(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0040489
(43) 공개일자 2022년03월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/85 (2006.01) *A61K 35/15* (2014.01)
A61K 35/17 (2014.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07K 14/725 (2006.01) *C07K 14/74* (2006.01)
C12N 15/113 (2010.01) *C12N 15/62* (2006.01)
C12N 5/0783 (2010.01)
(52) CPC특허분류
C12N 15/85 (2013.01)
A61K 35/15 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7006949
(22) 출원일자(국제) 2020년07월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년02월28일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2020/057171
(87) 국제공개번호 WO 2021/019471
국제공개일자 2021년02월04일
(30) 우선권주장
62/880,505 2019년07월30일 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
사소, 카요코
캐나다 온타리오 엠5쥐 1엘7 토론토 유닛 150 콜리지 스트리트 101
(74) 대리인
특허법인충현

전체 청구항 수 : 총 107 항

(54) 발명의 명칭 **T 세포 수용체 및 이의 사용 방법**

(57) 요 약

본 개시내용은 MUC5AC 에피토프에 결합할 수 있는 재조합 T 세포 수용체 및 이를 암호화하는 핵산 분자에 관한 것이다. 일부 측면에서, 핵산 분자는 제2 뉴클레오티드 서열을 추가로 포함하며, 여기서 제2 뉴클레오티드 서열 또는 제2 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 폴리펩티드는 내인성 TCR의 발현을 억제한다. 본 개시내용의 다른 측면은 핵산 분자를 포함하는 벡터 및 재조합 TCR, 핵산 분자, 또는 벡터를 포함하는 세포에 관한 것이다. 본 개시내용의 또 다른 측면은 이를 사용하는 방법에 관한 것이다. 일부 측면에서, 방법은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 것을 포함한다.

(52) CPC특허분류
A61K 35/17 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 14/7051 (2013.01)
C07K 14/70539 (2013.01)
C12N 15/1138 (2013.01)
C12N 15/625 (2013.01)
C12N 5/0636 (2013.01)
C12N 5/0646 (2013.01)
C12N 2310/14 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

핵산 분자로서, (i) 인간 뮤신 5AC (MUC5AC)에 특이적으로 결합하는 재조합 T 세포 수용체(TCR) 또는 이의 항원 결합 부분("항-MUC5AC TCR")을 암호화하는 제1 뉴클레오티드 서열; 및 (ii) 제2 뉴클레오티드 서열을 포함하되, 상기 제2 뉴클레오티드 서열 또는 제2 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 폴리펩티드는 내인성 TCR의 발현을 억제하며,

상기 항-MUC5AC TCR은 알파 쇄 및 베타 쇄를 포함하는 참조 TCR과 인간 MUC5AC에 대한 결합에 대해 교차 경쟁하고, 상기 알파 쇄는 서열번호: 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하고 베타 쇄는 서열번호: 2에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 것인, 핵산 분자.

청구항 2

핵산 분자로서, (i) 인간 MUC5AC에 특이적으로 결합하는 재조합 T 세포 수용체(TCR) 또는 이의 항원 결합 부분("항-MUC5AC TCR")을 암호화하는 제1 뉴클레오티드 서열; 및 (ii) 제2 뉴클레오티드 서열을 포함하되, 상기 제2 뉴클레오티드 서열 또는 제2 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 폴리펩티드는 내인성 TCR의 발현을 억제하며,

상기 항-MUC5AC TCR은 알파 쇄 및 베타 쇄를 포함하는 참조 TCR과 동일한 에피토프 또는 인간 MUC5AC의 중첩 에피토프에 결합하며, 상기 알파 쇄는 서열번호: 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하고 상기 베타 쇄는 서열번호: 2에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 것인, 핵산 분자.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 항-MUC5AC TCR이 서열번호: 13에 제시된 바와 같은 아미노산 서열로 이루어진 MUC5AC의 에피토프에 결합하는 것인, 핵산 분자.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 에피토프가 HLA 클래스 II 분자로 복합체화되는 것인, 핵산 분자.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 HLA 클래스 II 분자가 HLA-DP, HLA-DQ, 또는 HLA-DR 대립유전자 또는 이들의 임의의 조합인, 핵산 분자.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 HLA 클래스 II 분자가 HLA-DP 대립유전자인, 핵산 분자.

청구항 7

제4항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 HLA 클래스 II 분자가 HLA-DP4 대립유전자인, 핵산 분자.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-MUC5AC TCR이 알파 쇄 및 베타 쇄를 포함하며,

상기 알파 쇄는 알파 쇄 CDR1, 알파 쇄 CDR2, 및 알파 쇄 CDR3을 포함하는 가변 영역을 포함하고;

상기 베타 쇄는 베타 쇄 CDR1, 베타 쇄 CDR2, 및 베타 쇄 CDR3을 포함하는 가변 도메인을 포함하며;

상기 알파 쇄 CDR3은 서열번호: 7에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 것인, 핵산 분자.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄 CDR3이 서열번호: 10에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 것인, 핵산 분자.

청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-MUC5AC TCR이 알파 쇄 및 베타 쇄를 포함하며, 상기 알파 쇄는 알파 쇄 CDR1, 알파 쇄 CDR2, 및 알파 쇄 CDR3을 포함하는 가변 영역을 포함하고;

상기 베타 쇄는 베타 쇄 CDR1, 베타 쇄 CDR2, 및 베타 쇄 CDR3을 포함하는 가변 도메인을 포함하며;

상기 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄 CDR3은 서열번호: 10에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 것인, 핵산 분자.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄 CDR3이 서열번호: 7에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 것인, 핵산 분자.

청구항 12

제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄 CDR1이 서열번호: 5에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 것인, 핵산 분자.

청구항 13

제8항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄 CDR1이 서열번호: 8에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 것인, 핵산 분자.

청구항 14

제8항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄 CDR2가 서열번호: 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 것인, 핵산 분자.

청구항 15

제8항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄 CDR2가 서열번호: 9에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 것인, 핵산 분자.

청구항 16

제8항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄 가변 도메인이 서열번호: 1에 제시된 아미노산 서열에 존재하는 가변 도메인의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 핵산 분자.

청구항 17

제8항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄 가변 도메인이 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열에 존재하는 가변 도메인의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 핵산 분자.

청구항 18

제8항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄가 불변 영역을 추가로 포함하며, 상기 불변 영역은 알파 쇄의 내인성 불변 영역과 상이한 것인, 핵산 분자.

청구항 19

제8항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄가 불변 영역을 추가로 포함하며, 상기 알파 쇄 불변 영역은 서열번호: 1에 제시된 아미노산 서열에 존재하는 불변 영역에 대해 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 것인, 핵산 분자.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 상기 알파 쇄 불변 영역이 서열번호: 1에 제시된 아미노산 서열에 존재하는 불변 영역에 비해 적어도 1 개, 적어도 2 개, 적어도 3 개, 적어도 4 개, 또는 적어도 5 개 아미노산 치환을 포함하

는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 핵산 분자.

청구항 21

제8항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄가 불변 영역을 추가로 포함하며, 상기 불변 영역은 베타 쇄의 내인성 불변 영역과 상이한 것인, 핵산 분자.

청구항 22

제8항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄가 불변 영역을 추가로 포함하며, 상기 베타 쇄 불변 영역은 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열에 존재하는 불변 영역에 대해 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 것인, 핵산 분자.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 베타 쇄 불변 영역이 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열에 존재하는 불변 영역에 비해 적어도 1 개, 적어도 2 개, 적어도 3 개, 적어도 4 개, 또는 적어도 5 개 아미노산 치환을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 핵산 분자.

청구항 24

제8항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄가 서열번호: 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 것인, 핵산 분자.

청구항 25

제8항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄가 서열번호: 2에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 것인, 핵산 분자.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 뉴클레오티드 서열이 내인성 TCR의 발현을 감소시키는 하나 이상의 siRNA인, 핵산 분자.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 하나 이상의 siRNA가 내인성 TCR의 불변 영역을 암호화하는 뉴클레오티드 서열 내의 표적 서열에 상보적인, 핵산 분자.

청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서, 상기 하나 이상의 siRNA가 서열번호: 25-28으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것인, 핵산 분자.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-MUC5AC TCR이 알파 쇄 불변 영역, 베타 쇄 불변 영역, 또는 둘 다를 포함하고; 상기 알파 쇄 불변 영역, 베타 쇄 불변 영역, 또는 둘 다는 내인성 TCR의 상응하는 아미노산 서열에 비해 표적 서열 내에 적어도 1 개, 적어도 2 개, 적어도 3 개, 적어도 4 개, 또는 적어도 5 개 치환을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 핵산 분자.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 알파 쇄가 신호 펩티드를 포함하거나, 상기 베타 쇄가 신호 펩티드를 포함하거나, 상기 알파 쇄와 베타 쇄 모두가 단일 펩티드를 포함하는 것인, 핵산 분자.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 신호 펩티드가 서열번호: 20-22에 제시된 아미노산 서열 및 이들의 임의의 조합으로부터

선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인, 핵산 분자.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 핵산 분자를 포함하는 벡터.

청구항 33

제32항에 있어서, 바이러스 벡터, 포유동물 벡터, 또는 박테리아 벡터인, 벡터.

청구항 34

제32항 또는 제33항에 있어서, 레트로바이러스 벡터인, 벡터.

청구항 35

제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 아데노바이러스 벡터, 렌티바이러스, 센다이 바이러스 벡터, 배큘로바이러스 벡터, 엡스타인 바(Epstein Barr) 바이러스 벡터, 파포바바이러스 벡터, 우두 바이러스 벡터, 단순 포진 바이러스 벡터, 하이브리드 벡터, 및 아데노 연관 바이러스(AAV) 벡터로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 벡터.

청구항 36

제32항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 렌티바이러스인, 벡터.

청구항 37

제8항 내지 제31항 중 어느 한 항의 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄 가변 도메인 및 제8항 내지 제31항 중 어느 한 항의 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄 가변 도메인을 포함하는 T 세포 수용체(TCR) 또는 이의 항원 결합 부분.

청구항 38

참조 TCR과 인간 MUC5AC에 대한 결합에 대해 교차 경쟁하는, 인간 MUC5AC에 특이적으로 결합하는 재조합 T 세포 수용체(TCR) 또는 이의 항원 결합 부분("항-MUC5AC TCR")으로서,

상기 참조 TCR은 알파 쇄 및 베타 쇄를 포함하고, 상기 알파 쇄는 서열번호: 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하고 상기 베타 쇄는 서열번호: 2에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하고;

상기 항-MUC5AC TCR은 알파 쇄 및 베타 쇄를 포함하며, 상기 알파 쇄는 불변 영역을 포함하고, 상기 베타 쇄는 불변 영역을 포함하며; 상기

(i) 상기 알파 쇄 불변 영역은 서열번호: 1에 제시된 아미노산 서열에 존재하는 불변 영역에 비해 적어도 1 개, 적어도 2 개, 적어도 3 개, 적어도 4 개, 또는 적어도 5 개 아미노산 치환을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 또는

(ii) 상기 베타 쇄 불변 영역은 서열번호: 2의 아미노산 서열에 존재하는 불변 영역에 비해 적어도 1 개, 적어도 2 개, 적어도 3 개, 적어도 4 개, 또는 적어도 5 개 아미노산 치환을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 항-MUC5AC TCR.

청구항 39

참조 TCR과 동일한 에피토프 또는 인간 MUC5AC의 중첩 에피토프에 결합하는 인간 MUC5AC에 특이적으로 결합하는 재조합 T 세포 수용체(TCR) 또는 이의 항원 결합 부분("항-MUC5AC TCR")으로서,

상기 참조 TCR은 알파 쇄 및 베타 쇄를 포함하고, 상기 알파 쇄는 서열번호: 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하고 베타 쇄는 서열번호: 2에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하고;

상기 항-MUC5AC TCR은 알파 쇄 및 베타 쇄를 포함하며, 상기 알파 쇄는 불변 영역을 포함하고, 상기 베타 쇄는 불변 영역을 포함하며;

(i) 상기 알파 쇄 불변 영역은 서열번호: 1에 제시된 아미노산 서열에 존재하는 불변 영역에 비해 적어도 1 개, 적어도 2 개, 적어도 3 개, 적어도 4 개, 또는 적어도 5 개 아미노산 치환을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나

또는

(ii) 상기 베타 쇄 불변 영역은 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열에 존재하는 불변 영역에 비해 적어도 1 개, 적어도 2 개, 적어도 3 개, 적어도 4 개, 또는 적어도 5 개 아미노산 치환을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 항-MUC5AC TCR.

청구항 40

제38항 또는 제39항에 있어서, 서열번호: 13에 제시된 바와 같은 아미노산 서열로 이루어진 MUC5AC의 에피토프에 결합하는 것인, 항-MUC5AC TCR.

청구항 41

제39항 또는 제40항에 있어서, 상기 에피토프가 HLA 클래스 II 분자로 복합체화되는 것인, 항-MUC5AC TCR.

청구항 42

제42항에 있어서, 상기 HLA 클래스 II 분자가 HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR 대립유전자 또는 이들의 임의의 조합인, 항-MUC5AC TCR.

청구항 43

제42항 또는 제43항에 있어서, 상기 HLA 클래스 II 분자가 HLA-DP 대립유전자인, 항-MUC5AC TCR.

청구항 44

제42항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 HLA 클래스 II 분자가 HLA-DP4 대립유전자로부터 선택되는 것인, 항-MUC5AC TCR.

청구항 45

제38항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄가 알파 쇄 CDR1, 알파 쇄 CDR2, 및 알파 쇄 CDR3을 포함하는 가변 도메인을 포함하고;

상기 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄가 베타 쇄 CDR1, 베타 쇄 CDR2, 및 베타 쇄 CDR3을 포함하는 가변 도메인을 포함하며;

상기 항-MUC5AC의 알파 쇄 CDR3은 서열번호: 7에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 것인, 항-MUC5AC TCR.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄 CDR3이 서열번호: 10에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 것인, 항-MUC5AC TCR.

청구항 47

제38항 내지 제44항 중 어느 한 한에 있어서, 상기 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄가 알파 쇄CDR1, 알파 쇄 CDR2, 및 알파 쇄 CDR3을 포함하는 가변 도메인을 포함하고;

상기 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄가 베타 쇄 CDR1, 베타 쇄 CDR2, 및 베타 쇄 CDR3을 포함하는 가변 도메인을 포함하고;

상기 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄 CDR3은 서열번호: 10에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 것인, 항-MUC5AC TCR.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄 CDR3이 서열번호: 7에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 것인, 항-MUC5AC TCR.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄 CDR1이 서열번호: 5에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 것인, 항-MUC5AC TCR.

청구항 50

제45항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄 CDR1이 서열번호: 8에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 것인, 항-MUC5AC TCR.

청구항 51

제45항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄 CDR2가 서열번호: 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 것인, 항-MUC5AC TCR.

청구항 52

제45항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄 CDR2가 서열번호: 9에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 것인, 항-MUC5AC TCR.

청구항 53

제45항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄 가변 도메인이 서열번호: 1에 제시된 아미노산 서열에 존재하는 가변 도메인의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 항-MUC5AC TCR.

청구항 54

제45항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄 가변 도메인이 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열에 존재하는 가변 도메인의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 항-MUC5AC TCR.

청구항 55

제38항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 알파 쇄 불변 영역이 서열번호: 1에 제시된 아미노산 서열에 존재하는 불변 영역의 아미노산 서열에 대해 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 것인, 항-MUC5AC TCR.

청구항 56

제38항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 베타 쇄 불변 영역이 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열에 존재하는 불변 영역의 아미노산 서열에 대해 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 것인, 항-MUC5AC TCR.

청구항 57

제38항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄가 서열번호: 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 것인, 항-MUC5AC TCR.

청구항 58

제38항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄가 서열번호: 2에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 것인, 항-MUC5AC TCR.

청구항 59

제38항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 알파 쇄가 신호 펩티드를 포함하거나, 상기 베타 쇄가 신호 펩티드를 포함하거나, 상기 알파 쇄와 베타 쇄 모두가 단일 펩티드를 포함하는 것인, 항-MUC5AC TCR.

청구항 60

제59항에 있어서, 상기 신호 펩티드가 서열번호: 20-22에 제시된 아미노산 서열 및 이들의 임의의 조합으로부터

선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인, 항-MUC5AC TCR.

청구항 61

제1 항원-결합 도메인 및 제2 항원-결합 도메인을 포함하는 이중특이적 TCR로서, 상기 제1 항원-결합 도메인은 제37항의 TCR 또는 이의 항원-결합 부분 또는 제38항 내지 제60항 중 어느 한 항의 TCR 또는 이의 항원-결합 부분을 포함하는 것인, 이중특이적 TCR.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 제1 항원-결합 도메인이 단일 쇄 가변 단편("scFv")을 포함하는 것인, 이중특이적 TCR.

청구항 63

제61항 또는 제62항에 있어서, 상기 제2 항원-결합 도메인이 T 세포의 표면 상에서 발현된 단백질에 특이적으로 결합하는 것인, 이중특이적 TCR.

청구항 64

제61항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 항원-결합 도메인이 CD3에 특이적으로 결합하는 것인, 이중특이적 TCR.

청구항 65

제61항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 항원-결합 도메인이 scFv를 포함하는 것인, 이중특이적 TCR.

청구항 66

제61항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 항원-결합 도메인 및 제2 항원-결합 도메인이 공유 결합에 의해 연결되거나 또는 회합되는 것인, 이중특이적 TCR.

청구항 67

제61항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 항원-결합 도메인 및 제2 항원-결합 도메인이 펩티드 결합에 의해 연결되는 것인, 이중특이적 TCR.

청구항 68

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 핵산 분자, 제32항 내지 제36항 중 어느 한 항의 벡터, 제37항의 TCR, 제38항 내지 제60항 중 어느 한 항의 재조합 TCR, 또는 제61항 내지 제67항 중 어느 한 항의 이중특이적 TCR을 포함하는 세포.

청구항 69

제68항에 있어서, CD3을 추가로 발현하는, 세포.

청구항 70

제68항 또는 제69항에 있어서, T 세포, 자연 살해(NK) 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 또는 ILC 세포로 이루어진 군으로부터 선택되는, 세포.

청구항 71

제68항 내지 제70항 중 어느 한 항의 세포를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, 상기 암이 흑색종, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문부의 암, 위암, 고환암, 자궁암, 나팔관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 음문 암종, 호지킨병, 비호지킨

림프종(NHL), 원발성 종격 거대 B 세포 림프종(PMBC), 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종(FL), 형질전환된 여포성 림프종, 비장 변연부 림프종(SMZL), 식도암, 소장암, 내분비계의 암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 만성 또는 급성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병(ALL)(비 T 세포 ALL 포함), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소아의 고형 종양, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요관의 암, 신우 암종, 중추신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관형성, 척추 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 유표피암, 편평세포암, T-세포 림프종, 석면에 의해 유도된 것들을 포함한 환경적으로 유도된 암, 다른 B 세포 악성종양, 및 상기 암의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 73

제71항 또는 제72항에 있어서, 상기 암이 재발성 또는 난치성인, 방법.

청구항 74

제71항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 국소 진행성인, 방법.

청구항 75

제71항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 진행성인, 방법.

청구항 76

제71항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 전이성인, 방법.

청구항 77

제71항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포가 대상체로부터 수득되는 것인, 방법.

청구항 78

제71항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포가 대상체 이외의 공여자로부터 수득되는 것인, 방법.

청구항 79

제71항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 세포의 투여 전에 예비조건화되는 것인, 방법.

청구항 80

제79항에 있어서, 상기 예비조건화가 화학요법, 사이토카인, 단백질, 소분자, 또는 이의 임의의 조합을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 것인, 방법.

청구항 81

제79항 또는 제80항에 있어서, 상기 예비조건화가 인터류킨을 투여하는 것을 포함하는 것인, 방법.

청구항 82

제79항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 예비조건화가 IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21, 또는 이의 임의의 조합을 투여하는 것을 포함하는 것인, 방법.

청구항 83

제79항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 예비조건화가 사이클로포스파미드, 플루다라빈, 비타민 C, AKT 억제제, ATRA, 라파마이신, 또는 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 예비조건화제를 투여하는 것을 포함하는 것인, 방법.

청구항 84

제79항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 예비조건화가 사이클로포스파미드, 플루다라빈, 또는 둘 다를 투여하는 것을 포함하는 것인, 방법.

청구항 85

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 핵산 분자 또는 제32항 내지 제36항 중 어느 한 항의 벡터로 T 세포 요법을 필요로 하는 대상체로부터 수집된 세포를 형질도입하는 단계를 포함하는, 항원-표적화 세포를 조작하는 방법.

청구항 86

제85항에 있어서, 상기 항원-표적화 세포가 CD4를 추가로 발현하는 것인, 방법.

청구항 87

제85항 또는 제86항에 있어서, 상기 세포가 T 세포 또는 자연 살해(NK) 세포인, 방법.

청구항 88

펩티드에 복합체화된 HLA 클래스 II 분자로서, 상기 HLA 클래스 II 분자는 알파 쇄 및 베타 쇄를 포함하고, 상기 펩티드는 서열번호: 13에 제시된 바와 같은 아미노산 서열로 이루어진 것인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 89

제88항에 있어서, HLA-DP, HLA-DQ, 또는 HLA-DR 대립유전자, 또는 이들의 임의의 조합인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 90

제88항 또는 제89항에 있어서, HLA-DP 대립유전자인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 91

제85항 또는 제86항에 있어서, HLA-DQ 대립유전자인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 92

제85항 또는 제86항에 있어서, HLA-DR 대립유전자인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 93

제88항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 단량체인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 94

제88항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 이량체인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 95

제88항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 삼량체인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 96

제88항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 사량체인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 97

제88항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 오량체인, HLA 클래스 II 분자.

청구항 98

제88항 내지 제97항 중 어느 한 항의 HLA 클래스 II 분자를 포함하는, 항원 제시 세포(APC).

청구항 99

제98항에 있어서, 상기 HLA 클래스 II 분자가 APC의 표면 상에서 발현되는 것인, APC.

청구항 100

인간 대상체로부터 수득된 T 세포의 표적 집단을 풍부화하는 방법으로서, 제88항 내지 제97항 중 어느 한 항의 HLA 클래스 II 분자 또는 제98항 또는 제99항의 APC를 T 세포와 접촉시키는 단계를 포함하며, 상기 접촉시키는 단계 이후, 상기 풍부화된 T 세포 집단은 접촉시키는 단계 이전에 HLA 클래스 II 분자에 결합할 수 있는 T 세포의 수에 비해 HLA 클래스 II 분자에 결합할 수 있는 더 많은 T 세포의 수를 포함하는 것인, 방법.

청구항 101

인간 대상체로부터 수득된 T 세포의 표적 집단을 풍부화하는 방법으로서, 펩티드를 시험관 내에서 T 세포와 접촉시키는 단계를 포함하며, 상기 펩티드는 서열번호: 13에 제시된 바와 같은 아미노산 서열로 이루어지며, 상기 접촉시키는 단계 이후, 상기 풍부화된 T 세포 집단은 상기 접촉시키는 단계 전에 종양 세포를 표적화할 수 있는 T 세포의 수에 비해 종양 세포를 표적화할 수 있는 더 많은 T 세포의 수를 포함하는 것인, 방법.

청구항 102

제100항 또는 제101항에 있어서, 상기 인간 대상체로부터 수득된 T 세포가 종양 침윤 림프구(TIL)인, 방법.

청구항 103

제100항 또는 제102항 중 어느 한 항의 풍부화된 T 세포를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법.

청구항 104

서열번호: 13에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 펩티드를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암에 걸린 대상체에서 암 세포의 세포독성 T 세포-매개 표적화를 향상시키는 방법.

청구항 105

서열번호: 13에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 펩티드를 포함하는 암 백신.

청구항 106

종양 세포를 표적화할 수 있는 T 세포를 선택하는 방법으로서, 펩티드를 시험관 내에서 단리된 T 세포의 집단과 접촉시키는 단계를 포함하며, 상기 펩티드는 서열번호: 13에 제시된 바와 같은 아미노산 서열로 이루어진 것인, 방법.

청구항 107

제106항에 있어서, 상기 T 세포가 종양 침윤 림프구(TIL)인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 이 PCT 출원은 2019년 7월 30일 출원된 미국 가출원 번호 제62/880,505호의 우선권 이익을 주장하며, 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] EFS-WEB을 통해 전자적으로 제출된 서열 목록에 대한 참조

[0004] 전자적으로 제출된 서열 목록(파일명: 4285_014PC01_Seqlisting_ST25.txt, 크기: 70,689 바이트; 및 생성 날짜: 2020년 7월 28일)의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0005] 개시내용의 분야

[0006] 본 개시내용은 인간 뮤신 5AC (MUC5AC)에 특이적으로 결합하는 재조합 T 세포 수용체("TCR") 및 이의 용도를 제공한다.

배 경 기 술

[0007] 면역요법은 암을 포함한 다양한 질환과의 전쟁에서 중요한 도구로 떠올랐다. T 세포 요법은 면역요법 개발의 최전선에 있으며, 항종양 T 세포의 입양 전달은 암 환자에서 임상 반응을 유도하는 것으로 나타났다. 많은 T 세포 요법이 돌연변이된 종양 항원을 표적으로 하지만, 대부분의 신생항원은 공유되지 않고 각 환자에게 고유하다.

[0008] 잠재적인 비돌연변이 항원은 돌연변이 항원보다 몇 배나 되는 규모로 수적으로 우세하다. 공유 항원에서 유래된 T 세포 에피토프의 해명은 더 큰 암 환자 코호트가 용이하게 이용가능한 효율적이고 안전한 입양 T 세포 요법의 강력한 개발을 촉진할 수 있다. 그러나, 비돌연변이 항원의 순전한 수 및 HLA 유전자의 높은 다형성은 비돌연변이 항원에 대한 항종양 T 세포 반응의 특이성에 대한 포괄적 분석을 방해하였을 수 있다.

발명의 내용

[0009] 본 개시내용의 특정 측면은 (i) 인간 뮤신 5AC (MUC5AC)에 특이적으로 결합하는 재조합 T 세포 수용체(TCR) 또는 이의 항원 결합 부분("항-MUC5AC TCR")을 암호화하는 제1 뉴클레오티드 서열; 및 (ii) 제2 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자에 관한 것이며, 여기서 제2 뉴클레오티드 서열 또는 제2 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 폴리펩티드는 내인성 TCR의 발현을 억제하고, 여기서 항-MUC5AC TCR은 알파 쇄 및 베타 쇄를 포함하는 참조 TCR과 인간 MUC5AC에 대한 결합에 대해 교차 경쟁하며, 여기서 알파 쇄는 서열번호: 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하고 베타 쇄는 서열번호: 2에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다.

[0010] 본 개시내용의 특정 측면은 (i) 인간 MUC5AC에 특이적으로 결합하는 재조합 T 세포 수용체(TCR) 또는 이의 항원 결합 부분("항-MUC5AC TCR")을 암호화하는 제1 뉴클레오티드 서열; 및 (ii) 제2 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자에 관한 것이며, 여기서 제2 뉴클레오티드 서열 또는 제2 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 폴리펩티드는 내인성 TCR의 발현을 억제하고, 여기서 항-MUC5AC TCR은 알파 쇄 및 베타 쇄를 포함하는 참조 TCR과 동일한 에피토프 또는 인간 MUC5AC의 중첩 에피토프에 결합하며, 여기서 알파 쇄는 서열번호: 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하고 베타 쇄는 서열번호: 2에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다.

[0011] 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 13에 제시된 바와 같은 아미노산 서열로 이루어진 MUC5AC의 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 에피토프는 HLA 클래스 II 분자로 복합체화된다. 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자는 HLA-DP, HLA-DQ, 또는 HLA-DR 대립유전자 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자는 HLA-DP 대립유전자이다. 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자는 HLA-DP4 대립유전자이다.

[0012] 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 알파 쇄 및 베타 쇄를 포함하며, 여기서 알파 쇄는 알파 쇄 CDR1, 알파 쇄 CDR2, 및 알파 쇄 CDR3을 포함하는 가변 영역을 포함하고; 여기서 베타 쇄는 베타 쇄 CDR1, 베타 쇄 CDR2, 및 베타 쇄 CDR3을 포함하는 가변 도메인을 포함하며; 여기서 알파 쇄 CDR3은 서열번호: 7에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다.

[0013] 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄 CDR3은 서열번호: 10에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0014] 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 알파 쇄 및 베타 쇄를 포함하며, 여기서 알파 쇄는 알파 쇄 CDR1, 알파 쇄 CDR2, 및 알파 쇄 CDR3을 포함하는 가변 영역을 포함하고; 여기서 베타 쇄는 베타 쇄 CDR1, 베타 쇄 CDR2, 및 베타 쇄 CDR3을 포함하는 가변 도메인을 포함하며; 여기서 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄 CDR3은 서열번호: 10에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다.

[0015] 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄 CDR3은 서열번호: 7에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄 CDR1은 서열번호: 5에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄 CDR1은 서열번호: 8에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄 CDR2는 서열번호: 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄 CDR2는 서열번호: 9에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다.

[0016] 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄 가변 도메인은 서열번호: 1에 제시된 아미노산 서열에 존재하는 가변 도메인의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄 가변 도메인은 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열에 존재하는 가변 도메인의 아미노산 서열을 포함한다.

[0017] 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄는 불변 영역을 추가로 포함하며, 여기서 불변 영역은 알파 쇄의 내인성 불변 영역과 상이하다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄는 불변 영역을 추가로 포함하며, 여기서 알파 쇄 불변 영역은 서열번호: 1에 제시된 아미노산 서열에 존재하는 불변 영역에 대해 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖

는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 알파 쇄 불변 영역은 서열번호: 1에 제시된 아미노산 서열에 존재하는 불변 영역에 비해 적어도 1 개, 적어도 2 개, 적어도 3 개, 적어도 4 개, 또는 적어도 5 개 아미노산 치환을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0018] 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄는 불변 영역을 추가로 포함하고, 여기서 불변 영역은 베타 쇄의 내인성 불변 영역과 상이하다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄는 불변 영역을 추가로 포함하며, 여기서 베타 쇄 불변 영역은 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열에 존재하는 불변 영역에 대해 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 베타 쇄 불변 영역은 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열에 존재하는 불변 영역에 비해 적어도 1 개, 적어도 2 개, 적어도 3 개, 적어도 4 개, 또는 적어도 5 개 아미노산 치환을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0019] 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄는 서열번호: 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄는 서열번호: 2에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다.

[0020] 일부 측면에서, 제2 뉴클레오티드 서열은 내인성 TCR의 발현을 감소시키는 하나 이상의 siRNA이다. 일부 측면에서, 하나 이상의 siRNA는 내인성 TCR의 불변 영역을 암호화하는 뉴클레오티드 서열 내의 표적 서열에 상보적이다. 일부 측면에서, 하나 이상의 siRNA는 서열번호: 53-56으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0021] 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 알파 쇄 불변 영역, 베타 쇄 불변 영역, 또는 둘 다를 포함하며; 여기서 알파 쇄 불변 영역, 베타 쇄 불변 영역, 또는 둘 다는 내인성 TCR의 상응하는 아미노산 서열에 비해 표적 서열 내에 적어도 1 개, 적어도 2 개, 적어도 3 개, 적어도 4 개, 또는 적어도 5 개 치환을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0022] 일부 측면에서, 알파 쇄는 신호 펩티드를 포함하거나, 베타 쇄는 신호 펩티드를 포함하거나, 알파 쇄와 베타 쇄 모두는 단일 펩티드를 포함한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 서열식별번호: 20-22 및 이들의 임의의 조합에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0023] 본 개시내용의 특정 측면은 본원에 개시된 핵산 분자를 포함하는 벡터에 관한 것이다. 일부 측면에서, 벡터는 바이러스 벡터, 포유동물 벡터, 또는 박테리아 벡터이다. 일부 측면에서, 벡터는 레트로바이러스 벡터이다. 일부 측면에서, 벡터는 아데노바이러스 벡터, 렌티바이러스, 센다이 바이러스 벡터, 배큘로바이러스 벡터, 엡스타인 바 바이러스 벡터, 파포바바이러스 벡터, 우두 바이러스 벡터, 단순 포진 바이러스 벡터, 하이브리드 벡터, 및 아데노 연관 바이러스(AAV) 벡터로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 벡터는 렌티바이러스이다.

[0024] 본 개시내용의 특정 측면은 본원에 개시된 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄 가변 도메인 및 본원에 개시된 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄 가변 도메인을 포함하는 T 세포 수용체(TCR) 또는 이의 항원 결합 부분에 관한 것이다.

[0025] 본 개시내용의 특정 측면은 인간 MUC5AC에 특이적으로 결합하는 재조합 T 세포 수용체(TCR) 또는 이의 항원 결합 부분("항-MUC5AC TCR")은 참조 TCR과 인간 MUC5AC에 대한 결합에 대해 교차 경쟁하며; 여기서 참조 TCR은 알파 쇄 및 베타 쇄를 포함하며, 여기서 알파 쇄는 서열번호: 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하고 베타 쇄는 서열번호: 2에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하며; 여기서 항-MUC5AC TCR은 알파 쇄 및 베타 쇄를 포함하며, 여기서 알파 쇄는 불변 영역을 포함하고, 여기서 베타 쇄는 불변 영역을 포함하며; 여기서 알파 쇄 불변 영역은 서열번호: 1에 제시된 아미노산 서열에 존재하는 불변 영역에 비해 적어도 1 개, 적어도 2 개, 적어도 3 개, 적어도 4 개, 또는 적어도 5 개 아미노산 치환을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 또는 베타 쇄 불변 영역은 서열번호: 2의 아미노산 서열에 존재하는 불변 영역에 비해 적어도 1 개, 적어도 2 개, 적어도 3 개, 적어도 4 개, 또는 적어도 5 개 아미노산 치환을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0026] 본 개시내용의 특정 측면은 인간 MUC5AC에 특이적으로 결합하는 재조합 T 세포 수용체(TCR) 또는 이의 항원 결합 부분("항-MUC5AC TCR")에 관한 것으로, 이는 참조 TCR과 동일한 에피토프 또는 인간 MUC5AC의 중첩 에피토프에 결합하며; 여기서 참조 TCR은 알파 쇄 및 베타 쇄를 포함하며, 여기서 알파 쇄는 서열번호: 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하고 베타 쇄는 서열번호: 2에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하며; 여기서 항-MUC5AC TCR은 알파 쇄 및 베타 쇄를 포함하며, 여기서 알파 쇄는 불변 영역을 포함하고, 여기서 베타 쇄는 불변 영역을 포함하며; 여기서 알파 쇄 불변 영역은 서열번호: 1에 제시된 아미노산 서열에 존재하는 불변 영역에 비해 적어도 1 개, 적어도 2 개, 적어도 3 개, 적어도 4 개, 또는 적어도 5 개 아미노산 치환을 갖는 아미노

산 서열을 포함하거나 또는 베타 쇄 불변 영역은 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열에 존재하는 불변 영역에 비해 적어도 1 개, 적어도 2 개, 적어도 3 개, 적어도 4 개, 또는 적어도 5 개 아미노산 치환을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0027] 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 13에 제시된 바와 같은 아미노산 서열로 이루어진 MUC5AC의 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 에피토프는 HLA 클래스 II 분자로 복합체화된다. 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자는 HLA-DP, HLA-DQ, 또는 HLA-DR 대립유전자, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자는 HLA-DP 대립유전자이다. 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자는 HLA-DP4 대립유전자로부터 선택된다.

[0028] 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄는 알파 쇄 CDR1, 알파 쇄 CDR2, 및 알파 쇄 CDR3을 포함하는 가변 도메인을 포함하고; 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄는 베타 쇄 CDR1, 베타 쇄 CDR2, 및 베타 쇄 CDR3를 포함하는 가변 도메인을 포함하며; 여기서 항-MUC5AC의 알파 쇄 CDR3은 서열번호: 7에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄 CDR3은 서열번호: 10에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다.

[0029] 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄는 알파 쇄CDR1, 알파 쇄 CDR2, 및 알파 쇄 CDR3을 포함하는 가변 도메인을 포함하고; 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄는 베타 쇄 CDR1, 베타 쇄 CDR2, 및 베타 쇄 CDR3을 포함하는 가변 도메인을 포함하며; 여기서 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄 CDR3는 서열번호: 10에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄 CDR3은 서열번호: 7에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다.

[0030] 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄 CDR1은 서열번호: 5에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄 CDR1은 서열번호: 8에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄 CDR2는 서열번호: 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄 CDR2는 서열번호: 9에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다.

[0031] 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄 가변 도메인은 서열번호: 1에 제시된 아미노산 서열에 존재하는 가변 도메인의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄 가변 도메인은 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열에 존재하는 가변 도메인의 아미노산 서열을 포함한다.

[0032] 일부 측면에서, 알파 쇄 불변 영역은 서열번호: 1에 제시된 아미노산 서열에 존재하는 불변 영역의 아미노산 서열에 대해 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.

[0033] 일부 측면에서, 베타 쇄 불변 영역은 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열에 존재하는 불변 영역의 아미노산 서열에 대해 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.

[0034] 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄는 서열번호: 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄는 서열번호: 2에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다.

[0035] 일부 측면에서, 알파 쇄는 신호 펩티드를 포함하고, 베타 쇄는 신호 펩티드를 포함하거나, 알파 쇄와 베타 쇄 둘 모두는 단일 펩티드를 포함한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 서열번호: 20-22 및 이들의 임의의 조합에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0036] 본 개시내용의 특정 측면은 제1 항원-결합 도메인 및 제2 항원-결합 도메인을 포함하는 이중특이적 TCR에 관한 것이며, 여기서 제1 항원-결합 도메인은 본원에 개시된 TCR 또는 이의 항원-결합 부분을 포함한다.

[0037] 일부 측면에서, 제1 항원-결합 도메인은 단일 쇄 가변 단편("scFv")을 포함한다. 일부 측면에서, 제2 항원-결합 도메인은 T 세포의 표면 상에서 발현된 단백질에 특이적으로 결합한다. 일부 측면에서, 제2 항원-결합 도메인은 CD3에 특이적으로 결합한다. 일부 측면에서, 제2 항원-결합 도메인은 scFv를 포함한다. 일부 측면에서, 제1 항원-결합 도메인 및 제2 항원-결합 도메인은 공유 결합에 의해 연결되거나 또는 회합된다. 일부 측면에서, 제1 항원-결합 도메인 및 제2 항원-결합 도메인은 펩티드 결합에 의해 연결된다.

[0038] 본 개시내용의 특정 측면은 본원에 개시된 핵산 분자, 본원에 개시된 벡터, 본원에 개시된 TCR, 본원에 개시된 재조합 TCR, 또는 본원에 개시된 이중특이적 TCR을 포함하는 세포에 관한 것이다. 일부 측면에서, 세포는 CD3

을 추가로 발현한다.

[0039] 일부 측면에서, 세포는 T 세포, 자연 살해(NK) 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 또는 ILC 세포로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0040] 본 개시내용의 특정 측면은 본원에 개시된 세포를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 측면에서, 암은 흑색종, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문부의 암, 위암, 고환암, 자궁암, 나팔관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 음문 암종, 호지킨병, 비호지킨 림프종(NHL), 원발성 종격 거대 B 세포 림프종(PMBC), 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종(FL), 형질전환된 여포성 림프종, 비장 변연부 림프종(SMZL), 식도암, 소장암, 내분비계의 암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 만성 또는 급성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병(ALL)(비 T 세포 ALL 포함), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소아의 고형 종양, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요관의 암, 신우 암종, 중추신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관형성, 척추 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 유표피암, 편평세포암, T-세포 림프종, 석면에 의해 유도된 것들을 포함한 환경적으로 유도된 암, 다른 B 세포 악성종양, 및 상기 암의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0041] 일부 측면에서, 암은 재발성 또는 난치성이다. 일부 측면에서, 암은 국소 진행성이다. 일부 측면에서, 암은 진행성이다. 일부 측면에서, 암은 전이성이다.

[0042] 일부 측면에서, 세포는 대상체로부터 수득된다. 일부 측면에서, 세포는 대상체 이외의 공여자로부터 수득된다.

[0043] 일부 측면에서, 대상체는 세포를 투여하기 전에 예비조건화된다. 일부 측면에서, 예비조건화는 화학요법, 사이토카인, 단백질, 소분자, 또는 이의 임의의 조합을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 예비조건화는 인터류킨을 투여하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 예비조건화는 IL-2, , IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21, 또는 이의 임의의 조합을 투여하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 예비조건화는 사이클로포스파미드, 플루다라빈, 비타민 C, AKT 억제제, ATRA, 라파마이신, 또는 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 예비조건화제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 예비조건화는 사이클로포스파미드, 플루다라빈, 또는 둘 다를 투여하는 것을 포함한다.

[0044] 본 개시내용의 특정 측면은 본원에 개시된 핵산 분자 또는 본원에 개시된 벡터로 T 세포 요법을 필요로 하는 대상체로부터 수집된 세포를 형질도입하는 단계를 포함하는, 항원-표적화 세포를 조작하는 방법에 관한 것이다. 일부 측면에서, 항원-표적화 세포는 CD4를 추가로 발현한다. 일부 측면에서, 세포는 T 세포 또는 자연 살해(NK) 세포이다.

