



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월16일

(11) 등록번호 10-2717188

(24) 등록일자 2024년10월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) **A61K 35/17** (2015.01)
A61K 38/17 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
C12N 15/85 (2006.01) **C12N 5/0783** (2010.01)

(52) CPC특허분류
C07K 16/2803 (2013.01)
A61K 35/17 (2023.05)

(21) 출원번호 10-2019-7012515

(22) 출원일자(국제) 2017년10월06일

심사청구일자 2020년10월06일

(85) 번역문제출일자 2019년04월30일

(65) 공개번호 10-2019-0057366

(43) 공개일자 2019년05월28일

(86) 국제출원번호 PCT/US2017/055627

(87) 국제공개번호 WO 2018/067992

국제공개일자 2018년04월12일

(30) 우선권주장

62/405,520 2016년10월07일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

Signal transduction and targeted therapy,
 2016, 1(1), 1-9

(73) 특허권자

노파르티스 아게

스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

더 트러스티스 오브 더 유니버시티 오브 펜실바니아

미국, 19104 펜실바니아주, 필라델피아, 9층, 씨빅 센터 불러바드 3600

(72) 발명자

브라네티, 바바라

스위스 4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파마 아게 내

브로그돈, 제니퍼

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크.

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

장덕순, 김영, 박정민, 박지영

전체 청구항 수 : 총 53 항

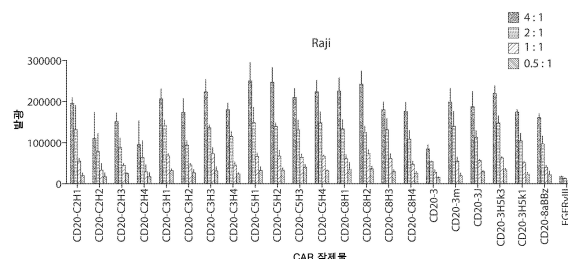
심사관 : 민경남

(54) 발명의 명칭 암의 치료를 위한 키메라 항원 수용체

(57) 요약

본 발명은 CD20 또는 CD22의 발현과 연관된 질환을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 CD20 또는 CD22에 특이적인 키메라 항원 수용체(CAR), 이를 인코딩하는 벡터, 및 CD20 CAR 또는 CD22 CAR을 포함하는 재조합 T 또는 자연 살해(NK) 세포에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 CD20 또는 CD22 결합 도메인을 포함하는 CAR을 발현하는 유전자 변형된 T 세포 또는 NK 세포를 투여하는 방법을 포함한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 38/1774 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/2887 (2013.01)
C07K 16/2896 (2013.01)
C12N 15/85 (2013.01)
C12N 5/0636 (2023.05)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)

(72) 발명자

앵겔스, 보리스

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 유닛 424 매사추세츠 예비뉴 250

그란다, 브라이언

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 예비뉴 250 노바티스 인스티튜트 포 바이오메디칼 리서치, 인크.

후앙, 루

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 예비뉴 250

레이, 밍

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 예비뉴 250

리, 나

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 테크놀로지 스쿼어 200 노바티스 인스티튜트 포 바이오메디칼 리서치, 인크.

장, 지민

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 예비뉴 250

귀마레스, 카를라

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 예비뉴 250

길, 사르

미국 19123 펜실베이니아주 필라델피아 포플라 스트리트 438

루엘라, 마르코

미국 19003 펜실베이니아주 아드모어 크리켓 예비뉴 730

영, 레지나 엠.

미국 19010 펜실베이니아주 브린 모어 올드 겔프 로드 407

명세서

청구범위

청구항 1

카메라 항원 수용체(CAR)를 인코딩하는 단리된 핵산 분자로서, CAR이 CD20 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 세포 내 신호전달 도메인을 포함하며, 상기 CD20 결합 도메인이 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), 경쇄 상보성 결정 영역 2(LCDR2), 경쇄 상보성 결정 영역 3(LCDR3), 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), 중쇄 상보성 결정 영역 2(HCDR2) 및 중쇄 상보성 결정 영역 3(HCDR3)을 포함하고,

상기 LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3은 하기를 포함하는 것인 단리된 핵산 분자:

- (i) 각각 SEQ ID NO: 147, 148, 149, 136, 137 및 138;
- (ii) 각각 SEQ ID NO: 150, 151, 152, 139, 140 및 141;
- (iii) 각각 SEQ ID NO: 153, 154, 155, 142, 143 및 144;
- (iv) 각각 SEQ ID NO: 929, 930, 931, 926, 927 및 928;
- (v) 각각 SEQ ID NO: 228, 229, 230, 217, 218 및 219;
- (vi) 각각 SEQ ID NO: 231, 232, 233, 220, 221 및 222;
- (vii) 각각 SEQ ID NO: 234, 235, 236, 223, 224 및 225; 또는
- (viii) 각각 SEQ ID NO: 944, 945, 988, 941, 942 및 943.

청구항 2

제1항에 있어서,

인코딩된 CAR이 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하고,

- (i) 경쇄 가변 영역이 SEQ ID NO: 156, 129, 439, 237, 264, 291, 318 또는 443의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (ii) 경쇄 가변 영역이 SEQ ID NO: 156, 129, 439, 237, 264, 291, 318 또는 443의 경쇄 가변 영역의 프레임워크 영역 내에 1, 2 또는 3개의 변형을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;
- (iii) 경쇄 가변 영역이 SEQ ID NO: 156, 129, 439, 237, 264, 291, 318 또는 443의 아미노산 서열의 프레임워크 영역과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;
- (iv) 중쇄 가변 영역이 SEQ ID NO: 145, 118, 437, 226, 253, 280, 307 또는 441의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (v) 중쇄 가변 영역이 SEQ ID NO: 145, 118, 437, 226, 253, 280, 307 또는 441의 아미노산 서열의 프레임워크 영역 내에 1, 2 또는 3개의 변형을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;
- (vi) 중쇄 가변 영역이 SEQ ID NO: 145, 118, 437, 226, 253, 280, 307 또는 441의 아미노산 서열의 프레임워크 영역과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나; 또는
- (vii) 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역이
 - (a) 각각 SEQ ID NO: 156 및 145;
 - (b) 각각 SEQ ID NO: 129 및 118;
 - (c) 각각 SEQ ID NO: 439 및 437;
 - (d) 각각 SEQ ID NO: 237 및 226;
 - (e) 각각 SEQ ID NO: 264 및 253;

- (f) 각각 SEQ ID NO: 291 및 280;
- (g) 각각 SEQ ID NO: 318 및 307; 또는
- (h) 각각 SEQ ID NO: 443 및 441을 포함하는 것인

단리된 핵산 분자.

청구항 3

제1항에 있어서,

- (i) CD20 결합 도메인이 scFv이거나;
- (ii) CD20 결합 도메인이 SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 294 또는 SEQ ID NO: 321의 아미노산 서열, 또는 상기 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖거나 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나의 것에 비하여 1, 2 또는 3개의 변형을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 변형이 LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3에 포함되지 않거나; 또는
- (iii) CD20 결합 도메인을 인코딩하는 핵산 서열이 SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 241, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 268, SEQ ID NO: 295 또는 SEQ ID NO: 322의 뉴클레오티드 서열, 또는 상기 뉴클레오티드 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것인

단리된 핵산 분자.

청구항 4

제1항에 있어서,

핵산 분자가 하기를 포함하는 것인 단리된 핵산분자:

- (i) SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 438, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 254, SEQ ID NO: 281, SEQ ID NO: 308, SEQ ID NO: 442, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 440, SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 265, SEQ ID NO: 292, SEQ ID NO: 319 또는 SEQ ID NO: 444의 뉴클레오티드 서열, 또는 상기 뉴클레오티드 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열; 또는
- (ii) SEQ ID NO: 157 및 146, SEQ ID NO: 130 및 119, SEQ ID NO: 440 및 438, SEQ ID NO: 238 및 227, SEQ ID NO: 265 및 254, SEQ ID NO: 292 및 281, SEQ ID NO: 319 및 308 또는 SEQ ID NO: 444 및 442의 뉴클레오티드 서열.

청구항 5

제1항에 있어서,

- (i) 막횡단 도메인이 T-세포 수용체의 알파, 베타 또는 제타쇄, CD28, CD3 엡실론, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD123, CD134, CD137 및 CD154로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질의 막횡단 도메인을 포함하거나;
- (ii) 막횡단 도메인이 SEQ ID NO: 801의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;
- (iii) 막횡단 도메인이 SEQ ID NO: 801의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (iv) 막횡단 도메인을 코딩하는 핵산 서열이 SEQ ID NO: 802의 뉴클레오티드 서열, 또는 상기 뉴클레오티드 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하거나;
- (v) CD20 결합 도메인이 힌지 영역에 의해 막횡단 도메인에 연결되거나;
- (vi) CD20 결합 도메인이 힌지 영역에 의해 막횡단 도메인에 연결되고, 상기 힌지 영역이 SEQ ID NO: 799 또는 SEQ ID NO: 814의 아미노산 서열, 또는 상기 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;
- (vii) CD20 결합 도메인이 힌지 영역에 의해 막횡단 도메인에 연결되고, 상기 힌지 영역을 인코딩하는 핵산 서

열이 SEQ ID NO: 800 또는 SEQ ID NO: 815의 뉴클레오티드 서열 또는 상기 뉴클레오티드 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것인

단리된 핵산 분자.

청구항 6

제1항에 있어서,

- (i) 세포내 신호전달 도메인이 공동자극 도메인을 포함하거나;
- (ii) 세포내 신호전달 도메인이 공동자극 도메인을 포함하고, 공동자극 도메인이 OX40, CD2, CD27, CD28, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), ICOS(CD278) 및 4-1BB(CD137)로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질로부터 수득되는 기능적 신호전달 도메인이거나;
- (iii) 세포내 신호전달 도메인이 공동자극 도메인을 포함하고, 공동자극 도메인이 SEQ ID NO: 803의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;
- (iv) 세포내 신호전달 도메인이 공동자극 도메인을 포함하고, 공동자극 도메인이 SEQ ID NO: 803의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (v) 세포내 신호전달 도메인이 공동자극 도메인을 포함하고, 공동자극 도메인을 인코딩하는 핵산 서열이 SEQ ID NO: 804의 뉴클레오티드 서열 또는 상기 뉴클레오티드 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하거나;
- (vi) 세포내 신호전달 도메인이 일차 신호전달 도메인을 포함하거나;
- (vii) 세포내 신호전달 도메인이 일차 신호전달 도메인을 포함하고, 일차 신호전달 도메인이 CD3 제타의 기능적 신호전달 도메인을 포함하거나;
- (viii) 세포내 신호전달 도메인이 일차 신호전달 도메인을 포함하고, 일차 신호전달 도메인이 SEQ ID NO: 805 또는 SEQ ID NO: 807의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (ix) 세포내 신호전달 도메인이 4-1BB의 기능적 신호전달 도메인 또는 CD3 제타의 기능적 신호전달 도메인을 포함하거나;
- (x) 세포내 신호전달 도메인이 SEQ ID NO: 803의 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 805 또는 SEQ ID NO: 807의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;
- (xi) 세포내 신호전달 도메인이 SEQ ID NO: 803의 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 805 또는 SEQ ID NO: 807의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (xii) 세포내 신호전달 도메인이 SEQ ID NO: 803의 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 805 또는 SEQ ID NO: 807의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (xiii) 세포내 신호전달 도메인이 SEQ ID NO: 803의 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 805 또는 SEQ ID NO: 807의 아미노산 서열을 포함하고, 세포내 신호전달 도메인을 구성하는 서열이 동일한 프레임에서 그리고 단일의 폴리펩티드 채로서 발현되거나;
- (xiv) 세포내 신호전달 도메인을 인코딩하는 핵산 서열이 SEQ ID NO: 804의 뉴클레오티드 서열, 또는 상기 뉴클레오티드 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열, 또는 SEQ ID NO: 893, 808, 806 또는 1074의 뉴클레오티드 서열, 또는 상기 뉴클레오티드 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것인

단리된 핵산 분자.

청구항 7

제1항에 있어서, 리더 서열을 추가로 포함하는 단리된 핵산 분자.

청구항 8

제7항에 있어서, 리더 서열이 SEQ ID NO: 797의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 인코딩하는 것인 단리

된 핵산 분자.

청구항 9

제1항에 있어서,

(i) 인코딩된 CAR이 SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 242, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 296 또는 SEQ ID NO: 323의 아미노산 서열 또는 상기 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 242, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 296 또는 SEQ ID NO: 323의 아미노산 서열의 1, 2 또는 3개의 변형을 포함하는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 변형이 LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3에 포함되지 않고, CAR이 SEQ ID NO: 797의 아미노산 서열을 포함하는 신호 펩티드를 포함하거나 또는 포함하지 않거나;

(ii) 인코딩된 CAR이 SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 242, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 296 또는 SEQ ID NO: 323의 아미노산 서열을 포함하고, CAR이 SEQ ID NO: 797의 아미노산 서열을 포함하는 신호 펩티드를 포함하거나 또는 포함하지 않거나;

(iii) 핵산 분자가 SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 243, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 270, SEQ ID NO: 297 또는 SEQ ID NO: 324의 뉴클레오타이드 서열 또는 상기 뉴클레오타이드 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 핵산 분자가 SEQ ID NO: 798의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 포함하지 않거나;

(iv) 핵산 분자가 SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 243, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 270, SEQ ID NO: 297 또는 SEQ ID NO: 324의 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 핵산 분자가 SEQ ID NO: 798의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 포함하지 않는 것인

단리된 핵산 분자.

청구항 10

제1항의 핵산 분자에 의해 인코딩되는 단리된 폴리펩티드 분자.

청구항 11

CD20 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 단리된 CAR 분자로서, CD20 결합 도메인이 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), 경쇄 상보성 결정 영역 2(LCDR2), 경쇄 상보성 결정 영역 3(LCDR3), 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), 중쇄 상보성 결정 영역 2(HCDR2) 및 중쇄 상보성 결정 영역 3(HCDR3)을 포함하고,

LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3은 하기를 포함하는 것인 단리된 CAR 분자:

- (i) 각각 SEQ ID NO: 147, 148, 149, 136, 137 및 138;
- (ii) 각각 SEQ ID NO: 150, 151, 152, 139, 140 및 141;
- (iii) 각각 SEQ ID NO: 153, 154, 155, 142, 143 및 144;
- (iv) 각각 SEQ ID NO: 929, 930, 931, 926, 927 및 928;
- (v) 각각 SEQ ID NO: 228, 229, 230, 217, 218 및 219;
- (vi) 각각 SEQ ID NO: 231, 232, 233, 220, 221 및 222;
- (vii) 각각 SEQ ID NO: 234, 235, 236, 223, 224 및 225; 또는
- (viii) 각각 SEQ ID NO: 944, 945, 988, 941, 942 및 943.

청구항 12

제11항에 있어서,

CAR 분자가 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하고,

- (i) 경쇄 가변 영역이 SEQ ID NO: 156, 129, 439, 237, 264, 291, 318 또는 443의 아미노산 서열을

포함하거나;

(ii) 경쇄 가변 영역이 SEQ ID NO: 156, 129, 439, 237, 264, 291, 318 또는 443의 경쇄 가변 영역의 프레임워크 영역 내에 1, 2 또는 3개의 변형을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(iii) 경쇄 가변 영역이 SEQ ID NO: 156, 129, 439, 237, 264, 291, 318 또는 443의 아미노산 서열의 프레임워크 영역과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(iv) 중쇄 가변 영역이 SEQ ID NO: 145, 118, 437, 226, 253, 280, 307 또는 441의 아미노산 서열을 포함하거나;

(v) 중쇄 가변 영역이 SEQ ID NO: 145, 118, 437, 226, 253, 280, 307 또는 441의 아미노산 서열의 프레임워크 영역 내에 1, 2 또는 3개의 변형을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(vi) 중쇄 가변 영역이 SEQ ID NO: 145, 118, 437, 226, 253, 280, 307 또는 441의 아미노산 서열의 프레임워크 영역과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나; 또는

(vii) 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역이

- (a) 각각 SEQ ID NO: 156 및 145;
- (b) 각각 SEQ ID NO: 129 및 118;
- (c) 각각 SEQ ID NO: 439 및 437;
- (d) 각각 SEQ ID NO: 237 및 226;
- (e) 각각 SEQ ID NO: 264 및 253;
- (f) 각각 SEQ ID NO: 291 및 280;
- (g) 각각 SEQ ID NO: 318 및 307; 또는
- (h) 각각 SEQ ID NO: 443 및 441을 포함하는 것인

단리된 CAR 분자.

청구항 13

제11항에 있어서,

(i) CD20 결합 도메인이 scFv이거나;

(ii) CD20 결합 도메인이 SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 294 또는 SEQ ID NO: 321의 아미노산 서열, 또는 상기 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 1, 2 또는 3개의 변형을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 변형이 LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3에 포함되지 않는 것인

단리된 CAR 분자.

청구항 14

제11항에 있어서,

(i) CAR 분자가 T-세포 수용체의 알파, 베타 또는 제타 체, CD28, CD3 엡실론, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD123, CD134, CD137 및 CD154로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질의 막횡단 도메인을 포함하거나;

(ii) 막횡단 도메인이 SEQ ID NO: 801의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;

(iii) 막횡단 도메인이 SEQ ID NO: 801의 아미노산 서열을 포함하거나; 또는

(iv) CD20 결합 도메인이 힌지 영역에 의해 막횡단 도메인에 연결되며, 힌지 영역이 SEQ ID NO: 799 또는 SEQ ID NO: 814의 아미노산 서열, 또는 상기 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는

것인

단리된 CAR 분자.

청구항 15

제11항에 있어서,

- (i) 세포내 신호전달 도메인이 공동자극 도메인을 포함하거나;
- (ii) 세포내 신호전달 도메인이 공동자극 도메인을 포함하며, 상기 공동자극 도메인이 OX40, CD2, CD27, CD28, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), ICOS(CD278) 및 4-1BB(CD137)로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질의 기능적 신호전달 도메인을 포함하거나;
- (iii) 세포내 신호전달 도메인이 공동자극 도메인을 포함하며, 상기 공동자극 도메인이 SEQ ID NO: 803의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;
- (iv) 세포내 신호전달 도메인이 공동자극 도메인을 포함하며, 상기 공동자극 도메인이 SEQ ID NO: 803의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (v) 세포내 신호전달 도메인이 일차 신호전달 도메인을 포함하거나;
- (vi) 세포내 신호전달 도메인이 일차 신호전달 도메인을 포함하며, 상기 일차 신호전달 도메인이 CD3 제타의 기능적 신호전달 도메인을 포함하거나;
- (vii) 세포내 신호전달 도메인이 일차 신호전달 도메인을 포함하며, 상기 일차 신호전달 도메인이 SEQ ID NO: 805 또는 SEQ ID NO: 807의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (viii) 세포내 신호전달 도메인이 4-1BB의 기능적 신호전달 도메인 또는 CD3 제타의 기능적 신호전달 도메인을 포함하거나;
- (ix) 세포내 신호전달 도메인이 SEQ ID NO: 803의 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 805의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (x) 세포내 신호전달 도메인이 SEQ ID NO: 아미노산 803의 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 807의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (xi) 세포내 신호전달 도메인이 SEQ ID NO: 803의 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 805 또는 SEQ ID NO: 807의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나;
- (xii) 세포내 신호전달 도메인이 SEQ ID NO: 803의 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 805 또는 SEQ ID NO: 807의 아미노산 서열을 포함하며, 세포내 신호전달 도메인을 구성하는 서열이 동일한 프레임에서 그리고 단일의 폴리펩티드 쇄로서 발현되는 것인

단리된 CAR 분자.

청구항 16

제11항에 있어서, 리더 서열을 추가로 포함하는 단리된 CAR 분자.

청구항 17

제16항에 있어서, 리더 서열이 SEQ ID NO: 797의 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 797의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 CAR 분자.

청구항 18

제11항에 있어서,

- (i) SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 242, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 296 또는 SEQ ID NO: 323의 아미노산 서열 또는 상기 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 242, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 296 또는 SEQ ID NO: 323의 아미노산 서열의 1, 2 또는 3개의 변형을 포함하는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 변형이 LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1,

HCDR2 및 HCDR3에 포함되지 않고, SEQ ID NO: 797의 아미노산 서열을 포함하는 신호 펩티드를 포함하거나 또는 포함하지 않거나; 또는

(ii) SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 242, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 296 또는 SEQ ID NO: 323의 아미노산 서열을 포함하고, SEQ ID NO: 797의 아미노산 서열을 포함하는 신호 펩티드를 포함하거나 또는 포함하지 않는

단리된 CAR 분자.

청구항 19

경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), 경쇄 상보성 결정 영역 2(LCDR2), 경쇄 상보성 결정 영역 3(LCDR3), 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), 중쇄 상보성 결정 영역 2(HCDR2) 및 중쇄 상보성 결정 영역 3(HCDR3)을 포함하는 CD20 결합 도메인으로서,

LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3은 하기를 포함하는 것인 CD20 결합 도메인:

- (i) 각각 SEQ ID NO: 147, 148, 149, 136, 137 및 138;
- (ii) 각각 SEQ ID NO: 150, 151, 152, 139, 140 및 141;
- (iii) 각각 SEQ ID NO: 153, 154, 155, 142, 143 및 144;
- (iv) 각각 SEQ ID NO: 929, 930, 931, 926, 927 및 928;
- (v) 각각 SEQ ID NO: 228, 229, 230, 217, 218 및 219;
- (vi) 각각 SEQ ID NO: 231, 232, 233, 220, 221 및 222;
- (vii) 각각 SEQ ID NO: 234, 235, 236, 223, 224 및 225; 또는
- (viii) 각각 SEQ ID NO: 944, 945, 988, 941, 942 및 943.

청구항 20

제19항에 있어서,

- (i) CD20 결합 도메인이 scFv이거나;
- (ii) CD20 결합 도메인이 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하고, 경쇄 가변 영역 및 상기 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열이 하기를 포함하거나:
 - (a) SEQ ID NO: 156 및 145;
 - (b) SEQ ID NO: 237 및 226;
 - (c) SEQ ID NO: 129 및 118;
 - (d) SEQ ID NO: 264 및 253;
 - (e) SEQ ID NO: 291 및 280;
 - (f) SEQ ID NO: 318 및 307;
 - (g) SEQ ID NO: 439 및 437; 또는
 - (h) SEQ ID NO: 443 및 441;
- (iii) CD20 결합 도메인이, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 439, SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 264, SEQ ID NO: 291, SEQ ID NO: 318 또는 SEQ ID NO: 443의 아미노산 서열의 프레임워크 영역 내에 1, 2 또는 3개의 변형을 갖는 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 439, SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 264, SEQ ID NO: 291, SEQ ID NO: 318 또는 SEQ ID NO: 443의 아미노산 서열의 프레임워크 영역과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는 SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 437, SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 253, SEQ ID NO: 280, SEQ ID NO: 307 또는 SEQ ID NO: 441의 아미노산 서열의 프레임워크 영역 내에 1, 2 또는 3개의 변형을 갖는 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO:

145, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 437, SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 253, SEQ ID NO: 280, SEQ ID NO: 307 또는 SEQ ID NO: 441의 아미노산 서열의 프레임워크 영역과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나; 또는

(iv) CD20 결합 도메인이 SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 294 또는 SEQ ID NO: 321의 아미노산 서열, 또는 상기 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 것인

CD20 결합 도메인.

청구항 21

(i) 제11항의 CAR 분자를 인코딩하는 제1 핵산 분자, 및

(ii) B-세포 항원에 결합하는 CAR 분자를 인코딩하는 제2 핵산 분자를 포함하는 핵산 분자.

청구항 22

제21항에 있어서,

제1 및 제2 핵산 분자가 단일의 핵산 분자 상에 배치되거나 또는 제1 및 제2 핵산 분자가 개별 핵산 분자 상에 배치된 것인 핵산 분자.

청구항 23

제21항에 있어서,

B-세포 항원이:

(i) CD19, CD22, CD10, CD34, CD123, FLT-3, ROR-1, CD79b, CD79a 또는 CD179b이거나;

(ii) CD19 또는 CD22인 것인

핵산 분자.

청구항 24

제21항에 있어서,

B-세포 항원에 결합하는 CAR 분자가 CD19에 결합하며 하기를 포함하는 것인 핵산 분자:

(i) 각각 SEQ ID NO: 773, 774, 775, 776, 777 및 778을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3;

(ii) SEQ ID NO: 765의 아미노산 서열을 포함하는 scFv; 또는

(iii) SEQ ID NO: 764의 아미노산 서열을 포함하는 CAR로서, CAR 분자가 SEQ ID NO: 797의 아미노산 서열을 포함하는 신호 펩티드를 포함하거나 또는 포함하지 않는 CAR.

청구항 25

제21항에 있어서,

B-세포 항원에 결합하는 CAR 분자가 CD19에 결합하며 하기를 포함하는 것인 핵산 분자:

(i) 각각 SEQ ID NO: 785, 786, 787, 788, 789 및 790을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3;

(ii) SEQ ID NO: 1047의 아미노산 서열을 포함하는 scFv; 또는

(iii) SEQ ID NO: 1049의 아미노산 서열을 포함하는 CAR로서, CAR 분자가 SEQ ID NO: 797의 아미노산 서열을 포함하는 신호 펩티드를 포함하거나 또는 포함하지 않는 CAR.

청구항 26

제21항에 있어서,

B-세포 항원에 결합하는 CAR 분자가 CD22에 결합하며 하기를 포함하는 것인 핵산 분자:

(i) 하기를 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3:

(a) 각각 SEQ ID NO: 719, 720, 721, 730, 731 및 732;

(b) 각각 SEQ ID NO: 722, 723, 724, 733, 734 및 735;

(c) 각각 SEQ ID NO: 725, 726, 727, 736, 737 및 738; 또는

(d) 각각 SEQ ID NO: 1036, 1037, 1038, 1039, 1040 및 1041;

(ii) 경쇄 가변 영역(VL) 및 중쇄 가변 영역(VH)으로서, VL 및 VH가 하기를 포함하는 것인, VL 및 VH:

(a) 각각 SEQ ID NO: 840 및 839; 또는

(b) 각각 SEQ ID NO: 739 및 728;

(iii) SEQ ID NO: 742, 835, 836 또는 837의 아미노산 서열을 포함하는 scFv; 또는

(iv) SEQ ID NO: 744의 아미노산 서열을 포함하는 CAR로서, CAR 분자가 SEQ ID NO: 797의 아미노산 서열을 포함하는 신호 펩티드를 포함하거나 또는 포함하지 않는 CAR.

청구항 27

제26항에 있어서,

(i) VH 및 VL 서열이 링커 없이 직접적으로 연결되거나;

(ii) VH 및 VL 서열이 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 링커를 통해 연결되며, n 은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이거나;

(iii) VH 및 VL 서열이 링커를 통해 연결되며, 링커가 SEQ ID NO: 834의 아미노산 서열을 포함하거나; 또는

(iv) VH 및 VL 서열이 링커를 통해 연결되며, 링커가 SEQ ID NO: 741의 아미노산 서열을 포함하는 것인 핵산 분자.

청구항 28

제21항에 있어서,

(i) 절단 가능한 펩티드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열, 또는 IRES를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열이 제1 핵산 분자 및 제2 핵산 분자 사이에 배치되거나;

(ii) 제1 핵산 분자 및 제2 핵산 분자가 단일의 프로모터를 포함하거나;

(iii) 제1 핵산 분자 및 제2 핵산 분자가 단일의 프로모터를 포함하고, 상기 단일의 프로모터가 EF-1 α 프로모터이거나;

(iv) 제1 핵산 분자가 제1 프로모터를 포함하고, 제2 핵산 분자가 제2 프로모터를 포함하거나; 또는

(v) 핵산 분자가 RNA 또는 DNA를 포함하는 것인

핵산 분자.

청구항 29

제28항에 있어서,

(i) 절단 가능한 펩티드가 P2A 또는 F2A이거나;

(ii) 제1 핵산 분자 및 제2 핵산 분자가 비시스트로닉(bicistronic) 전사 산물을 포함하거나; 또는

(iii) EF-1 α 프로모터가 SEQ ID NO: 833의 핵산 서열을 포함하는 것인

핵산 분자.

청구항 30

제21항의 핵산 분자에 의해 인코딩되는 단리된 폴리펩티드 분자.

청구항 31

CD20에 대한 제1 결합 특이성, 및 CD19, CD22, CD10, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b 또는 CD79a 중 하나 이상에 대한 제2 결합 특이성을 갖는 다중특이적 항체 분자로서, 상기 제1 결합 특이성이 제19항의 CD20 결합 도메인을 포함하는 것인 다중특이적 항체 분자.

청구항 32

제31항의 다중특이적 항체 분자를 인코딩하는 핵산 분자.

청구항 33

제1항 내지 제9항, 제21항 내지 제29항 또는 제32항 중 어느 한 항의 핵산 분자, 제10항 또는 제30항의 폴리펩티드 분자를 인코딩하는 핵산 분자, 제11항 내지 제18항 중 어느 한 항의 CAR 분자를 인코딩하는 핵산 분자, 제19항 또는 제20항의 CD20 결합 도메인을 인코딩하는 핵산 분자, 또는 제31항의 다중특이적 항체 분자를 인코딩하는 핵산 분자를 포함하는 벡터.

청구항 34

제33항에 있어서,

벡터가 DNA, RNA, 플라스미드, 렌티바이러스 벡터, 아데노바이러스 벡터 및 레트로바이러스 벡터로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 벡터.

청구항 35

제1항 내지 제9항, 제21항 내지 제29항 또는 제32항 중 어느 한 항의 핵산 분자; 제10항 또는 제30항의 폴리펩티드 분자; 제11항 내지 제18항 중 어느 한 항의 CAR 분자; 제19항 또는 제20항의 CD20 결합 도메인; 제31항의 다중특이적 항체 분자; 또는 제1항 내지 제9항, 제21항 내지 제29항 또는 제32항 중 어느 한 항의 핵산 분자, 제10항 또는 제30항의 폴리펩티드 분자를 인코딩하는 핵산 분자, 제11항 내지 제18항 중 어느 한 항의 CAR 분자를 인코딩하는 핵산 분자, 제19항 또는 제20항의 CD20 결합 도메인을 인코딩하는 핵산 분자 또는 제31항의 다중특이적 항체 분자를 인코딩하는 핵산 분자를 포함하는 벡터를 포함하는 면역 이펙터 세포의 집단.

청구항 36

T 세포 또는 NK 세포를 제1항 내지 제9항, 제21항 내지 제29항 또는 제32항 중 어느 한 항의 핵산 분자; 또는 제1항 내지 제9항, 제21항 내지 제29항 또는 제32항 중 어느 한 항의 핵산 분자, 제10항 또는 제30항의 폴리펩티드 분자를 인코딩하는 핵산 분자, 제11항 내지 제18항 중 어느 한 항의 CAR 분자를 인코딩하는 핵산 분자, 제19항 또는 제20항의 CD20 결합 도메인을 인코딩하는 핵산 분자 또는 제31항의 다중특이적 항체 분자를 인코딩하는 핵산 분자를 포함하는 벡터로 형질도입하는 단계를 포함하는, 면역 이펙터 세포의 집단의 제조 방법.

청구항 37

시험관내 전사된 RNA 또는 합성 RNA를 세포 내로 도입하는 단계를 포함하는, RNA-조작된 세포의 집단의 생성 방법으로서, 상기 RNA가 제1항 내지 제9항, 제21항 내지 제29항 또는 제32항 중 어느 한 항의 핵산 분자를 포함하는 것인 RNA-조작된 세포의 집단의 생성 방법.

청구항 38

(i) 제1항 내지 제9항, 제21항 내지 제29항 또는 제32항 중 어느 한 항의 핵산 분자; 제10항 또는 제30항의 폴리펩티드 분자; 제11항 내지 제18항 중 어느 한 항의 CAR 분자; 제19항 또는 제20항의 CD20 결합 도메인; 또는 제1항 내지 제9항, 제21항 내지 제29항 또는 제32항 중 어느 한 항의 핵산 분자, 제10항 또는 제30항의 폴리펩티드 분자를 인코딩하는 핵산 분자, 제11항 내지 제18항 중 어느 한 항의 CAR 분자를 인코딩하는 핵산 분자, 제19항 또는 제20항의 CD20 결합 도메인을 인코딩하는 핵산 분자 또는 제31항의 다중특이적 항체 분자를 인코딩하

는 핵산 분자를 포함하는 벡터를 포함하는 제1 세포 집단; 및

(ii) B-세포 항원에 결합하는 CAR을 인코딩하는 핵산 분자를 포함하는 제2 세포 집단을 포함하는 면역 이펙터 세포의 집단.

청구항 39

제38항에 있어서,

B-세포 항원이:

(i) CD19, CD22, CD10, CD34, CD123, FLT-3, ROR-1, CD79b, CD79a 또는 CD179b이거나; 또는

(ii) CD19 또는 CD22인 것인

면역 이펙터 세포의 집단.

청구항 40

제38항에 있어서,

B-세포 항원에 결합하는 CAR이 CD19에 결합하며 하기를 포함하는 것인 면역 이펙터 세포의 집단:

(i) 각각 SEQ ID NO: 773, 774, 775, 776, 777 및 778을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3;

(ii) SEQ ID NO: 765의 아미노산 서열을 포함하는 scFv; 또는

(iii) SEQ ID NO: 764의 아미노산 서열로서, CAR 분자가 SEQ ID NO: 797의 아미노산 서열을 포함하는 신호 펩티드를 포함하거나 또는 포함하지 않음.

청구항 41

제38항에 있어서,

B-세포 항원에 결합하는 CAR이 CD19에 결합하며 하기를 포함하는 것인 면역 이펙터 세포의 집단:

(i) 각각 SEQ ID NO: 785, 786, 787, 788, 789 및 790을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3;

(ii) SEQ ID NO: 1047의 아미노산 서열을 포함하는 scFv; 또는

(iii) SEQ ID NO: 1049의 아미노산 서열로서, CAR 분자가 SEQ ID NO: 797의 아미노산 서열을 포함하는 신호 펩티드를 포함하거나 또는 포함하지 않음.

청구항 42

제38항에 있어서,

B-세포 항원에 결합하는 CAR이 CD22에 결합하며 하기를 포함하는 것인 면역 이펙터 세포의 집단:

(i) 하기를 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3:

(a) 각각 SEQ ID NO: 719, 720, 721, 730, 731 및 732;

(b) 각각 SEQ ID NO: 722, 723, 724, 733, 734 및 735;

(c) 각각 SEQ ID NO: 725, 726, 727, 736, 737 및 738; 또는

(d) 각각 SEQ ID NO: 1036, 1037, 1038, 1039, 1040 및 1041;

(ii) SEQ ID NO: 742, 835, 836 또는 837의 아미노산 서열을 포함하는 scFv; 또는

(iii) SEQ ID NO: 744의 아미노산 서열로서, CAR 분자가 SEQ ID NO: 797의 아미노산 서열을 포함하는 신호 펩티드를 포함하거나 또는 포함하지 않음.

청구항 43

제1항 내지 제9항, 제21항 내지 제29항 또는 제32항 중 어느 한 항의 핵산 분자; 제10항 또는 제30항의 폴리펩티드 분자; 제11항 내지 제18항 중 어느 한 항의 CAR 분자; 제19항 또는 제20항의 CD20 결합 도메인; 제31항의 다중특이적 항체 분자; 또는 제1항 내지 제9항, 제21항 내지 제29항 또는 제32항 중 어느 한 항의 핵산 분자, 제10항 또는 제30항의 폴리펩티드 분자를 인코딩하는 핵산 분자, 제11항 내지 제18항 중 어느 한 항의 CAR 분자를 인코딩하는 핵산 분자, 제19항 또는 제20항의 CD20 결합 도메인을 인코딩하는 핵산 분자 또는 제31항의 다중특이적 항체 분자를 인코딩하는 핵산 분자를 포함하는 벡터를 포함하는 면역 이펙터 세포의 집단을 포함하는, 대상체에서의 항-종양 면역성을 제공하는데 사용하기 위한 조성물.

청구항 44

제1항 내지 제9항, 제21항 내지 제29항 또는 제32항 중 어느 한 항의 핵산 분자; 제10항 또는 제30항의 폴리펩티드 분자; 제11항 내지 제18항 중 어느 한 항의 CAR 분자; 제19항 또는 제20항의 CD20 결합 도메인; 제31항의 다중특이적 항체 분자; 또는 제1항 내지 제9항, 제21항 내지 제29항 또는 제32항 중 어느 한 항의 핵산 분자, 제10항 또는 제30항의 폴리펩티드 분자를 인코딩하는 핵산 분자, 제11항 내지 제18항 중 어느 한 항의 CAR 분자를 인코딩하는 핵산 분자, 제19항 또는 제20항의 CD20 결합 도메인을 인코딩하는 핵산 분자 또는 제31항의 다중특이적 항체 분자를 인코딩하는 핵산 분자를 포함하는 벡터를 포함하는 면역 이펙터 세포의 집단을 포함하는, CD20의 발현과 연관된 암 또는 질환을 갖는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한 조성물.

청구항 45

제1항 내지 제9항, 제21항 내지 제29항 또는 제32항 중 어느 한 항의 핵산 분자; 제10항 또는 제30항의 폴리펩티드 분자; 제11항 내지 제18항 중 어느 한 항의 CAR 분자; 제19항 또는 제20항의 CD20 결합 도메인; 제31항의 다중특이적 항체 분자; 또는 제1항 내지 제9항, 제21항 내지 제29항 또는 제32항 중 어느 한 항의 핵산 분자, 제10항 또는 제30항의 폴리펩티드 분자를 인코딩하는 핵산 분자, 제11항 내지 제18항 중 어느 한 항의 CAR 분자를 인코딩하는 핵산 분자, 제19항 또는 제20항의 CD20 결합 도메인을 인코딩하는 핵산 분자 또는 제31항의 다중특이적 항체 분자를 인코딩하는 핵산 분자를 포함하는 벡터를 포함하는 면역 이펙터 세포의 집단을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는데 사용하기 위한 조성물.

청구항 46

제45항에 있어서,

암이:

(i) 혈액암 또는

(ii) 백혈병 또는 림프종인 것인

조성물.

