:32:01, DRB1*14:32:02, DRB1*14:32:03, DRB1*14:33, DRB1*14:34, DRB1*14:35, DRB1*14:36, DRB1*14:37, DRB1*14:38:01, DRB1*14:38:02, DRB1*14:39, DRB1*14:40, DRB1*14:41, DRB1*14:42, DRB1*14:43, DRB1*14:44:01, DRB1*14:44:02, DRB1*14:44:03, DRB1*14:45, DRB1*14:46, DRB1*14:47, DRB1*14:48, DRB1*14:49, DRB1*14:50, DRB1*14:51, DRB1*14:52, DRB1*14:53, DRB1*14:54:01:01, DRB1*14:54:01:02, DRB1*14:54:01:03, DRB1*14:54:01:04, DRB1*14:54:02, DRB1*14:54:03, DRB1*14:54:04, DRB1*14:54:05, DRB1*14:54:06, DRB1*14:54:07, DRB1*14:55, DRB1*14:56, DRB1*14:57, DRB1*14:58, DRB1*14:59, DRB1*14:60, DRB1*14:61, DRB1*14:62, DRB1*14:63, DRB1*14:64, DRB1*14:65, DRB1*14:67, DRB1*14:68:01, DRB1*14:68:02,

DRB1*14:69, DRB1*14:70, DRB1*14:71, DRB1*14:72, DRB1*14:73, DRB1*14:74, DRB1*14:75, DRB1*14:76, DRB1*14:77, DRB1*14:78, DRB1*14:79, DRB1*14:80, DRB1*14:81, DRB1*14:82, DRB1*14:83, DRB1*14:84, DRB1*14:85, DRB1*14:86, DRB1*14:87, DRB1*14:88, DRB1*14:89, DRB1*14:90, DRB1*14:91, DRB1*14:92N, DRB1*14:93, DRB1*14:94, DRB1*14:95, DRB1*14:96, DRB1*14:97, DRB1*14:98, DRB1*14:99, DRB1*15:01:01:01, DRB1*15:01:01:02, DRB1*15:01:01:03, DRB1*15:01:01:04, DRB1*15:01:01:05, DRB1*15:01:02, DRB1*15:01:03, DRB1*15:01:04, DRB1*15:01:05, DRB1*15:01:06, DRB1*15:01:07, DRB1*15:01:08, DRB1*15:01:09, DRB1*15:01:10, DRB1*15:01:11, DRB1*15:01:12, DRB1*15:01:13, DRB1*15:01:14, DRB1*15:01:15, DRB1*15:01:16, DRB1*15:01:17, DRB1*15:01:18, DRB1*15:01:19, DRB1*15:01:20, DRB1*15:01:21, DRB1*15:01:22, DRB1*15:01:23, DRB1*15:01:24, DRB1*15:01:25, DRB1*15:01:26, DRB1*15:01:27, DRB1*15:01:28, DRB1*15:01:29, DRB1*15:01:30, DRB1*15:01:31, DRB1*15:01:32, DRB1*15:01:33, DRB1*15:01:34, DRB1*15:01:35, DRB1*15:01:36, DRB1*15:01:37, DRB1*15:01:38, DRB1*15:01:39, DRB1*15:01:40, DRB1*15:01:41, DRB1*15:02:01:01, DRB1*15:02:01:02, DRB1*15:02:01:03, DRB1*15:02:02, DRB1*15:02:03, DRB1*15:02:04, DRB1*15:02:05, DRB1*15:02:06, DRB1*15:02:07, DRB1*15:02:08, DRB1*15:02:09, DRB1*15:02:10, DRB1*15:02:11, DRB1*15:02:12, DRB1*15:02:13, DRB1*15:02:14, DRB1*15:02:15, DRB1*15:02:16, DRB1*15:02:17, DRB1*15:02:18, DRB1*15:02:19, DRB1*15:03:01:01, DRB1*15:03:01:02, DRB1*15:03:01:03, DRB1*15:03:02, DRB1*15:03:03, DRB1*15:03:04, DRB1*15:04, DRB1*15:05, DRB1*15:06:01, DRB1*15:06:02, DRB1*15:06:03, DRB1*15:06:04, DRB1*15:07:01, DRB1*15:07:02, DRB1*15:07:03, DRB1*15:08, DRB1*15:09, DRB1*15:10, DRB1*15:100, DRB1*15:101, DRB1*15:102, DRB1*15:103, DRB1*15:104:01, DRB1*15:104:02, DRB1*15:104:03, DRB1*15:105:01, DRB1*15:105:02, DRB1*15:106, DRB1*15:107, DRB1*15:108, DRB1*15:109, DRB1*15:110, DRB1*15:111, DRB1*15:112, DRB1*15:113N, DRB1*15:114, DRB1*15:115N, DRB1*15:116, DRB1*15:117, DRB1*15:118, DRB1*15:119, DRB1*15:11:01, DRB1*15:11:02, DRB1*15:12, DRB1*15:120, DRB1*15:121, DRB1*15:122, DRB1*15:123, DRB1*15:124, DRB1*15:125, DRB1*15:126, DRB1*15:127, DRB1*15:128, DRB1*15:129N, DRB1*15:13, DRB1*15:130, DRB1*15:131, DRB1*15:132, DRB1*15:133, DRB1*15:134N, DRB1*15:135, DRB1*15:136, DRB1*15:137N, DRB1*15:138N, DRB1*15:139, DRB1*15:14, DRB1*15:140, DRB1*15:141, DRB1*15:142, DRB1*15:143, DRB1*15:144, DRB1*15:145, DRB1*15:146, DRB1*15:147, DRB1*15:148N, DRB1*15:149, DRB1*15:150, DRB1*15:151, DRB1*15:152, DRB1*15:153, DRB1*15:154N, DRB1*15:155, DRB1*15:156, DRB1*15:157, DRB1*15:158, DRB1*15:159N, DRB1*15:15:01, DRB1*15:15:02, DRB1*15:15:03, DRB1*15:16, DRB1*15:160, DRB1*15:161, DRB1*15:162, DRB1*15:163N, DRB1*15:164Q, DRB1*15:165, DRB1*15:166, DRB1*15:167, DRB1*15:168, DRB1*15:169, DRB1*15:170, DRB1*15:17N, DRB1*15:18, DRB1*15:19, DRB1*15:20, DRB1*15:21, DRB1*15:22, DRB1*15:23, DRB1*15:24, DRB1*15:25, DRB1*15:26, DRB1*15:27, DRB1*15:28, DRB1*15:29, DRB1*15:30, DRB1*15:31:01, DRB1*15:31:02, DRB1*15:32, DRB1*15:33, DRB1*15:34, DRB1*15:35, DRB1*15:36, DRB1*15:37:01, DRB1*15:37:02, DRB1*15:38, DRB1*15:39, DRB1*15:40, DRB1*15:41, DRB1*15:42, DRB1*15:43, DRB1*15:44, DRB1*15:45, DRB1*15:46, DRB1*15:47, DRB1*15:48, DRB1*15:49, DRB1*15:50N, DRB1*15:51, DRB1*15:52, DRB1*15:53, DRB1*15:54, DRB1*15:55, DRB1*15:56, DRB1*15:57, DRB1*15:58, DRB1*15:59, DRB1*15:60, DRB1*15:61, DRB1*15:62, DRB1*15:63, DRB1*15:64, DRB1*15:65, DRB1*15:66:01, DRB1*15:66:02, DRB1*15:67, DRB1*15:68, DRB1*15:69, DRB1*15:70, DRB1*15:71, DRB1*15:72, DRB1*15:73, DRB1*15:74, DRB1*15:75, DRB1*15:76, DRB1*15:77, DRB1*15:78, DRB1*15:79, DRB1*15:80N, DRB1*15:81, DRB1*15:82, DRB1*15:83, DRB1*15:84, DRB1*15:85, DRB1*15:86, DRB1*15:87, DRB1*15:88, DRB1*15:89, DRB1*15:90, DRB1*15:91, DRB1*15:92, DRB1*15:93, DRB1*15:94, DRB1*15:95, DRB1*15:96, DRB1*15:97, DRB1*15:98, DRB1*15:99, DRB1*16:01:01, DRB1*16:01:02, DRB1*16:01:03, DRB1*16:01:04, DRB1*16:01:05, DRB1*16:01:06, DRB1*16:01:07, DRB1*16:01:08, DRB1*16:01:09, DRB1*16:01:10, DRB1*16:01:11, DRB1*16:01:12, DRB1*16:01:13, DRB1*16:01:14, DRB1*16:01:15, DRB1*16:01:16, DRB1*16:02:01:01, DRB1*16:02:01:02, DRB1*16:02:01:03, DRB1*16:02:02, DRB1*16:02:03, DRB1*16:02:04, DRB1*16:02:05, DRB1*16:02:06, DRB1*16:02:07, DRB1*16:02:08, DRB1*16:03, DRB1*16:04:01, DRB1*16:04:02, DRB1*16:05:01, DRB1*16:05:02, DRB1*16:07, DRB1*16:08, DRB1*16:09:01, DRB1*16:09:02, DRB1*16:10:01, DRB1*16:10:02, DRB1*16:11, DRB1*16:12, DRB1*16:13N, DRB1*16:14, DRB1*16:15, DRB1*16:16, DRB1*16:17, DRB1*16:18, DRB1*16:19, DRB1*16:20, DRB1*16:21N, DRB1*16:22, DRB1*16:23, DRB1*16:24, DRB1*16:25, DRB1*16:26, DRB1*16:27, DRB1*16:28, DRB1*16:29, DRB1*16:30, DRB1*16:31, DRB1*16:32, DRB1*16:33, DRB1*16:34, DRB1*16:35, DRB1*16:36, DRB1*16:37, DRB1*16:38:01, DRB1*16:38:02, DRB1*16:39, DRB1*16:40, DRB1*16:41N, DRB1*16:42, DRB1*16:43, DRB1*16:44, DRB1*16:45, DRB1*16:46, DRB1*16:47, DRB1*16:48, DRB1*16:49, DRB1*16:50,

DRB1*16:51, DRB1*16:52, DRB1*16:53, DRB1*16:54, DRB1*16:55N, DRB1*16:56, 및 임의의 이들의 조합에서 선택된다.

[0153] 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 3에 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DR 베타 사슬을 포함하고, 이때 DR 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 트립토판, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 메티오닌, (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 히스티딘, 및 (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 이소류신을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 3에 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DR 베타 사슬을 포함하고, 이때 DR 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 트립토판, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 메티오닌, (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 히스티딘; (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 이소류신; (v) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 트레오닌; (vi) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글루타민; (vii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 메티오닌; 및 (viii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 트레오닌을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DR 베타 사슬을 포함한다.

[0154] **II.A.2.MHC 클래스 II 알파 사슬**

[0155] 본 발명의 일부 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 알파 사슬을 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 알파 사슬은 야생형 알파 사슬이다. 일부 측면에서, 알파 사슬은 DR 알파 사슬이다. 임의의 DR 알파 사슬이 본 발명의 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 일부 측면에서, DR 알파 사슬은 HLA-DRA1*01 대립유전자를 포함한다.

[0156] 특정 측면들에서, DR 알파 사슬은 DRA*01:01:01:01, DRA*01:01:01:02, DRA*01:01:01:03, DRA*01:01:02, DRA*01:02:01, DRA*01:02:02, DRA*01:02:03, 및 이들의 임의의 조합에서 선택된다.

[0157] **II.A.3.신호 펩티드**

[0158] 일부 측면에서, DR 베타 사슬 및/또는 DR 알파 사슬은 신호 펩티드를 추가로 포함한다. 해당 분야에 공지된 임의의 신호 펩티드가 본원에 개시된 조성물 및 방법에서 사용될 수 있다. 일부 측면들에서 DR 베타 사슬 신호 펩티드는 DR 알파 신호 펩티드와 동일하다. 일부 측면들에서 DR 베타 사슬 신호 펩티드는 DR 알파 신호 펩티드와 상이하다.

[0159] 일부 측면에서, 신호 펩티드는 천연 신호 펩티드로부터 유래한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 자연 발생 DR 베타 사슬 신호 펩티드로부터 유래한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 자연 발생 DR 베타 사슬 신호 펩티드를 포함한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 자연 발생 DR 알파 사슬 신호 펩티드로부터 유래한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 자연 발생 DR 알파 사슬 신호 펩티드를 포함한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 피브로인 경쇄(FibL) 신호 펩티드로부터 유래한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 서열 번호: 9를 포함한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 합성이다.

[0160] **II.A.4.막횡단 도메인**

[0161] 일부 측면에서, DR 베타 사슬 및/또는 DR 알파 사슬은 막횡단 도메인을 추가로 포함한다. 막횡단 도메인은 임의의 길이 및 임의의 기원일 수 있다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 적어도 약 1 내지 적어도 약 50개 아미노산 길이이다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 막횡단 도메인으로부터 유래한다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 막횡단 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 HLA 막횡단 도메인으로부터 유래한다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 HLA 막횡단 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 DR 베타 사슬 막횡단 도메인으로부터 유래한다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 DR 베타 사슬 막횡단 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 DR 알파 사슬 막횡단 도메인으로부터 유래한다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 DR 알파 사슬 막횡단 도메인을 포함한다.

[0162] **II.A.5.류신 지퍼**

[0163] 일부 측면에서, DR 베타 사슬 및/또는 DR 알파 사슬은 하나 이상의 류신 지퍼(LZip) 서열을 추가로 포함한다.

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

[0164] **II.A.6.링커**

[0165] 일부 측면에서, 본 발명에 유용한 DR 베타 사슬 및/또는 DR 알파 사슬은 링커를 추가로 포함한다. 당업계에 공지된 임의의 링커가 본원에 개시된 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 특정 측면들에서, 링커는 Gly/Ser 링커를 포함한다. 일부 측면에서, 링커는 GlySer, Gly_2Ser, Gly_3Ser, 및 Gly_4Ser으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 링커는 DR 알파 사슬 또는 DR 베타 사슬의 세포외 도메인의 N-말단에 위치한다. 일부 측면에서, 링커는 DR 알파 사슬 또는 DR 베타 사슬의 세포외 도메인의 C-말단에 위치한다. 일부 측면에서, 링커는 DR 알파 사슬 또는 DR 베타 사슬의 세포외 도메인과 막횡단 도메인 사이에 위치한다. 일부 측면에서, 링커는 DR 알파 사슬 또는 DR 베타 사슬의 세포외 도메인과 하나 이상의 LZip 서열 사이에 위치한다. 일부 측면에서, 링커는 DR 알파 사슬 또는 DR 베타 사슬의 세포외 도메인과 신호 펩티드 사이에 위치한다.

[0166] 임의의 길이의 링커가 본원에 개시된 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 링커는 하나 이상의 아미노산 길이이다. 일부 측면에서, 링커는 적어도 약 1 내지 적어도 약 100, 적어도 약 1 내지 적어도 약 90, 적어도 약 1 내지 적어도 약 80, 적어도 약 1 내지 적어도 약 70, 적어도 약 1 내지 적어도 약 60, 적어도 약 1 내지 적어도 약 50, 적어도 약 1 내지 적어도 약 40, 적어도 약 1 내지 적어도 약 30, 적어도 약 1 내지 적어도 약 20, 적어도 약 1 내지 적어도 약 15, 적어도 약 1 내지 적어도 약 14, 적어도 약 1 내지 적어도 약 13, 적어도 약 1 내지 적어도 약 12, 적어도 약 1 내지 적어도 약 11, 적어도 약 1 내지 적어도 약 10, 적어도 약 1 내지 적어도 약 9, 적어도 약 1 내지 적어도 약 8, 적어도 약 1 내지 적어도 약 7, 적어도 약 1 내지 적어도 약 6, 적어도 약 1 내지 적어도 약 5, 적어도 약 1 내지 적어도 약 4, 적어도 약 1 내지 적어도 약 3개 아미노산 길이이다.