[0045] 본 개시내용의 특정 측면은 펩티드에 복합체화된 HLA 클래스 II 분자에 관한 것이며, 여기서 HLA 클래스 II 분자는 알파 쇄와 베타를 포함하고, 여기서 펩티드는 서열번호: 13에 제시된 바와 같은 아미노산 서열로 이루어진다. 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자는 HLA-DP, HLA-DQ, 또는 HLA-DR 대립유전자, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자는 HLA-DP 대립유전자이다. 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자는 HLA-DQ 대립유전자이다. 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자는 HLA-DR 대립유전자이다.

[0046] 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자는 단량체이다. 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자는 이량체이다. 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자는 삼량체이다. 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자는 사량체이다. 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자는 오량체이다.

[0047] 본 개시내용의 특정 측면은 본원에 개시된 HLA 클래스 II 분자를 포함하는, 항원 제시 세포(APC)에 관한 것이다. 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자는 APC의 표면 상에서 발현된다.

[0048] 본 개시내용의 특정 측면은 본원에 개시된 HLA 클래스 II 분자 또는 본원에 개시된 APC를 T 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는, 인간 대상체로부터 수득된 T 세포의 표적 집단을 풍부화하는 방법에 관한 것이며, 여기서 접촉 후, 풍부화된 T 세포 집단은 접촉 전에 HLA 클래스 II 분자에 결합할 수 있는 T 세포에 비해 HLA 클래스 II 분자에 결합할 수 있는 더 많은 T 세포의 수를 포함한다.

[0049] 본 개시내용의 특정 측면은 펩티드를 시험관 내에서 T 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는, 인간 대상체로부터 수득된 T 세포의 표적 집단을 풍부화하는 방법에 관한 것이며, 여기서 펩티드는 서열번호: 13에 제시된 바와 같은 아미노산 서열로 이루어지고, 접촉 후, 풍부화된 T 세포 집단은 접촉 전에 종양 세포를 표적화할 수 있는 T

세포의 수에 비해 종양 세포를 표적화할 수 있는 더 많은 T 세포의 수를 포함한다. 일부 측면에서, 인간 대상체로부터 수득된 T 세포는 종양 침윤 림프구(TIL)이다.

[0050] 본 개시내용의 특정 측면은 본원에 개시된 하나 이상의 풍부화된 T 세포를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 종양의 치료를 필요로 하는 대상체에서 종양을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0051] 본 개시내용의 특정 측면은 서열번호: 13에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 펩티드를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암에 걸린 대상체에서 암 세포의 세포독성 T 세포-매개 표적화를 향상시키는 방법에 관한 것이다.

[0052] 본 개시내용의 특정 측면은 서열번호: 13에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 펩티드를 포함하는 암 백신에 관한 것이다.

[0053] 본 개시내용의 특정 측면은 펩티드를 시험관 내에서 단리된 T 세포 집단과 접촉시키는 단계를 포함하는, 종양 세포를 표적화할 수 있는 T 세포를 선택하는 방법에 관한 것이며, 여기서 펩티드는 서열번호: 13에 제시된 바와 같은 아미노산 서열로 이루어진다.

[0054] 일부 측면에서, T 세포는 종양 침윤 림프구(TIL)이다.

도면의 간단한 설명

[0055] 도 1a-1b는 흑색종 환자로부터의 펩티드-특이적 $CD4^+$ T 세포의 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체 염색의 그래픽 표현이다. 1차 $CD4^+$ T 세포를 6명의 $DP4^+$ 흑색종 환자로부터 정제하였고 $MUC5AC_{4922-4941}$ 펩티드로 개별적으로 펄스화하고 동족 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체로 염색한 DP4-발현 aAPC로 자극하였다. $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체 염색의 예가 표시된다.

도 2a-2d는 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체-양성 세포로부터 분리되고 인간 TCR-결함 $CD4^+$ T 세포에서 재구성된 DP4-제한 ($05\text{-}MUC5AC_{4922-4941}$) TCR이 DP4-제한 및 항원-특정 방식으로 기능했다는 것을 보여주는 데이터의 그래픽 표현이다. $05\text{-}MUC5AC_{4922-4941}$은 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체-양성 세포로부터 복제되었고, TCR-결함 Jurkat 76/CD4 세포에서 재구성되었으며, 각각의 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체로 염색되었다.

도 3은 IL-2 ELISPOT 분석에서 $MUC5AC_{4922-4941}$ 펩티드로 펄스된 aAPC에 의해 자극된 $05\text{-}MUC5AC_{4922-4941}$의 IL-2 EPISPOT 분석 결과를 나타내는 막대 그래프이다. DP4/WT1(클론 9) TCR을 음성 대조군으로 사용하였다. 적어도 2개의 독립적인 실험이 수행되었다. 막대 및 오차 막대는 3중 실험에서 결과의 평균 ± SD를 나타낸다.

도 4a-4e는 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체-양성 세포로부터 분리되고 인간 1차 $CD4^+$ T 세포에서 재구성된 DP4-제한 $MUC5AC_{4922-4941}$ TCR이 DP4-제한 및 항원-특이적 방식으로 기능하였다는 것을 보여주는 데이터의 그래프 표현이다. $05\text{-}MUC5AC_{4922-4941}$을 인간 1차 $CD4^+$ T 세포에 레트로바이러스로 형질도입하고 각각의 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체로 염색하였다. * 스튜던트 t-테스트에 의한 $P<0.05$. 막대 및 오차 막대는 3중 실험에서 결과의 평균 ± SD를 나타낸다 (도 4e).

도 5는 $05\text{-}MUC5AC_{4922-4941}$로 레트로바이러스로 형질도입되고 펩티드 비펄싱 HLA-null 또는 $MUC5AC_{4914-4949}$ 미니유전자(MHYQCQCVCSGW GDPHYITFDGTYYTFLDNCTYVLVQ; 서열번호: 29)로 형질도입된 DP4-aAPC로 자극된 인간 1차 T 세포의 IFN-γ ELISPOT 분석 결과를 보여주는 막대 그래프이다. *, 스튜던트 t-테스트에 의한 $P<0.05$. 막대 및 오차 막대는 3중 실험에서 결과의 평균 ± SD를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0056] 본 개시내용은 MUC5AC 상의 에피토프에 특이적으로 결합하는 TCR 또는 이의 항원 결합 부분, 이를 암호화하는 핵산 분자, 및 TCR 또는 핵산 분자를 포함하는 세포에 관한 것이다. 본 개시내용의 일부 측면은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용의 다른 측면은 MUC5AC의 에피토프를 포함하는 펩티드에 복합체화된 HLA 클래스 II 분자에 관한 것이다.

[0057] I. 용어

[0058] 본 개시내용을 보다 용이하게 이해할 수 있도록 하기 위해, 특정 용어가 먼저 정의된다. 본 출원에 사용된 바와 같이, 본원에 달리 명시적으로 제공된 경우를 제외하고, 하기 용어 각각은 아래에 제시된 의미를 가질 것이다. 추가의 정의는 출원 전반에 제시되어 있다.

[0059] 용어 단수형 독립체는 해당 독립체의 하나 이상을 지칭하며; 예를 들어, "뉴클레오티드 서열"은 하나 이상의 뉴클레오티드 서열을 나타내는 것으로 이해됨을 유의하여야 한다. 이와 같이, 용어 단수형, "하나 이상", 및 "적어도 하나"는 본원에서 상호교환가능하게 사용될 수 있다.

[0060] 또한, 본원에서 사용된 경우 "및/또는"은 다른 명시된 특징 또는 구성요소가 있거나 또는 없이 2 개의 명시된 특징 또는 구성요소 각각의 특정 개시내용으로 취해져야 한다. 따라서, 본원에서 "A 및/또는 B"와 같은 어구에서 사용된 바와 같은 용어 "및/또는"은 "A 및 B," "A 또는 B," "A"(단독), 및 "B"(단독)를 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, "A, B, 및/또는 C"와 같은 어구에서 사용된 바와 같은 용어 "및/또는"은 다음 측면 각각을 포함하는 것으로 의도된다: A, B, 및 C; A, B, 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A(단독); B(단독); 및 C(단독).

[0061] 용어 "약"은 대략적으로, 거의, 정도, 또는 부근의를 의미하기 위해 본원에서 사용된다. 용어 "약"이 수치 범위와 함께 사용되는 경우, 제시된 수치 값 위아래 경계를 확장함으로써 해당 범위를 수식한다. 일반적으로, 용어 "약"은 위 또는 아래로(더 높거나 또는 더 낮은) 10 퍼센트의 변동에 의해 명시된 값 위아래의 수치 값을 수식하기 위해 본원에서 사용된다.

[0062] 측면이 언어 "포함하는"으로 본원에 기재되어 있는 곳마다, 달리 "로 이루어진" 및/또는 "로 본질적으로 이루어진"과 관련하여 기재된 유사한 측면이 또한 제공됨이 이해된다.

[0063] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 개시내용이 관련된 기술 분야의 숙련자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 예를 들어, Concise Dictionary of Biomedicine 및 Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell 및 Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; 및 the Oxford Dictionary Of Biochemistry 및 Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press는 본 개시내용에 사용되는 많은 용어의 일반 사전을 숙련자에게 제공한다.

[0064] 단위, 접두사, 및 기호는 국제단위계(Système International de Unites)(SI) 채택 형식으로 표시된다. 숫자 범위는 범위를 정의하는 숫자를 포함한다. 달리 나타내지 않는 한, 뉴클레오티드 서열은 5'에서 3' 방향으로 왼쪽에서 오른쪽으로 기재되어 있다. 아미노산 서열은 아미노에서 카복시 방향으로 왼쪽으로 오른쪽으로 기재되어 있다. 본원에 제공된 표제는 개시내용의 다양한 측면을 제한하지 않으며, 명세서 전체를 참조할 수 있다. 따라서, 바로 아래에 정의된 용어는 전부 명세서를 참조하여 보다 완전히 정의된다.

[0065] "투여하는"은 당업자에게 알려진 임의의 다양한 방법 및 전달 시스템을 사용하여, 대상체에게 제제를 물리적으로 도입하는 것을 지칭한다. 본원에 개시된 제형에 대한 예시적인 투여 경로는 예를 들어 주사 또는 주입에 의한 정맥내, 근육내, 피하, 복강내, 척추 또는 다른 비경구 투여 경로를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 어구 "비경구 투여"는 일반적으로 주입에 의한 장내 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하며, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 림프내, 병변내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 기관경유, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척추내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입, 뿐만 아니라 생체내 전기천공을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 측면에서, 제형은 비경구가 아닌 경로, 예를 들어, 경구를 통해 투여된다. 다른 비경구가 아닌 경로는 국소, 표피 또는 점막 투여 경로, 예를 들어, 비강내, 질, 직장, 설하 또는 국소 경로를 포함한다. 투여는 또한 예를 들어, 1 회, 여러 번, 및/또는 하나 이상의 연장된 기간에 걸쳐 수행될 수 있다.

[0066] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "T 세포 수용체"(TCR)는 표적 항원과 특이적으로 상호작용할 수 있는 이종 세포-표면 수용체를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, "TCR"은 자연 발생 및 비-자연 발생 TCR; 전장 TCR 및 이의 항원 결합 부분; 키메라 TCR; TCR 융합 작제물; 및 합성 TCR을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 인간에서, TCR은 T 세포의 표면 상에서 발현되고, 이들은 T 세포 인식 및 항원 제시 세포의 표적화를 담당한다. 항원 제시 세포(APC)는 주요 조직접합성 복합체(MHC; 또한 HLA 분자, 예를 들어, HLA 클래스 II 분자로 복합체화된 것으로 본원에 지칭됨)로 복합체화된 외래 단백질(항원)의 단편을 나타낸다. TCR은 펩티드:HLA 복합체를 인식하고 이에 결합하며 CD8(MHC 클래스 I 분자의 경우) 또는 CD4(MHC 클래스 II 분자의 경우)를 동원하여, TCR를 활성화시킨다. 활성화된 TCR은 EPC의 파괴를 포함한 다운스트림 신호전달 및 면역 반응을 개시한다.

[0067] 일반적으로, TCR은 디술피드 결합에 의해 상호연결된 2 개의 쇄인 알파 쇄 및 베타 쇄(또는 덜 통상적으로 감마 쇄 및 델타 쇄)를 포함할 수 있다. 각 쇄는 가변 도메인(알파 쇄 가변 도메인 및 베타 쇄 가변 도메인) 및 불변 영역(알파 쇄 불변 영역 및 베타 쇄 불변 영역)을 포함한다. 가변 도메인은 세포막의 원위부에 위치하고, 가변 도메인은 항원과 상호작용한다. 불변 영역은 세포막의 근위부에 위치한다. TCR은 막횡단 영역 및 짧은 세포질 꼬리를 추가로 포함할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "불변 영역"은 존재하는 경우 막횡단 영역 및 세포질 꼬리, 뿐만 아니라 전통적인 "불변 영역"을 포괄한다.

[0068] 가변 도메인은 프레임워크 영역(FR)이라고 불리는 보다 보존된 영역이 산재되어 있는 상보성 결정 영역(CDR)이라고 불리는 초가변성 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각 알파 쇄 가변 도메인 및 베타 쇄 가변 도메인은 3 개의 CDR 및 4 개의 FR을 포함한다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 각 가변 도메인은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 각 쇄 상의 3 개의 모든 CDR이 항원 결합에 수반되지만, CDR3은 1차 항원 결합 영역인 것으로 여겨지고, 반면에 CDR1 및 CDR2는 주로 HLA 분자로 인식하는 것으로 여겨진다.

[0069] 명시적으로 언급되지 않은 경우, 및 문맥상 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 쇄 TCR을 포함한다. 용어 "TCR"은 T 세포의 표면에 결합된 자연 발생 TCR로 제한되지 않는다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "TCR"은 T 세포 이외의 세포(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같이, 자연적으로 발현하거나 또는 CD4를 발현하도록 변형된 세포)의 표면 상에서 발현된 본원에 기재된 TCR, 또는 세포막이 없는 본원에 기재된 TCR(예를 들어, 단리된 TCR 또는 가용성 TCR)을 추가로 지칭한다.

[0070] "항원 결합 분자," "TCR의 부분," 또는 "TCR 단편"은 전체보다 적은 TCR의 임의의 부분을 지칭한다. 항원 결합 분자는 항원성 CDR을 포함할 수 있다.

[0071] "항원"은 면역 반응을 유발하거나 또는 TCR에 의해 결합될 수 있는 임의의 분자, 예를 들어, 펩티드를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은 "에피토프"는 면역 반응을 유발하거나 또는 TCR에 의해 결합될 수 있는 폴리펩티드의 일부를 지칭한다. 면역 반응은 항체 생산, 또는 특정 면역학적으로 적격 세포의 활성화, 또는 둘 다를 수반할 수 있다. 당업자는 사실상 모든 단백질 또는 펩티드를 포함한 임의의 거대분자가 항원으로 역할을 할 수 있음을 용이하게 이해할 것이다. 항원 및/또는 에피토프는 내인성으로 발현될 수 있거나, 즉, 게놈 DNA에 의해 발현될 수 있거나, 또는 재조합적으로 발현될 수 있다. 항원 및/또는 에피토프는 암 세포와 같은 특정 조직에 특이적일 수 있거나, 또는 광범위하게 발현될 수 있다. 또한, 더 큰 분자의 단편은 항원으로 작용할 수 있다. 일 측면에서, 항원은 종양 항원이다. 에피토프는 더 긴 폴리펩티드(예를 들어, 단백질)에 존재할 수 있거나, 또는 에피토프는 더 긴 폴리펩티드의 단편으로 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 에피토프는 주요 조직접합성 복합체(MHC; 또한 본원에서 HLA 분자, 예를 들어, HLA 클래스 1 분자로 복합체화된 것으로 지칭됨)로 복합체화된다.

[0072] 본원에 사용된 "MUC5AC" 또는 "뮤신 5AC"는 흡입된 미생물 및 이후에 점막 섬모계에 의해 제거되는 입자에 결합함으로써 감염 및 화학적 손상으로부터 점막을 보호하는 위 및 호흡기 상피의 인간 겔 형성 당단백질을 지칭한다.

[0073] 본원에서 사용된 바와 같이, MUC5AC은 전장 표준 서열 뿐만 아니라 이의 변이체 및 단편을 의미한다. MUC5AC의 아미노산 서열(서열 번호: 16)은 표 1(UniProtKB - P98088)에 제공된다.

[0074] 표 1. MUC5AC 아미노산 서열

MUC5AC 아미노산 서열

MSVGRRKLALLWALALALACTRHTGHAQDGSSESSYKHHPALSPIARGPSGVPLRGATVFPSLRTIPVVRASNPAHN
GRVCSTWGSFHYKTFDGDVFRFPGLCNYVFSEHCGAAYEDFNIQLRRSQESAAPTLSRVLMKVDGVVIQLTKGSVLV
NGHPVLLPFSQSGVLIQQSSSYTKVEARLGLVLMWNHDDSLLLELDTKYANKTCGLCGDFNGMPVVSELLSHNTKLT
PMEFGNLQKMDDPTDQCQDPVPEPPRNCSTGFGICEELLHGQLFSGCVALVDVGSYLEACRQDLCFCEDTDLLSCVC
HTLAEYSRQCTHAGGLPQDWRGPDFCPQKCPNNMQYHECRSPCADTCSNQEHSRACEDHCVAGCFCPEGTVLDDIGQ
TGCVPVSKCACVYNGAAYAPGATYSTDCTNCTCSGGRWSCQEVPCPGTCSVLGGAHFSTFDGKQYTVHGDCSYVLTK
PCDSSAFTVLAELRRCGLTDSETCLKSVTLSLDGAQTVVVIKASGEVFLNQIYTQLPISAANVTIFRPSTFFIIAQT
SLGLQLNLQLVPTMQLFMQLAPKLRGQTCGLCGNFNSIQADDFRTLSGVVEATAAAFFNTFKTQAACPNIRNSFEDP
CSLSVENEKYAQHWCSQLTDADGPFGRCHAAVKPGTYYSNCMFDTCNCERSEDCLCAALSSYVHACAAKGVQLGGWR
DGVCTKPMTTCPKSMTYHYHVSTCQPTCRSLSEGDITCSVGFIPVDGCICPKGTFLDDTGKCVQASNCPCYHRGSMI
PNGESVHDSGAICTCTHGKLSCIGGQAPAPVCAAPMVFFDCRNATPGDTGAGCQKSCHTLDMTCYSPQCVPGCVCPD
GLVADGEGGCITAEDCPCVHNEASYRAGQTIRVGCNTCTCDSRMWRCTDDPCLATCAVYGDGHYLTFDGQSYSFNGD
CEYTLVQNHCGGKDSTQDSFRVVTENVPCGTTGTTCSKAIKIFLGGFELKLSHGKVEVIGTDESQEVPYTIRQMGIY
LVVDTDIGLVLLWDKKTSIFINLSPEFKGRVCGLCGNFDDIAVNDFATRSRSVVGDVLEFGNSWKLSPSCPDALAPK
DPCTANPFRKSWAQKQCSILHGPTFAACHAHVEPARYYEACVNDACACDSGGDCECFCTAVAAYAQACHEVGLCVSW
RTPSICPLFCDYYNPEGQCEWHYQPCGVPCLRTCRNPRGDCLRDVRGLEGCYPKCPPEAPIFDEDKMQCVATCPTPP
LPPRCHVHGKSYRPGAVVPSDKNCQSCLCTERGVECTYKAEACVCTYNGQRFHPGDVIYHTTDGTGGCISARCGANG
TIERRVYPCSPTTPVPPTTFSFSTPPLVVSSTHTPSNGPSSAHTGPPSSAWPTTAGTSPRTRLPTASASLPPVCGEK
CLWSPWMDVSRPGRGTDSGDFDTLENLRAHGYRVCESPRSVECRAEDAPGVPLRALGQRVQCSPDVGLTCRNREQAS
GLCYNYQIRVQCCTPLPCSTSSSPAQTTPPTTSKTTETRASGSSAPSSTPGTVSLSTARTTPAPGTATSVKKTFSTP
SPPPVPATSTSSMSTTAPGTSVVSSKPTPTEPSTSSCLQELCTWTEWIDGSYPAPGINGGDFDTFQNLRDEGYTFCE
SPRSVQCRAESFPNTPLADLGQDVICSHTEGLICLNKNQLPPICYNYEIRIQCCETVNVCRDITRLPKTVATTRPTP
HPTGAQTQTTFTTHMPSASTEQPTATSRGGPTATSVTQGTHTTLVTRNCHPRCTWTKWFDVDFPSPGPHGGDKETYN
NIIRSGEKICRRPEEITRLQCRAKSHPEVSIEHLGQVVQCSREEGLVCRNQDQQGPFKMCLNYEVRVLCCETPRGCH
MTSTPGSTSSSPAQTTPSTTSKTTETQASGSSAPSSTPGTVSLSTARTTPAPGTATSVKKTFSTPSPPPVPATSTSS
MSTTAPGTSVVSSKPTPTEPSTSSCLQELCTWTEWIDGSYPAPGINGGDFDTFQNLRDEGYTFCESPRSVQCRAESF
PNTPLADLGQDVICSHTEGLICLNKNQLPPICYNYEIRIQCCETVNVCRDITRPPKTVATTRPTPHPTGAQTQTTFT
THMPSASTEQPTATSRGGPTATSVTQGTHTTPVTRNCHPRCTWTTWFDVDFPSPGPHGGDKETYNNIIRSGEKICRR
PEEITRLQCRAKSHPEVSIEHLGQVVQCSREEGLVCRNQDQQGPFKMCLNYEVRVLCCETPKGCPVTSTPVTAPSTP
SGRATSPTQSTSSWQKSRTTTLVTTSTTSTPQTSTTYAHTTSTTSAPTARTTSAPTTRTTSASPASTTSGPGNTPSP
VPTTSTISAPTTSITSAPTTSTTSAPTSSTTSGPGTTPSPVPTTSITSAPTTSTTSAPTTSTTSARTSSTTSATTTS
RISGPETTPSPVPTTSTTSATTTSTTSAPTTSTTSAPTSSTTSSPQTSTTSAPTTSTTSGPGTTPSPVPTTSTTSAP
TTRTTSAPKSSTTSAATTSTTSGPETTPRPVPTTSTTSSPTTSTTSAPTTSTTSASTTSTTSGAGTTPSPVPTTSTT
SAPTTSTTSAPISSTTSATTTSTTSGPGTTPSPVPTTSTTSAPTTSTTSGPGTTPSAVPTTSITSAPTTSTNSAPIS
STTSATTTSRISGPETTPSPVPTASTTSASTTSTTSGPGTTPSPVPTTSTISVPTTSTTSASTTSTTSASTTSTTSG
PGTTPSPVPTTSTTSAPTTSTTSAPTTSTISAPTTSTTSATTTSTTSAPTPRRTSAPTTSTISASTTSTTSATTTST
TSATTTSTISAPTTSTTLSPTTSTTSTTITSTTSAPISSTTSTPQTSTTSAPTTSTTSGPGTTSSPVPTTSTTSAPT
TSTTSAPTTRTTSVPTSSTTSTATTSTTSGPGTTPSPVPTTSTTSAPTTRTTSAPTTSTTSAPTTSTTSAPTSSTTS
ATTTSTISVPTTSTTSVPGTTPSPVPTTSTISVPTTSTTSASTTSTTSGPGTTPSPVPTTSTTSAPTTSTTSAPTTS
TISAPTTSTPSAPTTSTTLAPTTSTTSAPTTSTTSTPTSSTTSSPQTSTTSASTTSITSGPGTTPSPVPTTSTTSAP
TTSTTSAATTSTISAPTTSTTSAPTTSTTSASTASKTSGLGTTPSPIPTTSTTSPPTTSTTSASTASKTSGPGTTPS
PVPTTSTIFAPRTSTTSASTTSTTPGPGTTPSPVPTTSTASVSKTSTSHVSISKTTHSQPVTRDCHLRCTWTKWFDI
DFPSPGPHGGDKETYNNIIRSGEKICRRPEEITRLQCRAESHPEVSIEHLGQVVQCSREEGLVCRNQDQQGPFKMCL
NYEVRVLCCETPKGCPVTSTPVTAPSTPSGRATSPTQSTSSWQKSRTTTLVTTSTTSTPQTSTTSAPTTSTTSAPTT
STTSAPTTSTTSTPQTSISSAPTSSTTSAPTSSTISARTTSIISAPTTSTTSSPTTSTTSATTTSTTSAPTSSTTST
PQTSKTSAATSSTTSGSGTTPSPVTTTSTASVSKTSTSHVSVSKTTHSQPVTRDCHPRCTWTKWFDVDFPSPGPHGG
DKETYNNIIRSGEKICRRPEEITRLQCRAKSHPEVSIEHLGQVVQCSREEGLVCRNQDQQGPFKMCLNYEVRVLCCE
TPKGCPVTSTSVTAPSTPSGRATSPTQSTSSWQKSRTTTLVTSSITSTTQTSTTSAPTTSTTPASIPSTTSAPTTST
TSAPTTSTTSAPTTSTTSTPQTTTSSAPTSSTTSAPTTSTISAPTTSTISAPTTSTTSAPTASTTSAPTSTSSAPTT
NTTSAPTTSTTSAPITSTISAPTTSTTSTPQTSTISSPTTSTTSTPQTSTTSSPTTSTTSAPTTSTTSAPTTSTTST
PQTSISSAPTSSTTSAPTASTISAPTTSTTSFHTTSTTSPPTSSTSSTPQTSKTSAATSSTTSGSGTTPSPVPTTST
ASVSKTSTSHVSVSKTTHSQPVTRDCHPRCTWTKWFDVDFPSPGPHGGDKETYNNIIRSGEKICRRPEEITRLQCRA
ESHPEVSIEHLGQVVQCSREEGLVCRNQDQQGPFKMCLNYEVRVLCCETPKGCPVTSTPVTAPSTPSGRATSPTQST
SSWQKSRTTTLVTTSTTSTPQTSTTSAPTTSTIPASTPSTTSAPTTSTTSAPTTSTTSAPTHRTTSGPTTSTTLAPT
TSTTSAPTTSTNSAPTTSTISASTTSTISAPTTSTISSPTSSTTSTPQTSKTSAATSSTTSGSGTTPSPVPTTSTTS
ASTTSTTSAPTTSTTSGPGTTPSPVPSTSTTSAATTSTTSAPTTRTTSAPTSSMTSGPGTTPSPVPTTSTTSAPTTS

[0075]

TTSGPGTTPSPVPTTSTTSAPITSTTSGPGSTPSPVPTTSTTSAPTTSTTSASTASTTSGPGTTPSPVPTTSTTSAP
TTRTTSASTASTTSGPGSTPSPVPTTSTTSAPTTRTTPASTASTTSGPGTTPSPVPTTSTTSASTTSTISLPTTSTT
SAPITSMTSGPGTTPSPVPTTSTTSAPTTSTTSASTASTTSGPGTTPSPVPTTSTTSAPTTSTTSASTASTTSGPGT
SLSPVPTTSTTSAPTTSTTSGPGTTPSPVPTTSTTSAPTTSTTSGPGTTPSPVPTTSTTPVSKTSTSHLSVSKTTHS
QPVTSDCHPLCAWTKWFDVDFPSPGPHGGDKETYNNIIRSGEKICRRPEEITRLQCRAESHPEVNIEHLGQVVQCSR
EEGLVCRNQDQQGPFKMCLNYEVRVLCCETPRGCPVTSVTPYGTSPTNALYPSLSTSMVSASVASTSVASSSVASSS
VAYSTQTCFCNVADRLYPAGSTIYRHRDLAGHCYYALCSQDCQVVRGVDSDCPSTTLPPAPATSPSISTSEPVTELG
CPNAVPPRKKGETWATPNCSEATCEGNNVISLRPRTCPRVEKPTCANGYPAVKVADQDGCCHHYQCQCVCSGWGDPH
YITFDGTYYTFLDNCTYVLVQQIVPVYGHFRVLVDNYFCGAEDGLSCPRSIILEYHQDRVVLTRKPVHGVMTNEIIF
NNKVVSPGFRKNGIVVSRIGVKMYATIPELGVQVMFSGLIFSVEVPFSKFANNTEGQCGTCTNDRKDECRTPRGTVV
ASCSEMSGLWNVSIPDQPACHRPHPTPTTVGPTTVGSTTVGPTTVGSTTVGPTTPPAPCLPSPICQLILSKVFEPCH
TVIPPLLFYEGCVFDRCHMTDLDVVCSSLELYAALCASHDICIDWRGRTGHMCPFTCPADKVYQPCGPSNPSYCYGN
DSASLGALPEAGPITEGCFCPEGMTLFSTSAQVCVPTGCPRCLGPHGEPVKVGHTVGMDCQECTCEAATWTLTCRPK
LCPLPPACPLPGFVPVPAAPQAGQCCPQYSCACNTSRCPAPVGCPEGARAIPTYQEGACCPVQNCSWTVCSINGTLY
QPGAVVSSSLCETCRCELPGGPPSDAFVVSCETQICNTHCPVGFEYQEQSGQCCGTCVQVACVTNTSKSPAHLFYPG
ETWSDAGNHCVTHQCEKHQDGLVVVTTKKACPPLSCSLDEARMSKDGCCRFCPPPPPPYQNQSTCAVYHRSLIIQQQ
GCSSSEPVRLAYCRGNCGDSSSMYSLEGNTVEHRCQCCQELRTSLRNVTLHCTDGSSRAFSYTEVEECGCMGRRCPA

PGDTQHSEEAEPEPSQEAESGSWERGVPVSPMH (서열번호: 16)

[0076]

[0077] 본원에 사용된 용어 "HLA"는 인간 백혈구 항원을 지칭한다. HLA 유전자는 인간의 주요 조직적합성 복합체(MHC) 단백질을 암호화한다. MHC 단백질은 세포 표면 상에서 발현되어 면역반응 활성화에 관여한다. HLA 클래스 II 유전자는 전문 항원 제시 세포(APC)의 표면 상에서 발현되는 MHC 클래스 II 단백질을 암호화한다. 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.

[0078] 본원에 사용된 바와 같이, "HLA 클래스 II 분자" 또는 "MHC 클래스 II 분자"는 MHC 클래스 II 분자를 암호화하는 야생형 또는 변이체 HLA 클래스 II 유전자의 단백질 생성물을 지칭한다. 따라서, "HLA 클래스 II 분자" 및 "MHC 클래스 II 분자"는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 일반적인 MHC 클래스 II 분자는 2 개의 단백질 쇄를 포함한다: 알파 쇄 및 베타 쇄. 일반적으로, 자연적으로 발생하는 알파 쇄와 베타 쇄는 각각 알파/베타 쇄를 세포 표면에 고정시키는 막횡단 도메인과 항원을 운반하고 T 세포 상에 발현된 TCR 및/또는 CD4와 상호작용하는 세포외 도메인을 포함한다.

[0079] MHC 클래스 II 알파 및 베타 쇄 모두는 HLA 유전자 복합체에 의해 암호화된다. HLA 복합체는 인간 6번 염색체 단완(short arm)의 6p21.3 영역 내에 위치하며 다양한 기능의 220개 초과의 유전자를 함유한다. HLA 유전자 복합체는 수천 개의 MHC 클래스 II 단백질을 암호화하는 당업계에 알려진 250개 초과의 MHC 클래스 II 알파 쇄 대립유전자 및 5,000개의 MHC 클래스 II 베타 쇄 대립유전자를 포함하여 20,000개 초과의 HLA 대립유전자 및 관련 대립유전자가 있는 고도로 변이체이다(예를 들어, hla.alleles.org 참조, 2019년 5월 20일에 마지막으로 방문했으며, 전체 내용이 여기에 참조로 포함됨). 예를 들어 그러한 HLA-DP 대립유전자 중 하나인 DP4는 많은 인종 그룹에서 가장 자주 발견되는 대립유전자이다.

[0080] HLA 복합체의 3개의 유전자좌는 MHC 클래스 II 단백질을 암호화한다: HLA-DP, HLA-DQ, 및 HLA-DR. HLA-DO 및 HLA-DM은 MHC 클래스 II 분자와 결합하고 구성 및 기능을 지원하는 단백질을 암호화한다.

[0081] MHC 클래스 II 분자가 항원 펩티드와 복합체화될 때, 10-30개 아미노산 길이의 항원 펩티드는 펩티드 결합 홈에 결합하고 CD4+ 세포에 세포외로 제시된다. 알파 쇄와 베타 쇄는 모두 두 개의 개별 영역으로 접힌다; 알파 폴리펩티드의 경우 알파-1 및 알파-2, 베타 폴리펩티드의 경우 베타-1 및 베타-2. 제시된 항원을 보유하는 개방형 펩티드 결합 홈은 알파-1 및 베타-1 도메인 사이에서 발견된다. CD4+ T 세포와 상호작용할 때, MHC 클래스 II 복합체는 T 세포 표면 상에 발현된 T 세포 수용체(TCR)와 상호작용한다. 또한, MHC 클래스 II 분자의 베타 쇄는 T 세포 표면 상에 발현된 CD4와 약하게 상호작용(K_D > 2mM)한다. 표준(canonical) CD4 아미노산 서열(UniProt - P01730)은 표 2(서열번호: 17)에 제공된다.

[0082] **표 2.** 인간 CD4 아미노산 서열

[0083]

MNRGVPFRHLLLVLQLALLPAATQGKKVVLGKKGDTVELTCTASQKKSIQFHWKNSNQIKILGNQGSFLTKGP SKLNDRADSRRSLWDQGNFPLIIKNLKIEDSDTYICEVEDQKEEVQLLVFGLTANSDTHLLQGQSLTLTLESP PGSSPSVQCRSPRGKNIQGGKTLSVSQLELQDSGTWTCTVLQNQKKVEFKIDIVVLAFQKASSIVYKKEGEQV EFSFPLAFTVEKLTGSGELWWQAERASSSKSWITFDLKNKEVSVKRVTQDPKLQMGKKLPLHLTLPQALPQYA GSGNLTLALEAKTGKLHQEVNLVVMRATQLQKNLTCEVWGPTSPKLMLSLKLENKEAKVSKREKAVWVLNPEA GMWQCLLSDSGQVLLESNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGVAGLLLFIGLGIFFCVRCRHRRRQAERMSQIKRL LSEKKTCQCPHRFQKTCSPI (**서열번호:** 17)

[0084] 용어 "자가"는 나중에 재도입될 동일한 개체로부터 유래된 임의의 물질을 지칭한다. 예를 들어, 자가 T 세포 요법은 동일한 대상체로부터 단리된 T 세포를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 용어 "동족이계"는 하나의 개체로부터 유래된 다음 동일한 종의 또 다른 개체에 도입되는 임의의 물질을 지칭한다. 예를 들어, 동족이계 T 세포 이식은 대상체 이외의 공여자로부터 수득된 T 세포를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0085] "암"은 신체에서 비정상적인 세포의 제어되지 않은 성장을 특징으로 하는 다양한 질환의 광범위한 그룹을 지칭한다. 조절되지 않은 세포 분열 및 성장은 이웃 조직을 침범하는 악성 종양의 형성을 초래하고 또한 림프계 또는 혈류를 통해 신체의 원위 부분으로 전이될 수 있다. "암" 또는 "암 조직"은 종양을 포함할 수 있다. 본 발명의 방법에 의해 치료될 수 있는 암의 예는 림프종, 백혈병, 및 다른 백혈구 악성종양을 포함한 면역계의 암을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 측면에서, 본 발명의 방법은 예를 들어, 골암, 신장암, 전립선암, 유방암, 결장암, 폐암, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문부의 암, 위암, 고환암, 자궁암, 나팔관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질암종, 음문 암종, 호지킨병, 비호지킨 림프종(NHL), 원발성 종격 거대 B 세포 림프종(PMBC), 미만성 거대 B 세

포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종(FL), 형질전환된 여포성 림프종, 비장 변연부 림프종(SMZL), 식도암, 소장암, 내분비계의 암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 만성 또는 급성 백혈병, 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병(ALL)(비 T 세포 ALL 포함), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소아의 고형 종양, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요관의 암, 신우 암종, 중추신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관형성, 척추 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 유표피암, 편평세포암, T-세포 림프종, 석면에 의해 유도된 것들을 포함한 환경적으로 유도된 암, 다른 B 세포 악성종양, 및 상기 암의 조합으로부터 유래된 종양의 종양 크기를 줄이는 데 사용될 수 있다. 특정 암은 화학- 또는 방사선 요법에 반응할 수 있거나 또는 암은 난치성일 수 있다.

[0086] 난치성 암은 외과 수술로 고칠 수 없는 암을 지칭하며, 암은 초기에 화학- 또는 방사선 요법에 반응성하지 않거나 또는 암은 시간 경과에 따라 반응하지 않게 된다.

[0087] 본원에 사용된 바와 같은 "항종양 효과"는 종양 부피 감소, 종양 세포 수 감소, 종양 세포 증식 감소, 전이 수 감소, 전체 또는 무진행 생존 증가, 기대 수명 증가, 또는 종양과 연관된 다양한 생리학적 증상 개선으로 제시될 수 있는 생물학적 효과를 지칭한다. 항종양 효과는 또한 종양 발생의 예방, 예를 들어, 백신을 지칭할 수 있다.

[0088] 본원에 사용된 바와 같이, PFS로 약칭될 수 있는 용어 "무진행 생존"은 개정된 악성 림프종에 대한 IWG 반응 기준 또는 임의의 원인으로 인한 사망에 따라 치료 날짜부터 질환 진행까지의 시간을 지칭한다.

[0089] 본원에 사용된 바와 같이 PD로 약칭될 수 있는 "질환 진행" 또는 "진행성 질환"은 특정 질환과 연관된 하나 이상 증상의 악화를 지칭한다. 예를 들어, 암에 걸린 대상체에 대한 질환 진행은 하나 이상의 악성 병변의 수 또는 크기 증가, 종양 전이, 및 사망을 포함할 수 있다.

[0090] 본원에 사용된 바와 같이 DOR로 약칭될 수 있는 "반응 지속기간"은 개정된 악성 림프종에 대한 IWG 반응 기준, 또는 사망에 따라 대상체의 첫번째 객관적 반응과 확인된 질환 진행 날짜 사이의 기간을 지칭한다.

[0091] OS로 약칭될 수 있는 용어 "전체 생존"은 치료 날짜부터 사망 날짜까지의 시간으로 정의된다.

[0092] 본원에 사용된 바와 같은 "사이토카인"은 특이적 항원과의 접촉에 반응하여 하나의 세포에 의해 방출되는 비-항체 단백질을 지칭하며, 여기서 사이토카인은 제2 세포와 상호작용하여 제2 세포에서의 반응을 매개한다. 사이토카인은 세포에 의해 내인성으로 발현되거나 또는 대상체에게 투여될 수 있다. 사이토카인은 대식세포, B 세포, T 세포, 및 비만 세포를 포함한 면역 세포에 의해 방출되어 면역 반응을 전파할 수 있다. 사이토카인은 수용 세포에서 다양한 반응을 유도할 수 있다. 사이토카인은 항상성 사이토카인, 케모카인, 전염증성 사이토카인, 효과기, 및 급성기 단백질을 포함할 수 있다. 예를 들어, 인터류킨(IL) 7 및 IL-15를 포함한 항상성 사이토카인은 면역 세포 생존 및 증식을 촉진하고, 전염증성 사이토카인은 염증 반응을 촉진할 수 있다. 항상성 사이토카인의 예는 IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-12p40, IL-12p70, IL-15, 및 인터페론(IFN) 감마를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 전염증성 사이토카인의 예는 IL-1a, IL-1b, IL-6, IL-13, IL-17a, 종양 괴사 인자(TNF)-알파, TNF-베타, 섬유모세포 성장 인자(FGF) 2, 과립구 대식세포 콜로니-자극 인자(GM-CSF), 가용성 세포간 접착 분자 1(sICAM-1), 가용성 혈관 접착 분자 1(sVCAM-1), 혈관 내피 성장 인자(VEGF), VEGF-C, VEGF-D, 및 태반 성장 인자(PLGF)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 효과기의 예는 그랜자임 A, 그랜자임 B, 가용성 Fas 리간드(sFasL), 및 퍼포린을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 급성기-단백질의 예는 C-반응성 단백질(CRP) 및 혈청 아밀로이드 A(SAA)를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0093] "케모카인"은 세포 주화성, 또는 지향성 운동을 매개하는 사이토카인 유형이다. 케모카인의 예는 IL-8, IL-16, 에오탁신, 에오탁신-3, 대식세포-유래 케모카인(MDC 또는 CCL22), 단핵구 화학주성 단백질 1(MCP-1 또는 CCL2), MCP-4, 대식세포 염증성 단백질 1α(MIP-1α, MIP-1a), MIP-1β(MIP-1b), 감마-유도 단백질 10(IP-10), 및 흉선 및 활성화 조절 케모카인(TARC 또는 CCL17)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0094] 본 발명의 분석물 및 사이토카인의 다른 예는 케모카인(C-C 모티프) 리간드(CCL) 1, CCL5, 단핵구-특이적 케모카인 3(MCP3 또는 CCL7), 단핵구 화학유인 단백질 2(MCP-2 또는 CCL8), CCL13, IL-1, IL-3, IL-9, IL-11, IL-12, IL-14, IL-17, IL-20, IL-21, 과립구 콜로니-자극 인자(G-CSF), 백혈병 억제 인자(LIF), 온코스타틴 M(OSM), CD154, 림포톡신(LT) 베타, 4-1BB 리간드(4-1BBL), 증식-유도 리간드(APRIL), CD70, CD153, CD178, 글루코코르티코이드-유도 TNFR-관련 리간드(GITRL), 종양 괴사 인자 슈퍼패밀리 구성원 14(TNFSF14), OX40L, TNF- 및 ApoL-관련 백혈구-발현 리간드 1(TALL-1), 또는 TNF-관련 세포자멸-유도 리간드(TRAIL)를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0095] 약물 또는 치료제의 "치료 유효량," "유효 용량," "유효량" 또는 "치료 유효 투여량"은 단독으로 또는 또 다른 치료제와 조합하여 사용되는 경우, 질환 개시로부터 대상체를 보호하거나 또는 질환 증상의 중증도 감소, 질환 무증상 기간의 빈도 및 지속기간 증가, 또는 질환 고통으로 인한 손상 또는 장애 예방에 의해 입증된 질환 퇴행을 촉진하는 약물의 임의의 양이다. 질환 퇴행을 촉진하는 치료제의 능력은 임상 시험 동안 인간 대상체에서, 인간에서 효능을 예측하는 동물 모델 시스템에서와 같이 숙련된 의사에게 알려진 다양한 방법을 사용하거나, 또는 시험관내 검정에서 제제의 활성을 검정함으로써 평가될 수 있다.