청구항 47

제44항에 있어서,

(i) 암 또는 질환이 혈액암이거나;

(ii) 암 또는 질환이 백혈병 또는 림프종이거나;

(iii) 암 또는 질환이 급성 골수성 백혈병(AML), B-세포 급성 림프모구성 백혈병(BALL), 소림프구성 림프종(SLL), 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 외투 세포 림프종(MCL), B 세포 전림프구성 백혈병, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물, 버킷 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종, 모발상 세포 백혈병, 소세포-림프종, 대세포-여포성 림프종, 악성 림프증식성 병증, MALT 림프종, 변연부 림프종, 다발성 골수종, 골수이형성증 또는 골수이형성 증후군, 골수증식성 신생물, 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 형질모세포 림프종, 형질세포양 수지상 세포 신생물, 발렌스트롬 마크로글로불린혈증, 전백혈병 또는 그의 조합이거나;

(iv) 암 또는 질환이 림프종이거나; 또는

(v) 암 또는 질환이 B-세포 악성종양인 것인

조성물.

청구항 48

제43항에 있어서, CD19, CD22, CD10, CD34, CD123, FLT-3, ROR-1, CD79b, CD79a 또는 CD179b의 억제제 중 하나 이상으로부터 선택되는 B-세포 억제제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 조성물.

청구항 49

제48항에 있어서,

(i) B-세포 억제제가 소분자 억제제이거나;

(ii) B-세포 억제제가 CD10, CD19, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b 또는 CD79a 중 하나 이상에 결합하는 폴리펩티드, 가용성 리간드, 항체 또는 그의 항원-결합 단편이거나;

(iii) B-세포 억제제가 억제성 핵산으로서, 억제성 핵산이 dsRNA, siRNA 또는 shRNA를 포함하거나;

(iv) B-세포 억제제가 B-세포 항원에 결합하는 CAR을 발현하는 제2 면역 이펙터 세포 집단으로서, B-세포 항원이 CD19, CD22, CD10, CD34, CD123, FLT-3, ROR-1, CD79b, CD79a 또는 CD179b이거나;

(v) B-세포 억제제가 면역 이펙터 세포의 집단 이전에 투여되거나;

(vi) B-세포 억제제가 면역 이펙터 세포의 집단과 동시에 투여되거나; 또는

(vii) B-세포 억제제가 면역 이펙터 세포의 집단 이후에 투여되는 것인

조성물.

청구항 50

제44항에 있어서, 세포가

(i) 세포의 효능을 증가시키는 작용제;

(ii) 상기 세포의 투여와 연관된 하나 이상의 부작용을 개선하는 작용제; 또는

(iii) CD20과 연관된 질환을 치료하는 작용제

와 조합하여 투여되는 것인 조성물.

청구항 51

제35항에 있어서,

(i) 세포내 신호전달 도메인으로부터의 양성 신호를 포함하는 제2 폴리펩티드와 회합된 억제성 분자의 적어도 일부를 포함하는 제1 폴리펩티드를 포함하는 억제성 분자; 또는

(ii) PD1의 적어도 일부를 포함하는 제1 폴리펩티드 및 공동자극 도메인 및 일차 신호전달 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하는 억제성 분자

를 추가로 발현하는 면역 이펙터 세포의 집단.

청구항 52

CD19 억제제에 대한 비-반응자, 부분 반응자 또는 재발자인 대상체를 치료하는데 사용하기 위한, CD20의 억제제를 포함하는 조성물로서, 상기 CD20의 억제제가 제1항 내지 제9항, 제21항 내지 제29항 또는 제32항 중 어느 한 항의 핵산 분자에 의해 인코딩되는 것인 조성물.

청구항 53

제52항에 있어서, CD19 억제제가 CD19 CAR 요법인 조성물.

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

청구항 149

삭제

청구항 150

삭제

청구항 151

삭제

청구항 152

삭제

청구항 153

삭제

청구항 154

삭제

청구항 155

삭제

청구항 156

삭제

청구항 157

삭제

청구항 158

삭제

청구항 159

삭제

청구항 160

삭제

청구항 161

삭제

청구항 162

삭제

청구항 163

삭제

청구항 164

삭제

청구항 165

삭제

청구항 166

삭제

청구항 167

삭제

청구항 168

삭제

청구항 169

삭제

청구항 170

삭제

청구항 171

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2016년 10월 7일자 출원된 미국 가출원 제62/405,520호에 대한 우선권을 주장하며, 그의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 일반적으로 분화 클러스터 20 단백질(CD20) 또는 분화 클러스터 22 단백질(CD22)의 발현과 연관된 질환을 치료하기 위한 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하도록 조작된 T 세포 또는 자연 살해(NK) 세포의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] B 세포 악성종양이 있는 많은 환자는 표준 요법으로 치유할 수 없다. 또한, 전통적인 치료 옵션은 종종 심각한 부작용을 갖는다. 암 면역요법에서 시도가 이루어져 왔지만, 여러 장애물이 임상 유효성을 달성하는 목표를 매우 어렵게 만든다. 소위 종양 항원 수백개가 확인된 바 있지만, 이들은 일반적으로 자가로부터 유래되고, 이에 따라 면역원성은 불량하다. 또한, 종양은 그들 자체를 면역 공격의 개시 및 확산에 저항하게 만드는 몇몇의 메커니즘을 사용한다.

[0006] T 세포를 암 세포, 예컨대 B 세포 악성종양 상의 적합한 세포-표면 분자로 재유도하는 것에 의존하는 키메라 항원 수용체(CAR) 변형된 자가 T 세포(CART) 요법을 사용한 최근의 개발은 B 세포 악성종양 및 다른 암을 치료하기 위해 면역계의 힘을 이용하는데 있어서 유망한 결과를 보여준다(예를 들어 문헌[Sadelain et al., Cancer Discovery 3:388-398 (2013)] 참조). 첫과 유래 CART19(즉, "CTL019")의 임상 결과는 CLL을 앓고 있는 환자에서 뿐만 아니라, 소아 ALL에서 완전한 관해를 확립하는데 있어서 유망한 것으로 밝혀졌다(예를 들어 문헌[Kalos et al., Sci Transl Med 3:95ra73 (2011)], 문헌[Porter et al., NEJM 365:725-733 (2011)], 문헌[Grupp et al., NEJM 368:1509-1518 (2013)] 참조). 성공적인 치료적 T 세포 요법은, 유전자 변형된 T 세포 상의 키메라 항원 수용체가 표적화된 세포를 인식하고 파괴하는 능력 외에, 백혈병 재발을 점검하기 위해 시간의 경과에 따라 증식하고 지속되는 능력을 갖는 것이 필요하다. 무반응, 억제 또는 소진으로부터 초래되는 T 세포의 가변적인 품질은 CAR-형질전환된 T 세포의 성능에 영향을 가질 것이고, 이 때 이에 대한 숙련자의 제어는 제한된다. CAR 형질전환된 환자 T 세포는 효과적이기 위해서는, 동종 항원에 반응하여 증식하는 능력을 지속하고 유지하는 것이 필요하다. ALL 환자 T 세포는 첫과 scFv를 포함하는 CART19를 사용하여 이를 수행할 수 있는 것으로 밝혀

진 바 있다(예를 들어 문헌[Grupp et al., NEJM 368:1509-1518 (2013)] 참조).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 따라서, 추가의 CAR 요법이 필요하다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명은 적어도 부분적으로 CD20 및 CD22에 대해 유도된 신규한 항원 결합 도메인 및 키메라 항원 수용체(CAR) 분자, 및 예를 들어 단일요법으로서 또는 조합 요법에서의 이용 방법을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 조성물 및 방법은 B-세포 억제제, 예를 들어 CD19 또는 CD22의 억제제, 또는 그의 조합과 조합된, CD20에 결합하는 CAR 분자의 조합을 포함할 수 있다. 조성물을 인코딩하는 핵산, 숙주 세포, 벡터, 및 제조 및 이용 방법도 또한 개시된다.

[0009] CD20 결합 도메인 및 CD20 CAR을 인코딩하는 핵산

[0010] 제1 양태에서, 본 발명은 키메라 항원 수용체(CAR)를 인코딩하는 단리된 핵산 분자를 특징으로 하며, CAR은 CD20 결합 도메인(예를 들어 쥐과, 인간 또는 인간화 CD20 결합 도메인), 막횡단 도메인 및 세포내 신호전달 도메인(예를 들어 공동자극 도메인 및/또는 일차 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인)을 포함하는 항체 또는 항체 단편을 포함한다. 일 실시형태에서, CAR은 본원에 기재된 CD20 결합 도메인(예를 들어 본원에 기재된 쥐과, 인간 또는 인간화 CD20 결합 도메인), 본원에 기재된 막횡단 도메인 및 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인(예를 들어 공동자극 도메인 및/또는 일차 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인)을 포함하는 항체 또는 항체 단편을 포함한다.

[0011] 일 실시형태에서, 인코딩된 CD20 결합 도메인은 본원에 기재된 CD20 결합 도메인의 1개 이상(예를 들어 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 모두)의 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), 경쇄 상보성 결정 영역 2(LCDR2) 및 경쇄 상보성 결정 영역 3(LCDR3) 및/또는 본원에 기재된 CD20 결합 도메인의 1개 이상(예를 들어 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 모두)의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), 중쇄 상보성 결정 영역 2(HCDR2) 및 중쇄 상보성 결정 영역 3(HCDR3), 예를 들어 1개 이상(예를 들어 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 모두)의 LCDR 및 1개 이상(예를 들어 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 모두)의 HCDR을 포함하는 CD20 결합 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 인코딩된 CD20 결합 도메인은 본원, 예를 들어 표 1에 기재된 및 표 2에 요약된 중쇄 CDR(예를 들어 HCDR1, HCDR2 및/또는 HCDR3)을 포함한다. 일 실시형태에서, 인코딩된 CD20 결합 도메인은 본원, 예를 들어 표 1에 기재된 및 표 3에 요약된 경쇄 CDR(예를 들어 LCDR1, LCDR2 및/또는 LCDR3)을 포함한다.

[0012] 일부 실시형태에서, 인코딩된 CD20 결합 도메인은 하기의 아미노산 서열 중 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개를 포함한다:

[0013] HCDR1은 (N/S)YN(L/M)H의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고/거나;

[0014] HCDR2는 AIYPGN(Y/G)DTSYN(Q/P)KFKG의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고/거나;

[0015] HCDR3은 (V/S)(D/Y)F(G/Y)(H/G)S(R/S)(Y/S)WYFDV의 아미노산 컨센서스 서열을 포함하거나 이로 이루어지고/거나;

[0016] LCDR1은 RA(T/S)SSVSSM(N/H)의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고/거나;

[0017] LCDR2는 ATSNLAS의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고/거나;

[0018] LCDR3은 QQW(T/I)FNPPT의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.

[0019] 일 실시형태에서, 인코딩된 CD20 결합 도메인(예를 들어 쥐과, 인간 또는 인간화 CD20 결합 도메인)은 본원에 기재된(예를 들어 표 1에 기재된 및 표 5에 요약된) 경쇄 가변 영역 및/또는 본원에 기재된(예를 들어 표 1에 기재된 및 표 4에 요약된) 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일 실시형태에서, 인코딩된 CD20 결합 도메인은 표 1에 기재된 바와 같은 경쇄 및 중쇄를 포함하는 scFv이다. 일 실시형태에서, 인코딩된 CD20 결합 도메인(예를 들어 scFv)은 표 1의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다. 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인(예를 들어 scFv)은 하기를 포함한다: 표 5에 제공되는 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형(예를 들어 치환)을 갖지만 30, 20 또는 10개 이하의 변형(예를 들어 치환)을 갖는 아미노산 서열 또는 표 5의 아

미노산 서열과 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 및/또는 표 4에 제공되는 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형(예를 들어 치환)을 갖지만 30, 20 또는 10개 이하의 변형(예를 들어 치환)을 갖는 아미노산 서열 또는 표 4의 아미노산 서열과 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역.

[0020] 일 실시형태에서, 인코딩된 CD20 결합 도메인은 (Gly4-Ser)_n 링커를 포함하며, 여기서, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6, 바람직하게는 3 또는 4이다(SEQ ID NO: 23). scFv의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역은 예를 들어 하기의 배향 중 임의의 배향으로 존재할 수 있다: 경쇄 가변 영역-링커-중쇄 가변 영역 또는 중쇄 가변 영역-링커-경쇄 가변 영역.

[0021] 일 실시형태에서, 인코딩된 CD20 결합 도메인은 SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 375, SEQ ID NO: 402 및 SEQ ID NO: 429로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열 또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0022] 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인을 인코딩하는 핵산 서열은 SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 241, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 268, SEQ ID NO: 295, SEQ ID NO: 322, SEQ ID NO: 349, SEQ ID NO: 376, SEQ ID NO: 403 및 SEQ ID NO: 429로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열 또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인을 인코딩하는 핵산 서열은 표 1에 기재된 바와 같은 서열을 포함한다.

[0023] 일부 실시형태에서, 단리된 핵산 분자는 SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 242, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 296, SEQ ID NO: 323, SEQ ID NO: 350, SEQ ID NO: 377, SEQ ID NO: 404 및 SEQ ID NO: 431로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열 또는 SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 242, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 296, SEQ ID NO: 323, SEQ ID NO: 350, SEQ ID NO: 377, SEQ ID NO: 404 및 SEQ ID NO: 431의 아미노산의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형을 포함하지만 30, 20, 10 또는 5개 이하의 변형을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 CAR 폴리펩티드를 인코딩하며, 선택적으로 CAR 폴리펩티드는 MALPVTALLPLALLHAARP의 신호 펩티드를 포함하지 않는다.

[0024] 일부 실시형태에서, 단리된 핵산 분자는 SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 242, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 296, SEQ ID NO: 323, SEQ ID NO: 350, SEQ ID NO: 377, SEQ ID NO: 404 및 SEQ ID NO: 431로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 CAR 폴리펩티드를 인코딩하며, 선택적으로 CAR 폴리펩티드는 MALPVTALLPLALLHAARP의 신호 펩티드를 포함하지 않는다.

[0025] 일부 실시형태에서, 단리된 핵산 분자는 SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 243, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 270, SEQ ID NO: 297, SEQ ID NO: 324, SEQ ID NO: 351, SEQ ID NO: 378, SEQ ID NO: 405 및 SEQ ID NO: 432로 이루어진 군으로부터 선택되는 뉴클레오티드 서열 또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하며, 선택적으로 CAR 핵산은 ATGGCCCTCCCTGTACCGCCCTGCTGCTTCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCC의 신호 펩티드 서열을 포함하지 않는다.

[0026] 일부 실시형태에서, 단리된 핵산 분자는 SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 243, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 270, SEQ ID NO: 297, SEQ ID NO: 324, SEQ ID NO: 351, SEQ ID NO: 378, SEQ ID NO: 405 및 SEQ ID NO: 432로 이루어진 군으로부터 선택되는 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 선택적으로 CAR 핵산은 ATGGCCCTCCCTGTACCGCCCTGCTGCTTCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCC의 신호 펩티드 서열을 포함하지 않는다.

[0027] 일 실시형태에서, 인코딩된 CAR은 단백질, 예를 들어 본원에 기재된, 예를 들어 T-세포 수용체의 알파, 베타 또는 제타 체, CD28, CD3 엽실론, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD123, CD134, CD137 및 CD154로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질의 막형단 도메인을 포함하는 막형단 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 인코딩된 막형단 도메인은 SEQ ID NO: 801의 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 인코딩된 막형단 도메인은 SEQ ID NO: 801의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형을 포함하지만

20, 10 또는 5개 이하의 변형을 포함하는 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 801의 아미노산 서열과 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 막횡단 도메인을 인코딩하는 핵산 서열은 SEQ ID NO: 802의 서열 또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0028] 일 실시형태에서, 인코딩된 CD20 결합 도메인은 힌지 영역, 예를 들어 본원에 기재된 힌지 영역에 의해 막횡단 도메인에 연결된다. 일 실시형태에서, 인코딩된 힌지 영역은 SEQ ID NO: 799 또는 SEQ ID NO: 814, 또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 힌지 영역을 인코딩하는 핵산 서열은 SEQ ID NO: 800 또는 SEQ ID NO: 815의 서열 또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0029] 일 실시형태에서, 단리된 핵산 분자는 공동자극 도메인, 예를 들어 본원에 기재된 공동자극 도메인을 인코딩하는 서열을 추가로 포함한다.

[0030] 실시형태들에서, 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 도메인을 포함한다. 실시형태들에서, 세포내 신호전달 도메인은 일차 신호전달 도메인을 포함한다. 실시형태들에서, 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 도메인 및 일차 신호전달 도메인을 포함한다.

[0031] 일 실시형태에서, 공동자극 도메인은 예를 들어 본원에 기재된, 예를 들어 OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), ICOS(CD278) 및 4-1BB(CD137)로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질로부터 수득되는 기능적 신호전달 도메인이다. 일 실시형태에서, 공동자극 도메인은 4-1BB, CD27 또는 CD28로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시형태에서, 공동자극 도메인은 SEQ ID NO: 803, SEQ ID NO: 818 또는 SEQ ID NO: 809로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 공동자극 도메인은 SEQ ID NO: 803의 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 공동자극 도메인은 SEQ ID NO: 803의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형을 갖지만, 20, 10 또는 5개 이하의 변형을 갖는 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 803의 아미노산 서열과 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 공동자극 도메인을 인코딩하는 핵산 서열은 SEQ ID NO: 804의 서열 또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0032] 실시형태들에서, 일차 신호전달 도메인은 CD3 제타의 기능적 신호전달 도메인을 포함한다. 실시형태들에서, CD3 제타의 기능적 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 805 또는 SEQ ID NO: 807을 포함한다.

[0033] 일 실시형태에서, 인코딩된 세포내 신호전달 도메인은 4-1BB의 기능적 신호전달 도메인 및/또는 CD3 제타의 기능적 신호전달 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 인코딩된 세포내 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 803의 서열 및/또는 SEQ ID NO: 805 또는 SEQ ID NO: 807의 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 803의 아미노산 서열 및/또는 SEQ ID NO: 805 또는 SEQ ID NO: 807의 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형을 갖지만, 20, 10 또는 5개 이하의 변형을 갖는 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 803의 아미노산 서열 및/또는 SEQ ID NO: 805 또는 SEQ ID NO: 807의 서열과 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 인코딩된 세포내 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 803의 서열 및 SEQ ID NO: 805 또는 SEQ ID NO: 807의 서열을 포함하며, 세포내 신호전달 도메인을 구성하는 서열은 동일한 프레임에서 그리고 단일의 폴리펩티드 채로서 발현된다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인을 인코딩하는 핵산 서열은 SEQ ID NO: 804의 서열 또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열 및/또는 SEQ ID NO: 806 또는 SEQ ID NO: 808의 서열 또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0034] 또 다른 양태에서, 본 발명은 리더 서열, 예를 들어 본원에 기재된, 예를 들어 SEQ ID NO: 797의 리더 서열, 본원에 기재된 CD20 결합 도메인, 예를 들어 본원에 기재된 LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 CD20 결합 도메인, 예를 들어 표 1에 기재된 것과, 인간 또는 인간화 CD20 결합 도메인 또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열, 본원에 기재된, 예를 들어 SEQ ID NO: 799의 힌지 영역, 본원에 기재된, 예를 들어 SEQ ID NO: 801의 서열을 갖는 막횡단 도메인, 및 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 CAR 작제물을 인코딩하는 단리된 핵산 분자에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 인코딩된 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 도메인, 예를 들어 본원에 기재된 공동자극 도메인, 예를 들어 SEQ ID NO: 803의 서열을 갖는 4-1BB 공동자극 도메인 및/또는 일차 신호전달 도메인, 예를 들어 본원에 기재된 일차 신호전달 도메인, 예를 들어 SEQ ID NO: 805 또는 SEQ ID NO: 806의 서열을 갖는 CD3 제타 자극 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, CAR 작제물을 인코딩하는 단리된 핵산 분자는 SEQ ID NO: 798의 핵산 서열 또는 그와 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열에 의해 인코딩되는 리더 서열을 포함한다.

[0035] 일부 실시형태에서, 단리된 핵산 분자는 표 1에 기재된 CAR 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 포함한다(예를 들어 이로 이루어진다).

- [0036] 일 실시형태에서, 단리된 핵산 분자는 SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 242, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 296, SEQ ID NO: 323, SEQ ID NO: 350, SEQ ID NO: 377, SEQ ID NO: 404 및 SEQ ID NO: 431의 CAR 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 242, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 296, SEQ ID NO: 323, SEQ ID NO: 350, SEQ ID NO: 377, SEQ ID NO: 404 및 SEQ ID NO: 431의 아미노산 서열과 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 포함한다(예를 들어 이로 이루어진다).
- [0037] 일부 실시형태에서, 단리된 핵산 분자는 표 1에 기재된 핵산 서열을 포함한다(예를 들어 이로 이루어진다).
- [0038] 일 실시형태에서, 단리된 핵산 분자는 SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 243, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 270, SEQ ID NO: 297, SEQ ID NO: 324, SEQ ID NO: 351, SEQ ID NO: 378, SEQ ID NO: 405 및 SEQ ID NO: 432의 핵산 서열 또는 SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 243, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 135, , SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 270, SEQ ID NO: 297, SEQ ID NO: 324, SEQ ID NO: 351, SEQ ID NO: 378, SEQ ID NO: 405 및 SEQ ID NO: 432의 핵산 서열과 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다(예를 들어 이로 이루어진다).
- [0039] 일 양태에서, 본 발명은 CD20 결합 도메인을 인코딩하는 단리된 핵산 분자에 관한 것이며, CD20 결합 도메인은 본원에 기재된 CD20 결합 도메인의 1개 이상(예를 들어 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 모두)의 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), 경쇄 상보성 결정 영역 2(LCDR2) 및 경쇄 상보성 결정 영역 3(LCDR3), 및 본원에 기재된 CD20 결합 도메인의 1개 이상(예를 들어 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 모두)의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), 중쇄 상보성 결정 영역 2(HCDR2) 및 중쇄 상보성 결정 영역 3(HCDR3), 예를 들어 1개 이상(예를 들어 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 모두)의 LCDR 및 1개 이상(예를 들어 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 모두)의 HCDR을 포함하는 것과, 인간 또는 인간화 CD20 결합 도메인을 포함한다.
- [0040] 일부 실시형태에서, 중쇄 CDR(예를 들어 HCDR1, HCDR2 및/또는 HCDR3)은 표 2에 기재된 또는 표 1에 기재된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 경쇄 CDR(예를 들어 LCDR1, LCDR2 및/또는 LCDR3)은 표 3에 기재된 또는 표 1에 기재된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0041] 일부 실시형태에서, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3의 아미노산 서열은 각각 하기의 a) 내지 p)로부터 선택된다:
- [0042] (a) SEQ ID NO: 136, 137 및 138;
- [0043] (b) SEQ ID NO: 217, 218 및 219;
- [0044] (c) SEQ ID NO: 55, 56 및 57;
- [0045] (d) SEQ ID NO: 82, 83 및 84;
- [0046] (e) SEQ ID NO: 109, 110 및 111;
- [0047] (f) SEQ ID NO: 1, 2 및 3;
- [0048] (g) SEQ ID NO: 163, 164 및 165;
- [0049] (h) SEQ ID NO: 190, 191 및 192;
- [0050] (i) SEQ ID NO: 28, 29 및 30;
- [0051] (j) SEQ ID NO: 244, 245 및 246;
- [0052] (k) SEQ ID NO: 271, 272 및 273;
- [0053] (l) SEQ ID NO: 298, 299 및 300;
- [0054] (m) SEQ ID NO: 325, 326 및 327;
- [0055] (n) SEQ ID NO: 352, 353 및 354;
- [0056] (o) SEQ ID NO: 379, 380 및 381; 및
- [0057] (p) SEQ ID NO: 406, 407 및 408.

- [0058] 일부 실시형태에서, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3의 아미노산 서열은 각각 하기의 a) 내지 p)로부터 선택된다:
- [0059] (a) SEQ ID NO: 147, 148 및 149;
- [0060] (b) SEQ ID NO: 228, 229 및 230;
- [0061] (c) SEQ ID NO: 66, 67 및 68;
- [0062] (d) SEQ ID NO: 93, 94 및 95;
- [0063] (e) SEQ ID NO: 120, 121 및 122;
- [0064] (f) SEQ ID NO: 12, 13 및 14;
- [0065] (g) SEQ ID NO: 174, 175 및 176;
- [0066] (h) SEQ ID NO: 201, 202 및 203;
- [0067] (i) SEQ ID NO: 39, 40 및 41;
- [0068] (j) SEQ ID NO: 255, 256 및 257;
- [0069] (k) SEQ ID NO: 282, 283 및 284;
- [0070] (l) SEQ ID NO: 309, 310 및 311;
- [0071] (m) SEQ ID NO: 336, 337 및 338;
- [0072] (n) SEQ ID NO: 363, 364 및 365;
- [0073] (o) SEQ ID NO: 390, 391 및 392; 및
- [0074] (p) SEQ ID NO: 417, 418 및 419.
- [0075] 일부 실시형태에서, LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3의 아미노산 서열은 각각 하기의 a) 내지 p)로부터 선택된다:
- [0076] (a) SEQ ID NO: 147, 148, 149, 136, 137 및 138;
- [0077] (b) SEQ ID NO: 228, 229, 230, 217, 218 및 219;
- [0078] (c) SEQ ID NO: 66, 67, 68, 55, 56 및 57;
- [0079] (d) SEQ ID NO: 93, 94, 95, 82, 83 및 84;
- [0080] (e) SEQ ID NO: 120, 121, 122, 109, 110 및 111;
- [0081] (f) SEQ ID NO: 12, 13, 14, 1, 2 및 3;
- [0082] (g) SEQ ID NO: 174, 175, 176, 163, 164 및 165;
- [0083] (h) SEQ ID NO: 201, 202, 203, 190, 191 및 192;
- [0084] (i) SEQ ID NO: 39, 40, 41, 28, 29 및 30;
- [0085] (j) SEQ ID NO: 255, 256, 257, 244, 245 및 246;
- [0086] (k) SEQ ID NO: 282, 283, 284, 271, 272 및 273;
- [0087] (l) SEQ ID NO: 309, 310, 311, 298, 299 및 300;
- [0088] (m) SEQ ID NO: 336, 337, 338, 325, 326 및 327;
- [0089] (n) SEQ ID NO: 363, 364, 365, 352, 353 및 354;
- [0090] (o) SEQ ID NO: 390, 391, 392, 379, 380 및 381; 및
- [0091] (p) SEQ ID NO: 417, 418, 419, 406, 407 및 408.
- [0092] 일부 실시형태에서, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3의 아미노산 서열은 각각 하기의 a) 내지 p)로부터 선택된다:

- [0093] a) SEQ ID NO: 139, 140 및 141;
- [0094] b) SEQ ID NO: 220, 221 및 222;
- [0095] c) SEQ ID NO: 4, 5 및 6;
- [0096] d) SEQ ID NO: 31, 32 및 33;
- [0097] e) SEQ ID NO: 58, 59 및 60;
- [0098] f) SEQ ID NO: 85, 86 및 87;
- [0099] g) SEQ ID NO: 112, 113 및 114;
- [0100] h) SEQ ID NO: 166, 167 및 168;
- [0101] i) SEQ ID NO: 193, 194 및 195;
- [0102] j) SEQ ID NO: 247, 248 및 249;
- [0103] k) SEQ ID NO: 274, 275 및 276;
- [0104] l) SEQ ID NO: 301, 302 및 303;
- [0105] m) SEQ ID NO: 328, 329 및 330;
- [0106] n) SEQ ID NO: 355, 356 및 357;
- [0107] o) SEQ ID NO: 382, 383 및 384; 및
- [0108] p) SEQ ID NO: 409, 410 및 411.
- [0109] 일부 실시형태에서, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3의 인코딩된 아미노산 서열은 각각 하기의 a) 내지 p)로부터 선택된다:
- [0110] a) SEQ ID NO: 150, 151 및 152;
- [0111] b) SEQ ID NO: 231, 232 및 233;
- [0112] c) SEQ ID NO: 15, 16 및 17;
- [0113] d) SEQ ID NO: 42, 43 및 44;
- [0114] e) SEQ ID NO: 69, 70 및 71;
- [0115] f) SEQ ID NO: 96, 97 및 98;
- [0116] g) SEQ ID NO: 123, 124 및 125;
- [0117] h) SEQ ID NO: 177; 178 및 179;
- [0118] i) SEQ ID NO: 204, 205 및 206;
- [0119] j) SEQ ID NO: 258, 259 및 260;
- [0120] k) SEQ ID NO: 285, 286 및 287;
- [0121] l) SEQ ID NO: 312, 313 및 314;
- [0122] m) SEQ ID NO: 339, 340 및 341;
- [0123] n) SEQ ID NO: 366, 367 및 368;
- [0124] o) SEQ ID NO: 393, 394 및 395; 및
- [0125] p) SEQ ID NO: 420, 421 및 422.
- [0126] 일부 실시형태에서, LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3의 아미노산 서열은 각각 하기의 a) 내지 p)로부터 선택된다:

- [0127] a) SEQ ID NO: 150, 151, 152, 139, 140 및 141;
- [0128] b) SEQ ID NO: : 231, 232, 233, 220, 221 및 222;
- [0129] c) SEQ ID NO: 15, 16, 17, 4, 5 및 6;
- [0130] d) SEQ ID NO: 42, 43, 44, 31, 32 및 33;
- [0131] e) SEQ ID NO: 69, 70, 71, 58, 59 및 60;
- [0132] f) SEQ ID NO: 96, 97, 98, 85, 86 및 87;
- [0133] g) SEQ ID NO: 123, 124, 125, 112, 113 및 114;
- [0134] h) SEQ ID NO: 177; 178, 179, 166, 167 및 168;
- [0135] i) SEQ ID NO: 204, 205, 206, 193, 194 및 195;
- [0136] j) SEQ ID NO: 258, 259, 260, 247, 248 및 249;
- [0137] k) SEQ ID NO: 285, 286, 287, 274, 275 및 276;
- [0138] l) SEQ ID NO: 312, 313, 314, 301, 302 및 303;
- [0139] m) SEQ ID NO: 339, 340, 341, 328, 329 및 330;
- [0140] n) SEQ ID NO: 366, 367, 368, 355, 356 및 357;
- [0141] o) SEQ ID NO: 393, 394, 395, 382, 383 및 384; 및
- [0142] p) SEQ ID NO: 420, 421, 422, 409, 410 및 411.
- [0143] 일부 실시형태에서, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3의 아미노산 서열은 각각 하기의 a) 내지 p)로부터 선택된다:
- [0144] a) SEQ ID NO: 142, 143 및 144;
- [0145] b) SEQ ID NO: 223, 224 및 225;
- [0146] c) SEQ ID NO: 7, 8 및 9;
- [0147] d) SEQ ID NO: 34, 35 및 36;
- [0148] e) SEQ ID NO: 61, 62 및 63;
- [0149] f) SEQ ID NO: 88, 89 및 90;
- [0150] g) SEQ ID NO: 115, 116 및 117;
- [0151] h) SEQ ID NO: 169, 170 및 171;
- [0152] i) SEQ ID NO: 196, 197 및 198;
- [0153] j) SEQ ID NO: 250, 251 및 252;
- [0154] k) SEQ ID NO: 277, 278 및 279;
- [0155] l) SEQ ID NO: 304, 305 및 306;
- [0156] m) SEQ ID NO: 331, 332 및 333;
- [0157] n) SEQ ID NO: 358, 359 및 360;
- [0158] o) SEQ ID NO: 385, 386 및 387; 및
- [0159] p) SEQ ID NO: 412, 413 및 414.
- [0160] 일부 실시형태에서, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3의 아미노산 서열은 각각 하기의 a) 내지 p)로부터 선택된다:
- [0161] a) SEQ ID NO: 153, 154 및 155;
- [0162] b) SEQ ID NO: 234, 235 및 236;

- [0163] c) SEQ ID NO: 18, 19 및 20;
- [0164] d) SEQ ID NO: 45, 46 및 47;
- [0165] e) SEQ ID NO: 72, 73 및 74;
- [0166] f) SEQ ID NO: 99, 100 및 101;
- [0167] g) SEQ ID NO: 126, 127 및 128;
- [0168] h) SEQ ID NO: 180, 181 및 182;
- [0169] i) SEQ ID NO: 207, 208 및 209;
- [0170] j) SEQ ID NO: 261, 262 및 263;
- [0171] k) SEQ ID NO: 288, 289 및 290;
- [0172] l) SEQ ID NO: 315, 316 및 317;
- [0173] m) SEQ ID NO: 342, 343 및 344;
- [0174] n) SEQ ID NO: 369, 370 및 371;
- [0175] o) SEQ ID NO: 396, 397 및 398; 및
- [0176] p) SEQ ID NO: 423, 424 및 425.
- [0177] 일부 실시형태에서, LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3의 아미노산 서열은 각각 하기의 a) 내지 p)로부터 선택된다:
- [0178] a) SEQ ID NO: 153, 154, 155, 142, 143 및 144;
- [0179] b) SEQ ID NO: 234, 235, 236, 223, 224 및 225;
- [0180] c) SEQ ID NO: 18, 19, 20, 7, 8 및 9;
- [0181] d) SEQ ID NO: 45, 46, 47, 34, 35 및 36;
- [0182] e) SEQ ID NO: 72, 73, 74, 61, 62 및 63;
- [0183] f) SEQ ID NO: 99, 100, 101, 88, 89 및 90;
- [0184] g) SEQ ID NO: 126, 127, 128, 115, 116 및 117;
- [0185] h) SEQ ID NO: 180, 181, 182, 169, 170 및 171;
- [0186] i) SEQ ID NO: 207, 208, 209, 196, 197 및 198;
- [0187] j) SEQ ID NO: 261, 262, 263, 250, 251 및 252;
- [0188] k) SEQ ID NO: 288, 289, 290, 277, 278 및 279;
- [0189] l) SEQ ID NO: 315, 316, 317, 304, 305 및 306;
- [0190] m) SEQ ID NO: 342, 343, 344, 331, 332 및 333;
- [0191] n) SEQ ID NO: 369, 370, 371, 358, 359 및 360;
- [0192] o) SEQ ID NO: 396, 397, 398, 385, 386 및 387; 및
- [0193] p) SEQ ID NO: 423, 424, 425, 412, 413 및 414.
- [0194] 일 실시형태에서, 인코딩된 CD20 결합 도메인(예를 들어 scFv)은 표 1에 기재된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0195] 일 실시형태에서, 인코딩된 CD20 결합 도메인은 본원(예를 들어 표 5)에 기재된 경쇄 가변 영역 및/또는 본원(예를 들어 표 4)에 기재된 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일 실시형태에서, 인코딩된 CD20 결합 도메인은 표 1로부터 선택되는 아미노산 서열의 경쇄 및 중쇄를 포함하는 scFv이다.
- [0196] 일 실시형태에서, 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 각각 하기의 a) 내지 p)로부터 선택된

다:

- [0197] (a) SEQ ID NO: 156 및 145;
- [0198] (b) SEQ ID NO: 237 및 226;
- [0199] (c) SEQ ID NO: 21 및 10
- [0200] (d) SEQ ID NO: 75 및 64;
- [0201] (e) SEQ ID NO: 102 및 91;
- [0202] (f) SEQ ID NO: 129 및 118;
- [0203] (g) SEQ ID NO: 183 및 172;
- [0204] (h) SEQ ID NO: 210 및 199;
- [0205] (i) SEQ ID NO: 48 및 37;
- [0206] (j) SEQ ID NO: 264 및 253;
- [0207] (k) SEQ ID NO: 291 및 280;
- [0208] (l) SEQ ID NO: 318 및 307;
- [0209] (m) SEQ ID NO: 345 및 334;
- [0210] (n) SEQ ID NO: 372 및 361;
- [0211] (o) SEQ ID NO: 399 및 388; 및
- [0212] (p) SEQ ID NO: 426 및 415.

[0213] 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인(예를 들어 scFv)은 하기를 포함한다: 표 5에 제공되는 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형(예를 들어 치환)을 갖지만 30, 20 또는 10개 이하의 변형(예를 들어 치환)을 갖는 아미노산 서열 또는 표 5의 아미노산 서열과 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 및/또는 표 4에 제공되는 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형(예를 들어 치환)을 갖지만 30, 20 또는 10개 이하의 변형(예를 들어 치환)을 갖는 아미노산 서열 또는 표 4의 아미노산 서열과 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역.

[0214] 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인은 표 2, 표 3, 표 4 또는 표 5에 나타난 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열 또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0215] 일 실시형태에서, 인코딩된 CD20 결합 도메인은 scFv이며, 본원, 예를 들어 표 1에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역은 링커, 예를 들어 본원에 기재된 링커를 통해 본원, 예를 들어 표 1에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역에 부착된다. 일 실시형태에서, 인코딩된 CD20 결합 도메인은 (Gly₄-Ser)_n 링커를 포함하며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6, 바람직하게는 4이다(SEQ ID NO: 23). scFv의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역은 예를 들어 하기의 배향 중 임의의 배향으로 존재할 수 있다: 경쇄 가변 영역-링커-중쇄 가변 영역 또는 중쇄 가변 영역-링커-경쇄 가변 영역.

[0216] *CD20 결합 도메인 및 CD20 CAR을 포함하는 폴리펩티드*

[0217] 또 다른 양태에서, 본 발명은 핵산 분자에 의해 인코딩되는 단리된 폴리펩티드 분자에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 단리된 폴리펩티드 분자는 SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 375, SEQ ID NO: 402 및 SEQ ID NO: 429로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열 또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0218] 또 다른 양태에서, 본 발명은 CD20 결합 도메인(예를 들어 CD20에 특이적으로 결합하는 췌과, 인간 또는 인간화 항체 또는 항체 단편), 막형단 도메인 및 세포내 신호전달 도메인(예를 들어 공동자극 도메인 및/또는 일차 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인)을 포함하는 단리된 키메라 항원 수용체(CAR) 분자에 관한 것이다. 일 실시형태에서, CAR은 본원에 기재된 CD20 결합 도메인(예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 CD20에

특이적으로 결합하는 컷과, 인간 또는 인간화 항체 또는 항체 단편), 본원에 기재된 막횡단 도메인 및 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인(예를 들어 본원에 기재된 공동자극 도메인 및/또는 일차 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인)을 포함하는 항체 또는 항체 단편을 포함한다.

[0219] 실시형태들에서, CD20 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 단리된 CAR 분자가 본원에 제공되며, CD20 결합 도메인은 표 1에 열거된 임의의 CD20 결합 도메인의 하나 이상의 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), 경쇄 상보성 결정 영역 2(LCDR2) 및 경쇄 상보성 결정 영역 3(LCDR3), 및 표 1에 열거된 임의의 CD20 결합 도메인의 하나 이상의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), 중쇄 상보성 결정 영역 2(HCDR2) 및 중쇄 상보성 결정 영역 3(HCDR3)을 포함한다.