[0167] 일부 측면에서, 링커는 적어도 약 1, 적어도 약 2, 적어도 약 3, 적어도 약 4, 적어도 약 5, 적어도 약 6, 적어도 약 7, 적어도 약 8, 적어도 약 9, 적어도 약 10, 적어도 약 11, 적어도 약 12, 적어도 약 13, 적어도 약 14, 적어도 약 15, 적어도 약 20, 적어도 약 30, 적어도 약 40, 적어도 약 50, 적어도 약 60, 적어도 약 70, 적어도 약 80, 적어도 약 90, 적어도 약 100개 아미노산 길이이다. 특정 측면들에서, 링커는 약 3개 아미노산 길이이다. 특정 측면들에서, 링커는 약 4개 아미노산 길이이다. 특정 측면들에서, 링커는 약 5개 아미노산 길이이다.

[0168] **II.B.세포**

[0169] 본 발명의 특정 측면에서, 본 발명의 MHC 클래스 II 분자는 세포의 막에 연결되거나 막과 결합된다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 세포의 막에 연결되거나 막과 결합된다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자의 알파 사슬은 세포의 막에 연결되거나 막과 결합된다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자의 알파 사슬 및 베타 사슬은 세포의 막에 연결되거나 막과 결합된다.

[0170] 본 발명의 특정 측면은 본원에 개시된 MHC 클래스 II 분자를 포함하는 세포에 관한 것이다. 임의의 세포가 본원에 기재된 조성물에 사용될 수 있다. 특정 측면들에서 세포는 포유동물 세포이다. 일부 측면에서, 세포는 곤충 세포이다. 일부 측면에서, 세포는 건강한 세포, 예를 들어 건강한 섬유아세포로부터 유래된다. 일부 측면들에서 세포는 종양 세포로부터 유래된다. 본 발명에서 유용한 세포의 비제한적인 예는 K562 세포, T2 세포, HEK293 세포, HEK293T 세포, A375 세포, SK-MEL-28 세포, Me275 세포, COS 세포, 섬유아세포, 종양 세포, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 특정 측면들에서, 세포는 Hasan et al., *Adv. Genet. Eng. 4(3)*:130 (2015)에 개시된 임의의 세포이며, 이 문헌은 본원에 그 전문이 참고로 포함된다.

[0171] 특정 측면들에서, 세포는 전문 APC이다. 특정 측면들에서, 세포는 대식세포, B 세포, 수지상 세포, 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0172] 특정 측면들에서, 세포는 하나 이상의 MHC 클래스 II 대립유전자의 내인성 발현이 결여되어 있다. 일부 측면들에서 세포는 HLA-DR 대립유전자의 내인성 발현이 결여되어 있다. 일부 측면들에서 세포는 HLA-DR 알파 사슬 대립유전자의 내인성 발현이 결여되어 있다. 일부 측면들에서 세포는 HLA-DR 베타 사슬 대립유전자의 내인성 발현

이 결여되어 있다.

[0173] **II.C.가용성 MHC 클래스 II 분자**

[0174] 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 세포의 막과 결합되지 않는다, 예를 들어 MHC 클래스 II 분자는 가용성 형태이다. 본원에 사용된 가용성 MHC 클래스 II 분자는 세포막과 결합되지 않은 본원에 기재된 임의의 MHC 클래스 II 분자 또는 그의 일부를 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자 또는 이의 일부는 어떤 막에도 결합되지 않는다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자 또는 이의 일부는 불활성 입자에 결합된다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자 또는 이의 일부는 세포외 소포의 막에 결합된다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자는 인공 막 또는 인공 표면, 예를 들어 어레이 플레이트의 표면에 결합된다.

[0175] 당업계에 공지된 임의의 불활성 입자가 본 발명의 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 불활성 입자는 비드이다. 일부 측면에서, 비드는 유리 비드, 라텍스 비드, 금속 비드, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 측면에서, 불활성 입자는 나노 입자(NP)이다. 당업계에 공지된 임의의 NP가 본 발명의 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 특정 측면들에서, 나노입자는 페길화된 산화철, 키토산, 덱스트란, 젤라틴, 알기네이트, 리포솜, 전분, 분지형 중합체, 탄소계 담체, 폴리락트산, 폴리(시아노)아크릴레이트, 폴리에틸렌이민, 블록 공중합체, 폴리카프로락톤, SPIONS, USPIONS, Cd/Zn-셀레나이드 또는 실리카 나노입자로부터 선택된다. 특정 측면들에서, 나노입자는 페길화된 산화철 나노입자이다. 본원에 개시된 조성물 및 방법에 유용한 나노입자의 비제한적인 예는 De Jong and Borm, *Int. J. Nanomedicine 3(2)*:133-49 (2008) 및 Umeshappa et al., *Nat. Commun. 10(1)*:2150 (May 14, 2019)에 기재된 것들을 포함하며, 이들 문헌 각각은 본원에 그 전문이 참고로 포함된다.

[0176] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자는 전장 MHC 클래스 II 분자의 단편을 포함하고, 이 단편에서 알파 사슬의 막횡단 도메인 및/또는 베타 사슬의 막횡단 도메인의 하나 이상의 아미노산은 결실된다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자는 알파 사슬의 세포외 도메인 (*예를 들어,* 서열 번호: 6에 제시됨) 및/또는 베타 사슬의 세포외 도메인 (*예를 들어,* 서열 번호: 1 또는 3에 제시됨)을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 6에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DR 알파 사슬을 포함한다. 일부 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DR 알파 사슬을 포함한다.

[0177] 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 1에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DR 베타 사슬을 포함한다. 일부 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DR 베타 사슬을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 3에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DR 베타 사슬을 포함한다. 일부 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DR 베타 사슬을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 4에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DR 베타 사슬을 포함한다. 일부 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DR 베타 사슬을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 5에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DR 베타 사슬을 포함한다. 일부 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DR 베타 사슬을 포함한다.

[0178] **II.D.핵산 분자 및 벡터**

[0179] 본 발명의 특정 측면은 본원에 개시된 MHC 클래스 II 분자를 인코딩하는 핵산 분자에 관한 것이다. 일부 측면들에서 핵산 분자는 본원에 개시된 MHC 클래스 II 베타 사슬을 인코딩한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 베타 사슬을 인코딩하는 핵산 분자는 서열 번호: 2에 제시된 서열과 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0180] 일부 측면들에서 핵산 분자는 본원에 개시된 MHC 클래스 II 알파 사슬을 인코딩한다. 특정 측면들에서, MHC 클

래스 II 알파 사슬을 인코딩하는 핵산 분자는 서열 번호: 서열 번호: 7에 제시된 서열과 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0181] 일부 측면에서, 핵산 분자는 본원에 개시된 MHC 클래스 II 알파 사슬 및 본원에 개시된 MHC 클래스 II 베타 사슬 둘 모두를 인코딩한다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 알파 사슬을 인코딩하는 서열은 MHC 클래스 II 베타 사슬을 인코딩하는 서열과 동일한 프로모터의 제어 하에 있다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 알파 사슬을 인코딩하는 서열은 제1 프로모터의 제어하에 있으며, MHC 클래스 II 베타 사슬을 인코딩하는 서열은 제2 프로모터의 제어 하에 있다.

[0182] 일부 측면에서, 본 발명은 본원에 개시된 MHC 클래스 II 베타 사슬을 인코딩하는 제1 핵산 분자 및 본원에 개시된 MHC 클래스 II 알파 사슬을 인코딩하는 제2 핵산 분자에 관한 것이다.

[0183] 본 발명의 특정 측면은 본원에 개시된 핵산 분자를 포함하는 벡터 또는 벡터들의 세트에 관한 것이다. 일부 측면에서, 벡터는 바이러스 벡터이다. 일부 측면에서, 벡터는 바이러스 입자 또는 바이러스이다. 일부 측면에서, 벡터는 포유류 벡터이다. 일부 측면에서, 벡터는 박테리아 벡터이다.

[0184] 특정 측면들에서, 벡터는 레트로바이러스 벡터이다. 일부 측면에서, 벡터는 아데노바이러스 벡터, 렌티바이러스, 센다이 바이러스, 배큘로바이러스 벡터, 엡스타인 바 바이러스 벡터, 파포바바이러스 벡터, 백시니아 바이러스 벡터, 단순 포진 바이러스 벡터, 또는 아데노 관련 바이러스(AAV) 벡터이다. 특정 측면들에서, 벡터는 AAV 벡터이다. 일부 측면에서, 벡터는 렌티바이러스이다. 특정 측면에서, 벡터는 아데노바이러스 벡터이다. 일부 측면에서, 벡터는 센다이 바이러스이다. 일부 측면에서, 벡터는 하이브리드 벡터이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 하이브리드 벡터의 예는 Huang and Kamihira, *Biotechnol. Adv. 31(2)*:208-23 (2103)에서 찾을 수 있으며, 이는 본원에 그 전문이 참고로 포함된다.

[0185] **III.본 발명의 방법**

[0186] 본 발명의 특정 측면은 대상체의 질병 또는 병태를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 측면들에서, 본 발명은 필요로 하는 대상체에서 면역 반응을 향상시키는 방법에 관한 것이다.

[0187] **III.A.암 치료 방법**

[0188] 본 발명의 특정 측면은 필요로 하는 대상체에게 본원에 개시된 HLA 클래스 II 분자, 본원에 개시된 핵산 분자, 본원에 개시된 벡터, 또는 본원에 개시된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0189] 일부 측면에서, 암은 흑색종, 골암, 신장암, 전립선암, 유방암, 결장암, 폐암, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 췌장암, 피부암, 두경부암, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문 영역의 암, 위암, 고환암, 자궁암, 나팔관암, 자궁내막암, 자궁 경부의 암종, 질의 암종, 외음부의 암종, 호지킨병, 비호지킨 림프종(NHL), 원발성 종격동 거대 B 세포 림프종(PMBC), 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종(FL), 변형된 여포성 림프종, 비장 변연부 림프종(SMZL), 식도암, 소장암, 내분비 시스템의 암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신의 암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 만성 또는 급성 백혈병, 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병(ALL)(비 T 세포 ALL 포함), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 어린 시절의 고형 종양, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요관의 암, 신장 골반의 암종, 중추신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관 신생, 척추 축 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 표피양암, 편평 세포 암, T 세포 림프종, 석면에 의해 유발된 암을 포함한 환경적으로 유발된 암, 기타 B 세포 악성 종양, 및 상기 암의 조합으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 암은 흑색종이다.

[0190] 일부 측면에서, 암은 재발성이다. 일부 측면에서, 암은 난치성이다. 일부 측면에서, 암은 진행성이다. 일부 측면들에서, 암은 전이성이다.

[0191] 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 대상체에서 암을 치료한다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 암의 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시킨다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 암으로부터 유래된 종양의 크기 또는 수를 감소시킨다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 본원에 개시된 방법이 제공되지 않은 대상체에 비해 대상체의 전체 생존을 증가시킨다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 본원에 개시된 방법이 제공되지 않은 대상체에 비해 대상체의 무진행 생존을 증가시킨다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 대상체에서 부

분 반응을 유도한다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 대상체에서 완전 반응을 유도한다.

[0192] 본 발명의 특정 측면은 필요로 하는 대상체에게 본원에 개시된 HLA 클래스 II 분자, 본원에 개시된 핵산 분자, 본원에 개시된 벡터, 또는 본원에 개시된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본원에 개시된 조성물 및 방법을 사용하여 치료할 수 있는 감염의 비제한적 예는 바이러스(바이로이드 및 프리온 포함), 박테리아, 진균, 기생충, 또는 이들의 임의의 조합에 의한 감염을 포함한다. 일부 측면에서, 바이러스는 헤르페스바이러스, HIV, 파보바이러스(papvavirus), 홍역바이러스, 풍진바이러스, 인유두종바이러스(HPV), 인간 T-림프성 바이러스 1, 엡스타인-바 바이러스, A형 간염 바이러스, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, 인플루엔자 바이러스, 노로바이러스, 및 이들의 임의의 조합이다. 일부 측면에서, 박테리아는 연쇄상구균, 포도상구균, 및 대장균으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 박테리아 감염은 브루셀라증, 캄필로박터 감염, 고양이 할퀴병, 콜레라, 대장균, 임질, 클렙시엘라, 엔테로박터, 세라티아, 레지오넬라 감염, 수막구균 감염, 백일해, 역병, 슈도모나스 감염, 살모넬라 감염, 이질, 장티푸스, 야토병, 탄저병, 디프테리아, 장구균 감염, 홍반결석증, 리스테리아증, 협심증, 폐렴구균 감염, 포도구균 감염, 연쇄상 구균 감염, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 구체예들에서, 기생충 감염은 요충, 트리코모나스 증, 톡소플라스마증, 편모충증, 크립토스포리디움증, 말라리아, 구충, 회충, 촌충, 흡충, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 진균 감염은 칸디다, 말라세지아 푸르푸르, 피부사상균 (예: 에피더모피톤, 마이크로포룸 및 트리코피톤) 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0193] 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법들은 필요로 하는 대상체에게 본원에 개시된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 암 또는 감염을 치료하는 단계를 포함하고, 이때 상기 세포는 본원에 개시된 MHC 클래스 II 분자, 본원에 개시된 핵산 분자, 본원에 개시된 벡터, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0194] 일부 측면에서, 세포는 대상체로부터 얻는다. 일부 측면에서, 세포는 대상체 이외의 공여자로부터 얻는다.

[0195] **III.B.T 세포의 표적 집단을 풍부화시키는 방법**

[0196] 본 발명의 특정 측면은 인간 대상체로부터 수득된 T 세포들의 표적 집단을 풍부화(enriching)시키는 방법에 관한 것이다. 일부 측면에서, 이 방법은 T 세포를 본원에 개시된 HLA 클래스 II 분자와 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 측면에서, 이 방법은 T 세포를 본원에 개시된 세포, 예를 들어 APC와 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 측면에서, 이러한 접촉단계 후, T 세포들의 농후화된 집단은 접촉단계 전 HLA 클래스 II 분자에 결합할 수 있는 T 세포의 수에 비해 HLA 클래스 II 분자에 결합할 수 있는 더 많은 수의 T 세포를 포함한다.

[0197] 본 발명의 일부 측면은 질병 세포, 예를 들어, 종양 세포를 표적화할 수 있는 T 세포를 선택하는 방법에 관한 것이다. 일부 측면에서, 이러한 방법은 단리된 T 세포들의 집단을 본원에 개시된 MHC 클래스 II 분자 및 폴리펩티드, *예를 들어,* 질병 세포에 의해 발현된 항원, *예를 들어,* 종양-발현된 폴리펩티드의 단편, *예를 들어,* 에피토프를 포함하는 복합체와 시험관내 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 측면에서, T 세포는 인간 대상체로부터 얻는다.

[0198] 인간 대상체로부터 수득된 T 세포는 본원에 개시된 임의의 T 세포일 수 있다. 일부 측면에서, 인간 대상체로부터 얻은 T 세포는 종양 침윤 림프구(TIL)이다.

[0199] 일부 측면에서, 상기 방법은 풍부화된 T 세포들을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 대상체는 T 세포를 수용하기에 앞서, 본원에 기재된 바와 같이 사전컨디셔닝된다.

[0200] 본원에 기재된 모든 다양한 측면, 측면들 및 옵션은 임의의 모든 변형으로 조합될 수 있다.

[0201] 본원에 언급된 모든 간행물 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물 또는 특허 출원이 구체적으로 및 개별적으로 참조로 포함되도록 지시된 것과 동일한 정도로 본원에 참조 문헌으로 인용된다.