[0096] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "림프구"는 자연 살해(NK) 세포, T 세포, 또는 B 세포를 포함한다. NK 세포는 고유 면역계의 주요 구성요소를 나타내는 세포독성(세포 독성) 림프구 유형이다. NK 세포는 종양 및 바이러스에 의해 감염된 세포를 거부한다. 이는 세포자멸사 또는 프로그래밍된 세포 사멸 과정을 통해 작동한다. 이들은 세포를 사멸하기 위해 활성화를 필요로 하지 않기 때문에 "자연 살해"라고 명명되었다. T-세포는 세포 매개 면역에서 중요한 역할을 한다(항체 수반 없음). T-세포 수용체(TCR)는 T 세포를 다른 림프구 유형과 구별한다. 면역계의 특수 기관인 흉선은 주로 T 세포의 성숙을 담당한다. 6 개 유형의 T-세포가 있으며, 즉 다음과 같다: 헬퍼 T-세포(예를 들어, CD4+ 세포), 세포독성 T-세포(또한 TC, 세포독성 T 림프구, CTL, T-살해 세포, 세포용해 T 세포, CD8+ T-세포 또는 살해 T 세포로 알려짐), 기억 T-세포((i) 미접촉(naive) 세포와 같은 줄기 기억 T_{SCM} 세포는 CD45RO-, CCR7+, CD45RA+, CD62L+(L-셀렉틴), CD27+, CD28+ 및 IL-7Rα+이지만, 이들은 또한 다량의 CD95, IL-2Rβ, CXCR3, 및 LFA-1을 발현하고, 기억 세포의 독특한 수많은 기능적 속성을 나타내고); (ii) 중추 기억 T_{CM} 세포는 L-셀렉틴 및 CCR7을 발현하고, 이들은 IL-2를 분비하지만, IFNγ 또는 IL-4를 분비하지 않고, (iii) 효과기 기억 T_{EM} 세포는 그러나 L-셀렉틴 또는 CCR7을 발현하지 않지만 IFNγ 및 IL-4와 같은 효과기 사이토카인을 생성함), 조절 T-세포(Treg, 억제인자 T 세포, 또는 CD4+CD25+ 조절 T 세포), 자연 살해 T-세포(NKT) 및 감마 델타 T-세포. 반면에, B-세포는 체액성 면역에 주요한 역할을 한다(항체 수반). B 세포는 항체 및 항원을 만들고 항원-제시 세포(APC)의 역할을 수행하고 항원 상호작용에 의한 활성화 후 기억 B-세포로 바뀐다. 포유동물에서, 미성숙 B-세포는 골수에서 형성되며, 여기서 이름이 유래된다.

[0097] 용어 "유전적으로 조작된" 또는 "조작된"은 코딩 또는 비-코딩 영역 또는 이의 일부를 결실시키거나 또는 코딩 영역 또는 이의 일부의 삽입하는 것을 포함하나 이에 제한되지 않는 세포의 게놈을 변형하는 방법을 지칭한다. 일부 측면에서, 변형된 세포는 림프구, 예를 들어, 환자 또는 공여자로부터 수득될 수 있는 CD4를 발현하는 T 세포 또는 변형된 세포이다. 세포는 예를 들어, 세포의 게놈으로 혼입되는 본원에 개시된 T 세포 수용체(TCR)과 같은 외인성 작제물을 발현하도록 변형될 수 있다. 일부 측면에서, 세포는 CD4를 발현하도록 변형된다.

[0098] "면역 반응"은 척추동물의 몸체에서 침입한 병원체, 병원체로 감염된 세포 또는 조직, 암성 또는 다른 비정상적 세포, 또는, 자가면역 또는 병리학적 염증의 경우 정상 인간 세포 또는 조직에 대한 선택적 표적화, 결합, 손상, 파괴 및/또는 제거를 초래하는 면역계의 세포(예를 들어, T 림프구, B 림프구, 자연 살해(NK) 세포, 대식세포, 호산구, 비만 세포, 수지상 세포 및 호중구) 및 이들 세포 중 임의의 것 또는 간에 의해 생성된 가용성 거대분자(Ab, 사이토카인, 및 보체 포함)의 작용을 지칭한다.

[0099] 용어 "면역요법"은 면역 반응의 유도, 향상, 억제 또는 달리 변형시키는 것을 포함하는 방법에 의해 질환에 걸리거나, 또는 질환에 걸릴 위험 또는 재발할 위험이 있는 대상체의 치료를 지칭한다. 면역요법의 예는 T 세포 요법을 포함하나 이에 제한되지 않는다. T 세포 요법은 입양 T 세포 요법, 종양-침윤 림프구(TIL) 면역요법, 자가 세포 요법, 조작된 자가 세포 요법(eACT), 및 동족이계 T 세포 이식을 포함할 수 있다.

[0100] 본원에 기재된 면역요법에 사용되는 세포는 당업계에 알려진 임의의 공급원으로부터 유래할 수 있다. 예를 들어, T 세포는 조혈 줄기 세포 집단으로부터 시험관 내에서 분화될 수 있거나, 또는 T 세포는 대상체로부터 수득될 수 있다. T 세포는 예를 들어, 말초 혈관 단핵 세포, 골수, 림프절 조직, 제대혈, 흉선 조직, 감염 부위의 조직, 복수, 흉막 삼출액, 비장 조직, 및 종양으로부터 수득될 수 있다. 또한, T 세포는 당업계에서 이용가능한 하나 이상의 T 세포주로부터 유래될 수 있다. T 세포는 또한 FICOLL™ 분리 및/또는 성분채집술과 같은 당업자에게 알려진 많은 기술을 사용하여 대상체로부터 수집된 혈액 단위로부터 수득될 수 있다. T 세포 요법을 위해 T 세포를 단리하는 추가의 방법은 미국 특허 공개 번호 제2013/0287748호에 개시되어 있으며, 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 면역요법은 또한 대상체에게 변형된 세포를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서 변형된 세포는 CD4 및 본원에 개시된 TCR을 발현한다. 일부 측면에서, 변형된 세포는 T 세포가 아니다.

[0101] 본원에 사용된 바와 같은 "환자"는 암(예를 들어, 림프종 또는 백혈병)에 걸린 임의의 인간을 포함한다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0102] 용어 "펩티드," "폴리펩티드," 및 "단백질"은 상호교환가능하게 사용되고, 펩티드 결합에 의해 공유적으로 연결된 아미노산 잔기로 구성된 화합물을 지칭한다. 단백질 또는 펩티드는 적어도 2 개의 아미노산을 함유해야 하며, 단백질 또는 펩티드의 서열을 포함할 수 있는 최대 아미노산 수에는 제한이 없다. 폴리펩티드는 펩티드 결합에 의해 서로에 연결된 2 개 이상의 아미노산을 포함하는 임의의 펩티드 또는 단백질을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 상기 용어는 또한 예를 들어, 펩티드, 올리고펩티드 및 올리고머로서 당업계에서 통상적으로 지칭되는 짧은 쇄, 및 많은 유형이 있는 단백질로서 당업계에서 일반적으로 지칭되는 긴 쇄 둘 다를 지칭한다. "폴리펩티드"는 그 중에서도 예를 들어, 생물학적으로 활성 단편, 실질적으로 상동 폴리펩티드, 올리고펩티드, 동종이량체, 이종이량체, 폴리펩티드의 변이체, 변형된 폴리펩티드, 유도체, 유사체, 융합 단백질을 포함한다. 폴리펩티드는 천연 펩티드, 재조합 펩티드, 합성 펩티드, 또는 이의 조합을 포함한다.

[0103] 본원에 사용된 바와 같은 "자극"은 자극 분자와 이의 동족 리간드의 결합에 의해 유도된 1차 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(예를 들어, aAPC, 수지상 세포, B-세포 등) 상에 존재할 때 T 세포 상의 자극 분자와 특이적으로 결합하여, 활성화, 면역 반응 개시, 증식 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 T 세포에 의한 1차 반응을 매개할 수 있는 리간드이다. 자극 리간드는 펩티드가 로딩된 MHC 클래스 II 분자, 항-CD4 항체, 초작용제 항-CD2 항체, 초작용제 항-CD28 항체, 및 초작용제 항-CD3 항체를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0104] 용어 "조건화" 및 "예비조건화"는 본원에서 상호교환가능하게 사용되며 적합한 조건에 대한 T 세포 요법을 필요로 하는 환자를 준비하는 것을 나타낸다. 본원에 사용된 바와 같은 조건화는 T 세포 요법 이전에 내인성 림프구 수 감소, 사이토카인 싱크 제거, 하나 이상의 항상성 사이토카인 또는 전염증성 인자의 혈청 수준 증가, 조건화 후 투여된 T 세포의 효과기 기능 향상, 항원 제시 세포 활성화 및/또는 이용가능성 향상, 또는 이의 임의의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일 측면에서, "조건화"는 하나 이상의 사이토카인, 예를 들어, 인터류킨 7(IL-7), 인터류킨 15(IL-15), 인터류킨 10(IL-10), 인터류킨 5(IL-5), 감마-유도 단백질 10(IP-10), 인터류킨 8(IL-8), 단핵구 화학주성 단백질 1(MCP-1), 태반 성장 인자(PLGF), C-반응성 단백질(CRP), 가용성 세포간 접착 분자 1(sICAM-1), 가용성 혈관 접착 분자 1(sVCAM-1), 또는 이의 임의의 조합의 혈청 수준을 증가시키는 것을 포함한다. 또 다른 측면에서, "조건화"는 IL-7, IL-15, IP-10, MCP-1, PLGF, CRP, 또는 이의 임의의 조합의 혈청 수준을 증가시키는 것을 포함한다.

[0105] 대상체의 "치료" 또는 "치료하는"은 증상, 합병증 또는 상태, 또는 질환과 연관된 생화학적 징후의 발병, 진행, 발달, 중증도 또는 재발을 역전시키거나, 완화하거나, 개선시키거나, 억제하거나, 늦추거나 또는 예방할 목적으로 대상체에 대해 수행되는 임의의 유형의 개입 또는 과정, 또는 활성제의 투여를 지칭한다. 일 측면에서, "치료" 또는 "치료하는"은 부분 관해를 포함한다. 또 다른 측면에서, "치료" 또는 "치료하는"은 완전 관해를 포함한다.

[0106] 대안(예를 들어, "또는")의 사용은 대안 중 하나, 둘 다, 또는 이의 임의의 조합을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 사용된 바와 같이, 부정관사는 임의의 인용되거나 또는 열거된 구성요소의 "하나 이상"을 지칭하는 것으로 이해되어야 한다.

[0107] 용어 "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 당업자에 의해 결정된 바와 같은 특정 값 또는 조성물에 대해 허용가능한 오차 범위 내에 있는 값 또는 조성물을 지칭하며, 이는 값 또는 조성물이 측정되거나 또는 결정되는 방법, 즉, 측정 시스템의 한계에 부분적으로 의존할 것이다. 예를 들어, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"는 당업계의 관행에 따라 1 개 또는 1 개 초과의 표준 편차 이내를 의미할 수 있다. 대안적으로, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 최대 10%(즉, ±10%)의 범위를 의미할 수 있다. 예를 들어, 약 3mg은 2.7 mg 및 3.3 mg(10%의 경우) 사이의 임의의 숫자를 포함할 수 있다. 또한, 특히 생물학적 시스템 또는 공정과 관련하여, 용어는 값의 최대 자릿수 또는 최대 5-배를 의미할 수 있다. 특정 값 또는 조성물이 출원 및 청구범위에 제공되는 경우, 달리 언급되지 않는 한, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"의 의미는 해당 특정 값 또는 조성물에 대해 허용가능한 오차 범위 이내인 것으로 가정되어야 한다.

[0108] 본원에 기재된 바와 같이, 임의의 농도 범위, 백분율 범위, 비율 범위 또는 정수 범위는 달리 나타내지 않는 한, 인용된 범위 내의 임의의 정수 값 및, 적절한 경우, 이의 분율(예컨대 정수의 10 분의 1 및 100 분의 1)을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0109] 본 발명의 다양한 측면은 하기 하위섹션에서 추가로 상세히 기재된다.

[0110] **II. 본 개시내용의 조성물**

[0111] 본 개시내용은 MUC5AC 상의 에피토프에 특이적으로 결합하는 T 세포 수용체(TCR) 또는 이의 항원 결합 부분, 이를 암호화하는 핵산 분자, 및 TCR 또는 핵산 분자를 포함하는 세포에 관한 것이다. 본 개시내용의 일부 측면은 본원에 기재된 TCR을 포함하는 세포를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용의 다른 측면은 TCR이 결합하는 MUC5AC의 에피토프 및 MUC5AC의 에피토프를 포함하는 펩티드에 복합체화된 HLA 클래스 II 분자에 관한 것이다.

[0112] T-세포 수용체, 또는 TCR은 주요 조직접합성 복합체 (MHC) 분자에 결합된 펩티드로서 항원의 단편을 인식하는 것을 담당하는, T 세포, 또는 T 림프구의 표면 상에서 발견되는 분자이다. TCR 및 항원 펩티드 사이의 결합은 상대적으로 낮은 친화도로 있으며 퇴화하고: 즉, 많은 TCR은 동일한 항원 펩티드를 인식하고 많은 항원 펩티드가 동일한 TCR에 의해 인식된다.

[0113] TCR은 2 개의 상이한 단백질 쇄로 구성된다(즉, 이종이량체임). 인간 T 세포의 95%에서, TCR은 알파(α) 쇄 및 베타(β) 쇄(각각 TRA 및 TRB에 의해 암호화됨)로 이루어지는 반면, 인간 T 세포의 5%에서, TCR은 감마 및 델타(γ/δ) 쇄(각각 TRG 및 TRD에 의해 암호화됨)로 이루어진다. 이 비율은 개체발생 동안 및 병에 걸린 상태(예컨대 백혈병)에서 변경된다. 또한 이는 종마다 상이하다. 4 개 유전자좌의 상동유전자는 다양한 종에서 맵핑되었다. 각 유전자좌는 불변 및 가변 영역이 있는 다양한 폴리펩티드를 생성할 수 있다.

[0114] TCR이 항원성 펩티드 및 MHC(펩티드/MHC)에 관여하는 경우, T 림프구는 신호 전달, 즉, 연관된 효소, 공-수용체, 특수 어댑터 분자, 및 활성화 또는 방출된 전사 인자에 의해 매개된 일련의 생화학적 이벤트를 통해 활성화된다.

[0115] **II.A. 핵산 분자**

[0116] 본 개시내용의 특정 측면은 (i) 인간 MUC5AC에 특이적으로 결합하는 재조합 TCR 또는 이의 항원 결합 부분("항-MUC5AC TCR")을 암호화하는 제1 뉴클레오티드 서열; 및 (ii) 제2 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자에 관한 것이며, 여기서 제2 뉴클레오티드 서열 또는 제2 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 폴리펩티드는 내인성 TCR의 발현을 억제한다. 일부 측면에서, 제2 뉴클레오티드 서열은 비-자연 발생 서열이다. 다른 측면에서, 제2 뉴클레오티드 서열은 합성이다. 또한 다른 측면에서, 제2 뉴클레오티드 서열은 내인성 TCR을 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 표적하는 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 참조 TCR과 인간 MUC5AC에 대한 결합에 대해 교차 경쟁한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 참조 TCR과 동일한 에피토프 또는 인간 MUC5AC의 중첩 에피토프에 결합한다.

[0117] 일부 측면에서, 참조 TCR은 알파 쇄 및 베타 쇄를 포함하며; 여기서 알파 쇄는 상보성 결정 영역 1(CDR1), CDR2, 및 CDR3을 포함하고; 여기서 베타 쇄는 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하고; 여기서 참조 TCR은 서열번호: 7에 제시된 알파 쇄 CDR3 및 서열번호: 10에 제시된 베타 쇄 CDR3을 포함한다. 일부 측면에서, 서열번호: 1에 제시된 아미노산 서열에 존재하는 알파 쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및 참조 TCR은 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열에 존재하는 베타 쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 참조 TCR은 알파 쇄 및 베타 쇄를 포함하며, 여기서 알파 쇄는 서열번호: 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하고 베타 쇄는 서열번호: 2에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다.

[0118] **표 3**. 알파 쇄 및 베타 쇄 TCR 서열

서열 번호:	TCR 쇄	서열
1	알파 쇄 (아미노산)	QTVTQSQPEMSVQEAETVTLSCTYDTSESNYYLFWYKQPPSRQMILVIRQEAYKQQNATE NRFSVNFQKAAKSFSLKISDSQLGDTAMYFCAFMKRAETSGSRLTFGEGTQLTVNPDIQN PDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILL LKVAGFNLLMTLRLWSS
18	알파 쇄 (뉴클레오티드)	CAGACAGTCACTCAGTCTCAACCAGAGATGTCTGTGCAGGAGGCAGAGACTGTGACCCTG AGTTGCACATATGACACCAGTGAGAGTAATTATTATTTGTTCTGGTACAAACAGCCTCCC AGCAGGCAGATGATTCTCGTTATTCGCCAAGAAGCTTATAAGCAACAGAATGCAACGGAG AATCGTTTCTCTGTGAACTTCCAGAAAGCAGCCAAATCCTTCAGTCTCAAGATCTCAGAC TCACAGCTGGGGGACACTGCGATGTATTTCTGTGCTTTCATGAAGCGGGCCGAAACCAGT GGCTCTAGGTTGACCTTTGGGGAAGGAACACAGCTCACAGTGAATCCTGATATCCAGAAC CCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTA TTCACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTCACAAAGTAAGGATTCTGATGTGTATATC ACAGACAAAACTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTTCAAGAGCAACAGTGCTGTGGCC TGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAAACGCCTTCAACAACAGCATTATTCCAGAA GACACCTTCTTCCCCAGCCCAGAAAGTTCCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTTT GAAACAGATACGAACCTAAACTTTCAAAACCTGTCAGTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTC CTGAAAGTGGCCGGGTTTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTGTGGTCCAGC
21	알파 쇄 신호 펩티드 (아미노산)	MTRVSLLWAVVVSTCLESGMA
23	알파 쇄 신호 펩티드 (뉴클레오티드)	ATGACACGTGTTAGCTTGCTGTGGGCAGTCGTGGTCTCCACCTGTCTTGAATCCGGCATG GCC
2	베타 쇄 (아미노산)	NAGVTQTPKFRVLKTGQSMTLLCAQDMNHEYMYWYRQDPGMGLRLIHYSVGEGTTAKGEV PDGYNVSRLKKQNFLLGLESAAPSQTSVYFCASSYWPTRETQYFGPGTRLLVLEDLKNVF PPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQP ALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG
19	베타 쇄 (뉴클레오티드)	AATGCTGGTGTCACTCAGACCCCAAAATTCCGGGTCCTGAAGACAGGACAGAGCATGACA CTGCTGTGTGCTCAGGATATGAACCATGAATACATGTACTGGTATCGACAAGACCCAGGC ATGGGGCTGAGGCTGATTCATTACTCAGTTGGTGAGGGTACAACTGCCAAAGGAGAGGTC CCTGATGGCTACAATGTCTCCAGATTAAAAAAACAGAATTTCCTGCTGGGGTTGGAGTCG GCTGCTCCCTCCCAAACATCTGTGTACTTCTGTGCCAGCAGTTACTGGCCGACGCGGGAG ACCCAGTACTTCGGGCCAGGCACGCGGCTCCTGGTGCTCGAGGACCTGAAAAACGTGTTC CCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTCCCACACCCAAAAGGCC ACACTGGTATGCCTGGCCACAGGCTTCTACCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTG AATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCACAGACCCGCAGCCCCTCAAGGAGCAGCCC GCCCTCAATGACTCCAGATACTGCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGG CAGAACCCCCGCAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGAC GAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAACCTGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGT AGAGCAGACTGTGGCTTCACCTCCGAGTCTTACCAGCAAGGGGTCCTGTCTGCCACCATC CTCTATGAGATCTTGCTAGGGAAGGCCACCTTGTATGCCGTGCTGGTCAGTGCCCTCGTG CTGATGGCCATGGTCAAGAGAAAGGATAGCAGAGGC
22	베타 쇄 신호 펩티드 (아미노산)	MGAVASALSFSAGPV

[0119]

24	베타 쇄 신호 펩티드 (뉴클레오티드)	ATGGGGGCTGTAGCATCAGCTTTGTCCTTCTCTGCAGGTCCAGTG
20	신호 펩티드 (피브로인-L 유래)	MMRPIVLVLLFATSALA

[0120]

[0121] **II.A.1. 제1 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 TCR**

[0122] 본 개시내용은 본원에 기재된 제1 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 TCR에 관한 것이다. 일부 측면에서, 제1 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 항-MUC5AC TCR은 알파 쇄 및 베타 쇄를 포함하며, 여기서 알파 쇄는 알파 쇄 CDR1, 알파 쇄 CDR2, 및 알파 쇄 CDR3을 포함하는 가변 도메인을 포함하고; 여기서 베타 쇄는 베타 쇄 CDR1, 베타 쇄 CDR2, 및 베타 쇄 CDR3을 포함하는 가변 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 7(CAFMKRAETSGSRLTF)에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 알파 쇄 CDR3을 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 10(CASSYWPTRETQYF)에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 베타 쇄

CDR3을 포함한다. 일부 측면에서, 알파 쇄 및/또는 베타 쇄에서 비-CDR 영역은 예를 들어, 1 개 아미노산, 2 개 아미노산, 3 개 아미노산, 4 개 아미노산, 5 개 아미노산, 또는 6 개 아미노산의 치환 또는 돌연변이에 의해 추가로 변형되며, 이에 의해 알파 쇄 및/또는 베타 쇄는 자연 발생하지 않는다. 일부 측면에서, 치환 또는 돌연변이는 다양한 방식, 예를 들어, 결합 친화도, 결합 특이성, 안정성, 점도, 또는 이의 임의의 조합으로 본원에 기재된 TCR을 개선시킬 수 있다.

[0123] 일부 측면에서, 제1 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 항-MUC5AC TCR은 알파 쇄 CDR1을 포함하며, 여기서 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄 CDR1은 서열번호: 5(TSESNYY)에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 제1 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 항-MUC5AC TCR은 베타 쇄 CDR1을 포함하며, 여기서 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄 CDR1은 서열번호: 8(MNHEY)에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다.

[0124] 일부 측면에서, 제1 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 항-MUC5AC TCR은 알파 쇄 CDR2를 포함하며, 여기서 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄 CDR2는 서열번호: 6(QEAYKQQN)에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 제1 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 항-MUC5AC TCR은 베타 쇄 CDR2를 포함하며, 여기서 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄 CDR2는 서열번호: 9(SVGEGT)에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다.

[0125] 일부 측면에서, 제1 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 1에 제시된 알파 쇄 아미노산 서열의 가변 도메인과 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 알파 쇄 가변 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 제1 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 1에 제시된 알파 쇄 아미노산 서열의 가변 도메인과 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 알파 쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 7에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 알파 쇄 CDR3을 포함한다. 일부 측면에서, 제1 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 1에 제시된 알파 쇄 아미노산 서열에 존재하는 알파 쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0126] 일부 측면에서, 제1 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 2에 제시된 베타 쇄 아미노산 서열의 가변 도메인과 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 베타 쇄 가변 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 제1 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 2에 제시된 베타 쇄 아미노산 서열의 가변 도메인과 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 베타 쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 10에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 베타 쇄 CDR3을 포함한다. 일부 측면에서, 제1 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열에 존재하는 베타 쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0127] 일부 측면에서, 제1 뉴클레오티드에 의해 암호화된 항-MUC5AC TCR은 알파 쇄 불변 영역, 베타 쇄 불변 영역, 또는 알파 쇄 불변 영역 및 베타 쇄 불변 영역 둘 다를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 제1 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 1에 제시된 알파 쇄 아미노산 서열의 불변 영역과 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 알파 쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 측면에서, 제1 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 1에 제시된 알파 쇄 아미노산 서열의 불변 영역과 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 알파 쇄 불변 영역을 포함하며, 여기서 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 7에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 알파 쇄 CDR3을 포함한다. 일부 측면에서, 제1 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 1에 제시된 알파 쇄 아미노산 서열에 존재하는 알파 쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 측면에서, 제1 뉴클레오티드에 의해 암호화된 항-MUC5AC TCR은 알파 쇄의 내인성, 예를 들어, 자연 발생 불변 영역과 상이한 알파 불변 영역을 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 알파 쇄 불변 영역은 서열번호: 1에 제시된 알파 쇄 아미노산 서열의 불변 영역의 아미노산 서열에 비해 적어도 1 개, 적어도 2 개, 적어도 3 개, 적어도 4 개, 또는 적어도 5 개 아미노산 치환을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0128] 일부 측면에서, 제1 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 2에 제시된 베타 쇄 아미노산 서열의 불변 영역과 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 베타 쇄 불변 영역을 포함한다. 일부

측면에서, 제1 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 2에 제시된 베타 쇄 아미노산 서열의 불변 영역과 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 베타 쇄 불변 영역을 포함하며, 여기서 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 10에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 베타 쇄 CDR3을 포함한다. 일부 측면에서, 제1 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열에 존재하는 베타 쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 측면에서, 제1 뉴클레오티드에 의해 암호화된 항-MUC5AC TCR은 베타 쇄의 내인성, 예를 들어, 자연 발생 불변 영역과 상이한 베타 불변 영역을 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 베타 쇄 불변 영역은 서열번호: 2에 제시된 베타 쇄 아미노산 서열의 불변 영역의 아미노산 서열에 비해 적어도 1 개, 적어도 2 개, 적어도 3 개, 적어도 4 개, 또는 적어도 5 개 아미노산 치환을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0129] 특정 측면에서, 제1 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 1에 제시된 알파 쇄 아미노산 서열과 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 알파 쇄를 포함한다. 일부 측면에서, 제1 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 1에 제시된 알파 쇄 아미노산 서열과 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 알파 쇄를 포함하며, 여기서 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 7에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 알파 쇄 CDR3을 포함한다. 일부 측면에서, 제1 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 알파 쇄를 포함한다.

[0130] 특정 측면에서, 제1 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 2에 제시된 베타 쇄 아미노산 서열과 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 베타 쇄를 포함한다. 일부 측면에서, 제1 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 2에 제시된 베타 쇄 아미노산 서열과 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 베타 쇄를 포함하며, 여기서 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 10에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 베타 쇄 CDR3을 포함한다. 일부 측면에서, 제1 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 베타 쇄를 포함한다.

[0131] 일부 측면에서, 제1 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 항-MUC5AC TCR은 알파 쇄 불변 영역, 베타 쇄 불변 영역, 또는 둘 다를 포함하며; 여기서 알파 쇄 불변 영역, 베타 쇄 불변 영역, 또는 둘 다는 내인성 TCR의 상응하는 아미노산 서열에 비해 표적 서열 내에 적어도 1 개, 적어도 2 개, 적어도 3 개, 적어도 4 개, 또는 적어도 5 개 치환을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0132] 일부 측면에서, 제1 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄는 신호 펩티드를 추가로 포함한다. 임의의 신호 펩티드가 본원에 개시된 항-MUC5AC TCR 알파 쇄에 사용될 수 있다. 일부 측면에서 신호 펩티드는 자연 발생 TCR 알파 쇄 신호 펩티드이다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 서열 번호: 21에 제시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 이종 신호 펩티드, 예를 들어, TCR 알파 쇄 이외의 단백질 유래된 신호 펩티드이다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 합성 신호 펩티드이다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 서열번호: 20 또는 22에 제시된 아미노산 서열과 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 적어도 약 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 제1 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 MUC5AC TCR의 알파 쇄는 신호 펩티드를 포함하지 않는다.

[0133] 일부 측면에서, 알파 쇄의 신호 펩티드는 서열번호: 23 또는 24에 제시된 아미노산 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%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 서열 동일성을 갖는 핵산 서열에 의해 암화화된다.

[0134] 일부 측면에서, 제1 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄는 신호 펩티드를 추가로 포함한다. 임의의 신호 펩티드가 본원에 개시된 항-MUC5AC TCR 베타 쇄에서 사용될 수 있다. 일부 측면에서 신호 펩티드는 자연 발생 TCR 베타 쇄 신호 펩티드이다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 서열 번호 22에 제시된 아미노산 서열과 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 포함한다. 일부 측면에서, 신

호 펩티드는 이종 신호 펩티드, 예를 들어, TCR 베타 쇄 이외의 단백질로부터 유래된 신호 펩티드이다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 합성 신호 펩티드이다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 서열식별번호: 20 또는 21에 제시된 아미노산 서열과 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 포함한다. 일부 측면에서, 제1 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화하는 MUC5AC TCR의 베타 쇄는 신호 펩티드를 포함하지 않는다.

[0135] 일부 측면에서, 베타 쇄의 신호 펩티드는 서열식별번호: 23 또는 24에 제시된 아미노산 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%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 서열 동일성을 갖는 핵산 서열에 의해 암호화된다.

[0136] 일부 측면에서, 제1 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화되는 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄 및 베타 쇄 각각은 신호 펩티드를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 알파 쇄의 신호 펩티드는 베타 쇄의 신호 펩티드와 동일하다. 일부 측면에서, 알파 쇄의 신호 펩티드는 베타 쇄의 신호 펩티드와 상이하다.

[0137] **II.A.2. 에피토프**

[0138] 일부 측면에서, 제1 뉴클레오티드 서열에 의해 암호화된 항-MUC5AC TCR은 참조 TCR과 동일한 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 13(SGWGDPHYITFDGTYYTFLD)에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 MUC5AC의 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 13에 제시된 바와 같은 아미노산 서열로 이루어진 MUC5AC의 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 에피토프는 MUC5AC의 아미노산 잔기 4922-4941 (서열번호: 16), 예를 들어, "$MUC5AC_{4922-4941}$"로 이루어진다.

[0139] 특정 측면에서, 에피토프는 더 큰 폴리펩티드 예를 들어, 에피토프 서열 및 (i) 하나 이상의 추가의 아미노산 N-말단 내지 에피토프 서열 및/또는 (ii) 하나 이상의 추가의 아미노산 C-말단 내지 에피토프 서열을 포함하는 펩티드의 일부이다. 일부 측면에서, 에피토프를 포함하는 폴리펩티드는 길이가 적어도 약 10 아미노산, 적어도 약 11 아미노산, 적어도 약 12 아미노산, 적어도 약 13 아미노산, 적어도 약 14 아미노산, 적어도 약 15 아미노산, 적어도 약 16 아미노산, 적어도 약 17 아미노산, 적어도 약 18 아미노산, 적어도 약 19 아미노산, 적어도 약 20 아미노산, 적어도 약 25 아미노산, 적어도 약 30 아미노산, 적어도 약 35 아미노산, 적어도 약 40 아미노산, 적어도 약 45 아미노산, 또는 적어도 약 50 아미노산이다. 특정 측면에서, 에피토프를 포함하는 폴리펩티드는 길이가 적어도 약 5 내지 적어도 약 10, 적어도 약 5 내지 적어도 약 15, 적어도 약 5 내지 적어도 약 20, 적어도 약 10 내지 적어도 약 15, 적어도 약 10 내지 적어도 약 20, 적어도 약 10 내지 적어도 약 25, 적어도 약 10 내지 적어도 약 30, 적어도 약 10 내지 적어도 약 35, 적어도 약 10 내지 적어도 약 40, 적어도 약 10 내지 적어도 약 45, 적어도 약 10 내지 적어도 약 50, 적어도 약 15 내지 적어도 약 20, 적어도 약 15 내지 적어도 약 25, 적어도 약 15 내지 적어도 약 30, 적어도 약 15 내지 적어도 약 35, 적어도 약 15 내지 적어도 약 40, 적어도 약 15 내지 적어도 약 45, 또는 적어도 약 15 내지 적어도 약 50 아미노산이다.

[0140] 특정 측면에서, 에피토프를 포함하는 폴리펩티드는 에피토프 및 에피토프의 N-말단에 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 추가 아미노산을 포함한다. 특정 측면에서, 에피토프를 포함하는 폴리펩티드는 에피토프 및 에피토프의 C-말단에 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 추가 아미노산을 포함한다.

[0141] 특정 측면에서, 에피토프는 HLA 클래스 II 분자로 복합체화된다. 인간 백혈구 항원(HLA) 시스템(인간에서 주요 조직접합성 복합체[MHC])은 면역계의 중요한 부분이며 염색체 6에 위치한 유전자에 의해 제어된다. 이는 T 세포 상의 T-세포 수용체(TCR)에 항원성 펩티드를 제시하도록 전문화된 세포 표면 분자를 암호화한다. (또한 면역계의 개요 참조.) 항원(Ag)을 제시하는 MHC 분자는 2 개의 주요 클래스로 나눠진다: 클래스 I MHC 분자 및 클래스 II MHC 분자.

[0142] 클래스 II MHC 분자는 전문 항원 제시 세포(APC)의 표면 상에 막관통 당단백질로 존재한다. 온전한 클래스 II 분자는 알파 쇄와 베타 쇄로 이루어진다. MHC II 클래스 분자의 알파 쇄를 암호화하는 유전자는 5개의 엑손으로 구성되고, 베타 쇄를 암호화하는 유전자는 6개의 엑손으로 구성된다. 엑손 1은 리더 펩티드를 암호화하고, 엑손 2와 3은 2개의 세포외 도메인을 암호화하고, 엑손 4와 5는 각각의 알파 및 베타 서브유닛에 대한 막횡단 도메인과 세포질 꼬리에 기여한다. HLA 복합체의 3개 유전자좌는 MHC 클래스 II 단백질을 암호화한다: HLA-DR, HLA-DQ

및 HLA-DP. CD4 분자를 발현하는 T 세포는 클래스 II MHC 분자와 반응한다. 이러한 림프구는 종종 세포독성 기능을 갖고 반응을 활성화하여 세포내 병원체에 감염된 자가 세포를 제거하거나 세포외에 기생하는 기생충을 파괴한다. 전문 항원 제시 세포(APC)만이 클래스 II MHC 분자를 발현하기 때문에 이들 세포만이 CD4 T 세포에 대한 항원을 제시한다 (CD4는 각각 MHC 클래스 II 분자의 알파 및 베타 쇄의 알파-2 및 베타-2 도메인의 비다형성 부분에 결합함).

[0143] 일부 측면에서, HLA 클래스 II 알파 및 베타 쇄는 HLA-DR, HLA-DP, 및 HLA-DQ 대립유전자로부터 선택된다. 특정 측면에서, HLA 클래스 II 알파 쇄는 HLA-DR 알파 쇄이다. 일부 측면에서 HLA 클래스 II 베타 쇄는 HLA-DR 베타 쇄이다. 특정 측면에서, HLA 클래스 II 알파 쇄는 HLA-DP 알파 쇄이다. 일부 측면에서 HLA 클래스 II 베타 쇄는 HLA-DP 베타 쇄이다. 특정 측면에서, HLA 클래스 II 알파 쇄는 HLA-DQ 알파 쇄이다. 일부 측면에서 HLA 클래스 II 베타 쇄는 HLA-DQ 베타 쇄이다.

[0144] 많은 HLA-DR, HLA-DP, 및 HLA-DQ 대립유전자가 당업계에 공지되어 있고, 공지된 대립유전자 중 임의의 것이 본 개시내용에서 사용될 수 있다. HLA 대립유전자의 업데이트된 목록은 hla.alleles.org/ (2019년 6월 18일에 마지막으로 방문)에서 확인할 수 있으며, 전체 내용이 여기에 참조로 포함된다.

[0145] **II.A.3 제2 뉴클레오티드 서열**

[0146] 본원에 개시된 핵산 분자의 제2 뉴클레오티드 서열은 임의의 서열일 수 있거나 또는 내인성 TCR의 발현을 억제할 수 있는 임의의 폴리펩티드를 암호화할 수 있다. 일부 측면에서, 제2 뉴클레오티드 서열은 하나 이상의 siRNA이다. 일부 측면에서, 하나 이상의 siRNA는 내인성 TCR의 불변 영역을 암호화하는 뉴클레오티드 서열 내의 표적 서열에 상보적이다. 특정 측면에서, 하나 이상의 siRNA는 야생형 인간 TCR의 불변 영역을 암호화하는 뉴클레오티드 서열 내의 표적 서열에 상보적이다. 일부 측면에서, 하나 이상의 siRNA는 야생형 TCR의 알파 쇄의 불변 영역을 암호화하는 뉴클레오티드 서열 내의 표적 서열에 상보적이다. 일부 측면에서, 하나 이상의 siRNA는 야생형 TCR의 베타 쇄의 불변 영역을 암호화하는 뉴클레오티드 서열 내의 표적 서열에 상보적이다. 일부 측면에서, 하나 이상의 siRNA는 (i) 야생형 TCR의 알파 쇄의 불변 영역을 암호화하는 뉴클레오티드 서열 내의 표적 서열에 상보적인 하나 이상의 siRNA 및 (ii) 야생형 TCR의 베타 쇄의 불변 영역을 암호화하는 뉴클레오티드 서열 내의 표적 서열에 상보적인 하나 이상의 siRNA를 포함한다.

[0147] 일부 측면에서, 하나 이상의 siRNA는 서열번호: 25-28으로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함한다(표 4). 일부 측면에서, 핵산 분자의 제2 뉴클레오티드 서열은 하나 이상의 siRNA를 암호화하며, 여기서 하나 이상의 siRNA는 야생형 TCR의 알파 쇄의 불변 영역을 암호화하는 뉴클레오티드 서열 내의 표적 서열에 상보적이고, 여기서 하나 이상의 siRNA는 서열번호: 25 및 26에 제시된 핵산 서열을 포함한다.

[0148] **표 4.** siRNA 서열

[0149]

서열번호:	siRNA	서열 (뉴클레오티드 1-19 는 리보뉴클레오티드이며; 뉴클레오티드 20-21 은 데옥시리보뉴클레오티드임)
25	siRNA-TCRa-1	GUAAGGAUUCUGAUGUGUATT
26	siRNA-TCRa-2	UACACAUCAGAAUCCUUACTT
27	siRNA-TCRb-1	CCACCAUCCUCUAUGAGAUTT
28	siRNA-TCRb-2	AUCUCAUAGAGGAUGGUGGTT

[0150] 일부 측면에서, 핵산 분자의 제2 뉴클레오티드 서열은 하나 이상의 siRNA를 암호화하며, 여기서 하나 이상의 siRNA는 야생형 TCR의 베타 쇄의 불변 영역을 암호화하는 뉴클레오티드 서열 내의 표적 서열에 상보적이고, 여기서 하나 이상의 siRNA는 서열번호: 27 및 28에 제시된 핵산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 핵산 분자의 제2 뉴클레오티드 서열은 하나 이상의 siRNA를 암호화하며, 여기서 하나 이상의 siRNA는 (i) 야생형 TCR의 알파 쇄의 불변 영역을 암호화하는 뉴클레오티드 서열 내의 표적 서열에 상보적인 하나 이상의 siRNA로, 여기서 하나 이상의 siRNA는 서열번호: 29 및 30에 제시된 핵산 서열을 포함하는 것; 및 (ii) 야생형 TCR의 베타 쇄의 불변 영역을 암호화하는 뉴클레오티드 서열 내의 표적 서열에 상보적인 하나 이상의 siRNA로, 여기서 하나 이상의 siRNA는 서열번호: 27 및 28에 제시된 핵산 서열을 포함하는 것을 포함한다.