[0220] 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인은 본원에 기재된 CD20 결합 도메인의 1개 이상(예를 들어 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 모두)의 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), 경쇄 상보성 결정 영역 2(LCDR2) 및 경쇄 상보성 결정 영역 3(LCDR3), 및 본원에 기재된 CD20 결합 도메인의 1개 이상(예를 들어 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 모두)의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), 중쇄 상보성 결정 영역 2(HCDR2) 및 중쇄 상보성 결정 영역 3(HCDR3), 예를 들어 1개 이상(예를 들어 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 모두)의 LCDR 및 1개 이상(예를 들어 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 모두)의 HCDR을 포함하는 CD20 결합 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 중쇄 CDR(예를 들어 HCDR1, HCDR2 및/또는 HCDR3)은 표 2에 기재되거나 표 1에 기재된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 경쇄 CDR(예를 들어 LCDR1, LCDR2 및/또는 LCDR3)은 표 3에 기재되거나 표 1에 기재된 아미노산 서열을 포함한다.

[0221] 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인은 본원(예를 들어 표 5)에 기재된 경쇄 가변 영역 및/또는 본원(예를 들어 표 4)에 기재된 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인은 표 4 또는 표 5에 열거된 아미노산 서열의 경쇄 및 중쇄를 포함하는 scFv이다. 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인(예를 들어 scFv)은 하기를 포함한다: 표 5에 제공되는 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형(예를 들어 치환)을 갖지만 30, 20 또는 10개 이하의 변형(예를 들어 치환)을 갖는 아미노산 서열 또는 표 5에 제공되는 아미노산 서열과 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 및/또는 표 4에 제공되는 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형(예를 들어 치환)을 갖지만 30, 20 또는 10개 이하의 변형(예를 들어 치환)을 갖는 아미노산 서열 또는 표 4에 제공되는 아미노산 서열과 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역. 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인은 SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 375, SEQ ID NO: 402 및 SEQ ID NO: 429로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열 또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인은 scFv이며, 본원, 예를 들어 표 5에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역은 링커, 예를 들어 본원에 기재된 링커를 통해 본원, 예를 들어 표 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역에 부착된다. 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인은 (Gly₄-Ser)_n 링커를 포함하며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6, 바람직하게는 4이다(SEQ ID NO: 23). scFv의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역은 예를 들어 하기의 배향 중 임의의 배향으로 존재할 수 있다: 경쇄 가변 영역-링커-중쇄 가변 영역 또는 중쇄 가변 영역-링커-경쇄 가변 영역.

[0222] 일 실시형태에서, 단리된 CAR 분자는 단백질, 예를 들어 본원에 기재된, 예를 들어 T-세포 수용체의 알파, 베타 또는 제타 체, CD28, CD3 엽실론, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD123, CD134, CD137 및 CD154로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질의 막횡단 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 막횡단 도메인은 SEQ ID NO: 801의 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 막횡단 도메인은 SEQ ID NO: 801의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형(예를 들어 치환)을 갖지만 20, 10 또는 5개 이하의 변형(예를 들어 치환)을 갖는 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 801의 아미노산 서열과 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0223] 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인은 힌지 영역, 예를 들어 본원에 기재된 힌지 영역에 의해 막횡단 도메인에 연결된다. 일 실시형태에서, 인코딩된 힌지 영역은 SEQ ID NO: 799 또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0224] 일 실시형태에서, 단리된 CAR 분자는 공동자극 도메인, 예를 들어 본원에 기재된 공동자극 도메인을 인코딩하는 서열을 추가로 포함한다.

[0225] 실시형태들에서, 단리된 CAR 분자의 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 도메인을 포함한다. 실시형태들에서,

단리된 CAR 분자의 세포내 신호전달 도메인은 일차 신호전달 도메인을 포함한다. 실시형태들에서, 단리된 CAR 분자의 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 도메인 및 일차 신호전달 도메인을 포함한다.

[0226] 일 실시형태에서, 공동자극 도메인은 OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), ICOS(CD278) 및 4-1BB(CD137)로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질의 기능적 신호전달 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 공동자극 도메인은 SEQ ID NO: 803의 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 공동자극 도메인은 SEQ ID NO: 803의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형(예를 들어 치환)을 갖지만 20, 10 또는 5개 이하의 변형(예를 들어 치환)을 갖는 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 803의 아미노산 서열과 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0227] 실시형태들에서, 일차 신호전달 도메인은 CD3 제타의 기능적 신호전달 도메인을 포함한다. 실시형태들에서, CD3 제타의 기능적 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 805 또는 SEQ ID NO: 807을 포함한다.

[0228] 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 4-1BB의 기능적 신호전달 도메인 및/또는 CD3 제타의 기능적 신호전달 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 803의 서열 및/또는 SEQ ID NO: 805 또는 SEQ ID NO: 807의 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 803의 아미노산 서열 및/또는 SEQ ID NO: 805 또는 SEQ ID NO: 807의 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형(예를 들어 치환)을 갖지만 20, 10 또는 5개 이하의 변형(예를 들어 치환)을 갖는 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 803의 아미노산 서열 및/또는 SEQ ID NO: 805 또는 SEQ ID NO: 807의 서열과 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 803의 서열 및/또는 SEQ ID NO: 805 또는 SEQ ID NO: 807의 서열을 포함하며, 세포내 신호전달 도메인을 구성하는 서열은 동일한 프레임에서 그리고 단일의 폴리펩티드 쇄로서 발현된다.

[0229] 일 실시형태에서, 단리된 CAR 분자는 리더 서열, 예를 들어 본원에 기재된 리더 서열을 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, 리더 서열은 SEQ ID NO: 797의 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 797의 아미노산 서열과 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0230] 또 다른 양태에서, 본 발명은 리더 서열, 예를 들어 본원에 기재된 리더 서열, 예를 들어 SEQ ID NO: 797의 또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 리더 서열, 본원에 기재된 CD20 결합 도메인, 예를 들어 본원에 기재된 LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 CD20 결합 도메인, 예를 들어 표 1에 기재된 CD20 결합 도메인 또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열, 힌지 영역, 예를 들어 본원에 기재된 힌지 영역, 예를 들어 SEQ ID NO: 799의 또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 힌지 영역, 막횡단 도메인, 예를 들어 본원에 기재된 막횡단 도메인, 예를 들어 SEQ ID NO: 801의 서열 또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 갖는 막횡단 도메인, 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인(예를 들어 공동자극 도메인 및/또는 일차 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인)을 포함하는 단리된 CAR 분자에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 도메인, 예를 들어 본원에 기재된 공동자극 도메인, 예를 들어 SEQ ID NO: 803의 서열을 갖거나 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 4-1BB 공동자극 도메인 및/또는 일차 신호전달 도메인, 예를 들어 본원에 기재된 일차 신호전달 도메인, 예를 들어 SEQ ID NO: 805 또는 SEQ ID NO: 807의 서열을 갖거나 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 CD3 제타 자극 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 도메인, 예를 들어 본원에 기재된 공동자극 도메인, 예를 들어 SEQ ID NO: 803의 서열을 갖는 4-1BB 공동자극 도메인 및/또는 일차 신호전달 도메인, 예를 들어 본원에 기재된 일차 신호전달 도메인, 예를 들어 SEQ ID NO: 805 또는 SEQ ID NO: 807의 서열을 갖는 CD3 제타 자극 도메인을 포함한다.

[0231] 일 실시형태에서, 단리된 CAR 분자는 SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 375, SEQ ID NO: 402 및 SEQ ID NO: 429의 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 375, SEQ ID NO: 402 및 SEQ ID NO: 429의 아미노산 서열의 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20 또는 30개의 변형(예를 들어 치환)을 갖지만, 60, 50 또는 40개 이하의 변형(예를 들어 치환)을 갖는 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 375, SEQ ID NO: 402 및 SEQ ID NO: 429의 아미노산 서열과 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다(예를 들어 이로 이루어진다).

- [0232] 일 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 CD20 결합 도메인의 1개 이상(예를 들어 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 모두)의 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), 경쇄 상보성 결정 영역 2(LCDR2) 및 경쇄 상보성 결정 영역 3(LCDR3), 및 본원에 기재된 CD20 결합 도메인의 1개 이상(예를 들어 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 모두)의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), 중쇄 상보성 결정 영역 2(HCDR2) 및 중쇄 상보성 결정 영역 3(HCDR3)을 포함하는 CD20 결합 도메인, 예를 들어 1개 이상, 예를 들어 3개 모두의 LCDR 및 1개 이상, 예를 들어 3개 모두의 HCDR을 포함하는 CD20 결합 도메인에 관한 것이다.
- [0233] 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인은 본원(예를 들어 표 5)에 기재된 경쇄 가변 영역 및/또는 본원(예를 들어 표 4)에 기재된 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인은 표 5로부터의 경쇄 아미노산 서열 및 표 4로부터의 아미노산 서열의 중쇄를 포함하는 scFv이다. 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인(예를 들어 scFv)은 하기를 포함한다: 표 5에 제공되는 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형(예를 들어 치환)을 갖지만, 30, 20 또는 10개 이하의 변형(예를 들어 치환)을 갖는 아미노산 서열 또는 표 5의 아미노산 서열과 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 및/또는 표 4에 제공되는 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형(예를 들어 치환)을 갖지만, 30, 20 또는 10개 이하의 변형(예를 들어 치환)을 갖는 아미노산 서열 또는 표 4의 아미노산 서열과 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역. 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인은 SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 375, SEQ ID NO: 402 및 SEQ ID NO: 429로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열 또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인은 scFv이며, 본원, 예를 들어 표 5에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역은 링커, 예를 들어 본원에 기재된 링커를 통해 본원, 예를 들어 표 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역에 부착된다. 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인은 (Gly₄-Ser)_n 링커를 포함하며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6, 바람직하게는 4이다(SEQ ID NO: 23). scFv의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역은 예를 들어 하기의 배향 중 임의의 배향으로 존재할 수 있다: 경쇄 가변 영역-링커-중쇄 가변 영역 또는 중쇄 가변 영역-링커-경쇄 가변 영역.
- [0234] 또한, 예를 들어 본원에 기재된 CD20 결합 scFv를 포함하며, 예를 들어 본원에 기재된 리더 서열을 추가로 포함하는 CD20 결합 도메인 또는 폴리펩티드가 본원에 제공된다. 예를 들어 리더 서열은 SEQ ID NO: 797을 포함하거나, 이로 이루어진다. 일부 실시형태에서, CD20 결합 도메인은 SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 375, SEQ ID NO: 402 및 SEQ ID NO: 429로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD20 결합 도메인은 표 1에 열거된 가용성 scFv 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인은 표 1에 열거된 가용성 scFv 핵산 서열에 의해 인코딩된다.
- [0235] *CD22 결합 도메인 및 CD22 CAR*
- [0236] 또 다른 양태에서, 본 발명은 예를 들어 SEQ ID NO: 839의 아미노산 서열을 포함하는 CD22-65sKD의 중쇄 가변 도메인(VH)의 아미노산 서열; 및/또는 예를 들어 SEQ ID NO: 840의 아미노산 서열을 포함하는 CD22-65sKD의 경쇄 가변 도메인(VL)의 아미노산 서열을 포함하는 CD22 결합 도메인 또는 CAR 분자에 관한 것이다. 실시형태들에서, VH 및 VL 서열은 예를 들어 링커 없이 바로 연결된다. 실시형태들에서, VH 및 VL 서열은 링커를 통해 연결된다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, CD22-65sKD의 VH 영역과 CD22-65KD의 VL 영역 사이에 링커가 존재하지 않으며, 예를 들어 n은 0이다. 일 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1이다. 일부 실시형태에서, CD22 결합 도메인은 예를 들어 SEQ ID NO: 837의 아미노산 서열을 포함하는 CD22-65sKD scFv의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0237] 또 다른 양태에서, 본 발명은 CD22-65s((Gly₄-Ser)_n 링커로서, n이 1인 링커) 또는 CD22-65ss(링커 부재)의 scFv의 아미노산 서열을 포함하는 CD22 결합 도메인 또는 CAR 분자에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, CD22 결합 도메인은 SEQ ID NO: 835의 scFv를 포함한다. 일부 실시형태에서, CD22 결합 도메인은 SEQ ID NO: 836의 scFv를 포함한다.
- [0238] 또한, 본 발명은 상기 양태 또는 실시형태 중 임의의 것을 포함하는 핵산 분자, 벡터, 세포 및 용도에 관한 것이다.

- [0239] 항원 결합 도메인을 위한 링커
- [0240] 항원 결합 도메인의 가변 도메인(예를 들어 VH 및 VL) 사이에 짧은 링커를 포함하거나, 링커를 포함하지 않는 CAR 분자가 더 긴 형태의 링커와 동일하거나 이보다 더 큰 활성을 보이는 것이 관찰되었다. 예를 들어 일부 실시형태에서, CD22-65s((Gly4-Ser)_n 링커로서 n이 1인 링커를 가짐)는 중앙 모델에서 CD22-65((Gly4-Ser)_n 링커로서, n이 3인 링커를 가짐)에 비하여 유사하거나 더 큰 활성 및/또는 효능을 보이며, 예를 들어 실시예 9 및 12를 참조한다. 따라서, 본원에 기재된 항원 결합 도메인 또는 CAR 분자 중 임의의 것은 예를 들어 약 3 내지 6 개의 아미노산, 4 내지 5개의 아미노산 또는 약 5개의 아미노산의 짧은 링커를 포함하는, 다양한 길이의 항원 결합 도메인의 가변 도메인을 연결하는 링커를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 더 긴 링커, 예를 들어 약 6 내지 35개 아미노산, 예를 들어 8 내지 32개 아미노산, 10 내지 30개 아미노산, 10 내지 20개 아미노산이 사용될 수 있다. 예를 들어 n이 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 (Gly4-Ser)_n 링커가 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 가변 도메인은 링커, 예를 들어 (Gly4-Ser)_n 링커, n=0을 통해 연결되지 않는다. 일부 실시형태에서, 가변 도메인은 짧은 링커, 예를 들어 (Gly4-Ser)_n 링커, n=1을 통해 연결된다. 일부 실시형태에서, 가변 도메인은 (Gly4-Ser)_n 링커, n=2를 통해 연결된다. 일부 실시형태에서, 가변 도메인은 (Gly4-Ser)_n 링커, n=3을 통해 연결된다. 일부 실시형태에서, 가변 도메인은 (Gly4-Ser)_n 링커, n=4를 통해 연결된다. 일부 실시형태에서, 가변 도메인은 (Gly4-Ser)_n 링커, n=5를 통해 연결된다. 일부 실시형태에서, 가변 도메인은 (Gly4-Ser)_n 링커, n=6을 통해 연결된다. 예를 들어 VL 및 VH 도메인이 항원 결합 도메인, 예를 들어 scFv에 나타나는 가변 도메인의 순서는 달라질 수 있다(즉, VL-VH 또는 VH-VL 배향). 일 실시형태에서, 항원 결합 도메인은 CD20에 결합하며, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 CD20 항원 결합 도메인이다. 또 다른 실시형태에서, 항원 결합 도메인은 CD22에 결합하며, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 CD22 항원 결합 도메인이다. 또 다른 실시형태에서, 항원 결합 도메인은 CD19에 결합하며, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 CD19 항원 결합 도메인이다.
- [0241] 또한, 본 발명은 상기 양태 또는 실시형태 중 임의의 것을 포함하는 핵산 분자, 벡터, 세포 및 용도에 관한 것이다.
- [0242] 다중특이적 항체 분자 및 CAR
- [0243] 일부 실시형태에서, 항체 분자는 다중특이적, 예를 들어 제1 항원, 예를 들어 B-세포 에피토프에 대한 제1 결합 특이성 및 동일하거나 상이한 항원, 예를 들어 B 세포 에피토프에 대한 제2 결합 특이성을 갖는 이중특이적 항체 분자이다. 일 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 항체 분자, 예를 들어 항체 결합 도메인(예를 들어 scFv)이다. 이중특이적 항체 분자의 각 항체 분자(예를 들어 scFv) 내에서, VH는 VL의 상류 또는 하류일 수 있다.
- [0244] 일부 실시형태에서, 상류 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv)은 그의 VL(VL₁)의 상류에 그의 VH(VH₁)가 배열되고, 하류 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv)은 그의 VH(VH₂)의 상류에 그의 VL(VL₂)이 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자가 N-에서 C-말단 배향으로 배열 VH₁-VL₁-VL₂-VH₂를 갖는다.
- [0245] 일부 실시형태에서, 상류 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv)은 그의 VH(VH₁)의 상류에 그의 VL(VL₁)이 배열되고, 하류 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv)은 그의 VL(VL₂)의 상류에 그의 VH(VH₂)가 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자가 N-에서 C-말단 배향으로 배열 VL₁-VH₁-VH₂-VL₂를 갖는다.
- [0246] 일부 실시형태에서, 상류 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv)은 그의 VH(VH₁)의 상류에 그의 VL(VL₁)이 배열되고, 하류 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv)은 그의 VH(VH₂)의 상류에 그의 VL(VL₂)이 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자가 N-에서 C-말단 배향으로 배열 VL₁-VH₁-VL₂-VH₂를 갖는다.
- [0247] 일부 실시형태에서, 상류 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv)은 그의 VL(VL₁)의 상류에 그의 VH(VH₁)가 배열되고, 하류 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv)은 그의 VL(VL₂)의 상류에 그의 VH(VH₂)가 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자가 N-에서 C-말단 배향으로 배열 VH₁-VL₁-VH₂-VL₂를 갖는다.
- [0248] 상기 배열 중 임의의 것에서, 선택적으로 링커는 2개의 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv) 사이, 예를 들어 작제물이 VH₁-VL₁-VL₂-VH₂로 배열된 경우에 VL₁과 VL₂ 사이; 작제물이 VL₁-VH₁-VH₂-VL₂로 배열된 경우에 VH₁과 VH₂ 사이; 작제물이 VL₁-VH₁-VL₂-VH₂로 배열된 경우에 VH₁과 VL₂ 사이; 또는 작제물이 VH₁-VL₁-VH₂-VL₂로 배열된 경우

에 VL₁과 VH₂ 사이에 배치된다. 일반적으로, 2개의 scFv 사이의 링커는 2개의 scFv의 도메인 사이의 쌍형성오류를 피하기 위해 충분히 길어야 한다. 링커는 본원에 기재된 바와 같은 링커일 수 있다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 1이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 Gly₄-Ser을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 3이다(SEQ ID NO: 841). 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 4이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, 링커는 아미노산 서열: LAEAAAK를 포함하며, 예를 들어 이로 이루어진다.

[0249] 상기 배열 중 임의의 것에서, 선택적으로 링커는 제1 scFv의 VL과 VH 사이에 배치된다. 선택적으로 링커는 제2 scFv의 VL과 VH 사이에 배치된다. 다수의 링커를 갖는 작제물에서, 임의의 2개 이상의 링커는 동일하거나 상이할 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 이중특이적 CAR은 본원에 기재된 바와 같은 배열에서 VL, VH 및 선택적으로 하나 이상의 링커를 포함한다.

[0250] 일부 실시형태에서, 각각의 항체 분자, 예를 들어 각각의 항원 결합 도메인(예를 들어 각각의 scFv)은 VH와 VL 영역 사이에 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, VH와 VL 영역 사이의 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이고, n = 1이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 Gly₄-Ser을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 3이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 4이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, VH 및 VL 영역은 링커 없이 연결된다.

[0251] 특정 실시형태에서, 항체 분자는 제1 B-세포 에피토프에 대한 제1 결합 특이성 및 동일하거나 상이한 B-세포 항원에 대한 제2 결합 특이성을 갖는 이중특이적 항체 분자이다. 예를 들어 일부 실시형태에서, 이중특이적 항체 분자는 CD20에 대한 제1 결합 특이성 및 CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b 또는 CD79a 중 하나 이상에 대한 제2 결합 특이성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 항체 분자는 CD19에 대한 제1 결합 특이성 및 CD20에 대한 제2 결합 특이성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 항체 분자는 CD19에 대한 제1 결합 특이성 및 CD22에 대한 제2 결합 특이성을 갖는다.

[0252] 일 실시형태에서, 항체 분자는 CD19에 대한 결합 특이성, 예를 들어 제1 및/또는 제2 결합 특이성을 갖는 이중특이적 항체 분자이다. 일 실시형태에서, 결합 특이성은 그의 VH(VH₁)의 상류에 그의 VL(VL₁)이 구성되고, 하류 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv)은 그의 VH(VH₂)의 상류에 그의 VL(VL₂)이 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자가 N-에서 C-말단 배향으로 배열 VL₁-VH₁-VL₂-VH₂를 갖는다. 일 실시형태에서, CD19 결합 특이성은 표 11에 도시된 바와 같은 VH 및 VL, 예를 들어 CTL019 scFv(SEQ ID NO: 765)를 포함한다. 일부 실시형태에서, CD19 결합 특이성은 표 11에 도시된 바와 같은 VH 및 VL, 예를 들어 인간화 CD19 scFv, 예를 들어 인간화 CAR2를 포함한다. 일부 실시형태에서, CD19에 대한 제1 및/또는 제2 결합 특이성(예를 들어 CD19에 대한 제1 및/또는 제2 scFv)은 VH와 VL 영역 사이에 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, VH와 VL 영역 사이의 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이고, n = 1이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 Gly₄-Ser을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 3이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 4이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, VH 및 VL 영역은 링커 없이 연결된다.

[0253] 또 다른 실시형태에서, CD19에 대한 결합 특이성, 예를 들어 제1 및/또는 제2 결합 특이성은 그의 VH(VH₁)의 상류에 그의 VL(VL₁)이 구성되고, 하류 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv)은 그의 VL(VL₂)의 상류에 그의 VH(VH₂)가 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자가 N-에서 C-말단 배향으로 배열 VL₁-VH₁-VH₂-VL₂를 갖는다. 일 실시형태에서, CD19 결합 특이성은 표 11에 도시된 바와 같은 VH 및 VL, 예를 들어 CTL019 scFv(SEQ ID NO: 765)를 포함한다. 일부 실시형태에서, CD19 결합 특이성은 표 11에 도시된 바와 같은 VH 및 VL, 예를 들어 인간화 CD19 scFv, 예를 들어 인간화 CAR2를 포함한다. 일부 실시형태에서, CD19에 대한 제1 및/또는 제2 결합 특이성(예를 들어 CD19에 대한 제1 및/또는 제2 scFv)은 VH와 VL 영역 사이에 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, VH와 VL 영역 사이의 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이고, n = 1이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 Gly₄-Ser을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 3이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 4이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실

시형태에서, VH 및 VL 영역은 링커 없이 연결된다.

[0254] 또 다른 실시형태에서, CD19에 대한 결합 특이성, 예를 들어 제1 및/또는 제2 결합 특이성은 그의 VL(VL₁)의 상류에 그의 VH(VH₁)가 구성되고, 하류 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv)은 그의 VH(VH₂)의 상류에 그의 VL(VL₂)이 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자가 N-에서 C-말단 배향으로 배열 VH₁-VL₁-VL₂-VH₂를 갖는다. 일 실시형태에서, CD19 결합 특이성은 표 11에 도시된 바와 같은 VH 및 VL, 예를 들어 CTL019 scFv(SEQ ID NO: 765)를 포함한다. 일부 실시형태에서, CD19 결합 특이성은 표 11에 도시된 바와 같은 VH 및 VL, 예를 들어 인간화 CD19 scFv, 예를 들어 인간화 CAR2를 포함한다. 일부 실시형태에서, CD19에 대한 제1 및/또는 제2 결합 특이성(예를 들어 CD19에 대한 제1 및/또는 제2 scFv)은 VH와 VL 영역 사이에 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, VH와 VL 영역 사이의 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이고, n = 1이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 Gly₄-Ser을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 3이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 4이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, VH 및 VL 영역은 링커 없이 연결된다.

[0255] 또 다른 실시형태에서, CD19에 대한 결합 특이성, 예를 들어 제1 및/또는 제2 결합 특이성은 그의 VL(VL₁)의 상류에 그의 VH(VH₁)가 구성되고, 하류 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv)은 그의 VL(VL₂)의 상류에 그의 VH(VH₂)가 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자가 N-에서 C-말단 배향으로 배열 VH₁-VL₁-VH₂-VL₂를 갖는다. 일 실시형태에서, CD19 결합 특이성은 표 11에 도시된 바와 같은 VH 및 VL, 예를 들어 CTL019 scFv(SEQ ID NO: 765)를 포함한다. 일부 실시형태에서, CD19 결합 특이성은 표 11에 도시된 바와 같은 VH 및 VL, 예를 들어 인간화 CD19 scFv, 예를 들어 인간화 CAR2를 포함한다. 일부 실시형태에서, CD19에 대한 제1 및/또는 제2 결합 특이성(예를 들어 CD19에 대한 제1 및/또는 제2 scFv)은 VH와 VL 영역 사이에 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, VH와 VL 영역 사이의 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이고, n = 1이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 Gly₄-Ser을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 3이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 4이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, VH 및 VL 영역은 링커 없이 연결된다.

[0256] 또 다른 실시형태에서, 항체 분자는 CD20에 대한 결합 특이성, 예를 들어 제1 및/또는 제2 결합 특이성을 갖는 이중특이적 항체 분자이다. 일 실시형태에서, 결합 특이성은 그의 VH(VH₁)의 상류에 그의 VL(VL₁)이 구성되고, 하류 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv)은 그의 VH(VH₂)의 상류에 그의 VL(VL₂)이 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자가 N-에서 C-말단 배향으로 배열 VL₁-VH₁-VL₂-VH₂를 갖는다. 일 실시형태에서, CD20 결합 특이성은 표 1에 도시된 바와 같은 VH 및 VL, 예를 들어 C3H2 scFv 또는 C5H1 scFv로부터의 VH 및 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD20에 대한 제1 및/또는 제2 결합 특이성(예를 들어 CD20에 대한 제1 및/또는 제2 scFv)은 VH와 VL 영역 사이에 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, VH와 VL 영역 사이의 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이고, n = 1이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 Gly₄-Ser을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 3이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 4이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, VH 및 VL 영역은 링커 없이 연결된다.

[0257] 또 다른 실시형태에서, CD20에 대한 결합 특이성, 예를 들어 제1 및/또는 제2 결합 특이성은 그의 VH(VH₁)의 상류에 그의 VL(VL₁)이 구성되고, 하류 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv)은 그의 VL(VL₂)의 상류에 그의 VH(VH₂)가 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자가 N-에서 C-말단 배향으로 배열 VL₁-VH₁-VH₂-VL₂를 갖는다. 일 실시형태에서, CD20 결합 특이성은 표 1에 도시된 바와 같은 VH 및 VL, 예를 들어 C3H2 scFv 또는 C5H1 scFv로부터의 VH 및 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD20에 대한 제1 및/또는 제2 결합 특이성(예를 들어 CD20에 대한 제1 및/또는 제2 scFv)은 VH와 VL 영역 사이에 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, VH와 VL 영역 사이의 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이고, n = 1이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 Gly₄-Ser을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 3이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 4이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, VH 및 VL

영역은 링커 없이 연결된다.

[0258] 또 다른 실시형태에서, CD20에 대한 결합 특이성, 예를 들어 제1 및/또는 제2 결합 특이성은 그의 VL(VL₁)의 상류에 그의 VH(VH₁)가 구성되고, 하류 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv)은 그의 VH(VH₂)의 상류에 그의 VL(VL₂)이 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자가 N-에서 C-말단 배향으로 배열 VH₁-VL₁-VL₂-VH₂를 갖는다. 일 실시형태에서, CD22 결합 특이성은 표 1에 도시된 바와 같은 VH 및 VL, 예를 들어 C3H2 scFv 또는 C5H1 scFv로부터의 VH 및 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD20에 대한 제1 및/또는 제2 결합 특이성(예를 들어 CD20에 대한 제1 및/또는 제2 scFv)은 VH와 VL 영역 사이에 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, VH와 VL 영역 사이의 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이고, n = 1이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 Gly₄-Ser을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 3이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 4이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, VH 및 VL 영역은 링커 없이 연결된다.

[0259] 또 다른 실시형태에서, CD20에 대한 결합 특이성, 예를 들어 제1 및/또는 제2 결합 특이성은 그의 VL(VL₁)의 상류에 그의 VH(VH₁)가 구성되고, 하류 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv)은 그의 VL(VL₂)의 상류에 그의 VH(VH₂)가 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자가 N-에서 C-말단 배향으로 배열 VH₁-VL₁-VH₂-VL₂를 갖는다. 일 실시형태에서, CD22 결합 특이성은 표 1에 도시된 바와 같은 VH 및 VL, 예를 들어 C3H2 scFv 또는 C5H1 scFv로부터의 VH 및 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD20에 대한 제1 및/또는 제2 결합 특이성(예를 들어 CD20에 대한 제1 및/또는 제2 scFv)은 VH와 VL 영역 사이에 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, VH와 VL 영역 사이의 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이고, n = 1이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 Gly₄-Ser을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 3이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 4이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, VH 및 VL 영역은 링커 없이 연결된다.

[0260] 또 다른 실시형태에서, 항체 분자는 CD22에 대한 결합 특이성, 예를 들어 제1 및/또는 제2 결합 특이성을 갖는 이중특이적 항체 분자이다. 일 실시형태에서, 결합 특이성은 그의 VH(VH₁)의 상류에 그의 VL(VL₁)이 구성되고, 하류 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv)은 그의 VH(VH₂)의 상류에 그의 VL(VL₂)이 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자가 N-에서 C-말단 배향으로 배열 VL₁-VH₁-VL₂-VH₂를 갖는다. 일 실시형태에서, CD22 결합 특이성은 표 6에 도시된 바와 같은 VH 및 VL, 예를 들어 CD22-65 또는 CD22-65KD scFv로부터의 VH 및 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD22에 대한 제1 및/또는 제2 결합 특이성(예를 들어 CD22에 대한 제1 및/또는 제2 scFv)은 VH와 VL 영역 사이에 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, VH와 VL 영역 사이의 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이고, n = 1이며, 예를 들어 링커는 예를 들어 CD22-65s scFv에서와 같이 아미노산 서열 Gly₄-Ser을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 예를 들어 CD22-65 scFv에서와 같이 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 3이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 4이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, VH 및 VL 영역은 예를 들어 CD22-65ss scFv에서와 같이 링커 없이 연결된다.

[0261] 또 다른 실시형태에서, CD22에 대한 결합 특이성, 예를 들어 제1 및/또는 제2 결합 특이성은 그의 VH(VH₁)의 상류에 그의 VL(VL₁)이 구성되고, 하류 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv)은 그의 VL(VL₂)의 상류에 그의 VH(VH₂)가 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자가 N-에서 C-말단 배향으로 배열 VL₁-VH₁-VH₂-VL₂를 갖는다. 일 실시형태에서, CD22 결합 특이성은 표 6에 도시된 바와 같은 VH 및 VL, 예를 들어 CD22-65 또는 CD22-65KD scFv로부터의 VH 및 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD22에 대한 제1 및/또는 제2 결합 특이성(예를 들어 CD22에 대한 제1 및/또는 제2 scFv)은 VH와 VL 영역 사이에 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, VH와 VL 영역 사이의 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이고, n = 1이며, 예를 들어 링커는 예를 들어 CD22-65s scFv에서와 같이 아미노산 서열 Gly₄-Ser을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 예를 들어 CD22-65 scFv에서와 같이 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 3이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 4이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, VH 및 VL 영역은 예를 들어 CD22-65ss

scFv에서와 같이 링커 없이 연결된다.

[0262] 또 다른 실시형태에서, CD22에 대한 결합 특이성, 예를 들어 제1 및/또는 제2 결합 특이성은 그의 VL(VL₁)의 상류에 그의 VH(VH₁)가 구성되고, 하류 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv)은 그의 VH(VH₂)의 상류에 그의 VL(VL₂)이 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자가 N-에서 C-말단 배향으로 배열 VH₁-VL₁-VL₂-VH₂를 갖는다. 일 실시형태에서, CD22 결합 특이성은 표 6에 도시된 바와 같은 VH 및 VL, 예를 들어 CD22-65 또는 CD22-65KD scFv로부터의 VH 및 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD22에 대한 제1 및/또는 제2 결합 특이성(예를 들어 CD22에 대한 제1 및/또는 제2 scFv)은 VH와 VL 영역 사이에 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, VH와 VL 영역 사이의 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이고, n = 1이며, 예를 들어 링커는 예를 들어 CD22-65s scFv에서와 같이 아미노산 서열 Gly₄-Ser을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 예를 들어 CD22-65 scFv에서와 같이 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 3이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 4이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, VH 및 VL 영역은 예를 들어 CD22-65ss scFv에서와 같이 링커 없이 연결된다.

[0263] 또 다른 실시형태에서, CD22에 대한 결합 특이성, 예를 들어 제1 및/또는 제2 결합 특이성은 그의 VL(VL₁)의 상류에 그의 VH(VH₁)가 구성되고, 하류 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv)은 그의 VL(VL₂)의 상류에 그의 VH(VH₂)가 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자가 N-에서 C-말단 배향으로 배열 VH₁-VL₁-VH₂-VL₂를 갖는다. 일 실시형태에서, CD22 결합 특이성은 표 6에 도시된 바와 같은 VH 및 VL, 예를 들어 CD22-65 또는 CD22-65KD scFv로부터의 VH 및 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD22에 대한 제1 및/또는 제2 결합 특이성(예를 들어 CD22에 대한 제1 및/또는 제2 scFv)은 VH와 VL 영역 사이에 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, VH와 VL 영역 사이의 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이고, n = 1이며, 예를 들어 링커는 예를 들어 CD22-65s scFv에서와 같이 아미노산 서열 Gly₄-Ser을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 예를 들어 CD22-65 scFv에서와 같이 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 3이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 4이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, VH 및 VL 영역은 예를 들어 CD22-65ss scFv에서와 같이 링커 없이 연결된다.

[0264] 일부 실시형태에서, 이중특이적 항체 분자는 CD19에 대한 제1 결합 특이성, 예를 들어 본원에 기재된 CD19에 대한 임의의 결합 특이성 및 CD22에 대한 제2 결합 특이성, 예를 들어 본원에 기재된 CD22에 대한 임의의 결합 특이성을 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 인접 폴리펩티드쇄, 예를 들어 단일의쇄 내에 존재한다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 선택적으로 본원에 기재된 바와 같은 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이고, n = 1이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 Gly₄-Ser을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 3이다(SEQ ID NO: 841). 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 4이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, 링커는 아미노산 서열: LAEAAAK를 포함한다.

[0265] 일 실시형태에서, 이중특이적 항체 분자는 CD19에 대한 제1 결합 특이성, 예를 들어 CD19에 대한 VL1-VH1 결합 특이성, 및 CD22에 대한 제2 결합 특이성, 예를 들어 CD22에 대한 VL2-VH2 또는 VH2-VL1 결합 특이성을 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 인접 폴리펩티드쇄, 예를 들어 단일의쇄 내에 존재한다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 선택적으로 본원에 기재된 바와 같은 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이고, n = 1이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 Gly₄-Ser을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 3이다(SEQ ID NO: 841). 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 4이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, 링커는 아미노산 서열: LAEAAAK를 포함한다.

[0266] 일 실시형태에서, 이중특이적 항체 분자는 CD22에 대한 제1 결합 특이성, 예를 들어 CD22에 대한 VL2-VH2 또는 VH2-VL1 결합 특이성, 및 CD19에 대한 제2 결합 특이성, 예를 들어 CD19에 대한 VL1-VH1 결합 특이성을 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 인접 폴리펩티드쇄, 예를 들어 단일의쇄 내에 존재한다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 선택적으로 본원에 기재된 바와 같은 링커를 포함한다. 일부 실시

형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 링커이며, n 은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이고, $n = 1$ 이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 $\text{Gly}_4\text{-Ser}$ 을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이며, $n = 3$ 이다(SEQ ID NO: 841). 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이며, $n = 4$ 이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, 링커는 아미노산 서열: LAEAAAK를 포함한다.

[0267] 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 2개 이상의 항체 분자는 연결되어, 다중특이적 항체 분자, 예를 들어 이중-, 삼중 이상의 항체 분자를 제공할 수 있다.

[0268] 일부 실시형태에서, 상기 다중특이적, 예를 들어 이중특이적 항체 분자 중 임의의 것은 본원에 기재된 바와 같은 CAR 분자에 존재한다. 실시형태들에서, CAR 분자는 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 제1 및 제2 결합 특이성(예를 들어 2개의 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 2개의 scFv)을 포함하는 이중특이적 CAR을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 CAR은 2개의 항체 분자를 포함하며, 제1 결합 특이성, 예를 들어 제1 항체 분자(예를 들어 제1 항원 결합 도메인, 예를 들어 제1 scFv)는 막횡단 도메인에 더 가깝고, 본원에 근위 항체 분자(예를 들어 근위 항원 결합 도메인)로도 지칭되며, 제2 결합 특이성, 예를 들어 제2 항체 분자(예를 들어 제2 항원 결합 도메인, 예를 들어 제2 scFv)는 막에서 더 멀리 존재하며, 본원에서 원위 항체 분자(예를 들어 원위 항원 결합 도메인)로도 지칭된다. 따라서, CAR 분자는 N-에서 C-말단으로, 원위 결합 특이성, 예를 들어 원위 항체 분자(예를 들어 원위 항원 결합 도메인, 예를 들어 원위 scFv 또는 scFv2), 선택적으로 링커에 이어서, 근위 결합 특이성, 예를 들어 근위 항체 분자(예를 들어 근위 항원 결합 도메인, 예를 들어 근위 scFv 또는 scFv1), 선택적으로 링커를 통하여 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 막횡단 도메인 및 세포내 도메인을 포함한다. 이중특이적 CAR 구성의 개략도는 도 27에 도시되어 있다.

[0269] 일부 실시형태에서, CAR 분자는 제1 및 제2 결합 특이성을 포함하는 이중특이적 CAR을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 CAR은 B-세포 에피토프에 대한 제1 결합 특이성 및 동일하거나 상이한 B-세포 항원에 대한 제2 결합 특이성을 포함한다. 예를 들어 일부 실시형태에서, 이중특이적 CAR 분자는 CD19에 대한 제1 결합 특이성 및 CD19, CD22, CD10, CD20, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b 또는 CD79a 중 하나 이상에 대한 제2 결합 특이성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 CAR 분자는 CD19에 대한 제1 결합 특이성 및 CD20에 대한 제2 결합 특이성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 CAR 분자는 CD19에 대한 제1 결합 특이성 및 CD22에 대한 제2 결합 특이성을 갖는다.