[0202] 본 발명을 일반적으로 설명했지만, 본원에 제공된 실시예를 참조하면 보다 자세하게 이해할 수 있다. 이러한 예는 단지 예시를 위한 것이며 제한하려는 의도가 아니다.

[0203] 실시예

[0204] ***실시예 1 - 방법***

[0205] ***세포***

[0206] 밀도 구배 원심분리(Ficoll-Paque PLUS, GE Healthcare Life Sciences, Marlborough, MA)를 통해 말초 단핵 세

포를 얻었다. K562 세포주는 HLA 클래스 I/II 발현에 결함이 있는 적혈구백혈병 세포주이다. 단일 HLA 대립유전자로서 다양한 HLA 클래스 II 유전자를 CD80 및 CD83과 함께 개별적으로 발현하는 K562 기반 인공 APC(aAPC)는 이전에 보고된 바 있다 (Butler et al., *PIoS One 7*, e30229 (2012). HEK293T 세포를 10% FBS와 50 μg/ml 겐타마이신 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)이 보충된 DMEM에서 성장시켰다. K562 세포는 10% FBS 및 50 μg/ml 겐타마이신이 보충된 RPMI 1640에서 배양되었다.

[0207] ***펩티드***

[0208] 합성 펩티드를 Genscript (Piscataway, NJ)로부터 구입하여 DMSO에 50 μg/ml로 용해시켰다.

[0209] ***항체***

[0210] 유세포 분석을 위해 다음 항체를 사용했다: PE-접합된 항-클래스 II (9-49 (I3)), APC-Cy7-접합된 항-CD4 (RPA-T4, Biolegend, San Diego, CA)[44], PE-접합된 항-His 태그 (AD1.1.10, Abcam, Cambridge, MA), 및 FITC-접합된 항-Vβ22 (IMMU 546, Beckman Coulter, Brea, CA). 사멸된 세포는 LIVE/DEAD Fixable Near-IR 사멸 세포 염색 키트 465(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)로 구별되었다. 염색된 세포를 Canto II 또는 LSRFortessa X-20(BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ)으로 분석했다. FACS Aria II(BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ)를 사용하여 세포 분류를 수행했다. FlowJo 소프트웨어(Tree Star, Ashland, OR)를 사용하여 데이터 분석을 수행했다.

[0211] ***일차 T 세포들로의 TCR 형질도입***

[0212] $CD4^+$ T 세포들은 $CD4^+$ T 세포 단리 키트 (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany)를 사용하여 정제되었다. 정제된 T 세포들을 20:1의 E:T 비율에서 200Gy로 조사된 aAPC/mOKT3로 자극되었다. 다음 날부터 활성화된 T 세포들은 3일 연속 32° C에서 1,000 × g으로 1시간 동안 원심분리를 통해 복제된 TCR 유전자들로 또는 Retronectin-코팅된 플레이트 (Takara Bio, Shiga, Japan)를 사용하여 레트로바이러스 형질도입되었다. 다음날, 100 IU/ml IL-2 및 10 ng/ml IL-15를 TCR-형질도입된 T 세포에 첨가하였다. 배양 배지는 2-3일마다 보충되었다.

[0213] ***가용성 CD4로 염색***

[0214] 가용성 CD4(sCD4) 유전자는 GS 링커를 통해 인간 CD4 세포외 도메인과 6xHis 태그를 융합하여 생성되었다. HEK293T 세포를 sCD4 유전자로 레트로바이러스 형질도입하고, sCD4 단량체를 함유하는 배양 상청액을 수확하였다. sCD4를 PE-표지된 항-6xHis 태그 mAb(AD1.1.10, Abcam, Cambridge, MA)와 이량체화하여 사용했다. HLA 클래스 II-발현 K562 세포를 실온에서 30분 동안 염소 혈청의 존재 하에 이량체화된 sCD4로 염색하였다. 다양한 클래스 II 유전자를 개별적으로 발현하는 K562 유래 세포에서의 표면 HLA 클래스 II 발현은 도 4A-4II에 나타낸 바와 같다.

[0215] ***HLA 클래스 II 단량체 및 이량체의 생성***

[0216] 야생형 클래스 II α 유전자의 세포외 도메인은 GGGS 링커를 통해 산성 류신 지퍼와 융합된 다음 GS 링커를 통해 6xHis 태그와 융합되었다 (서열 번호: 8 참조). 돌연변이를 갖는 클래스 II β 유전자의 엑토도메인 (서열 번호: 3 참조)은 GGGS 링커 (서열 번호: 4 참조)를 통해 염기성 류신 지퍼와 유사하게 연결되었다. HEK293T 세포를 293GPG 세포 기반 레트로바이러스 시스템을 사용하여 α 및 β 유전자로 형질감염시키고 10% FBS 및 50 μg/ml 겐타마이신이 보충된 DMEM에서 배양하였다. DR1 이량체 염색을 위해, 가용성 $DR1^{L114W/V143M+2reps}$, $DR7^{L114W/V143M+2reps}$ 및 $DR11^{L114W/V143M+2reps}$ (L114W/V143M에 더하여 S118H/T157I 대체(2reps)를 보유함) 단백질을 안정하게 분비하는 HEK293T 세포들을 컨플루언트까지 성장시키고, 48시간 후에 배지를 수확하였다. 이어서, 가용성 HLA 클래스 II-함유 상청액을 시험관내 펩티드 교환을 위해 37℃에서 20-24시간 동안 100 μg/ml의 관심 펩티드와 혼합하였다. 펩티드 교환을 하지 않은 단량체를 대조군으로 사용하였다. 단량체의 농도는 니켈 코팅된 플레이트(XPressBio, Frederick, MD) 및 항-His 태그 비오틴화된 mAb(AD1.1.10, R&D Systems, Minneapolis, MN)를 사용하여 특정 ELISA에 의해 측정되었다. 가용성 HLA 클래스 II 단량체는 염색을 위해 4° C에서 1.5시간 동안 2:1 몰비로 PE-접합된 항-His mAb(AD1.1.10, Abcam, Cambridge, MA)를 사용하여 이량체화되었다.

[0217] ***HLA 클래스 II 이량체 염색***

[0218] 외인성 TCR 유전자로 형질도입된 일차 T 세포들을 37° C[46]에서 30분 동안 50 nM 다사티닙 (LC Laboratories,

Woburn, MA)으로 전처치하고 실온에서 4-5시간 동안 5-15 μg/ml 클래스 II 이량체로 염색했다. 세척 후, 세포 표면 분자는 APC-Cy7-접합된 항-CD4 mAb 및 PE-접합된 항-Vβ22 mAb로 대조염색되었다.

[0219] ***단백질 모델링***

[0220] HLA-DR1 및 인간 CD4 복합 모델 구조는 4차 구조 예측을 위한 Swiss-Model 워크스페이스를 사용하여 PDB ID 3S5L 및 3T0E의 구조를 기반으로 예측되었다.

[0221] ***통계적 분석***

[0222] GraphPad Prism 6.0 소프트웨어(GraphPad Software, San Diego, CA)를 사용하여 통계 분석을 수행했다. 비대응 양측 스튜던트 t-검정을 두 표본 비교에 사용하였다. 표본 크기를 미리 결정하는 통계적 방법을 사용하지 않았다. 연구자들은 실험 또는 결과 평가 동안 배정에 대해 눈가림되지 않았다. 실험들은 무작위 배정되지 않았다.

[0223] ***생물층 간섭계 및 정상 상태 분석***

[0224] 인간 CD4의 세포외 도메인 (NP_000607.1의 잔기 26-440)에 이어 GS 링커 및 10x 히스티딘(His) 태그가 인간 세포주 A375에서 안정적으로 발현되었다 (서열 번호: 11-12). TALON 금속 친화성 수지(Takara Bio, Shiga, Japan)를 사용하여 상층액으로부터 재조합 10x His 태그 CD4 단백질이 정제되었다. 용출된 단백질은 10kDa MWCO가 있는 Amicon Ultra-15 스핀 컬럼(MilliporeSigma, Burlington, MA)을 사용하여 농축되었다. 완충액은 10 kDa MWCO MINI 투석기(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)를 사용하여 HBS-EP(GE Healthcare Life Sciences, Marlborough, MA)로 교환되었다. 재조합 CD4 단백질의 순도는 SDS-PAGE에 의해 확인된 바와 같이 일관되게 >90%였다.

[0225] 재조합 DR1 단백질은 DRA1*01:01의 세포외 도메인과 야생형 DRB1*01:01 또는 L114W/V143M+2reps 돌연변이체를 포함하였다. DRA1*01:01은 산성 류신 지퍼, GS 링커 및 10x 히스티딘 태그가 이어지는 반면, 야생형 및 돌연변이 DRB1은 염기성 류신 지퍼, GS 링커 및 비오틴화 서열(GLNDIFEAQKIEWHE; 서열 번호: 13)이 이어진다. DRA 및 DRB 유전자는 모두 A375-BirA 세포에서 안정적으로 발현되었으며, 5' 말단에 리더 서열을 인코딩하는 코돈 최적화 BirA 유전자와 3' 말단에 ER 보유 KDEL 모티프가 형질도입되었다. TALON 금속 친화성 수지(Takara Bio, Shiga, Japan)를 사용하여 상층액으로부터 재조합 DR1 단백질이 정제되었다. 용출된 단백질은 10kDa MWCO와 함께 Vivaspin 500 스핀 컬럼(GE Healthcare Life Sciences, Marlborough, MA)을 사용하여 농축되었고 PBS에서 작업 부피로 재구성되었다.

[0226] 야생형 DR1 및 $DR1^{L114W/V143M+2reps}$에 대한 CD4의 결합은 Octet Red 시스템 (ForteBio, Fremont, CA)에 의해 측정되었다. 실험은 96웰 OptiPlate (Perkin Elmer, Waltham, MA)를 사용하여 25° C에서 200μl 샘플 부피 및 1,000rpm에서의 일정한 진탕으로 수행되었다. 비오틴화된 재조합DR1을 포화될 때까지 스트렙타비딘-코팅된 바이오센서(ForteBio, Fremont, CA)에 로드한 다음 HBS-EP 완충액에서 기준선 측정을 수행했다. 로딩된 센서를 적정된 농도의 재조합 CD4(0.8125 내지 26μM)와 함께 400초 동안 인큐베이션함으로써 결합을 측정한 다음, HBS-EP 완충액 단독에서 300초 해리시켰다. 정상 상태 분석은 GraphPad Prism 7.0의 1부위 특이적 결합 모델을 사용하여 핏팅되었다.

[0227] 표 3 가용성 10x His-태그된 CD4 핵산 서열

피브로인 L 신호 펩티드; *CD4*; Gly/Ser 링커 및 His 태그 서열 (10X))(서열 번호: 11) ATGATGCGGCCCATCGTGCTGGTGCTGCTGTTTGCCACATCTGCCCTGGCC*AAGAAAGTGGTGCTGGG* *CAAAAAAGGGGATACAGTGGAACTGACCTGTACAGCTTCCCAGAAGAAGAGCATACAATTCCACTGGA* *AAAACTCCAACCAGATAAAGATTCTGGGAAATCAGGGCTCCTTCTTAACTAAAGGTCCATCCAAGCTG* *AATGATCGCGCTGACTCAAGAAGAAGCCTTTGGGACCAAGGAAACTTTCCCCTGATCATCAAGAATCT* *TAAGATAGAAGACTCAGATACTTACATCTGTGAAGTGGAGGACCAGAAGGAGGAGGTGCAATTGCTAG* *TGTTCGGATTGACTGCCAACTCTGACACCCACCTGCTTCAGGGGCAGAGCCTGACCCTGACCTTGGAG* *AGCCCCCCTGGTAGTAGCCCCTCAGTGCAATGTAGGAGTCCAAGGGGTAAAAACATACAGGGGGGGAA* *GACCCTCTCCGTGTCTCAGCTGGAGCTCCAGGATAGTGGCACCTGGACATGCACTGTCTTGCAGAACC* *AGAAGAAGGTGGAGTTCAAAATAGACATCGTGGTGCTAGCTTTCCAGAAGGCCTCCAGCATAGTCTAT* *AAGAAAGAGGGGGAACAGGTGGAGTTCTCCTTCCCACTCGCCTTTACAGTTGAAAAGCTGACGGGCAG* *TGGCGAGCTGTGGTGGCAGGCGGAGAGGGCTTCCTCCTCCAAGTCTTGGATCACCTTTGACCTGAAGA* *ACAAGGAAGTGTCTGTAAAACGGGTTACCCAGGACCCTAAGCTCCAGATGGGCAAGAAGCTCCCGCTC* *CACCTCACCCTGCCCCAGGCCTTGCCTCAGTATGCTGGCTCTGGAAACCTCACCCTGGCCCTTGAAGC* *GAAAACAGGAAAGTTGCATCAGGAAGTGAACCTGGTGGTGATGAGAGCCACTCAGCTCCAGAAAAATT* *TGACCTGTGAGGTGTGGGGACCCACCTCCCCTAAGCTGATGCTGAGCTTGAAACTGGAGAACAAGGAG* *GCAAAGGTCTCGAAGCGGGAGAAGGCGGTGTGGGTGCTGAACCCTGAGGCGGGGATGTGGCAGTGTCT* *GCTGAGTGACTCGGGACAGGTCCTGCTGGAATCCAACATCAAGGTTCTGCCCACATGGGGCAGCCACC* *ACCACCATCACCATCATCATCACCATTGA*
피브로인 L 신호 펩티드; *CD4*; Gly/Ser 링커 및 His 태그 서열 (10X))(서열 번호: 12) *MMRPIVLVLLFATSALAKKVVLGKKGDTVELTCTASQKKSIQFHWKNSNQIKILGNQGSFLTKGPSKL* *NDRADSRRSLWDQGNFPLIIKNLKIEDSDTYICEVEDQKEEVQLLVFGLTANSDTHLLQGQSLTLTLE* *SPPGSSPSVQCRSPRGKNIQGGKTLSVSQLELQDSGTWTCTVLQNQKKVEFKIDIVVLAFQKASSIVY* *KKEGEQVEFSFPLAFTVEKLTGSGELWWQAERASSSKSWITFDLKNKEVSVKRVTQDPKLQMGKKLPL* *HLTLPQALPQYAGSGNLTLALEAKTGKLHQEVNLVVMRATQLQKNLTCEVWGPTSPKLMLSLKLENKE* *AKVSKREKAVWVLNPEAGMWQCLLSDSGQVLLESNIKVLPTWGSHHHHHHHHHH*

[0228]

[0229] ***실시예 2 - 향상된 CD4 결합능을 가지는 DR 분자***

[0230] L114W/V143M 돌연변이를 도입하여 친화도가 향상된 DR 분자를 생성하고, 이러한 치환이 DR1 대립유전자(DRA1*01:01-DRB1*01:01)와 같은 HLA-DR 분자의 CD4에 대한 결합을 개선할 수 있는지 여부를 결정했다. DRB1*01:01은 114 및 143 외에도 위치 118, 139, 146, 157, 163 및 164에서 6개의 다른 아미노산을 인코딩한다 (도 1A). $DR1^{L114W/V143M+6reps}$는 $DR1^{L114W/V143M}$ 및 야생형 DR1에 비해 향상된 CD4 결합을 보여주었다 (도 1B 및 1C). 단일 아미노산 역전이 S118H 또는 T157I에서는 있지만 4개의 다른 위치에서는 없는 $DR1^{L114W/V143M+6reps}$-유래 돌연변이의 라이브러리는 감소된 CD4 결합 능력을 보여주었으며, 이는 S118H 및 T157I 돌연변이가 모두 중요함을 시사한다 (도 1D).