[0151] 일부 측면에서, 핵산 분자의 제2 뉴클레오티드 서열은 서열번호: 25-28을 포함한다. 일부 측면에서, 제2 뉴클레오티드 서열은 서열번호: 25-28을 포함하며, 여기서 서열번호: 25-28 중 하나 이상은 siRNA를 암호화하지 않는 하나 이상의 핵산에 의해 분리된다. 특정 측면에서, 하나 이상의 siRNA는 미국 공개 번호 제2010/0273213

A1호에 개시된 siRNA로부터 선택되며, 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0152] 일부 측면에서, 핵산 분자의 제2 뉴클레오티드 서열은 단백질을 암호화하며, 여기서 단백질은 내인성, 예를 들어, 야생형 TCR의 발현을 억제할 수 있다. 일부 측면에서, 제2 뉴클레오티드 서열은 Cas9를 암호화한다.

[0153] **II.A.3 벡터**

[0154] 본 개시내용의 특정 측면은 본원에 개시된 핵산 분자를 포함하는 벡터에 관한 것이다. 일부 측면에서, 벡터는 바이러스 벡터이다. 일부 측면에서, 벡터는 바이러스 입자 또는 바이러스이다. 일부 측면에서, 벡터는 포유동물 벡터이다. 일부 측면에서, 벡터는 박테리아 벡터이다.

[0155] 특정 측면에서, 벡터는 레트로바이러스 벡터이다. 일부 측면에서, 벡터는 아데노바이러스 벡터, 렌티바이러스, 센다이 바이러스, 배큘로바이러스 벡터, 엡스타인 바 바이러스 벡터, 파포바바이러스 벡터, 우두 바이러스 벡터, 단순 포진 바이러스 벡터, 및 아데노 연관 바이러스(AAV) 벡터로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 측면에서, 벡터는 AAV 벡터이다. 일부 측면에서, 벡터는 렌티바이러스이다. 특정 측면에서, 벡터는 AAV 벡터이다. 일부 측면에서, 벡터는 센다이 바이러스이다. 일부 측면에서, 벡터는 하이브리드 벡터이다. 본 개시내용에 사용될 수 있는 하이브리드 벡터의 예는 Huang 및 Kamihira, *Biotechnol. Adv. 31(2)*:208-23 (2103)에서 찾을 수 있으며, 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0156] **II.B. 재조합 T 세포 수용체(TCR)**

[0157] 본 개시내용의 특정 측면은 인간 MUC5AC에 특이적으로 결합하는 재조합 T 세포 수용체(TCR) 또는 이의 항원 결합 부분("항-MUC5AC TCR")에 관한 것이다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 본원에 개시된 핵산 분자에 의해 암호화된다.

[0158] 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 참조 TCR과 인간 MUC5AC에 대한 결합에 대해 교차 경쟁한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 참조 TCR과 동일한 에피토프 또는 인간 MUC5AC의 중첩 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 참조 TCR은 알파 쇄 및 베타 쇄를 포함하고, 참조 TCR로 구성된 알파 쇄는 서열번호: 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 참조 TCR의 베타 쇄는 서열번호: 2에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다.

[0159] 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 알파 쇄 및 베타 쇄를 포함하며, 여기서 알파 쇄는 불변 영역을 포함하고, 여기서 베타 쇄는 불변 영역을 포함하며; 여기서 알파 쇄 불변 영역은 서열번호: 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 알파 쇄의 불변 영역에 비해 적어도 1 개, 적어도 2 개, 적어도 3 개, 적어도 4 개, 또는 적어도 5 개 아미노산 치환을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 알파 쇄 및 베타 쇄를 포함하며, 여기서 알파 쇄는 불변 영역을 포함하고, 여기서 베타 쇄는 불변 영역을 포함하며; 여기서 베타 쇄 불변 영역은 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 베타 쇄의 불변 영역에 비해 적어도 1 개, 적어도 2 개, 적어도 3 개, 적어도 4 개, 또는 적어도 5 개 아미노산 치환을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0160] 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 알파 쇄 및 베타 쇄를 포함하며, 여기서 알파 쇄는 불변 영역을 포함하고, 여기서 베타 쇄는 불변 영역을 포함하며; 여기서 (i) 알파 쇄 불변 영역은 서열번호: 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 알파 쇄의 불변 영역에 비해 적어도 1 개, 적어도 2 개, 적어도 3 개, 적어도 4 개, 또는 적어도 5 개 아미노산 치환을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; (ii) 베타 쇄 불변 영역은 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 베타 쇄의 불변 영역에 비해 적어도 1 개, 적어도 2 개, 적어도 3 개, 적어도 4 개, 또는 적어도 5 개 아미노산 치환을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0161] 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄는 알파 쇄 CDR1, 알파 쇄 CDR2, 및 알파 쇄 CDR3을 포함하는 가변 도메인을 포함하고; 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄는 베타 쇄 CDR1, 베타 쇄 CDR2, 및 베타 쇄 CDR3을 포함하는 가변 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 7에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 알파 쇄 CDR3을 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 10에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 베타 쇄 CDR3을 포함한다.

[0162] 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄 CDR1은 서열번호: 5에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄 CDR1은 서열번호: 8에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다.

[0163] 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR의 알파 쇄 CDR2는 서열번호: 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR의 베타 쇄 CDR2는 서열번호: 9에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다.

[0164] 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 1에 제시된 알파 쇄 아미노산 서열의 가변 도메인과 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 알파 쇄 가변 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 1에 제시된 알파 쇄 아미노산 서열의 가변 도메인과 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 알파 쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 7에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 알파 쇄 CDR3을 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 1에 제시된 알파 쇄 아미노산 서열에 존재하는 알파 쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0165] 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 2에 제시된 베타 쇄 아미노산 서열의 가변 도메인과 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 베타 쇄 가변 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 2에 제시된 베타 쇄 아미노산 서열의 가변 도메인과 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 베타 쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 10에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 베타 쇄 CDR3을 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 2에 제시된 베타 쇄 아미노산 서열에 존재하는 베타 쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0166] 일부 측면에서, 제1 뉴클레오티드에 의해 암호화된 항-MUC5AC TCR은 알파 쇄 불변 영역, 베타 쇄 불변 영역, 또는 알파 쇄 불변 영역 및 베타 쇄 불변 영역 둘 다를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 1에 제시된 알파 쇄 아미노산 서열의 불변 영역과 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 알파 쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 1에 제시된 알파 쇄 아미노산 서열의 불변 영역과 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 알파 쇄 불변 영역을 포함하며, 여기서 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 7에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 알파 쇄 CDR3을 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 1에 제시된 알파 쇄 아미노산 서열에 존재하는 알파 쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 측면에서, 제1 뉴클레오티드에 의해 암호화된 항-MUC5AC TCR은 알파 쇄의 내인성, 예를 들어, 자연 발생 불변 영역과 상이한 알파 불변 영역을 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 알파 쇄 불변 영역은 서열번호: 1에 제시된 알파 쇄 아미노산 서열의 불변 영역의 아미노산 서열에 비해 적어도 1 개, 적어도 2 개, 적어도 3 개, 적어도 4 개, 또는 적어도 5 개 아미노산 치환을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0167] 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 2에 제시된 베타 쇄 아미노산 서열의 불변 영역과 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 베타 쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 2에 제시된 베타 쇄 아미노산 서열의 불변 영역과 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 베타 쇄 불변 영역을 포함하며, 여기서 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 10에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 베타 쇄 CDR3을 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 2에 제시된 베타 쇄 아미노산 서열에 존재하는 베타 쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 측면에서, 제1 뉴클레오티드에 의해 암호화된 항-MUC5AC TCR은 베타 쇄의 내인성, 예를 들어, 자연 발생 불변 영역과 상이한 베타 불변 영역을 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 베타 쇄 불변 영역은 서열번호: 2에 제시된 베타 쇄 아미노산 서열의 불변 영역의 아미노산 서열에 비해 적어도 1 개, 적어도 2 개, 적어도 3 개, 적어도 4 개, 또는 적어도 5 개 아미노산 치환을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0168] 특정 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 1에 제시된 알파 쇄 아미노산 서열과 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 알파 쇄를 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 1에 제시된 알파 쇄 아미노산 서열과 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 알파 쇄를 포함하며, 여기서 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 7에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 알파 쇄 CDR3을 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 알파 쇄를 포함한다.

[0169] 특정 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 2에 제시된 베타 쇄 아미노산 서열과 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 베타 쇄를 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 2에 제시된 베타 쇄 아미노산 서열과 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 베타 쇄를 포함하며, 여기서 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 10에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 베타 쇄 CDR3을 포함한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 베타 쇄를 포함한다.

[0170] 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 알파 쇄 불변 영역, 베타 쇄 불변 영역, 또는 둘 다를 포함하며; 여기서 알파 쇄 불변 영역, 베타 쇄 불변 영역, 또는 둘 다는 내인성 TCR의 상응하는 아미노산 서열에 비해 표적 서열 내에 적어도 1 개, 적어도 2 개, 적어도 3 개, 적어도 4 개, 또는 적어도 5 개 치환을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0171] **II.B.2. 에피토프**

[0172] 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 참조 TCR과 동일한 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 13에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 MUC5AC의 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 항-MUC5AC TCR은 서열번호: 13에 제시된 바와 같은 아미노산 서열로 이루어진 MUC5AC의 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 에피토프는 MUC5AC의 아미노산 잔기 4922-4941 (서열번호: 16), 예를 들어, "$MUC5AC_{4922-4941}$"로 이루어진다.

[0173] 특정 측면에서, 에피토프는 HLA 클래스 II 분자와 복합체를 형성한다. 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자는 알파 쇄 및 베타 쇄를 포함한다. 일부 측면에서, 알파 쇄은 HLA-DR 알파 쇄, HLA-DP 알파 쇄, 및 HLA-DQ 알파 쇄로부터 선택된다. 일부 측면에서, 베타 쇄는 HLA-DR 베타 쇄, HLA-DP 베타 쇄, 및 HLA-DQ 베타 쇄로부터 선택된다. 특정 측면에서, HLA 클래스 II 분자는 HLA-DR 알파 쇄 및 HLA-DR 베타 쇄를 포함한다. 특정 측면에서, HLA 클래스 II 분자는 HLA-DP 알파 쇄 및 HLA-DP 베타 쇄를 포함한다. 특정 측면에서, HLA 클래스 II 분자는 HLA-DQ 알파 쇄 및 HLA-DQ 베타 쇄를 포함한다.

[0174] 많은 HLA-DR, HLA-DP, 및 HLA-DQ 대립유전자가 당업계에 공지되어 있고, 공지된 대립유전자 중 임의의 것이 본 개시내용에서 사용될 수 있다. HLA 대립유전자의 업데이트된 목록은 hla.alleles.org/(2019년 2월 27일 마지막 방문)에서 확인할 수 있으며, 전체 내용이 참조로 여기에 포함된다.

[0175] **II.B.3. 이중특이적 T 세포 수용체(TCR)**

[0176] 본 개시내용의 특정 측면은 제1 항원-결합 도메인 및 제2 항원-결합 도메인을 포함하는 이중특이적 TCR에 관한 것이며, 여기서 제1 항원-결합 도메인은 본원에 개시된 TCR 또는 이의 항원-결합 부분을 포함한다. 일부 측면에서, 제1 항원-결합 도메인은 단일 쇄 가변 단편("scFv")을 포함한다.

[0177] 일부 측면에서, 제2 항원-결합 도메인은 T 세포의 표면 상에서 발현된 단백질에 특이적으로 결합한다. T 세포의 표면 상에서 발현된 임의의 단백질은 본원에 개시된 이중특이적 항체에 의해 표적화될 수 있다. 특정 측면에서, T 세포의 표면 상에서 발현된 단백질은 다른 세포에 의해 발현되지 않는다. 일부 측면에서, T 세포의 표면 상에서 발현된 단백질은 하나 이상의 다른 인간 면역 세포의 표면 상에서 발현된다. 일부 측면에서, T 세포의 표면 상에서 발현된 단백질은 하나 이상의 다른 인간 면역 세포의 표면 상에서 발현되지만, 인간 비-면역 세포의 표면 상에서 발현되지 않는다. 일부 측면에서, 제2 항원-결합 도메인은 CD3, CD4, CD2, CD5, CD6, CD8, CD11a(LFA-1α), CD43, CD45, 및 CD53으로부터 선택된 T 세포의 표면 상에서 발현된 단백질에 특이적으로 결합한다. 특정 측면에서, 제2 항원-결합 도메인은 CD3에 특이적으로 결합한다. 특정 측면에서, 제2 항원-결합 도메인은 CD4에 특이적으로 결합한다. 일부 측면에서, 제2 항원-결합 도메인은 scFv를 포함한다.

[0178] 일부 측면에서, 제1 항원-결합 도메인 및 제2 항원-결합 도메인은 공유 결합에 의해 연결되거나 또는 회합된다. 일부 측면에서, 제1 항원-결합 도메인 및 제2 항원-결합 도메인은 펩티드 결합에 의해 연결된다.

[0179] **II.C. TCR을 발현하는 세포**

[0180] 본 개시내용의 특정 측면은 본원에 개시된 핵산 분자, 본원에 개시된 벡터, 본원에 개시된 재조합 TCR, 본원에 개시된 이중특이적 TCR, 또는 이의 임의의 조합을 포함하는 세포에 관한 것이다. 임의의 세포가 본 개시내용에 사용될 수 있다.

[0181] 특정 측면에서, 세포는 CD4를 발현한다. CD4 발현은 자연 발생일 수 있으며, 예를 들어, CD4는 세포에 의해 내

인성으로 발현된 핵산 서열로부터 발현된다. 예를 들어, T 세포, 단핵구, 대식세포, 수지상 세포, 및 자연 살해(NK) 세포는 CD4를 자연적으로 발현한다. 따라서, 일부 측면에서, 세포는 T 세포, 단핵구, 대식세포, 수지상 세포, 또는 자연 살해 세포이다. 특정 측면에서, 세포는 자연 살해 T(NKT) 세포 및 선천적 림프계 세포(ILC)로부터 선택된 T 세포이다. 일부 측면에서, 세포는 대식세포이다. 일부 측면에서, 세포는 수지상 세포이다.

[0182] 일부 측면에서, T 세포는 인간 대상체로부터 단리된다. 일부 측면에서, 인간 대상체는 궁극적으로 T 세포 요법을 받을 동일한 대상체이다. 다른 측면에서, 대상체는 공여자 대상체이며, 여기서 공여자 대상체는 T 세포 요법을 받을 동일한 대상체가 아니다.

[0183] 일부 측면에서, 세포는 CD4를 자연적으로 발현하지 않는 세포이며, 여기서 세포는 CD4를 발현하도록 변형되었다. 일부 측면에서, 세포는 CD4를 암호화하는 이식유전자를 포함하며, 여기서 이식유전자는 세포에 의해 발현된다. 일부 측면에서, 세포는 세포에 의한 내인성 CD4의 발현을 활성화하는 단백질을 암호화하는 이식유전자를 포함한다. 일부 측면에서, 세포는 세포에서 CD4 발현의 억제제를 억제하는 단백질 또는 siRNA를 암호화하는 이식유전자를 포함한다. 일부 측면에서, 이식유전자는 세포의 게놈에 혼입된다. 일부 측면에서, 이식유전자는 세포의 게놈에 혼입되지 않는다.

[0184] 일부 측면에서, CD4를 발현하도록 변형된 세포는 인간 대상체로부터 단리된다. 일부 측면에서, 인간 대상체는 궁극적으로 세포 요법을 받을 동일한 대상체이다. 다른 측면에서, 대상체는 공여자 대상체이며, 여기서 공여자 대상체는 세포 요법을 받을 동일한 대상체가 아니다.

[0185] **II.D. HLA 클래스 II 분자**

[0186] 본 개시내용의 특정 측면은 펩티드에 복합체화된 HLA 클래스 II 분자에 관한 것이며, 여기서 펩티드는 서열번호: 13에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 펩티드는 서열번호: 13에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다.

[0187] 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자는 HLA-DR, HLA-DP, 또는 HLA-DQ 대립유전자이다. 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자는 hla.alleles.org/(2019년 2월 27일에 마지막 방문)에 공개된 임의의 HLA 대립유전자이다.

[0188] 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자는 알파 쇄 및 베타 쇄를 포함한다. 일부 측면에서, 알파 쇄의 서열은 hla.alleles.org(2019년 2월 27일 마지막 방문)에서 이용 가능한 HLA 알파 쇄 단백질 서열 중 임의의 것에서 선택된다.

[0189] **II.D.1. HLA-DP 클래스 II 분자**

[0190] 일부 측면에서, 알파 쇄는 HLA-DP 알파 쇄이다. 당업계에 공지된 임의의 HLA-DP 알파 쇄 대립유전자가 본원에 개시된 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 알파 쇄는 HLA-DPA1*01, HLA-DPA1*02, HLA-DPA1*03, 및 HLA-DPA1*04 대립유전자로부터 선택된다. 특정 측면에서, DP 알파 쇄는 HLA-DPA1*01 대립유전자를 포함한다. 특정 측면에서, DP 알파 쇄는 HLA-DPA1*02 대립유전자를 포함한다. 특정 측면에서, DP 알파 쇄는 HLA-DPA1*03 대립유전자를 포함한다. 특정 측면에서, DP 알파 쇄는 HLA-DPA1*04 대립유전자를 포함한다.

[0191] 특정 측면에서, DP 알파 쇄는 DPA1*01:03:01:01, DPA1*01:03:01:02, DPA1*01:03:01:03, DPA1*01:03:01:04, DPA1*01:03:01:05, DPA1*01:03:01:06, DPA1*01:03:01:07, DPA1*01:03:01:08, DPA1*01:03:01:09, DPA1*01:03:01:10, DPA1*01:03:01:11, DPA1*01:03:01:12, DPA1*01:03:01:13, DPA1*01:03:01:14, DPA1*01:03:01:15, DPA1*01:03:01:16, DPA1*01:03:01:17, DPA1*01:03:01:18Q, DPA1*01:03:01:19, DPA1*01:03:01:20, DPA1*01:03:01:21, DPA1*01:03:01:22, DPA1*01:03:01:23, DPA1*01:03:02, DPA1*01:03:03, DPA1*01:03:04, DPA1*01:03:05, DPA1*01:03:06, DPA1*01:03:07, DPA1*01:03:08, DPA1*01:03:09, DPA1*01:04, DPA1*01:05, DPA1*01:06:01, DPA1*01:06:02, DPA1*01:07, DPA1*01:08, DPA1*01:09, DPA1*01:10, DPA1*01:11, DPA1*01:12, DPA1*01:13, DPA1*01:14, DPA1*01:15, DPA1*01:16, DPA1*01:17, DPA1*01:18, DPA1*01:19, DPA1*02:01:01:01, DPA1*02:01:01:02, DPA1*02:01:01:03, DPA1*02:01:01:04, DPA1*02:01:01:05, DPA1*02:01:01:06, DPA1*02:01:01:07, DPA1*02:01:01:08, DPA1*02:01:01:09, DPA1*02:01:01:10, DPA1*02:01:01:11, DPA1*02:01:02:01, DPA1*02:01:02:02, DPA1*02:01:03, DPA1*02:01:04, DPA1*02:01:05, DPA1*02:01:06, DPA1*02:01:07, DPA1*02:01:08:01, DPA1*02:01:08:02, DPA1*02:02:02:01, DPA1*02:02:02:02, DPA1*02:02:02:03, DPA1*02:02:02:04, DPA1*02:02:02:05, DPA1*02:02:03, DPA1*02:02:04, DPA1*02:02:05, DPA1*02:02:06, DPA1*02:03, DPA1*02:04, DPA1*02:05, DPA1*02:06, DPA1*02:07:01:01, DPA1*02:07:01:02, DPA1*02:07:01:03, DPA1*02:08, DPA1*02:09, DPA1*02:10, DPA1*02:11, DPA1*02:12, DPA1*02:13N, DPA1*02:14, DPA1*02:15, DPA1*02:16, DPA1*03:01:01:01, DPA1*03:01:01:02, DPA1*03:01:01:03, DPA1*03:01:01:04,

DPA1*03:01:01:05, DPA1*03:01:02, DPA1*03:02, DPA1*03:03, DPA1*03:04, DPA1*04:01:01:01, DPA1*04:01:01:02, DPA1*04:01:01:03, DPA1*04:02, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다.

[0192] 일부 측면에서, 베타 쇄는 HLA-DP 베타 쇄이다. 당업계에 공지된 임의의 HLA-DP 베타 쇄 대립유전자가 본원에 개시된 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 특정 측면에서, DP 베타 쇄는 하기로부터 선택된 대립유전자를 포함한다: DPB1*01, DPB1*02, DPB1*03, DPB1*04, DPB1*05, DPB1*06, DPB1*08, DPB1*09, DPB1*10, DPB1*100, DPB1*101, DPB1*102, DPB1*103, DPB1*104, DPB1*105, DPB1*106, DPB1*107, DPB1*108, DPB1*109, DPB1*11, DPB1*110, DPB1*111, DPB1*112, DPB1*113, DPB1*114, DPB1*115, DPB1*116, DPB1*117, DPB1*118, DPB1*119, DPB1*120, DPB1*121, DPB1*122, DPB1*123, DPB1*124, DPB1*125, DPB1*126, DPB1*127, DPB1*128, DPB1*129, DPB1*13, DPB1*130, DPB1*131, DPB1*132, DPB1*133, DPB1*134, DPB1*135, DPB1*136, DPB1*137, DPB1*138, DPB1*139, DPB1*14, DPB1*140, DPB1*141, DPB1*142, DPB1*143, DPB1*144, DPB1*145, DPB1*146, DPB1*147, DPB1*148, DPB1*149, DPB1*15, DPB1*150, DPB1*151, DPB1*152, DPB1*153, DPB1*154, DPB1*155, DPB1*156, DPB1*157, DPB1*158, DPB1*159, DPB1*16, DPB1*160, DPB1*161, DPB1*162, DPB1*163, DPB1*164, DPB1*165, DPB1*166, DPB1*167, DPB1*168, DPB1*169, DPB1*17, DPB1*170, DPB1*171, DPB1*172, DPB1*173, DPB1*174, DPB1*175, DPB1*176, DPB1*177, DPB1*178, DPB1*179, DPB1*18, DPB1*180, DPB1*181, DPB1*182, DPB1*183, DPB1*184, DPB1*185, DPB1*186, DPB1*187, DPB1*188, DPB1*189, DPB1*19, DPB1*190, DPB1*191, DPB1*192, DPB1*193, DPB1*194, DPB1*195, DPB1*196, DPB1*197, DPB1*198, DPB1*199, DPB1*20, DPB1*200, DPB1*201, DPB1*202, DPB1*203, DPB1*204, DPB1*205, DPB1*206, DPB1*207, DPB1*208, DPB1*209, DPB1*21, DPB1*210, DPB1*211, DPB1*212, DPB1*213, DPB1*214, DPB1*215, DPB1*216, DPB1*217, DPB1*218, DPB1*219, DPB1*22, DPB1*220, DPB1*221, DPB1*222, DPB1*223, DPB1*224, DPB1*225, DPB1*226, DPB1*227, DPB1*228, DPB1*229, DPB1*23, DPB1*230, DPB1*231, DPB1*232, DPB1*233, DPB1*234, DPB1*235, DPB1*236, DPB1*237, DPB1*238, DPB1*239, DPB1*24, DPB1*240, DPB1*241, DPB1*242, DPB1*243, DPB1*244, DPB1*245, DPB1*246, DPB1*247, DPB1*248, DPB1*249, DPB1*25, DPB1*250, DPB1*251, DPB1*252, DPB1*253, DPB1*254, DPB1*255, DPB1*256, DPB1*257, DPB1*258, DPB1*259, DPB1*26, DPB1*260, DPB1*261, DPB1*262, DPB1*263, DPB1*264, DPB1*265, DPB1*266, DPB1*267, DPB1*268, DPB1*269, DPB1*27, DPB1*270, DPB1*271, DPB1*272, DPB1*273, DPB1*274, DPB1*275, DPB1*276, DPB1*277, DPB1*278, DPB1*279, DPB1*28, DPB1*280, DPB1*281, DPB1*282, DPB1*283, DPB1*284, DPB1*285, DPB1*286, DPB1*287, DPB1*288, DPB1*289, DPB1*29, DPB1*290, DPB1*291, DPB1*292, DPB1*293, DPB1*294, DPB1*295, DPB1*296, DPB1*297, DPB1*298, DPB1*299, DPB1*30, DPB1*300, DPB1*301, DPB1*302, DPB1*303, DPB1*304, DPB1*305, DPB1*306, DPB1*307, DPB1*308, DPB1*309, DPB1*31, DPB1*310, DPB1*311, DPB1*312, DPB1*313, DPB1*314, DPB1*315, DPB1*316, DPB1*317, DPB1*318, DPB1*319, DPB1*32, DPB1*320, DPB1*321, DPB1*322, DPB1*323, DPB1*324, DPB1*325, DPB1*326, DPB1*327, DPB1*328, DPB1*329, DPB1*33, DPB1*330, DPB1*331, DPB1*332, DPB1*333, DPB1*334, DPB1*335, DPB1*336, DPB1*337, DPB1*338, DPB1*339, DPB1*34, DPB1*340, DPB1*341, DPB1*342, DPB1*343, DPB1*344, DPB1*345, DPB1*346, DPB1*347, DPB1*348, DPB1*349, DPB1*35, DPB1*350, DPB1*351, DPB1*352, DPB1*353, DPB1*354, DPB1*355, DPB1*356, DPB1*357, DPB1*358, DPB1*359, DPB1*36, DPB1*360, DPB1*361, DPB1*362, DPB1*363, DPB1*364, DPB1*365, DPB1*366, DPB1*367, DPB1*368, DPB1*369, DPB1*37, DPB1*370, DPB1*371, DPB1*372, DPB1*373, DPB1*374, DPB1*375, DPB1*376, DPB1*377, DPB1*378, DPB1*379, DPB1*38, DPB1*380, DPB1*381, DPB1*382, DPB1*383, DPB1*384, DPB1*385, DPB1*386, DPB1*387, DPB1*388, DPB1*389, DPB1*39, DPB1*390, DPB1*391, DPB1*392, DPB1*393, DPB1*394, DPB1*395, DPB1*396, DPB1*397, DPB1*398, DPB1*399, DPB1*40, DPB1*400, DPB1*401, DPB1*402, DPB1*403, DPB1*404, DPB1*405, DPB1*406, DPB1*407, DPB1*408, DPB1*409, DPB1*41, DPB1*410, DPB1*411, DPB1*412, DPB1*413, DPB1*414, DPB1*415, DPB1*416, DPB1*417, DPB1*418, DPB1*419, DPB1*420, DPB1*421, DPB1*422, DPB1*423, DPB1*424, DPB1*425, DPB1*426, DPB1*427, DPB1*428, DPB1*429, DPB1*430, DPB1*431, DPB1*432, DPB1*433, DPB1*434, DPB1*435, DPB1*436, DPB1*437, DPB1*438, DPB1*439, DPB1*44, DPB1*440, DPB1*441, DPB1*442, DPB1*443, DPB1*444, DPB1*445, DPB1*446, DPB1*447, DPB1*448, DPB1*449, DPB1*45, DPB1*450, DPB1*451, DPB1*452, DPB1*453, DPB1*454, DPB1*455, DPB1*456, DPB1*457, DPB1*458, DPB1*459, DPB1*46, DPB1*460, DPB1*461, DPB1*462, DPB1*463, DPB1*464, DPB1*465, DPB1*466, DPB1*467, DPB1*468, DPB1*469, DPB1*47, DPB1*470, DPB1*471, DPB1*472, DPB1*473, DPB1*474, DPB1*475, DPB1*476, DPB1*477, DPB1*478, DPB1*479, DPB1*48, DPB1*480, DPB1*481, DPB1*482, DPB1*483, DPB1*484, DPB1*485, DPB1*486, DPB1*487, DPB1*488, DPB1*489, DPB1*49, DPB1*490, DPB1*491, DPB1*492, DPB1*493, DPB1*494, DPB1*495, DPB1*496, DPB1*497, DPB1*498, DPB1*499, DPB1*50, DPB1*500, DPB1*501, DPB1*502, DPB1*503, DPB1*504, DPB1*505, DPB1*506, DPB1*507, DPB1*508, DPB1*509, DPB1*51, DPB1*510, DPB1*511, DPB1*512,

DPB1*513, DPB1*514, DPB1*515, DPB1*516, DPB1*517, DPB1*518, DPB1*519, DPB1*52, DPB1*520, DPB1*521, DPB1*522, DPB1*523, DPB1*524, DPB1*525, DPB1*526, DPB1*527, DPB1*528, DPB1*529, DPB1*53, DPB1*530, DPB1*531, DPB1*532, DPB1*533, DPB1*534, DPB1*535, DPB1*536, DPB1*537, DPB1*538, DPB1*539, DPB1*54, DPB1*540, DPB1*541, DPB1*542, DPB1*543, DPB1*544, DPB1*545, DPB1*546, DPB1*547, DPB1*548, DPB1*549, DPB1*55, DPB1*550, DPB1*551, DPB1*552, DPB1*553, DPB1*554, DPB1*555, DPB1*556, DPB1*557, DPB1*558, DPB1*559, DPB1*56, DPB1*560, DPB1*561, DPB1*562, DPB1*563, DPB1*564, DPB1*565, DPB1*566, DPB1*567, DPB1*568, DPB1*569, DPB1*57, DPB1*570, DPB1*571, DPB1*572, DPB1*573, DPB1*574, DPB1*575, DPB1*576, DPB1*577, DPB1*578, DPB1*579, DPB1*58, DPB1*580, DPB1*581, DPB1*582, DPB1*583, DPB1*584, DPB1*585, DPB1*586, DPB1*587, DPB1*588, DPB1*589, DPB1*59, DPB1*590, DPB1*591, DPB1*592, DPB1*593, DPB1*594, DPB1*595, DPB1*596, DPB1*597, DPB1*598, DPB1*599, DPB1*60, DPB1*600, DPB1*601, DPB1*602, DPB1*603, DPB1*604, DPB1*605, DPB1*606, DPB1*607, DPB1*608, DPB1*609, DPB1*61, DPB1*610, DPB1*611, DPB1*612, DPB1*613, DPB1*614, DPB1*615, DPB1*616, DPB1*617, DPB1*618, DPB1*619, DPB1*62, DPB1*620, DPB1*621, DPB1*622, DPB1*623, DPB1*624, DPB1*625, DPB1*626, DPB1*627, DPB1*628, DPB1*629, DPB1*63, DPB1*630, DPB1*631, DPB1*632, DPB1*633, DPB1*634, DPB1*635, DPB1*636, DPB1*637, DPB1*638, DPB1*639, DPB1*64, DPB1*640, DPB1*641, DPB1*642, DPB1*643, DPB1*644, DPB1*645, DPB1*646, DPB1*647, DPB1*648, DPB1*649, DPB1*65, DPB1*650, DPB1*651, DPB1*652, DPB1*653, DPB1*654, DPB1*655, DPB1*656, DPB1*657, DPB1*658, DPB1*659, DPB1*66, DPB1*660, DPB1*661, DPB1*662, DPB1*663, DPB1*664, DPB1*665, DPB1*666, DPB1*667, DPB1*668, DPB1*669, DPB1*67, DPB1*670, DPB1*671, DPB1*672, DPB1*673, DPB1*674, DPB1*675, DPB1*676, DPB1*677, DPB1*678, DPB1*679, DPB1*68, DPB1*680, DPB1*681, DPB1*682, DPB1*683, DPB1*684, DPB1*685, DPB1*686, DPB1*687, DPB1*688, DPB1*689, DPB1*69, DPB1*690, DPB1*691, DPB1*692, DPB1*693, DPB1*694, DPB1*695, DPB1*696, DPB1*697, DPB1*698, DPB1*699, DPB1*70, DPB1*700, DPB1*701, DPB1*702, DPB1*703, DPB1*704, DPB1*705, DPB1*706, DPB1*707, DPB1*708, DPB1*709, DPB1*71, DPB1*710, DPB1*711, DPB1*712, DPB1*713, DPB1*714, DPB1*715, DPB1*716, DPB1*717, DPB1*718, DPB1*719, DPB1*72, DPB1*720, DPB1*721, DPB1*722, DPB1*723, DPB1*724, DPB1*725, DPB1*726, DPB1*727, DPB1*728, DPB1*729, DPB1*73, DPB1*730, DPB1*731, DPB1*732, DPB1*733, DPB1*734, DPB1*735, DPB1*736, DPB1*737, DPB1*738, DPB1*739, DPB1*74, DPB1*740, DPB1*741, DPB1*742, DPB1*743, DPB1*744, DPB1*745, DPB1*746, DPB1*747, DPB1*748, DPB1*749, DPB1*75, DPB1*750, DPB1*751, DPB1*752, DPB1*753, DPB1*754, DPB1*755, DPB1*756, DPB1*757, DPB1*758, DPB1*759, DPB1*76, DPB1*760, DPB1*761, DPB1*762, DPB1*763, DPB1*764, DPB1*765, DPB1*766, DPB1*767, DPB1*768, DPB1*769, DPB1*77, DPB1*770, DPB1*771, DPB1*772, DPB1*773, DPB1*774, DPB1*775, DPB1*776, DPB1*777, DPB1*778, DPB1*779, DPB1*78, DPB1*780, DPB1*781, DPB1*782, DPB1*783, DPB1*784, DPB1*785, DPB1*786, DPB1*787, DPB1*788, DPB1*789, DPB1*79, DPB1*790, DPB1*791, DPB1*792, DPB1*794, DPB1*795, DPB1*796, DPB1*797, DPB1*798, DPB1*799, DPB1*80, DPB1*800, DPB1*801, DPB1*802, DPB1*803, DPB1*804, DPB1*805, DPB1*806, DPB1*807, DPB1*808, DPB1*809, DPB1*81, DPB1*810, DPB1*811, DPB1*812, DPB1*813, DPB1*814, DPB1*815, DPB1*816, DPB1*817, DPB1*818, DPB1*819, DPB1*82, DPB1*820, DPB1*821, DPB1*822, DPB1*823, DPB1*824, DPB1*825, DPB1*826, DPB1*827, DPB1*828, DPB1*829, DPB1*83, DPB1*830, DPB1*831, DPB1*832, DPB1*833, DPB1*834, DPB1*835, DPB1*836, DPB1*837, DPB1*838, DPB1*839, DPB1*84, DPB1*840, DPB1*841, DPB1*842, DPB1*843, DPB1*844, DPB1*845, DPB1*846, DPB1*847, DPB1*848, DPB1*849, DPB1*85, DPB1*850, DPB1*851, DPB1*852, DPB1*853, DPB1*854, DPB1*855, DPB1*856, DPB1*857, DPB1*858, DPB1*859, DPB1*86, DPB1*860, DPB1*861, DPB1*862, DPB1*863, DPB1*864, DPB1*865, DPB1*866, DPB1*867, DPB1*868, DPB1*869, DPB1*87, DPB1*870, DPB1*871, DPB1*872, DPB1*873, DPB1*874, DPB1*875, DPB1*876, DPB1*877, DPB1*878, DPB1*879, DPB1*88, DPB1*880, DPB1*881, DPB1*882, DPB1*883, DPB1*884, DPB1*885, DPB1*886, DPB1*887, DPB1*888, DPB1*889, DPB1*89, DPB1*890, DPB1*891, DPB1*892, DPB1*893, DPB1*894, DPB1*895, DPB1*896, DPB1*897, DPB1*898, DPB1*899, DPB1*90, DPB1*900, DPB1*901, DPB1*902, DPB1*903, DPB1*904, DPB1*905, DPB1*906, DPB1*907, DPB1*908, DPB1*909, DPB1*91, DPB1*910, DPB1*911, DPB1*912, DPB1*913, DPB1*914, DPB1*915, DPB1*916, DPB1*917, DPB1*918, DPB1*919, DPB1*92, DPB1*920, DPB1*921, DPB1*922, DPB1*923, DPB1*924, DPB1*925, DPB1*926, DPB1*927, DPB1*928, DPB1*929, DPB1*93, DPB1*930, DPB1*931, DPB1*932, DPB1*933, DPB1*934, DPB1*935, DPB1*936, DPB1*937, DPB1*938, DPB1*939, DPB1*94, DPB1*940, DPB1*941, DPB1*942, DPB1*943, DPB1*944, DPB1*945, DPB1*946, DPB1*947, DPB1*948, DPB1*949, DPB1*95, DPB1*950, DPB1*951, DPB1*952, DPB1*953, DPB1*954, DPB1*955, DPB1*956, DPB1*957, DPB1*958, DPB1*959, DPB1*96, DPB1*960, DPB1*961, DPB1*962, DPB1*963, DPB1*964, DPB1*965, DPB1*97, DPB1*98, 및 DPB1*99. 일부 측면에서, DP 베타 쇄는 HLA-DPB1*01, HLA-DPB1*02, HLA-DPB1*01, HLA-DPB1*03, HLA-DPB1*04, HLA-

DPB1*05, HLA-DPB1*06, HLA-DPB1*08, HLA-DPB1*09 대립유전자 및 이들의 조합을 포함한다. 특정 측면에서, DP 베타 쇄는 HLA-DPB1*04 대립유전자를 포함한다. 특정 측면에서, DP 베타 쇄는 HLA-DPB1*04:01 대립유전자를 포함한다.