[0270] 일부 실시형태에서, CAR 분자는 CD20에 대한 근위 또는 원위 결합 특이성, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 CD20 결합 특이성을 포함한다.

[0271] 일부 실시형태에서, CAR 분자는 CD22에 대한 근위 또는 원위 결합 특이성, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 CD22 결합 특이성을 포함한다.

[0272] 일 실시형태에서, CAR 분자는 막에 대하여 원위에 CD19에 대한 결합 특이성, 예를 들어 CD19에 대한 VL1-VH1 결합 특이성, 및 막에 대하여 근위에 CD22에 대한 결합 특이성, 예를 들어 CD22에 대한 VL2-VH2 또는 VH2-VL1 결합 특이성을 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 인접 폴리펩티드 쇄, 예를 들어 단일의 쇄 내에 존재한다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 선택적으로 본원에 기재된 바와 같은 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 링커이며, n 은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이고, $n = 1$ 이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 $\text{Gly}_4\text{-Ser}$ 을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이며, $n = 3$ 이다(SEQ ID NO: 841). 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이며, $n = 4$ 이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, 링커는 아미노산 서열: LAEAAAK를 포함한다. 일 실시형태에서, CAR 분자는 막에 대하여 원위에 CD19에 대한 결합 특이성, 예를 들어 CD19에 대한 VL1-VH1 결합 특이성, 선택적으로 $\text{Gly}_4\text{-Ser}$ 링커 또는 LAEAAAK 링커를 포함한다. 실시형태들에서, CD22 결합 특이성은 CD22 VH 및 VL을 포함하며, VH와 VL 영역 사이의 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 링커이며, n 은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이고, $n = 1$ 이며, 예를 들어 링커는 예를 들어 CD22-65s scFv에서와 같이 아미노산 서열 $\text{Gly}_4\text{-Ser}$ 을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 예를 들어 CD22-65 scFv에서와 같이 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이고, $n = 3$ 이다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이며, $n = 4$ 이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, VH 및 VL 영역은 예를 들어 CD22-65ss scFv에서와 같이 링커 없이 연결된다.

[0273] 일 실시형태에서, CAR 분자는 막에 대하여 근위에 CD19에 대한 결합 특이성, 예를 들어 CD19에 대한 VL1-VH1 결

합 특이성, 및 막에 대한 원위에 CD22에 대한 결합 특이성, 예를 들어 CD22에 대한 VL2-VH2 또는 VH2-VL1 결합 특이성을 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 인접 폴리펩티드 쇠, 예를 들어 단일의 쇠 내에 존재한다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 선택적으로 본원에 기재된 바와 같은 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 링커이며, n 은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이고, $n = 1$ 이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 $\text{Gly}_4\text{-Ser}$ 을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이며, $n = 3$ 이다(SEQ ID NO: 841). 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이며, $n = 4$ 이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, 링커는 아미노산 서열: LAEAAAK를 포함한다. 일 실시형태에서, CAR 분자는 막에 대하여 근위에 CD19에 대한 결합 특이성, 예를 들어 CD19에 대한 VL1-VH1 결합 특이성, 선택적으로 $\text{Gly}_4\text{-Ser}$ 링커 또는 LAEAAAK 링커를 포함한다. 실시형태들에서, CD22 결합 특이성은 CD22 VH 및 VL을 포함하며, VH와 VL 영역 사이의 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 링커이며, n 은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이고, $n = 1$ 이며, 예를 들어 링커는 예를 들어 CD22-65s scFv에서와 같이 아미노산 서열 $\text{Gly}_4\text{-Ser}$ 을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 예를 들어 CD22-65 scFv에서와 같이 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이고, $n = 3$ 이다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이며, $n = 4$ 이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, VH 및 VL 영역은 예를 들어 CD22-65ss scFv에서와 같이 링커 없이 연결된다.

[0274] 일부 실시형태에서, CAR 분자는 CD20에 대한 근위 또는 원위 결합 특이성, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 CD20 결합 특이성을 포함한다.

[0275] 일 실시형태에서, CAR 분자는 막에 대하여 원위에 CD19에 대한 결합 특이성, 예를 들어 CD19에 대한 VL1-VH1 결합 특이성, 및 막에 대한 근위에 CD20에 대한 결합 특이성, 예를 들어 CD20에 대한 VL2-VH2 또는 VH2-VL1 결합 특이성을 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 인접 폴리펩티드 쇠, 예를 들어 단일의 쇠 내에 존재한다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 선택적으로 본원에 기재된 바와 같은 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 링커이며, n 은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이고, $n = 1$ 이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 $\text{Gly}_4\text{-Ser}$ 을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이며, $n = 3$ 이다(SEQ ID NO: 841). 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이며, $n = 4$ 이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, 링커는 아미노산 서열: LAEAAAK를 포함한다.

[0276] 일부 실시형태에서, CAR 분자는 CD20에 대한 근위 또는 원위 결합 특이성, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 CD20 결합 특이성을 포함한다. 일 실시형태에서, CAR 분자는 막에 대하여 근위에 CD19에 대한 결합 특이성, 예를 들어 CD19에 대한 VL1-VH1 결합 특이성, 및 막에 대하여 원위에 CD20에 대한 결합 특이성, 예를 들어 CD20에 대한 VL2-VH2 또는 VH2-VL1 결합 특이성을 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 인접 폴리펩티드 쇠, 예를 들어 단일의 쇠 내에 존재한다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 선택적으로 본원에 기재된 바와 같은 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 링커이며, n 은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이고, $n = 1$ 이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 $\text{Gly}_4\text{-Ser}$ 을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이며, $n = 3$ 이다(SEQ ID NO: 841). 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이며, $n = 4$ 이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, 링커는 아미노산 서열: LAEAAAK를 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커는 아미노산 서열: LAEAAAK로 이루어진다.

[0277] 일부 실시형태에서, CAR 분자는 막에 대하여 근위에 CD19에 대한 결합 특이성, 예를 들어 CD19에 대한 VL1-VH1 결합 특이성, 및 막에 대하여 원위에 CD20에 대한 결합 특이성, 예를 들어 CD20에 대한 VL2-VH2 또는 VH2-VL2 결합 특이성을 포함한다.

[0278] 일부 실시형태에서, CAR 분자는 막에 대하여 원위에 CD19에 대한 결합 특이성, 예를 들어 CD19에 대한 VL1-VH1 결합 특이성, 및 막에 대하여 근위에 CD20에 대한 결합 특이성, 예를 들어 CD20에 대한 VL2-VH2 또는 VH2-VL2 결합 특이성을 포함한다.

[0279] 일부 실시형태에서, CAR 분자는 N-말단에 인간 서열 리더, 예를 들어 인간 CD8알파 서열을 추가로 포함한다.

[0280] 일부 실시형태에서, 다중특이적 항체 분자는 SEQ ID NO: 845, 847, 849, 851, 853, 855, 857, 858, 860, 862, 864, 866, 868, 870, 872 또는 874 중 임의의 것의 아미노산 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어 이와 적어도 85%, 90%, 95%, 98%, 99% 이상 동일한) 서열을 포함한다.

- [0281] 일부 실시형태에서, 다중특이적 항체 분자는 SEQ ID NO: 845, 847, 849, 851, 853, 855, 857, 858, 860, 862, 864, 866, 868, 870, 872 또는 874 중 임의의 것의 아미노산 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어 이와 적어도 85%, 90%, 95%, 98%, 99% 이상 동일한) 서열로 이루어진다.
- [0282] 또한, 본 발명은 상기 양태 또는 실시형태 중 임의의 것을 포함하는 핵산 분자, 벡터, 세포 및 용도에 관한 것이다.
- [0283] 벡터
- [0284] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 핵산 분자, 예를 들어 본원에 기재된 CAR을 인코딩하는 핵산 분자 중 임의의 것을 포함하는 벡터에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 벡터는 DNA, RNA, 플라스미드, 렌티바이러스 벡터, 아데노바이러스 벡터 또는 레트로바이러스 벡터로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0285] 일 실시형태에서, 벡터는 렌티바이러스 벡터이다. 일 실시형태에서, 벡터는 프로모터를 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, 프로모터는 EF-1 알파 프로모터이다. 일 실시형태에서, EF-1 알파 프로모터는 SEQ ID NO: 833의 서열을 포함한다.
- [0286] 일 실시형태에서, 벡터는 시험관내 전사된 벡터, 예를 들어 본원에 기재된 핵산 분자의 RNA를 전사하는 벡터이다. 일 실시형태에서, 벡터 내의 핵산 서열은 폴리(A) 테일, 예를 들어 약 150개의 아데노신 염기를 포함하는 예를 들어 본원에 기재된 폴리 A 테일을 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, 벡터 내의 핵산 서열은 3'UTR, 예를 들어 인간 베타-글로불린으로부터 유래된 3'UTR의 적어도 하나의 반복부를 포함하는 예를 들어 본원에 기재된 3' UTR을 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, 벡터 내의 핵산 서열은 프로모터, 예를 들어 T2A 프로모터를 추가로 포함한다.
- [0287] 일 실시형태에서, 절단 가능한 펩티드를 인코딩하는 핵산 서열, 예를 들어 P2A 또는 F2A 서열은 제1 CAR 분자(예를 들어 CD20, CD22 또는 CD19) 및 제2 CAR 분자(예를 들어 CD20, CD22 또는 CD19)를 인코딩하는 핵산 서열 사이에 배치된다. 일 실시형태에서, IRES, 예를 들어 EMCV 또는 EV71 IRES를 인코딩하는 서열은 제1 CAR 분자를 인코딩하는 핵산 서열과 제2 CAR 분자 서열 사이에 배치된다. 이들 실시형태에서, 제1 CAR 및 제2 CAR은 단일의 RNA로서 전사된다.
- [0288] CAR 조합
- [0289] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기를 인코딩하는 핵산을 특징으로 한다: (i) 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 CD20 CAR 분자, 및 (ii) B-세포 항원, 예를 들어 CD19, CD22, CD10, CD34, CD123, FLT-3, ROR-1, CD79b, CD79a 또는 CD179b에 결합하는 CAR 분자.
- [0290] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기를 인코딩하는 핵산을 특징으로 한다: (i) 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 CD20 CAR 분자를 인코딩하는 제1 핵산, 및 (ii) B-세포 항원, 예를 들어 CD19, CD22, CD10, CD34, CD123, FLT-3, ROR-1, CD79b, CD79a 또는 CD179b에 결합하는 CAR 분자를 인코딩하는 제2 핵산.
- [0291] 일부 실시형태에서, CAR 분자는 CD19 또는 CD22인 B-세포 항원에 결합한다.
- [0292] 일부 실시형태에서, CAR은 CD19에 결합하며, 표 11에 따른 CD19 CAR, 예를 들어 CTL-019 또는 인간화 CAR2를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0293] 일부 실시형태에서, CAR은 CD22에 결합하며, 표 6에 따른 CD22 CAR, 예를 들어 CD22-65 CAR, CD22-65KD CAR, CD22-65s CAR 또는 CD22-65ss CAR을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0294] 일부 실시형태에서, 절단 가능한 펩티드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열, 예를 들어 P2A 또는 F2A 서열은 CD20 CAR을 인코딩하는 핵산 분자와 B-세포 항원에 결합하는 CAR을 인코딩하는 핵산 분자 사이에 배치된다.
- [0295] 일부 실시형태에서, CD20 CAR 및 B-세포 항원에 결합하는 CAR은 예를 들어 비시스트로닉(bicistronic) 전사 산물로서, 단일의 프로모터에 의해 인코딩된다.
- [0296] 일부 실시형태에서, 단일의 프로모터는 EF-1 α 프로모터이며, 선택적으로 EF-1 α 프로모터는 SEQ ID NO: 833의 서열을 포함한다.
- [0297] 일부 실시형태에서, CD20 CAR은 제1 프로모터에 의해 인코딩되며, B-세포 항원에 결합하는 CAR은 제2 프로모터에 의해 인코딩된다.

- [0298] 일부 실시형태에서, 핵산은 RNA 또는 DNA이다.
- [0299] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 임의의 핵산 분자에 의해 인코딩되거나, 이를 포함하는 폴리펩티드 분자에 관한 것이다.
- [0300] 세포
- [0301] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 핵산, 단리된 폴리펩티드 또는 벡터를 포함하는 세포, 예를 들어 면역 이펙터 세포의 집단에 관한 것이다.
- [0302] 일부 실시형태에서, 세포, 예를 들어 면역 이펙터 세포의 집단은 하나 이상의, 예를 들어 제1, 제2 및/또는 제3 CAR 분자를 포함하며, CAR 분자는 CD19 CAR, CD20 CAR 또는 CD22 CAR, 또는 그의 2개 또는 3개의 조합으로부터 선택된다.
- [0303] 일부 실시형태에서, 세포는 CD19 CAR 및 본 발명의 CD20 CAR을 포함한다.
- [0304] 일부 실시형태에서, 세포는 CD19 CAR 및 본 발명의 CD22 CAR을 포함한다.
- [0305] 일부 실시형태에서, 세포는 본 발명의 CD20 CAR 및 본 발명의 CD22 CAR을 포함한다.
- [0306] 일부 실시형태에서, 세포는 2개의 CAR, 예를 들어 본 발명의 CD22 CAR, 본 발명의 CD20 CAR 및 CD19 CAR을 포함한다.
- [0307] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 CAR 분자는 동일한 세포 내에 존재한다.
- [0308] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 CAR 분자는 상이한 세포 내에 존재한다.
- [0309] 일 실시형태에서, 세포는 본원에 기재된 세포, 예를 들어 인간 T 세포 또는 인간 NK 세포, 예를 들어 본원에 기재된 인간 T 세포이다. 일 실시형태에서, 인간 T 세포는 CD8+ T 세포이다.
- [0310] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는 세포, 예를 들어 면역 이펙터 세포의 집단(예를 들어 제1 및/또는 제2 면역 이펙터 세포 집단)에 관한 것이다: (i) 본원에 기재된 핵산, 단리된 폴리펩티드 분자 또는 벡터를 포함하는 제1 세포 집단.
- [0311] 일부 실시형태에서, CAR은 CD19 또는 CD22인 B-세포 항원에 결합한다.
- [0312] 일 실시형태에서, CAR은 CD19에 결합하며, 표 11에 따른 CD19 CAR, 예를 들어 CTL-019 또는 인간화 CAR2를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.
- [0313] 일 실시형태에서, CAR은 CD22에 결합하며, 표 6에 따른 CD22 CAR, 예를 들어 CD22-65 CAR, CD22-65KD CAR, CD22-65s CAR 또는 CD22-65ss CAR을 인코딩하는 핵산 서열을 포함한다.
- [0314] 또 다른 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 또 다른 작용제, 예를 들어 CAR-발현 세포의 활성을 증진시키는 작용제를 추가로 발현할 수 있다. 예를 들어 일 실시형태에서, 작용제는 억제성 분자를 억제하는 작용제일 수 있다. 억제성 분자의 예에는 PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM(예를 들어 CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및 TGF 베타가 포함된다. 일 실시형태에서, 억제성 분자를 억제하는 작용제는 세포에 양성 신호를 제공하는 제2 폴리펩티드, 예를 들어 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인과 회합된 제1 폴리펩티드, 예를 들어 억제성 분자를 포함한다. 일 실시형태에서, 작용제는 예를 들어 억제성 분자, 예컨대 PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM(예를 들어 CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 또는 TGF 베타 또는 이들 중 임의의 것의 단편(예를 들어 이들 중 임의의 것의 세포외 도메인의 적어도 일부)의 제1 폴리펩티드, 및 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인(예를 들어 공동자극 도메인(예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 41BB, CD27 또는 CD28) 및/또는 일차 신호전달 도메인(예를 들어 본원에 기재된 CD3 제타 신호전달 도메인) 포함)인 제2 폴리펩티드를 포함한다. 일 실시형태에서, 작용제는 PD1 또는 그의 단편(예를 들어 PD1의 세포외 도메인의 적어도 일부)의 제1 폴리펩티드, 및 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인(예를 들어 본원에 기재된 CD28 신호전달 도메인 및/또는 본원에 기재된 CD3 제타 신호전달 도메인)의 제2 폴리펩티드를 포함한다.
- [0315] 제조 방법 및 용도
- [0316] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 세포, 예를 들어 본원에 기재된 T 세포 또는 NK 세포를 CAR, 예를 들어 본원에 기재된 CAR을 인코딩하는 핵산을 포함하는 벡터로 형질도입하는 단계를 포함하는 세포의 제조 방법

에 관한 것이다.

- [0317] 또한, 본 발명은 외인성 RNA를 일시적으로 발현하는 RNA-조작된 세포, 예를 들어 본원에 기재된 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포의 집단의 생성 방법을 제공한다. 상기 방법은 시험관내 전사된 RNA 또는 합성 RNA를 세포 내로 도입하는 단계를 포함하며, RNA는 본원에 기재된 CAR 분자를 인코딩하는 핵산을 포함한다.
- [0318] 또 다른 양태에서, 본 발명은 유효량의, CAR 분자를 발현하는 세포, 예를 들어 본원에 기재된 CAR 분자, 예를 들어 CD20 CAR 분자를 발현하는 세포를 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 포유동물에서의 항-종양 면역성의 제공 방법에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 세포는 자가 T 세포 또는 NK 세포이다. 일 실시형태에서, 세포는 동종이계 T 세포 또는 NK 세포이다. 일 실시형태에서, 포유동물은 인간이다.
- [0319] 또 다른 양태에서, 본 발명은 포유동물에서의 항-종양 면역성의 제공 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 CAR 분자, 예를 들어 CD20 CAR 분자를 포함하는, 예를 들어 이를 발현하는 세포, 예를 들어 면역 이펙터 세포의 집단에 관한 것이며, 상기 방법은 유효량의 세포를 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0320] 또 다른 양태에서, 본 발명은 유효량의, CAR 분자, 예를 들어 본원에 기재된 CAR 분자, 예를 들어 CD20 CAR 분자를 발현하는 세포를 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 본원에 기재된 바와 같은 B 세포 항원, 예를 들어 CD20, CD19 또는 CD22, 예를 들어 야생형 또는 돌연변이 CD20, CD19 또는 CD22의 발현과 연관된 암 또는 질환(예를 들어 CD20, CD19 또는 CD22의 발현과 연관된 증식성 질환, 전암성 병증 및 비암 관련 적응증)을 갖는 포유동물의 치료 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, CD20 CAR-발현 세포, 예를 들어 CD20 CAR을 발현하도록 조작된 T 세포 또는 NK 세포는 예를 들어 CD20의 발현과 연관된 질환을 치료하기 위하여 하나 이상의 B-세포 억제제와 조합하여 투여된다. 예를 들어 CD20 CAR-발현 세포는 하나 이상의 추가의 B-세포 억제제와 조합하여 투여된다. 일부 실시형태에서, B-세포 억제제는 제2 CD20 억제제이다. 일부 실시형태에서, B-세포 억제제는 CD19, CD22, CD20, CD10, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b 또는 CD79a 중 하나 이상의 억제제이다.
- [0321] 또 다른 양태에서, 본 발명은 CD20, CD19 또는 CD22의 발현과 연관된 암 또는 질환을 갖는 포유동물의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 CAR 분자, 예를 들어 CD20 CAR 분자를 발현하는 세포, 예를 들어 면역 이펙터 세포의 집단에 관한 것이며, 상기 방법은 유효량의 세포를 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, CD20 세포, 예를 들어 CD20 CAR을 발현하도록 조작된 T 세포 또는 NK 세포는 예를 들어 CD20의 발현과 연관된 질환을 치료하기 위하여 하나 이상의 B-세포 억제제와 조합하여 투여된다. 예를 들어 CD20 CAR-발현 세포는 하나 이상의 추가의 B-세포 억제제와 조합하여 투여된다. 일부 실시형태에서, B-세포 억제제는 제2 CD20 억제제이다. 일부 실시형태에서, B-세포 억제제는 CD19, CD22, CD20, CD10, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b 또는 CD79a 중 하나 이상의 억제제이다.
- [0322] 일 실시형태에서, CD20, CD19 또는 CD22 발현과 연관된 질환은 증식성 질환, 예컨대 암 또는 악성종양 또는 전암성 병증, 예컨대 골수이형성증, 골수이형성 증후군 또는 전백혈병으로부터 선택되거나, CD20, CD19 또는 CD22의 발현과 연관된 비-암 관련 적응증이다.
- [0323] 일 실시형태에서, CD20, CD19 또는 CD22와 연관된 암 또는 질환은 혈액암이다. 예를 들어 혈액암은 백혈병 또는 림프종이다. 또 다른 예에서, 혈액암은 B-세포 급성 림프모구성 백혈병(BALL), T-세포 급성 림프모구성 백혈병(TALL), 소림프구성 림프종(SLL), 급성 림프모구성 백혈병(ALL)을 포함하나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 급성 백혈병; 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 포함하나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 만성 백혈병; 외투 세포 림프종(MCL), B 세포 전림프구성 백혈병, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물, 버킷 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종, 모발상 세포 백혈병, 소세포- 또는 대세포-여포성 림프종, 악성 림프증식성 병증, MALT 림프종, 변연부 림프종, 다발성 골수종, 골수이형성증 및 골수이형성 증후군, 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 형질모세포 림프종, 형질세포양 수지상 세포 신생물, 발덴스트롬 마크로 글로불린혈증을 포함하나 이에 제한되지 않는 추가의 혈액암 또는 혈액 병증으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 질환은 골수 혈액 세포의 비유효 생성(또는 이형성증)이 연합된 혈액 병증의 다양한 집단인 "전백혈병"이다.
- [0324] 일부 실시형태에서, CD20, CD19 또는 CD22 발현과 연관된 암 또는 질환은 CD20, CD19 또는 CD22; 및 그의 임의의 조합을 발현하는 비정형 및/또는 비-전형적 암, 악성종양, 전암성 병증 또는 증식성 질환을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0325] 일부 실시형태에서, 암 또는 CD20-, CD19- 또는 CD22-연관 질환은 B 세포 악성종양, 예컨대 비-호지킨 림프종, 예를 들어 DLBCL, 여포성 림프종; 또는 CLL이다.

- [0326] 일 실시형태에서, CAR 분자, 예를 들어 본원에 기재된 CAR 분자를 발현하는 세포는 CAR 분자를 발현하는 세포의 효능을 증가시키는 작용제, 예를 들어 본원에 기재된 작용제와 조합하여 투여된다. 실시형태들에서, 작용제는 mTOR 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 mTOR 억제제이다.
- [0327] 일 실시형태에서, CAR 분자, 예를 들어 본원에 기재된 CAR 분자를 발현하는 세포는 CAR 분자를 발현하는 세포의 투여와 연관된 하나 이상의 부작용을 개선하는 작용제, 예를 들어 본원에 기재된 작용제와 조합하여 투여된다.
- [0328] 일 실시형태에서, CAR 분자, 예를 들어 본원에 기재된 CAR 분자를 발현하는 세포는 CD20과 연관된 질환을 치료하는 작용제, 예를 들어 본원에 기재된 작용제와 조합하여 투여된다.
- [0329] 또 다른 양태에서, 본 발명은 예를 들어 본원에 기재된 바와 같이, 의약으로 사용하기 위한 본 발명의 CAR을 인코딩하는 단리된 핵산 분자, 본 발명의 CAR의 단리된 폴리펩티드 분자, 본 발명의 CAR을 포함하는 벡터, 본 발명의 CAR을 포함하는 세포(또는 세포 집단)에 관한 것이다.
- [0330] 또 다른 양태에서, 본 발명은 CD20, CD19 또는 CD22를 발현하는 질환, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 CD20, CD19 또는 CD22를 발현하는 질환의 치료에 사용하기 위한, 본 발명의 CAR을 인코딩하는 단리된 핵산 분자, 본 발명의 CAR의 단리된 폴리펩티드 분자, 본 발명의 CAR을 포함하는 벡터, 본 발명의 CAR을 포함하는 세포(또는 세포 집단)에 관한 것이다.
- [0331] 또 다른 양태에서, 본 발명은 CD20의 발현과 연관된 질환을 치료하기 위한 방법 또는 이를 위한, 예를 들어 하나 이상의 B-세포 억제제와 조합하여 CD20 CAR을 발현하도록 조작된 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포의 용도에 관한 것이다. 예를 들어 CD20 CAR-발현 세포는 하나 이상의 추가의 B-세포 억제제와 조합하여 투여된다. 일부 실시형태에서, B-세포 억제제는 제2 CD20 억제제이다. 일부 실시형태에서, B-세포 억제제는 CD19, CD22, CD20, CD10, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b 또는 CD79a 중 하나 이상의 억제제이다.
- [0332] 일부 실시형태에서, B-세포 억제제는 소분자 억제제; 폴리펩티드, 예를 들어 가용성 리간드, B-세포 항원(예를 들어 CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b 또는 CD79a 중 하나 이상)에 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편; 또는 억제성 핵산(예를 들어 이중 가닥 RNA(dsRNA), 작은 간섭 RNA(siRNA) 또는 짧은 헤어핀 RNA(shRNA))이다. 일부 실시형태에서, B-세포 억제제는 B-세포 항원(예를 들어 CD19, CD22, CD20, CD10, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b 또는 CD79a)에 결합하는 CAR을 발현하는 세포(예를 들어 CAR-발현 면역 이펙터 세포)이다.
- [0333] 일부 실시형태에서, B-세포 억제제는 CD20 CAR 분자를 포함하는 세포, 예를 들어 면역 이펙터 세포의 집단 이전에 투여된다.
- [0334] 일부 실시형태에서, B-세포 억제제는 CD20 CAR 분자를 포함하는 세포, 예를 들어 면역 이펙터 세포의 집단과 동시에 투여된다.
- [0335] 일부 실시형태에서, B-세포 억제제는 CD20 CAR 분자를 포함하는 세포, 예를 들어 면역 이펙터 세포의 집단 이후에 투여된다.
- [0336] 일부 실시형태에서, CD20 CAR-발현 세포는 제2 CD20 억제제와 함께 투여된다. 제2 CD20 억제제는 예를 들어 소분자, 항체 또는 그의 단편(예를 들어 단일특이적 또는 이중특이적 항체 또는 그의 단편); CD20에 결합하는 재조합 단백질, 예를 들어 융합 단백질; 억제성 핵산; 또는 CD20 CAR을 발현하는 세포, 예를 들어 CD20 CAR-발현 T 세포 또는 NK 세포일 수 있다. 일 실시형태에서, 제2 CD20 억제제는 제2 항-CD20 CAR 발현 세포, 예를 들어 CD20 CART 또는 CD20 CAR-발현 NK 세포이다. 예시적인 CD20 억제제는 하기에 더욱 상세히 기재되어 있다.
- [0337] 일 실시형태에서, 본 발명은 1가지 초과 CD20 CAR을 발현하는 세포의 혼합물을 포함하는 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART 세포 또는 CAR-발현 NK 세포의 집단을 제공한다. 예를 들어 일 실시형태에서, CAR-발현 세포의 집단은 제1 CD20 CAR을 발현하는 제1 세포 및 상이한 제2 CD20 CAR을 발현하는 제2 세포를 포함한다.
- [0338] 특정 실시형태에서, CD20 CAR-발현 세포는 CD22 억제제와 함께 투여된다. CD22 억제제는 예를 들어 소분자, 항체 또는 그의 단편(예를 들어 단일특이적 또는 이중특이적 항체 또는 그의 단편); CD22에 결합하는 재조합 단백질, 예를 들어 융합 단백질; 억제성 핵산; 또는 CD22 CAR을 발현하는 세포, 예를 들어 CD22 CAR-발현 T 세포 또는 NK 세포일 수 있다. 일 실시형태에서, CD22 억제제는 항-CD22 CAR 발현 세포, 예를 들어 CD22 CART 또는 CD22 CAR-발현 NK 세포이다. 예시적인 CD22 억제제는 하기, 예를 들어 표 6에 더욱 상세히 기재되어 있다.
- [0339] 일 실시형태에서, 본 발명은 CD20 CAR 및 CD22 CAR을 발현하는 세포의 혼합물을 포함하는 CAR-발현 세포, 예를

들어 CART 세포 또는 CAR-발현 NK 세포의 집단을 제공한다. 예를 들어 일 실시형태에서, CAR-발현 세포의 집단은 CD20 CAR을 발현하는 제1 세포 및 CD22 CAR을 발현하는 제2 세포를 포함한다.

[0340] 일부 실시형태에서, CD20 CAR-발현 세포는 CD19 억제제와 함께 투여된다. CD19 억제제는 예를 들어 소분자, 항체 또는 그의 단편(예를 들어 단일특이적 또는 이중특이적 항체 또는 그의 단편); CD19에 결합하는 재조합 단백질, 예를 들어 융합 단백질; 억제성 핵산; 또는 CD19 CAR을 발현하는 세포, 예를 들어 CD19 CAR-발현 T 세포 또는 NK 세포일 수 있다. 일 실시형태에서, CD19 억제제는 항-CD19 CAR 발현 세포, 예를 들어 CD19 CART 또는 CD19 CAR-발현 NK 세포이다. 예시적인 CD19 억제제는 하기에, 예를 들어 표 11에 더욱 상세히 기재되어 있다.

[0341] 일 실시형태에서, 본 발명은 CD20 CAR 및 CD19 CAR을 발현하는 세포의 혼합물을 포함하는 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART 세포 또는 CAR-발현 NK 세포의 집단을 제공한다. 예를 들어 일 실시형태에서, CAR-발현 세포의 집단은 CD20 CAR을 발현하는 제1 세포 및 CD19 CAR을 발현하는 제2 세포를 포함할 수 있다.

[0342] 특정 실시형태에서, CD20 CAR-발현 세포는 ROR1 억제제와 함께 투여된다. ROR1 억제제는 예를 들어 소분자, 항체 또는 그의 단편(예를 들어 단일특이적 또는 이중특이적 항체 또는 그의 단편); ROR1에 결합하는 재조합 단백질, 예를 들어 융합 단백질; 억제성 핵산; 또는 ROR1 CAR을 발현하는 세포, 예를 들어 ROR1 CAR-발현 T 세포 또는 NK 세포일 수 있다. 일 실시형태에서, ROR1 억제제는 항-ROR1 발현 세포, 예를 들어 ROR1 CART 또는 ROR1-발현 NK 세포이다. 예시적인 ROR1 억제제는 하기에 더욱 상세히 기재되어 있다.

[0343] 일 실시형태에서, 본 발명은 CD20 CAR 및 ROR1 CAR을 발현하는 세포의 혼합물을 포함하는 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART 세포 또는 CAR-발현 NK 세포의 집단을 제공한다. 예를 들어 일 실시형태에서, CAR-발현 세포의 집단은 CD20 CAR을 발현하는 제1 세포 및 ROR1 CAR을 발현하는 제2 세포를 포함할 수 있다.

[0344] 일부 실시형태에서, CD20 CAR-발현 세포는 CD123 억제제와 함께 투여된다. CD123 억제제는 예를 들어 소분자, 항체 또는 그의 단편(예를 들어 단일특이적 또는 이중특이적 항체 또는 그의 단편); CD123에 결합하는 재조합 단백질, 예를 들어 융합 단백질; 억제성 핵산; 또는 CD123 CAR을 발현하는 세포, 예를 들어 CD123 CAR-발현 T 세포 또는 NK 세포일 수 있다. 일 실시형태에서, CD123 억제제는 항-CD123 CAR 발현 세포, 예를 들어 CD123 CART 또는 CD123 CAR-발현 NK 세포이다. 예시적인 CD123 억제제는 하기에 더욱 상세히 기재되어 있다.

[0345] 일 실시형태에서, 본 발명은 CD20 CAR 및 CD123 CAR을 발현하는 세포의 혼합물을 포함하는 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART 세포 또는 CAR-발현 NK 세포의 집단을 제공한다. 예를 들어 일 실시형태에서, CAR-발현 세포의 집단은 CD20 CAR을 발현하는 제1 세포 및 CD123 CAR을 발현하는 제2 세포를 포함할 수 있다.

[0346] 특정 실시형태에서, CD20 CAR-발현 세포는 CD10 억제제와 함께 투여된다. CD10 억제제는 예를 들어 소분자, 항체 또는 그의 단편(예를 들어 단일특이적 또는 이중특이적 항체 또는 그의 단편); CD10에 결합하는 재조합 단백질, 예를 들어 융합 단백질; 억제성 핵산; 또는 CD10 CAR을 발현하는 세포, 예를 들어 CD10 CAR-발현 T 세포 또는 NK 세포일 수 있다. 일 실시형태에서, CD10 억제제는 항-CD10 CAR 발현 세포, 예를 들어 CD10 CART 또는 CD10 CAR-발현 NK 세포이다. 예시적인 CD10 억제제는 하기에 더욱 상세히 기재되어 있다.

[0347] 일 실시형태에서, 본 발명은 CD20 CAR 및 CD10 CAR을 발현하는 세포의 혼합물을 포함하는 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART 세포 또는 CAR-발현 NK 세포의 집단을 제공한다. 예를 들어 일 실시형태에서, CAR-발현 세포의 집단은 CD20 CAR을 발현하는 제1 세포 및 CD10 CAR을 발현하는 제2 세포를 포함할 수 있다.

[0348] 특정 실시형태에서, CD20 CAR-발현 세포는 CD34 억제제와 함께 투여된다. CD34 억제제는 예를 들어 소분자, 항체 또는 그의 단편(예를 들어 단일특이적 또는 이중특이적 항체 또는 그의 단편); CD34에 결합하는 재조합 단백질, 예를 들어 융합 단백질; 억제성 핵산; 또는 CD34 CAR을 발현하는 세포, 예를 들어 CD34 CAR-발현 T 세포 또는 NK 세포일 수 있다. 일 실시형태에서, CD34 억제제는 항-CD34 CAR 발현 세포, 예를 들어 CD34 CART 또는 CD34 CAR-발현 NK 세포이다. 예시적인 CD34 억제제는 하기에 더욱 상세히 기재되어 있다.

[0349] 일 실시형태에서, 본 발명은 CD20 CAR 및 CD34 CAR을 발현하는 세포의 혼합물을 포함하는 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART 세포 또는 CAR-발현 NK 세포의 집단을 제공한다. 예를 들어 일 실시형태에서, CAR-발현 세포의 집단은 CD20 CAR을 발현하는 제1 세포 및 CD34 CAR을 발현하는 제2 세포를 포함할 수 있다.

[0350] 특정 실시형태에서, CD20 CAR-발현 세포는 FLT-3 억제제와 함께 투여된다. FLT-3 억제제는 예를 들어 소분자, 항체 또는 그의 단편(예를 들어 단일특이적 또는 이중특이적 항체 또는 그의 단편); FLT-3에 결합하는 재조합 단백질, 예를 들어 융합 단백질; 억제성 핵산; 또는 FLT-3 CAR을 발현하는 세포, 예를 들어 FLT-3 CAR-발현 T 세포 또는 NK 세포일 수 있다. 일 실시형태에서, FLT-3 억제제는 항-FLT-3 CAR 발현 세포, 예를 들어 FLT-3

CART 또는 FLT-3 CAR-발현 NK 세포이다. 예시적인 FLT-3 억제제는 하기에 더욱 상세히 기재되어 있다.