[0231] 실제로, β 사슬에 L114W/V143M+S118H/T157I 대체 (2rep)를 보유하는 $DR1^{L114W/V143M+2reps}$의 CD4 결합 능력은 $DR1^{L114W/V143M+6reps}$와 유사했다 (도 1E). 이러한 결과는 S118H 및 T157I에서 2개의 추가 대체가 DR1과 CD4의 결합 개선에 있어서 L114W/V143M 돌연변이의 기능에 중추적임을 시사한다.

[0232] DRB1*03:01, 04:01, 07:01, 10:01, 11:01 및 13:01과 같은 DRβ 사슬은 위치 114 및 143 외에도 118, 139, 146, 157, 163 및 164에서 상이한 아미노산들을 인코딩한다 (도 1F). 흥미롭게도, $DR1^{L114W/V143M+2reps}$와 $DR1^{L114W/V143M+6reps}$ 돌연변이 사이의 CD4 결합 활성을 비교하면, DR1과 달리, DR3, DR4, DR7, DR10, DR11, 및 DR13에 있어서 L114W/V143M+2reps 돌연변이가 L114W/V143M+6reps 돌연변이에 비해 개선된 CD4 결합을 가능하게 하였음을 보여주었다 (도 1G-1L).

[0233] 생물층 간섭계 (BLI) 결합 분석을 사용하여, CD4에 대한 야생형 DR1 및 $DR1^{L114W/V143M+2reps}$의 친화도를 측정했다. 야생형 DR1과 CD4 사이에는 결합이 검출되지 않았지만(도 1M), $DR1^{L114W/V143M+2reps}$는 14 μM ± 2.3의 KD로 CD4에 결합되었다 (도 1N-1O).

[0234] ***실시예 3 - 친화도 성숙 DR 이량체들은 동족 TCR들을 특이적으로 그리고 강력하게 염색하였다***

[0235] 실시예 2에 기재된 돌연변이를 보유하는 친화도 성숙 DR 이량체의 능력을 항원-특이적 $CD4^+$ T 세포를 식별하는 능력에 대해 평가하였다. $DR1^{L114W/V143M+2reps}$, $DR7^{L114W/V143M+2reps}$, 및 $DR11^{L114W/V143M+2reps}$ 이량체들은 각각 DR1-제한된

TCRs HA1.7 및 SB95, DR7-제한된 TCR SD334, 및 DR11-제한된 TCR F24를 특이적으로 염색하였다 (도 2A-2C). F24-형질도입된 $CD4^+$ T 세포들을 항-Vβ22 mAb로, 각각의 $DR11^{L114W/V143M+2reps}$ 이량체와 함께 공동 염색하면, 거의 모든 TCR-형질도입된 $CD4^+$ T 세포들이 각각의 $DR11^{L114W/V143M+2reps}$ 이량체로 성공적으로 염색되었음을 확인했다 (도 2D).

[0236] CD4 및 $DR1^{L114W/V143M+2reps}$로 구성된 복합체의 구조 모델 또한 L114W/V143M 대체의 잠재적인 소수성 효과를 보여주었다 (도 3A-3B). 또한, α-사슬의 P96과 β-사슬의 S118H 사이에서 소수성 적층이 관찰되었으며 (도 3C), T157I 대체는 V119, F112, I127, V129, L147 및 T157을 둘러싸는 β-쉬트에 위치하는 것으로 밝혀졌다 (도 3D). α- 및/또는 β-사슬의 추가 돌연변이가 클래스 II와 CD4 사이의 결합을 더욱 향상시킬 수 있다. 그러나, 과도한 CD4 결합 능력을 갖는 가용성 클래스 II 분자의 사용은 $CD4^+$ T 세포의 비특이적 염색을 유발하여 유해한 영향을 줄 수 있다.

[0237] 친화도-성숙 클래스 II 분자를 식별하기 위해, 본 발명의 실시예들은 α 사슬 보다 CD4와 더 직접적인 상호작용을 하기 때문에 β-사슬에서는 다중 돌연변이를 상세히 설명하지만 α-사슬에서는 그렇지 않다. α- 및/또는 β-사슬의 추가 돌연변이가 클래스 II와 CD4 사이의 결합을 더욱 향상시킬 수 있다. 그러나, 과도한 CD4 결합 능력을 갖는 가용성 클래스 II 분자의 사용은 $CD4^+$ T 세포의 비특이적 염색을 유발하여 유해한 영향을 줄 수 있다.

[0238] 결론적으로, $CD4^+$ T 세포는 자가면역 질환의 발병 및 병원성 감염 및 암에 대한 보호에 중요한 역할을 한다. 본원에 설명된 새로운 HLA 클래스 II 다량체 기술은 HLA-DR 대립유전자들 전반에 걸친 HLA 클래스 II-제한된 $CD4^+$ T 세포 반응의 연구를 더 촉진시킬 수 있다.

[0239] ***실시예 4***

[0240] 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 (Flu-HA) 펩티드에 특이적인 $DR1^{L114W/V143M+2reps}$ 이량체들을 이용한 기억 $CD4^+$ T 세포들의 *생체외* 염색을 *시험관내* 자극없이 수행하였다. $CD4^+$ T 세포들의 작은 부분집합은 $Flu\text{-}HA_{117\text{-}136}$- 및 $Flu\text{-}HA_{306\text{-}318}$에서 $DR1^{L114W/V143M+2reps}$ 이량체로 양성으로 염색되었다 (도 5A-5L). 야생형 DR1, $DR1^{L114W/V143M}$ 및 $DR1^{L114W/V143M+6reps}$ 이량체 및 $DR1^{L114W/V143M+2reps}$ 이량체를 제조하고 이들의 TCR-형질도입된 $CD4^+$ T 세포 염색을 비교하였다. 야생형 DR1 및 $DR1^{L114W/V143M}$ 이량체 모두 $CD4^+$ T 세포들 상에서 동족 TCR (HA1.7)을 거의 검출하지 못한 반면, $DR1^{L114W/V143M+2reps}$ 및 $DR1^{L114W/V143M+6reps}$ 이량체는 유사한 강력한 염색을 보여주었다. 중요하게는, $DR1^{L114W/V143M+2reps}$ 이량체는 HA1.7-형질도입된 $CD4^+$ T 세포들을 야생형 DR1 텍스트라머 보다 더욱 강력하게 그리고 더 우수하게 별도로 염색하였다 (도 6A-6X). $DR1^{L114W/V143M+2reps}$ 이량체 염색을 검증하기 위해, 펩티드-특이적 방식으로 시험관내 확장된 이량체$^+$ $CD4^+$ T 세포들로부터 $HSD17B12_{225\text{-}244}$ 및 $LY6K_{99\text{-}118}$에 특이적인 DR1-제한된 TCR 유전자들을 클로닝하였다. 일차 $CD4^+$ T 세포들에서 클론형으로 재구성될 때, 2가지 TCR들 (표 4)이 동족 $DR1^{L114W/V143M+2reps}$ 이량체에 의해 성공적으로 염색되었고 DR1-제한된 항원-특이적 방식으로 기능하였다 (도 7A-7O).

[0241] 표 4: TCR 서열

번호	펩티드	TRAV	TRAJ	TCRα CDR3	TRBV	TRBJ	TCRβ CDR3
07	$HSD17B12_{225\text{-}244}$	5*01	4*01	CADLSGGYNKLIF (서열 번호:22)	11*01	2-3*01	CASSPTLGTDTQYF (서열 번호:23)
08	$LY6K_{99\text{-}118}$	38-2/DV8*01	52*01	CAYRSFLNAG GTSYGKLTF (서열 번호:24)	20-1*01	1-6*01	CAASRESKWS SYNSPLHF (서열 번호:21)

[0242]

[0243] 방법

[0244] 세포

[0245] 밀도 구배 원심분리를 통해 말초 단핵 세포를 얻었다. 단일 HLA 대립유전자로서 다양한 HLA 클래스 II 유전자를 CD80 및 CD83과 함께 개별적으로 발현하는 K562 기반 인공 항원 제시 세포 (aAPC)는 이전에 보고된 바 있다 (Butler M.O. et al., *PloS One 7*, e30229 (2012) 참조). Jurkat 76 세포주는 내인성 TCR, CD4 및 CD8 발현이 결여된 T 세포 백혈병 세포주이다 (Heemskerk, M.H. et al., *Blood* 102, 3530-3540 (2003) 참조). Jurkat 76/CD4 세포는 인간 CD4 유전자를 레트로바이러스로 형질도입함으로써 생성되었다. A375 세포는 흑색종 세포주이다. HEK293T 세포와 A375 세포를 10% FBS와 50 μg/ml 겐타마이신이 보충된 DMEM에서 성장시켰다. Jurkat 76 세포주는 10% FBS 및 50 μg/ml 겐타마이신이 보충된 RPMI 1640에서 배양되었다.

[0246] 펩티드

[0247] 합성 펩티드를 DMSO에 50 mg/ml로 용해시켰다.

[0248] 유전자

[0249] 새로운 TCR 유전자들을 cDNA 말단 (RACE) PCR의 5'-고속 증폭에 의해 클로닝하고 기존에 설명되었던 바와 같이 시퀀싱하였다 (Nakatsugawa, M. et al., *Sci Rep* 6, 23821 (2016); Nakatsugawa, M. et al., *J Immunol* 194, 3487-3500 (2015); Ochi, T. et al., *Cancer Immunol Res* 3, 1070-1081 (2015)). 모든 유전자를 pMX 레트로바이러스 벡터에 클로닝하고 293GPG 및 PG13 세포 기반 레트로바이러스 시스템을 사용하여 세포주에 형질도입했다 (Hirano, N. et al., *Blood* **107**, 1528-1536 (2006); Butler, M.O. et al., *Clin Cancer Res* **13**, 1857-1867 (2007); Hirano, N. et al., *Clin Cancer Res* **12**, 2967-2975 (2006)).

[0250] 항체

[0251] 유세포 분석을 위해 다음 항체를 사용했다: APC-Cy7-접합된 항-CD4 (RPA-T4, Wooldridge, L. et al., *Eur J Immunol* **36**, 1847-1855 (2006) 참조) 및 PE-접합된 항-His 태그 (AD1.1.10, ABCAM, Cambridge, MA). 사멸된 세포는 LIVE/DEAD Fixable Aqua 사멸 세포 염색 키트로 구별되었다. 염색된 세포들을 FACSCanto II 또는 LSRFortessa X-20으로 분석했다. FACSAria II를 사용하여 세포 분류를 수행하였다. FlowJo 소프트웨어 (버전 9.9.6)를 사용하여 데이터 분석을 수행하였다.

[0252] HLA 클래스 II 단량체 및 이량체 HEK293T 세포들의 생성은 293GPG 세포 기반 레트로바이러스 시스템을 사용하여 α 및 β 유전자로 형질감염시키고 (Hirano, N. et al., *Blood* ***107***, 1528-1536 (2006); Butler, M.O. et al., *Clin Cancer Res* **13**, 1857-1867 (2007); Hirano, N. et al., *Blood* **108**, 2662-2668 (2006) 참조) 10% FBS 및 50 μg/ml 겐타마이신이 보충된 DMEM에서 배양하였다. 48시간 후, 컨디셔닝된 배지를 수확하였다. 이어서, 가용성 HLA 클래스 II-함유 상청액을 시험관내 펩티드 교환을 위해 37℃에서 20-24시간 동안 100 μg/ml의 관심 펩티드와 혼합하였다. 단량체의 농도는 니켈 코팅된 플레이트 및 항-His 태그 비오틴화된 mAb를 사용하여 특정 ELISA에 의해 측정되었다. 가용성 HLA 클래스 II 단량체는 염색을 위해 4° C에서 1.5시간 동안 2:1 몰비로 PE-접합된 항-His mAb (AD1.1.10)를 사용하여 이량체화되었다.

[0253] DR1-제한된 항원-특이적 $CD4^+$ T 세포들의 자극

[0254] $CD4^+$ T 세포들을 정제한 다음, 10 μg/ml의 DR1-제한된 펩티드로 펄스된 DR1-발현 aAPC로 자극되었고 20:1의 E:T 비율로 200 Gy를 조사하였다. 48시간 후, 10 IU/ml IL-2 및 10 ng/ml IL-15를 $CD4^+$ T 세포에 첨가하였다. IL-2(10 IU/ml) 및 IL-15(10 ng/ml)가 보충된 배양 배지를 2-3일마다 보충하였다. 2주 후, T 세포를 $DR1^{L114W/V143M+2reps}$ 이량체 염색하였다.

[0255] HLA 클래스 II 이량체 및 덱스트라머 염색

[0256] 다량체 염색 분석에서 DR1 덱스트라머를 비교하였다. 항원-특이적 TCR 유전자로 형질도입된 일차 $CD4^+$ T 세포를 37° C에서 30분 동안 50 nM 다사티닙으로 전처치하고 실온에서 4-5시간 동안 5-15 μg/ml 클래스 II 이량체로 염색했다. 세척 후, 세포 표면 분자는 APC-Cy7-접합된 항-CD4 mAb로 대조염색되었다.

[0257] 흑색종 환자의 PBMC로 자극되지 않은 $CD4^+$ T 세포의 이량체 염색

[0258] 백만 개의 $CD4^+$ T 세포를 정제하고 37° C에서 30분 동안 50nM 다사티닙으로 전처치하였다. 세포를 실온에서 4-5시간 동안 5-15 μg/ml 클래스 II 이량체로 염색했다. 세척 후, 세포 표면 분자는 APC-Cy7-접합된 항-CD4 mAb로

대조염색되었다. 유세포 분석으로 이량체$^{+}$ 세포의 절대 수를 결정하였다.

[0259] ELISPOT 분석

[0260] 사이토카인 ELISPOT 분석은 이전에 보고된 바와 같이 수행되었다 (예를 들어, Yamashita, Y. et al., *Nat Commun 8*, 15244 (2017); 및 Anczurowski, M. et al., *Sci Rep 8*, 4804 (2018) 참조).