[0193] 일부 측면에서, DP 베타 쇄는 하기로부터 선택된 대립유전자를 포함한다: DPB1*01:01:01:01, DPB1*01:01:01:02, DPB1*01:01:01:03, DPB1*01:01:01:04, DPB1*01:01:01:05, DPB1*01:01:01:06, DPB1*01:01:01:07, DPB1*01:01:01:08, DPB1*01:01:01:09, DPB1*01:01:01:10, DPB1*01:01:02:01, DPB1*01:01:02:02, DPB1*01:01:03, DPB1*01:01:04, DPB1*01:01:05, DPB1*01:01:06, DPB1*02:01:02:01, DPB1*02:01:02:02, DPB1*02:01:02:03, DPB1*02:01:02:04, DPB1*02:01:02:05, DPB1*02:01:02:06, DPB1*02:01:02:07, DPB1*02:01:02:08, DPB1*02:01:02:09, DPB1*02:01:02:10, DPB1*02:01:02:11, DPB1*02:01:02:12, DPB1*02:01:02:13, DPB1*02:01:02:14, DPB1*02:01:02:15, DPB1*02:01:02:16, DPB1*02:01:02:17, DPB1*02:01:02:18, DPB1*02:01:02:19, DPB1*02:01:02:20, DPB1*02:01:02:21, DPB1*02:01:02:22, DPB1*02:01:02:23, DPB1*02:01:02:24, DPB1*02:01:02:25, DPB1*02:01:02:26, DPB1*02:01:02:27, DPB1*02:01:02:28, DPB1*02:01:02:29, DPB1*02:01:02:30, DPB1*02:01:02:31, DPB1*02:01:02:32, DPB1*02:01:02:33, DPB1*02:01:02:34, DPB1*02:01:02:35, DPB1*02:01:02:36, DPB1*02:01:02:37, DPB1*02:01:02:38, DPB1*02:01:02:39, DPB1*02:01:02:40, DPB1*02:01:02:41, DPB1*02:01:02:42, DPB1*02:01:02:43, DPB1*02:01:03, DPB1*02:01:04, DPB1*02:01:05, DPB1*02:01:06, DPB1*02:01:07, DPB1*02:01:08, DPB1*02:01:09, DPB1*02:01:10, DPB1*02:01:11, DPB1*02:01:12, DPB1*02:01:13, DPB1*02:01:14, DPB1*02:01:15, DPB1*02:01:16, DPB1*02:01:17, DPB1*02:01:18, DPB1*02:01:19, DPB1*02:01:20, DPB1*02:01:21, DPB1*02:01:22, DPB1*02:01:23, DPB1*02:01:24, DPB1*02:01:25, DPB1*02:01:26, DPB1*02:01:27, DPB1*02:01:28, DPB1*02:01:29, DPB1*02:01:30, DPB1*02:01:31, DPB1*02:01:32, DPB1*02:01:33, DPB1*02:01:34, DPB1*02:01:35, DPB1*02:01:36, DPB1*02:01:37, DPB1*02:01:38, DPB1*02:01:39, DPB1*02:01:40, DPB1*02:01:41, DPB1*02:01:42, DPB1*02:01:43, DPB1*02:02:01:01, DPB1*02:02:01:02, DPB1*02:02:01:03, DPB1*02:02:01:04, DPB1*02:02:01:05, DPB1*02:02:01:06, DPB1*02:02:01:07, DPB1*02:02:02, DPB1*02:02:03, DPB1*03:01:01:01, DPB1*03:01:01:02, DPB1*03:01:01:03, DPB1*03:01:01:04, DPB1*03:01:01:05, DPB1*03:01:01:06, DPB1*03:01:01:07, DPB1*03:01:01:08, DPB1*03:01:01:09, DPB1*03:01:01:10, DPB1*03:01:01:11, DPB1*03:01:02, DPB1*03:01:03, DPB1*03:01:04, DPB1*03:01:05, DPB1*03:01:06, DPB1*03:01:07, DPB1*03:01:08, DPB1*03:01:09, DPB1*03:01:10, DPB1*03:01:11, DPB1*03:01:12, DPB1*04:01:01:01, DPB1*04:01:01:02, DPB1*04:01:01:03, DPB1*04:01:01:04, DPB1*04:01:01:05, DPB1*04:01:01:06, DPB1*04:01:01:07, DPB1*04:01:01:08, DPB1*04:01:01:09, DPB1*04:01:01:10, DPB1*04:01:01:11, DPB1*04:01:01:12, DPB1*04:01:01:13, DPB1*04:01:01:14, DPB1*04:01:01:15, DPB1*04:01:01:16, DPB1*04:01:01:17, DPB1*04:01:01:18, DPB1*04:01:01:19, DPB1*04:01:01:20, DPB1*04:01:01:21, DPB1*04:01:01:22, DPB1*04:01:01:23, DPB1*04:01:01:24N, DPB1*04:01:01:25, DPB1*04:01:01:26, DPB1*04:01:01:27, DPB1*04:01:01:28, DPB1*04:01:01:29, DPB1*04:01:01:30, DPB1*04:01:01:31, DPB1*04:01:01:32, DPB1*04:01:01:33, DPB1*04:01:01:34, DPB1*04:01:02, DPB1*04:01:03, DPB1*04:01:04:01, DPB1*04:01:04:02, DPB1*04:01:05, DPB1*04:01:06, DPB1*04:01:07, DPB1*04:01:08, DPB1*04:01:09, DPB1*04:01:10, DPB1*04:01:11, DPB1*04:01:12, DPB1*04:01:13, DPB1*04:01:14, DPB1*04:01:15, DPB1*04:01:16, DPB1*04:01:17, DPB1*04:01:18, DPB1*04:01:19, DPB1*04:01:20, DPB1*04:01:21, DPB1*04:01:22, DPB1*04:01:23, DPB1*04:01:24, DPB1*04:01:25, DPB1*04:01:26, DPB1*04:01:27, DPB1*04:01:28, DPB1*04:01:29, DPB1*04:01:30, DPB1*04:01:31, DPB1*04:01:32, DPB1*04:01:33, DPB1*04:01:34, DPB1*04:01:35, DPB1*04:01:36, DPB1*04:01:37, DPB1*04:01:38, DPB1*04:01:39, DPB1*04:01:40, DPB1*04:02:01:01, DPB1*04:02:01:02, DPB1*04:02:01:03, DPB1*04:02:01:04, DPB1*04:02:01:05, DPB1*04:02:01:06, DPB1*04:02:01:07, DPB1*04:02:01:08, DPB1*04:02:01:09, DPB1*04:02:01:10, DPB1*04:02:01:11, DPB1*04:02:01:12, DPB1*04:02:01:13, DPB1*04:02:01:14, DPB1*04:02:02, DPB1*04:02:03, DPB1*04:02:04, DPB1*04:02:05, DPB1*04:02:06, DPB1*04:02:07, DPB1*04:02:08, DPB1*04:02:09, DPB1*04:02:10, DPB1*04:02:11, DPB1*04:02:12, DPB1*04:02:13, DPB1*04:02:14, DPB1*05:01:01:01, DPB1*05:01:01:02, DPB1*05:01:01:03, DPB1*05:01:01:04, DPB1*05:01:01:05, DPB1*05:01:01:06, DPB1*05:01:01:07, DPB1*05:01:01:08, DPB1*05:01:01:09, DPB1*05:01:01:10, DPB1*05:01:02, DPB1*05:01:03, DPB1*05:01:04, DPB1*05:01:05, DPB1*05:01:06, DPB1*05:01:07, DPB1*05:01:08, DPB1*05:01:09, DPB1*06:01:01:01, DPB1*06:01:01:02, DPB1*06:01:01:03,

DPB1*06:01:02, DPB1*06:01:03, DPB1*06:01:04, DPB1*06:01:05, DPB1*08:01, DPB1*09:01:01, DPB1*09:01:02, DPB1*09:01:03, DPB1*09:01:04, DPB1*100:01, DPB1*101:01, DPB1*102:01, DPB1*103:01, DPB1*104:01:01:01, DPB1*104:01:01:02, DPB1*104:01:01:03, DPB1*104:01:01:04, DPB1*104:01:01:05, DPB1*104:01:01:06, DPB1*104:01:02, DPB1*105:01:01:01, DPB1*105:01:01:02, DPB1*105:01:01:03, DPB1*105:01:01:04, DPB1*105:01:01:05, DPB1*105:01:01:06, DPB1*105:01:01:07, DPB1*105:01:01:08, DPB1*105:01:01:09, DPB1*105:01:01:10, DPB1*106:01, DPB1*107:01, DPB1*108:01, DPB1*109:01, DPB1*10:01:01:01, DPB1*10:01:01:02, DPB1*10:01:02, DPB1*10:01:03, DPB1*10:01:04, DPB1*110:01, DPB1*111:01, DPB1*112:01, DPB1*113:01, DPB1*114:01, DPB1*115:01, DPB1*116:01, DPB1*117:01, DPB1*118:01, DPB1*119:01, DPB1*11:01:01:01, DPB1*11:01:01:02, DPB1*11:01:02, DPB1*11:01:03, DPB1*11:01:04, DPB1*120:01N, DPB1*121:01, DPB1*122:01, DPB1*123:01, DPB1*124:01:01:01, DPB1*124:01:01:02, DPB1*124:01:02:01, DPB1*124:01:02:02, DPB1*125:01, DPB1*126:01:01:01, DPB1*126:01:01:02, DPB1*127:01, DPB1*128:01, DPB1*129:01, DPB1*130:01, DPB1*131:01:01:01, DPB1*131:01:01:02, DPB1*131:01:02, DPB1*131:01:03, DPB1*132:01, DPB1*133:01, DPB1*134:01, DPB1*135:01, DPB1*136:01, DPB1*137:01, DPB1*138:01, DPB1*139:01, DPB1*13:01:01:01, DPB1*13:01:01:02, DPB1*13:01:01:03, DPB1*13:01:01:04, DPB1*13:01:01:05, DPB1*13:01:01:06, DPB1*13:01:01:07, DPB1*13:01:01:08, DPB1*13:01:02, DPB1*13:01:03, DPB1*140:01, DPB1*141:01, DPB1*142:01, DPB1*143:01, DPB1*144:01, DPB1*145:01, DPB1*146:01, DPB1*147:01, DPB1*148:01, DPB1*149:01, DPB1*14:01:01:01, DPB1*14:01:01:02, DPB1*14:01:01:03, DPB1*14:01:02, DPB1*14:01:03, DPB1*14:01:04, DPB1*14:01:05, DPB1*14:01:06, DPB1*14:01:07, DPB1*14:01:08, DPB1*14:01:09, DPB1*150:01, DPB1*151:01, DPB1*152:01, DPB1*153:01, DPB1*154:01N, DPB1*155:01:01, DPB1*155:01:02, DPB1*156:01, DPB1*157:01, DPB1*158:01, DPB1*159:01N, DPB1*15:01:01:01, DPB1*15:01:01:02, DPB1*15:01:01:03, DPB1*15:01:01:04, DPB1*15:01:02, DPB1*15:01:03, DPB1*160:01, DPB1*161:01N, DPB1*162:01:01, DPB1*162:01:02, DPB1*163:01, DPB1*164:01, DPB1*165:01, DPB1*166:01, DPB1*167:01, DPB1*168:01, DPB1*169:01, DPB1*16:01:01:01, DPB1*16:01:01:02, DPB1*16:01:02, DPB1*16:01:03, DPB1*170:01, DPB1*171:01, DPB1*172:01, DPB1*173:01, DPB1*174:01, DPB1*175:01, DPB1*176:01, DPB1*177:01, DPB1*178:01, DPB1*179:01, DPB1*17:01:01:01, DPB1*17:01:01:02, DPB1*17:01:02, DPB1*17:01:03, DPB1*180:01, DPB1*181:01, DPB1*182:01, DPB1*183:01, DPB1*184:01, DPB1*185:01, DPB1*186:01, DPB1*187:01, DPB1*188:01, DPB1*189:01, DPB1*18:01:01:01, DPB1*18:01:01:02, DPB1*18:01:01:03, DPB1*18:01:02, DPB1*18:01:03, DPB1*190:01, DPB1*191:01, DPB1*192:01, DPB1*193:01, DPB1*194:01, DPB1*195:01, DPB1*196:01, DPB1*197:01, DPB1*198:01, DPB1*199:01, DPB1*19:01:01:01, DPB1*19:01:01:02, DPB1*19:01:01:03, DPB1*200:01, DPB1*201:01, DPB1*202:01, DPB1*203:01:01, DPB1*203:01:02, DPB1*204:01, DPB1*205:01, DPB1*206:01, DPB1*207:01, DPB1*208:01, DPB1*209:01, DPB1*20:01:01:01, DPB1*20:01:01:02, DPB1*20:01:02, DPB1*20:01:03, DPB1*20:01:04, DPB1*210:01, DPB1*211:01, DPB1*212:01, DPB1*213:01:01, DPB1*213:01:02, DPB1*214:01, DPB1*215:01, DPB1*216:01N, DPB1*217:01, DPB1*218:01N, DPB1*219:01, DPB1*21:01, DPB1*220:01, DPB1*221:01, DPB1*222:01, DPB1*223:01, DPB1*224:01, DPB1*225:01, DPB1*226:01, DPB1*227:01:01, DPB1*227:01:02, DPB1*228:01, DPB1*229:01, DPB1*22:01:01:01, DPB1*22:01:01:02, DPB1*230:01, DPB1*231:01, DPB1*232:01, DPB1*233:01, DPB1*234:01, DPB1*235:01, DPB1*236:01:01, DPB1*236:01:02, DPB1*237:01, DPB1*238:01, DPB1*239:01, DPB1*23:01:01:01, DPB1*23:01:01:02, DPB1*23:01:02, DPB1*240:01, DPB1*241:01, DPB1*242:01, DPB1*243:01, DPB1*244:01, DPB1*245:01, DPB1*246:01, DPB1*247:01, DPB1*248:01, DPB1*249:01, DPB1*24:01, DPB1*250:01, DPB1*251:01, DPB1*252:01, DPB1*253:01, DPB1*254:01, DPB1*255:01, DPB1*256:01, DPB1*257:01, DPB1*258:01, DPB1*259:01, DPB1*25:01, DPB1*260:01, DPB1*261:01, DPB1*262:01, DPB1*263:01, DPB1*264:01, DPB1*265:01, DPB1*266:01, DPB1*267:01, DPB1*268:01, DPB1*269:01, DPB1*26:01:01, DPB1*26:01:02, DPB1*26:01:03, DPB1*270:01, DPB1*271:01, DPB1*272:01, DPB1*273:01, DPB1*274:01, DPB1*275:01, DPB1*276:01, DPB1*277:01, DPB1*278:01, DPB1*279:01:01, DPB1*279:01:02, DPB1*27:01, DPB1*280:01, DPB1*281:01, DPB1*282:01, DPB1*283:01, DPB1*284:01, DPB1*285:01, DPB1*286:01, DPB1*287:01, DPB1*288:01, DPB1*289:01, DPB1*28:01, DPB1*290:01, DPB1*291:01, DPB1*292:01, DPB1*293:01, DPB1*294:01, DPB1*295:01, DPB1*296:01, DPB1*297:01, DPB1*298:01, DPB1*299:01, DPB1*29:01, DPB1*300:01, DPB1*301:01, DPB1*302:01, DPB1*303:01, DPB1*304:01, DPB1*305:01, DPB1*306:01, DPB1*307:01, DPB1*308:01, DPB1*309:01, DPB1*30:01:01:01, DPB1*30:01:01:02, DPB1*310:01, DPB1*311:01, DPB1*312:01, DPB1*313:01, DPB1*314:01, DPB1*315:01, DPB1*316:01, DPB1*317:01, DPB1*318:01, DPB1*319:01, DPB1*31:01:01:01, DPB1*31:01:01:02, DPB1*320:01, DPB1*321:01, DPB1*322:01, DPB1*323:01, DPB1*324:01, DPB1*325:01,

DPB1*326:01, DPB1*327:01, DPB1*328:01N, DPB1*329:01, DPB1*32:01, DPB1*330:01, DPB1*331:01, DPB1*332:01, DPB1*333:01, DPB1*334:01, DPB1*335:01, DPB1*336:01, DPB1*337:01, DPB1*338:01, DPB1*339:01, DPB1*33:01:01:01, DPB1*33:01:01:02, DPB1*33:01:01:03, DPB1*33:01:01:04, DPB1*33:01:01:05, DPB1*340:01, DPB1*341:01, DPB1*342:01, DPB1*343:01, DPB1*344:01, DPB1*345:01, DPB1*346:01, DPB1*347:01, DPB1*348:01:01, DPB1*348:01:02, DPB1*349:01, DPB1*34:01:01:01, DPB1*34:01:01:02, DPB1*34:01:02, DPB1*350:01, DPB1*351:01, DPB1*352:01:01, DPB1*352:01:02, DPB1*353:01, DPB1*354:01:01, DPB1*354:01:02, DPB1*355:01, DPB1*356:01, DPB1*357:01N, DPB1*358:01, DPB1*359:01, DPB1*35:01:01, DPB1*360:01, DPB1*361:01, DPB1*362:01, DPB1*363:01, DPB1*364:01, DPB1*365:01, DPB1*366:01, DPB1*367:01, DPB1*368:01, DPB1*369:01, DPB1*36:01, DPB1*370:01, DPB1*371:01, DPB1*372:01, DPB1*373:01, DPB1*374:01, DPB1*375:01, DPB1*376:01, DPB1*377:01, DPB1*378:01, DPB1*379:01, DPB1*37:01, DPB1*380:01, DPB1*381:01, DPB1*382:01N, DPB1*383:01, DPB1*384:01, DPB1*385:01, DPB1*386:01, DPB1*387:01, DPB1*388:01, DPB1*389:01, DPB1*38:01, DPB1*390:01, DPB1*391:01, DPB1*392:01, DPB1*393:01, DPB1*394:01, DPB1*395:01, DPB1*396:01, DPB1*397:01, DPB1*398:01, DPB1*399:01, DPB1*39:01:01:01, DPB1*39:01:01:02, DPB1*39:01:01:03, DPB1*39:01:01:04, DPB1*39:01:02, DPB1*39:01:03, DPB1*400:01, DPB1*401:01N, DPB1*402:01, DPB1*403:01N, DPB1*404:01, DPB1*405:01, DPB1*406:01, DPB1*407:01, DPB1*408:01, DPB1*409:01, DPB1*40:01:01:01, DPB1*40:01:01:02, DPB1*40:01:01:03, DPB1*40:01:02, DPB1*410:01, DPB1*411:01, DPB1*412:01, DPB1*413:01, DPB1*414:01:01:01, DPB1*414:01:01:02, DPB1*415:01, DPB1*416:01:01:01, DPB1*416:01:01:02, DPB1*416:01:01:03, DPB1*416:01:02, DPB1*417:01:01, DPB1*417:01:02, DPB1*418:01, DPB1*419:01, DPB1*41:01:01:01, DPB1*41:01:01:02, DPB1*41:01:02, DPB1*420:01, DPB1*421:01, DPB1*422:01, DPB1*423:01:01, DPB1*423:01:02, DPB1*424:01, DPB1*425:01, DPB1*426:01, DPB1*427:01, DPB1*428:01, DPB1*429:01, DPB1*430:01, DPB1*431:01, DPB1*432:01, DPB1*433:01, DPB1*434:01, DPB1*435:01, DPB1*436:01, DPB1*437:01, DPB1*438:01, DPB1*439:01, DPB1*440:01, DPB1*441:01, DPB1*442:01, DPB1*443:01, DPB1*444:01, DPB1*445:01, DPB1*446:01, DPB1*447:01, DPB1*448:01, DPB1*449:01, DPB1*44:01, DPB1*450:01N, DPB1*451:01, DPB1*452:01, DPB1*453:01, DPB1*454:01, DPB1*455:01N, DPB1*456:01, DPB1*457:01, DPB1*458:01, DPB1*459:01, DPB1*45:01, DPB1*460:01, DPB1*461:01, DPB1*462:01, DPB1*463:01:01:01, DPB1*463:01:01:02, DPB1*463:01:01:03, DPB1*464:01, DPB1*465:01, DPB1*466:01, DPB1*467:01, DPB1*468:01, DPB1*469:01, DPB1*46:01:01, DPB1*46:01:02, DPB1*470:01, DPB1*471:01, DPB1*472:01, DPB1*473:01, DPB1*474:01, DPB1*475:01, DPB1*476:01, DPB1*477:01, DPB1*478:01, DPB1*479:01, DPB1*47:01:01:01, DPB1*47:01:01:02, DPB1*47:01:01:03, DPB1*480:01, DPB1*481:01, DPB1*482:01, DPB1*483:01, DPB1*484:01, DPB1*485:01, DPB1*486:01, DPB1*487:01, DPB1*488:01, DPB1*489:01, DPB1*48:01, DPB1*490:01, DPB1*491:01, DPB1*492:01, DPB1*493:01, DPB1*494:01, DPB1*495:01, DPB1*496:01, DPB1*497:01, DPB1*498:01, DPB1*499:01, DPB1*49:01:01:01, DPB1*49:01:01:02, DPB1*49:01:01:03, DPB1*500:01, DPB1*501:01, DPB1*502:01, DPB1*503:01, DPB1*504:01, DPB1*505:01, DPB1*506:01, DPB1*507:01N, DPB1*508:01, DPB1*509:01, DPB1*50:01, DPB1*510:01, DPB1*511:01, DPB1*512:01, DPB1*513:01, DPB1*514:01, DPB1*515:01, DPB1*516:01, DPB1*517:01, DPB1*518:01, DPB1*519:01, DPB1*51:01:01:01, DPB1*51:01:01:02, DPB1*520:01, DPB1*521:01, DPB1*522:01, DPB1*523:01:01, DPB1*523:01:02, DPB1*524:01, DPB1*525:01, DPB1*526:01, DPB1*527:01, DPB1*528:01, DPB1*529:01, DPB1*52:01, DPB1*530:01, DPB1*531:01, DPB1*532:01, DPB1*533:01, DPB1*534:01, DPB1*535:01, DPB1*536:01, DPB1*537:01, DPB1*538:01, DPB1*539:01, DPB1*53:01, DPB1*540:01, DPB1*541:01, DPB1*542:01, DPB1*543:01, DPB1*544:01, DPB1*545:01, DPB1*546:01, DPB1*547:01, DPB1*548:01, DPB1*549:01, DPB1*54:01, DPB1*550:01, DPB1*551:01N, DPB1*552:01, DPB1*553:01, DPB1*554:01, DPB1*555:01, DPB1*556:01, DPB1*557:01, DPB1*558:01, DPB1*559:01, DPB1*55:01:01:01, DPB1*55:01:01:02, DPB1*55:01:01:03, DPB1*55:01:01:04, DPB1*55:01:01:05, DPB1*55:01:02, DPB1*560:01, DPB1*561:01, DPB1*562:01, DPB1*563:01, DPB1*564:01, DPB1*565:01, DPB1*566:01, DPB1*567:01, DPB1*568:01, DPB1*569:01, DPB1*56:01, DPB1*570:01N, DPB1*571:01, DPB1*572:01, DPB1*573:01, DPB1*574:01, DPB1*575:01, DPB1*576:01, DPB1*577:01, DPB1*578:01, DPB1*579:01, DPB1*57:01, DPB1*580:01, DPB1*581:01, DPB1*582:01, DPB1*583:01, DPB1*584:01:01:01, DPB1*584:01:01:02, DPB1*584:01:01:03, DPB1*584:01:02:01, DPB1*584:01:02:02, DPB1*585:01:01:01, DPB1*585:01:01:02, DPB1*586:01, DPB1*587:01, DPB1*588:01, DPB1*589:01, DPB1*58:01, DPB1*590:01, DPB1*591:01, DPB1*592:01, DPB1*593:01, DPB1*594:01, DPB1*595:01, DPB1*596:01, DPB1*597:01, DPB1*598:01N, DPB1*599:01, DPB1*59:01, DPB1*600:01, DPB1*601:01, DPB1*602:01, DPB1*603:01, DPB1*604:01, DPB1*605:01, DPB1*606:01, DPB1*607:01, DPB1*608:01,

DPB1*609:01, DPB1*60:01, DPB1*610:01, DPB1*611:01, DPB1*612:01, DPB1*613:01, DPB1*614:01, DPB1*615:01, DPB1*616:01, DPB1*617:01, DPB1*618:01, DPB1*619:01, DPB1*61:01N, DPB1*620:01, DPB1*621:01, DPB1*622:01, DPB1*623:01, DPB1*624:01, DPB1*625:01, DPB1*626:01, DPB1*627:01, DPB1*628:01, DPB1*629:01, DPB1*62:01, DPB1*630:01, DPB1*631:01, DPB1*632:01, DPB1*633:01, DPB1*634:01, DPB1*635:01, DPB1*636:01, DPB1*637:01, DPB1*638:01, DPB1*639:01, DPB1*63:01, DPB1*640:01, DPB1*641:01, DPB1*642:01, DPB1*643:01, DPB1*644:01, DPB1*645:01, DPB1*646:01, DPB1*647:01, DPB1*648:01:01:01, DPB1*648:01:01:02, DPB1*649:01, DPB1*64:01N, DPB1*650:01, DPB1*651:01, DPB1*652:01, DPB1*653:01, DPB1*654:01, DPB1*655:01, DPB1*656:01, DPB1*657:01N, DPB1*658:01, DPB1*659:01, DPB1*65:01:01, DPB1*65:01:02, DPB1*660:01, DPB1*661:01N, DPB1*662:01, DPB1*663:01, DPB1*664:01, DPB1*665:01, DPB1*666:01, DPB1*667:01, DPB1*668:01:01:01, DPB1*668:01:01:02, DPB1*669:01, DPB1*66:01, DPB1*670:01, DPB1*671:01, DPB1*672:01, DPB1*673:01, DPB1*674:01, DPB1*675:01, DPB1*676:01, DPB1*677:01, DPB1*678:01, DPB1*679:01, DPB1*67:01, DPB1*680:01, DPB1*681:01, DPB1*682:01, DPB1*683:01, DPB1*684:01, DPB1*685:01, DPB1*686:01, DPB1*687:01, DPB1*688:01, DPB1*689:01, DPB1*68:01, DPB1*690:01, DPB1*691:01N, DPB1*692:01, DPB1*693:01N, DPB1*694:01, DPB1*695:01, DPB1*696:01N, DPB1*697:01Q, DPB1*698:01, DPB1*699:01, DPB1*69:01:01:01, DPB1*69:01:01:02, DPB1*700:01N, DPB1*701:01, DPB1*702:01, DPB1*703:01, DPB1*704:01, DPB1*705:01, DPB1*706:01, DPB1*707:01, DPB1*708:01, DPB1*709:01, DPB1*70:01, DPB1*710:01, DPB1*711:01, DPB1*712:01N, DPB1*713:01, DPB1*714:01, DPB1*715:01, DPB1*716:01, DPB1*717:01, DPB1*718:01, DPB1*719:01, DPB1*71:01:01, DPB1*71:01:02, DPB1*720:01, DPB1*721:01, DPB1*722:01, DPB1*723:01, DPB1*724:01N, DPB1*725:01, DPB1*726:01, DPB1*727:01, DPB1*728:01, DPB1*729:01, DPB1*72:01:01:01, DPB1*72:01:01:02, DPB1*72:01:01:03, DPB1*730:01, DPB1*731:01, DPB1*732:01N, DPB1*733:01, DPB1*734:01, DPB1*735:01, DPB1*736:01, DPB1*737:01, DPB1*738:01N, DPB1*739:01, DPB1*73:01, DPB1*740:01, DPB1*741:01, DPB1*742:01, DPB1*743:01N, DPB1*744:01, DPB1*745:01, DPB1*746:01, DPB1*747:01, DPB1*748:01N, DPB1*749:01, DPB1*74:01, DPB1*750:01, DPB1*751:01, DPB1*752:01, DPB1*753:01, DPB1*754:01N, DPB1*755:01, DPB1*756:01N, DPB1*757:01, DPB1*758:01, DPB1*759:01, DPB1*75:01, DPB1*760:01, DPB1*761:01, DPB1*762:01, DPB1*763:01, DPB1*764:01, DPB1*765:01, DPB1*766:01, DPB1*767:01, DPB1*768:01, DPB1*769:01, DPB1*76:01, DPB1*770:01, DPB1*771:01, DPB1*772:01, DPB1*773:01, DPB1*774:01, DPB1*775:01, DPB1*776:01, DPB1*777:01N, DPB1*778:01, DPB1*779:01, DPB1*77:01, DPB1*780:01, DPB1*781:01, DPB1*782:01, DPB1*783:01, DPB1*784:01, DPB1*785:01, DPB1*786:01:01N, DPB1*786:01:02N, DPB1*787:01, DPB1*788:01, DPB1*789:01, DPB1*78:01, DPB1*790:01, DPB1*791:01, DPB1*792:01N, DPB1*794:01N, DPB1*795:01, DPB1*796:01, DPB1*797:01, DPB1*798:01, DPB1*799:01, DPB1*79:01, DPB1*800:01N, DPB1*801:01, DPB1*802:01, DPB1*803:01, DPB1*804:01, DPB1*805:01, DPB1*806:01:01:01, DPB1*806:01:01:02, DPB1*807:01, DPB1*808:01, DPB1*809:01, DPB1*80:01, DPB1*810:01, DPB1*811:01, DPB1*812:01, DPB1*813:01, DPB1*814:01, DPB1*815:01, DPB1*816:01, DPB1*817:01, DPB1*818:01, DPB1*819:01, DPB1*81:01:01:01, DPB1*81:01:01:02, DPB1*81:01:02, DPB1*820:01, DPB1*821:01N, DPB1*822:01, DPB1*823:01, DPB1*824:01, DPB1*825:01, DPB1*826:01, DPB1*827:01, DPB1*828:01, DPB1*829:01, DPB1*82:01, DPB1*830:01, DPB1*831:01N, DPB1*832:01, DPB1*833:01, DPB1*834:01, DPB1*835:01, DPB1*836:01, DPB1*837:01, DPB1*838:01N, DPB1*839:01, DPB1*83:01, DPB1*840:01, DPB1*841:01, DPB1*842:01, DPB1*843:01, DPB1*844:01N, DPB1*845:01, DPB1*846:01, DPB1*847:01, DPB1*848:01, DPB1*849:01, DPB1*84:01, DPB1*850:01, DPB1*851:01, DPB1*852:01, DPB1*853:01, DPB1*854:01, DPB1*855:01, DPB1*856:01, DPB1*857:01, DPB1*858:01, DPB1*859:01, DPB1*85:01:01:01, DPB1*85:01:01:02, DPB1*85:01:02, DPB1*860:01, DPB1*861:01, DPB1*862:01N, DPB1*863:01, DPB1*864:01, DPB1*865:01N, DPB1*866:01N, DPB1*867:01N, DPB1*868:01N, DPB1*869:01N, DPB1*86:01, DPB1*870:01N, DPB1*871:01N, DPB1*872:01N, DPB1*873:01N, DPB1*874:01N, DPB1*875:01N, DPB1*876:01N, DPB1*877:01N, DPB1*878:01N, DPB1*879:01:01:01, DPB1*879:01:01:02, DPB1*879:01:01:03, DPB1*87:01, DPB1*880:01, DPB1*881:01, DPB1*882:01, DPB1*883:01, DPB1*884:01, DPB1*885:01, DPB1*886:01, DPB1*887:01, DPB1*888:01, DPB1*889:01, DPB1*88:01, DPB1*890:01, DPB1*891:01, DPB1*892:01, DPB1*893:01, DPB1*894:01N, DPB1*895:01, DPB1*896:01, DPB1*897:01, DPB1*898:01, DPB1*899:01, DPB1*89:01, DPB1*900:01, DPB1*901:01, DPB1*902:01, DPB1*903:01, DPB1*904:01, DPB1*905:01, DPB1*906:01, DPB1*907:01, DPB1*908:01, DPB1*909:01, DPB1*90:01:01, DPB1*90:01:02, DPB1*910:01, DPB1*911:01N, DPB1*912:01, DPB1*913:01, DPB1*914:01, DPB1*915:01, DPB1*916:01, DPB1*917:01N, DPB1*918:01, DPB1*919:01N, DPB1*91:01:01:01, DPB1*91:01:01:02, DPB1*920:01, DPB1*921:01, DPB1*922:01, DPB1*923:01,

DPB1*924:01, DPB1*925:01N, DPB1*926:01, DPB1*927:01, DPB1*928:01, DPB1*929:01, DPB1*92:01, DPB1*930:01, DPB1*931:01, DPB1*932:01, DPB1*933:01, DPB1*934:01Q, DPB1*935:01Q, DPB1*936:01Q, DPB1*937:01, DPB1*938:01, DPB1*939:01N, DPB1*93:01, DPB1*940:01, DPB1*941:01N, DPB1*942:01, DPB1*943:01, DPB1*944:01, DPB1*945:01, DPB1*946:01, DPB1*947:01, DPB1*948:01, DPB1*949:01, DPB1*94:01, DPB1*950:01N, DPB1*951:01, DPB1*952:01, DPB1*953:01, DPB1*954:01, DPB1*955:01, DPB1*956:01, DPB1*957:01, DPB1*958:01, DPB1*959:01N, DPB1*95:01, DPB1*960:01N, DPB1*961:01, DPB1*962:01, DPB1*963:01, DPB1*964:01, DPB1*965:01:01:01, DPB1*965:01:01:02, DPB1*96:01, DPB1*97:01, DPB1*98:01, DPB1*99:01, 및 이들의 임의의 조합.

[0194] **II.D.2. HLA-DQ 클래스 II 분자**

[0195] 일부 측면에서, 알파 쇄는 HLA-DQ 알파 쇄이다. 당업계에 공지된 임의의 HLA-DQ 알파 쇄 대립유전자가 본원에 개시된 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 알파 쇄는 HLA-DQA1*01, HLA-DQA1*02, HLA-DQA1*03, HLA-DQA1*04, HLA-DQA1*05, 및 HLA-DQA1*06 대립유전자로부터 선택된다. 일부 측면에서, 알파 쇄는 하기로부터 선택된 HLA-DQA1 대립유전자이다: *01:01:01:01, *01:01:01:02, *01:01:01:03, *01:01:01:05, *01:01:01:06, *01:01:02, *01:01:03, *01:01:04, *01:01:05, *01:02:01:01, *01:02:01:02, *01:02:01:03, *01:02:01:04, *01:02:01:05, *01:02:01:06, *01:02:01:07, *01:02:01:08, *01:02:01:09, *01:02:01:10, *01:02:01:11, *01:02:01:12, *01:02:02:01, *01:02:02:02, *01:02:02:03, *01:02:02:04, *01:02:03, *01:02:04, *01:03:01:01, *01:03:01:02, *01:03:01:03, *01:03:01:04, *01:03:01:05, *01:03:01:06, *01:03:01:07, *01:03:01:08, *01:03:01:09, *01:04:01:01, *01:04:01:02, *01:04:01:03, *01:04:01:04, *01:04:02, *01:05:01, *01:05:02, *01:06, *01:07Q, *01:08, *01:09, *01:10, *01:11, *01:12, *01:13, *01:14, *01:15N, *01:16N, *01:17, *01:18, *01:19, *01:20, *01:21, *01:22, *01:23, *01:24, *01:25, *01:26, *02:01:01:01, *02:01:01:02, *02:01:02, *02:02N, *02:03, *03:01:01, *03:01:03, *03:02:01:01, *03:02:01:02, *03:03:01:01, *03:03:01:02, *03:03:01:03, *03:03:01:04, *03:03:01:05, *03:03:01:06, *03:03:01:07, *03:03:02, *03:04, *03:05, *03:06, *03:07, *04:01:01:01, *04:01:01:02, *04:01:01:03, *04:01:01:04, *04:01:01:05, *04:01:01:06, *04:01:01:07, *04:01:01:08, *04:01:02:01, *04:01:02:02, *04:01:03, *04:02, *04:03N, *04:04, *04:05, *05:01:01:01, *05:01:01:02, *05:01:01:03, *05:01:01:04, *05:01:02, *05:01:04, *05:01:05, *05:01:06, *05:02, *05:03:01:01, *05:03:01:02, *05:04, *05:05:01:01, *05:05:01:02, *05:05:01:03, *05:05:01:04, *05:05:01:05, *05:05:01:06, *05:05:01:07, *05:05:01:08, *05:05:01:09, *05:05:01:10, *05:05:01:11, *05:05:01:12, *05:05:01:13, *05:05:01:14, *05:05:01:15, *05:05:01:16, *05:05:01:17, *05:05:01:18, *05:05:01:19, *05:05:01:20, *05:06:01:01, *05:06:01:02, *05:07, *05:08, *05:09, *05:10, *05:11, *05:12, *05:13, *05:14, *05:15N, *06:01:01:01, *06:01:01:02, *06:01:01:03, *06:01:01:04, *06:01:02, *06:02, 및 이들의 임의의 조합.

[0196] 일부 측면에서, 베타 쇄는 HLA-DQ 베타 쇄이다. 당업계에 공지된 임의의 HLA-DQ 베타 쇄 대립유전자가 본원에 개시된 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 일부 측면에서 베타 쇄는 HLA-DQB1*02, HLA-DQB1*03, HLA-DQB1*04, HLA-DQB1*05, 및 HLA-DQB1*06 대립유전자로부터 선택된다.

[0197] 특정 측면에서, DQ 베타 쇄는 하기로부터 선택된 대립유전자를 포함한다: DQB1*02:01:01, DQB1*02:01:02, DQB1*02:01:03, DQB1*02:01:04, DQB1*02:01:05, DQB1*02:01:06, DQB1*02:01:07, DQB1*02:01:08, DQB1*02:01:09, DQB1*02:01:10, DQB1*02:01:11, DQB1*02:01:12, DQB1*02:01:13, DQB1*02:01:14, DQB1*02:01:15, DQB1*02:01:16, DQB1*02:01:17, DQB1*02:01:18, DQB1*02:01:19, DQB1*02:01:20, DQB1*02:01:21, DQB1*02:01:22, DQB1*02:01:23, DQB1*02:01:24, DQB1*02:01:25, DQB1*02:01:26, DQB1*02:01:27, DQB1*02:01:28, DQB1*02:01:29, DQB1*02:01:30, DQB1*02:01:31, DQB1*02:02:01:01, DQB1*02:02:01:02, DQB1*02:02:01:03, DQB1*02:02:01:04, DQB1*02:02:02, DQB1*02:02:03, DQB1*02:02:04, DQB1*02:02:05, DQB1*02:02:06, DQB1*02:02:07, DQB1*02:02:08, DQB1*02:02:09, DQB1*02:03:01, DQB1*02:03:02, DQB1*02:04, DQB1*02:05, DQB1*02:06, DQB1*02:07:01, DQB1*02:07:02, DQB1*02:08, DQB1*02:09, DQB1*02:10, DQB1*02:100, DQB1*02:101, DQB1*02:102, DQB1*02:103, DQB1*02:104, DQB1*02:105, DQB1*02:106, DQB1*02:107, DQB1*02:108, DQB1*02:109, DQB1*02:11, DQB1*02:110, DQB1*02:111, DQB1*02:112, DQB1*02:113, DQB1*02:114, DQB1*02:115, DQB1*02:116, DQB1*02:117, DQB1*02:118, DQB1*02:119, DQB1*02:12, DQB1*02:120, DQB1*02:121, DQB1*02:122, DQB1*02:123, DQB1*02:124, DQB1*02:125, DQB1*02:126, DQB1*02:127, DQB1*02:128, DQB1*02:129N, DQB1*02:13, DQB1*02:130, DQB1*02:131, DQB1*02:132N, DQB1*02:133, DQB1*02:134N, DQB1*02:135, DQB1*02:136, DQB1*02:137, DQB1*02:138, DQB1*02:139,

DQB1*02:140, DQB1*02:141, DQB1*02:142, DQB1*02:14:01, DQB1*02:14:02, DQB1*02:15, DQB1*02:16, DQB1*02:17, DQB1*02:18N, DQB1*02:19, DQB1*02:20N, DQB1*02:21, DQB1*02:22, DQB1*02:23, DQB1*02:24, DQB1*02:25, DQB1*02:26, DQB1*02:27, DQB1*02:28, DQB1*02:29, DQB1*02:30, DQB1*02:31, DQB1*02:32, DQB1*02:33, DQB1*02:34, DQB1*02:35, DQB1*02:36, DQB1*02:37, DQB1*02:38, DQB1*02:39, DQB1*02:40, DQB1*02:41, DQB1*02:42, DQB1*02:43, DQB1*02:44, DQB1*02:45, DQB1*02:46, DQB1*02:47, DQB1*02:48, DQB1*02:49, DQB1*02:50, DQB1*02:51, DQB1*02:52, DQB1*02:53Q, DQB1*02:54, DQB1*02:55, DQB1*02:56, DQB1*02:57, DQB1*02:58N, DQB1*02:59, DQB1*02:60, DQB1*02:61, DQB1*02:62, DQB1*02:63, DQB1*02:64, DQB1*02:65, DQB1*02:66, DQB1*02:67NX, DQB1*02:68, DQB1*02:69, DQB1*02:70, DQB1*02:71, DQB1*02:72, DQB1*02:73, DQB1*02:74, DQB1*02:75, DQB1*02:76, DQB1*02:77, DQB1*02:78, DQB1*02:79, DQB1*02:80, DQB1*02:81, DQB1*02:82, DQB1*02:83, DQB1*02:84, DQB1*02:85, DQB1*02:86, DQB1*02:87, DQB1*02:88, DQB1*02:89:01, DQB1*02:89:02, DQB1*02:90, DQB1*02:91, DQB1*02:92, DQB1*02:93, DQB1*02:94, DQB1*02:95, DQB1*02:96N, DQB1*02:97, DQB1*02:98, DQB1*02:99, DQB1*03:01:01:01, DQB1*03:01:01:02, DQB1*03:01:01:03, DQB1*03:01:01:04, DQB1*03:01:01:05, DQB1*03:01:01:06, DQB1*03:01:01:07, DQB1*03:01:01:08, DQB1*03:01:01:09, DQB1*03:01:01:10, DQB1*03:01:01:11, DQB1*03:01:01:12, DQB1*03:01:01:14, DQB1*03:01:01:15, DQB1*03:01:01:16, DQB1*03:01:01:17, DQB1*03:01:01:18, DQB1*03:01:01:19, DQB1*03:01:01:20, DQB1*03:01:02, DQB1*03:01:03, DQB1*03:01:04, DQB1*03:01:05, DQB1*03:01:06, DQB1*03:01:07, DQB1*03:01:08, DQB1*03:01:09, DQB1*03:01:10, DQB1*03:01:11, DQB1*03:01:12, DQB1*03:01:13, DQB1*03:01:14, DQB1*03:01:15, DQB1*03:01:16, DQB1*03:01:17, DQB1*03:01:18, DQB1*03:01:19, DQB1*03:01:20, DQB1*03:01:21, DQB1*03:01:22, DQB1*03:01:23, DQB1*03:01:24, DQB1*03:01:25, DQB1*03:01:26, DQB1*03:01:27, DQB1*03:01:28, DQB1*03:01:29, DQB1*03:01:30, DQB1*03:01:31, DQB1*03:01:32, DQB1*03:01:33, DQB1*03:01:34, DQB1*03:01:35, DQB1*03:01:36, DQB1*03:01:37, DQB1*03:01:38, DQB1*03:01:39, DQB1*03:01:40, DQB1*03:01:41, DQB1*03:01:42, DQB1*03:01:43, DQB1*03:01:44, DQB1*03:01:45, DQB1*03:01:46, DQB1*03:02:01:01, DQB1*03:02:01:02, DQB1*03:02:01:03, DQB1*03:02:01:04, DQB1*03:02:01:05, DQB1*03:02:01:06, DQB1*03:02:01:07, DQB1*03:02:01:08, DQB1*03:02:02, DQB1*03:02:03, DQB1*03:02:04, DQB1*03:02:05, DQB1*03:02:06, DQB1*03:02:07, DQB1*03:02:08, DQB1*03:02:09, DQB1*03:02:10, DQB1*03:02:11, DQB1*03:02:12, DQB1*03:02:13, DQB1*03:02:14, DQB1*03:02:15, DQB1*03:02:16, DQB1*03:02:17, DQB1*03:02:18, DQB1*03:02:19, DQB1*03:02:20, DQB1*03:02:21, DQB1*03:02:22, DQB1*03:02:23, DQB1*03:02:24, DQB1*03:02:25, DQB1*03:02:26, DQB1*03:02:27, DQB1*03:02:28, DQB1*03:02:29, DQB1*03:02:30, DQB1*03:03:02:01, DQB1*03:03:02:02, DQB1*03:03:02:03, DQB1*03:03:02:04, DQB1*03:03:02:05, DQB1*03:03:03, DQB1*03:03:04, DQB1*03:03:05, DQB1*03:03:06, DQB1*03:03:07, DQB1*03:03:08, DQB1*03:03:09, DQB1*03:03:10, DQB1*03:03:11, DQB1*03:03:12, DQB1*03:03:13, DQB1*03:03:14, DQB1*03:03:15, DQB1*03:03:16, DQB1*03:03:17, DQB1*03:03:18, DQB1*03:03:19, DQB1*03:03:20, DQB1*03:03:21, DQB1*03:04:01, DQB1*03:04:02, DQB1*03:04:03, DQB1*03:04:04, DQB1*03:05:01, DQB1*03:05:02, DQB1*03:05:03, DQB1*03:05:04, DQB1*03:06, DQB1*03:07, DQB1*03:08, DQB1*03:09, DQB1*03:100, DQB1*03:101, DQB1*03:102, DQB1*03:103, DQB1*03:104, DQB1*03:105, DQB1*03:106, DQB1*03:107, DQB1*03:108, DQB1*03:109, DQB1*03:10:01, DQB1*03:10:02:01, DQB1*03:10:02:02, DQB1*03:11, DQB1*03:110, DQB1*03:111, DQB1*03:112, DQB1*03:113, DQB1*03:114, DQB1*03:115, DQB1*03:116, DQB1*03:117, DQB1*03:118N, DQB1*03:119, DQB1*03:12, DQB1*03:120, DQB1*03:121, DQB1*03:122, DQB1*03:123, DQB1*03:124, DQB1*03:125, DQB1*03:126, DQB1*03:127, DQB1*03:128, DQB1*03:129, DQB1*03:13, DQB1*03:130, DQB1*03:131, DQB1*03:132, DQB1*03:133, DQB1*03:134, DQB1*03:135, DQB1*03:136, DQB1*03:137, DQB1*03:138, DQB1*03:139, DQB1*03:140, DQB1*03:141, DQB1*03:142, DQB1*03:143, DQB1*03:144, DQB1*03:145, DQB1*03:146, DQB1*03:147, DQB1*03:148, DQB1*03:149, DQB1*03:14:01, DQB1*03:14:02, DQB1*03:15, DQB1*03:150, DQB1*03:151, DQB1*03:152, DQB1*03:153, DQB1*03:154, DQB1*03:155, DQB1*03:156, DQB1*03:157, DQB1*03:158, DQB1*03:159, DQB1*03:16, DQB1*03:160, DQB1*03:161, DQB1*03:162, DQB1*03:163, DQB1*03:164, DQB1*03:165, DQB1*03:166, DQB1*03:167, DQB1*03:168, DQB1*03:169, DQB1*03:170, DQB1*03:171, DQB1*03:172, DQB1*03:173, DQB1*03:174, DQB1*03:175, DQB1*03:176, DQB1*03:177, DQB1*03:178, DQB1*03:179, DQB1*03:17:01, DQB1*03:17:02, DQB1*03:18, DQB1*03:180, DQB1*03:181, DQB1*03:182, DQB1*03:183, DQB1*03:184, DQB1*03:185, DQB1*03:186, DQB1*03:187, DQB1*03:188, DQB1*03:189, DQB1*03:190, DQB1*03:191, DQB1*03:192, DQB1*03:193, DQB1*03:194, DQB1*03:195, DQB1*03:196, DQB1*03:197Q, DQB1*03:198:01, DQB1*03:198:02, DQB1*03:199,