- [0351] 일 실시형태에서, 본 발명은 CD20 CAR 및 FLT-3 CAR을 발현하는 세포의 혼합물을 포함하는 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART 세포 또는 CAR-발현 NK 세포의 집단을 제공한다. 예를 들어 일 실시형태에서, CAR-발현 세포의 집단은 CD20 CAR을 발현하는 제1 세포 및 FLT-3 CAR을 발현하는 제2 세포를 포함할 수 있다.
- [0352] 특정 실시형태에서, CD20 CAR-발현 세포는 CD79b 억제제와 함께 투여된다. CD79b 억제제는 예를 들어 소분자, 항체 또는 그의 단편(예를 들어 단일특이적 또는 이중특이적 항체 또는 그의 단편); CD79b에 결합하는 재조합 단백질, 예를 들어 융합 단백질; 억제성 핵산; 또는 CD79b CAR을 발현하는 세포, 예를 들어 CD79b CAR-발현 T 세포 또는 NK 세포일 수 있다. 일 실시형태에서, CD79b 억제제는 항-CD79b CAR 발현 세포, 예를 들어 CD79b CART 또는 CD79b CAR-발현 NK 세포이다. 예시적인 CD79b 억제제는 하기에 더욱 상세히 기재되어 있다.
- [0353] 일 실시형태에서, 본 발명은 CD20 CAR 및 CD79b CAR을 발현하는 세포의 혼합물을 포함하는 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART 세포 또는 CAR-발현 NK 세포의 집단을 제공한다. 예를 들어 일 실시형태에서, CAR-발현 세포의 집단은 CD20 CAR을 발현하는 제1 세포 및 CD79b CAR을 발현하는 제2 세포를 포함한다.
- [0354] 특정 실시형태에서, CD20 CAR-발현 세포는 CD179b 억제제와 함께 투여된다. CD179b 억제제는 예를 들어 소분자, 항체 또는 그의 단편(예를 들어 단일특이적 또는 이중특이적 항체 또는 그의 단편); CD179b에 결합하는 재조합 단백질, 예를 들어 융합 단백질; 억제성 핵산; 또는 CD179b CAR을 발현하는 세포, 예를 들어 CD179b CAR-발현 T 세포 또는 NK 세포일 수 있다. 일 실시형태에서, CD79b 억제제는 항-CD179b CAR 발현 세포, 예를 들어 CD179b CART 또는 CD179b CAR-발현 NK 세포이다. 예시적인 CD179b 억제제는 하기에 더욱 상세히 기재되어 있다.
- [0355] 일 실시형태에서, 본 발명은 CD20 CAR 및 CD179b CAR을 발현하는 세포의 혼합물을 포함하는 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART 세포 또는 CAR-발현 NK 세포의 집단을 제공한다. 예를 들어 일 실시형태에서, CAR-발현 세포의 집단은 CD20 CAR을 발현하는 제1 세포 및 CD179b CAR을 발현하는 제2 세포를 포함한다.
- [0356] 특정 실시형태에서, CD20 CAR-발현 세포는 CD79a 억제제와 함께 투여된다. CD79a 억제제는 예를 들어 소분자, 항체 또는 그의 단편(예를 들어 단일특이적 또는 이중특이적 항체 또는 그의 단편); CD79a에 결합하는 재조합 단백질, 예를 들어 융합 단백질; 억제성 핵산; 또는 CD79a CAR을 발현하는 세포, 예를 들어 CD79a CAR-발현 T 세포 또는 NK 세포일 수 있다. 일 실시형태에서, CD79a 억제제는 항-CD79a CAR 발현 세포, 예를 들어 CD79a CART 또는 CD79a CAR-발현 NK 세포이다. 예시적인 CD79a 억제제는 하기에 더욱 상세히 기재되어 있다.
- [0357] 일 실시형태에서, 본 발명은 CD20 CAR 및 CD79a CAR을 발현하는 세포의 혼합물을 포함하는 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART 세포 또는 CAR-발현 NK 세포의 집단을 제공한다. 예를 들어 일 실시형태에서, CAR-발현 세포의 집단은 CD20 CAR을 발현하는 제1 세포 및 CD79a CAR을 발현하는 제2 세포를 포함한다.
- [0358] 일 양태에서, CAR(예를 들어 CD19 CAR, ROR1 CAR, CD20 CAR, CD22 CAR, CD123 CAR, CD10 CAR, CD34 CAR, FLT-3 CAR, CD79b CAR, CD179b CAR 또는 CD79a CAR)은 선택적인 리더 서열(예를 들어 본원에 기재된 선택적인 리더 서열), 세포외 항원 결합 도메인, 힌지(예를 들어 본원에 기재된 힌지), 막횡단 도메인(예를 들어 본원에 기재된 막횡단 도메인) 및 세포내 자극 도메인(예를 들어 본원에 기재된 세포내 자극 도메인)을 포함한다. 일 양태에서, 예시적인 CAR 작제물은 선택적인 리더 서열(예를 들어 본원에 기재된 리더 서열), 세포외 항원 결합 도메인, 힌지, 막횡단 도메인, 세포내 공동자극 도메인(예를 들어 본원에 기재된 세포내 공동자극 도메인) 및 세포내 자극 도메인을 포함한다.
- [0359] 실시형태들에서, CD20의 억제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 CD19 억제제, 예를 들어 CD19 CAR 요법에 대한 비-반응자, 부분 반응자 또는 재발자인 환자의 치료 방법이 본원에 제공된다.
- [0360] 일부 실시형태에서, CD20의 억제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 CD19 억제제, 예를 들어 CD19 CAR 요법에 대한 비-반응자, 부분 반응자 또는 재발자인 환자의 치료 방법에 사용하기 위한 CD20의 억제제가 본원에 제공된다.
- [0361] 실시형태들에서, 환자는 CD19-음성 암 세포, 및 CD20에 대하여 양성인 암 세포를 포함한다. 실시형태들에서, 상기 방법은 환자가 CD19-음성 암 세포를 포함하는지를 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 환자가 CD20에 대하여 양성인 암 세포를 포함하는지를 결정하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0362] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 등가의 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질이 하기 기재된다. 본원에 언급된 모든

간행물, 특허 출원, 특허, 및 다른 참고문헌은 그 전문이 참조로 포함된다. 또한, 물질, 방법, 및 예는 단지 예시적이고, 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 표제, 부제 또는 숫자화 또는 문자화 요소, 예를 들어 (a), (b), (i) 등은 단지 읽기의 용이성을 위해 제시된다. 본 문서에서 표제 또는 숫자화 또는 문자화 요소의 사용은 단계 또는 요소가 알파벳 순서로 수행될 것 또는 단계 또는 요소가 반드시 서로 개별적인 것을 요구하지 않는다. 본 발명의 다른 특징, 목적 및 이점은 상세한 설명 및 도면으로부터, 및 청구범위로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0363]

본 발명의 바람직한 실시형태의 하기의 상세한 설명은 첨부된 도면과 함께 관독시 더 잘 이해될 것이다. 본 발명을 예시하기 위한 목적으로, 도면에는 본 발명에서 바람직한 실시형태가 나타나 있다. 그러나, 본 발명은 도면에 나타낸 실시형태의 정확한 배열 및 수단에 제한되지 않는 것으로 이해해야 한다.

도 1a 내지 도 1e는 CD20 CAR의 기능을 시험하는 Jurkat NFAT 루시퍼라제(JNL) 리포터 검정을 보여주는 그래프이다. CD20 JNL CAR T 세포를 버킷 림프종 세포주 Raji 및 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL) 세포주 Pfeiffer, HBL-1 및 TMD8; K562, CD20-음성 대조군으로서 제공된 만성 골수성 백혈병(CML) 세포주와 공동배양하였다. 발광 판독치는 CAR 자극의 직접적인 척도이다. 4가지 모두의 표적 세포주는 모든 인간화 CD20 CAR의 활성화를 보여준다(도 1a 내지 도 1d). 인간화 마우스 CAR 중 어느 것도 CD20-음성 세포주 K562에 의한 활성화를 보이지 않았다(도 1e).

도 2는 일차 인간 T 세포 상의 CD20 CAR의 발현 수준을 보여주는 그래프이다. 세포를 가용성 비오틴화 단백질 L(0,1 µg/웰, 미국 뉴저지주 피스카타웨이 소재의 진스크립트(GenScript)) 및 스트렙타아비딘-PE(1:300, R-피코에리트린 스트렙타아비딘, 미국 펜실베이니아주 웨스트 그로브 소재의 잭슨 이뮤노리서치(Jackson ImmunoResearch))로 염색하고, 유세포측정법에 의해 검정하였다. 그래프 내의 상측의 숫자는 CAR+ 세포의 백분율을 보여주며, 아래의 숫자는 양성 집단 내의 CAR 발현 수준을 설명한다(기하 평균).

도 3a 및 도 3b는 CD20 CAR T 세포가 CD20 발현 표적 세포에 의한 자극에 반응하여 IFN-γ를 어떻게 분비하는지를 보여주는 그래프이다. IFN-γ를 CAR T 세포와 버킷 림프종 세포주 Raji 및 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL) 세포주 Pfeiffer, HBL-1 및 TMD8; K562, CD20-음성 대조군으로 제공된 만성 골수성 백혈병(CML) 세포주의 공동-배양물의 배지에서 측정하였다. CART 및 표적 세포를 1:1의 이펙터-대-표적 세포 비로 24시간 동안 공동-배양한 후에, 상청액을 수거하고, IFN-γ 양을 정량화하였다. CART를 2개의 개별 실험에서 검정하였다(각각 도 3a 및 도 3b).

도 4는 일차 인간 T 세포 상의 CD22 CAR의 발현 수준을 보여주는 그래프이다. 세포를 가용성 CD22-Fc(0.2 µg/웰, 미국 미네소타주 미니애폴리스 소재의 알앤디 시스템즈(R&D Systems)) 및 항-인간 Fc(1:300, R-피코에리트린 아피니퓨어(AffiniPure) F(ab')₂ 단편 염소 항-인간 IgG, Fc γ 단편 특이적, 미국 펜실베이니아주 웨스트 그로브 소재의 잭슨 이뮤노리서치) 이차 항체로 염색하고, 유세포측정법에 의해 검정하였다. 그래프 내의 숫자는 CAR+ 세포의 백분율을 보여주며, 아래의 숫자는 양성 집단 내의 CAR 발현 수준을 설명한다(중간값).

도 5a 내지 도 5c는 CD22 CAR T 세포가 CD22 발현 표적 세포를 효율적으로 사멸시키는 것을 보여주는 그래프이다. 급성 림프모구성 백혈병(ALL) 세포주 NaIm6(도 5a) 및 SEM(도 5b), 및 CD22-음성 CML 세포주 K562(c)를 사용한 CAR T 세포의 20시간 사멸 검정. CART 및 표적 세포를 상이한 이펙터-대-표적 세포 비(E:T)로 20시간 동안 공동-배양한 후에, 루시퍼라제-발현 표적 세포를 발광을 사용하여 정량화하였다.

도 6a 및 도 6b는 CD22 CAR T 세포가 CD22 발현 표적 세포에 의한 자극에 반응하여 IFN-γ를 분비하는 것을 보여주는 그래프이다. IFN-γ를 CAR T 세포와 ALL 세포주 SEM(도 6a) 및 CD22-음성 CML 세포주 K562(도 6b)의 공동-배양물의 배지에서 측정하였다. CART 및 표적 세포를 1:1의 이펙터-대-표적 세포 비로 24시간 동안 공동-배양한 후에, 상청액을 수거하고, IFN-γ 양을 정량화하였다.

도 7a 및 도 7b는 CD22 CAR T 세포가 CD22 발현 표적 세포에 의한 자극에 반응하여 증식하는 것을 보여주는 그래프이다. CAR T 세포를 1:1의 이펙터-대-표적 세포 비로 ALL 세포주 SEM 및 CD22-음성 CML 세포주 K562와 4일 동안 공동-배양하였다. 그 다음, CART를 항-CD3 항체 및 가용성 CD22-Fc로 염색하여, CAR 발현을 검출한 후에, 유세포측정법에 의하여 계수 비드를 사용하여 정량적 분석을 행하였다. (도 7a) CD3+ 세포의 개수/3000개 비드 및 (도 7b) CD3+ CAR+ 세포의 개수/3000개 비드.

도 8은 실시예 5에 따라 ALL 모델에서 시험되는 CD22 CAR T 세포의 평균 생물발광 플롯을 보여주는 그래프이다.

도 9a 내지 도 9c는 실시예 6에 따라, CD20-3 CAR T 세포 및 CD22-53 T 세포가 자극에 반응하여 IFN-γ를 어떻

게 분비하는지를 보여주는 그래프이다. IFN- γ 를 CAR T 세포와 버킷 림프종 세포주 Raji(도 9a), 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL) 세포주 Pfeiffer(도 9b), ALL 세포주 SEM(도 9c)의 공동-배양물의 배지에서 측정하였다.

도 10a 및 도 10b는 대표적인 CAR을 보여주는 개략도이다.

도 11은 모의 EGFRvIII CAR, CD20-8aBBZ CAR, CD20-C3H2 CAR, CD20-C5H1 CAR, CD20-Ofa CAR 및 CD20-3H5k3 CAR을 발현하는 T 세포로 또는 비히클(PBS)로 처리된 NSG 마우스에 대한 평균 종양 부피(mm³)를 보여주는 그래프이다.

도 12는 유세포측정 분석을 사용하여 결정시 Q65K 돌연변이를 포함하는 CD3제타 쇄를 갖는 CD22 65 CAR(CD22-65_Zmut), CD22-65 야생형 CAR(CD22-65_Zwt), CD22-65s_Zwt CAR, m971_Zmut CAR 및 m971s_Zmut CAR의 발현 수준을 보여주는 그래프이다.

도 13a 내지 도 13c는 CD22-65_Zmut, CD22-65_Zwt, CD22-65s_Zwt, m971_Zmut 및 m971s_Zmut CAR T 세포가 CD22 발현 표적 세포를 효율적으로 사멸시키는 것을 보여주는 그래프이다. ALL 세포주 Nalm6(도 13a), ALL 세포주 SEM(도 13b) 및 CD22-음성 CML 세포주 K562(도 13c)를 사용한 CAR T 세포의 20시간 사멸 검정이 나타나 있다. 비-형질도입된 T 세포(UTD) 및 CD19 세포도 또한 나타나 있다. CART 및 표적 세포를 상이한 이펙터-대-표적 세포 비(E:T)로 20시간 동안 공동-배양한 후에, 루시페라제-발현 표적 세포를 발광을 사용하여 정량화하였다.

도 14는 CD22-65_Zmut, CD22-65_Zwt, CD22-65s_Zwt, m971_Zmut, m971s_Zmut, CD19 및 UTD CAR T 세포가 CD22 발현 표적 세포에 의한 자극에 반응하여 IFN- γ 를 분비하는 것을 보여주는 그래프이다. IFN- γ 를 CAR T 세포와 ALL 세포주 Nalm6, ALL 세포주 SEM 및 CD22-음성 CML 세포주의 공동-배양물의 배지에서 측정하였다. CART 및 표적 세포를 1:1의 이펙터-대-표적 세포 비로 24시간 동안 공동-배양한 후에, 상청액을 수거하고, IFN- γ 양을 정량화하였다.

도 15a 및 도 15b는 세포 트레이서(tracer) 보라색 염료를 사용하여 평가시 ALL 세포주 Nalm6 및 SEM과 공동-배양된 CD22-65_Zmut, CD22-65_Zwt, CD22-65s_Zwt, m971_Zmut, m971s_Zmut, CD19 및 UTD CAR T 세포의 증식을 보여주는 그래프이다. T 세포의 각 세포 분열이 각 딸 세포에서 형광의 절반의 보유를 야기하기 때문에, 더 낮은 형광은 더 강한 증식을 보여준다(도 15a). 비-분열 세포는 UTD에 대하여 나타난 바와 같이 높은 형광을 보인다. 세포 증식을 정량화하고, FlowJo 소프트웨어를 사용하여 "분열 지수"로서 기록한다(도 15b).

도 16은 CD22-65_Zmut, CD22-65_Zwt, CD22-65s_Zwt, m971_Zmut 또는 m971s_Zmut CAR T 세포로 처리된 Nalm6 마우스에서의 평균 생물발광으로부터 나타나는 바와 같은 종양 퇴행을 보여주는 그래프이다. 또한 UTD 또는 PBS로 처리된 T 세포 처리도 포함시켰다.

도 17a 및 도 17b는 CD22-65_Zmut, CD22-65_Zwt, CD22-65s_Zwt, m971_Zmut 또는 m971s_Zmut CAR T 세포 또는 UTD 또는 PBS로 처리된 SEM 마우스의 종양 성장을 보여주는 그래프이다.

도 18은 더 긴 링커(4x(GGGGS); LL)를 포함하는 항-CD22 CAR 및 경쇄와 중쇄 사이에 짧은 링커(1x(GGGGS); S L)를 포함하는 항-CD22 CAR의 개략도이다.

도 19는 이전에 CART19 세포로의 처리를 받은 적이 있고, CART22 세포로 처리된 성인 ALL 환자에서의 CART19 및 CART22 세포의 DNA의 양(카피/ μ g)을 보여주는 그래프이다. CART22 세포의 증량 후의 제2 CART19 세포 재-증량.

도 20은 짧은 링커(CART22^S) 또는 긴 링커(CART22^{LL})를 포함하는 CAR22를 갖는 CART22 세포로 처리된 NALM6 또는 CHP110R이 생착된 NSG 마우스의 전체 생존을 보여주는 그래프이다.

도 21은 CART22^{SL} 세포가 유세포측정법을 사용하여 평가시 제17일에 NSG 마우스에서 CART22^{LL} 세포보다 더 높은 생체내 증식을 보이는 것을 보여주는 그래프이다.

도 22는 CART22^{SL} 세포가 생존중 2-광자 영상화를 사용하여 평가시 NSG 마우스에서 CART22^{LL} 세포보다 더욱 오래 계속되는 T 세포:백혈병 상호작용을 확립하는 것을 보여주는 그래프이다.

도 23은 유세포측정 분석을 사용하여 결정시 T 세포 내의 CD22-65_Zwt, CD22-65s_Zwt(짧은 1x (GGGGS) 링커; SEQ ID NO: 835), CD22-65ss_Zwt(VH와 VL 영역 사이에 링커 부재; SEQ ID NO: 836), CD22-65sLH_Zwt(짧은 1x (GGGGS) 링커와 함께 VL 영역은 N-말단에 지향되며, VH 영역은 C-말단에 지향됨), CD22-65sKD_Zwt(짧은 1x (GGGGS) 링커 및 VH 및 VL 영역의 FR 영역 내의 돌연변이; SEQ ID NO: 837) 및 CD22-m971s_Zmut(대조군)의 발현 수준을 보여주는 그래프이다.

도 24a 및 도 24b는 짧은 링커(짧은 1x (GGGS)) 링커; SEQ ID NO: 835)가 존재하거나, 링커가 존재하지 않는 인간 항-CD22 scFv를 지니는 CD22 CAR T 세포가 CD22 발현 표적 세포를 효율적으로 사멸시키는 것을 보여주는 그래프이다. 급성 림프모구성 백혈병(ALL) 세포주 Nalm6(도 24a) 및 SEM(도 24b)을 사용한 CAR T 세포의 20시간 사멸 검정이 나타나 있다.

도 25는 CAR CD22-65_Zwt, CD22-65s_Zwt, CD22-65ss_Zwt, CD22-65sKD_Zwt 및 CD22-m971s_Zmu를 함유하는 CD22 CAR T 세포가 CD22 발현 표적 세포에 의한 자극에 반응하여 IFN- γ 를 분비하는 것을 보여주는 그래프이다. IFN- γ 를 CAR T 세포와 ALL 세포주 Nalm6 및 SEM의 공동-배양물의 배지에서 측정하였다.

도 26은 CD22-65_Zwt, CD22-65s_Zwt, CD22-65ss_Zwt, CD22-65sKD_Zwt 및 CD22-m971s_Zmut로 처리된 Nalm6 마우스에서의 평균 생물발광으로부터 나타나는 바와 같은 중앙 퇴행을 보여주는 그래프이다. 또한, 마우스에는 PBS 또는 EGFRvIII T 세포도 제공하였다.

도 27은 예시적인 탠덤(tandem) CAR 작제물의 원위 및 근위 말단을 보여주는 개략도이다.

도 28은 CD19(진한 막대) 또는 CD22(회색 막대)에 대해 유도된 scFV를 인식하는 시약을 사용하는 JNL 세포의 FACS 표면 염색에 기초한 CAR%를 보여주는 그래프이다. 1, 0.8 및 2.2의 감염 다중도를 각각 c171, c172 및 c173에서 사용하였다.

도 29는 표 1에 나타난 다양한 CAR로 작용화된 JNL의 활성화를 평가하기 위해 사용되는 상이한 표적 세포주가 FACS를 사용하여 CD19 및 CD22에 대하여 염색된 것을 보여주는 그래프이다. 두 염색 시약 모두는 피코에리트린(PE)으로 표지된다. 표면에서 검출되는 단백질에 대한 양성 세포의 백분율 및 MFI(평균 형광 세기)가 나타나 있다(%).

도 30은 CD19 또는 CD22 중 어느 하나를 발현하는 표적화된 세포주와 1:1 세포 비로 20시간 동안 인큐베이션시킨 비형질도입된(UTD) 및 형질도입된 JNL을 보여주는 그래프이다. NFAT-유도된 루시페라제(y-축 상에 나타난 임의 단위)의 수준은 CAR 활성의 척도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0364] 정의

[0365] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0366] 단수 용어는 하나 또는 하나 초과(즉, 적어도 하나)의 물품의 문법적 대상을 지칭한다. 예로서, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과의 요소를 의미한다.

[0367] 용어 "약"은, 측정 가능한 값, 예컨대 양, 시간적 기간 등을 언급하는 경우에 명시된 값으로부터 $\pm 20\%$, 또는 일부 경우에 $\pm 10\%$, 또는 일부 경우에 $\pm 5\%$, 또는 일부 경우에 $\pm 1\%$, 또는 일부 경우에 $\pm 0.1\%$ 의 변동을 포괄하는 것으로 의도되고, 이는 이러한 변동이 개시된 방법의 수행에 적절하기 때문이다.

[0368] 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 등 없이 대상체의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합하며 합리적 이익/위험 비에 부합하는 염을 지칭한다. 약제학적으로 허용되는 염은 해당 분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어 Berge 등은 문헌[J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19]에서 약제학적으로 허용되는 염을 상세히 기재하고 있다.

[0369] 용어 "억제" 또는 "억제제"는 주어진 분자, 예를 들어 CD20, CD10, CD19, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b 또는 CD79a의 특정 파라미터, 예를 들어 활성의 감소를 포함한다. 예를 들어 활성, 예를 들어 CD20, CD10, CD19, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b 또는 CD79a의 활성의, 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40% 이상의 억제가 이러한 용어에 포함된다. 따라서, 억제제는 100%일 필요는 없다. 억제제에 대한 활성은 본원에 기재된 바와 같이 또는 해당 분야에 공지된 검정에 의해 결정될 수 있다.

[0370] 용어 "키메라 항원 수용체" 또는 대안적으로 "CAR"은 면역 이펙터 세포 내에 존재하는 경우에 표적 세포, 전형적으로 암 세포에 대한 특이성, 및 세포내 신호 생성을 갖는 세포를 제공하는, 전형적으로 가장 단순한 실시형태에서 2종의, 폴리펩티드의 세트를 지칭한다. 일부 실시형태에서, CAR은 적어도 세포의 항원 결합 도메인, 막 횡단 도메인, 및 하기 정의된 바와 같은 자극 분자 및/또는 공동자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포질 신호전달 도메인(본원에서 "세포내 신호전달 도메인"으로도 지칭됨)을 포함한다. 일부 양

태에서, 폴리펩티드의 세트는 서로 인접해 있으며, 예를 들어 동일한 폴리펩티드 쇠 내에 있고, 예를 들어 키메라 융합 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리펩티드의 세트는 서로 인접하지 않고, 예를 들어 상이한 폴리펩티드 쇠 내에 있다. 일부 실시형태에서, 폴리펩티드의 세트는 이량체화 분자의 존재 시 폴리펩티드를 서로 커플링시킬 수 있는, 예를 들어 항원 결합 도메인을 세포내 신호전달 도메인에 커플링시킬 수 있는 이량체화 스위치를 포함한다. 일 양태에서, 자극 분자는 T 세포 수용체 복합체와 연관된 제타 쇠이다. 일 양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 하기 정의된 바와 같은 적어도 하나의 공동자극 분자로부터 유래된 하나 이상의 기능적 신호전달 도메인을 추가로 포함한다. 일 양태에서, 공동자극 분자는 본원에 기재된 공동자극 분자, 예를 들어 4-1BB(즉, CD137), CD27 및/또는 CD28로부터 선택된다(도 10a 및 표 14). 일 양태에서, CAR은 세포외 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인, 및 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. 일 양태에서, CAR은 세포외 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인, 및 공동자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인 및 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. 일 양태에서, CAR은 세포외 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인, 및 하나 이상의 공동자극 분자(들)로부터 유래된 2개의 기능적 신호전달 도메인 및 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. 일 양태에서, CAR은 세포외 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인, 및 하나 이상의 공동자극 분자(들)로부터 유래된 적어도 2종의 기능적 신호전달 도메인 및 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. 일 양태에서 CAR은 CAR 융합 단백질의 아미노-말단(N-ter)에 선택적인 리더 서열을 포함한다(도 10b 및 표 14). 일 양태에서, CAR은 세포외 항원 결합 도메인의 N-말단에 리더 서열을 추가로 포함하고, 여기서 리더 서열은 세포 프로세싱 및 세포막으로의 CAR의 국소화 동안 항원 결합 도메인(예를 들어 scFv)으로부터 선택적으로 절단된다.

[0371] 용어 "신호전달 도메인"은 정보를 세포 내로 전달함으로써 작용하여, 제2 메신저를 생성하거나 또는 이러한 메신저에 반응하여 이펙터로서 기능함으로써 규정된 신호전달 경로를 통해 세포 활성을 조절하는 단백질의 기능적 부분을 지칭한다.

[0372] 본원에 사용된 용어 "CD20"은 B 세포 상에서 검출 가능한 것으로 공지된 항원 결정기를 지칭한다. 인간 CD20은 또한 막-스패닝 4-도메인, 하위과 A, 구성원 1(MS4A1)로도 불린다. 인간 및 쥐과 아미노산 및 핵산 서열은 공개 데이터베이스, 예컨대 진뱅크(GenBank), 유니프롯(UniProt) 및 스위스-프롯(Swiss-Prot)에서 확인할 수 있다. 예를 들어 인간 CD20의 아미노산 서열은 수탁 번호 NP_690605.1 및 NP_068769.2에서 확인할 수 있고, 인간 CD20의 전사를 변이체 1 및 3을 인코딩하는 핵산 서열은 각각 수탁 번호 NM_152866.2 및 NM_021950.3에서 확인할 수 있다. 일 양태에서, CAR의 항원-결합 부분은 CD20 단백질의 세포외 도메인 내의 항원을 인식하고 이에 결합한다. 일 양태에서, CD20 단백질은 암 세포 상에서 발현된다. 본원에 사용되는 "CD20"은 전장 야생형 CD20의 돌연변이, 예를 들어 점 돌연변이, 단편, 삽입, 결실 및 스플라이스 변이체를 포함하는 단백질을 포함한다.

[0373] 본원에 사용된 용어 "ROR1"은 백혈병 전구체 세포 상에서 검출 가능한 것으로 공지된 항원 결정기를 지칭한다. 인간 및 쥐과 아미노산 및 핵산 서열은 공개 데이터베이스, 예컨대 진뱅크, 유니프롯 및 스위스-프롯에서 확인할 수 있다. 예를 들어 인간 ROR1의 아이소폼 1 및 2 전구체의 아미노산 서열은 각각 수탁 번호 NP_005003.2 및 NP_001077061.1에서 확인할 수 있고, 이들을 인코딩하는 mRNA 서열은 각각 수탁 번호 NM_005012.3 및 NM_001083592.1에서 확인할 수 있다. 일 양태에서, CAR의 항원-결합 부분은 ROR1 단백질의 세포외 도메인 내의 항원을 인식하고, 이에 결합한다. 일 양태에서, ROR1 단백질은 암 세포 상에서 발현된다. 본원에 사용된 "ROR1"은 전장 야생형 ROR1의 돌연변이, 예를 들어 점 돌연변이, 단편, 삽입, 결실 및 스플라이스 변이체를 포함하는 단백질을 포함한다.

[0374] 본원에 사용된 용어 "CD19"는 백혈병 전구체 세포 상의 검출 가능한 항원 결정기인 분화 클러스터 19 단백질을 지칭한다. 인간 및 쥐과 아미노산 및 핵산 서열은 공개 데이터베이스, 예컨대 진뱅크, 유니프롯 및 스위스-프롯에서 찾을 수 있다. 예를 들어 인간 CD19의 아미노산 서열은 유니프롯/스위스-프롯 수탁 번호 P15391로서 찾을 수 있고, 인간 CD19를 인코딩하는 핵산 서열은 수탁 번호 NM_001178098에서 찾을 수 있다. CD19는 예를 들어 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구 백혈병 및 비-호지킨 림프종을 포함하는 대부분의 B 계통 암 상에서 발현된다. CD19를 발현하는 다른 세포가 하기 "CD19의 발현과 연관된 질환"의 정의에 제공된다. 이는 또한 B 세포 전구세포의 초기 마커이다. 예를 들어 문헌[Nicholson et al. Mol. Immun. 34 (16-17): 1157-1165 (1997)]을 참조한다. 일 양태에서, CART의 항원-결합 부분은 CD19 단백질의 세포외 도메인 내의 항원을 인식하고 이에 결합한다. 일 양태에서, CD19 단백질은 암 세포 상에서 발현된다. 본원에 사용된 "CD19"는 전장 야생형 CD19의 돌연변이, 예를 들어 점 돌연변이, 단편, 삽입, 결실 및 스플라이스 변이체를 포함하는 단백질을 포함한다.

- [0375] 본원에 사용된 용어 "CD22"는 백혈병 전구체 세포 상의 검출 가능한 것으로 공지된 항원 결정기이다. 인간 및 쥐와 아미노산 및 핵산 서열은 공개 데이터베이스, 예컨대 진뱅크, 유니프룻 및 스위스-프룻에서 찾을 수 있다. 예를 들어 아이소폼 1 내지 5 인간 CD22의 아미노산 서열은 각각 수탁 번호 NP 001762.2, NP 001172028.1, NP 001172029.1, NP 001172030.1 및 NP 001265346.1에서 찾을 수 있고, 인간 CD22의 변이체 1 내지 5를 인코딩하는 핵산 서열은 각각 수탁 번호 NM 001771.3, NM 001185099.1, NM 001185100.1, NM 001185101.1 및 NM 001278417.1에서 찾을 수 있다. 일 양태에서, CAR의 항원-결합 부분은 CD22 단백질의 세포외 도메인 내의 항원을 인식하고 이에 결합한다. 일 양태에서, CD22 단백질은 암 세포 상에서 발현된다. 본원에 사용된 "CD22"는 전장 야생형 CD22의 돌연변이, 예를 들어 점 돌연변이, 단편, 삽입, 결실 및 스플라이스 변이체를 포함하는 단백질을 포함한다.
- [0376] 본원에 사용된 용어 "CD123"은 일부 악성 혈액암 세포, 예를 들어 백혈병 세포 상에서 검출 가능한 것으로 공지된 항원 결정기를 지칭한다. 인간 및 쥐와 아미노산 및 핵산 서열은 공개 데이터베이스, 예컨대 진뱅크, 유니프룻 및 스위스-프룻에서 확인할 수 있다. 예를 들어 인간 CD123의 아미노산 서열은 수탁 번호 NP_002174.1(아이소폼 1 전구체); NP_001254642.1(아이소폼 2 전구체)에서 확인할 수 있고, 이들을 인코딩하는 mRNA 서열은 수탁 번호 NM_002183.3(변이체 1); NM_001267713.1(변이체 2)에서 확인할 수 있다. 일 양태에서, CAR의 항원-결합 부분은 CD123 단백질의 세포외 도메인 내의 항원을 인식하고 이에 결합한다. 일 양태에서, CD123 단백질은 암 세포 상에서 발현된다. 본원에 사용된 "CD123"은 전장 야생형 CD123의 돌연변이, 예를 들어 점 돌연변이, 단편, 삽입, 결실 및 스플라이스 변이체를 포함하는 단백질을 포함한다.
- [0377] 본원에 사용된 용어 "CD10"은 백혈병 세포 상에서 검출 가능한 것으로 공지된 항원 결정기를 지칭한다. 인간 및 쥐와 아미노산 및 핵산 서열은 공개 데이터베이스, 예컨대 진뱅크, 유니프룻 및 스위스-프룻에서 확인할 수 있다. 예를 들어 인간 CD10의 아미노산 서열은 수탁 번호 NP_009218.2; NP_000893.2; NP_009219.2; NP_009220.2에서 확인할 수 있고, 이들을 인코딩하는 mRNA 서열은 수탁 번호 NM_007287.2(변이체 1bis); NM_000902.3(변이체 1); NM_007288.2(변이체 2a); NM_007289.2(변이체 2b)에서 확인할 수 있다. 일 양태에서 CAR의 항원-결합 부분은 CD10 단백질의 세포외 도메인 내의 항원을 인식하고 이에 결합한다. 일 양태에서, CD10 단백질은 암 세포 상에서 발현된다. 본원에 사용된 "CD10"은 전장 야생형 CD10의 돌연변이, 예를 들어 점 돌연변이, 단편, 삽입, 결실 및 스플라이스 변이체를 포함하는 단백질을 포함한다.
- [0378] 본원에 사용된 용어 "CD34"는 조혈 줄기 세포 및 일부 암 세포 상에서 검출 가능한 것으로 공지된 항원 결정기를 지칭한다. 인간 및 쥐와 아미노산 및 핵산 서열은 공개 데이터베이스, 예컨대 진뱅크, 유니프룻 및 스위스-프룻에서 확인할 수 있다. 예를 들어 인간 CD34의 아미노산 서열은 수탁 번호 NP_001020280.1(아이소폼 a 전구체); NP_001764.1(아이소폼 b 전구체)에서 확인할 수 있고, 이들을 인코딩하는 mRNA 서열은 수탁 번호 NM_001025109.1(변이체 1); NM_001773.2(변이체 2)에서 확인할 수 있다. 일 양태에서 CAR의 항원-결합 부분은 CD34 단백질의 세포외 도메인 내의 항원을 인식하고 이에 결합한다. 일 양태에서, CD34 단백질은 암 세포 상에서 발현된다. 본원에 사용된 "CD34"는 전장 야생형 CD34의 돌연변이, 예를 들어 점 돌연변이, 단편, 삽입, 결실 및 스플라이스 변이체를 포함하는 단백질을 포함한다.
- [0379] 본원에 사용된 용어 "FLT-3"는 조혈 전구 세포 및 일부 암 세포, 예를 들어 백혈병 세포 상에서 검출 가능한 것으로 공지된 항원 결정기를 지칭한다. 인간 및 쥐와 아미노산 및 핵산 서열은 공개 데이터베이스, 예컨대 진뱅크, 유니프룻 및 스위스-프룻에서 확인할 수 있다. 예를 들어 인간 FLT-3의 아미노산 서열은 수탁 번호 NP_004110.2에서 확인할 수 있고, 이들을 인코딩하는 mRNA 서열은 수탁 번호 NM_004119.2에서 확인할 수 있다. 일 양태에서 CAR의 항원-결합 부분은 FLT-3 단백질의 세포외 도메인 내의 항원을 인식하고 이에 결합한다. 일 양태에서, FLT-3 단백질은 암 세포 상에서 발현된다. 본원에 사용된 "FLT-3"은 전장 야생형 FLT-3의 돌연변이, 예를 들어 점 돌연변이, 단편, 삽입, 결실 및 스플라이스 변이체를 포함하는 단백질을 포함한다.
- [0380] 본원에 사용된 용어 "CD79b"는 일부 악성 혈액암 세포, 예를 들어 백혈병 세포 상에서 검출 가능한 것으로 공지된 항원 결정기를 지칭한다. 인간 및 쥐와 아미노산 및 핵산 서열은 공개 데이터베이스, 예컨대 진뱅크, 유니프룻 및 스위스-프룻에서 확인할 수 있다. 예를 들어 인간 CD79b의 아미노산 서열은 수탁 번호 NP_000617.1(아이소폼 1 전구체), NP_067613.1(아이소폼 2 전구체), 또는 NP_001035022.1(아이소폼 3 전구체)에서 확인할 수 있고, 이들을 인코딩하는 mRNA 서열은 수탁 번호 NM_000626.2(전사물 변이체 1), NM_021602.2(전사물 변이체 2), 또는 NM_001039933.1(전사물 변이체 3)에서 확인할 수 있다. 일 양태에서 CAR의 항원-결합 부분은 CD79b 단백질의 세포외 도메인 내의 항원을 인식하고 이에 결합한다. 일 양태에서, CD79b 단백질은 암 세포 상에서 발현된다. 본원에 사용된 "CD79b"는 전장 야생형 CD79b의 돌연변이, 예를 들어 점 돌연변이, 단편, 삽입, 결실

및 스플라이스 변이체를 포함하는 단백질을 포함한다.

[0381] 본원에 사용된 용어 "CD79a"는 일부 악성 혈액암 세포, 예를 들어 백혈병 세포 상에서 검출 가능한 것으로 공지된 항원 결정기를 지칭한다. 인간 및 쥐과 아미노산 및 핵산 서열은 공개 데이터베이스, 예컨대 진뱅크, 유니프루트 및 스위스-프룟에서 확인할 수 있다. 예를 들어 인간 CD79a의 아미노산 서열은 수탁 번호 NP_001774.1(아이소폼 1 전구체) 또는 NP_067612.1(아이소폼 2 전구체)에서 확인할 수 있고, 이들을 인코딩하는 mRNA 서열은 수탁 번호 NM_001783.3(전사물 변이체 1) 또는 NM_021601.3(전사물 변이체 2)에서 확인할 수 있다. 일 양태에서, CAR의 항원-결합 부분은 CD79a 단백질의 세포외 도메인 내의 항원을 인식하고 이에 결합한다. 일 양태에서, CD79a 단백질은 암 세포 상에서 발현된다. 본원에 사용된 "CD79a"는 전장 야생형 CD79a의 돌연변이, 예를 들어 점 돌연변이, 단편, 삽입, 결실 및 스플라이스 변이체를 포함하는 단백질을 포함한다.

[0382] 본원에 사용된 용어 "CD179b"는 일부 악성 혈액암 세포, 예를 들어 백혈병 세포 상에서 검출 가능한 것으로 공지된 항원 결정기를 지칭한다. 인간 및 쥐과 아미노산 및 핵산 서열은 공개 데이터베이스, 예컨대 진뱅크, 유니프루트 및 스위스-프룟에서 확인할 수 있다. 예를 들어 인간 CD179b의 아미노산 서열은 수탁 번호 NP_064455.1(아이소폼 a 전구체) 또는 NP_690594.1(아이소폼 b 전구체)에서 확인할 수 있고, 이들을 인코딩하는 mRNA 서열은 수탁 번호 NM_020070.3(전사물 변이체 1) 또는 NM_152855.2(전사물 변이체 2)에서 확인할 수 있다. 일 양태에서, CAR의 항원-결합 부분은 CD179b 단백질의 세포외 도메인 내의 항원을 인식하고 이에 결합한다. 일 양태에서, CD179b 단백질은 암 세포 상에서 발현된다. 본원에 사용된 "CD179b"는 전장 야생형 CD179b의 돌연변이, 예를 들어 점 돌연변이, 단편, 삽입, 결실 및 스플라이스 변이체를 포함하는 단백질을 포함한다.

[0383] 본원에 사용된 용어 "결합 도메인"(예를 들어 "CD20 결합 도메인")은 적어도 하나의 면역글로불린 가변 도메인 서열을 포함하는 단백질, 예를 들어 면역글로불린 쇠 또는 그의 단편을 지칭한다. 용어 "결합 도메인"(본원에 "항체 분자"로도 지칭됨)은 항체 및 항체 단편을 포함한다. 일 실시형태에서, 항체 분자는 다중특이적 항체 분자이고, 예를 들어 이는 복수개의 면역글로불린 가변 도메인 서열을 포함하며, 여기서 복수개 중 제1 면역글로불린 가변 도메인 서열은 제1 에피토프에 대해 결합 특이성을 갖고, 복수개 중 제2 면역글로불린 가변 도메인 서열은 제2 에피토프에 대해 결합 특이성을 갖는다. 일 실시형태에서, 다중특이적 항체 분자는 이중특이적 항체 분자이다. 이중특이적 항체는 2개 이하의 항원에 대해 특이성을 갖는다. 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대해 결합 특이성을 갖는 제1 면역글로불린 가변 도메인 서열 및 제2 에피토프에 대해 결합 특이성을 갖는 제2 면역글로불린 가변 도메인 서열을 특징으로 한다.