도면

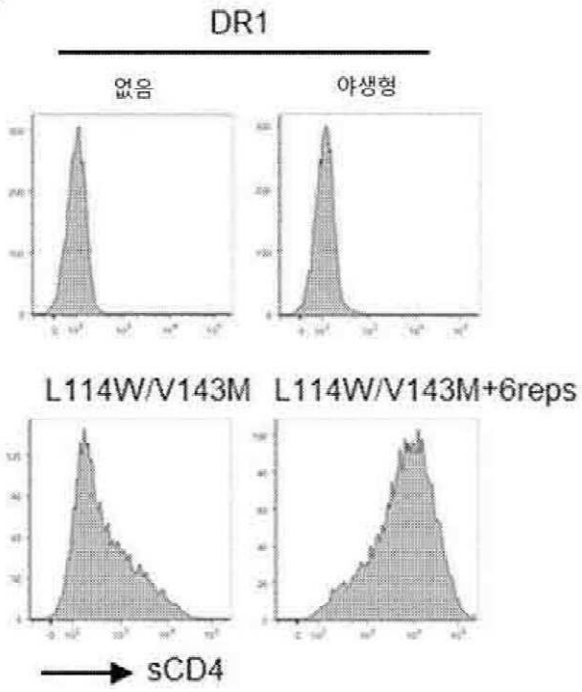
도면1ab

도. 1A

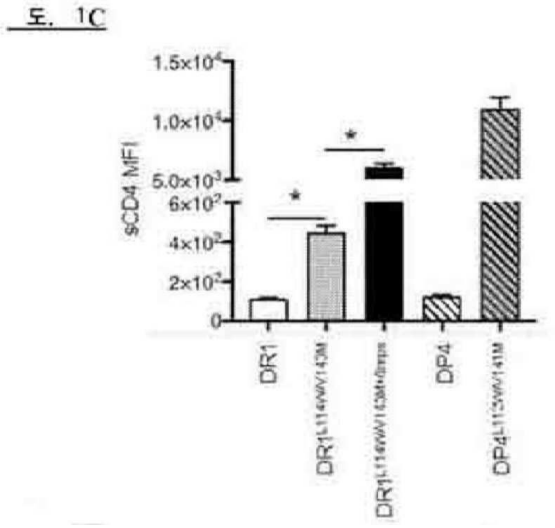
	112	116	137	141
DPB1*04:01	L	H	T	V
	114	118	139	143
DRB1*01:01	L	S	K	V
DRB1*01:01[L114W/V143M+6reps]	W	H	I	M

	144	155	161	162
DPB1*04:01	N	I	M	T
	146	157	163	164
DRB1*01:01	G	T	T	V
DRB1*01:01[L114W/V143M+6reps]	N	I	M	T

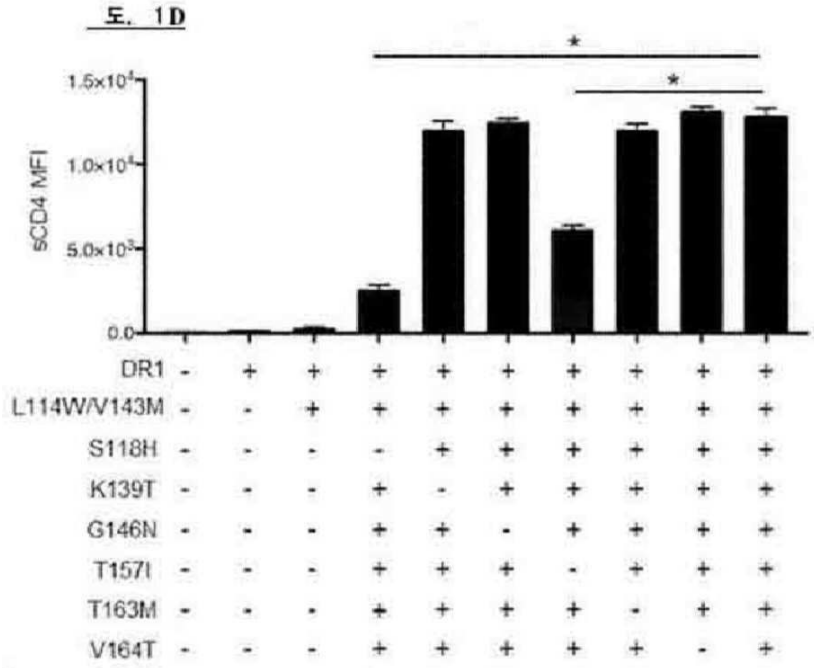
도. 1B



도면1c

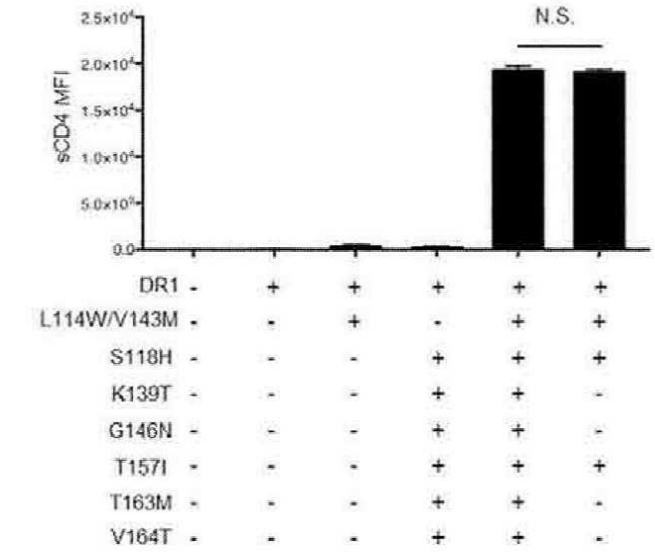

도. 1C
sCD4 MFI
1.5x10⁴
1.0x10⁴
5.0x10³
6x10²
4x10²
2x10²
0
*
*
DR1
DR1L114W/V143M
DR1L114W/V143M+6mps
DP4
DP4L115W/V141M

도면1d


도. 1D
sCD4 MFI
1.5x10⁴
1.0x10⁴
5.0x10³
0.0
*
*
DR1 - + + + + + + + + +
L114W/V143M - - + + + + + + + +
S118H - - - - + + + + + +
K139T - - - + - + + + + +
G146N - - - + + - + + + +
T157I - - - + + + - + + +
T163M - - - + + + + - + +
V164T - - - + + + + + - +

도면1ef

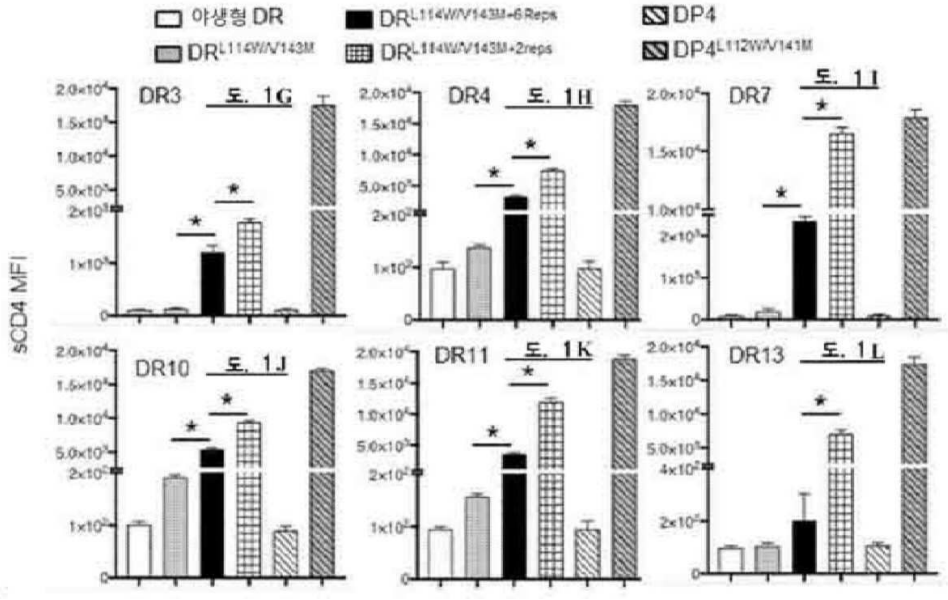
도. 1E



도. 1F

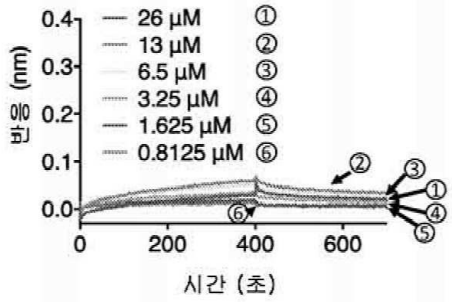
	112	116	137	141	144	155	161	162
DPB1*04:01	L	H	T	V	N	I	M	T
	114	118	139	143	146	157	163	164
DRB1*01:01	L	S	K	V	G	T	T	V
DRB1*03:01	L	S	K	V	G	T	T	V
DRB1*04:01	L	S	K	V	G	T	T	V
DRB1*07:01	L	S	K	V	G	T	T	V
DRB1*10:01	L	S	K	V	G	T	T	V
DRB1*11:01	L	S	K	V	G	T	T	V
DRB1*13:01	L	S	K	V	G	T	T	V
DRB1$^{L114W/V143M+6reps}$	W	H	T	M	N	I	M	T
DRB1$^{L114W/V143M+2reps}$	W	H	K	M	G	I	T	V