DQB1*03:19:01, DQB1*03:19:02, DQB1*03:19:03, DQB1*03:19:04, DQB1*03:20, DQB1*03:200, DQB1*03:201, DQB1*03:202, DQB1*03:203, DQB1*03:204, DQB1*03:205, DQB1*03:206, DQB1*03:207, DQB1*03:208, DQB1*03:209, DQB1*03:21, DQB1*03:210, DQB1*03:211, DQB1*03:212, DQB1*03:213NX, DQB1*03:214, DQB1*03:215, DQB1*03:216, DQB1*03:217, DQB1*03:218, DQB1*03:219, DQB1*03:220, DQB1*03:221, DQB1*03:222, DQB1*03:223, DQB1*03:224, DQB1*03:225, DQB1*03:226, DQB1*03:227, DQB1*03:228, DQB1*03:229, DQB1*03:22:01, DQB1*03:22:02, DQB1*03:230, DQB1*03:231, DQB1*03:232, DQB1*03:233, DQB1*03:234, DQB1*03:235, DQB1*03:236, DQB1*03:237N, DQB1*03:238, DQB1*03:239, DQB1*03:23:01, DQB1*03:23:02, DQB1*03:23:03, DQB1*03:24, DQB1*03:240, DQB1*03:241, DQB1*03:242, DQB1*03:243, DQB1*03:244, DQB1*03:245, DQB1*03:246, DQB1*03:247, DQB1*03:248, DQB1*03:249, DQB1*03:250, DQB1*03:251, DQB1*03:252, DQB1*03:253, DQB1*03:254, DQB1*03:255, DQB1*03:256, DQB1*03:257, DQB1*03:258, DQB1*03:259, DQB1*03:25:01, DQB1*03:25:02, DQB1*03:26, DQB1*03:260, DQB1*03:261, DQB1*03:262, DQB1*03:263, DQB1*03:264, DQB1*03:265, DQB1*03:266, DQB1*03:267, DQB1*03:268, DQB1*03:269N, DQB1*03:27, DQB1*03:270, DQB1*03:271, DQB1*03:272, DQB1*03:273, DQB1*03:274, DQB1*03:275, DQB1*03:277, DQB1*03:278, DQB1*03:279, DQB1*03:28, DQB1*03:280, DQB1*03:281, DQB1*03:282N, DQB1*03:283, DQB1*03:284, DQB1*03:285, DQB1*03:286, DQB1*03:287, DQB1*03:288, DQB1*03:289, DQB1*03:29, DQB1*03:290, DQB1*03:291, DQB1*03:292, DQB1*03:293, DQB1*03:294, DQB1*03:295, DQB1*03:296, DQB1*03:297, DQB1*03:298, DQB1*03:299, DQB1*03:30, DQB1*03:300, DQB1*03:301, DQB1*03:302, DQB1*03:303N, DQB1*03:304, DQB1*03:305, DQB1*03:306, DQB1*03:307, DQB1*03:308, DQB1*03:309, DQB1*03:31, DQB1*03:310N, DQB1*03:311, DQB1*03:312, DQB1*03:313, DQB1*03:314, DQB1*03:315, DQB1*03:316, DQB1*03:317:01, DQB1*03:317:02, DQB1*03:318, DQB1*03:319, DQB1*03:32, DQB1*03:320, DQB1*03:321, DQB1*03:322, DQB1*03:323, DQB1*03:324, DQB1*03:326, DQB1*03:327, DQB1*03:328, DQB1*03:329, DQB1*03:33, DQB1*03:330, DQB1*03:331, DQB1*03:332, DQB1*03:333, DQB1*03:334N4bp, DQB1*03:335, DQB1*03:336, DQB1*03:337, DQB1*03:338N, DQB1*03:339N, DQB1*03:34, DQB1*03:340N, DQB1*03:341, DQB1*03:342, DQB1*03:343, DQB1*03:344, DQB1*03:345, DQB1*03:346, DQB1*03:347, DQB1*03:348, DQB1*03:349, DQB1*03:35, DQB1*03:350, DQB1*03:351, DQB1*03:352, DQB1*03:353, DQB1*03:354N, DQB1*03:355, DQB1*03:356NX, DQB1*03:357N, DQB1*03:358N, DQB1*03:36, DQB1*03:37, DQB1*03:38:01, DQB1*03:38:02, DQB1*03:39, DQB1*03:40, DQB1*03:41, DQB1*03:42, DQB1*03:43, DQB1*03:44, DQB1*03:45, DQB1*03:46, DQB1*03:47, DQB1*03:48, DQB1*03:49, DQB1*03:50, DQB1*03:51, DQB1*03:52, DQB1*03:53, DQB1*03:54, DQB1*03:55, DQB1*03:56, DQB1*03:57, DQB1*03:58, DQB1*03:59, DQB1*03:60, DQB1*03:61, DQB1*03:62, DQB1*03:63, DQB1*03:64, DQB1*03:65, DQB1*03:66N, DQB1*03:67, DQB1*03:68, DQB1*03:69, DQB1*03:70, DQB1*03:71, DQB1*03:72, DQB1*03:73, DQB1*03:74, DQB1*03:75, DQB1*03:76, DQB1*03:77, DQB1*03:78, DQB1*03:79, DQB1*03:80, DQB1*03:81, DQB1*03:82, DQB1*03:83, DQB1*03:84N, DQB1*03:85, DQB1*03:86, DQB1*03:87, DQB1*03:88, DQB1*03:89, DQB1*03:90N, DQB1*03:91Q, DQB1*03:92, DQB1*03:93, DQB1*03:94, DQB1*03:95N, DQB1*03:96, DQB1*03:97, DQB1*03:98, DQB1*03:99Q, DQB1*04:01:01:01, DQB1*04:01:01:02, DQB1*04:01:02, DQB1*04:01:03, DQB1*04:01:04, DQB1*04:01:05, DQB1*04:02:01:01, DQB1*04:02:01:04, DQB1*04:02:01:05, DQB1*04:02:01:06, DQB1*04:02:01:07, DQB1*04:02:01:08, DQB1*04:02:01:09, DQB1*04:02:01:10, DQB1*04:02:02, DQB1*04:02:03, DQB1*04:02:04, DQB1*04:02:05, DQB1*04:02:06, DQB1*04:02:07, DQB1*04:02:08, DQB1*04:02:09, DQB1*04:02:10, DQB1*04:02:11, DQB1*04:02:12, DQB1*04:02:13, DQB1*04:02:14, DQB1*04:02:15, DQB1*04:02:16, DQB1*04:02:17, DQB1*04:02:18, DQB1*04:03:01, DQB1*04:03:02, DQB1*04:03:03, DQB1*04:04, DQB1*04:05, DQB1*04:06, DQB1*04:07, DQB1*04:08, DQB1*04:09, DQB1*04:10, DQB1*04:11, DQB1*04:12, DQB1*04:13, DQB1*04:14, DQB1*04:15, DQB1*04:16, DQB1*04:17, DQB1*04:18, DQB1*04:19, DQB1*04:20, DQB1*04:21, DQB1*04:22, DQB1*04:23, DQB1*04:24, DQB1*04:25N, DQB1*04:26, DQB1*04:27, DQB1*04:28, DQB1*04:29, DQB1*04:30, DQB1*04:31, DQB1*04:32, DQB1*04:33, DQB1*04:34, DQB1*04:35, DQB1*04:36N, DQB1*04:37, DQB1*04:38, DQB1*04:39, DQB1*04:40, DQB1*04:41N, DQB1*04:42, DQB1*04:43, DQB1*04:44, DQB1*04:45, DQB1*04:46N, DQB1*04:47, DQB1*04:48, DQB1*04:49, DQB1*04:50, DQB1*04:51, DQB1*04:52, DQB1*04:53, DQB1*04:54, DQB1*04:55, DQB1*04:56, DQB1*04:57, DQB1*04:58, DQB1*04:59N, DQB1*04:60, DQB1*04:61, DQB1*04:62, DQB1*05:01:01:01, DQB1*05:01:01:02, DQB1*05:01:01:03, DQB1*05:01:01:04, DQB1*05:01:01:05, DQB1*05:01:02, DQB1*05:01:03, DQB1*05:01:04, DQB1*05:01:05, DQB1*05:01:06, DQB1*05:01:07, DQB1*05:01:08, DQB1*05:01:09, DQB1*05:01:10, DQB1*05:01:11, DQB1*05:01:12, DQB1*05:01:13, DQB1*05:01:14, DQB1*05:01:15, DQB1*05:01:16, DQB1*05:01:17, DQB1*05:01:18, DQB1*05:01:19,

DQB1*05:01:20, DQB1*05:01:21, DQB1*05:01:22, DQB1*05:01:23, DQB1*05:01:24:01, DQB1*05:01:24:02, DQB1*05:01:25, DQB1*05:01:26, DQB1*05:01:27, DQB1*05:01:28, DQB1*05:01:29, DQB1*05:01:30, DQB1*05:01:31, DQB1*05:01:32, DQB1*05:01:33, DQB1*05:01:34, DQB1*05:02:01:01, DQB1*05:02:01:02, DQB1*05:02:01:03, DQB1*05:02:01:04, DQB1*05:02:01:05, DQB1*05:02:01:06, DQB1*05:02:02, DQB1*05:02:03, DQB1*05:02:04, DQB1*05:02:05, DQB1*05:02:06, DQB1*05:02:07, DQB1*05:02:08, DQB1*05:02:09, DQB1*05:02:10, DQB1*05:02:11, DQB1*05:02:12, DQB1*05:02:13, DQB1*05:02:14, DQB1*05:02:15, DQB1*05:02:16, DQB1*05:02:17, DQB1*05:02:18, DQB1*05:02:19, DQB1*05:03:01:01, DQB1*05:03:01:02, DQB1*05:03:01:03, DQB1*05:03:02, DQB1*05:03:03, DQB1*05:03:04, DQB1*05:03:05, DQB1*05:03:06, DQB1*05:03:07, DQB1*05:03:08, DQB1*05:03:09, DQB1*05:03:10, DQB1*05:03:11, DQB1*05:03:12, DQB1*05:03:13, DQB1*05:03:14, DQB1*05:03:15, DQB1*05:03:16, DQB1*05:03:17, DQB1*05:03:18, DQB1*05:03:19, DQB1*05:03:20, DQB1*05:04, DQB1*05:05:01, DQB1*05:05:02, DQB1*05:06:01, DQB1*05:06:02, DQB1*05:07, DQB1*05:08, DQB1*05:09, DQB1*05:10, DQB1*05:100, DQB1*05:101, DQB1*05:102, DQB1*05:103, DQB1*05:104, DQB1*05:105, DQB1*05:106, DQB1*05:107, DQB1*05:108, DQB1*05:109, DQB1*05:110N, DQB1*05:111, DQB1*05:112, DQB1*05:113, DQB1*05:114, DQB1*05:115, DQB1*05:116, DQB1*05:117, DQB1*05:118, DQB1*05:119, DQB1*05:11:01, DQB1*05:11:02, DQB1*05:12, DQB1*05:120, DQB1*05:121, DQB1*05:122, DQB1*05:123, DQB1*05:124, DQB1*05:125, DQB1*05:126, DQB1*05:127, DQB1*05:128N, DQB1*05:129, DQB1*05:13, DQB1*05:130, DQB1*05:131, DQB1*05:132Q, DQB1*05:133, DQB1*05:134, DQB1*05:135, DQB1*05:136, DQB1*05:137, DQB1*05:138, DQB1*05:139, DQB1*05:14, DQB1*05:140, DQB1*05:141, DQB1*05:142, DQB1*05:143, DQB1*05:144, DQB1*05:145, DQB1*05:146, DQB1*05:147, DQB1*05:148, DQB1*05:149, DQB1*05:15, DQB1*05:150, DQB1*05:151, DQB1*05:152, DQB1*05:153, DQB1*05:154, DQB1*05:155, DQB1*05:156, DQB1*05:157, DQB1*05:158, DQB1*05:159, DQB1*05:16, DQB1*05:160, DQB1*05:161, DQB1*05:162, DQB1*05:163, DQB1*05:164, DQB1*05:165, DQB1*05:166, DQB1*05:167, DQB1*05:168, DQB1*05:169, DQB1*05:17, DQB1*05:170, DQB1*05:171, DQB1*05:172, DQB1*05:173, DQB1*05:174, DQB1*05:175, DQB1*05:176, DQB1*05:177, DQB1*05:178, DQB1*05:179, DQB1*05:18, DQB1*05:180, DQB1*05:181, DQB1*05:182, DQB1*05:183, DQB1*05:184, DQB1*05:185N, DQB1*05:186, DQB1*05:187, DQB1*05:188, DQB1*05:189, DQB1*05:19, DQB1*05:190, DQB1*05:191, DQB1*05:192, DQB1*05:193, DQB1*05:194, DQB1*05:195, DQB1*05:196, DQB1*05:197, DQB1*05:198, DQB1*05:199, DQB1*05:20, DQB1*05:200, DQB1*05:201, DQB1*05:202, DQB1*05:203, DQB1*05:204, DQB1*05:205, DQB1*05:206N, DQB1*05:207, DQB1*05:208N5bp, DQB1*05:209, DQB1*05:21, DQB1*05:210, DQB1*05:211, DQB1*05:212, DQB1*05:213, DQB1*05:214, DQB1*05:215N, DQB1*05:216, DQB1*05:217, DQB1*05:22, DQB1*05:23, DQB1*05:24, DQB1*05:25, DQB1*05:26, DQB1*05:27, DQB1*05:28, DQB1*05:29, DQB1*05:30, DQB1*05:31, DQB1*05:32, DQB1*05:33, DQB1*05:34, DQB1*05:35, DQB1*05:36, DQB1*05:37, DQB1*05:38, DQB1*05:39, DQB1*05:40, DQB1*05:41N, DQB1*05:42, DQB1*05:43:01, DQB1*05:43:02, DQB1*05:44, DQB1*05:45, DQB1*05:46, DQB1*05:47, DQB1*05:48, DQB1*05:49, DQB1*05:50, DQB1*05:51, DQB1*05:52, DQB1*05:53, DQB1*05:54, DQB1*05:55, DQB1*05:56, DQB1*05:57, DQB1*05:58, DQB1*05:59, DQB1*05:60, DQB1*05:61, DQB1*05:62, DQB1*05:63, DQB1*05:64, DQB1*05:65, DQB1*05:66:01, DQB1*05:66:02, DQB1*05:67, DQB1*05:68, DQB1*05:69, DQB1*05:70, DQB1*05:71, DQB1*05:72, DQB1*05:73, DQB1*05:74, DQB1*05:75, DQB1*05:76, DQB1*05:77, DQB1*05:78, DQB1*05:79, DQB1*05:80, DQB1*05:81, DQB1*05:82, DQB1*05:83, DQB1*05:84, DQB1*05:85, DQB1*05:86, DQB1*05:87Q, DQB1*05:88, DQB1*05:89:01, DQB1*05:89:02, DQB1*05:90N, DQB1*05:91, DQB1*05:92, DQB1*05:93, DQB1*05:94, DQB1*05:95, DQB1*05:96, DQB1*05:97, DQB1*05:98, DQB1*05:99, DQB1*06:01:01:01, DQB1*06:01:01:02, DQB1*06:01:02, DQB1*06:01:03, DQB1*06:01:04, DQB1*06:01:05, DQB1*06:01:06, DQB1*06:01:07, DQB1*06:01:08, DQB1*06:01:09, DQB1*06:01:10, DQB1*06:01:11, DQB1*06:01:12, DQB1*06:01:13, DQB1*06:01:14, DQB1*06:01:15, DQB1*06:01:16, DQB1*06:01:17, DQB1*06:01:18, DQB1*06:01:19, DQB1*06:01:20, DQB1*06:01:21, DQB1*06:02:01:01, DQB1*06:02:01:02, DQB1*06:02:01:03, DQB1*06:02:01:04, DQB1*06:02:02, DQB1*06:02:03, DQB1*06:02:04, DQB1*06:02:05, DQB1*06:02:06, DQB1*06:02:07, DQB1*06:02:08, DQB1*06:02:09, DQB1*06:02:10, DQB1*06:02:11, DQB1*06:02:12, DQB1*06:02:13, DQB1*06:02:14, DQB1*06:02:15, DQB1*06:02:16, DQB1*06:02:17, DQB1*06:02:18, DQB1*06:02:19, DQB1*06:02:20, DQB1*06:02:21, DQB1*06:02:22, DQB1*06:02:23, DQB1*06:02:24, DQB1*06:02:25, DQB1*06:02:26, DQB1*06:02:27, DQB1*06:02:28, DQB1*06:02:29, DQB1*06:02:30, DQB1*06:02:31, DQB1*06:02:32, DQB1*06:02:33, DQB1*06:02:34, DQB1*06:02:35, DQB1*06:02:36, DQB1*06:02:37, DQB1*06:02:38, DQB1*06:03:01:01, DQB1*06:03:01:02, DQB1*06:03:01:03, DQB1*06:03:02, DQB1*06:03:03, DQB1*06:03:04, DQB1*06:03:05,

DQB1*06:03:06, DQB1*06:03:07, DQB1*06:03:08, DQB1*06:03:09, DQB1*06:03:10, DQB1*06:03:11, DQB1*06:03:12, DQB1*06:03:13, DQB1*06:03:14, DQB1*06:03:15, DQB1*06:03:16, DQB1*06:03:17, DQB1*06:03:18, DQB1*06:03:19, DQB1*06:03:20, DQB1*06:03:21, DQB1*06:03:22, DQB1*06:03:23, DQB1*06:03:24, DQB1*06:03:25, DQB1*06:03:26, DQB1*06:03:27, DQB1*06:03:28, DQB1*06:03:29, DQB1*06:03:30, DQB1*06:03:31, DQB1*06:03:32, DQB1*06:03:33, DQB1*06:03:34, DQB1*06:03:35, DQB1*06:04:01, DQB1*06:04:02, DQB1*06:04:03, DQB1*06:04:04, DQB1*06:04:05, DQB1*06:04:06, DQB1*06:04:07, DQB1*06:04:08, DQB1*06:04:09, DQB1*06:04:10, DQB1*06:04:11, DQB1*06:04:12, DQB1*06:05:01, DQB1*06:05:02, DQB1*06:06, DQB1*06:07:01, DQB1*06:07:02, DQB1*06:08:01, DQB1*06:08:02, DQB1*06:08:03, DQB1*06:09:01:01, DQB1*06:09:01:02, DQB1*06:09:02, DQB1*06:09:03, DQB1*06:09:04, DQB1*06:09:05, DQB1*06:09:06, DQB1*06:09:07, DQB1*06:09:08, DQB1*06:09:09, DQB1*06:09:10, DQB1*06:10, DQB1*06:100, DQB1*06:101, DQB1*06:102N, DQB1*06:103, DQB1*06:104, DQB1*06:105, DQB1*06:106, DQB1*06:107, DQB1*06:108, DQB1*06:109, DQB1*06:110, DQB1*06:111, DQB1*06:112N, DQB1*06:113, DQB1*06:114, DQB1*06:115, DQB1*06:116, DQB1*06:117, DQB1*06:118:01, DQB1*06:118:02, DQB1*06:118:03, DQB1*06:119, DQB1*06:11:01, DQB1*06:11:02, DQB1*06:11:03, DQB1*06:11:04, DQB1*06:12, DQB1*06:120, DQB1*06:121, DQB1*06:122, DQB1*06:123, DQB1*06:124, DQB1*06:125, DQB1*06:126, DQB1*06:127, DQB1*06:128, DQB1*06:129, DQB1*06:130, DQB1*06:131, DQB1*06:132, DQB1*06:133, DQB1*06:134, DQB1*06:135, DQB1*06:136, DQB1*06:137, DQB1*06:138, DQB1*06:139, DQB1*06:13:01, DQB1*06:13:02, DQB1*06:13:03, DQB1*06:140, DQB1*06:141, DQB1*06:142, DQB1*06:143, DQB1*06:144N, DQB1*06:145, DQB1*06:146:01, DQB1*06:146:02, DQB1*06:147, DQB1*06:148, DQB1*06:149, DQB1*06:14:01, DQB1*06:14:02, DQB1*06:14:03, DQB1*06:150, DQB1*06:151, DQB1*06:152, DQB1*06:153:01, DQB1*06:153:02, DQB1*06:154, DQB1*06:155, DQB1*06:156, DQB1*06:157, DQB1*06:158N, DQB1*06:159, DQB1*06:15:01, DQB1*06:15:02, DQB1*06:16, DQB1*06:160, DQB1*06:161, DQB1*06:162, DQB1*06:163, DQB1*06:164, DQB1*06:165, DQB1*06:166, DQB1*06:167, DQB1*06:168, DQB1*06:169, DQB1*06:17, DQB1*06:170, DQB1*06:171, DQB1*06:172, DQB1*06:173, DQB1*06:174, DQB1*06:175, DQB1*06:176, DQB1*06:177, DQB1*06:178, DQB1*06:179N, DQB1*06:180, DQB1*06:181, DQB1*06:182, DQB1*06:183, DQB1*06:184, DQB1*06:185, DQB1*06:186, DQB1*06:187, DQB1*06:188, DQB1*06:189, DQB1*06:18:01, DQB1*06:18:02, DQB1*06:190:01, DQB1*06:190:02, DQB1*06:191, DQB1*06:192, DQB1*06:193N, DQB1*06:194, DQB1*06:195, DQB1*06:196, DQB1*06:197, DQB1*06:198, DQB1*06:199, DQB1*06:19:01, DQB1*06:19:02, DQB1*06:20, DQB1*06:200, DQB1*06:201, DQB1*06:202, DQB1*06:203, DQB1*06:204, DQB1*06:205, DQB1*06:206:01, DQB1*06:206:02, DQB1*06:207, DQB1*06:208, DQB1*06:209, DQB1*06:21, DQB1*06:210, DQB1*06:211, DQB1*06:212, DQB1*06:213, DQB1*06:214, DQB1*06:215, DQB1*06:216N, DQB1*06:217, DQB1*06:218, DQB1*06:219, DQB1*06:221, DQB1*06:222, DQB1*06:223, DQB1*06:224, DQB1*06:225, DQB1*06:226, DQB1*06:227, DQB1*06:228, DQB1*06:229, DQB1*06:22:01, DQB1*06:22:02, DQB1*06:22:03, DQB1*06:23, DQB1*06:230, DQB1*06:231, DQB1*06:232, DQB1*06:233, DQB1*06:234, DQB1*06:235, DQB1*06:236, DQB1*06:237, DQB1*06:238, DQB1*06:239, DQB1*06:24, DQB1*06:240, DQB1*06:241, DQB1*06:242, DQB1*06:243, DQB1*06:244, DQB1*06:245, DQB1*06:246, DQB1*06:247, DQB1*06:248, DQB1*06:249, DQB1*06:25, DQB1*06:250, DQB1*06:251, DQB1*06:252N, DQB1*06:253, DQB1*06:254, DQB1*06:255, DQB1*06:256, DQB1*06:257, DQB1*06:258, DQB1*06:259, DQB1*06:260, DQB1*06:261, DQB1*06:262, DQB1*06:263, DQB1*06:264, DQB1*06:265, DQB1*06:266, DQB1*06:267, DQB1*06:268, DQB1*06:269, DQB1*06:26N, DQB1*06:270:01, DQB1*06:270:02, DQB1*06:271, DQB1*06:272, DQB1*06:273, DQB1*06:274, DQB1*06:275, DQB1*06:276, DQB1*06:277, DQB1*06:278, DQB1*06:279, DQB1*06:27:01, DQB1*06:27:02, DQB1*06:28, DQB1*06:280, DQB1*06:281, DQB1*06:282, DQB1*06:283, DQB1*06:284, DQB1*06:285, DQB1*06:286, DQB1*06:287, DQB1*06:288, DQB1*06:289, DQB1*06:29, DQB1*06:290, DQB1*06:291, DQB1*06:292, DQB1*06:293, DQB1*06:294, DQB1*06:295, DQB1*06:296, DQB1*06:297, DQB1*06:298, DQB1*06:299, DQB1*06:30, DQB1*06:300, DQB1*06:301, DQB1*06:302, DQB1*06:303N, DQB1*06:304N, DQB1*06:305, DQB1*06:306N, DQB1*06:307, DQB1*06:308N, DQB1*06:309, DQB1*06:31, DQB1*06:310, DQB1*06:311, DQB1*06:312, DQB1*06:313, DQB1*06:314, DQB1*06:315, DQB1*06:316, DQB1*06:317N, DQB1*06:318, DQB1*06:319, DQB1*06:320, DQB1*06:321, DQB1*06:322, DQB1*06:323, DQB1*06:324, DQB1*06:325, DQB1*06:326, DQB1*06:32:01, DQB1*06:32:02, DQB1*06:33, DQB1*06:34, DQB1*06:35, DQB1*06:36, DQB1*06:37, DQB1*06:38, DQB1*06:39, DQB1*06:40, DQB1*06:41, DQB1*06:42, DQB1*06:43, DQB1*06:44, DQB1*06:45, DQB1*06:46, DQB1*06:47, DQB1*06:48:01, DQB1*06:48:02, DQB1*06:49, DQB1*06:50, DQB1*06:51:01, DQB1*06:51:02, DQB1*06:52, DQB1*06:53:01, DQB1*06:53:02, DQB1*06:54N,

DQB1*06:55, DQB1*06:56, DQB1*06:57, DQB1*06:58, DQB1*06:59, DQB1*06:60, DQB1*06:61, DQB1*06:62, DQB1*06:63, DQB1*06:64, DQB1*06:65, DQB1*06:66, DQB1*06:67, DQB1*06:68, DQB1*06:69:01, DQB1*06:69:02, DQB1*06:70, DQB1*06:71, DQB1*06:72, DQB1*06:73, DQB1*06:74, DQB1*06:75NX, DQB1*06:76, DQB1*06:77N, DQB1*06:78, DQB1*06:79:01, DQB1*06:79:02, DQB1*06:80, DQB1*06:81, DQB1*06:82, DQB1*06:83, DQB1*06:84, DQB1*06:85, DQB1*06:86, DQB1*06:87, DQB1*06:88, DQB1*06:89, DQB1*06:90, DQB1*06:91, DQB1*06:92:01, DQB1*06:92:02, DQB1*06:93, DQB1*06:94, DQB1*06:95, DQB1*06:96:01, DQB1*06:96:02, DQB1*06:97, DQB1*06:98, DQB1*06:99:01, DQB1*06:99:02, 및 이들의 임의의 조합.

[0198] **II.D.3. HLA-DR 클래스 II 분자**

[0199] 일부 측면에서, 알파 쇄는 HLA-DR 알파 쇄이다. 당업계에 공지된 임의의 HLA-DR 알파 쇄 대립유전자가 본원에 개시된 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 알파 쇄는 HLA-DRA*01 대립유전자이다. 일부 측면에서, 알파 쇄는 *01:01:01:01, *01:01:01:02, *01:01:01:03, *01:01:02, * 01:02:01, *01:02:02, *01:02:03 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 HLA-DRA1 대립유전자이다.

[0200] 일부 측면에서, 베타 쇄는 HLA-DR 베타 쇄이다. 당업계에 공지된 임의의 HLA-DR 베타 쇄 대립유전자가 본원에 개시된 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 일부 측면에서 베타 쇄는 HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*03, HLA-DRB1*04, 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 및 HLA-DRB1*16 대립유전자로부터 선택된다. 일부 측면에서, 베타 쇄는 DRB3 대립유전자이다. 일부 측면에서, 베타 쇄는 DRB4 대립유전자이다. 일부 측면에서, 베타 쇄는 DRB5 대립유전자이다.

[0201] 일부 측면에서 베타 쇄는 하기로부터 선택된다: 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, DRB3*01:01:02:01, DRB3*01:01:02:02, DRB3*01:01:02:03, DRB3*01:01:03, DRB3*01:01:04, DRB3*01:01:05, DRB3*01:01:06, DRB3*01:01:07, DRB3*01:01:08, DRB3*01:01:09, DRB3*01:01:10, DRB3*01:02, DRB3*01:03, DRB3*01:04, DRB3*01:05, DRB3*01:06, DRB3*01:07, DRB3*01:08, DRB3*01:09, DRB3*01:10, DRB3*01:11, DRB3*01:12, DRB3*01:13, DRB3*01:14, DRB3*01:15, DRB3*01:16, DRB3*01:17, DRB3*01:18, DRB3*01:19, DRB3*01:20, DRB3*01:21, DRB3*01:22, DRB3*01:23, DRB3*01:24, DRB3*01:25, DRB3*01:26N, DRB3*01:27, DRB3*01:28, DRB3*01:29, DRB3*01:30, DRB3*01:31, DRB3*01:32, DRB3*01:33, DRB3*01:34, DRB3*01:35, DRB3*01:36, DRB3*01:37, DRB3*01:38, DRB3*01:39, DRB3*01:40:01N, DRB3*01:40:02N, DRB3*01:41, DRB3*01:42, DRB3*01:43, DRB3*01:44, DRB3*01:45, DRB3*01:46, DRB3*01:47, DRB3*01:48, DRB3*01:49, DRB3*01:50, DRB3*01:51, DRB3*01:52, DRB3*01:53, DRB3*01:54, DRB3*01:55, DRB3*01:56, DRB3*01:57, DRB3*01:58, DRB3*01:59, DRB3*01:60, DRB3*01:61, DRB3*01:62, DRB3*02:01, DRB3*02:02:01:01, DRB3*02:02:01:02, DRB3*02:02:01:03, DRB3*02:02:01:04, DRB3*02:02:02, DRB3*02:02:03, DRB3*02:02:04, DRB3*02:02:05, DRB3*02:02:06, DRB3*02:02:07, DRB3*02:02:08, DRB3*02:02:09, DRB3*02:02:10, DRB3*02:02:11, DRB3*02:02:12, DRB3*02:02:13, DRB3*02:02:14, DRB3*02:02:15, DRB3*02:02:16, DRB3*02:02:17, DRB3*02:02:18, DRB3*02:02:19, DRB3*02:02:20, DRB3*02:02:21, DRB3*02:03, DRB3*02:04, DRB3*02:05, DRB3*02:06, DRB3*02:07, DRB3*02:08, DRB3*02:09, DRB3*02:10, DRB3*02:11, DRB3*02:12, DRB3*02:13, DRB3*02:14, DRB3*02:15, DRB3*02:16, DRB3*02:17, DRB3*02:18, DRB3*02:19, DRB3*02:20, DRB3*02:21, DRB3*02:22:01, DRB3*02:22:02, DRB3*02:23, DRB3*02:24, DRB3*02:25, DRB3*02:26, DRB3*02:27, DRB3*02:28, DRB3*02:29N, DRB3*02:30, DRB3*02:31:01, DRB3*02:31:02, DRB3*02:32, DRB3*02:33, DRB3*02:34, DRB3*02:35, DRB3*02:36, DRB3*02:37, DRB3*02:38, DRB3*02:39, DRB3*02:40, DRB3*02:41, DRB3*02:42, DRB3*02:43, DRB3*02:44, DRB3*02:45, DRB3*02:46, DRB3*02:47, DRB3*02:48, DRB3*02:49, DRB3*02:50, DRB3*02:51, DRB3*02:52, DRB3*02:53, DRB3*02:54, DRB3*02:55N, DRB3*02:56, DRB3*02:57, DRB3*02:58, DRB3*02:59, DRB3*02:60, DRB3*02:61Q, DRB3*02:62, DRB3*02:63, DRB3*02:64, DRB3*02:65, DRB3*02:66, DRB3*02:67N, DRB3*02:68, DRB3*02:69, DRB3*02:70, DRB3*02:71, DRB3*02:72, DRB3*02:73, DRB3*02:74, DRB3*02:75, DRB3*02:76, DRB3*02:77, DRB3*02:78, DRB3*02:79, DRB3*02:80N, DRB3*02:81, DRB3*02:82, DRB3*02:83, DRB3*02:84, DRB3*02:85, DRB3*02:86, DRB3*02:87, DRB3*02:88, DRB3*02:89, DRB3*02:90, DRB3*02:91, DRB3*02:92, DRB3*02:93, DRB3*02:94, DRB3*02:95N, DRB3*03:01:01:01, DRB3*03:01:01:02, DRB3*03:01:02, DRB3*03:01:03, DRB3*03:01:04, DRB3*03:01:05, DRB3*03:01:06, DRB3*03:01:07, DRB3*03:02, DRB3*03:03, DRB3*03:04, DRB3*03:05, DRB3*03:06, DRB3*03:07, DRB3*03:08, DRB3*03:09, DRB3*03:10, DRB3*03:11, DRB3*03:12, DRB3*03:13, DRB3*03:14, DRB3*03:15, DRB3*03:16, DRB3*03:17, DRB3*03:18, DRB3*03:19, DRB3*03:20, DRB3*03:21, DRB3*03:22, DRB3*03:23, DRB3*03:24, DRB3*03:25, DRB4*01:01:01:01, DRB4*01:01:02, DRB4*01:01:03, DRB4*01:01:04, DRB4*01:01:05, DRB4*01:01:06, DRB4*01:02, DRB4*01:03:01:01, DRB4*01:03:01:02N, DRB4*01:03:01:03, DRB4*01:03:01:04, DRB4*01:03:01:05, DRB4*01:03:01:06, DRB4*01:03:01:07, DRB4*01:03:01:08, DRB4*01:03:01:09, DRB4*01:03:01:10, DRB4*01:03:01:11, DRB4*01:03:02, DRB4*01:03:03, DRB4*01:03:04, DRB4*01:03:05, DRB4*01:03:06, DRB4*01:03:07, DRB4*01:03:08, DRB4*01:03:09, DRB4*01:03:10, DRB4*01:03:11, DRB4*01:04, DRB4*01:05, DRB4*01:06, DRB4*01:07:01, DRB4*01:07:02, DRB4*01:08, DRB4*01:09, DRB4*01:10, DRB4*01:11, DRB4*01:12, DRB4*01:13, DRB4*01:14, DRB4*01:15, DRB4*01:16N, DRB4*01:17, DRB4*01:18, DRB4*01:19, DRB4*01:20, DRB4*01:21, DRB4*01:22, DRB4*01:23, DRB4*01:24, DRB4*01:25, DRB4*01:26, DRB4*01:27, DRB4*01:28, DRB4*01:29, DRB4*01:30, DRB4*01:31, DRB4*01:32, DRB4*01:33, DRB4*01:34, DRB4*01:35, DRB4*01:36,

DRB4*01:37, DRB4*01:38N, DRB4*01:39, DRB4*01:40, DRB4*01:41, DRB4*01:42, DRB4*01:43, DRB4*01:44, DRB4*01:45, DRB4*01:46, DRB4*01:47, DRB4*01:48, DRB4*01:49, DRB4*01:50, DRB4*01:51, DRB4*01:52, DRB4*01:53, DRB4*01:54N, DRB4*01:55, DRB4*01:56N, DRB4*01:57N, DRB4*01:58, DRB4*01:59, DRB4*01:60, DRB4*01:61N, DRB4*01:62, DRB4*01:63, DRB4*01:64, DRB4*01:65N, DRB4*01:66, DRB4*01:67, DRB4*01:68, DRB4*01:69, DRB4*01:70, DRB4*01:71N, DRB4*01:72, DRB4*01:73, DRB4*01:74, DRB4*01:75, DRB4*01:76, DRB4*01:77, DRB4*01:78, DRB4*01:79, DRB4*01:80N, DRB4*01:81, DRB4*01:82, DRB4*01:83, DRB4*01:84N, DRB4*01:85, DRB4*01:86, DRB4*01:87, DRB4*01:88, DRB4*01:89, DRB4*01:90, DRB4*01:91, DRB4*01:92, DRB4*01:93, DRB4*02:01N, DRB5*01:01:01:01, DRB5*01:01:01:02, DRB5*01:01:02, DRB5*01:01:03, DRB5*01:01:04, DRB5*01:02, DRB5*01:03, DRB5*01:04, DRB5*01:05, DRB5*01:06, DRB5*01:07, DRB5*01:08N, DRB5*01:09, DRB5*01:10N, DRB5*01:11, DRB5*01:12, DRB5*01:13, DRB5*01:14, DRB5*01:15, DRB5*01:16, DRB5*01:17, DRB5*01:18, DRB5*01:19, DRB5*01:20, DRB5*01:21, DRB5*01:22:01, DRB5*01:22:02, DRB5*01:23, DRB5*01:24, DRB5*01:25, DRB5*01:26, DRB5*01:27N, DRB5*01:28, DRB5*01:29, DRB5*01:30, DRB5*01:31, DRB5*01:32, DRB5*01:33, DRB5*01:34, DRB5*01:35, DRB5*01:36, DRB5*01:37, DRB5*01:38, DRB5*01:39, DRB5*01:40, DRB5*01:41, DRB5*01:42, DRB5*01:43, DRB5*01:44, DRB5*01:45, DRB5*01:46, DRB5*01:47, DRB5*01:48N, DRB5*01:49N, DRB5*01:50, DRB5*01:51, DRB5*01:52N, DRB5*01:53N, DRB5*01:54, DRB5*01:55, DRB5*02:02:01, DRB5*02:02:02, DRB5*02:02:03, DRB5*02:03, DRB5*02:04, DRB5*02:05, DRB5*02:06, DRB5*02:07, DRB5*02:08, DRB5*02:09, DRB5*02:10, DRB5*02:11, DRB5*02:12, DRB5*02:13, DRB5*02:14, DRB5*02:15, DRB5*02:16, DRB5*02:17, DRB5*02:18, DRB5*02:19N, DRB5*02:20, DRB5*02:21, DRB5*02:22, DRB5*02:23, DRB5*02:24 및 이들의 임의의 조합.

[0202] 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자는 단량체이다. 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자는 이량체이다. 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자는 다량체이다. 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자는 삼량체이다. 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자는 사량체이다. 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자는 오량체이다.

[0203] 본 개시내용의 특정 측면은 본원에 개시된 임의의 HLA 클래스 II 분자를 포함하는 항원 제시 세포(APC)에 관한 것이다. 특정 측면에서, APC는 APC의 표면 상에서 HLA 클래스 II 분자를 발현하였다. 특정 측면에서, APC는 본원에 개시된 하나 초과의 HLA 클래스 II 분자를 포함한다.