[0384] 용어 "항체 단편"은 항원의 에피토프와 특이적으로 상호작용하는 능력을 보유하는 항체의 적어도 일부분을 지칭한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv 단편, scFv 항체 단편, 이황화-결합된 Fv(sdFv), VH 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편, 선형 항체, 단일 도메인 항체, 예컨대 sdAb(VL 또는 VH), 낙타류 VHh 도메인, 항체 단편, 예컨대 힌지 영역에서 이황화 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편으로부터 형성된 다중-특이적 항체, 및 항체의 단리된 CDR 또는 다른 에피토프 결합 단편을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 항원 결합 단편은 또한 단일 도메인 항체, 맥시마디, 미니마디, 나노마디, 인트라마디, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, v-NAR 및 비스-scFv 내에 혼입될 수 있다(예를 들어 문헌[Hollinger and Hudson, Nature Biotechnology 23:1126-1136, 2005] 참조). 항원 결합 단편은 또한, 피브로넥틴 III형(Fn3)과 같은 폴리펩티드에 기초한 스캐폴드 내로 이식될 수 있다(피브로넥틴 폴리펩티드 미니마디를 기재한 미국 특허 제6,703,199호 참조). 용어 "scFv"는 경쇄의 가변 영역을 포함하는 적어도 하나의 항체 단편 및 중쇄의 가변 영역을 포함하는 적어도 하나의 항체 단편을 포함하는 융합 단백질을 지칭하며, 여기서 경쇄 및 중쇄 가변 영역은 예를 들어 합성 링커, 예를 들어 짧은 유연성 폴리펩티드 링커를 통해 인접하여 연결되고, 단일의 쇠 폴리펩티드로서 발현될 수 있고, 여기서 scFv는 그것이 유래된 무손상 항체의 특이성을 보유한다. 명시되지 않는 한, 본원에 사용된 scFv는 예를 들어 폴리펩티드의 N-말단 및 C-말단에 관하여, VL 및 VH 가변 영역을 어느 하나의 순서로 가질 수 있고, scFv는 VL-링커-VH를 포함할 수 있거나 또는 VH-링커-VL을 포함할 수 있다.

[0385] 본원에 사용된 용어 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"은 항원 특이성 및 결합 친화성을 부여하는 항체 가변 영역 내의 아미노산의 서열을 지칭한다. 주어진 CDR의 정확한 아미노산 서열 경계는 문헌[Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD] ("카바트(Kabat)" 넘버링 체계), 문헌[Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273, 927-948] ("코티아(Chothia)" 넘버링 체계)에 의해 기재된 것들 및 ImMunoGenTics(IMG) 넘버링(문헌[Lefranc, M.-P., The Immunologist, 7, 132-136 (1999)]; 문헌[Lefranc, M.-P. et al., Dev. Comp. Immunol., 27, 55-77 (2003)]) ("IMG" 넘버링 체계)를 포함하는 널리 공지된 다수의 체계 중 임의의 것을 사용하여 결정될 수 있다.

예를 들어 고전적인 형식에 있어서, 카바트 하에서, 중쇄 가변 도메인(VH) 내의 CDR 아미노산 잔기는 31 내지 35(HCDR1), 50 내지 65(HCDR2) 및 95 내지 102(HCDR3)로 넘버링되며; 경쇄 가변 도메인(VL) 내의 CDR 아미노산 잔기는 24 내지 34(LCDR1), 50 내지 56(LCDR2) 및 89 내지 97(LCDR3)로 넘버링된다. 코티아 하에서, VH 내의 CDR 아미노산은 26 내지 32(HCDR1), 52 내지 56(HCDR2) 및 95 내지 102(HCDR3)로 넘버링되며; VL 내의 아미노산 잔기는 26 내지 32(LCDR1), 50 내지 52(LCDR2) 및 91 내지 96(LCDR3)으로 넘버링된다. 카바트 및 코티아 둘 모두의 CDR 정의를 조합함으로써, CDR은 인간 VH 내의 아미노산 잔기 26 내지 35(HCDR1), 50 내지 65(HCDR2) 및 95 내지 102(HCDR3), 및 인간 VL 내의 아미노산 잔기 24 내지 34(LCDR1), 50 내지 56(LCDR2) 및 89 내지 97(LCDR3)로 이루어진다. IMGT 하에서, VH 내의 CDR 아미노산 잔기는 대략 26 내지 35(CDR1), 51 내지 57(CDR2) 및 93 내지 102(CDR3)로 넘버링되며, VL 내의 CDR 아미노산 잔기는 대략 27 내지 32(CDR1), 50 내지 52(CDR2) 및 89 내지 97(CDR3)로 넘버링된다("IMGT"에 따른 넘버링). IMGT 하에서, 항체의 CDR 영역은 프로그램 IMGT/DomainGap Align을 사용하여 결정될 수 있다.

[0386] 항체 또는 그의 항체 단편을 포함하는 본 발명의 CAR의 부분은 다양한 형태로 존재할 수 있으며, 여기서, 항원 결합 도메인은 예를 들어 단일 도메인 항체 단편(sdAb), 단일의 쇠 항체(scFv), 인간화 항체 또는 이종특이적 항체를 포함하는 인접 폴리펩티드 쇠의 부분으로서 발현된다(문헌[Harlow et al., 1999, In: Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY]; 문헌[Harlow et al., 1989, In: Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, New York]; 문헌[Houston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883]; 문헌[Bird et al., 1988, Science 242:423-426]). 일 양태에서, 본 발명의 CAR 조성물의 항원 결합 도메인은 항체 단편을 포함한다. 추가의 양태에서, CAR은 scFv를 포함하는 항체 단편을 포함한다.

[0387] 용어 "항체 중쇄"는 그의 자연 발생 입체형태의 항체 분자에 존재하고 통상적으로 항체가 속하는 부류를 결정하는, 폴리펩티드 쇠의 2가지 유형 중 더 큰 것을 지칭한다.

[0388] 용어 "항체 경쇄"는 그의 자연 발생 입체형태의 항체 분자에 존재하는 폴리펩티드 쇠의 2가지 유형 중 더 작은 것을 지칭한다. 카파(κ) 및 람다(λ) 경쇄는 2가지의 주요 항체 경쇄 아이소타입을 지칭한다.

[0389] 용어 "재조합 항체"는 재조합 DNA 기술을 사용하여 생성된 항체, 예컨대, 예를 들어 박테리오파지 또는 효모 발현 시스템에 의해 발현된 항체를 지칭한다. 상기 용어는 또한 항체를 인코딩하는 DNA 분자의 합성에 의해 생성된 항체를 의미하는 것으로 해석되어야 하고, DNA 분자는 항체 단백질, 또는 항체를 특징하는 아미노산 서열을 발현하며, 여기서 DNA 또는 아미노산 서열은 해당 분야에서 이용 가능하고 널리 공지된 재조합 DNA 또는 아미노산 서열 기술을 사용하여 수득된다.

[0390] 용어 "항원" 또는 "Ag"는 면역 반응을 유발하는 분자를 지칭한다. 이러한 면역 반응은 항체 생성, 또는 특이적 면역학적-컴피턴트(competent) 세포의 활성화, 또는 둘 다를 수반할 수 있다. 숙련자는 사실상 모든 단백질 또는 펩티드를 포함하는 임의의 마크로분자가 항원으로서 역할을 할 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 항원은 재조합 또는 게놈 DNA로부터 유래될 수 있다. 따라서, 숙련자는 면역 반응을 유도하는 단백질을 인코딩하는 핵산 서열 또는 부분 핵산 서열을 포함하는 임의의 DNA가, 본원에 사용된 용어 "항원"을 인코딩함을 이해할 것이다. 또한, 해당 분야의 숙련자는 항원이 유전자의 전장 핵산 서열에 의해서만 인코딩될 필요는 없음을 이해할 것이다. 본 발명은 1가지 초과 유전자의 부분 핵산 서열의 사용을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니고, 이들 핵산 서열은 목적하는 면역 반응을 유도하는 폴리펩티드를 인코딩하도록 다양한 조합으로 배열되는 것이 분명하다. 또한, 숙련자는 항원이 "유전자"에 의해 인코딩될 필요가 전혀 없음을 이해할 것이다. 항원은 생성되거나, 합성되거나, 또는 생물학적 시료로부터 유래될 수 있거나, 또는 폴리펩티드 이외의 마크로분자일 수 있음이 분명하다. 이러한 생물학적 시료는 조직 시료, 종양 시료, 세포 또는 다른 생물학적 성분을 갖는 유체를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0391] 용어 "항암 효과"는, 예를 들어 종양 부피의 감소, 암 세포 수의 감소, 전이의 수의 감소, 기대 수명의 증가, 암 세포 증식의 감소, 암 세포 생존의 감소, 또는 암성 병증과 연관된 다양한 생리학적 증상의 개선을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 다양한 수단에 의해 나타날 수 있는 생물학적 효과를 지칭한다. "항-암 효과"는 또한 먼 저 암 발생의 예방에서의 본 발명의 펩티드, 폴리뉴클레오티드, 세포 및 항체의 능력에 의해 나타날 수 있다. 용어 "항-종양 효과"는, 예를 들어 종양 부피의 감소, 종양 세포 수의 감소, 종양 세포 증식의 감소, 또는 종양 세포 생존의 감소를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 다양한 수단에 의해 나타날 수 있는 생물학적 효과를 지칭한다. 용어 "자가"는 이후에 개체에게 재-도입될, 동일한 개체로부터 유래된 임의의 물질을 지칭한다.

[0392] 용어 "동종이계"는 물질이 도입되는 개체와 동일한 종의 상이한 동물로부터 유래된 임의의 물질을 지칭한다. 하

나 이상의 유전자좌에서의 유전자가 동일하지 않은 경우에 둘 이상의 개체가 서로 동종이계인 것으로 언급된다. 일부 양태에서, 동일한 종의 개체로부터의 동종이계 물질은 항원과 관련하여 상호작용하기에 유전적으로 충분히 다를 수 있다.

[0393] 용어 "이종"은 상이한 종의 동물로부터 유래된 이식편을 지칭한다.

[0394] 용어 "조합물"은 하나의 단위 투여형의 고정 조합물, 또는 본 발명의 화합물과 조합 파트너(예를 들어 하기 기재된 바와 같은 또 다른 약물, "치료제" 또는 "공동-작용제"로도 지칭됨)가 동시에 독립적으로, 또는 시간 간격 내에 개별적으로(특히 이들 시간 간격이 조합 파트너가 협동 효과, 예를 들어 상승 효과를 제시하도록 하는 경우) 투여될 수 있는 조합 투여를 지칭한다. 단일 성분은 키트 내에 또는 개별적으로 패키징될 수 있다. 성분(예를 들어 분말 또는 액체) 중 하나 또는 둘 다는 투여 전에 목적하는 용량으로 재구성되거나 희석될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "동시-투여" 또는 "조합 투여" 등은 선택된 조합 파트너를 그를 필요로 하는 단일 대상체(예를 들어 환자)에게 투여하는 것을 포괄하는 것으로 의도되고, 작용제가 반드시 동일한 투여 경로에 의해 또는 동시에 투여되지는 않는 것인 치료 요법을 포함하는 것으로 의도된다. 본원에 사용된 용어 "약제학적 조합물"은, 하나 초과와 치료제의 혼합 또는 조합으로부터 생성된 생성물을 의미하고, 치료제의 고정 및 비-고정 조합물 둘 다를 포함한다. 용어 "고정 조합물"은 치료제, 예를 들어 본 발명의 화합물 및 조합 파트너가 둘 다 단일 엔티티 또는 투여 형태로 환자에게 동시에 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비-고정 조합물"은 치료제, 예를 들어 본 발명의 화합물 및 조합 파트너가 둘 다 개별 엔티티로서 동시에, 공동으로, 또는 특정 시간 제한을 두지 않고 순차적으로 환자에게 투여되는 것을 의미하며, 여기서 이러한 투여는 환자의 신체에서 치료적 유효 수준의 2가지 화합물을 제공한다. 후자는 또한 각테일 요법, 예를 들어 3가지 이상의 치료제의 투여에 적용된다.

[0395] 용어 "암"은 비정상 세포의 신속한 비제어된 성장을 특징으로 하는 질환을 지칭한다. 암 세포는 국소로 또는 혈류 및 림프계를 통해 신체의 다른 부분으로 확산될 수 있다. 다양한 암의 예가 본원에 기재되어 있고, 유방암, 전립선암, 난소암, 자궁경부암, 피부암, 췌장암, 결장직장암, 신장암, 간암, 뇌암, 림프종, 백혈병, 폐암 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 용어 "종양" 및 "암"은 본원에서 상호교환가능하게 사용되며, 예를 들어 둘 다의 용어는 고형 및 액상 종양을 포괄한다. 본원에 사용된 용어 "암" 또는 "종양"은 전암성, 뿐만 아니라 악성 암 및 종양을 포함한다.

[0396] 본원에 사용되는 어구 "CD20의 발현과 연관된 질환"은 CD20(예를 들어 야생형 또는 돌연변이 CD20)의 발현과 연관된 질환 또는 CD20(예를 들어 야생형 또는 돌연변이 CD20)을 발현하거나 임의의 시간에 이를 발현하였던 세포와 연관된 병증, 예컨대 예를 들어 증식성 질환, 예컨대 암 또는 악성종양 또는 전암성 병증, 예컨대 골수이형성증, 골수이형성 증후군 또는 전백혈병; 또는 CD20(예를 들어 야생형 또는 돌연변이 CD20)을 발현하는 세포와 연관된 비-암 관련 적응증을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 의심을 피하기 위해, CD20의 발현과 연관된 질환은 예를 들어 CD20을 표적화하는 분자, 예를 들어 본원에 기재된 CD20 억제제로의 처리로 인해 예를 들어 CD20 발현이 하향조절되었기 때문에, 현재 CD20을 발현하지 않지만 한때 CD20을 발현하였던 세포와 연관된 병증을 포함할 수 있다. 일 양태에서, CD20의 발현과 연관된 암은 혈액암이다. 일 양태에서, 혈액암은 AML, 골수이형성 증후군, ALL, 모발상 세포 백혈병, 전립선구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 호지킨 림프종, 모구성 형질 세포양 수지상 세포 신생물 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 또한, CD20 발현의 발현과 연관된 질환은, 예를 들어 비정형 및/또는 비-전형적 암, 악성종양, 전암성 병증 또는 CD20의 발현과 연관된 증식성 질환을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. CD20의 발현과 연관된 비-암 관련 적응증이 또한 포함될 수 있다.

[0397] 어구 "CD19의 발현과 연관된 질환"은 CD19(예를 들어 야생형 또는 돌연변이 CD19)의 발현과 연관된 질환 또는 CD19(예를 들어 야생형 또는 돌연변이 CD19)를 발현하거나 또는 임의의 시간에 이를 발현하였던 세포와 연관된 병증, 예컨대, 예를 들어 증식성 질환, 예컨대 암 또는 악성종양 또는 전암성 병증, 예컨대 골수이형성증, 골수이형성 증후군 또는 전백혈병; 또는 CD19를 발현하는 세포와 연관된 비암 관련 적응증을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 의심을 피하기 위해, CD19의 발현과 연관된 질환은 예를 들어 CD19를 표적화하는 분자, 예를 들어 CD19 CAR로의 처리로 인해 예를 들어 CD19 발현이 하향조절되었기 때문에 현재 CD19를 발현하지는 않지만 한때 CD19를 발현하였던 세포와 연관된 병증을 포함할 수 있다. 일 양태에서, CD19의 발현과 연관된 암은 혈액암이다. 일 양태에서, 혈액암은 백혈병 또는 림프종이다. 일 양태에서, CD19의 발현과 연관된 암은 예를 들어 B-세포 급성 림프모구성 백혈병(BALL), T-세포 급성 림프모구성 백혈병(TALL), 급성 림프모구성 백혈병(ALL)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 하나 이상의 급성 백혈병; 예를 들어 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 림프성 백혈병(CLL)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 하나 이상의 만성 백혈병을 포함하나 이에 제한되지는 않는 암 및 악성종양을 포함한다. CD19의 발현과 연관된 추가의 암 또는 혈액 병증은 예를 들어 B 세포 전립선구성

백혈병, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물, 버킷 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 모발상 세포 백혈병, 소세포- 또는 대세포-여포성 림프종, 악성 림프증식성 병증, MALT 림프종, 외투 세포 림프종 (MCL), 변연부 림프종, 다발성 골수종, 골수이형성증 및 골수이형성증 증후군, 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 형질모세포 림프종, 형질세포양 수지상 세포 신생물, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 및 골수 혈액 세포의 비유효 생성(또는 이형성증)과 연관된 혈액 병증의 다양한 집단인 "전백혈병" 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 또한, CD19 발현의 발현과 연관된 질환은, 예를 들어 비정형 및/또는 비-전형적 암, 악성종양, 전암성 병증 또는 CD19의 발현과 연관된 증식성 질환을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. CD19의 발현과 연관된 비-암 관련 적응증은 예를 들어 자가면역 질환(예를 들어 루푸스), 염증성 장애(알러지 및 천식) 및 이식을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, CD19-발현 세포는 CD19 mRNA를 발현하거나, 또는 임의의 시간에 이를 발현하였다. 일 실시형태에서, CD19-발현 세포는 CD19 단백질(예를 들어 야생형 또는 돌연변이체)을 생성하고, CD19 단백질은 정상 수준 또는 감소된 수준으로 존재할 수 있다. 일 실시형태에서, CD19-발현 세포는 한때 검출 가능한 수준의 CD19 단백질을 생성하였고, 이후에 실질적으로 검출 가능한 CD19 단백질을 생성하지 않았다.

[0398] 용어 "보존적 서열 변형"은 아미노산 서열을 함유하는 항체 또는 항체 단편의 결합 특징에 유의미한 영향을 미치지거나 이를 변경하지 않는 아미노산 변형을 지칭한다. 이러한 보존적 변형은 아미노산 치환, 부가 및 결실을 포함한다. 변형은 해당 분야에 공지된 표준 기법, 예컨대 위치-지정 돌연변이유발 및 PCR-매개 돌연변이유발에 의해 본 발명의 항체 또는 항체 단편 내에 도입될 수 있다. 보존적 아미노산 치환은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체된 것이다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 과가 해당 분야에서 정의되어 있다. 이들 과는 염기성 측쇄(예를 들어 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄(예를 들어 아스파르트산, 글루탐산), 비하전된 극성 측쇄(예를 들어 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인, 트립토판), 비극성 측쇄(예를 들어 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌), 베타-분지형 측쇄(예를 들어 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄(예를 들어 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 갖는 아미노산을 포함한다. 따라서, 본 발명의 CAR 내의 하나 이상의 아미노산 잔기는 동일한 측쇄 과로부터의 다른 아미노산 잔기로 대체될 수 있고, 변경된 CAR은 본원에 기재된 기능 검정을 사용하여 시험될 수 있다.

[0399] 용어 "자극"은 자극 분자(예를 들어 TCR/CD3 복합체 또는 CAR)가 그의 동족 리간드(또는 CAR의 경우에 종양 항원)와 결합하여 신호 전달 사건, 예컨대 비제한적으로 TCR/CD3 복합체를 통한 신호 전달 또는 적절한 NK 수용체 또는 CAR의 신호전달 도메인을 통한 신호 전달을 매개함으로써 유도되는 일차 반응을 지칭한다. 자극은 특정 분자의 변경된 발현을 매개할 수 있다.

[0400] 용어 "자극 분자"는 면역 세포 신호전달 경로의 적어도 일부 양태에 대한 자극 방식으로 면역 세포의 활성화를 조절하는 세포질 신호전달 서열(들)을 제공하는 면역 세포, 예를 들어 T 세포, NK 세포 또는 B 세포에 의해 발현되는 분자를 지칭한다. 일 양태에서, 신호는 예를 들어 펩티드가 로딩된 MHC 분자와 TCR/CD3 복합체의 결합에 의해 개시되고, 증식, 활성화, 분화 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 T 세포 반응의 매개를 야기하는 일차 신호이다. 자극 방식으로 작용하는 일차 세포질 신호전달 서열("일차 신호전달 도메인"으로도 지칭됨)은 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프 또는 ITAM으로 공지된 신호전달 모티프를 함유할 수 있다. 본 발명에서 특히 유용한 세포질 신호전달 서열을 함유하는 ITAM의 예는 CD3 제타, 통상적인 FcR 감마(FCER1G), Fc 감마 RIIa, FcR 베타(Fc 엡실론 R1b), CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD79a, CD79b, DAP10 및 DAP12로부터 유래된 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 특정 CAR에서, 본 발명의 임의의 하나 이상의 CAR 내의 세포내 신호전달 도메인은 세포내 신호전달 서열, 예를 들어 CD3-제타의 일차 신호전달 서열을 포함한다. 본 발명의 특정 CAR에서, CD3-제타의 일차 신호전달 서열은 SEQ ID NO: 805로서 제공된 서열, 또는 비-인간 종, 예를 들어 마우스, 설치류, 원숭이, 유인원 등으로부터의 등가의 잔기이다. 본 발명의 특정 CAR에서, CD3-제타의 일차 신호전달 서열은 SEQ ID NO: 807에 제공된 바와 같은 서열, 또는 비-인간 종, 예를 들어 마우스, 설치류, 원숭이, 유인원 등으로부터의 등가의 잔기이다.

[0401] 용어 "항원 제시 세포" 또는 "APC"는 그의 표면 상에 주요 조직적합성 복합체(MHC)와 복합체화된 외래 항원을 디스플레이하는 면역계 세포, 예컨대 보조 세포(예를 들어 B-세포, 수지상 세포 등)를 지칭한다. T-세포는 그들의 T-세포 수용체(TCR)를 사용하여 이들 복합체를 인식할 수 있다. APC는 항원을 프로세싱하고, 그들을 T-세포에 제시한다.

[0402] 본원에 사용된 용어 "면역 이펙터 세포"는 면역 반응, 예를 들어 면역 이펙터 반응의 촉진에 관여하는 세포를 지칭한다. 면역 이펙터 세포의 예는 T 세포, 예를 들어 알파/베타 T 세포 및 감마/델타 T 세포, B 세포, 자연

살해(NK) 세포, 자연 살해 T(NK-T) 세포, 비만 세포 및 골수-유래 식세포를 포함한다.

- [0403] 본원에 사용된 용어 "면역 이펙터 기능 또는 면역 이펙터 반응"은, 예를 들어 표적 세포의 면역 공격을 증진시키거나 촉진하는 면역 이펙터 세포의 기능 또는 반응을 지칭한다. 예를 들어 면역 이펙터 기능 또는 반응은 표적 세포의 사멸, 또는 그의 성장 또는 증식의 억제를 촉진하는 T 또는 NK 세포의 특성을 지칭한다. T 세포의 경우에, 일차 자극 및 공동-자극은 면역 이펙터 기능 또는 반응의 예이다.
- [0404] 본원에 사용된 용어 "세포내 신호전달 도메인"은 분자의 세포내 부분을 지칭한다. 세포내 신호전달 도메인은 CAR 함유 세포, 예를 들어 CART 세포 또는 CAR-발현 NK 세포의 면역 이펙터 기능을 촉진하는 신호를 생성한다. 예를 들어 CART 세포 또는 CAR-발현 NK 세포에서의 면역 이펙터 기능의 예는 사이토카인의 분비를 포함하는 세포용해 활성 및 헬퍼 활성을 포함한다.
- [0405] 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 일차 세포내 신호전달 도메인을 포함할 수 있다. 예시적인 일차 세포내 신호전달 도메인은 일차 자극, 또는 항원 의존적 자극을 담당하는 분자로부터 유래된 것을 포함한다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 세포내 도메인을 포함할 수 있다. 예시적인 공동자극 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 신호, 또는 항원 독립적 자극을 담당하는 분자로부터 유래된 것을 포함한다. 예를 들어 CART의 경우에, 일차 세포내 신호전달 도메인은 T 세포 수용체의 세포질 서열을 포함할 수 있고, 공동자극 세포내 신호전달 도메인은 보조-수용체 또는 공동자극 분자로부터의 세포질 서열을 포함할 수 있다.
- [0406] 일차 세포내 신호전달 도메인은 면역수용체 티로신-기반의 활성화 모티프 또는 ITAM으로 공지된 신호전달 모티프를 포함할 수 있다. 일차 세포질 신호전달 서열을 함유하는 ITAM의 예는 CD3 제타, 통상적인 FcR 감마 (FCER1G), Fc 감마 RIIa, FcR 베타(Fc 엡실론 R1b), CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD79a, CD79b, DAP10 및 DAP12로부터 유래된 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0407] 용어 "제타" 또는 대안적으로 "제타 쇠", "CD3-제타" 또는 "TCR-제타"는 진뱅크 수탁 번호 BAG36664.1로서 제공된 단백질 또는 비-인간 종, 예를 들어 마우스, 설치류, 원숭이, 유인원 등으로부터의 등가의 잔기로서 정의되고, "제타 자극 도메인" 또는 대안적으로 "CD3-제타 자극 도메인" 또는 "TCR-제타 자극 도메인"은 T 세포 활성화를 위해 필요한 초기 신호를 기능적으로 전달하기에 충분한 제타 쇠의 세포질 도메인으로부터의 아미노산 잔기 또는 그의 기능적 유도체로서 정의된다. 일 양태에서, 제타의 세포질 도메인은 진뱅크 수탁 번호 BAG36664.1의 잔기 52 내지 164, 또는 그의 기능적 오솔로그(ortholog)인 비-인간 종, 예를 들어 마우스, 설치류, 원숭이, 유인원 등으로부터의 등가의 잔기를 포함한다. 일 양태에서, "제타 자극 도메인" 또는 "CD3-제타 자극 도메인"은 SEQ ID NO: 805로서 제공된 서열이다. 일 양태에서, "제타 자극 도메인" 또는 "CD3-제타 자극 도메인"은 SEQ ID NO: 807로서 제공된 서열이다.
- [0408] 용어 "공동자극 분자"는 공동자극 리간드와 특이적으로 결합하여, T 세포에 의한 공동자극 반응, 예컨대 비제한적으로 증식을 매개하는 T 세포 상의 동족 결합 파트너를 지칭한다. 공동자극 분자는 효율적인 면역 반응에 기여하는 항원 수용체 또는 그들의 리간드 이외의 세포 표면 분자이다. 공동자극 분자는 MHC 부류 I 분자, TNF 수용체 단백질, 면역글로불린-유사 단백질, 사이토카인 수용체, 인테그린, 신호전달 림프구성 활성화 분자(SLAM 단백질), 활성화 NK 세포 수용체, BTLA, 툴 리간드 수용체, OX40, CD2, CD7, CD27, CD28, CD30, CD40, CDS, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), 4-1BB(CD137), B7-H3, CDS, ICAM-1, ICOS 5(CD278), GITR, BAFRR, LIGHT, HVEM(LIGHT), KIRDS2, SLAMF7, NKp80(KLRP1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, 및 CD83과 특이적으로 결합하는 리간드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0409] 공동자극 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 분자의 세포내 부분일 수 있다. 공동자극 분자는 하기의 단백질과에 해당할 수 있다: TNF 수용체 단백질, 면역글로불린-유사 단백질, 사이토카인 수용체, 인테그린, 신호전달 림프구성 활성화 분자(SLAM 단백질) 및 활성화 NK 세포 수용체. 이러한 분자의 예에는 CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, GITR, CD30, CD40, ICOS, BAFRR, HVEM, ICAM-1, 림프구 기능-연관 항원-1(LFA-1), CD2, CSD, CD7, CD287, LIGHT, NKG2C, NKG2D, SLAMF7, NKp80, NKp30, NKp44, NKp46, CD160, B7-H3 및 CD83과 특이적으로 결합하는 리간드 등이 포함된다.

- [0410] 세포내 신호전달 도메인은 그것이 유래된 분자의 전체 세포내 부분, 또는 전체 고유 세포내 신호전달 도메인, 또는 그의 기능적 단편 또는 유도체를 포함할 수 있다.
- [0411] 용어 "4-1BB"는 진뱅크 수탁 번호 AAA62478.2로서 제공된 아미노산 서열, 또는 비-인간 종, 예를 들어 마우스, 설치류, 원숭이, 유인원 등으로부터의 등가의 잔기를 갖는 TNFR 상과의 구성원을 지칭하고; "4-1BB 공동자극 도메인"은 진뱅크 수탁 번호 AAA62478.2의 아미노산 잔기 214 내지 255, 또는 비-인간 종, 예를 들어 마우스, 설치류, 원숭이, 유인원 등으로부터의 등가의 잔기로서 정의된다. 일 양태에서, "4-1BB 공동자극 도메인"은 SEQ ID NO: 803으로서 제공된 서열 또는 비-인간 종, 예를 들어 마우스, 설치류, 원숭이, 유인원 등으로부터의 등가의 잔기이다.
- [0412] 용어 "인코딩하는"은 뉴클레오티드(예를 들어 rRNA, tRNA 및 mRNA)의 규정된 서열 또는 아미노산의 규정된 서열 및 그로부터 초래된 생물학적 특성을 갖는, 생물학적 과정에서 다른 중합체 및 마크로분자의 합성을 위한 주형으로서 기능하는 폴리뉴클레오티드, 예컨대 유전자, cDNA, 또는 mRNA 내의 뉴클레오티드의 특정 서열의 고유한 특성을 지칭한다. 따라서, 유전자, cDNA 또는 RNA는 그러한 유전자에 상응하는 mRNA의 전사 및 번역이 세포 또는 다른 생물계에서 단백질을 생성하는 경우에 단백질을 인코딩한다. 그의 핵산 서열이 mRNA 서열과 동일하고 통상적으로 서열 목록에서 제공되는 코딩 가닥, 및 유전자 또는 cDNA의 전사를 위한 주형으로 사용되는 비-코딩 가닥 둘 다는 그러한 유전자 또는 cDNA의 단백질을 또는 다른 생성물을 인코딩하는 것으로서 언급될 수 있다.
- [0413] 달리 명시되지 않는 한, "아미노산 서열을 인코딩하는 핵산 서열"은, 서로 축중성 버전이고 동일한 아미노산 서열을 인코딩하는 모든 핵산 서열을 포함한다. 어구 단백질 또는 RNA를 인코딩하는 핵산 서열은 또한 단백질을 인코딩하는 핵산 서열이 일부 버전에서 인트론(들)을 함유할 수 있는 정도로 인트론을 포함할 수 있다.
- [0414] 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 본원에서 상호교환 가능하게 사용되고, 본원에 기재된 바와 같이 특정된 생물학적 결과를 달성하는데 유효한 화합물, 제형, 물질 또는 조성물의 양을 지칭한다.
- [0415] 용어 "내인성"은 유기체, 세포, 조직 또는 시스템으로부터의, 또는 그 내에서 생성된 임의의 물질을 지칭한다.
- [0416] 용어 "외인성"은 유기체, 세포, 조직 또는 시스템의 외측으로부터 도입되거나 외측에서 생성된 임의의 물질을 지칭한다.
- [0417] 용어 "발현"은 프로모터에 의해 추진되는 특정 핵산 서열의 전사 및/또는 번역을 지칭한다.
- [0418] 용어 "전달 벡터"는 단리된 핵산을 포함하고 단리된 핵산을 세포의 내부에 전달하기 위해 사용될 수 있는 물질의 조성물을 지칭한다. 선형 폴리뉴클레오티드, 이온성 또는 양친매성 화합물과 회합된 폴리뉴클레오티드, 플라스미드 및 바이러스를 포함하나 이에 제한되지는 않는 수많은 벡터가 해당 분야에 공지되어 있다. 따라서, 용어 "전달 벡터"는 자율 복제 플라스미드 또는 바이러스를 포함한다. 상기 용어는 또한 핵산의 세포 내로의 전달을 용이하게 하는 비-플라스미드 및 비-바이러스 화합물, 예컨대, 예를 들어 폴리리신 화합물, 리포솜 등을 추가로 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 바이러스 전달 벡터의 예는 아데노바이러스 벡터, 아데노-연관 바이러스 벡터, 레트로바이러스 벡터, 렌티바이러스 벡터 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0419] 용어 "발현 벡터"는 발현될 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 지칭한다. 발현 벡터는 발현을 위한 충분한 시스-작용 요소를 포함하고; 발현을 위한 다른 요소는 숙주 세포에 의해 또는 시험관내 발현 시스템에서 공급될 수 있다. 발현 벡터는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 코스미드, 플라스미드(예를 들어 네이키드이거나 또는 리포솜 내에 포함됨) 및 바이러스(예를 들어 렌티바이러스, 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 아데노-연관 바이러스)를 포함하는 해당 분야에 공지된 모든 것을 포함한다.
- [0420] 용어 "렌티바이러스"는 레트로비리과(Retroviridae) 과의 속을 지칭한다. 렌티바이러스는 비-분열 세포를 감염시킬 수 있다는 점에서 레트로바이러스 중에서 독특한 것이고; 그들은 유의미한 양의 유전 정보를 숙주 세포의 DNA 내로 전달할 수 있어, 그들이 유전자 전달 벡터의 가장 효율적인 방법 중 하나에게 한다. HIV, SIV 및 FIV가 렌티바이러스의 모든 예이다.
- [0421] 용어 "렌티바이러스 벡터"는 특히 문헌[Milone et al., Mol. Ther. 17(8): 1453-1464 (2009)]에서 제공되는 바와 같은 자가-불활성화 렌티바이러스 벡터를 포함하는, 렌티바이러스 계통의 적어도 일부로부터 유래된 벡터를 지칭한다. 임상에서 사용될 수 있는 렌티바이러스 벡터의 다른 예는, 예를 들어 옥스포드 바이오메디카(Oxford BioMedica)로부터의 렌티벡터(LENTIVECTOR)® 유전자 전달 기술, 렌티젠(Lentigen)으로부터의 렌티맥스

(LENTIMAX)TM 벡터 시스템 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 비임상 유형의 렌티바이러스 벡터가 또한 이용 가능하고, 해당 분야의 숙련자에게 공지되어 있을 것이다.

- [0422] 용어 "상동성" 또는 "동일성"은 2개의 중합체 분자 사이, 예를 들어 2개의 핵산 분자, 예컨대, 2개의 DNA 분자 또는 2개의 RNA 분자 사이, 또는 2개의 폴리펩티드 분자 사이의 서브유닛 서열 동일성을 지칭한다. 2개의 분자들 모두 내의 서브유닛 위치가 동일한 단량체 서브유닛에 의해 점유된 경우; 예를 들어 각각의 2개의 DNA 분자 내의 위치가 아데닌에 의해 점유된 경우에, 이들은 그 위치에서 상동성이거나 동일하다. 2개의 서열 사이의 상동성은 매칭되는 또는 상동성 위치의 수의 직접적인 함수이고; 예를 들어 2개의 서열 내의 위치의 절반(예를 들어 중합체 10개 서브유닛 길이 내의 5개의 위치)이 상동성일 경우에, 2개의 서열은 50% 상동성이고; 90%의 위치(예를 들어 10개 중 9개)가 매칭되거나 상동성인 경우에, 2개의 서열은 90% 상동성이다.
- [0423] 비-인간(예를 들어 쥐과) 항체의 "인간화" 형태는 비-인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 면역글로불린, 면역글로불린쇄 또는 그의 단편(예컨대, Fv, Fab, Fab', F(ab')₂ 또는 항체의 다른 항원-결합 하위서열)이다. 대개, 인간화 항체 및 그의 항체 단편은 수여자의 상보성-결정 영역(CDR)으로부터의 잔기가 목적하는 특이성, 친화성 및 능력을 갖는 비-인간 중(공여자 항체), 예컨대 마우스, 랫트 또는 토끼의 CDR로부터의 잔기로 대체된 인간 면역글로불린(수여자 항체 또는 항체 단편)이다. 일부 경우에, 인간 면역글로불린의 Fv 프레임워크 영역(FR) 잔기는 상응하는 비-인간 잔기로 대체된다. 또한, 인간화 항체/항체 단편은 수여자 항체에서도, 도입된 CDR 또는 프레임워크 서열에서도, 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이들 변형은 항체 또는 항체 단편 성능을 추가로 정밀화하고 최적화할 수 있다. 일반적으로, 인간화 항체 또는 그의 항체 단편은 적어도 하나의, 및 전형적으로 2개의 가변 도메인의 실질적으로 모두를 포함할 것이고, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 영역은 비-인간 면역글로불린의 것에 상응하고, 모든 또는 유의미한 모든 FR 영역은 인간 면역글로불린 서열의 것이다. 인간화 항체 또는 항체 단편은 또한 면역글로불린 불변 영역(Fc), 전형적으로 인간 면역글로불린의 것의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 추가의 세부사항에 대해서는, 문헌[Jones et al., Nature, 321: 522-525, 1986]; 문헌[Reichmann et al., Nature, 332: 323-329, 1988]; 문헌[Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2: 593-596, 1992]을 참조한다.
- [0424] "완전 인간"은 전체 분자가 인간 기원의 것이거나 또는 항체 또는 면역글로불린의 인간 형태와 동일한 아미노산 서열로 이루어진 면역글로불린, 예컨대 항체 또는 항체 단편을 지칭한다.
- [0425] "젓과"는 마우스 또는 랫트를 지칭한다. 예를 들어 젓과 항체 또는 그의 단편은 젓과 동물, 예를 들어 마우스 또는 랫트로부터 단리된 항체 또는 그의 단편의 서열을 함유한다.
- [0426] 용어 "단리된"은 천연 상태에서부터 변경되거나 제거된 것을 의미한다. 예를 들어 살아있는 동물에 천연적으로 존재하는 핵산 또는 펩티드는 "단리된" 것이 아니지만, 그의 천연 상태의 공존하는 물질로부터 부분적으로 또는 완전히 분리된 동일한 핵산 또는 펩티드는 "단리된" 것이다. 단리된 핵산 또는 단백질은 실질적으로 정제된 형태로 존재할 수 있거나, 또는 예를 들어 숙주 세포와 같은 비-고유 환경에 존재할 수 있다.
- [0427] 본 발명의 맥락에서, 통상적으로 발생하는 핵산 염기에 대해 하기 약어가 사용된다. "A"는 아데노신을 지칭하고, "C"는 시토신을 지칭하고, "G"는 구아노신을 지칭하고, "T"는 티미딘을 지칭하고, "U"는 우리딘을 지칭한다.
- [0428] 용어 "작동 가능하게 연결된" 또는 "전사 제어"는 조절 서열과 이중 핵산 서열 사이의 기능적 연결을 지칭하며, 후자의 발현을 초래한다. 예를 들어 제1 핵산 서열은 제1 핵산 서열이 제2 핵산 서열과 기능적 관계로 위치하는 경우에 제2 핵산 서열과 작동 가능하게 연결된 것이다. 예를 들어 프로모터는 프로모터가 코딩 서열의 전사 또는 발현에 영향을 미치는 경우에 코딩 서열에 작동 가능하게 연결된 것이다. 작동 가능하게 연결된 DNA 서열은 서로 인접할 수 있고, 예를 들어 2개의 단백질 코딩 영역을 연결하는 것이 필요한 경우에, 동일한 리딩 프레임 내에 존재한다.
- [0429] 용어 면역원성 조성물의 "비경구" 투여는, 예를 들어 피하(s.c.), 정맥내(i.v.), 근육내(i.m.), 또는 흉골내 주사, 종양내, 또는 주입 기법을 포함한다.
- [0430] 용어 "핵산" 또는 "폴리뉴클레오타이드"는 단일- 또는 이중-가닥 형태의 데옥시리보핵산(DNA) 또는 리보핵산(RNA) 및 그의 중합체를 지칭한다. 구체적으로 제한되지 않는 한, 이 용어는 참조 핵산과 유사한 결합 특성을 갖고 자연 발생 뉴클레오타이드와 유사한 방식으로 대사되는 천연 뉴클레오타이드의 알려져 있는 유사체를 함유하는 핵산을 포괄한다. 달리 나타내지 않는 한, 특정 핵산 서열은 또한 명시적으로 나타낸 서열 뿐만 아니라 그의 보존적으로 변형된 변이체(예를 들어 축중성 코돈 치환), 대립유전자, 오솔로그, SNP, 및 상보성 서열을 함축적으로 포

괄한다. 구체적으로, 축중성 코돈 치환은 하나 이상의 선택된(또는 모든) 코돈의 제3 위치가 혼합-염기 및/또는 데옥시이노신 잔기로 치환된 서열을 생성함으로써 달성될 수 있다(문헌[Batzer et al., Nucleic Acid Res. 19:5081 (1991)]; 문헌[Ohtsuka et al., J. Biol. Chem. 260:2605-2608 (1985)]; 및 문헌[Rossolini et al., Mol. Cell. Probes 8:91-98 (1994)]).