도면1gl

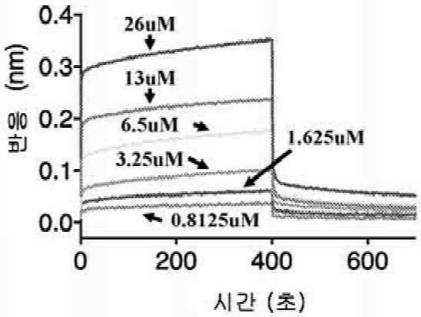


도면1mo

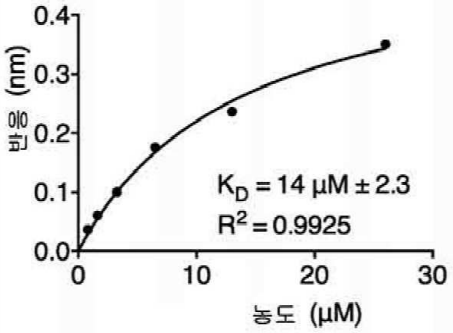
도 1M



도 1N

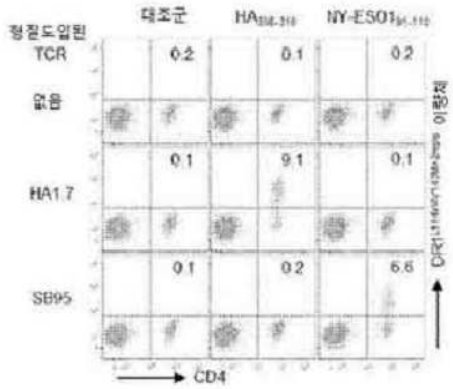


도 1O

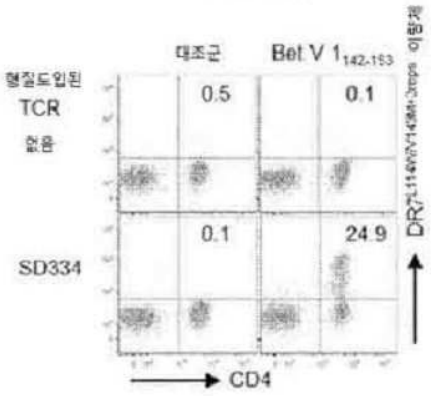


도면2ad

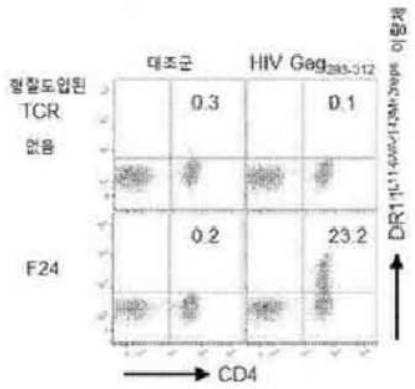
도. 2A



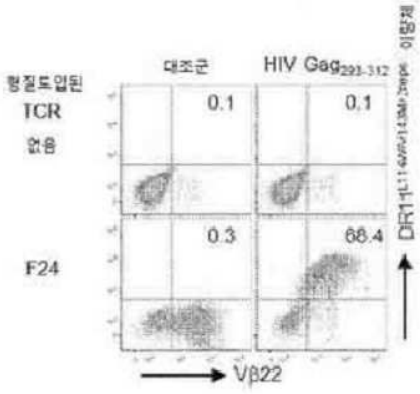
도. 2B



도. 2C

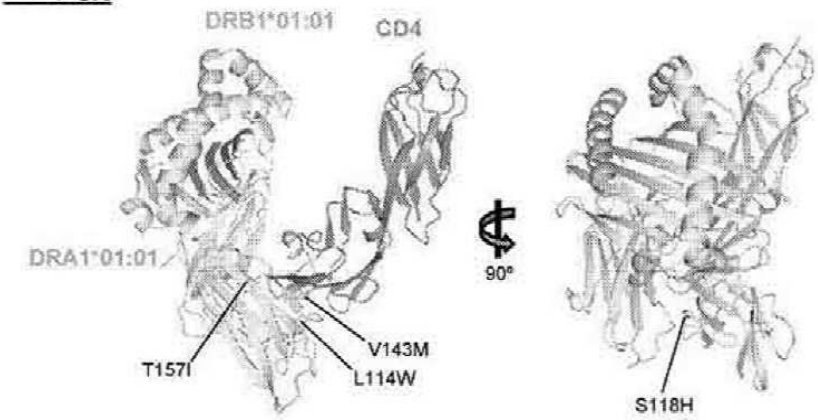


도. 2D



도면3ad

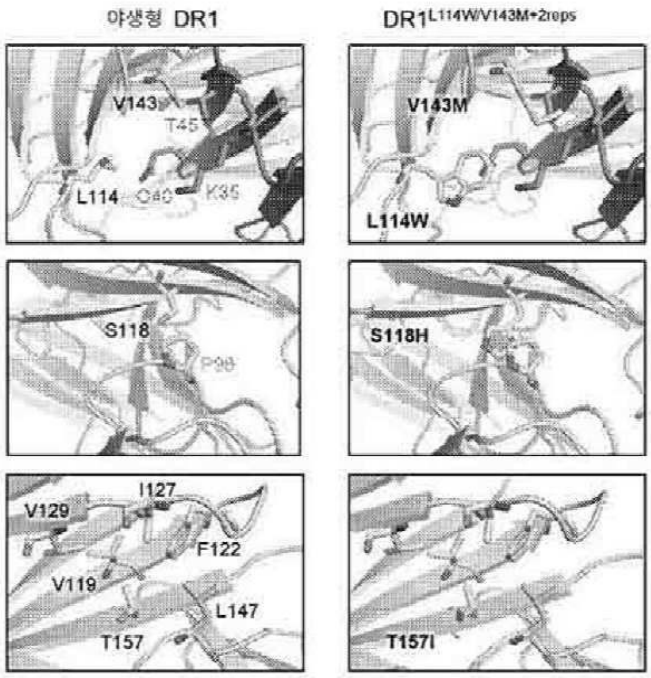
도. 3A



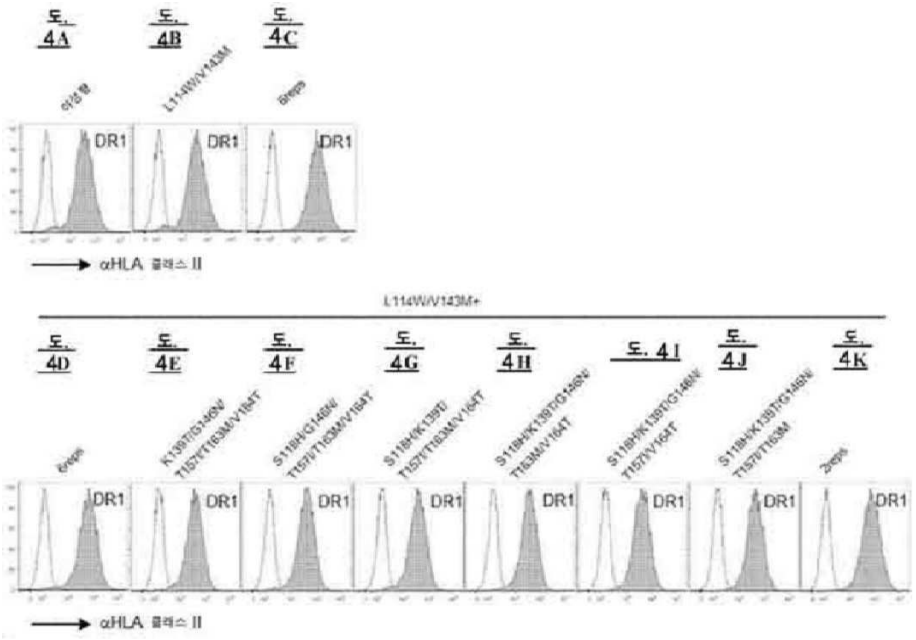
도. 3B

도. 3C

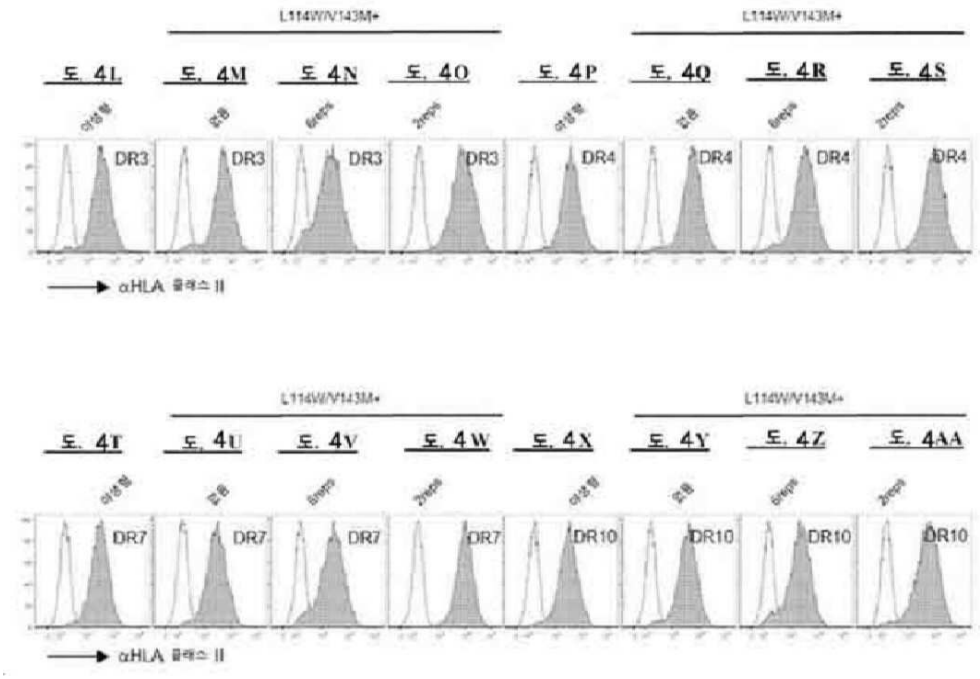
도. 3D



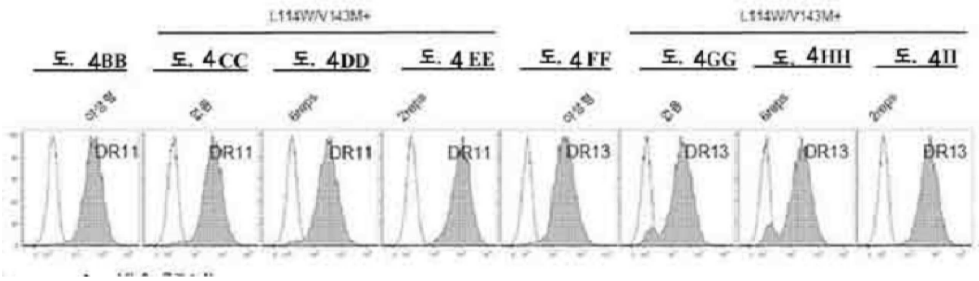
도면4ak



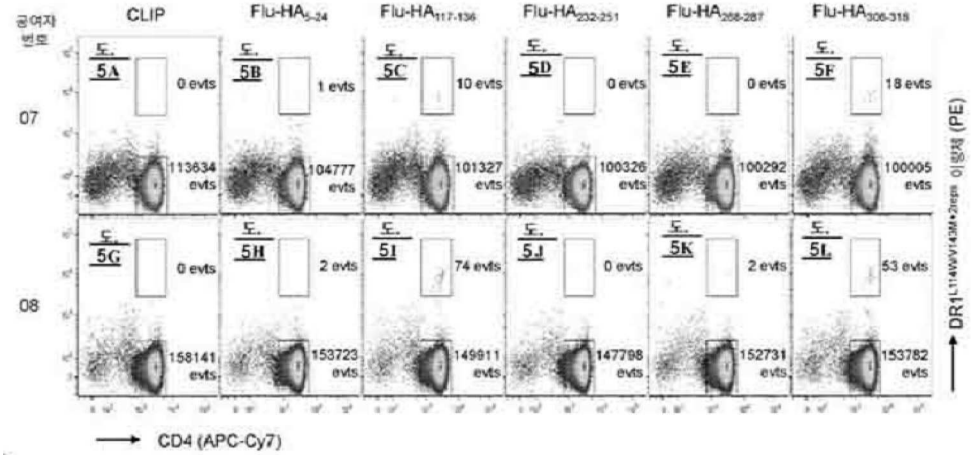
도면41aa



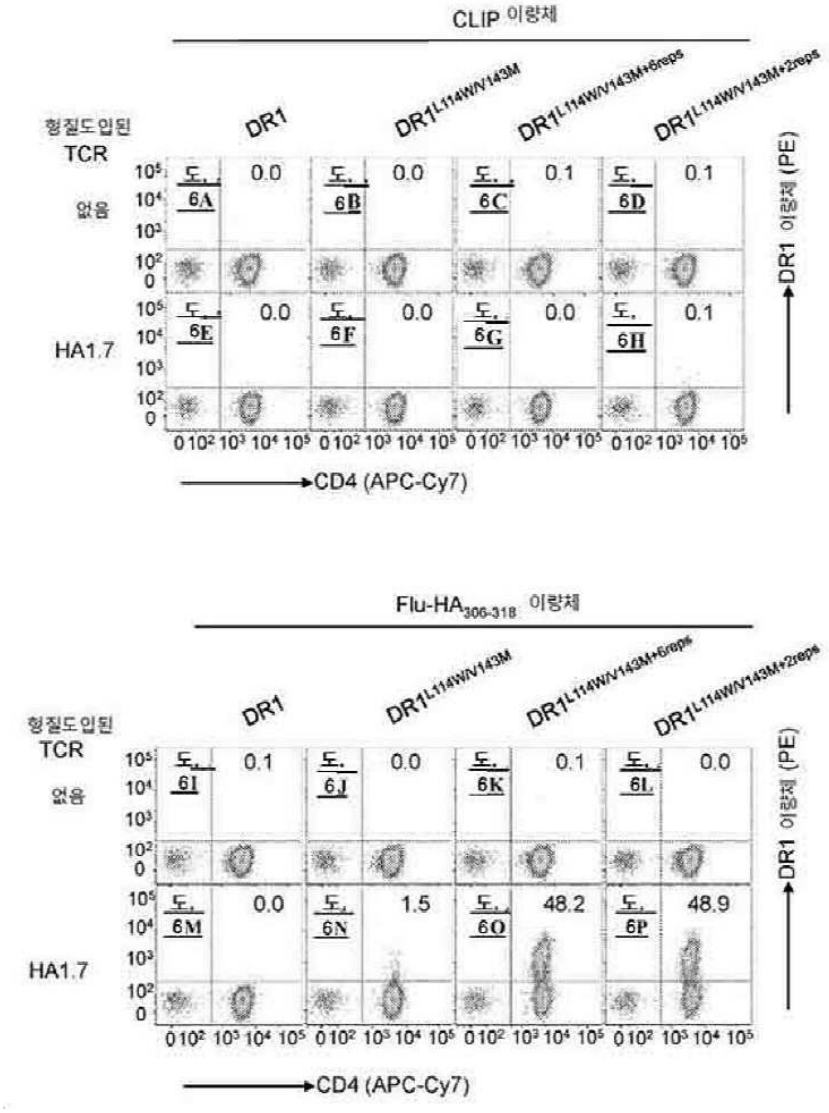
도면4b1


L114W/V143M+
L114W/V143M+
도. 4BB
도. 4CC
도. 4DD
도. 4EE
도. 4FF
도. 4GG
도. 4HH
도. 4II
DR11
DR11
DR11
DR11
DR13
DR13
DR13
DR13

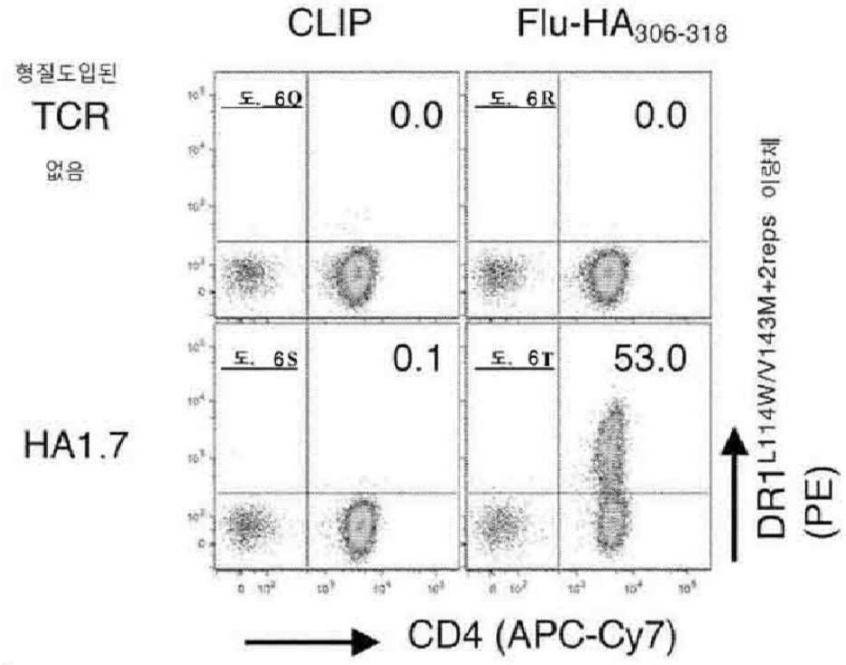
도면5a1


공여자 번호
CLIP
Flu-HA9-24
Flu-HA117-136
Flu-HA232-251
Flu-HA258-287
Flu-HA306-318
07
08
도. 5A
0 evts
113634 evts
도. 5B
1 evts
104777 evts
도. 5C
10 evts
101327 evts
도. 5D
0 evts
100326 evts
도. 5E
0 evts
100292 evts
도. 5F
18 evts
100005 evts
도. 5G
0 evts
158141 evts
도. 5H
2 evts
153723 evts
도. 5I
74 evts
149911 evts
도. 5J
0 evts
147798 evts
도. 5K
2 evts
152731 evts
도. 5L
53 evts
153782 evts
CD4 (APC-Cy7)
DR1L114W/V143M+2epis 이량체 (PE)

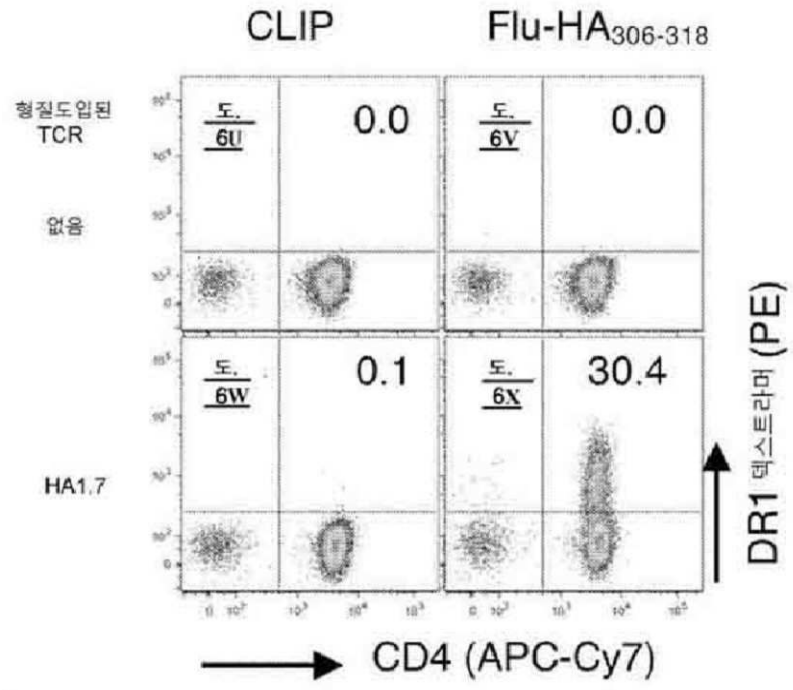
도면6ap


CLIP 이량체
DR1
DR1L114W/V143M
DR1L114W/V143M+6reps
DR1L114W/V143M+2reps
형질도입된 TCR
없음
HA1.7
6A
6B
6C
6D
6E
6F
6G
6H
0.0
0.0
0.1
0.1
0.0
0.0
0.0
0.1
DR1 이량체 (PE)
CD4 (APC-Cy7)
Flu-HA306-318 이량체
DR1
DR1L114W/V143M
DR1L114W/V143M+6reps
DR1L114W/V143M+2reps
형질도입된 TCR
없음
HA1.7
6I
6J
6K
6L
6M
6N
6O
6P
0.1
0.0
0.1
0.0
0.0
1.5
48.2
48.9
DR1 이량체 (PE)
CD4 (APC-Cy7)

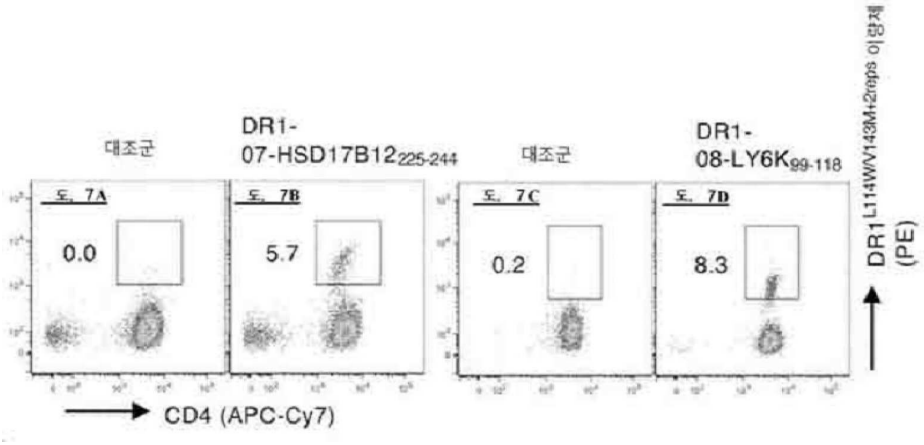
도면6ot


CLIP
Flu-HA306-318
형질도입된
TCR
없음
HA1.7
도. 6Q
0.0
도. 6R
0.0
도. 6S
0.1
도. 6T
53.0
DR1L114W/V143M+2reps 이량체
(PE)
CD4 (APC-Cy7)

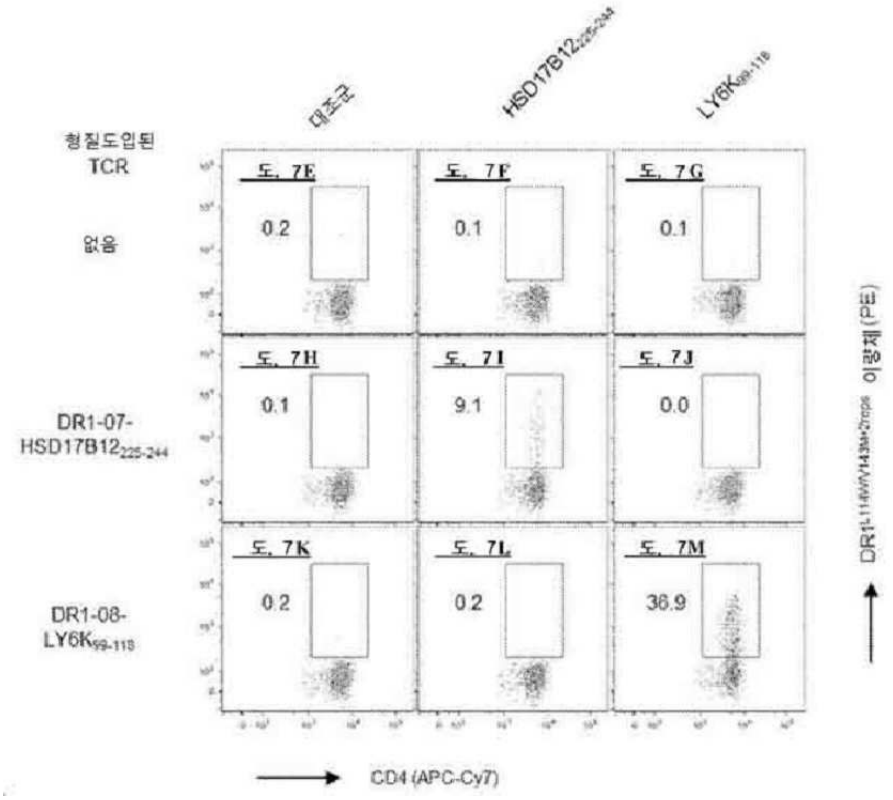
도면6ux


CLIP
Flu-HA306-318
형질도입된
TCR
없음
HA1.7
도.
6U
0.0
도.
6V
0.0
도.
6W
0.1
도.
6X
30.4
DR1 덱스트라머 (PE)
CD4 (APC-Cy7)