[0204] **II.E. 백신**

[0205] 본 개시내용의 특정 측면은 서열번호: 13에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 펩티드를 포함하는 암 백신에 관한 것이다. 일부 측면에서, 암 백신은 서열번호: 13에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩티드를 포함한다. 일부 측면에서, 백신은 하나 이상의 부형제를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 백신은 하나 이상의 추가의 펩티드를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 하나 이상의 추가의 펩티드는 하나 이상의 추가의 에피토프를 포함한다.

[0206] **III. 본 개시내용의 방법**

[0207] 본 개시내용의 특정 측면은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용의 다른 측면은 항원-표적화 세포를 조작하는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용이 다른 측면은 인간 대상체로부터 수득된 T 세포의 표적 집단을 풍부화하는 방법에 관한 것이다.

[0208] **III.A. 암을 치료하는 방법**

[0209] 본 개시내용의 특정 측면은 본원에 개시된 핵산 분자, 본원에 개시된 재조합 TCR, 본원에 개시된 이중특이적 TCR, 본원에 개시된 에피토프, 또는 본원에 개시된 HLA 클래스 II 분자, 또는 상기 중 임의의 것을 포함하는 벡터 또는 세포를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0210] 일부 측면에서, 암은 흑색종, 골암, 신장암, 전립선암, 유방암, 결장암, 폐암, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 췌장암, 피부암, 두경부암, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문부의 암, 위암, 고환암, 자궁암, 나팔관 암종, 자궁내막암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 음문 암종, 호지킨병, 비호지킨 림프종(NHL), 원발성 종격 거대 B 세포 림프종(PMBC), 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종(FL), 형질전환된 여포성 림프종, 비장 변연부 림프종(SMZL), 식도암, 소장암, 내분비계의 암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 만성 또는 급성 백혈병, 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병(ALL)(비 T 세포 ALL 포함), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소아의 고형 종양, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요관의 암, 신우

암종, 중추신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관형성, 척추 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 유표피암, 편평세포암, T-세포 림프종, 석면에 의해 유도된 것들을 포함한 환경적으로 유도된 암, 다른 B 세포 악성종양, 및 상기 암의 조합으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 암은 흑색종이다.

[0211] 일부 측면에서, 암은 재발성이다. 일부 측면에서, 암은 난치성이다. 일부 측면에서, 암은 진행성이다. 일부 측면에서, 암은 전이성이다.

[0212] 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 대상체에서 암을 치료한다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 암의 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시킨다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 암으로부터 유래된 종양의 크기 또는 수를 감소시킨다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 본원에 개시된 방법이 제공되지 않은 대상체에 비해, 대상체의 전체 생존을 증가시킨다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 본원에 개시된 방법이 제공되지 않은 대상체에 비해, 대상체의 무진행 생존을 증가시킨다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 대상체에서 부분 반응을 유발한다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 대상체에서 완전 반응을 유발한다.

[0213] 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 본원에 기재된 세포를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 것을 포함하며, 여기서 세포는 본원에 개시된 핵산 분자, 본원에 개시된 벡터, 본원에 개시된 재조합 TCR, 및/또는 본원에 개시된 이중특이적 항체를 포함한다. 일부 측면에서, 세포는 T 세포이다. 일부 측면에서, 세포는 CD4를 발현하도록 조작된 세포이다.

[0214] 일부 측면에서, 세포, 예를 들어, T 세포는 대상체로부터 수득된다. 일부 측면에서, 세포, 예를 들어, T 세포는 대상체 이외의 공여자로부터 수득된다.

[0215] 일부 측면에서, 대상체는 세포를 투여하기 전에 예비조건화된다. 예비조건화는 T 세포 기능 및/또는 생존을 촉진하는 임의의 물질을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 예비조건화는 화학요법, 사이토카인, 단백질, 소분자, 또는 이의 임의의 조합을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 예비조건화는 인터류킨을 투여하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 예비조건화는 IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21, 또는 이의 임의의 조합을 투여하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 예비조건화는 사이클로포스파미드, 플루다라빈, 또는 둘 다를 투여하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 예비조건화는 비타민 C, AKT 억제제, ATRA(베사노이드, 트레티노인), 라파마이신, 또는 이의 임의의 조합을 투여하는 것을 포함한다.

[0216] **III.B. 항원-표적화 세포를 조작하는 방법**

[0217] 본 개시내용의 특정 측면은 항원-표적화 세포를 조작하는 방법에 관한 것이다. 일부 측면에서, 항원은 MUC5AC 항원이다. 일부 측면에서, 방법은 본원에 개시된 핵산 분자 또는 본원에 개시된 벡터로 세포를 형질도입하는 단계를 포함한다. 세포는 본원에 기재된 임의의 세포일 수 있다. 일부 측면에서, 세포는 본원에 기재된 T 세포이다. 일부 측면에서, 세포는 본원에 기재된 바와 같이, CD4를 발현하도록 변형된 세포이다. 일부 측면에서, 세포, 예를 들어, T 세포는 T 세포 요법을 필요로 하는 대상체로부터 수득된다. 일부 측면에서, 세포는 T 세포 요법을 필요로 하는 대상체 이외의 공여자로부터 수득된다. 일부 측면에서, 세포는 T 세포 또는 자연 살해 세포이다.

[0218] **III.C. T 세포의 표적 집단을 풍부화하는 방법**

[0219] 본 개시내용의 특정 측면은 인간 대상체로부터 수득된 T 세포의 표적 집단을 풍부화하는 방법에 관한 것이다. 일부 측면에서, 방법은 본원에 개시된 HLA 클래스 II 분자를 T 세포와 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 측면에서, 방법은 본원에 개시된 APC를 T 세포와 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 측면에서, 접촉 후, 풍부화된 T 세포 집단은 접촉 전에 HLA 클래스 II 분자에 결합할 수 있는 T 세포의 수에 비해 HLA 클래스 II 분자에 결합할 수 있는 더 많은 T 세포의 수를 포함한다.

[0220] 일부 측면에서, 방법은 펩티드를 시험관 내에서 T 세포와 접촉시키는 단계를 포함하며, 여기서 펩티드는 서열번호: 13에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 방법은 펩티드를 시험관 내에서 T 세포와 접촉시키는 단계를 포함하며, 여기서 펩티드는 서열번호: 13에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 일부 측면에서, 접촉 후, 풍부화된 T 세포 집단은 접촉 전에 HLA 클래스 II 분자에 결합할 수 있는 T 세포의 수에 비해 HLA 클래스 II 분자에 결합할 수 있는 더 많은 T 세포의 수를 포함한다.

[0221] 본 개시내용의 일부 측면은 종양 세포를 표적화할 수 있는 T 세포를 선택하는 방법에 관한 것이다. 일부 측면에서, 방법은 펩티드를 시험관 내에서 단리된 T 세포의 집단과 접촉시키는 단계를 포함하며, 여기서 펩티드는 서열번호: 13에 제시된 바와 같은 아미노산 서열로 이루어진다. 일부 측면에서, T 세포는 인간 대상체로부터

수득된다.

[0222] 인간 대상체로부터 수득된 T 세포는 본원에 개시된 임의의 T 세포일 수 있다. 일부 측면에서, 인간 대상체로부터 수득된 T 세포는 종양 침윤 림프구(TIL)이다.

[0223] 일부 측면에서, 방법은 풍부화된 T 세포를 인간 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 대상체는 본원에 기재된 바와 같이, T 세포를 받기 전에 예비조건화된다.

[0224] 본원에 기재된 모든 다양한 측면, 구현예, 및 옵션은 임의의 및 모든 변이로 조합될 수 있다.

[0225] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허, 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허, 또는 특허 출원이 참조로 포함되는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 나타난 것과 동일한 정도로 본원에 참조로 포함된다.

[0226] 본 개시내용이 일반적으로 기재되어 있으며, 본원에 제공된 실시예를 참조하여 추가의 이해가 수득될 수 있다. 이들 실시예는 단지 예시를 위한 것이며 제한하려는 것으로 의도되지 않는다.

[0227] 실시예

[0228] ***실시예 1 - 방법***

[0229] ***세포***

[0230] 밀도 구배 원심분리(Ficoll-Paque PLUS, GE Healthcare Life Sciences, Marlborough, MA)를 통해 말초 단핵 세포를 얻었다. K562 세포주는 HLA 클래스 I/II 발현에 결함이 있는 적혈구백혈병 세포주이다. CD80 및 CD83과 함께 단일 HLA 대립유전자로 다양한 HLA 클래스 II 유전자를 개별적으로 발현하는 K562 기반 인공 APC(aAPC)는 이전에 보고된 바 있다(Butler 등, *PloS One 7*, e30229(2012). Jurkat 76 세포주는 내인성 TCR, CD4 및 CD8 발현이 결여된 T 세포 백혈병 세포주이다. Jurkat 76/CD4 세포를 인간 CD4 유전자 레트로바이러스로 형질도입하여 생성하였다. HEK293T 세포 및 흑색종 세포주를 10% FBS 및 50 μg/ml 겐타마이신(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)이 보충된 DMEM에서 성장시켰다. K562 및 Jurkat 76 세포주를 10% FBS 및 50 μg/ml 겐타마이신이 보충된 RPMI 1640에서 배양하였다.

[0231] ***펩티드***

[0232] $MUC5AC_{4922-4941}$ 합성 펩티드를 Genscript(Piscataway, NJ)에서 구입하여 DMSO에 50 μg/ml로 용해시켰다.

[0233] ***유전자***

[0234] 새로운 TCR 유전자를 SMARTer RACE 5'/3' 키트(Takara Bio, Shiga, Japan)를 사용하여 cDNA 말단의 5'-급속 증폭(RACE) PCR을 통해 클로닝하고 이전에 설명된 대로 시퀀싱하였다. 모든 유전자를 pMX 레트로바이러스 벡터에 클로닝하였고 293GPG 및 PG13 세포 기반 레트로바이러스 시스템을 사용하여 세포주에 형질도입하였다.

[0235] ***항체***

[0236] 하기 항체를 유세포 분석에 사용하였다: APC-Cy7-접합된 항-CD4(RPA-T4, Biolegend, San Diego, CA)[44] 및 PE-접합된 항-His 태그(AD1.1.10, Abcam, 케임브리지, 매사추세츠). 죽은 세포는 LIVE/DEAD Fixable Near-IR Dead Cell Stain Kit 465(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)로 구별되었다. 염색된 세포를 Canto II 또는 LSRFortessa X-20(BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ)으로 분석하였다. FACS Aria II(BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ)를 사용하여 세포 분류를 수행하였다. FlowJo 소프트웨어(Tree Star, Ashland, OR)를 사용하여 데이터 분석을 수행하였다.

[0237] ***1차 T 세포로의 TCR 형질도입***

[0238] $CD3^+$ 및 $CD4^+$ T 세포를 각각 Pan T 세포 분리 키트(Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany) 및 $CD4^+$ T 세포 분리 키트(Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany)를 사용하여 정제하였다. 정제된 T 세포는 20:1의 E:T 비율에서 200 Gy로 조사된 aAPC/mOKT3로 자극하였다. 다음 날부터 시작하여, 활성화된 T 세포를 3일 연속 32℃에서 1,000×g에서 1시간 동안 원심분리하거나 Retronectin 코팅된 플레이트(Takara Bio, Shiga, Japan)를 사용하여 클로닝된 TCR 유전자로 레트로바이러스 형질도입하였다. 다음날, 100 IU/ml IL-2 및 10 ng/ml IL-15를 TCR-형질도입된 T 세포에 첨가하였다. 배양 배지는 2-3일마다 보충되었다.

[0239] ***HLA 클래스 II 단량체 및 이량체의 생성***

[0240] 야생형 클래스 II α 유전자의 세포외 도메인을 GGGS (서열번호: 30) 링커를 통해 산성 류신 지퍼와 융합시킨 다음 GS 링커를 통해 6xHis 태그를 융합시켰다(서열번호: 15; 표 5 참조). 돌연변이를 갖는 클래스 II β 유전자의 엑토도메인(서열번호: 14 참조)은 GGGS (서열번호: 30) 링커(서열번호: 14 참조)를 통해 염기성 류신 지퍼와 유사하게 연결되었다. HEK293T 세포 및 A375 세포에 293GPG 세포 기반 레트로바이러스 시스템을 사용하여 α 및 β 유전자를 형질감염시키고 10% FBS 및 50 μg/ml 겐타마이신이 보충된 DMEM에서 배양하였다. DP4 이량체 염색을 위해, 가용성 $DP4^{L112W/V141M}$ 단백질을 안정적으로 분비하는 HEK293T 세포를 컨플루언트까지 성장시키고, 배지를 무혈청 293 SFM II 배지(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)로 교체하였다. 48시간 후, 컨디셔닝된 배지를 수확하고 Amicon Ultra 필터(분자량 컷오프(MWCO) 10kDa)(MilliporeSigma, Burlington, MA)를 사용하여 농축하였다. 이어서, 가용성 HLA 클래스 II-함유 상청액을 시험관내 펩티드 교환을 위해 37℃에서 20-24시간 동안 100μg/ml 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 측정하였다. 가용성 HLA 클래스 II 단량체는 염색을 위해 4℃에서 1.5시간 동안 2:1 몰비로 PE-접합된 항-His mAb(AD1.1.10, Abcam, Cambridge, MA)를 사용하여 이량체화되었다.

[0241] 표 5: HLA-DP 클래스 II 분자

신호 펩티드; *DPB1*04:01 L112W/V141M 세포외 도메인*; Gly/Ser 링커; Zip 서열 및 His 태그 서열) (서열번호: 14) MMRPIVLVLLFATSALA*RATPENYLFQGRQECYAFNGTQRFLERYIYNREEFARFDSDVGEFRAVTEL GRPAAEYWNSQKDILEEKRAVPDRMCRHNYELGGPMTLQRRVQPRVNVSPSKKGPLQHHNWLVCHVTD FYPGSIQVRWFLNGQEETAGVMSTNLIRNGDWTFQILVMLEMTPQQGDVYTCQVEHTSLDSPVTVEWK AQSDSARSK*GGGGSLEIEAAFLERENTALETRVAELRQRVQRLRNRVSQYRTRYGPLGGGK
신호 펩티드; *DPA1*01:03 세포외 도메인*; Gly/Ser 링커, Zip 서열 및 His 태그 서열)(서열번호: 15) MMRPIVLVLLFATSALA*IKADHVSTYAAFVQTHRPTGEFMFEFDEDEMFYVDLDKKETVWHLEEFGQA FSFEAQGGLANIAILNNNLNTLIQRSNHTQATNDPPEVTVFPKEPVELGQPNTLICHIDKFFPPVLNV TWLCNGELVTEGVAESLFLPRTDYSFHKFHYLTFVPSAEDFYDCRVEHWGLDQPLLKHWEAQEPIQMP ETTET*GGGGSLEIRAAFLRQRNTALRTEVAELEQEVQRLENEVSQYETRYGPLGGGKGSHHHHHH

[0242]

[0243] ***DP4-제한된 항원-특이적 $CD4^+$ T 세포의 자극***

[0244] $CD4^+$ T 세포를 $CD4^+$ T 세포 분리 키트(Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany)를 사용하여 정제하였다. 정제된 T 세포를 10μg/ml의 DP4-제한 펩티드로 펄스화된 DP4 발현 aAPC로 자극하였고 20:1의 E:T 비율에서 200 Gy를 조사하였다. 48시간 후, 10 IU/ml IL-2 및 10 ng/ml IL-15를 $CD4^+$ T 세포에 첨가하였다. IL-2(10 IU/ml) 및 IL-15(10 ng/ml)가 보충된 배양 배지를 2-3일마다 보충하였다. 자극 2주 후, T 세포를 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체 염색 하였다.

[0245] ***HLA 클래스 II 이량체 염색***

[0246] 외인성 TCR 유전자가 형질도입된 1차 T 세포 및 Jurkat 76/CD4 T 세포를 50 nM 다사티닙(LC Laboratories, Woburn, MA)으로 37℃[46]에서 30분 동안 전처리하였고 실온에서 4-5시간 동안 5-15 μg/ml 클래스 II로 이량체로 염색하였다. 세척 후, 세포 표면 분자를 APC-Cy7-접합된 항-CD4 mAb로 대조염색 하였다.

[0247] ***ELISPOT 검정***

[0248] 사이토카인 ELISPOT 검정을 이전에 보고된 대로 수행하였다 (예를 들어, Yamashita 등, *Nat. Commun.* 8:15244 (2017); 및 Anczurowski 등, *Sci. Rep. 8*:4804 (2018) 참조).

[0249] ***통계적 분석***

[0250] GraphPad Prism 6.0 소프트웨어 (GraphPad Software, San Diego, CA)를 사용하여 통계적 분석을 수행하였다. 쌍을 이루지 않은 양측 스튜던트 t-테스트를 두 표본 비교에 사용하였다. 표본 크기를 미리 결정하기 위해 통계적 방법을 사용하지 않았다. 조사자들은 실험이나 결과 평가 동안 할당에 대해 블라인드 하지 않았다. 실험은 무작위로 이루어지지 않았다.

[0251] ***실시예 2 - $MUC5AC_{4922-4941}$ TCR의 특성화***

[0252] 6명의 $DP4^{+}$ 흑색종 환자로부터 단리된 1차 $CD4^{+}$ T 세포를 MUC5AC(4922-4941)의 펩티드 단편으로 개별적으로 펄스화된 DP4-aAPC로 단 한 번 자극하였고 동족 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체로 염색하였다. 잠재적인 시험관 내 프라이밍을 피하기 위해 약한 자극 조건을 사용하였다. $MUC5AC_{4922-4941}$은 이량체 염색에 의해 면역원성이 있는 것으로 밝혀졌다(데이터는 표시되지 않음).

[0253] 이량체 염색 결과를 검증하기 위해, 본 발명자들은 이량체-양성 T 세포로부터 $MUC5AC_{4922-4941}$에 특이적인 DP4-제한 TCR 유전자(도 1a-1b 및 표 5)를 클로닝하였다. 인간 $CD4^{+}$ TCR-결핍 T 세포에서 복제형으로 재구성될 때, $MUC5AC_{4922-4941}$ TCR을 동족 $DP4^{L112W/V141M}$ 이량체에 의해 성공적으로 염색하였고(도 2a-8d) DP4-제한 및 항원-특이적 방식으로 기능하였다(도 3).

[0254] TCR 03-$MUC5AC_{4922-4941}$은 내인적으로 처리되고 DP4에 의해 제시되는 동족 펩티드를 인식할 수 있었다(도 4a-4e 및 5).

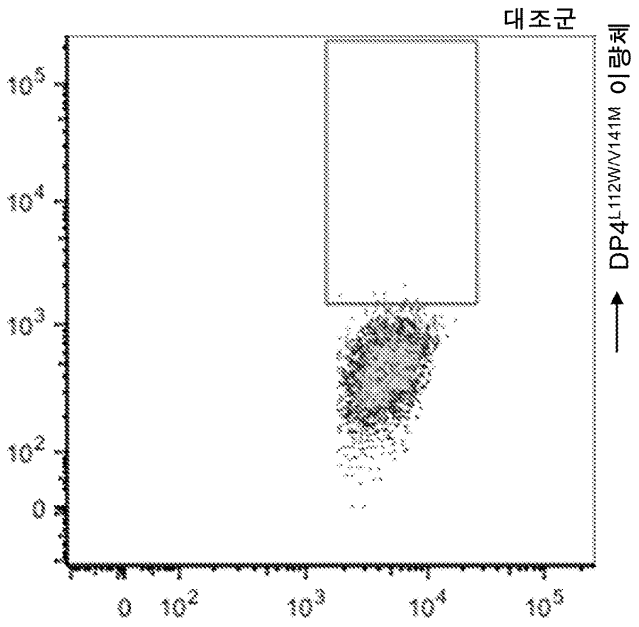
[0255] 표 5: DP4-제한 TCR

[0256]

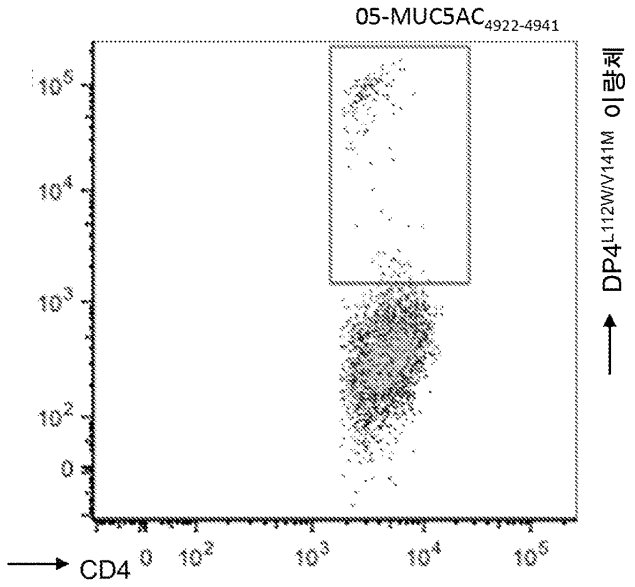
번호	펩티드	TRAV	TRAJ	TCR-알파 CDR 3	TRBV	TRBJ	TCR-베타 CDR 3
05	$MUC5AC_{4922-4941}$	38-1*03	58*01	CAFMKRAETSGSRLTF (서열번호: 7)	6-2*01	2-5*01	CASSYWPTRETQYF (서열번호: 10)

도면

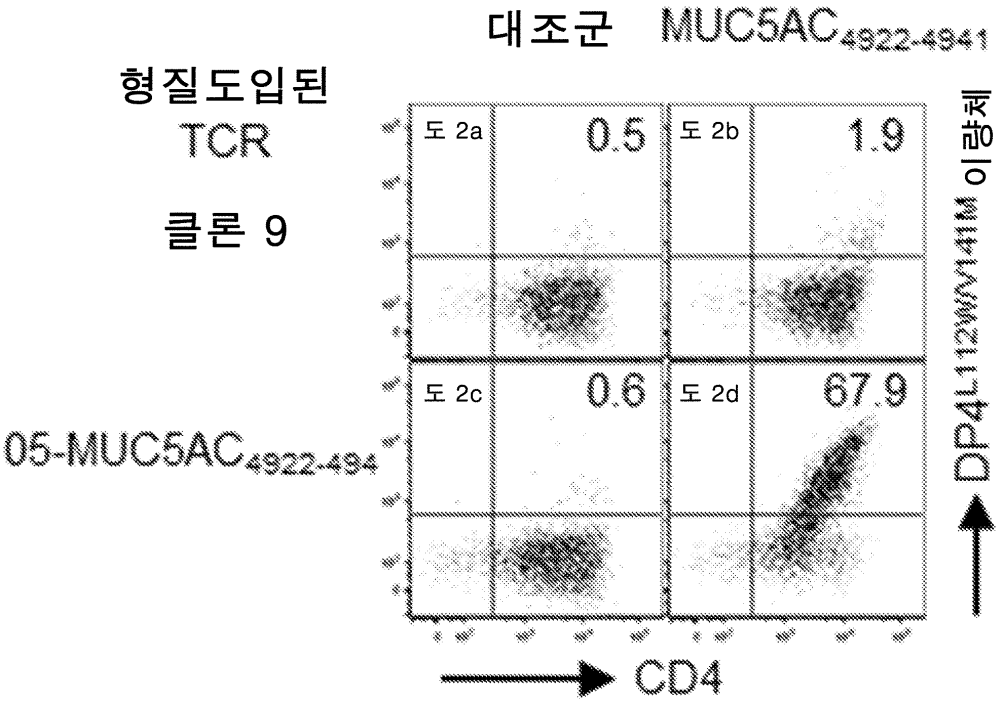
도면1a



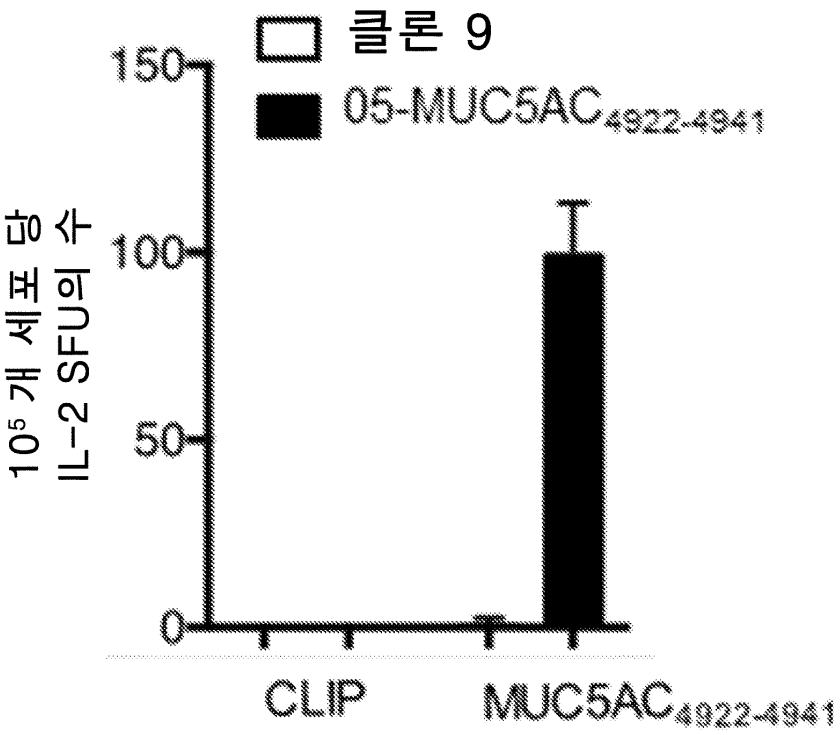
도면1b


05-MUC5AC4922-4941
DP4L112W/V141M 이량체
CD4
0
10²
10³
10⁴
10⁵

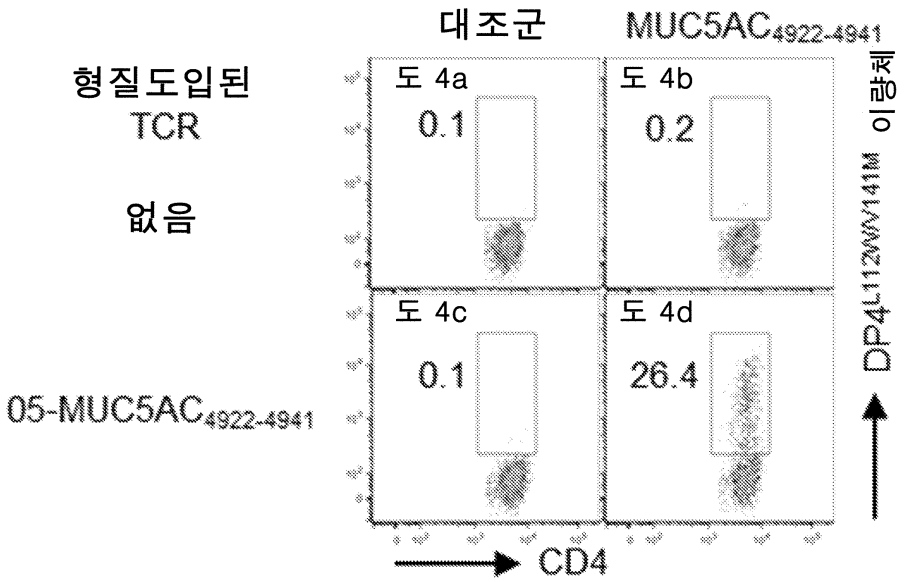
도면2

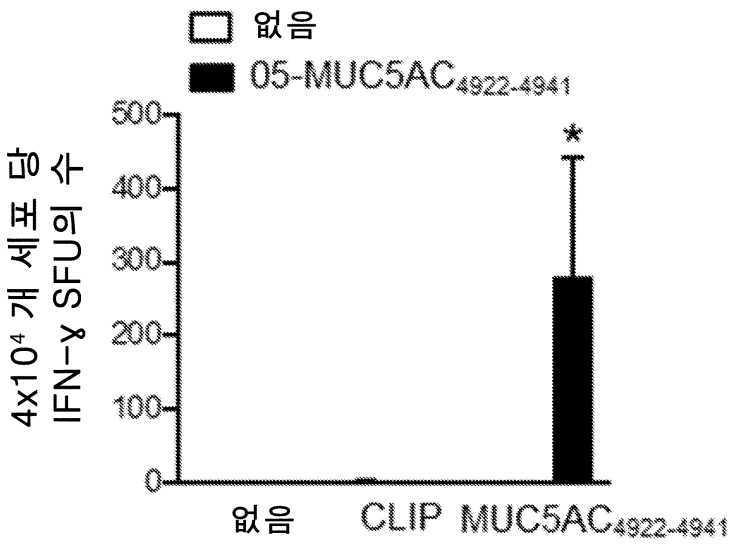

대조군 MUC5AC4922-4941
형질도입된 TCR
클론 9
05-MUC5AC4922-494
도 2a
0.5
도 2b
1.9
도 2c
0.6
도 2d
67.9
DP4L112W/V141M 이량체
CD4

도면3

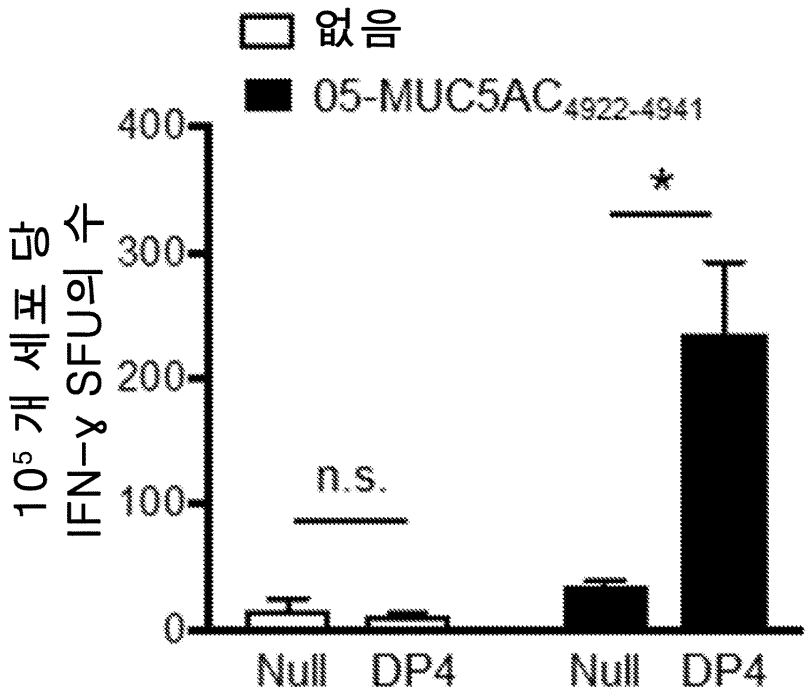

클론 9
05-MUC5AC4922-4941
150
100
50
0
10⁵ 개 세포 당 IL-2 SFU의 수
CLIP
MUC5AC4922-4941

도면4


대조군
MUC5AC4922-4941
형질도입된
TCR
없음
05-MUC5AC4922-4941
도 4a
0.1
도 4b
0.2
도 4c
0.1
도 4d
26.4
DP4L112WV141M 이량체
CD4


없음
05-MUC5AC4922-4941
4x10⁴ 개 세포 당 IFN-γ SFU의 수
500
400
300
200
100
0
*
없음
CLIP
MUC5AC4922-4941

도면5



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> UNIVERSITY HEALTH NETWORK

<120> T CELL RECEPTORS AND METHODS OF USE THEREOF

<130> 4285.014PC01/C-K/BMD

<150> US 62/880,505

<151> 2019-07-30

<160> 30

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 257

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Alpha Chain

<400> 1

Gln Thr Val Thr Gln Ser Gln Pro Glu Met Ser Val Gln Glu Ala Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Arg Gln Met Ile Leu Val Ile

35 40 45

Arg Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn Ala Thr Glu Asn Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Gln Leu Gly Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Ala Phe Met Lys Arg

85 90 95

Ala Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn

165 170 175

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

180 185 190

Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu

195 200 205

Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr

210 215 220

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser

<210> 2

<211> 292

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Beta Chain

<400> 2

Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Arg Val Leu Lys Thr Gly

1 5 10 15

Gln Ser Met Thr Leu Leu Cys Ala Gln Asp Met Asn His Glu Tyr Met

20 25 30

Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu Ile His Tyr

35 40 45

Ser Val Gly Glu Gly Thr Thr Ala Lys Gly Glu Val Pro Asp Gly Tyr

50 55 60

Asn Val Ser Arg Leu Lys Lys Gln Asn Phe Leu Leu Gly Leu Glu Ser

65 70 75 80

Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Tyr Trp

85 90 95

Pro Thr Arg Glu Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Leu Val

100 105 110

Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu

115 120 125

Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys

130 135 140

Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val

145 150 155 160

Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu

165 170 175

Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg

180 185 190

Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg

195 200 205

Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr

260 265 270

Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys

275 280 285

Asp Ser Arg Gly

290

<210> 3

<400> 3

000

<210> 4

<400> 4

000

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Alpha Chain

<400> 5

Thr Ser Glu Ser Asn Tyr Tyr

1 5

<210> 6

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> anti-MUC5AC TCR

<400> 6

Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn

1 5

<210> 7

<211> 16

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> TCR-alpha CDR 3

<400> 7

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

1 5 10 15

<210> 8

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> anti-MUC5AC TCR

<400> 8

Met Asn His Glu Tyr

1 5

<210> 9

<211

> 6

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> anti-MUC5AC TCR

<400> 9

Ser Val Gly Glu Gly Thr

1 5

<210> 10

<211> 14

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> TCR-beta CDR 3

<400> 10

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

1 5 10

<210> 11

<400> 11

000

<210> 12

<400> 12

000

<210> 13

<211> 20

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> epitope of MUC5AC

<400> 13

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

Thr Phe Leu Asp
20

<210> 14

<211> 265

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Signal Peptide

<400> 14

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

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

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

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

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

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

85 90 95

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

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

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

<210> 15
<211> 269
<212> PRT
<213> artificial sequence
<220><223> Signal Peptide
<400> 15
Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu

1 5 10 15

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

65 70 75 80
Ala Ile Leu Asn Asn Asn Leu Asn Thr Leu Ile Gln Arg Ser Asn His
85 90 95
Thr Gln Ala Thr Asn Asp Pro Pro Glu Val Thr Val Phe Pro Lys Glu
100 105 110
Pro Val Glu Leu Gly Gln Pro Asn Thr Leu Ile Cys His Ile Asp Lys
115 120 125
Phe Phe Pro Pro Val Leu Asn Val Thr Trp Leu Cys Asn Gly Glu Leu

130 135 140
Val Thr Glu Gly Val Ala Glu Ser Leu Phe Leu Pro Arg Thr Asp Tyr
145 150 155 160
Ser Phe His Lys Phe His Tyr Leu Thr Phe Val Pro Ser Ala Glu Asp
165 170 175
Phe Tyr Asp Cys Arg Val Glu His Trp Gly Leu Asp Gln Pro Leu Leu
180 185 190
Lys His Trp Glu Ala Gln Glu Pro Ile Gln Met Pro Glu Thr Thr Glu

195 200 205
Thr Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Ile Arg Ala Ala Phe Leu Arg Gln
210 215 220
Arg Asn Thr Ala Leu Arg Thr Glu Val Ala Glu Leu Glu Gln Glu Val
225 230 235 240
Gln Arg Leu Glu Asn Glu Val Ser Gln Tyr Glu Thr Arg Tyr Gly Pro
245 250 255
Leu Gly Gly Gly Lys Gly Ser His His His His His His

260 265

<210> 16

<211> 5654

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> MUC5AC

<400> 16

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

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

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

Thr Lys Val Glu Ala Arg Leu Gly Leu Val Leu Met Trp Asn His Asp
180 185 190
Asp Ser Leu Leu Leu Glu Leu Asp Thr Lys Tyr Ala Asn Lys Thr Cys

195 200 205

Gly Leu Cys Gly Asp Phe Asn Gly Met Pro Val Val Ser Glu Leu Leu

210 215 220

Ser His Asn Thr Lys Leu Thr Pro Met Glu Phe Gly Asn Leu Gln Lys

225 230 235 240

Met Asp Asp Pro Thr Asp Gln Cys Gln Asp Pro Val Pro Glu Pro Pro

245 250 255

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

260 265 270

Gln Leu Phe Ser Gly Cys Val Ala Leu Val Asp Val Gly Ser Tyr Leu

275 280 285

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

290 295 300

Ser Cys Val Cys His Thr Leu Ala Glu Tyr Ser Arg Gln Cys Thr His

305 310 315 320

Ala Gly Gly Leu Pro Gln Asp Trp Arg Gly Pro Asp Phe Cys Pro Gln

325 330 335

Lys Cys Pro Asn Asn Met Gln Tyr His Glu Cys Arg Ser Pro Cys Ala

340 345 350

Asp Thr Cys Ser Asn Gln Glu His Ser Arg Ala Cys Glu Asp His Cys

355 360 365

Val Ala Gly Cys Phe Cys Pro Glu Gly Thr Val Leu Asp Asp Ile Gly

370 375 380

Gln Thr Gly Cys Val Pro Val Ser Lys Cys Ala Cys Val Tyr Asn Gly

385 390 395 400

Ala Ala Tyr Ala Pro Gly Ala Thr Tyr Ser Thr Asp Cys Thr Asn Cys

405 410 415

Thr Cys Ser Gly Gly Arg Trp Ser Cys Gln Glu Val Pro Cys Pro Gly

420 425 430

Thr Cys Ser Val Leu Gly Gly Ala His Phe Ser Thr Phe Asp Gly Lys

435 440 445

Gln Tyr Thr Val His Gly Asp Cys Ser Tyr Val Leu Thr Lys Pro Cys
450 455 460
Asp Ser Ser Ala Phe Thr Val Leu Ala Glu Leu Arg Arg Cys Gly Leu
465 470 475 480
Thr Asp Ser Glu Thr Cys Leu Lys Ser Val Thr Leu Ser Leu Asp Gly
485 490 495

Ala Gln Thr Val Val Val Ile Lys Ala Ser Gly Glu Val Phe Leu Asn
500 505 510
Gln Ile Tyr Thr Gln Leu Pro Ile Ser Ala Ala Asn Val Thr Ile Phe
515 520 525
Arg Pro Ser Thr Phe Phe Ile Ile Ala Gln Thr Ser Leu Gly Leu Gln
530 535 540
Leu Asn Leu Gln Leu Val Pro Thr Met Gln Leu Phe Met Gln Leu Ala
545 550 555 560

Pro Lys Leu Arg Gly Gln Thr Cys Gly Leu Cys Gly Asn Phe Asn Ser
565 570 575
Ile Gln Ala Asp Asp Phe Arg Thr Leu Ser Gly Val Val Glu Ala Thr
580 585 590
Ala Ala Ala Phe Phe Asn Thr Phe Lys Thr Gln Ala Ala Cys Pro Asn
595 600 605
Ile Arg Asn Ser Phe Glu Asp Pro Cys Ser Leu Ser Val Glu Asn Glu
610 615 620

Lys Tyr Ala Gln His Trp Cys Ser Gln Leu Thr Asp Ala Asp Gly Pro
625 630 635 640
Phe Gly Arg Cys His Ala Ala Val Lys Pro Gly Thr Tyr Tyr Ser Asn
645 650 655
Cys Met Phe Asp Thr Cys Asn Cys Glu Arg Ser Glu Asp Cys Leu Cys
660 665 670
Ala Ala Leu Ser Ser Tyr Val His Ala Cys Ala Ala Lys Gly Val Gln
675 680 685

Leu Gly Gly Trp Arg Asp Gly Val Cys Thr Lys Pro Met Thr Thr Cys

690 695 700

Pro Lys Ser Met Thr Tyr His Tyr His Val Ser Thr Cys Gln Pro Thr

705 710 715 720

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

725 730 735

Pro Val Asp Gly Cys Ile Cys Pro Lys Gly Thr Phe Leu Asp Asp Thr

740 745 750

Gly Lys Cys Val Gln Ala Ser Asn Cys Pro Cys Tyr His Arg Gly Ser

755 760 765

Met Ile Pro Asn Gly Glu Ser Val His Asp Ser Gly Ala Ile Cys Thr

770 775 780

Cys Thr His Gly Lys Leu Ser Cys Ile Gly Gly Gln Ala Pro Ala Pro

785 790 795 800

Val Cys Ala Ala Pro Met Val Phe Phe Asp Cys Arg Asn Ala Thr Pro

805 810 815

Gly Asp Thr Gly Ala Gly Cys Gln Lys Ser Cys His Thr Leu Asp Met

820 825 830

Thr Cys Tyr Ser Pro Gln Cys Val Pro Gly Cys Val Cys Pro Asp Gly

835 840 845

Leu Val Ala Asp Gly Glu Gly Gly Cys Ile Thr Ala Glu Asp Cys Pro

850 855 860

Cys Val His Asn Glu Ala Ser Tyr Arg Ala Gly Gln Thr Ile Arg Val

865 870 875 880

Gly Cys Asn Thr Cys Thr Cys Asp Ser Arg Met Trp Arg Cys Thr Asp

885 890 895

Asp Pro Cys Leu Ala Thr Cys Ala Val Tyr Gly Asp Gly His Tyr Leu

900 905 910

Thr Phe Asp Gly Gln Ser Tyr Ser Phe Asn Gly Asp Cys Glu Tyr Thr

915 920 925

Leu Val Gln Asn His Cys Gly Gly Lys Asp Ser Thr Gln Asp Ser Phe

930 935 940

Arg Val Val Thr Glu Asn Val Pro Cys Gly Thr Thr Gly Thr Thr Cys
945 950 955 960
Ser Lys Ala Ile Lys Ile Phe Leu Gly Gly Phe Glu Leu Lys Leu Ser
965 970 975
His Gly Lys Val Glu Val Ile Gly Thr Asp Glu Ser Gln Glu Val Pro
980 985 990
Tyr Thr Ile Arg Gln Met Gly Ile Tyr Leu Val Val Asp Thr Asp Ile
995 1000 1005