- [0431] 용어 "펩티드", "폴리펩티드", 및 "단백질"은 상호교환 가능하게 사용되고, 펩티드 결합에 의해 공유 결합된 아미노산 잔기로 구성된 화합물을 지칭한다. 단백질 또는 펩티드는 적어도 2개의 아미노산을 함유하여야 하고, 단백질 또는 펩티드 서열을 구성할 수 있는 아미노산의 최대 수에 대하여 제한을 두지 않는다. 폴리펩티드는 펩티드 결합에 의해 서로 연결된 2개 이상의 아미노산을 포함하는 임의의 펩티드 또는 단백질을 포함한다. 본원에 사용된 상기 용어는 해당 분야에서 예를 들어 펩티드, 올리고펩티드 및 올리고머로도 통상적으로 지칭되는 단쇄, 및 많은 종류가 존재하는, 일반적으로 해당 분야에서 단백질로 지칭되는 더 긴 쇠 둘 다를 지칭한다. "폴리펩티드"는 특히, 예를 들어 생물학적 활성 단편, 실질적으로 상동성인 폴리펩티드, 올리고펩티드, 동종이량체, 이종이량체, 폴리펩티드의 변이체, 변형된 폴리펩티드, 유도체, 유사체, 융합 단백질을 포함한다. 폴리펩티드는 천연 펩티드, 재조합 펩티드 또는 그의 조합을 포함한다.
- [0432] 용어 "프로모터"는 폴리뉴클레오타이드 서열의 특이적 전사를 개시하는데 필요한, 세포의 합성 기구 또는 도입된 합성 기구에 의해 인식되는 DNA 서열을 지칭한다.
- [0433] 용어 "프로모터/조절 서열"은 프로모터/조절 서열에 작동 가능하게 연결된 유전자 생성물의 발현을 위해 필요한 핵산 서열을 지칭한다. 일부 경우에, 이 서열은 코어 프로모터 서열일 수 있고, 다른 예에서 이 서열은 또한 인핸서 서열, 및 유전자 생성물의 발현을 위해 필요한 다른 조절 요소를 포함할 수 있다. 프로모터/조절 서열은 예를 들어 조직 특이적 방식으로 유전자 생성물을 발현하는 것일 수 있다.
- [0434] 용어 "구성적" 프로모터는, 유전자 생성물을 인코딩하거나 특정하는 폴리뉴클레오타이드와 작동 가능하게 연결된 경우에 유전자 생성물이 세포의 대부분의 또는 모든 생리학적 조건 하에 세포에서 생성되도록 하는 핵산 서열을 지칭한다.
- [0435] 용어 "유도성" 프로모터는, 유전자 생성물을 인코딩하거나 특정하는 폴리뉴클레오타이드와 작동 가능하게 연결된 경우에 실질적으로 프로모터에 상응하는 유도인자가 세포에 존재할 때에만 유전자 생성물이 세포에서 생성되도록 하는 핵산 서열을 지칭한다.
- [0436] 용어 "조직-특이적" 프로모터는, 유전자 산물을 인코딩하거나 특정하는 폴리뉴클레오타이드와 작동 가능하게 연결된 경우에 실질적으로 세포가 프로모터에 상응하는 조직 유형의 세포인 경우에만 유전자 생성물이 세포에서 생성되도록 하는 핵산 서열을 지칭한다.
- [0437] scFv와 관련하여 사용된 용어 "유연성 폴리펩티드 링커" 또는 "링커"는 가변 중쇄 및 가변 경쇄 영역을 함께 연결하기 위해 단독으로 또는 조합하여 사용되는 아미노산, 예컨대 글리신 및/또는 세린 잔기로 이루어진 펩티드 링커를 지칭한다. 일 실시형태에서, 유연성 폴리펩티드 링커는 Gly/Ser 링커이고, n회 반복되는 아미노산 서열 (Gly-Gly-Gly-Ser)(SEQ ID NO: 834)을 포함하며, 여기서 n은 1 이상의 양의 정수이다. 예를 들어 n=1, n=2, n=3, n=4, n=5 및 n=6, n=7, n=8, n=9 및 n=10이다. 일 실시형태에서, 유연성 폴리펩티드 링커는 (Gly₄ Ser)₄(SEQ ID NO: 23) 또는 (Gly₄ Ser)₃(SEQ ID NO: 541)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 또 다른 실시형태에서, 링커는 (Gly₂Ser) 및 (GlySer)의 다중 반복부를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 폴리펩티드는 링커를 포함하지 않으며, 예를 들어 (n=0)이다. 또한, 본원에 참조로 포함되는 W02012/138475호에 기재된 링커가 본 발명의 범주 내에 포함된다.
- [0438] 본원에 사용된 5' 캡(RNA 캡, RNA 7-메틸구아노신 캡 또는 RNA m⁷G 캡으로도 지칭됨)은 전사 시작 직후에 진행 메신저 RNA의 "전방" 또는 5' 말단에 부가된 변형된 구아닌 뉴클레오타이드이다. 5' 캡은 처음 전사되는 뉴클레오타이드에 연결된 말단 기로 이루어진다. 그의 존재는 리보솜에 의한 인식 및 RNase로부터의 보호를 위해 중요하다. 캡 부가는 전사와 커플링되고, 각각 서로 영향을 미치도록 동시-전사 방식으로 발생한다. 전사 시작 직후에, 합성 중인 mRNA의 5' 말단은 RNA 중합효소와 회합된 캡-합성 복합체에 의해 결합된다. 이러한 효소 복합체는 mRNA 캡핑에 필요한 화학 반응을 촉매작용한다. 합성은 다단계 생화학적 반응으로서 진행된다. 캡핑 모이어티는 mRNA의 기능성, 예컨대 그의 안정성 또는 번역 효율을 조정하도록 변형될 수 있다.
- [0439] 본원에 사용된 "시험관내 전사된 RNA"는 시험관내에서 합성된 RNA, 바람직하게는 mRNA를 지칭한다. 일반적으로, 시험관내 전사된 RNA는 시험관내 전사 벡터로부터 생성된다. 시험관내 전사 벡터는 시험관내 전사된 RNA를 생성

하기 위해 사용되는 주형을 포함한다.

- [0440] 본원에 사용된 "폴리(A)"는 폴리아데닐화에 의해 mRNA에 부착된 일련의 아데노신이다. 일시적 발현을 위한 작제물의 바람직한 실시형태에서, 폴리A는 50 내지 5000개, 바람직하게는 64개 초과, 더욱 바람직하게는 100개 초과, 가장 바람직하게는 300 또는 400개 초과이다. 폴리(A) 서열은 mRNA 기능성, 예컨대 국소화, 안정성 또는 번역 효율을 조절하기 위해 화학적으로 또는 효소적으로 변형될 수 있다.
- [0441] 본원에 사용된 "폴리아데닐화"는 폴리아데닐릴 모이어티, 또는 그의 변형된 변이체의 메신저 RNA 분자로의 공유 결합을 지칭한다. 진핵 유기체 내에서, 대부분의 메신저 RNA(mRNA) 분자는 3' 말단에서 폴리아데닐화된다. 3' 폴리(A) 테일은 효소, 폴리아데닐레이트 중합효소의 작용을 통해 예비(pre)-mRNA에 부가된 아데닌 뉴클레오티드(종종 수백 개)의 긴 서열이다. 고등 진핵생물에서, 폴리(A) 테일은 특정 서열, 폴리아데닐화 신호를 함유하는 전사물 상에 부가된다. 폴리(A) 테일 및 그에 결합된 단백질은 mRNA를 엑소뉴클레아제에 의한 분해로부터 보호하는 것을 돕는다. 폴리아데닐화는 또한 전사 종결, mRNA의 핵으로부터의 유출, 및 번역에 중요하다. 폴리아데닐화는 DNA의 RNA로의 전사 직후에 핵에서 일어나지만, 추가로 이후에 세포질에서 일어날 수도 있다. 전사가 종결된 후에, mRNA 색는 RNA 중합효소와 회합된 엔도뉴클레아제 복합체의 작용을 통해 절단된다. 절단 부위는 통상적으로 절단 부위 근처의 염기 서열 AAUAAA의 존재를 특징으로 한다. mRNA가 절단된 후에, 아데노신 잔기는 절단 부위의 자유 3' 말단에 부가된다.
- [0442] 본원에 사용된 "일시적"은 수시간, 수일 또는 수주의 기간 동안의 비-통합된 트랜스유전자의 발현을 지칭하고, 여기서 발현 기간은 계놈 내로 통합되거나 숙주 세포 내의 안정한 플라스미드 레플리콘 내에 함유된 경우의 유전자의 발현을 위한 기간 미만이다.
- [0443] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 하나 이상의 요법(예를 들어 하나 이상의 치료제, 예컨대 본 발명의 CAR)의 투여로부터 초래되는 증식성 장애의 진행, 중증도 및/또는 기간의 감소 또는 개선, 또는 이의 하나 이상의 증상(바람직하게는, 하나 이상의 식별 가능한 증상)의 개선을 지칭한다. 구체적인 실시형태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 환자에 의해 반드시 식별 가능하지 않을 수 있는 증식성 장애의 적어도 하나의 측정 가능한 물리적 파라미터, 예컨대 종양의 성장의 개선을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은, 예를 들어 식별 가능한 증상의 안정화에 의해 물리적으로, 예를 들어 물리적 파라미터의 안정화에 의해 생리학적으로, 또는 둘 다로의 증식성 장애의 진행의 억제 지칭한다. 일부 실시형태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 종양 크기 또는 암성 세포 계수의 감소 또는 안정화를 지칭한다.
- [0444] 용어 "신호 전달 경로"는 신호를 세포의 한 부분으로부터 세포의 또 다른 부분으로 전달하는데 역할을 하는 다양한 신호 전달 분자 사이의 생화학적 관계를 지칭한다. 어구 "세포 표면 수용체"는 신호를 수신하고 세포막을 가로질러 신호를 전달할 수 있는 분자 및 분자의 복합체를 포함한다.
- [0445] 용어 "대상체"는 면역 반응이 유도될 수 있는 살아있는 유기체(예를 들어 포유동물, 인간)를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0446] 용어 "실질적으로 정제된" 세포는 다른 세포 유형이 본질적으로 없는 세포를 지칭한다. 실질적으로 정제된 세포는 또한 그의 자연 발생 상태에서 보통 회합되어 있는 다른 세포 유형으로부터 분리된 세포를 지칭한다. 일부 경우에, 실질적으로 정제된 세포의 집단은 균질한 세포 집단을 지칭한다. 다른 경우에, 이 용어는 단순히 그들의 천연 상태에서 천연적으로 회합되어 있는 세포로부터 분리된 세포를 지칭한다. 일부 양태에서, 세포는 시험관내에서 배양된다. 다른 양태에서, 세포는 시험관내에서 배양되지 않는다.
- [0447] 본원에 사용된 용어 "치료적"은 치료를 의미한다. 치료적 효과는 병태의 감소, 억제, 관해 또는 근절에 의해 수득된다.
- [0448] 본원에 사용된 용어 "예방"은 질환 또는 병태의 예방 또는 보호적 처치를 의미한다.
- [0449] 본 발명의 맥락에서, "종양 항원" 또는 "과다증식성 장애 항원" 또는 "과다증식성 장애와 연관된 항원"은 특정 과다증식성 장애에 통상적인 항원을 지칭한다. 특정 양태에서, 본 발명의 과다증식성 장애 항원은 원발성 또는 전이성 흑색종, 흉선종, 림프종, 육종, 폐암, 간암, 비-호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 백혈병, 자궁암, 자궁경부암, 방광암, 신장암 및 선암종, 예컨대 유방암, 전립선암, 난소암, 췌장암 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 암으로부터 유래된다.
- [0450] 용어 "트랜스펙션된" 또는 "형질전환된" 또는 "형질도입된"은 외인성 핵산이 숙주 세포 내로 전달되거나 도입되

는 과정을 지칭한다. "트랜스펙션된" 또는 "형질전환된" 또는 "형질도입된" 세포는 외인성 핵산으로 트랜스펙션되거나, 형질전환되거나 또는 형질도입된 세포이다. 세포는 일차 대상체 세포 및 그의 자손을 포함한다.

[0451] 용어 "특이적으로 결합한다"는 항체 또는 리간드가 시료 내에 존재하는 결합 파트너(예를 들어 자극성 종양 항원) 단백질을 인식하고 이와 결합하지만, 항체 또는 리간드가 시료 내의 다른 분자를 실질적으로 인식하거나 이에 결합하지 않는 것을 지칭한다.

[0452] 본원에 사용된 "불응성"은 치료에 반응하지 않는 질환, 예를 들어 암을 지칭한다. 실시형태들에서, 불응성 암은 치료의 시작 전 또는 시작 시 치료에 저항성일 수 있다. 일부 실시형태에서, 불응성 암은 치료 동안 저항성이 될 수 있다. 불응성 암은 또한 저항성 암으로도 불린다.

[0453] 대상체에서 암의 파라미터(예를 들어 혈액암, 예를 들어 암 세포 성장, 증식 및/또는 생존)가 예를 들어 질량, 세포 계수 또는 부피에 의한 임의의 적절한 척도에 의한 결정시 검출 가능한 양, 예를 들어 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상 지연 또는 감소되는 경우에 대상체는 치료에 "반응한다". 한 예에서, 대상체가 어떠한 치료도 투여하지 않은 경우에 예측되는 기대 수명을 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50% 이상 넘어 연장된 기대 수명을 경험하는 경우에 대상체는 치료에 반응한다. 또 다른 예에서, 대상체가 증가된 무질량 생존, 전체 생존 또는 증가된 진행까지의 시간을 갖는 경우에 대상체는 치료에 반응한다. 예를 들어 종양학에서의 NCCN 임상 실시 가이드라인(NCCN 가이드라인®)에 의해 제공되는 기준을 포함하는 여러 방법을 사용하여 환자가 치료에 반응하는지를 결정할 수 있다. 예를 들어 B-ALL과 관련하여, 완전 반응 또는 완전 반응자는 하기 중 하나 이상을 수반할 수 있다: 5% 미만의 BM 모세포, 1000개 초과 호중구/ANC($/\mu\text{l}$), 100,000개 초과 혈소판($/\mu\text{l}$)과 함께, 순환 모세포 또는 골수의 질환 부재(림프절병증, 비장비대, 피부/잇몸 침윤/고환 덩이/CNS 병발 부재), 3개월 조혈 및 4주 동안 재발 부재. 부분 반응자는 BM 모세포의 50% 초과 감소, 1000개 초과 호중구/ANC($/\mu\text{l}$), 100,000개 초과 혈소판($/\mu\text{l}$) 중 하나 이상을 수반할 수 있다. 비-반응자는 질환 진행, 예를 들어 25% 초과 BM 모세포를 나타낼 수 있다. 일 실시형태에서, 완전 반응자는 CD8+ 집단에서 7% 이상의 CD27+ CD45RO-세포를 갖는 것으로 정의된다. 일 실시형태에서, 사전-수거 수준에서 CAR+ 세포의 백분율은 비-반응자(NR)로부터 반응자(예를 들어 완전 반응자 및 부분 반응자)를 구분짓는다.

[0454] 본원에 사용된 용어 "재발"은 초기 반응성(예를 들어 완전 반응 또는 부분 반응) 기간 후 암의 재출현을 지칭한다. 반응성의 초기 기간은 특정 역치 미만, 예를 들어 20%, 1%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 미만으로 떨어진 암 세포의 수준을 수반할 수 있다. 재출현은 특정 역치 초과, 예를 들어 20%, 1%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 초과로 상승한 암 세포의 수준을 수반할 수 있다. 예를 들어 B-ALL과 관련하여, 재출현은 완전 반응 후 혈액, 골수(5% 초과), 또는 임의의 골수 및 부위에서 예를 들어 모세포의 재출현을 수반할 수 있다. 이와 관련하여, 완전 반응은 5% 미만의 BM 모세포를 수반할 수 있다. 보다 일반적으로, 일 실시형태에서, 반응(예를 들어 완전 반응 또는 부분 반응)은 검출 가능한 MRD(최소 잔류 질환)의 부재를 수반할 수 있다. 일 실시형태에서, 반응성의 초기 기간은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6일; 적어도 1, 2, 3, 또는 4주; 적어도 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 또는 12개월; 또는 적어도 1, 2, 3, 4, 또는 5년 지속된다.

[0455] 본원에 사용된 용어 "조절성 키메라 항원 수용체(RCAR)"는 RCARX 세포에 존재하는 경우에 표적 세포, 전형적으로 암 세포에 대한 특이성 및 조절 가능한 세포내 신호 생성 또는 증식을 RCARX 세포에 제공하여 RCARX 세포의 면역 이펙터 특성을 최적화시킬 수 있는, 가장 단순한 실시형태에서 전형적으로 2개의, 폴리펩티드의 세트를 지칭한다. RCARX 세포는 적어도 부분적으로, 항원 결합 도메인에 의존하여, 항원 결합 도메인에 의해 결합된 항원을 포함하는 표적 세포에 대한 특이성을 제공한다. 일 실시형태에서, RCAR은 이량체화 분자의 존재 시 세포내 신호전달 도메인을 항원 결합 도메인에 커플링시킬 수 있는 이량체화 스위치를 포함한다.

[0456] 본원에 사용된 용어 "막 앵커" 또는 "막 테더링 도메인"은 세포외 또는 세포내 도메인을 원형질 막에 고정시키는 것에 충분한 폴리펩티드 또는 모이어티, 예를 들어 미리스토일 기를 지칭한다.

[0457] 본원에 사용된 용어 "스위치 도메인"은, 예를 들어 RCAR을 언급하는 경우에, 이량체화 분자의 존재 하에 또 다른 스위치 도메인과 회합하는 엔티티, 전형적으로 폴리펩티드-기반의 엔티티를 지칭한다. 회합은 제1 스위치 도메인에 연결된, 예를 들어 그에 융합된 제1 엔티티, 및 제2 스위치 도메인에 연결된, 예를 들어 그에 융합된 제2 엔티티의 기능적 커플링을 초래한다. 제1 및 제2 스위치 도메인은 집합적으로 이량체화 스위치로서 지칭된다. 실시형태들에서, 제1 및 제2 스위치 도메인은 서로 동일하고, 예를 들어 그들은 동일한 일차 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드이고, 집합적으로 동종이량체화 스위치로 지칭된다. 실시형태들에서, 제1 및 제2 스위치 도메인은 서로 상이하고, 예를 들어 그들은 상이한 일차 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드이고, 집합적으로 이종이량체화 스위치로 지칭된다. 실시형태들에서, 스위치는 세포내에 존재한다. 실시형태들에서, 스위치는 세포외에 존

재한다. 실시형태들에서, 스위치 도메인은 폴리펩티드-기반의 엔티티, 예를 들어 FKBP 또는 FRB-기반의 것이고, 이량체화 분자는 소분자, 예를 들어 라파로그(rapalogue)이다. 실시형태들에서, 스위치 도메인은 폴리펩티드-기반의 엔티티, 예를 들어 myc 펩티드에 결합하는 scFv이고, 이량체화 분자는 폴리펩티드, 그의 단편, 또는 폴리펩티드의 다량체, 예를 들어 myc 리간드 또는 하나 이상의 myc scFv에 결합하는 myc 리간드의 다량체이다. 실시형태들에서, 스위치 도메인은 폴리펩티드-기반의 엔티티, 예를 들어 myc 수용체이고, 이량체화 분자는 항체 또는 그의 단편, 예를 들어 myc 항체이다.

[0458] 본원에 사용된 용어 "이량체화 분자"는, 예를 들어 RCAR을 언급하는 경우에, 제1 스위치 도메인과 제2 스위치 도메인의 회합을 촉진하는 분자를 지칭한다. 실시형태들에서, 이량체화 분자는 대상체에서 자연 발생되지 않거나, 또는 유의미한 이량체화를 초래할 농도로 발생되지 않는다. 실시형태들에서, 이량체화 분자는 소분자, 예를 들어 라파마이신 또는 라파로그, 예를 들어 RAD001이다.

[0459] 용어 "생물학적 증가"는 참조 용량 또는 참조량의 참조 화합물(예를 들어 RAD001)에 의해 생성된 효과와 증가의 효과를 생성하는데 요구되는 참조 화합물(예를 들어 RAD001) 이외의 작용제의 양을 지칭한다. 일 실시형태에서, 효과는 예를 들어 P70 S6 키나제 억제에 의해 측정된 바와 같은, 예를 들어 생체내 또는 시험관내 검정에서 평가된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 검정, 예를 들어 블레이(Boulay) 검정 또는 웨스턴 블롯에 의한 인산화 S6 수준의 측정에 의해 측정된 바와 같은 mTOR 억제제의 수준이다. 일 실시형태에서, 효과는 세포 분류에 의해 측정되는 바와 같은 PD-1 양성/PD-1 음성 T 세포의 비의 변경이다. 일 실시형태에서, mTOR 억제제의 생물학적 증가량 또는 용량은 참조 용량 또는 참조량의 참조 화합물과 동일한 수준의 P70 S6 키나제 억제를 달성하는 양 또는 용량이다. 일 실시형태에서, mTOR 억제제의 생물학적 증가량 또는 용량은 참조 용량 또는 참조량의 참조 화합물과 동일한 수준의 PD-1 양성/PD-1 음성 T 세포의 비의 변경을 달성하는 양 또는 용량이다.

[0460] 용어 "낮은, 면역 증진 용량"이 mTOR 억제제, 예를 들어 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어 RAD001 또는 라파마이신, 또는 촉매적 mTOR 억제제와 함께 사용된 경우에, 이는 예를 들어 P70 S6 키나제 활성의 억제에 의해 측정된 바와 같이 부분적으로 mTOR 활성을 억제하지만, 완전히 억제하지는 않는 mTOR 억제제의 용량을 지칭한다. 예를 들어 P70 S6 키나제의 억제에 의해 mTOR 활성을 평가하는 방법이 본원에서 논의된다. 용량은 완전한 면역 억제를 초래하는데 불충분하지만, 면역 반응을 증진시키는데 충분하다. 일 실시형태에서, 낮은, 면역 증진 용량의 mTOR 억제제는 PD-1 양성 T 세포의 개수의 감소 및/또는 PD-1 음성 T 세포의 개수의 증가, 또는 PD-1 음성 T 세포/PD-1 양성 T 세포의 비의 증가를 초래한다. 일 실시형태에서, 낮은, 면역 증진 용량의 mTOR 억제제는 나이브 T 세포의 개수의 증가를 초래한다. 일 실시형태에서, 낮은, 면역 증진 용량의 mTOR 억제제는

[0461] 예를 들어 기억 T 세포, 예를 들어 기억 T 세포 전구체 상의 하기의 마커: CD62L^{hi}, CD127^{hi}, CD27⁺, 및 BCL2 중 하나 이상의 발현의 증가;

[0462] 예를 들어 기억 T 세포, 예를 들어 기억 T 세포 전구체 상의 KLRG1의 발현의 감소; 및

[0463] 기억 T 세포 전구체, 예를 들어 하기의 특징: 증가된 CD62L^{hi}, 증가된 CD127^{hi}, 증가된 CD27⁺, 감소된 KLRG1, 및 증가된 BCL2 중 어느 하나 또는 그의 조합을 갖는 세포의 개수의 증가 중 하나 이상을 초래하며,

[0464] 여기서 임의의 상기 기재된 변화는, 예를 들어 비-치료 대상체와 비교하여, 예를 들어 적어도 일시적으로 발생한다.

[0465] 범위: 본 명세서에 걸쳐, 본 발명의 다양한 양태는 범위 형식으로 제시될 수 있다. 범위 형식의 기재는 단지 편의 및 간결함을 위한 것임을 이해하여야 하고, 본 발명의 범주에 대한 융통성 없는 제한으로서 해석되지 않아야 한다. 따라서, 범위의 기재는 구체적으로 개시된 모든 가능한 하위범위 뿐만 아니라 그러한 범위 내의 개별 수치 값을 갖는 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어 범위, 예컨대 1 내지 6의 기재는 구체적으로 개시된 하위범위, 예컨대 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등, 뿐만 아니라 그러한 범위 내의 개별 숫자, 예를 들어 1, 2, 2.7, 3, 4, 5, 5.3, 및 6을 갖는 것으로 간주되어야 한다. 또 다른 예로서, 95 내지 99% 동일성과 같은 범위는 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 갖는 것을 포함하고, 하위범위, 예컨대 96 내지 99%, 96 내지 98%, 96 내지 97%, 97 내지 99%, 97 내지 98% 및 98 내지 99% 동일성을 포함한다. 이것은 범위의 폭에 상관없이 적용된다.

[0466] 상세한 설명

[0467] CD20 및/또는 키메라 항원 수용체(CAR)를 사용한 질환, 예컨대 암의 치료 또는 예방을 위한 물질의 조성물 및 사용 방법이 본원에 제공된다.

- [0468] 일 양태에서, 본 발명은 CD20 단백질 또는 CD22 단백질 또는 그의 단편으로의 특이적 결합을 위해 조작된 항체 또는 항체 단편을 포함하는 수많은 키메라 항원 수용체(CAR)를 제공한다. 일 양태에서, 본 발명은 CAR을 발현하도록 조작된 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포)를 제공하고, 여기서 세포(예를 들어 "CART")는 항종양 특성을 나타낸다. 일 양태에서, 세포는 CAR로 형질전환되고, CAR의 적어도 일부는 세포 표면 상에 발현된다. 일부 실시형태에서, 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포)는 CAR을 인코딩하는 바이러스 벡터로 형질도입된다. 일부 실시형태에서, 바이러스 벡터는 레트로바이러스 벡터이다. 일부 실시형태에서, 바이러스 벡터는 렌티바이러스 벡터이다. 일부 이러한 실시형태에서, 세포는 CAR을 안정적으로 발현할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포)는 CAR을 인코딩하는 핵산, 예를 들어 mRNA, cDNA, DNA로 트랜스펙션된다. 일부 이러한 실시형태에서, 세포는 CAR을 일시적으로 발현할 수 있다.
- [0469] 일 양태에서, CAR의 CD20 또는 CD22 결합 도메인, 예를 들어 쥐와, 인간 또는 인간화 CD20 결합 도메인은 scFv 항체 단편이다. 일 양태에서, 이러한 항체 단편은 그들이 등가의 결합 친화도를 보유한다는 점, 예를 들어 그들이 동일한 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 IgG 항체와 유사한 효능으로 동일한 항원에 결합한다는 점에서 기능적이다. 일 양태에서, 이러한 항체 단편은 통상의 기술자가 이해할 바와 같이 그들이 면역 반응의 활성화, 그의 표적 항원으로부터의 신호-전달 기원의 억제, 키나제 활성화의 억제 등을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는 생물학적 반응을 제공한다는 점에서 기능적이다.
- [0470] 일부 양태에서, 본 발명의 항체는 키메라 항원 수용체(CAR) 내로 혼입된다. 일 양태에서, CAR은 본원에 표 1로서 제공되는 폴리펩티드 서열을 포함한다.
- [0471] 일 양태에서, 본 발명의 CAR의 CD20 또는 CD22 결합 도메인, 예를 들어 쥐와, 인간화 또는 인간 CD20 또는 CD22 결합 도메인 부분은 그의 서열이 포유동물 세포 내에서의 발현을 위해 코돈 최적화된 트랜스유전자에 의해 인코딩된다. 일 양태에서, 본 발명의 전체 CAR 작제물은 그의 전체 서열이 포유동물 세포 내에서의 발현을 위해 코돈 최적화된 트랜스유전자에 의해 인코딩된다. 코돈 최적화는 코딩 DNA 내의 동의 코돈(즉, 동일한 아미노산을 인코딩하는 코돈)의 발생 빈도가 상이한 종에서 편향된다는 발견을 말한다. 이러한 코돈 축중성은 동일한 폴리펩티드가 다양한 핵산 서열에 의해 인코딩되도록 한다. 다양한 코돈 최적화 방법이 해당 분야에 공지되어 있고, 예를 들어 적어도 미국 특허 제5,786,464호 및 제6,114,148호에 개시된 방법을 포함한다.
- [0472] 일 양태에서, CAR의 항원 결합 도메인은 쥐와(예를 들어 랫트 또는 마우스) 항체 또는 항체 단편을 포함한다. 일 양태에서, CAR의 항원 결합 도메인은 인간 CD20 또는 CD22 항체 또는 항체 단편을 포함한다. 일 양태에서, CAR의 항원 결합 도메인은 인간화 CD20 또는 CD22 항체 또는 항체 단편을 포함한다. 일 양태에서, CAR의 항원 결합 도메인은 scFv를 포함하는 쥐와 CD20 또는 CD22 항체 단편을 포함한다. 일 양태에서, CAR의 항원 결합 도메인은 scFv를 포함하는 인간 CD20 또는 CD22 항체 단편을 포함한다. 일 양태에서, CAR의 항원 결합 도메인은 인간 CD20 또는 CD22 scFv이다. 일 양태에서, CAR의 항원 결합 도메인은 scFv를 포함하는 인간화 CD20 항체 단편을 포함한다. 일 양태에서, CAR의 항원 결합 도메인은 인간화 CD20 또는 CD22 scFv이다.
- [0473] 일 양태에서, CAR20 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 375, SEQ ID NO: 402 및 SEQ ID NO: 429에 제공되는 scFv 부분을 포함한다.
- [0474] 일 양태에서, CAR22 결합 도메인은 표 6에 기재된 바와 같은 scFv 단백질을 포함한다.
- [0475] 또한, 본 발명은 CD22 CAR 조성물의 CD20 CAR, 및 다른 질환 중 특히, CD20 또는 CD22를 발현하는 세포 또는 조직을 수반하는 암 또는 임의의 악성종양 또는 자가면역 질환의 치료를 위한 의약 또는 방법에서의 이들의 용도를 제공한다.
- [0476] 일 양태에서, 본 발명의 CAR은 CD20-발현 또는 CD22-발현 정상 세포를 근절시키기 위해 사용될 수 있고, 이에 의해 세포 이식 전에 세포 조건화 요법으로서 사용하기에 적용 가능할 수 있다. 일 양태에서, CD20-발현 또는 CD22-발현 정상 세포는 CD20-발현 또는 CD22-발현 발현 골수 전구 세포이고, 세포 이식은 줄기 세포 이식이다.
- [0477] 일 양태에서, 본 발명은 본 발명의 키메라 항원 수용체를 발현하도록 조작된 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포)(예를 들어 CART)를 제공하고, 여기서 세포(예를 들어 "CART")는 항종양 특성을 나타낸다. 따라서, 본 발명은 T 세포 또는 NK 세포 내로 조작된 CD20 결합 도메인을 포함하는 CD20-CAR 및/또는 CD22 결합 도메인을 포함하는 CD22-CAR을 제공하며, 임상 요법을 위한 그들의 사용 방법을 제공한다.

- [0478] 일 양태에서, CD20-CAR 또는 CD22-CAR은 예를 들어 CD137(4-1BB) 신호전달 도메인, CD28 신호전달 도메인, CD3 제타 신호 도메인, 및 그의 임의의 조합의 군으로부터 선택되는, 예를 들어 본원에 기재된 적어도 하나의 세포 내 도메인을 포함한다. 일 양태에서, CD20-CAR 또는 CD22-CAR은 CD137(4-1BB) 또는 CD28 이외의 하나 이상의 공동-자극 분자(들)로부터의 적어도 하나의 세포내 신호전달 도메인을 포함한다.
- [0479] **키메라 항원 수용체(CAR)**
- [0480] 본 발명은 CAR을 인코딩하는 서열을 포함하는 재조합 DNA 작제물을 포함하며, CAR은 CD20 및/또는 CD22 또는 그의 단편, 예를 들어 인간 CD20 또는 CD22에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인(예를 들어 항체, 항체 단편)을 포함하며, CD20 또는 CD22 결합 도메인(예를 들어 항체 또는 항체 단편)의 서열은 예를 들어 세포내 신호전달 도메인을 인코딩하는 핵산 서열과 인접하며, 이와 동일한 리딩 프레임 내에 존재한다. 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 신호전달 도메인 및/또는 일차 신호전달 도메인, 예를 들어 제타 쇄를 포함할 수 있다. 공동자극 신호전달 도메인은 공동자극 분자의 세포내 도메인의 적어도 일부를 포함하는 CAR의 부분을 지칭한다.
- [0481] 특정 양태에서, 본 발명의 CAR 작제물은 SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 375, SEQ ID NO: 402 및 SEQ ID NO: 429로 이루어진 군으로부터 선택되는 scFv 도메인을 포함하며, scFv는 예컨대 SEQ ID NO: 797에 제공되는 선택적 리더 서열이 그 앞에 존재하고, 예컨대 SEQ ID NO: 799 또는 SEQ ID NO: 814 또는 SEQ ID NO: 815에 제공되는 선택적 힌지 서열, 예컨대 SEQ ID NO: 801에 제공되는 막횡단 영역, SEQ ID NO: 803 또는 SEQ ID NO: 804를 포함하는 세포내 신호전달 도메인 및 SEQ ID NO: 805 또는 SEQ ID NO: 807을 포함하는 CD3 제타 서열이 그 뒤에 존재할 수 있으며, 예를 들어 도메인은 인접해 있으며, 동일한 리딩 프레임 내에 존재하여, 단일의 융합 단백질을 형성한다. 또한, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 375, SEQ ID NO: 402 및 SEQ ID NO: 429로 이루어진 군으로부터 선택되는 scFv 단편의 각각의 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열이 본 발명에 포함된다.
- [0482] 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인을 인코딩하는 핵산 서열은 SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 241, SEQ ID NO: 268, SEQ ID NO: 295, SEQ ID NO: 322, SEQ ID NO: 349, SEQ ID NO: 376, SEQ ID NO: 403 및 SEQ ID NO: 430으로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인을 인코딩하는 핵산 서열은 표 1에 기재된 바와 같은 서열을 포함한다.
- [0483] 일 실시형태에서, CD22 결합 도메인을 인코딩하는 핵산 서열은 표 6에 기재된 바와 같은 서열을 포함한다.
- [0484] 추가의 실시형태는 표 1 및/또는 표 6의 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열을 포함한다. 추가의 실시형태는 표 1 및/또는 표 6 중 임의의 것의 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 797, 799, 801, 803, 805 및 선택적으로 818의 도메인의 각각을 인코딩하는 핵산 서열을 포함한다.
- [0485] 일 양태에서, 예시적인 CD20CAR 작제물은 선택적 리더 서열, 세포외 항원 결합 도메인, 힌지, 막횡단 도메인 및 세포내 자극 도메인을 포함한다. 일 양태에서, 예시적인 CD20CAR 또는 CD22CAR 작제물은 선택적 리더 서열, 세포외 항원 결합 도메인, 힌지, 막횡단 도메인, 세포내 공동자극 도메인 및 세포내 자극 도메인을 포함한다.
- [0486] 일부 실시형태에서, 전장 CD20 CAR 서열도 또한 본원에 표 1로서 제공된다.
- [0487] 일부 실시형태에서, 전장 CD22 CAR 서열도 또한 본원에 표 6으로서 제공된다.
- [0488] 예시적인 리더 서열은 SEQ ID NO: 797로서 제공된다. 예시적인 힌지/스페이서 서열은 SEQ ID NO: 799 또는 SEQ ID NO: 814 또는 SEQ ID NO: 816으로서 제공된다. 예시적인 막횡단 도메인 서열은 SEQ ID NO: 801로서 제공된다. 4-1BB 단백질의 세포내 신호전달 도메인의 예시적인 서열은 SEQ ID NO: 803으로서 제공된다. CD27의 세포내 신호전달 도메인의 예시적인 서열은 SEQ ID NO: 818로서 제공된다. 예시적인 CD3제타 도메인 서열은 SEQ ID NO: 805 또는 SEQ ID NO: 807로서 제공된다.
- [0489] 일 양태에서, 본 발명은 CAR을 인코딩하는 핵산 분자를 포함하는 재조합 핵산 작제물을 포함하며, 핵산 분자는 예를 들어 세포내 신호전달 도메인을 인코딩하는 핵산 서열과 인접하며, 이와 동일한 리딩 프레임 내에 존재하는 예를 들어 본원에 기재된 CD20 결합 도메인을 인코딩하는 핵산 서열을 포함한다. 일 양태에서, CD20 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 159,

SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 375, SEQ ID NO: 402 및 SEQ ID NO: 429로부터 선택된다. 일 양태에서, 본 발명은 CAR을 인코딩하는 핵산 분자를 포함하는 재조합 핵산 작제물을 포함하며, 핵산 분자는 CD20 결합 도메인을 인코딩하는 핵산 서열을 포함하며, 예를 들어 상기 서열은 세포내 신호전달 도메인을 인코딩하는 핵산 서열과 인접하며, 이와 동일한 리딩 프레임 내에 존재한다. CAR에 사용될 수 있는 예시적인 세포내 신호전달 도메인은 예를 들어 CD3-제타, CD28, 4-1BB 등의 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 예에서, CAR은 CD3-제타, CD28, 4-1BB 등의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0490] 일 양태에서, 본 발명의 CAR 작제물의 핵산 서열은 SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 241, SEQ ID NO: 268, SEQ ID NO: 295, SEQ ID NO: 322, SEQ ID NO: 349, SEQ ID NO: 376, SEQ ID NO: 403 및 SEQ ID NO: 430 중 하나 이상으로부터 선택된다. 요망되는 분자를 코딩하는 핵산 서열은 해당 분야에 알려져 있는 재조합 방법을 사용하여, 예를 들어 유전자를 발현하는 세포로부터 라이브러리를 스크리닝하거나, 이를 포함하는 것으로 알려져 있는 벡터로부터 유전자를 유도하거나, 표준 기법을 사용하여 이를 포함하는 세포 및 조직으로부터 직접 단리함으로써 취득될 수 있다. 대안적으로, 관심 핵산은 클로닝되기 보다는 합성에 의해 생성될 수 있다.