도면7ad

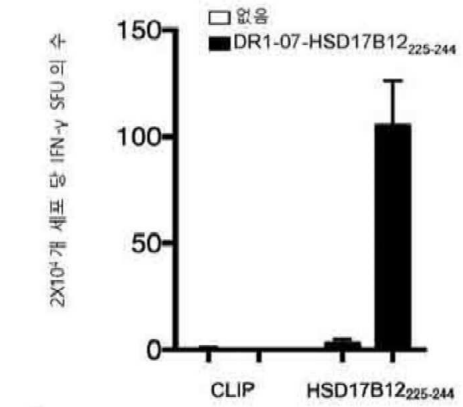

대조군
DR1-07-HSD17B12225-244
대조군
DR1-08-LY6K99-118
도. 7A
0.0
도. 7B
5.7
도. 7C
0.2
도. 7D
8.3
DR1L114W/V143M+2mps 이량체 (PE)
CD4 (APC-Cy7)

도면7em

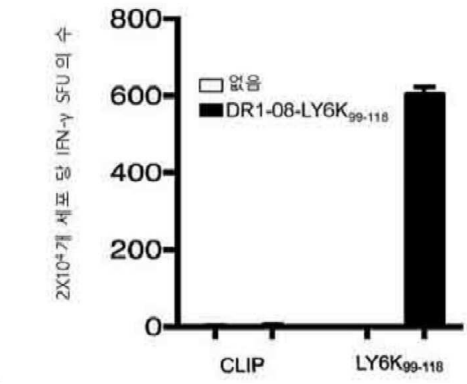

대조군
HSD17B12225-244
LY6K99-118
형질도입된 TCR
없음
DR1-07-HSD17B12225-244
DR1-08-LY6K99-118
도. 7E
0.2
도. 7F
0.1
도. 7G
0.1
도. 7H
0.1
도. 7I
9.1
도. 7J
0.0
도. 7K
0.2
도. 7L
0.2
도. 7M
36.9
CD4 (APC-Cy7)

도면7no

도. 7N



도. 7O



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> UNIVERSITY HEALTH NETWORK

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

<130> 4285.012PC02/C-K/BMD

<150> US 62/880,509

<151> 2019-07-30

<150> US 63/029,115

<151> 2020-05-22

<160> 24

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 198

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 1

Gly Asp Thr Arg Pro Arg Phe Leu Trp Gln Leu Lys Phe Glu Cys His
1 5 10 15

Phe Phe Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Leu Leu Glu Arg Cys Ile Tyr
20 25 30

Asn Gln Glu Glu Ser Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Tyr Arg
35 40 45

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

Lys Asp Leu Leu Glu Gln Arg Arg Ala Ala Val Asp Thr Tyr Cys Arg
65 70 75 80

His Asn Tyr Gly Val Gly Glu Ser Phe Thr Val Gln Arg Arg Val Glu
85 90 95

Pro Lys Val Thr Val Tyr Pro Ser Lys Thr Gln Pro Leu Gln His His
100 105 110

Asn Leu Leu Val Cys Ser Val Ser Gly Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Glu
115 120 125

Val Arg Trp Phe Arg Asn Gly Gln Glu Glu Lys Ala Gly Val Val Ser
130 135 140

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

Leu Glu Thr Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu
165 170 175

His Pro Ser Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser
180 185 190

Glu Ser Ala Gln Ser Lys
195

<210> 2

<211> 594

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Gly Cys Cys Gly Cys Gly Gly Thr
210 215 220

Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Thr Ala Cys Thr Gly Cys Ala Gly Ala
225 230 235 240
Cys Ala Cys Ala Ala Cys Thr Ala Cys Gly Gly Gly Gly Thr Thr Gly
245 250 255

Gly Thr Gly Ala Gly Ala Gly Cys Thr Thr Cys Ala Cys Ala Gly Thr
260 265 270
Gly Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Gly Ala Gly Thr Thr Gly Ala Gly
275 280 285
Cys Cys Thr Ala Ala Gly Gly Thr Gly Ala Cys Thr Gly Thr Gly Thr
290 295 300
Ala Thr Cys Cys Thr Thr Cys Ala Ala Ala Gly Ala Cys Cys Cys Ala
305 310 315 320

Gly Cys Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Ala Cys Cys Ala Cys
325 330 335
Ala Ala Cys Cys Thr Cys Cys Thr Gly Gly Thr Cys Thr Gly Cys Thr
340 345 350
Cys Thr Gly Thr Gly Ala Gly Thr Gly Gly Thr Thr Thr Cys Thr Ala
355 360 365
Thr Cys Cys Ala Gly Gly Cys Ala Gly Cys Ala Thr Thr Gly Ala Ala
370 375 380

Gly Thr Cys Ala Gly Gly Thr Gly Gly Thr Thr Cys Cys Gly Gly Ala
385 390 395 400
Ala Cys Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala
405 410 415
Gly Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Thr Gly Thr Cys Cys
420 425 430
Ala Cys Ala Gly Gly Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Cys Ala Gly Ala
435 440 445

Ala Thr Gly Gly Ala Gly Ala Thr Thr Gly Gly Ala Cys Cys Thr Thr
450 455 460
Cys Cys Ala Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Gly Thr Gly Ala Thr Gly

465 470 475 480

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

485 490 495

Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Thr Thr Thr Ala

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

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

565 570 575

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

580 585 590

Ala Gly

<210> 3

<211> 198

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 3

Gly Asp Thr Arg Pro Arg Phe Leu Trp Gln Leu Lys Phe Glu Cys His

1 5 10 15

Phe Phe Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Leu Leu Glu Arg Cys Ile Tyr

20 25 30

Asn Gln Glu Glu Ser Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Tyr Arg

35 40 45

Ala Val Thr Glu Leu Gly Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln

50 55 60

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

65 70 75 80

His Asn Tyr Gly Val Gly Glu Ser Phe Thr Val Gln Arg Arg Val Glu

85 90 95

Pro Lys Val Thr Val Tyr Pro Ser Lys Thr Gln Pro Leu Gln His His

100 105 110

Asn Trp Leu Val Cys His Val Ser Gly Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Glu

115 120 125

Val Arg Trp Phe Arg Asn Gly Gln Glu Glu Lys Ala Gly Val Met Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Glu Thr Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu

165 170 175

His Pro Ser Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser

180 185 190

Glu Ser Ala Gln Ser Lys

195

<210> 4

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 4

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

1 5 10 15

Ala Gly Asp Thr Arg Pro Arg Phe Leu Trp Gln Leu Lys Phe Glu Cys

20 25 30

His Phe Phe Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Leu Leu Glu Arg Cys Ile

35 40 45

Tyr Asn Gln Glu Glu Ser Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Tyr

50 55 60

Arg Ala Val Thr Glu Leu Gly Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser

65 70 75 80

Gln Lys Asp Leu Leu Glu Gln Arg Arg Ala Ala Val Asp Thr Tyr Cys
85 90 95

Arg His Asn Tyr Gly Val Gly Glu Ser Phe Thr Val Gln Arg Arg Val
100 105 110

Glu Pro Lys Val Thr Val Tyr Pro Ser Lys Thr Gln Pro Leu Gln His
115 120 125

His Asn Trp Leu Val Cys His Val Ser Gly Phe Tyr Pro Gly Ser Ile
130 135 140

Glu Val Arg Trp Phe Arg Asn Gly Gln Glu Glu Lys Ala Gly Val Met
145 150 155 160

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

Met Leu Glu Thr Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val
180 185 190

Glu His Pro Ser Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg
195 200 205

Ser Glu Ser Ala Gln Ser Lys Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Ile Glu
210 215 220

Ala Ala Phe Leu Glu Arg Glu Asn Thr Ala Leu Glu Thr Arg Val Ala
225 230 235 240

Glu Leu Arg Gln Arg Val Gln Arg Leu Arg Asn Arg Val Ser Gln Tyr
245 250 255

Arg Thr Arg Tyr Gly Pro Leu Gly Gly Gly Lys
260 265

<210> 5

<211> 266

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 5

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

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

115 120 125
Thr Val Tyr Pro Ser Lys Thr Gln Pro Leu Gln His His Asn Leu Leu
130 135 140
Val Cys Ser Val Ser Gly Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Glu Val Arg Trp
145 150 155 160
Phe Arg Asn Gly Gln Glu Glu Lys Ala Gly Val Val Ser Thr Gly Leu
165 170 175
Ile Gln Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Thr Leu Val Met Leu Glu Thr

180 185 190
Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
195 200 205
Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser Glu Ser Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Met Leu Ser Gly Val Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Leu
225 230 235 240
Phe Leu Gly Ala Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Arg Asn Gln Lys Gly His

245 250 255

Ser Gly Leu Gln Pro Thr Gly Phe Leu Ser

260 265

<210> 6

<211> 192

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 6

Ile Lys Glu Glu His Val Ile Ile Gln Ala Glu Phe Tyr Leu Asn Pro

1 5 10 15

Asp Gln Ser Gly Glu Phe Met Phe Asp Phe Asp Gly Asp Glu Ile Phe

20 25 30

His Val Asp Met Ala Lys Lys Glu Thr Val Trp Arg Leu Glu Glu Phe

35 40 45

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

50 55 60

Val Asp Lys Ala Asn Leu Glu Ile Met Thr Lys Arg Ser Asn Tyr Thr

65 70 75 80

Pro Ile Thr Asn Val Pro Pro Glu Val Thr Val Leu Thr Asn Ser Pro

85 90 95

Val Glu Leu Arg Glu Pro Asn Val Leu Ile Cys Phe Ile Asp Lys Phe

100 105 110

Thr Pro Pro Val Val Asn Val Thr Trp Leu Arg Asn Gly Lys Pro Val

115 120 125

Thr Thr Gly Val Ser Glu Thr Val Phe Leu Pro Arg Glu Asp His Leu

130 135 140

Phe Arg Lys Phe His Tyr Leu Pro Phe Leu Pro Ser Thr Glu Asp Val

145 150 155 160

Tyr Asp Cys Arg Val Glu His Trp Gly Leu Asp Glu Pro Leu Leu Lys

165 170 175

His Trp Glu Phe Asp Ala Pro Ser Pro Leu Pro Glu Thr Thr Glu Asn

180 185 190

<210> 7

<211> 576

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 7

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

20 25 30
Gly Thr Thr Cys Thr Ala Thr Cys Thr Gly Ala Ala Thr Cys Cys Thr
35 40 45
Gly Ala Cys Cys Ala Ala Thr Cys Ala Gly Gly Cys Gly Ala Gly Thr
50 55 60
Thr Thr Ala Thr Gly Thr Thr Thr Gly Ala Cys Thr Thr Thr Gly Ala
65 70 75 80
Thr Gly Gly Thr Gly Ala Thr Gly Ala Gly Ala Thr Thr Thr Thr Cys

85 90 95
Cys Ala Thr Gly Thr Gly Gly Ala Thr Ala Thr Gly Gly Cys Ala Ala
100 105 110
Ala Gly Ala Ala Gly Gly Ala Gly Ala Cys Gly Gly Thr Cys Thr Gly
115 120 125
Gly Cys Gly Gly Cys Thr Thr Gly Ala Ala Gly Ala Ala Thr Thr Thr
130 135 140
Gly Gly Ala Cys Gly Ala Thr Thr Thr Gly Cys Cys Ala Gly Cys Thr

145 150 155 160
Thr Thr Gly Ala Gly Gly Cys Thr Cys Ala Ala Gly Gly Thr Gly Cys
165 170 175
Ala Thr Thr Gly Gly Cys Cys Ala Ala Cys Ala Thr Ala Gly Cys Thr
180 185 190
Gly Thr Gly Gly Ala Cys Ala Ala Ala Gly Cys Cys Ala Ala Cys Cys

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

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

565 570 575

<210> 8

<211> 269

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 8

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

1 5 10 15

Ala Ile Lys Glu Glu His Val Ile Ile Gln Ala Glu Phe Tyr Leu Asn

20 25 30

Pro Asp Gln Ser Gly Glu Phe Met Phe Asp Phe Asp Gly Asp Glu Ile

35 40 45

Phe His Val Asp Met Ala Lys Lys Glu Thr Val Trp Arg Leu Glu Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

Val Thr Thr Gly Val Ser Glu Thr Val Phe Leu Pro Arg Glu Asp His
145 150 155 160
Leu Phe Arg Lys Phe His Tyr Leu Pro Phe Leu Pro Ser Thr Glu Asp
165 170 175
Val Tyr Asp Cys Arg Val Glu His Trp Gly Leu Asp Glu Pro Leu Leu
180 185 190
Lys His Trp Glu Phe Asp Ala Pro Ser Pro Leu Pro Glu Thr Thr Glu
195 200 205

Asn Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Ile Arg Ala Ala Phe Leu Arg Gln
210 215 220
Arg Asn Thr Ala Leu Arg Thr Glu Val Ala Glu Leu Glu Gln Glu Val
225 230 235 240
Gln Arg Leu Glu Asn Glu Val Ser Gln Tyr Glu Thr Arg Tyr Gly Pro
245 250 255
Leu Gly Gly Gly Lys Gly Ser His His His His His His
260 265

<210> 9

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 9

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

<210> 10
<211> 458
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 10
Met Asn Arg Gly Val Pro Phe Arg His Leu Leu Leu Val Leu Gln Leu
1 5 10 15
Ala Leu Leu Pro Ala Ala Thr Gln Gly Lys Lys Val Val Leu Gly Lys

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

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

145 150 155 160
Lys Asn Ile Gln Gly Gly Lys Thr Leu Ser Val Ser Gln Leu Glu Leu
165 170 175

Gln Asp Ser Gly Thr Trp Thr Cys Thr Val Leu Gln Asn Gln Lys Lys
180 185 190
Val Glu Phe Lys Ile Asp Ile Val Val Leu Ala Phe Gln Lys Ala Ser
195 200 205
Ser Ile Val Tyr Lys Lys Glu Gly Glu Gln Val Glu Phe Ser Phe Pro

210 215 220
Leu Ala Phe Thr Val Glu Lys Leu Thr Gly Ser Gly Glu Leu Trp Trp
225 230 235 240
Gln Ala Glu Arg Ala Ser Ser Ser Lys Ser Trp Ile Thr Phe Asp Leu
245 250 255
Lys Asn Lys Glu Val Ser Val Lys Arg Val Thr Gln Asp Pro Lys Leu
260 265 270
Gln Met Gly Lys Lys Leu Pro Leu His Leu Thr Leu Pro Gln Ala Leu

275 280 285
Pro Gln Tyr Ala Gly Ser Gly Asn Leu Thr Leu Ala Leu Glu Ala Lys
290 295 300
Thr Gly Lys Leu His Gln Glu Val Asn Leu Val Val Met Arg Ala Thr
305 310 315 320
Gln Leu Gln Lys Asn Leu Thr Cys Glu Val Trp Gly Pro Thr Ser Pro
325 330 335
Lys Leu Met Leu Ser Leu Lys Leu Glu Asn Lys Glu Ala Lys Val Ser