Gly Leu Val Leu Leu Trp Asp Lys Lys Thr Ser Ile Phe Ile Asn
1010 1015 1020
Leu Ser Pro Glu Phe Lys Gly Arg Val Cys Gly Leu Cys Gly Asn
1025 1030 1035
Phe Asp Asp Ile Ala Val Asn Asp Phe Ala Thr Arg Ser Arg Ser
1040 1045 1050
Val Val Gly Asp Val Leu Glu Phe Gly Asn Ser Trp Lys Leu Ser
1055 1060 1065

Pro Ser Cys Pro Asp Ala Leu Ala Pro Lys Asp Pro Cys Thr Ala
1070 1075 1080
Asn Pro Phe Arg Lys Ser Trp Ala Gln Lys Gln Cys Ser Ile Leu
1085 1090 1095
His Gly Pro Thr Phe Ala Ala Cys His Ala His Val Glu Pro Ala
1100 1105 1110
Arg Tyr Tyr Glu Ala Cys Val Asn Asp Ala Cys Ala Cys Asp Ser
1115 1120 1125

Gly Gly Asp Cys Glu Cys Phe Cys Thr Ala Val Ala Ala Tyr Ala
1130 1135 1140
Gln Ala Cys His Glu Val Gly Leu Cys Val Ser Trp Arg Thr Pro
1145 1150 1155
Ser Ile Cys Pro Leu Phe Cys Asp Tyr Tyr Asn Pro Glu Gly Gln
1160 1165 1170
Cys Glu Trp His Tyr Gln Pro Cys Gly Val Pro Cys Leu Arg Thr

1175 1180 1185

Cys Arg Asn Pro Arg Gly Asp Cys Leu Arg Asp Val Arg Gly Leu
1190 1195 1200
Glu Gly Cys Tyr Pro Lys Cys Pro Pro Glu Ala Pro Ile Phe Asp
1205 1210 1215
Glu Asp Lys Met Gln Cys Val Ala Thr Cys Pro Thr Pro Pro Leu
1220 1225 1230
Pro Pro Arg Cys His Val His Gly Lys Ser Tyr Arg Pro Gly Ala
1235 1240 1245

Val Val Pro Ser Asp Lys Asn Cys Gln Ser Cys Leu Cys Thr Glu
1250 1255 1260
Arg Gly Val Glu Cys Thr Tyr Lys Ala Glu Ala Cys Val Cys Thr
1265 1270 1275
Tyr Asn Gly Gln Arg Phe His Pro Gly Asp Val Ile Tyr His Thr
1280 1285 1290
Thr Asp Gly Thr Gly Gly Cys Ile Ser Ala Arg Cys Gly Ala Asn
1295 1300 1305

Gly Thr Ile Glu Arg Arg Val Tyr Pro Cys Ser Pro Thr Thr Pro
1310 1315 1320
Val Pro Pro Thr Thr Phe Ser Phe Ser Thr Pro Pro Leu Val Val
1325 1330 1335
Ser Ser Thr His Thr Pro Ser Asn Gly Pro Ser Ser Ala His Thr
1340 1345 1350
Gly Pro Pro Ser Ser Ala Trp Pro Thr Thr Ala Gly Thr Ser Pro
1355 1360 1365

Arg Thr Arg Leu Pro Thr Ala Ser Ala Ser Leu Pro Pro Val Cys
1370 1375 1380
Gly Glu Lys Cys Leu Trp Ser Pro Trp Met Asp Val Ser Arg Pro
1385 1390 1395
Gly Arg Gly Thr Asp Ser Gly Asp Phe Asp Thr Leu Glu Asn Leu
1400 1405 1410

Arg Ala His Gly Tyr Arg Val Cys Glu Ser Pro Arg Ser Val Glu
1415 1420 1425

Cys Arg Ala Glu Asp Ala Pro Gly Val Pro Leu Arg Ala Leu Gly
1430 1435 1440
Gln Arg Val Gln Cys Ser Pro Asp Val Gly Leu Thr Cys Arg Asn
1445 1450 1455
Arg Glu Gln Ala Ser Gly Leu Cys Tyr Asn Tyr Gln Ile Arg Val
1460 1465 1470
Gln Cys Cys Thr Pro Leu Pro Cys Ser Thr Ser Ser Ser Pro Ala
1475 1480 1485

Gln Thr Thr Pro Pro Thr Thr Ser Lys Thr Thr Glu Thr Arg Ala
1490 1495 1500
Ser Gly Ser Ser Ala Pro Ser Ser Thr Pro Gly Thr Val Ser Leu
1505 1510 1515
Ser Thr Ala Arg Thr Thr Pro Ala Pro Gly Thr Ala Thr Ser Val
1520 1525 1530
Lys Lys Thr Phe Ser Thr Pro Ser Pro Pro Pro Val Pro Ala Thr
1535 1540 1545

Ser Thr Ser Ser Met Ser Thr Thr Ala Pro Gly Thr Ser Val Val
1550 1555 1560
Ser Ser Lys Pro Thr Pro Thr Glu Pro Ser Thr Ser Ser Cys Leu
1565 1570 1575
Gln Glu Leu Cys Thr Trp Thr Glu Trp Ile Asp Gly Ser Tyr Pro
1580 1585 1590
Ala Pro Gly Ile Asn Gly Gly Asp Phe Asp Thr Phe Gln Asn Leu
1595 1600 1605

Arg Asp Glu Gly Tyr Thr Phe Cys Glu Ser Pro Arg Ser Val Gln
1610 1615 1620
Cys Arg Ala Glu Ser Phe Pro Asn Thr Pro Leu Ala Asp Leu Gly
1625 1630 1635
Gln Asp Val Ile Cys Ser His Thr Glu Gly Leu Ile Cys Leu Asn

1640 1645 1650

Lys Asn Gln Leu Pro Pro Ile Cys Tyr Asn Tyr Glu Ile Arg Ile

1655 1660 1665

Gln Cys Cys Glu Thr Val Asn Val Cys Arg Asp Ile Thr Arg Leu

1670 1675 1680

Pro Lys Thr Val Ala Thr Thr Arg Pro Thr Pro His Pro Thr Gly

1685 1690 1695

Ala Gln Thr Gln Thr Thr Phe Thr Thr His Met Pro Ser Ala Ser

1700 1705 1710

Thr Glu Gln Pro Thr Ala Thr Ser Arg Gly Gly Pro Thr Ala Thr

1715 1720 1725

Ser Val Thr Gln Gly Thr His Thr Thr Leu Val Thr Arg Asn Cys

1730 1735 1740

His Pro Arg Cys Thr Trp Thr Lys Trp Phe Asp Val Asp Phe Pro

1745 1750 1755

Ser Pro Gly Pro His Gly Gly Asp Lys Glu Thr Tyr Asn Asn Ile

1760 1765 1770

Ile Arg Ser Gly Glu Lys Ile Cys Arg Arg Pro Glu Glu Ile Thr

1775 1780 1785

Arg Leu Gln Cys Arg Ala Lys Ser His Pro Glu Val Ser Ile Glu

1790 1795 1800

His Leu Gly Gln Val Val Gln Cys Ser Arg Glu Glu Gly Leu Val

1805 1810 1815

Cys Arg Asn Gln Asp Gln Gln Gly Pro Phe Lys Met Cys Leu Asn

1820 1825 1830

Tyr Glu Val Arg Val Leu Cys Cys Glu Thr Pro Arg Gly Cys His

1835 1840 1845

Met Thr Ser Thr Pro Gly Ser Thr Ser Ser Ser Pro Ala Gln Thr

1850 1855 1860

Thr Pro Ser Thr Thr Ser Lys Thr Thr Glu Thr Gln Ala Ser Gly

1865 1870 1875

Ser Ser Ala Pro Ser Ser Thr Pro Gly Thr Val Ser Leu Ser Thr
1880 1885 1890
Ala Arg Thr Thr Pro Ala Pro Gly Thr Ala Thr Ser Val Lys Lys
1895 1900 1905

Thr Phe Ser Thr Pro Ser Pro Pro Pro Val Pro Ala Thr Ser Thr
1910 1915 1920
Ser Ser Met Ser Thr Thr Ala Pro Gly Thr Ser Val Val Ser Ser
1925 1930 1935
Lys Pro Thr Pro Thr Glu Pro Ser Thr Ser Ser Cys Leu Gln Glu
1940 1945 1950
Leu Cys Thr Trp Thr Glu Trp Ile Asp Gly Ser Tyr Pro Ala Pro
1955 1960 1965

Gly Ile Asn Gly Gly Asp Phe Asp Thr Phe Gln Asn Leu Arg Asp
1970 1975 1980
Glu Gly Tyr Thr Phe Cys Glu Ser Pro Arg Ser Val Gln Cys Arg
1985 1990 1995
Ala Glu Ser Phe Pro Asn Thr Pro Leu Ala Asp Leu Gly Gln Asp
2000 2005 2010
Val Ile Cys Ser His Thr Glu Gly Leu Ile Cys Leu Asn Lys Asn
2015 2020 2025

Gln Leu Pro Pro Ile Cys Tyr Asn Tyr Glu Ile Arg Ile Gln Cys
2030 2035 2040
Cys Glu Thr Val Asn Val Cys Arg Asp Ile Thr Arg Pro Pro Lys
2045 2050 2055
Thr Val Ala Thr Thr Arg Pro Thr Pro His Pro Thr Gly Ala Gln
2060 2065 2070
Thr Gln Thr Thr Phe Thr Thr His Met Pro Ser Ala Ser Thr Glu
2075 2080 2085

Gln Pro Thr Ala Thr Ser Arg Gly Gly Pro Thr Ala Thr Ser Val
2090 2095 2100
Thr Gln Gly Thr His Thr Thr Pro Val Thr Arg Asn Cys His Pro

2105 2110 2115

Arg Cys Thr Trp Thr Thr Trp Phe Asp Val Asp Phe Pro Ser Pro

2120 2125 2130

Gly Pro His Gly Gly Asp Lys Glu Thr Tyr Asn Asn Ile Ile Arg

2135 2140 2145

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

2150 2155 2160

Gln Cys Arg Ala Lys Ser His Pro Glu Val Ser Ile Glu His Leu

2165 2170 2175

Gly Gln Val Val Gln Cys Ser Arg Glu Glu Gly Leu Val Cys Arg

2180 2185 2190

Asn Gln Asp Gln Gln Gly Pro Phe Lys Met Cys Leu Asn Tyr Glu

2195 2200 2205

Val Arg Val Leu Cys Cys Glu Thr Pro Lys Gly Cys Pro Val Thr

2210 2215 2220

Ser Thr Pro Val Thr Ala Pro Ser Thr Pro Ser Gly Arg Ala Thr

2225 2230 2235

Ser Pro Thr Gln Ser Thr Ser Ser Trp Gln Lys Ser Arg Thr Thr

2240 2245 2250

Thr Leu Val Thr Thr Ser Thr Thr Ser Thr Pro Gln Thr Ser Thr

2255 2260 2265

Thr Tyr Ala His Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Ala Arg

2270 2275 2280

Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr Arg Thr Thr Ser Ala Ser Pro Ala

2285 2290 2295

Ser Thr Thr Ser Gly Pro Gly Asn Thr Pro Ser Pro Val Pro Thr

2300 2305 2310

Thr Ser Thr Ile Ser Ala Pro Thr Thr Ser Ile Thr Ser Ala Pro

2315 2320 2325

Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Ser Ser Thr Thr Ser Gly

2330 2335 2340

Pro Gly Thr Thr Pro Ser Pro Val Pro Thr Thr Ser Ile Thr Ser
2345 2350 2355
Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr
2360 2365 2370
Ser Ala Arg Thr Ser Ser Thr Thr Ser Ala Thr Thr Thr Ser Arg
2375 2380 2385

Ile Ser Gly Pro Glu Thr Thr Pro Ser Pro Val Pro Thr Thr Ser
2390 2395 2400
Thr Thr Ser Ala Thr Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr
2405 2410 2415
Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Ser Ser Thr Thr Ser Ser Pro Gln
2420 2425 2430
Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Gly Pro
2435 2440 2445

Gly Thr Thr Pro Ser Pro Val Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala
2450 2455 2460
Pro Thr Thr Arg Thr Thr Ser Ala Pro Lys Ser Ser Thr Thr Ser
2465 2470 2475
Ala Ala Thr Thr Ser Thr Thr Ser Gly Pro Glu Thr Thr Pro Arg
2480 2485 2490
Pro Val Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ser Pro Thr Thr Ser Thr
2495 2500 2505

Thr Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Ser Thr Thr Ser
2510 2515 2520
Thr Thr Ser Gly Ala Gly Thr Thr Pro Ser Pro Val Pro Thr Thr
2525 2530 2535
Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Ile
2540 2545 2550
Ser Ser Thr Thr Ser Ala Thr Thr Thr Ser Thr Thr Ser Gly Pro
2555 2560 2565

Gly Thr Thr Pro Ser Pro Val Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala

2570 2575 2580

Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Gly Pro Gly Thr Thr Pro Ser Ala

2585 2590 2595

Val Pro Thr Thr Ser Ile Thr Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr Asn

2600 2605 2610

Ser Ala Pro Ile Ser Ser Thr Thr Ser Ala Thr Thr Thr Ser Arg

2615 2620 2625

Ile Ser Gly Pro Glu Thr Thr Pro Ser Pro Val Pro Thr Ala Ser

2630 2635 2640

Thr Thr Ser Ala Ser Thr Thr Ser Thr Thr Ser Gly Pro Gly Thr

2645 2650 2655

Thr Pro Ser Pro Val Pro Thr Thr Ser Thr Ile Ser Val Pro Thr

2660 2665 2670

Thr Ser Thr Thr Ser Ala Ser Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Ser

2675 2680 2685

Thr Thr Ser Thr Thr Ser Gly Pro Gly Thr Thr Pro Ser Pro Val

2690 2695 2700

Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser

2705 2710 2715

Ala Pro Thr Thr Ser Thr Ile Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr

2720 2725 2730

Ser Ala Thr Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Pro Arg Arg

2735 2740 2745

Thr Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr Ile Ser Ala Ser Thr Thr Ser

2750 2755 2760

Thr Thr Ser Ala Thr Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Thr Thr Thr

2765 2770 2775

Ser Thr Ile Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr Leu Ser Pro Thr

2780 2785 2790

Thr Ser Thr Thr Ser Thr Thr Ile Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro

2795 2800 2805

Ile Ser Ser Thr Thr Ser Thr Pro Gln Thr Ser Thr Thr Ser Ala
2810 2815 2820
Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Gly Pro Gly Thr Thr Ser Ser Pro
2825 2830 2835
Val Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr
2840 2845 2850
Ser Ala Pro Thr Thr Arg Thr Thr Ser Val Pro Thr Ser Ser Thr
2855 2860 2865

Thr Ser Thr Ala Thr Thr Ser Thr Thr Ser Gly Pro Gly Thr Thr
2870 2875 2880
Pro Ser Pro Val Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr
2885 2890 2895
Arg Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr
2900 2905 2910
Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Ser Ser Thr Thr Ser Ala Thr
2915 2920 2925

Thr Thr Ser Thr Ile Ser Val Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Val
2930 2935 2940
Pro Gly Thr Thr Pro Ser Pro Val Pro Thr Thr Ser Thr Ile Ser
2945 2950 2955
Val Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Ser Thr Thr Ser Thr Thr
2960 2965 2970
Ser Gly Pro Gly Thr Thr Pro Ser Pro Val Pro Thr Thr Ser Thr
2975 2980 2985

Thr Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr Ser
2990 2995 3000
Thr Ile Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr Pro Ser Ala Pro Thr Thr
3005 3010 3015
Ser Thr Thr Leu Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr
3020 3025 3030
Thr Ser Thr Thr Ser Thr Pro Thr Ser Ser Thr Thr Ser Ser Pro

3035 3040 3045

Gln Thr Ser Thr Thr Ser Ala Ser Thr Thr Ser Ile Thr Ser Gly
3050 3055 3060
Pro Gly Thr Thr Pro Ser Pro Val Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser
3065 3070 3075
Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Ala Thr Thr Ser Thr Ile
3080 3085 3090
Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr
3095 3100 3105

Thr Ser Ala Ser Thr Ala Ser Lys Thr Ser Gly Leu Gly Thr Thr
3110 3115 3120
Pro Ser Pro Ile Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Pro Pro Thr Thr
3125 3130 3135
Ser Thr Thr Ser Ala Ser Thr Ala Ser Lys Thr Ser Gly Pro Gly
3140 3145 3150
Thr Thr Pro Ser Pro Val Pro Thr Thr Ser Thr Ile Phe Ala Pro
3155 3160 3165

Arg Thr Ser Thr Thr Ser Ala Ser Thr Thr Ser Thr Thr Pro Gly
3170 3175 3180
Pro Gly Thr Thr Pro Ser Pro Val Pro Thr Thr Ser Thr Ala Ser
3185 3190 3195
Val Ser Lys Thr Ser Thr Ser His Val Ser Ile Ser Lys Thr Thr
3200 3205 3210
His Ser Gln Pro Val Thr Arg Asp Cys His Leu Arg Cys Thr Trp
3215 3220 3225

Thr Lys Trp Phe Asp Ile Asp Phe Pro Ser Pro Gly Pro His Gly
3230 3235 3240
Gly Asp Lys Glu Thr Tyr Asn Asn Ile Ile Arg Ser Gly Glu Lys
3245 3250 3255
Ile Cys Arg Arg Pro Glu Glu Ile Thr Arg Leu Gln Cys Arg Ala
3260 3265 3270

Glu Ser His Pro Glu Val Ser Ile Glu His Leu Gly Gln Val Val
3275 3280 3285

Gln Cys Ser Arg Glu Glu Gly Leu Val Cys Arg Asn Gln Asp Gln
3290 3295 3300
Gln Gly Pro Phe Lys Met Cys Leu Asn Tyr Glu Val Arg Val Leu
3305 3310 3315
Cys Cys Glu Thr Pro Lys Gly Cys Pro Val Thr Ser Thr Pro Val
3320 3325 3330
Thr Ala Pro Ser Thr Pro Ser Gly Arg Ala Thr Ser Pro Thr Gln
3335 3340 3345

Ser Thr Ser Ser Trp Gln Lys Ser Arg Thr Thr Thr Leu Val Thr
3350 3355 3360
Thr Ser Thr Thr Ser Thr Pro Gln Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro
3365 3370 3375
Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala
3380 3385 3390
Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Thr Pro Gln Thr Ser Ile Ser Ser
3395 3400 3405

Ala Pro Thr Ser Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Ser Ser Thr Ile
3410 3415 3420
Ser Ala Arg Thr Thr Ser Ile Ile Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr
3425 3430 3435
Thr Ser Ser Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Thr Thr Thr Ser
3440 3445 3450
Thr Thr Ser Ala Pro Thr Ser Ser Thr Thr Ser Thr Pro Gln Thr
3455 3460 3465

Ser Lys Thr Ser Ala Ala Thr Ser Ser Thr Thr Ser Gly Ser Gly
3470 3475 3480
Thr Thr Pro Ser Pro Val Thr Thr Thr Ser Thr Ala Ser Val Ser
3485 3490 3495
Lys Thr Ser Thr Ser His Val Ser Val Ser Lys Thr Thr His Ser

3500 3505 3510

Gln Pro Val Thr Arg Asp Cys His Pro Arg Cys Thr Trp Thr Lys

3515 3520 3525

Trp Phe Asp Val Asp Phe Pro Ser Pro Gly Pro His Gly Gly Asp

3530 3535 3540

Lys Glu Thr Tyr Asn Asn Ile Ile Arg Ser Gly Glu Lys Ile Cys

3545 3550 3555

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

3560 3565 3570

His Pro Glu Val Ser Ile Glu His Leu Gly Gln Val Val Gln Cys

3575 3580 3585

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

3590 3595 3600

Pro Phe Lys Met Cys Leu Asn Tyr Glu Val Arg Val Leu Cys Cys

3605 3610 3615

Glu Thr Pro Lys Gly Cys Pro Val Thr Ser Thr Ser Val Thr Ala

3620 3625 3630

Pro Ser Thr Pro Ser Gly Arg Ala Thr Ser Pro Thr Gln Ser Thr

3635 3640 3645

Ser Ser Trp Gln Lys Ser Arg Thr Thr Thr Leu Val Thr Ser Ser

3650 3655 3660

Ile Thr Ser Thr Thr Gln Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr

3665 3670 3675

Ser Thr Thr Pro Ala Ser Ile Pro Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr

3680 3685 3690

Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro

3695 3700 3705

Thr Thr Ser Thr Thr Ser Thr Pro Gln Thr Thr Thr Ser Ser Ala

3710 3715 3720

Pro Thr Ser Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr Ile Ser

3725 3730 3735

Ala Pro Thr Thr Ser Thr Ile Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr
3740 3745 3750
Ser Ala Pro Thr Ala Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Ser Thr Ser
3755 3760 3765

Ser Ala Pro Thr Thr Asn Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr
3770 3775 3780
Thr Ser Ala Pro Ile Thr Ser Thr Ile Ser Ala Pro Thr Thr Ser
3785 3790 3795
Thr Thr Ser Thr Pro Gln Thr Ser Thr Ile Ser Ser Pro Thr Thr
3800 3805 3810
Ser Thr Thr Ser Thr Pro Gln Thr Ser Thr Thr Ser Ser Pro Thr
3815 3820 3825

Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro
3830 3835 3840
Thr Thr Ser Thr Thr Ser Thr Pro Gln Thr Ser Ile Ser Ser Ala
3845 3850 3855
Pro Thr Ser Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Ala Ser Thr Ile Ser
3860 3865 3870
Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Phe His Thr Thr Ser Thr Thr
3875 3880 3885

Ser Pro Pro Thr Ser Ser Thr Ser Ser Thr Pro Gln Thr Ser Lys
3890 3895 3900
Thr Ser Ala Ala Thr Ser Ser Thr Thr Ser Gly Ser Gly Thr Thr
3905 3910 3915
Pro Ser Pro Val Pro Thr Thr Ser Thr Ala Ser Val Ser Lys Thr
3920 3925 3930
Ser Thr Ser His Val Ser Val Ser Lys Thr Thr His Ser Gln Pro
3935 3940 3945

Val Thr Arg Asp Cys His Pro Arg Cys Thr Trp Thr Lys Trp Phe
3950 3955 3960
Asp Val Asp Phe Pro Ser Pro Gly Pro His Gly Gly Asp Lys Glu

3965 3970 3975

Thr Tyr Asn Asn Ile Ile Arg Ser Gly Glu Lys Ile Cys Arg Arg

3980 3985 3990

Pro Glu Glu Ile Thr Arg Leu Gln Cys Arg Ala Glu Ser His Pro

3995 4000 4005

Glu Val Ser Ile Glu His Leu Gly Gln Val Val Gln Cys Ser Arg

4010 4015 4020

Glu Glu Gly Leu Val Cys Arg Asn Gln Asp Gln Gln Gly Pro Phe

4025 4030 4035

Lys Met Cys Leu Asn Tyr Glu Val Arg Val Leu Cys Cys Glu Thr

4040 4045 4050

Pro Lys Gly Cys Pro Val Thr Ser Thr Pro Val Thr Ala Pro Ser

4055 4060 4065

Thr Pro Ser Gly Arg Ala Thr Ser Pro Thr Gln Ser Thr Ser Ser

4070 4075 4080

Trp Gln Lys Ser Arg Thr Thr Thr Leu Val Thr Thr Ser Thr Thr

4085 4090 4095

Ser Thr Pro Gln Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr

4100 4105 4110

Ile Pro Ala Ser Thr Pro Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr Ser

4115 4120 4125

Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr His

4130 4135 4140

Arg Thr Thr Ser Gly Pro Thr Thr Ser Thr Thr Leu Ala Pro Thr

4145 4150 4155

Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr Asn Ser Ala Pro

4160 4165 4170

Thr Thr Ser Thr Ile Ser Ala Ser Thr Thr Ser Thr Ile Ser Ala

4175 4180 4185

Pro Thr Thr Ser Thr Ile Ser Ser Pro Thr Ser Ser Thr Thr Ser

4190 4195 4200

Thr Pro Gln Thr Ser Lys Thr Ser Ala Ala Thr Ser Ser Thr Thr
4205 4210 4215
Ser Gly Ser Gly Thr Thr Pro Ser Pro Val Pro Thr Thr Ser Thr
4220 4225 4230
Thr Ser Ala Ser Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr Ser
4235 4240 4245

Thr Thr Ser Gly Pro Gly Thr Thr Pro Ser Pro Val Pro Ser Thr
4250 4255 4260
Ser Thr Thr Ser Ala Ala Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr
4265 4270 4275
Thr Arg Thr Thr Ser Ala Pro Thr Ser Ser Met Thr Ser Gly Pro
4280 4285 4290
Gly Thr Thr Pro Ser Pro Val Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala
4295 4300 4305

Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Gly Pro Gly Thr Thr Pro Ser Pro
4310 4315 4320
Val Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Ile Thr Ser Thr Thr
4325 4330 4335
Ser Gly Pro Gly Ser Thr Pro Ser Pro Val Pro Thr Thr Ser Thr
4340 4345 4350
Thr Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Ser Thr Ala Ser
4355 4360 4365

Thr Thr Ser Gly Pro Gly Thr Thr Pro Ser Pro Val Pro Thr Thr
4370 4375 4380
Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr Arg Thr Thr Ser Ala Ser Thr
4385 4390 4395
Ala Ser Thr Thr Ser Gly Pro Gly Ser Thr Pro Ser Pro Val Pro
4400 4405 4410
Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr Arg Thr Thr Pro Ala
4415 4420 4425

Ser Thr Ala Ser Thr Thr Ser Gly Pro Gly Thr Thr Pro Ser Pro

4430 4435 4440

Val Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Ser Thr Thr Ser Thr Ile

4445 4450 4455

Ser Leu Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Ile Thr Ser Met

4460 4465 4470

Thr Ser Gly Pro Gly Thr Thr Pro Ser Pro Val Pro Thr Thr Ser

4475 4480 4485

Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Ser Thr Ala

4490 4495 4500

Ser Thr Thr Ser Gly Pro Gly Thr Thr Pro Ser Pro Val Pro Thr

4505 4510 4515

Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Ser

4520 4525 4530

Thr Ala Ser Thr Thr Ser Gly Pro Gly Thr Ser Leu Ser Pro Val

4535 4540 4545

Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser

4550 4555 4560

Gly Pro Gly Thr Thr Pro Ser Pro Val Pro Thr Thr Ser Thr Thr

4565 4570 4575

Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Gly Pro Gly Thr Thr Pro

4580 4585 4590

Ser Pro Val Pro Thr Thr Ser Thr Thr Pro Val Ser Lys Thr Ser

4595 4600 4605

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

4610 4615 4620

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

4625 4630 4635

Val Asp Phe Pro Ser Pro Gly Pro His Gly Gly Asp Lys Glu Thr

4640 4645 4650

Tyr Asn Asn Ile Ile Arg Ser Gly Glu Lys Ile Cys Arg Arg Pro

4655 4660 4665

Glu Glu Ile Thr Arg Leu Gln Cys Arg Ala Glu Ser His Pro Glu
4670 4675 4680
Val Asn Ile Glu His Leu Gly Gln Val Val Gln Cys Ser Arg Glu
4685 4690 4695
Glu Gly Leu Val Cys Arg Asn Gln Asp Gln Gln Gly Pro Phe Lys
4700 4705 4710
Met Cys Leu Asn Tyr Glu Val Arg Val Leu Cys Cys Glu Thr Pro
4715 4720 4725

Arg Gly Cys Pro Val Thr Ser Val Thr Pro Tyr Gly Thr Ser Pro
4730 4735 4740
Thr Asn Ala Leu Tyr Pro Ser Leu Ser Thr Ser Met Val Ser Ala
4745 4750 4755
Ser Val Ala Ser Thr Ser Val Ala Ser Ser Ser Val Ala Ser Ser
4760 4765 4770
Ser Val Ala Tyr Ser Thr Gln Thr Cys Phe Cys Asn Val Ala Asp
4775 4780 4785

Arg Leu Tyr Pro Ala Gly Ser Thr Ile Tyr Arg His Arg Asp Leu
4790 4795 4800
Ala Gly His Cys Tyr Tyr Ala Leu Cys Ser Gln Asp Cys Gln Val
4805 4810 4815
Val Arg Gly Val Asp Ser Asp Cys Pro Ser Thr Thr Leu Pro Pro
4820 4825 4830
Ala Pro Ala Thr Ser Pro Ser Ile Ser Thr Ser Glu Pro Val Thr
4835 4840 4845

Glu Leu Gly Cys Pro Asn Ala Val Pro Pro Arg Lys Lys Gly Glu
4850 4855 4860
Thr Trp Ala Thr Pro Asn Cys Ser Glu Ala Thr Cys Glu Gly Asn
4865 4870 4875
Asn Val Ile Ser Leu Arg Pro Arg Thr Cys Pro Arg Val Glu Lys
4880 4885 4890
Pro Thr Cys Ala Asn Gly Tyr Pro Ala Val Lys Val Ala Asp Gln

4895 4900 4905

Asp Gly Cys Cys His His Tyr Gln Cys Gln Cys Val Cys Ser Gly
4910 4915 4920
Trp Gly Asp Pro His Tyr Ile Thr Phe Asp Gly Thr Tyr Tyr Thr
4925 4930 4935
Phe Leu Asp Asn Cys Thr Tyr Val Leu Val Gln Gln Ile Val Pro
4940 4945 4950
Val Tyr Gly His Phe Arg Val Leu Val Asp Asn Tyr Phe Cys Gly
4955 4960 4965

Ala Glu Asp Gly Leu Ser Cys Pro Arg Ser Ile Ile Leu Glu Tyr
4970 4975 4980
His Gln Asp Arg Val Val Leu Thr Arg Lys Pro Val His Gly Val
4985 4990 4995
Met Thr Asn Glu Ile Ile Phe Asn Asn Lys Val Val Ser Pro Gly
5000 5005 5010
Phe Arg Lys Asn Gly Ile Val Val Ser Arg Ile Gly Val Lys Met
5015 5020 5025

Tyr Ala Thr Ile Pro Glu Leu Gly Val Gln Val Met Phe Ser Gly
5030 5035 5040
Leu Ile Phe Ser Val Glu Val Pro Phe Ser Lys Phe Ala Asn Asn
5045 5050 5055
Thr Glu Gly Gln Cys Gly Thr Cys Thr Asn Asp Arg Lys Asp Glu
5060 5065 5070
Cys Arg Thr Pro Arg Gly Thr Val Val Ala Ser Cys Ser Glu Met
5075 5080 5085

Ser Gly Leu Trp Asn Val Ser Ile Pro Asp Gln Pro Ala Cys His
5090 5095 5100
Arg Pro His Pro Thr Pro Thr Thr Val Gly Pro Thr Thr Val Gly
5105 5110 5115
Ser Thr Thr Val Gly Pro Thr Thr Val Gly Ser Thr Thr Val Gly
5120 5125 5130

Pro Thr Thr Pro Pro Ala Pro Cys Leu Pro Ser Pro Ile Cys Gln
5135 5140 5145

Leu Ile Leu Ser Lys Val Phe Glu Pro Cys His Thr Val Ile Pro
5150 5155 5160
Pro Leu Leu Phe Tyr Glu Gly Cys Val Phe Asp Arg Cys His Met
5165 5170 5175
Thr Asp Leu Asp Val Val Cys Ser Ser Leu Glu Leu Tyr Ala Ala
5180 5185 5190
Leu Cys Ala Ser His Asp Ile Cys Ile Asp Trp Arg Gly Arg Thr
5195 5200 5205

Gly His Met Cys Pro Phe Thr Cys Pro Ala Asp Lys Val Tyr Gln
5210 5215 5220
Pro Cys Gly Pro Ser Asn Pro Ser Tyr Cys Tyr Gly Asn Asp Ser
5225 5230 5235
Ala Ser Leu Gly Ala Leu Pro Glu Ala Gly Pro Ile Thr Glu Gly
5240 5245 5250
Cys Phe Cys Pro Glu Gly Met Thr Leu Phe Ser Thr Ser Ala Gln
5255 5260 5265

Val Cys Val Pro Thr Gly Cys Pro Arg Cys Leu Gly Pro His Gly
5270 5275 5280
Glu Pro Val Lys Val Gly His Thr Val Gly Met Asp Cys Gln Glu
5285 5290 5295
Cys Thr Cys Glu Ala Ala Thr Trp Thr Leu Thr Cys Arg Pro Lys
5300 5305 5310
Leu Cys Pro Leu Pro Pro Ala Cys Pro Leu Pro Gly Phe Val Pro
5315 5320 5325

Val Pro Ala Ala Pro Gln Ala Gly Gln Cys Cys Pro Gln Tyr Ser
5330 5335 5340
Cys Ala Cys Asn Thr Ser Arg Cys Pro Ala Pro Val Gly Cys Pro
5345 5350 5355
Glu Gly Ala Arg Ala Ile Pro Thr Tyr Gln Glu Gly Ala Cys Cys

5360 5365 5370

Pro Val Gln Asn Cys Ser Trp Thr Val Cys Ser Ile Asn Gly Thr

5375 5380 5385

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

5390 5395 5400

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

5405 5410 5415

Val Ser Cys Glu Thr Gln Ile Cys Asn Thr His Cys Pro Val Gly

5420 5425 5430

Phe Glu Tyr Gln Glu Gln Ser Gly Gln Cys Cys Gly Thr Cys Val

5435 5440 5445

Gln Val Ala Cys Val Thr Asn Thr Ser Lys Ser Pro Ala His Leu

5450 5455 5460

Phe Tyr Pro Gly Glu Thr Trp Ser Asp Ala Gly Asn His Cys Val

5465 5470 5475

Thr His Gln Cys Glu Lys His Gln Asp Gly Leu Val Val Val Thr

5480 5485 5490

Thr Lys Lys Ala Cys Pro Pro Leu Ser Cys Ser Leu Asp Glu Ala

5495 5500 5505

Arg Met Ser Lys Asp Gly Cys Cys Arg Phe Cys Pro Pro Pro Pro

5510 5515 5520

Pro Pro Tyr Gln Asn Gln Ser Thr Cys Ala Val Tyr His Arg Ser

5525 5530 5535

Leu Ile Ile Gln Gln Gln Gly Cys Ser Ser Ser Glu Pro Val Arg

5540 5545 5550

Leu Ala Tyr Cys Arg Gly Asn Cys Gly Asp Ser Ser Ser Met Tyr

5555 5560 5565

Ser Leu Glu Gly Asn Thr Val Glu His Arg Cys Gln Cys Cys Gln

5570 5575 5580

Glu Leu Arg Thr Ser Leu Arg Asn Val Thr Leu His Cys Thr Asp

5585 5590 5595

Gly Ser Ser Arg Ala Phe Ser Tyr Thr Glu Val Glu Glu Cys Gly
5600 5605 5610
Cys Met Gly Arg Arg Cys Pro Ala Pro Gly Asp Thr Gln His Ser
5615 5620 5625

Glu Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ser Gln Glu Ala Glu Ser Gly Ser
5630 5635 5640
Trp Glu Arg Gly Val Pro Val Ser Pro Met His
5645 5650

<210> 17
<211> 458
<212> PRT
<213> artificial sequence
<220><223> Human CD4 Amino Acid Sequence
<400> 17

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> 18

<211> 771

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Alpha Chain

<400

> 18

cagacagtca ctcagtctca accagagatg tctgtgcagg aggcagagac tgtgaccctg 60

agttgcacat atgacaccag tgagagtaat tattatttgt tctggtacaa acagcctccc 120

agcaggcaga tgattctcgt tattcgccaa gaagcttata agcaacagaa tgcaacggag 180

aatcgtttct ctgtgaactt ccagaaagca gccaaatcct tcagtctcaa gatctcagac 240

tcacagctgg gggacactgc gatgtatttc tgtgctttca tgaagcgggc cgaaaccagt 300

ggctctaggt tgacctttgg ggaaggaaca cagctcacag tgaatcctga tatccagaac 360

cctgaccctg ccgtgtacca gctgagagac tctaaatcca gtgacaagtc tgtctgccta 420

ttcaccgatt ttgattctca aacaaatgtg tcacaaagta aggattctga tgtgtatatc 480

acagacaaaa ctgtgctaga catgaggtct atggacttca agagcaacag tgctgtggcc 540

tggagcaaca aatctgactt tgcatgtgca aacgccttca acaacagcat tattccagaa 600

gacaccttct tccccagccc agaaagttcc tgtgatgtca agctggtcga gaaaagcttt 660

gaaacagata cgaacctaaa ctttcaaaac ctgtcagtga ttgggttccg aatcctcctc 720

ctgaaagtgg ccgggtttaa tctgctcatg acgctgcggc tgtggtccag c 771

<210> 19

<211> 876

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Beta Chain

<400> 19

aatgctggtg tcactcagac cccaaaattc cgggtcctga agacaggaca gagcatgaca 60

ctgctgtgtg ctcaggatat gaaccatgaa tacatgtact ggtatcgaca agacccaggc 120

atggggctga ggctgattca ttactcagtt ggtgagggta caactgccaa aggagaggtc 180

cctgatggct acaatgtctc cagattaaaa aaacagaatt tcctgctggg gttggagtcg 240

gctgctccct cccaaacatc tgtgtacttc tgtgccagca gttactggcc gacgcgggag 300

acccagtact tcgggccagg cacgcggctc ctggtgctcg aggacctgaa aaacgtgttc 360

ccacccgagg tcgctgtgtt tgagccatca gaagcagaga tctcccacac ccaaaaggcc 420

acactggtat gcctggccac aggcttctac cccgaccacg tggagctgag ctggtgggtg 480

aatgggaagg aggtgcacag tggggtcagc acagacccgc agcccctcaa ggagcagccc 540

gccctcaatg actccagata ctgcctgagc agccgcctga gggtctcggc caccttctgg 600

cagaaccccc gcaaccactt ccgctgtcaa gtccagttct acgggctctc ggagaatgac 660

gagtggaccc aggatagggc caaacctgtc acccagatcg tcagcgccga ggcctggggt 720

agagcagact gtggcttcac ctccgagtct taccagcaag gggtcctgtc tgccaccatc 780

ctctatgaga tcttgctagg gaaggccacc ttgtatgccg tgctggtcag tgccctcgtg 840

ctgatggcca tggtcaagag aaaggatagc agaggc 876

<210> 20

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Signal Peptide (Fibroin-L derived)

<400> 20

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

1 5 10 15

Ala

<210> 21

<211> 21

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Alpha Chain Signal Peptide

<400> 21

Met Thr Arg Val Ser Leu Leu Trp Ala Val Val Val Ser Thr Cys Leu

1 5 10 15

Glu Ser Gly Met Ala

20

<210> 22

<211> 15

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Beta Chain Signal Peptide

<400> 22

Met Gly Ala Val Ala Ser Ala Leu Ser Phe Ser Ala Gly Pro Val

1 5 10 15

<210> 23

<211> 63

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Alpha Chain Signal Peptide

<400> 23

atgacacgtg ttagcttgct gtgggcagtc gtggtctcca cctgtcttga atccggcatg 60

gcc 63

<210> 24

<211> 45

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> Beta Chain Signal Peptide

<400> 24

atgggggctg tagcatcagc tttgtccttc tctgcaggtc cagtg 45

<210> 25

<211> 21

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> siRNA-TCRa-1

<400> 25

guaaggauuc ugauguguat t 21

<210> 26

<211> 21

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> siRNA-TCRa-2

<400> 26

uacacaucag aauccuuact t 21

<210> 27

<211> 21

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> siRNA-TCRb-1

<400> 27

ccaccauccu cuaugagaut t 21

<210> 28

<211> 21

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> siRNA-TCRb-2

<400> 28

aucucauaga ggaugguggt t 21

<210> 29

<211> 37

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> MUC5AC minigene

<400> 29

Met His Tyr Gln Cys Gln Cys Val Cys Ser Gly Trp Gly Asp Pro His

1 5 10 15

Tyr Ile Thr Phe Asp Gly Thr Tyr Tyr Thr Phe Leu Asp Asn Cys Thr

20 25 30

Tyr Val Leu Val Gln

35

<210> 30

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> Glycine Serine Bridge

<400> 30

Gly Gly Gly Ser

1