340 345 350
Lys Arg Glu Lys Ala Val Trp Val Leu Asn Pro Glu Ala Gly Met Trp
355 360 365
Gln Cys Leu Leu Ser Asp Ser Gly Gln Val Leu Leu Glu Ser Asn Ile
370 375 380
Lys Val Leu Pro Thr Trp Ser Thr Pro Val Gln Pro Met Ala Leu Ile
385 390 395 400
Val Leu Gly Gly Val Ala Gly Leu Leu Leu Phe Ile Gly Leu Gly Ile

405 410 415
Phe Phe Cys Val Arg Cys Arg His Arg Arg Arg Gln Ala Glu Arg Met

420 425 430

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

435 440 445

His Arg Phe Gln Lys Thr Cys Ser Pro Ile

450 455

<210> 11

<211> 198

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 11

Gly Asp Thr Arg Pro Arg Phe Leu Trp Gln Leu Lys Phe Glu Cys His

1 5 10 15

Phe Phe Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Leu Leu Glu Arg Cys Ile Tyr

20 25 30

Asn Gln Glu Glu Ser Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Tyr Arg

35 40 45

Ala Val Thr Glu Leu Gly Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln

50 55 60

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

65 70 75 80

His Asn Tyr Gly Val Gly Glu Ser Phe Thr Val Gln Arg Arg Val Glu

85 90 95

Pro Lys Val Thr Val Tyr Pro Ser Lys Thr Gln Pro Leu Gln His His

100 105 110

Asn Trp Leu Val Cys Ser Val Ser Gly Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Glu

115 120 125

Val Arg Trp Phe Arg Asn Gly Gln Glu Glu Lys Ala Gly Val Met Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Glu Thr Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu

165 170 175

His Pro Ser Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser

180 185 190

Glu Ser Ala Gln Ser Lys

195

<210> 12

<211> 198

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 12

Gly Asp Thr Arg Pro Arg Phe Leu Trp Gln Leu Lys Phe Glu Cys His

1 5 10 15

Phe Phe Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Leu Leu Glu Arg Cys Ile Tyr

20 25 30

Asn Gln Glu Glu Ser Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Tyr Arg

35 40 45

Ala Val Thr Glu Leu Gly Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln

50 55 60

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

65 70 75 80

His Asn Tyr Gly Val Gly Glu Ser Phe Thr Val Gln Arg Arg Val Glu

85 90 95

Pro Lys Val Thr Val Tyr Pro Ser Lys Thr Gln Pro Leu Gln His His

100 105 110

Asn Trp Leu Val Cys His Val Ser Gly Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Glu

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Glu Met Thr Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu

165 170 175

His Pro Ser Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser
180 185 190
Glu Ser Ala Gln Ser Lys
195

<210> 13
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 13
Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu
1 5 10 15

<210> 14
<211> 267
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct

<400> 14
Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu
1 5 10 15
Ala Gly Asp Thr Arg Pro Arg Phe Leu Trp Gln Leu Lys Phe Glu Cys
20 25 30
His Phe Phe Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Leu Leu Glu Arg Cys Ile
35 40 45
Tyr Asn Gln Glu Glu Ser Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Tyr
50 55 60

Arg Ala Val Thr Glu Leu Gly Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser
65 70 75 80
Gln Lys Asp Leu Leu Glu Gln Arg Arg Ala Ala Val Asp Thr Tyr Cys
85 90 95
Arg His Asn Tyr Gly Val Gly Glu Ser Phe Thr Val Gln Arg Arg Val

100 105 110

Glu Pro Lys Val Thr Val Tyr Pro Ser Lys Thr Gln Pro Leu Gln His

115 120 125

His Asn Trp Leu Val Cys Ser Val Ser Gly Phe Tyr Pro Gly Ser Ile

130 135 140

Glu Val Arg Trp Phe Arg Asn Gly Gln Glu Glu Lys Ala Gly Val Met

145 150 155 160

Ser Thr Gly Leu Ile Gln Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Thr Leu Val

165 170 175

Met Leu Glu Thr Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val

180 185 190

Glu His Pro Ser Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg

195 200 205

Ser Glu Ser Ala Gln Ser Lys Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Ile Glu

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Leu Arg Gln Arg Val Gln Arg Leu Arg Asn Arg Val Ser Gln Tyr

245 250 255

Arg Thr Arg Tyr Gly Pro Leu Gly Gly Gly Lys

260 265

<210> 15

<211> 284

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 15

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

1 5 10 15

Ala Gly Asp Thr Arg Pro Arg Phe Leu Trp Gln Leu Lys Phe Glu Cys

20 25 30

His Phe Phe Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Leu Leu Glu Arg Cys Ile

35 40 45

Tyr Asn Gln Glu Glu Ser Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Tyr

50 55 60

Arg Ala Val Thr Glu Leu Gly Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg His Asn Tyr Gly Val Gly Glu Ser Phe Thr Val Gln Arg Arg Val

100 105 110

Glu Pro Lys Val Thr Val Tyr Pro Ser Lys Thr Gln Pro Leu Gln His

115 120 125

His Asn Leu Leu Val Cys Ser Val Ser Gly Phe Tyr Pro Gly Ser Ile

130 135 140

Glu Val Arg Trp Phe Arg Asn Gly Gln Glu Glu Lys Ala Gly Val Val

145 150 155 160

Ser Thr Gly Leu Ile Gln Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Thr Leu Val

165 170 175

Met Leu Glu Thr Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val

180 185 190

Glu His Pro Ser Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg

195 200 205

Ser Glu Ser Ala Gln Ser Lys Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Ile Glu

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Leu Arg Gln Arg Val Gln Arg Leu Arg Asn Arg Val Ser Gln Tyr

245 250 255

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

260 265 270

Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu

275 280

<210> 16

<211> 855

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 16

Ala Thr Gly Ala Thr Gly Cys Gly Gly Cys Cys Cys Ala Thr Cys Gly
1 5 10 15
Thr Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Thr Thr
20 25 30
Cys Gly Cys Cys Ala Cys Ala Thr Cys Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly
35 40 45
Gly Cys Cys Gly Gly Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Cys Gly Ala Cys
50 55 60

Cys Ala Cys Gly Thr Thr Thr Cys Thr Thr Gly Thr Gly Gly Cys Ala
65 70 75 80
Gly Cys Thr Thr Ala Ala Gly Thr Thr Thr Gly Ala Ala Thr Gly Thr
85 90 95
Cys Ala Thr Thr Thr Cys Thr Thr Cys Ala Ala Thr Gly Gly Gly Ala
100 105 110
Cys Gly Gly Ala Gly Cys Gly Gly Gly Thr Gly Cys Gly Gly Thr Thr
115 120 125

Gly Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Gly Ala Thr Gly Cys Ala Thr Cys
130 135 140
Thr Ala Thr Ala Ala Cys Cys Ala Ala Gly Ala Gly Gly Ala Gly Thr
145 150 155 160
Cys Cys Gly Thr Gly Cys Gly Cys Thr Thr Cys Gly Ala Cys Ala Gly
165 170 175
Cys Gly Ala Cys Gly Thr Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly Thr Ala Cys
180 185 190

Cys Gly Gly Gly Cys Gly Gly Thr Gly Ala Cys Gly Gly Ala Gly Cys
195 200 205
Thr Gly Gly Gly Gly Cys Gly Gly Cys Cys Thr Gly Ala Thr Gly Cys
210 215 220
Cys Gly Ala Gly Thr Ala Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys
225 230 235 240
Cys Ala Gly Ala Ala Gly Gly Ala Cys Cys Thr Cys Cys Thr Gly Gly
245 250 255

Ala Gly Cys Ala Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Gly Cys Cys Gly Cys
260 265 270
Gly Gly Thr Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Thr Ala Cys Thr Gly Cys
275 280 285
Ala Gly Ala Cys Ala Cys Ala Ala Cys Thr Ala Cys Gly Gly Gly Gly
290 295 300
Thr Thr Gly Gly Thr Gly Ala Gly Ala Gly Cys Thr Thr Cys Ala Cys
305 310 315 320

Ala Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Gly Ala Gly Thr Thr
325 330 335
Gly Ala Gly Cys Cys Thr Ala Ala Gly Gly Thr Gly Ala Cys Thr Gly
340 345 350
Thr Gly Thr Ala Thr Cys Cys Thr Thr Cys Ala Ala Ala Gly Ala Cys
355 360 365
Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Ala Cys
370 375 380

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

435 440 445

Gly Gly Ala Ala Cys Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Ala Ala Gly Ala
450 455 460
Gly Ala Ala Gly Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Thr Gly
465 470 475 480
Thr Cys Cys Ala Cys Ala Gly Gly Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Cys
485 490 495
Ala Gly Ala Ala Thr Gly Gly Ala Gly Ala Thr Thr Gly Gly Ala Cys
500 505 510

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

Gly Ala Gly Cys Ala Cys Cys Cys Ala Ala Gly Thr Gly Thr Gly Ala
580 585 590
Cys Gly Ala Gly Cys Cys Cys Thr Cys Thr Cys Ala Cys Ala Gly Thr
595 600 605
Gly Gly Ala Ala Thr Gly Gly Ala Gly Ala Gly Cys Ala Cys Gly Gly
610 615 620
Thr Cys Thr Gly Ala Ala Thr Cys Thr Gly Cys Ala Cys Ala Gly Ala
625 630 635 640

Gly Cys Ala Ala Gly Gly Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly
645 650 655
Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Thr Cys Gly Ala Gly
660 665 670
Gly Cys Cys Gly Cys Cys Thr Thr Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala
675 680 685

Gly Ala Gly Ala Gly Ala Ala Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Cys Thr
690 695 700

Gly Gly Ala Ala Ala Cys Cys Cys Gly Gly Gly Thr Gly Gly Cys Cys
705 710 715 720
Gly Ala Gly Cys Thr Gly Ala Gly Ala Cys Ala Gly Ala Gly Ala Gly
725 730 735
Thr Gly Cys Ala Gly Ala Gly Ala Cys Thr Gly Cys Gly Gly Ala Ala
740 745 750
Cys Cys Gly Gly Gly Thr Gly Thr Cys Cys Cys Ala Gly Thr Ala Cys
755 760 765

Cys Gly Gly Ala Cys Cys Ala Gly Ala Thr Ala Thr Gly Gly Cys Cys
770 775 780
Cys Thr Cys Thr Gly Gly Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Cys Ala Ala
785 790 795 800
Ala Gly Gly Gly Thr Cys Cys Gly Gly Cys Thr Thr Gly Ala Ala Cys
805 810 815
Gly Ala Cys Ala Thr Thr Thr Thr Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Cys
820 825 830

Ala Gly Ala Ala Gly Ala Thr Ala Gly Ala Gly Thr Gly Gly Cys Ala
835 840 845
Cys Gly Ala Gly Thr Gly Ala
850 855

<210> 17
<211> 284
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 17
Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu
1 5 10 15
Ala Gly Asp Thr Arg Pro Arg Phe Leu Trp Gln Leu Lys Phe Glu Cys

20 25 30

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

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

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

Ala Ala Phe Leu Glu Arg Glu Asn Thr Ala Leu Glu Thr Arg Val Ala
225 230 235 240
Glu Leu Arg Gln Arg Val Gln Arg Leu Arg Asn Arg Val Ser Gln Tyr
245 250 255
Arg Thr Arg Tyr Gly Pro Leu Gly Gly Gly Lys Gly Ser Gly Leu Asn
260 265 270

Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu

275 280

<210> 18

<211

> 855

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 18

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

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

565 570 575

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

580 585 590

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

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

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

645 650 655

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

660 665 670

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

675 680 685

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

690 695 700

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

705 710 715 720

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

725 730 735

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

740 745 750

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

755 760 765

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

770 775 780

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

785 790 795 800

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

805 810 815

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

820 825 830

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

835 840 845

Cys Gly Ala Gly Thr Gly Ala

850 855

<210> 19

<211> 273

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 19

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

1 5 10 15

Ala Ile Lys Glu Glu His Val Ile Ile Gln Ala Glu Phe Tyr Leu Asn

20 25 30

Pro Asp Gln Ser Gly Glu Phe Met Phe Asp Phe Asp Gly Asp Glu Ile

35 40 45

Phe His Val Asp Met Ala Lys Lys Glu Thr Val Trp Arg Leu Glu Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Val Asp Lys Ala Asn Leu Glu Ile Met Thr Lys Arg Ser Asn Tyr

85 90 95

Thr Pro Ile Thr Asn Val Pro Pro Glu Val Thr Val Leu Thr Asn Ser

100 105 110

Pro Val Glu Leu Arg Glu Pro Asn Val Leu Ile Cys Phe Ile Asp Lys

115 120 125

Phe Thr Pro Pro Val Val Asn Val Thr Trp Leu Arg Asn Gly Lys Pro

130 135 140

Val Thr Thr Gly Val Ser Glu Thr Val Phe Leu Pro Arg Glu Asp His

145 150 155 160

Leu Phe Arg Lys Phe His Tyr Leu Pro Phe Leu Pro Ser Thr Glu Asp

165 170 175

Val Tyr Asp Cys Arg Val Glu His Trp Gly Leu Asp Glu Pro Leu Leu

180 185 190

Lys His Trp Glu Phe Asp Ala Pro Ser Pro Leu Pro Glu Thr Thr Glu

195 200 205

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

210 215 220

Arg Asn Thr Ala Leu Arg Thr Glu Val Ala Glu Leu Glu Gln Glu Val

225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Gly Gly Gly Lys Gly Ser His His His His His His His His His

260 265 270

His

<210> 20

<211> 822

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 20

Ala Thr Gly Ala Thr Gly Cys Gly Gly Cys Cys Cys Ala Thr Cys Gly
1 5 10 15
Thr Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Thr Thr
20 25 30
Cys Gly Cys Cys Ala Cys Ala Thr Cys Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly
35 40 45
Gly Cys Cys Ala Thr Cys Ala Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Ala Cys

50 55 60
Ala Thr Gly Thr Gly Ala Thr Cys Ala Thr Cys Cys Ala Gly Gly Cys
65 70 75 80
Cys Gly Ala Gly Thr Thr Cys Thr Ala Thr Cys Thr Gly Ala Ala Thr
85 90 95
Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Ala Ala Thr Cys Ala Gly Gly Cys Gly
100 105 110
Ala Gly Thr Thr Thr Ala Thr Gly Thr Thr Thr Gly Ala Cys Thr Thr

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

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Ala Cys Thr Ala Thr Cys Thr Cys Cys Cys Cys Thr Thr Cys Cys Thr

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

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

565 570 575

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

580 585 590

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

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

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

645 650 655

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

660 665 670

Ala Gly Ala Ala Ala Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Cys Thr Gly Ala
675 680 685
Gly Ala Ala Cys Cys Gly Ala Ala Gly Thr Gly Gly Cys Cys Gly Ala

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

755 760 765
Cys Thr Gly Gly Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Cys Ala Ala Gly Gly
770 775 780
Gly Cys Thr Cys Thr Cys Ala Cys Cys Ala Cys Cys Ala Cys Cys Ala
785 790 795 800
Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala Thr Cys Ala Thr Cys Ala Cys
805 810 815
Cys Ala Thr Thr Gly Ala
820

<210> 21
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic construct
<400> 21
Cys Ala Ala Ser Arg Glu Ser Lys Trp Ser Ser Tyr Asn Ser Pro Leu
1 5 10 15
His Phe

<210> 22
<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 22

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

1 5 10

<210> 23

<211> 14

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 23

Cys Ala Ser Ser Pro Thr Leu Gly Thr Asp Thr Gln Tyr Phe

1 5 10

<210> 24

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic construct

<400> 24

Cys Ala Tyr Arg Ser Phe Leu Asn Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Gly Lys

1 5 10 15

Leu Thr Phe