[0491] 본 발명은 세포 내로 바로 형질도입될 수 있는 CAR을 발현하는 레트로바이러스 및 렌티바이러스 벡터 작제물을 포함한다.

[0492] 또한, 본 발명은 세포 내로 바로 트랜스펙션될 수 있는 RNA 작제물을 포함한다. 트랜스펙션에 사용하기 위한 mRNA의 생성 방법은 특수 설계된 프라이머를 사용한 주형의 시험관내 전사(IVT)에 이어서 폴리A 부가를 포함하여, 3' 및 5' 비번역 서열("UTR"), 5' 캡 및/또는 내부 리보솜 진입 부위(IRES), 발현될 핵산 및 전형적으로 50 내지 2000개 염기 길이인 폴리A 테일을 함유하는 작제물을 생성한다. 이렇게 생성된 RNA는 상이한 종류의 세포를 효율적으로 트랜스펙션시킬 수 있다. 일 실시형태에서, 주형은 CAR에 대한 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, RNA CAR 벡터는 전기천공법에 의해 T 세포 또는 NK 세포 내로 형질도입된다.

[0493] 항원 결합 도메인

[0494] 일 양태에서, 본 발명의 CAR은 다르게 항원 결합 도메인으로 지칭되는 표적-특이적 결합 요소를 포함한다. 모이 어티의 선택은 표적 세포의 표면을 정의하는 리간드의 유형 및 수에 따라 달라진다. 예를 들어 항원 결합 도메인은 특정 병태와 연관된 표적 세포 상의 세포 표면 마커로서 작용하는 리간드를 인식하도록 선택될 수 있다.

[0495] 일 양태에서, CAR-매개의 T-세포 반응은 요망되는 항원에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인을 CAR 내로 조합함으로써 관심 항원에 대하여 유도될 수 있다.

[0496] 일 양태에서, 항원 결합 도메인을 포함하는 CAR의 부분은 CD20 또는 그의 단편을 표적화하는 항원 결합 도메인을 포함한다. 일 양태에서, 항원 결합 도메인은 인간 CD20 또는 그의 단편을 표적화한다.

[0497] 일 양태에서, 항원 결합 도메인을 포함하는 CAR의 부분은 CD22 또는 그의 단편을 표적화하는 항원 결합 도메인을 포함한다. 일 양태에서, 항원 결합 도메인은 인간 CD22 또는 그의 단편을 표적화한다.

[0498] 항원 결합 도메인은 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 재조합 항체, 찢과 항체, 인간 항체, 인간화 항체, 및 단일-도메인 항체, 예컨대, 중쇄 가변 도메인(VH), 경쇄 가변 도메인(VL) 및 낙타류 유래 나노바디의 가변 도메인(VHH)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 그의 기능적 단편을 포함하나 이에 제한되지는 않는 항원에 결합하는 임의의 도메인, 및 항원 결합 도메인으로서 기능하는 것으로 해당 분야에 공지되어 있는 대안적 스캐폴드, 예컨대 재조합 피브로넥틴 도메인 등일 수 있다. 일부 예에서, 항원 결합 도메인은, CAR이 궁극적으로 사용될 종과 동일한 종으로부터 유래되는 것이 유리하다. 예를 들어 인간에 사용하기 위해, CAR의 항원 결합 도메인이 항체 또는 항체 단편의 항원 결합 도메인에 대한 인간 또는 인간화 잔기를 포함하는 것이 유리할 수 있다.

[0499] 일부 예에서, 항원 결합 도메인은, CAR이 궁극적으로 사용될 종과 동일한 종으로부터 유래되는 것이 유리하다. 예를 들어 인간에서 사용하기 위해, CAR의 항원 결합 도메인은 항체 또는 항체 단편의 항원 결합 도메인에 대한 인간 또는 인간화 잔기를 포함하는 것이 유리할 수 있다. 따라서, 일 양태에서, 항원 결합 도메인은 인간 항체 또는 항체 단편을 포함한다.

[0500] 다른 예에서, 항원 결합 도메인은 CAR이 궁극적으로 사용될 종(예를 들어 인간)과 상이한 종(예를 들어 찢과)으로부터 유래된다.

[0501] 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인은 본원에 기재된 인간 CD20 결합 도메인의 하나 이상(예를 들어 3개 모두)

의 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), 경쇄 상보성 결정 영역 2(LCDR2) 및 경쇄 상보성 결정 영역 3(LCDR3), 및/또는 본원에 기재된 인간 CD20 결합 도메인의 하나 이상(예를 들어 3개 모두)의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), 중쇄 상보성 결정 영역 2(HCDR2), 및 중쇄 상보성 결정 영역 3(HCDR3), 예를 들어 하나 이상, 예를 들어 3개 모두의 LCDR 및 하나 이상, 예를 들어 3개 모두의 HCDR을 포함하는 CD20 결합 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인은 본원에 기재된 CD20 결합 도메인의 하나 이상(예를 들어 3개 모두)의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), 중쇄 상보성 결정 영역 2(HCDR2) 및 중쇄 상보성 결정 영역 3(HCDR3)을 포함하고, 예를 들어 CD20 결합 도메인은 각각이 본원에 기재된 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 2개의 가변 중쇄 영역을 갖는다.

[0502] 일 실시형태에서, LCDR1, LCDR2 및/또는 LCDR3은 표 3에 열거된 아미노산 서열을 포함한다(또는 이로 이루어진다). 일 실시형태에서, HCDR1, HCDR2 및/또는 HCDR3은 표 2에 열거된 아미노산 서열을 포함한다(또는 이로 이루어진다).

[0503] 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인은 본원(예를 들어 표 5)에 기재된 경쇄 가변 영역 및/또는 본원(예를 들어 표 4)에 기재된 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인은 본원(예를 들어 표 4)에 기재된 중쇄 가변 영역, 예를 들어 본원(예를 들어 표 4)에 기재된 적어도 2개의 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인은 표 1의 아미노산 서열의 경쇄 및 중쇄를 포함하는 scFv이다. 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인(예를 들어 scFv)은 표 5에 제공된 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형(예를 들어 치환)을 갖지만 30, 20 또는 10개 이하의 변형(예를 들어 치환)을 갖는 아미노산 서열, 또는 표 5의 아미노산 서열과 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 및/또는 표 4에 제공된 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형(예를 들어 치환)을 갖지만 30, 20 또는 10개 이하의 변형(예를 들어 치환)을 갖는 아미노산 서열, 또는 표 4의 아미노산 서열과 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 375, SEQ ID NO: 402 및 SEQ ID NO: 429로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열 또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인은 scFv이고, 본원, 예를 들어 표 5에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역은 링커, 예를 들어 본원에 기재된 링커를 통해 본원, 예를 들어 표 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역에 부착된다. 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인은 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 링커를 포함하며, n 은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6, 바람직하게는 3 또는 4이다(SEQ ID NO: 23). scFv의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역은 예를 들어 하기의 배향 중 임의의 배향으로 존재할 수 있다: 경쇄 가변 영역-링커-중쇄 가변 영역 또는 중쇄 가변 영역-링커-경쇄 가변 영역.

[0504] 인간화 항체는 CDR-그래프팅(예를 들어 각각의 전문이 본원에 참조로 포함되는 유럽 특허 EP 239,400호; 국제 공개 WO 91/09967호; 및 미국 특허 제5,225,539호, 제5,530,101호, 및 제5,585,089호 참조), 베니어링(veneyring) 또는 재표면화(예를 들어 각각의 전문이 본원에 참조로 포함되는 유럽 특허 EP 592,106호 및 EP 519,596호; 문헌[Padlan, 1991, Molecular Immunology, 28(4/5):489-498]; 문헌[Studnicka et al., 1994, Protein Engineering, 7(6):805-814]; 및 문헌[Roguska et al., 1994, PNAS, 91:969-973] 참조), 쉘 서플링(예를 들어 전문이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 제5,565,332호 참조), 및 예를 들어 각각의 전문이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 출원 공개 US2005/0042664호, 미국 특허 출원 공개 US2005/0048617호, 미국 특허 제6,407,213호, 미국 특허 제5,766,886호, 국제 공개 WO 9317105호, 문헌[Tan et al., J. Immunol., 169:1119-25 (2002)], 문헌[Caldas et al., Protein Eng., 13(5):353-60 (2000)], 문헌[Morea et al., Methods, 20(3):267-79 (2000)], 문헌[Baca et al., J. Biol. Chem., 272(16):10678-84 (1997)], 문헌[Roguska et al., Protein Eng., 9(10):895-904 (1996)], 문헌[Couto et al., Cancer Res., 55 (23 Supp):5973s-5977s (1995)], 문헌[Couto et al., Cancer Res., 55(8):1717-22 (1995)], 문헌[Sandhu J S, Gene, 150(2):409-10 (1994)], 및 문헌[Pedersen et al., J. Mol. Biol., 235(3):959-73 (1994)]에 개시된 기법을 포함하나 이에 제한되지는 않는 해당 분야에 공지된 다양한 기법을 사용하여 생성될 수 있다. 종종, 프레임워크 영역 내의 프레임워크 잔기는 항원 결합을 변경하기 위해, 예를 들어 이를 개선시키기 위해 CDR 공여자 항체로부터의 상응하는 잔기로 치환될 것이다. 이들 프레임워크 치환은 해당 분야에 널리 공지된 방법, 예를 들어 항원 결합에 중요한 프레임워크 잔기를 확인하기 위한 CDR과 프레임워크 잔기의 상호작용의 모델링 및 특정한 위치에서 비정상적인 프레임워크 잔기를 확인하기 위한 서열 비교에 의해 확인된다. (예를 들어 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 제5,585,089호(Queen 등); 및 문헌[Riechmann et al., 1988, Nature, 332:323] 참조).

- [0505] 인간화 항체 또는 항체 단편은 그 내에 비인간인 공급원으로부터의 하나 이상의 아미노산 잔기가 잔류한다. 이들 비인간 아미노산 잔기는 종종 "유입" 잔기로 지칭되고, 이는 전형적으로 "유입" 가변 도메인으로부터 유래된다. 본원에 제공된 바와 같이, 인간화 항체 또는 항체 단편은 비인간 면역글로불린 분자로부터의 하나 이상의 CDR 및 프레임워크 영역을 포함하며, 여기서 프레임워크를 구성하는 아미노산 잔기는 완전히 또는 대부분 인간 생식계열로부터 유래된다. 항체 또는 항체 단편의 인간화를 위한 다수의 기법은 해당 분야에 널리 공지되어 있고, 설치류 CDR 또는 CDR 서열로 인간 항체의 상응하는 서열을 치환함으로써, 즉 CDR-그래프팅(그의 내용의 전문이 본원에 참조로 포함되는 EP 239,400호; PCT 공개 WO 91/09967호; 및 미국 특허 제4,816,567호; 제6,331,415호; 제5,225,539호; 제5,530,101호; 제5,585,089호; 제6,548,640호)에 의해 본질적으로 윈터(Winter)와 그의 동료들의 방법에 따라 수행될 수 있다(문헌[Jones et al., Nature, 321:522-525 (1986)]; 문헌[Riechmann et al., Nature, 332:323-327 (1988)]; 문헌[Verhoeven et al., Science, 239:1534-1536 (1988)]). 이러한 인간화 항체 및 항체 단편에서, 무손상 인간 가변 도메인보다 실질적으로 더 작은 부분이 비인간 종으로부터의 상응하는 서열에 의해 치환된 바 있다. 인간화 항체는 종종 일부 CDR 잔기 및 아마도 일부 프레임워크(FR) 잔기가 설치류 항체의 유사한 부위로부터의 잔기에 의해 치환된 인간 항체이다. 항체 및 항체 단편의 인간화는 또한 베니어링 또는 재표면화(EP 592,106호; EP 519,596호; 문헌[Padlan, 1991, Molecular Immunology, 28(4/5):489-498]; 문헌[Studnicka et al., Protein Engineering, 7(6):805-814 (1994)]; 및 문헌[Roguska et al., PNAS, 91:969-973 (1994)]) 또는 채 서플링(미국 특허 제5,565,332호)에 의해 달성될 수도 있고, 상기 참고문헌의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0506] 인간화 항체의 제조에 사용될 경쇄 및 중쇄 둘 다의 인간 가변 도메인의 선택은 항원성을 감소시키기 위한 것이다. 소위 "최적-피트" 방법에 따라, 설치류 항체의 가변 도메인의 서열은 공지된 인간 가변-도메인 서열의 전체 라이브러리에 대해 스크리닝된다. 이어서, 설치류의 것과 가장 가까운 인간 서열이 인간화 항체를 위한 인간 프레임워크(FR)로서 허용된다(그의 내용의 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌[Sims et al., J. Immunol., 151:2296 (1993)]; 문헌[Chothia et al., J. Mol. Biol., 196:901 (1987)]). 또 다른 방법은 경쇄 또는 중쇄의 특정한 하위군의 모든 인간 항체의 컨센서스 서열로부터 유래된 특정한 프레임워크를 사용한다. 동일한 프레임워크가 몇몇의 상이한 인간화 항체에 대해 사용될 수 있다(예를 들어 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌[Nicholson et al. Mol. Immun. 34 (16-17): 1157-1165 (1997)]; 문헌[Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992)]; 문헌[Presta et al., J. Immunol., 151:2623 (1993)] 참조). 일 실시형태에서, 프레임워크 영역은 예를 들어 상응하는 첫과 서열에서의 아미노산으로부터 1, 2, 3, 4 또는 5개의 변형, 예를 들어 치환을 포함할 수 있다.
- [0507] 일부 양태에서, 항체 단편을 포함하는 본 발명의 CAR 조성물의 부분은 표적 항원에 대한 고친화도 및 다른 유리한 생물학적 특성을 보유하면서 인간화된다. 본 발명의 일 양태에 따르면, 인간화 항체 및 항체 단편은 모 및 인간화 서열의 3-차원 모델을 사용하여 모 서열 및 다양한 개념적 인간화 생성물의 분석 과정에 의해 제조된다. 3-차원 면역글로불린 모델은 통상적으로 이용 가능하고, 해당 분야의 숙련자에게 친숙하다. 선택된 후보 면역글로불린 서열의 가능한 3-차원 입체형태적 구조를 예시하고 디스플레이하는 컴퓨터 프로그램이 이용 가능하다. 이들 디스플레이의 검사는 후보 면역글로불린 서열의 기능에서 잔기의 가능한 역할의 분석, 예를 들어 후보 면역글로불린이 표적 항원에 결합하는 능력에 영향을 미치는 잔기의 분석을 허용한다. 이러한 방식으로, FR 잔기는 목적하는 항체 또는 항체 단편 특징, 예컨대 표적 항원에 대한 증가된 친화도가 달성되도록 수여자 및 유입 서열로부터 선택 및 조합될 수 있다. 일반적으로, CDR 잔기는 항원 결합에 영향을 미치는데 직접적으로 및 가장 실질적으로 관여한다.
- [0508] 인간화 항체 또는 항체 단편은 원래의 항체와 유사한 항원 특이성, 예를 들어 본 발명에서 인간 CD20 또는 그의 단편에 결합하는 능력을 보유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간화 항체 또는 항체 단편은 인간 CD20, 또는 그의 단편으로의 개선된 친화도 및/또는 결합 특이성을 가질 수 있다.
- [0509] 일 양태에서, 항원 결합 도메인 부분은 SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 375, SEQ ID NO: 402 및 SEQ ID NO: 429로부터 선택되는 하나 이상의 서열을 포함한다. 일 양태에서, CD20 결합 도메인은 항체 또는 항체 단편의 특정 기능적 특징 또는 특성을 특징으로 한다. 예를 들어 일 양태에서, 항원 결합 도메인을 포함하는 본 발명의 CAR 조성물의 부분은 인간 CD20 또는 그의 단편에 특이적으로 결합한다. 일 양태에서, 본 발명은 항체 또는 항체 단편을 구성하는 항원 결합 도메인에 관한 것이며, 항체 결합 도메인은 CD20 단백질 또는 그의 단편에 특이적으로 결합하며, 항체 또는 항체 단편은 표 1로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 및/또는 가변 중쇄를 포함한다. 일

양태에서, 항원 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 375, SEQ ID NO: 402 및 SEQ ID NO: 429로부터 선택되는 scFv의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 양태에서, scFv는 리더 서열과 인접하며, 이와 동일한 리더 프레임 내에 존재한다. 일 양태에서, 리더 서열은 SEQ ID NO: 797로서 제공되는 폴리펩티드 서열이다.

[0510] 일 양태에서, CD20 결합 도메인은 단편, 예를 들어 단일의 쇠 가변 단편(scFv)이다. 일 양태에서, CD20 결합 도메인은 Fv, Fab, (Fab')₂ 또는 이작용성(예를 들어 이중특이적) 하이브리드 항체이다(예를 들어 문헌[Lanzavecchia et al., Eur. J. Immunol. 17, 105 (1987)]). 일 양태에서, 본 발명의 항체 및 그의 단편은 아생형 또는 증진된 친화도로 CD20 단백질 또는 그의 단편에 결합한다.

[0511] 일부 예에서, 인간 scFv는 디스플레이 라이브러리로부터 유래될 수 있다. 디스플레이 라이브러리는 엔티티의 집합이고; 각각의 엔티티는 접근 가능한 폴리펩티드 성분 및 폴리펩티드 성분을 인코딩하거나 확인하는 회수 가능한 성분을 포함한다. 폴리펩티드 성분은 상이한 아미노산 서열이 나타나도록 달라진다. 폴리펩티드 성분은 임의의 길이, 예를 들어 3개의 아미노산 내지 300개 초과인 아미노산일 수 있다. 디스플레이 라이브러리 엔티티는 1가지 초과인 폴리펩티드 성분, 예를 들어 Fab의 2개의 폴리펩티드 쇠를 포함할 수 있다. 하나의 예시적 실시형태에서, 디스플레이 라이브러리를 사용하여 인간 CD20 결합 도메인을 확인할 수 있다. 선택에서, 라이브러리의 각각의 구성원의 폴리펩티드 성분은 CD20 또는 그의 단편에 의해 프로빙되고, 폴리펩티드 성분이 CD20에 결합하는 경우에, 디스플레이 라이브러리 구성원은 전형적으로 지지체 상의 보유에 의해 확인된다.

[0512] 보유된 디스플레이 라이브러리 구성원은 지지체로부터 회수되어 분석된다. 분석은 유사한 또는 비유사한 조건 하에서의 증폭 및 후속의 선택을 포함할 수 있다. 예를 들어 양성 및 음성 선택이 교대될 수 있다. 분석은 또한 폴리펩티드 성분, 즉 항-CD20 결합 도메인의 아미노산 서열의 결정, 및 상세한 특성화를 위한 폴리펩티드 성분의 정제를 포함할 수 있다.

[0513] 다양한 포맷이 디스플레이 라이브러리를 위해 사용될 수 있다. 예는 파지 디스플레이를 포함한다. 파지 디스플레이에서, 단백질 성분은 전형적으로 박테리오파지 코트 단백질에 공유 결합된다. 결합은 코트 단백질에 융합된 단백질 성분을 인코딩하는 핵산의 번역으로부터 초래된다. 결합은 유연성 펩티드 링커, 프로테아제 부위, 또는 정지 코돈의 역제의 결과로서 혼입된 아미노산을 포함할 수 있다. 파지 디스플레이는, 예를 들어 미국 제 5,223,409호; 문헌[Smith (1985) *Science* 228:1315-1317]; WO 92/18619호; WO 91/17271호; WO 92/20791호; WO 92/15679호; WO 93/01288호; WO 92/01047호; WO 92/09690호; WO 90/02809호; 문헌[de Haard et al. (1999) *J. Biol. Chem* 274:18218-30]; 문헌[Hoogenboom et al. (1998) *Immunotechnology* 4:1-20]; 문헌[Hoogenboom et al. (2000) *Immunol Today* 2:371-8] 및 문헌[Hoet et al. (2005) *Nat Biotechnol.* 23(3):344-8]에 기재되어 있다. 단백질 성분을 디스플레이하는 박테리오파지는 표준 파지 제조 방법, 예를 들어 성장 배지로부터의 PEG 침전을 사용하여 성장 및 수거될 수 있다. 개별 디스플레이 파지의 선택 후에, 선택된 단백질 성분을 인코딩하는 핵산은 증폭 후에 선택된 파지로 감염된 세포로부터 또는 파지 그 자체로부터 단리될 수 있다. 개별 콜로니 또는 플라크를 골라내고, 핵산을 단리하고, 시퀀싱할 수 있다.

[0514] 다른 디스플레이 포맷은 세포 기반 디스플레이(예를 들어 WO 03/029456호 참조), 단백질-핵산 융합(예를 들어 US 6,207,446호 참조), 리보솜 디스플레이(예를 들어 문헌[Mattheakis et al. (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:9022] 및 문헌[Hanes et al. (2000) *Nat Biotechnol.* 18:1287-92]; 문헌[Hanes et al. (2000) *Methods Enzymol.* 328:404-30]; 및 문헌[Schaffitzel et al. (1999) *J Immunol Methods.* 231(1-2):119-35] 참조), 및 에스케리키아 콜라이(*E. coli*) 주변세포질 디스플레이(2005년 11월 22일; PMID: 16337958)를 포함한다.

[0515] 일부 예에서, scFv는 해당 분야에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다(예를 들어 문헌[Bird et al., (1988) *Science* 242:423-426] 및 문헌[Huston et al., (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883] 참조). scFv 분자는 유연성 폴리펩티드 링커를 사용하여 VH 및 VL 영역을 함께 연결함으로써 생성될 수 있다. scFv 분자는 최적화된 길이 및/또는 아미노산 조성을 갖는 링커(예를 들어 Ser-Gly 링커)를 포함한다. 링커 길이는 scFv의 가변 영역이 폴딩하고 상호작용하는 방식에 크게 영향을 미칠 수 있다. 실제로, 짧은 폴리펩티드 링커가 사용되면(예를 들어 5 내지 10개 아미노산), 쇠내 폴딩이 방지된다. 쇠간 폴딩은 또한 2개의 가변 영역을 함께 모아 기능적 에피토프 결합 부위를 형성하기 위해 필요하다. 링커 배향 및 크기의 예에 대해서는, 예를 들어 문헌[Hollinger et al. 1993 *Proc Natl Acad. Sci. U.S.A.* 90:6444-6448], 미국 특허 출원 공개 제2005/0100543호, 제2005/0175606호, 제2007/0014794호 및 PCT 공개 WO2006/020258호 및 WO2007/024715호를 참조하며, 이는 본원에 참조로 포함된다.

- [0516] scFv는 그의 VL과 VH 영역 사이에 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50개 이상의 아미노산 잔기의 링커를 포함할 수 있다. 링커 서열은 임의의 자연 발생 아미노산을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 링커 서열은 아미노산 글리신 및 세린을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 링커 서열은 글리신 및 세린 반복부의 세트, 예컨대 (Gly₄Ser)_n을 포함하며, 여기서 n은 1 이상의 양의 정수이다. 일 실시형태에서, 링커는 (Gly₄Ser)₄(SEQ ID NO: 23) 또는 (Gly₄Ser)₃(SEQ ID NO: 541)일 수 있다. 링커 길이의 변이는 활성을 유지시키거나 증진시켜, 활성 연구에서 뛰어난 효능을 유도할 수 있다.
- [0517] 안정성 및 돌연변이
- [0518] CD20 결합 도메인, 예를 들어 scFv 분자(예를 들어 가용성 scFv)의 안정성은 통상적인 대조군 scFv 분자 또는 전장 항체의 생물물리학적 특성(예를 들어 열적 안정성)을 참조하여 평가될 수 있다. 일 실시형태에서, 인간 scFv는 기재된 검정에서 대조군 결합 분자(예를 들어 통상적인 scFv 분자)보다 약 0.1, 약 0.25, 약 0.5, 약 0.75, 약 1, 약 1.25, 약 1.5, 약 1.75, 약 2, 약 2.5, 약 3, 약 3.5, 약 4, 약 4.5, 약 5, 약 5.5, 약 6, 약 6.5, 약 7, 약 7.5, 약 8, 약 8.5, 약 9, 약 9.5, 약 10°C, 약 11°C, 약 12°C, 약 13°C, 약 14°C, 또는 약 15°C 더 큰 열적 안정성을 갖는다.
- [0519] CD20 결합 도메인, 예를 들어 scFv의 개선된 열적 안정성은 후속적으로 전체 CART20 작제물에 부여되어, CART20 작제물의 개선된 치료 특성을 야기한다. CD20 결합 도메인, 예를 들어 scFv의 열적 안정성은 통상적인 항체와 비교하여 적어도 약 2°C 또는 3°C 개선될 수 있다. 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인, 예를 들어 scFv는 통상적인 항체와 비교하여 1°C 개선된 열적 안정성을 갖는다. 또 다른 실시형태에서, CD20 결합 도메인, 예를 들어 scFv는 통상적인 항체와 비교하여 2°C 개선된 열적 안정성을 갖는다. 또 다른 실시형태에서, scFv는 통상적인 항체와 비교하여 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15°C 개선된 열적 안정성을 갖는다. 비교는, 예를 들어 본원에 개시된 scFv 분자와 전장 항체 사이에 이루어질 수 있다. 열적 안정성은 해당 분야에 공지된 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 예를 들어 일 실시형태에서, T_m이 측정될 수 있다. T_m 측정 방법 및 단백질 안정성을 결정하는 다른 방법이 하기에 보다 상세하게 기재되어 있다.
- [0520] scFv에서의 돌연변이는 scFv의 안정성을 변경시키고, scFv 및 CART20 작제물의 전체적인 안정성을 개선시킨다. 첫째, 인간화 또는 인간 scFv의 안정성은 T_m, 온도 변성 및 온도 응집과 같은 측정을 사용하여 결정된다.
- [0521] 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인, 예를 들어 scFv는 돌연변이된 scFv가 CART20 작제물에 개선된 안정성을 부여하도록 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, CD20 결합 도메인, 예를 들어 scFv는 돌연변이된 scFv가 CART20 작제물에 개선된 안정성을 부여하도록 인간화 과정으로부터 발생한 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개의 돌연변이를 포함한다.
- [0522] 단백질 안정성의 평가 방법
- [0523] 항원 결합 도메인의 안정성은 예를 들어 하기 기재된 방법을 사용하여 평가될 수 있다. 이러한 방법은 가장 덜 안정한 도메인이 먼저 언폴딩되거나 또는 협동적으로 언폴딩되는 다중도메인 유닛(예를 들어 단일의 언폴딩 전이를 나타내는 다중도메인 단백질)의 전체적인 안정성 역치를 제한하는 다중 열적 언폴딩 전이의 결정을 가능하게 한다. 가장 덜 안정한 도메인은 수많은 추가의 방식으로 확인될 수 있다. 돌연변이유발은 어떤 도메인이 전체 안정성을 제한하는지를 프로빙하기 위해 수행될 수 있다. 추가로, 다중도메인 단백질의 프로테아제 저항성은, 가장 덜 안정한 도메인이 DSC 또는 다른 분광학적 방법을 통해 본질적으로 언폴딩되는 것으로 공지된 조건 하에 수행될 수 있다(문헌[Fontana, et al., (1997) Fold. Des., 2: R17-26]; 문헌[Dimasi et al. (2009) J. Mol. Biol. 393: 672-692]). 가장 덜 안정한 도메인이 확인되면, 이러한 도메인(또는 그의 부분)을 인코딩하는 서열을 방법에서 시험 서열로서 사용할 수 있다.
- [0524] a) 열적 안정성
- [0525] 조성물의 열적 안정성은 해당 분야에 공지된 수많은 비-제한적 생물물리학적 또는 생화학적 기법을 사용하여 분석될 수 있다. 특정 실시형태에서, 열적 안정성은 분석적 분광분석법에 의해 평가된다.
- [0526] 예시적인 분석적 분광분석 방법은 시차 주사 열량측정법(DSC)이다. DSC는 대부분의 단백질 또는 단백질 도메인의 언폴딩을 수반하는 열 흡수에 감수성인 열량계를 사용한다(예를 들어 문헌[Sanchez-Ruiz, et al., Biochemistry, 27: 1648-52, 1988] 참조). 단백질의 열적 안정성을 결정하기 위해, 단백질의 시료를 열량계 내로 삽입하고, 온도를 Fab 또는 scFv가 언폴딩될 때까지 상승시킨다. 단백질이 언폴딩되는 온도는 전체적인 단백질 안정성을 나타낸다.

- [0527] 또 다른 예시적인 분석적 분광분석 방법은 원형 이색성(CD) 분광분석법이다. CD 분광측정법은 온도 증가의 함수로서 조성물의 광학 활성을 측정한다. 원형 이색성(CD) 분광분석법은 구조적 비대칭으로 인해 발생하는 좌선회 편광 대 우선회 편광의 흡수에서의 차이를 측정한다. 불규칙적 또는 언폴딩된 구조는 규칙적 또는 폴딩된 구조의 것과 매우 상이한 CD 스펙트럼을 초래한다. CD 스펙트럼은 증가하는 온도의 변성 효과에 대한 단백질의 감수성을 반영하고, 따라서 단백질의 열적 안정성을 나타낸다(문헌[van Mierlo and Steemsma, J. Biotechnol., 79(3):281-98, 2000] 참조).
- [0528] 열적 안정성을 측정하기 위한 또 다른 예시적인 분석적 분광분석 방법은 형광 방출 분광분석법이다(상기 문헌[van Mierlo and Steemsma] 참조). 열적 안정성을 측정하기 위한 또 다른 예시적인 분석적 분광분석 방법은 핵자기 공명(NMR) 분광분석법이다(예를 들어 상기 문헌[van Mierlo and Steemsma] 참조).
- [0529] 조성물의 열적 안정성은 생화학적으로 측정될 수 있다. 열적 안정성을 평가하기 위한 예시적인 생화학적 방법은 열 켈린지 검정이다. "열 켈린지 검정"에서, 조성물은 설정된 기간 동안 소정의 범위의 상승된 온도로 처리된다. 예를 들어 일 실시형태에서, 시험 scFv 분자 또는 scFv 분자를 포함하는 분자는 소정의 범위의 증가하는 온도로, 예를 들어 1 내지 1.5시간 동안 처리된다. 이어서, 단백질의 활성을 관련 생화학적 검정에 의해 검정한다. 예를 들어 단백질이 결합 단백질(예를 들어 scFv 또는 scFv-함유 폴리펩티드)인 경우에, 결합 단백질의 결합 활성은 기능적 또는 정량적 ELISA에 의해 결정될 수 있다.
- [0530] 이러한 검정은 에스케리키아 콜라이 및 고처리량 스크리닝을 사용하여 고처리량 포맷 및 실시예에 개시된 포맷으로 수행될 수 있다. CD20 결합 도메인, 예를 들어 scFv 변이체의 라이브러리는 해당 분야에 공지된 방법을 사용하여 생성될 수 있다. CD20 결합 도메인, 예를 들어 scFv 발현이 유도될 수 있고, CD20 결합 도메인, 예를 들어 scFv는 열 켈린지로 처리될 수 있다. 켈린지된 시험 시료를 결합에 대해 검정할 수 있고, 안정한 CD20 결합 도메인, 예를 들어 scFv를 스케일-업시켜 추가로 특성화시킬 수 있다.
- [0531] 열적 안정성은 임의의 상기 기법(예를 들어 분석적 분광분석 기법)을 사용하여 조성물의 용융 온도(T_m)를 측정함으로써 평가된다. 용융 온도는 조성물의 분자의 50%가 폴딩된 상태로 존재하는 열 전이 곡선의 중간점의 온도이다(예를 들어 문헌[Dimasi et al. (2009) J. Mol Biol. 393: 672-692] 참조). 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인, 예를 들어 scFv에 대한 T_m 값은 약 40°C, 41°C, 42°C, 43°C, 44°C, 45°C, 46°C, 47°C, 48°C, 49°C, 50°C, 51°C, 52°C, 53°C, 54°C, 55°C, 56°C, 57°C, 58°C, 59°C, 60°C, 61°C, 62°C, 63°C, 64°C, 65°C, 66°C, 67°C, 68°C, 69°C, 70°C, 71°C, 72°C, 73°C, 74°C, 75°C, 76°C, 77°C, 78°C, 79°C, 80°C, 81°C, 82°C, 83°C, 84°C, 85°C, 86°C, 87°C, 88°C, 89°C, 90°C, 91°C, 92°C, 93°C, 94°C, 95°C, 96°C, 97°C, 98°C, 99°C, 100°C이다. 일 실시형태에서, IgG에 대한 T_m 값은 약 40°C, 41°C, 42°C, 43°C, 44°C, 45°C, 46°C, 47°C, 48°C, 49°C, 50°C, 51°C, 52°C, 53°C, 54°C, 55°C, 56°C, 57°C, 58°C, 59°C, 60°C, 61°C, 62°C, 63°C, 64°C, 65°C, 66°C, 67°C, 68°C, 69°C, 70°C, 71°C, 72°C, 73°C, 74°C, 75°C, 76°C, 77°C, 78°C, 79°C, 80°C, 81°C, 82°C, 83°C, 84°C, 85°C, 86°C, 87°C, 88°C, 89°C, 90°C, 91°C, 92°C, 93°C, 94°C, 95°C, 96°C, 97°C, 98°C, 99°C, 100°C이다. 일 실시형태에서, 다가 항체에 대한 T_m 값은 약 40°C, 41°C, 42°C, 43°C, 44°C, 45°C, 46°C, 47°C, 48°C, 49°C, 50°C, 51°C, 52°C, 53°C, 54°C, 55°C, 56°C, 57°C, 58°C, 59°C, 60°C, 61°C, 62°C, 63°C, 64°C, 65°C, 66°C, 67°C, 68°C, 69°C, 70°C, 71°C, 72°C, 73°C, 74°C, 75°C, 76°C, 77°C, 78°C, 79°C, 80°C, 81°C, 82°C, 83°C, 84°C, 85°C, 86°C, 87°C, 88°C, 89°C, 90°C, 91°C, 92°C, 93°C, 94°C, 95°C, 96°C, 97°C, 98°C, 99°C, 100°C이다.
- [0532] 열적 안정성은 또한 분석적 열량측정 기법(예를 들어 DSC)을 사용하여 조성물의 비열 또는 열 용량(C_p)을 측정함으로써 평가된다. 조성물의 비열은 1 mol의 물의 온도를 1°C 상승시키기 위해 필요한 에너지(예를 들어 kcal/mol 단위)이다. 큰 C_p 는 변성된 또는 불활성 단백질 조성물의 특징이다. 조성물의 열 용량의 변화(ΔC_p)는 그의 열 전이 이전 및 이후에 조성물의 비열을 결정함으로써 측정된다. 열적 안정성은 또한 언폴딩의 깁스(Gibbs) 자유 에너지(ΔG), 언폴딩의 엔탈피(ΔH), 또는 언폴딩의 엔트로피(ΔS)를 비롯한 열역학적 안정성의 다른 파라미터를 측정하거나 결정함으로써 평가될 수 있다. 상기 생화학적 검정 중 하나 이상(예를 들어 열 켈린지 검정)이, 조성물의 50%가 그의 활성(예를 들어 결합 활성)을 보유하는 온도(즉, T_c 값)를 결정하는데 사용된다.
- [0533] 또한, CD20 결합 도메인, 예를 들어 scFv에 대한 돌연변이는 비돌연변이된 CD20 결합 도메인, 예를 들어 scFv와 비교하여 CD20 결합 도메인, 예를 들어 scFv의 열적 안정성을 변경시킨다. 쥐과, 인간화 또는 인간 CD20 결합 도메인, 예를 들어 scFv가 CART20 작제물 내로 혼입된 경우에, CD20 결합 도메인, 예를 들어 쥐과, 인간화 또는 인간 scFv는 전체 CD20 CART 작제물에 열적 안정성을 부여한다. 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인, 예를 들어

scFv는 CD20 결합 도메인, 예를 들어 scFv에 열적 안정성을 부여하는 단일 돌연변이를 포함한다. 또 다른 실시 형태에서, CD20 결합 도메인, 예를 들어 scFv는 CD20 결합 도메인, 예를 들어 scFv에 열적 안정성을 부여하는 다중 돌연변이를 포함한다. 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인, 예를 들어 scFv 내의 다중 돌연변이는 CD20 결합 도메인, 예를 들어 scFv의 열적 안정성에 상가적 효과를 갖는다.

[0534] b) 응집%

[0535] 조성물의 안정성은 그의 응집 성향을 측정함으로써 결정될 수 있다. 응집은 수많은 비-제한적인 생화학적 또는 생물물리학적 기법에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어 크로마토그래피, 예를 들어 크기-배제 크로마토그래피 (SEC)를 사용하여 조성물의 응집을 평가할 수 있다. SEC는 크기에 기초하여 분자를 분리한다. 컬럼은, 이온 및 소분자를 그의 내부에 수용하지만 큰 것은 수용하지 않을 중합체 겔의 반-고체 비드로 채워진다. 단백질 조성물이 컬럼의 상단에 적용되는 경우에, 치밀하게 폴딩된 단백질(즉, 비-응집된 단백질)은 큰 단백질 응집물에 이용 가능한 것보다 더 큰 부피의 용매의 도처에 분포된다. 그 결과, 큰 응집물은 컬럼을 통해 보다 신속하게 이동하고, 이러한 방식으로 혼합물이 그의 성분으로 분리되거나 분획화될 수 있다. 각각의 분획은 그것이 겔로부터 용리됨에 따라 개별적으로 정량화될 수 있다(예를 들어 광 산란에 의해). 따라서, 조성물의 응집%는 분획의 농도를 겔에 적용된 단백질의 총 농도와 비교함으로써 결정될 수 있다. 안정한 조성물은 컬럼으로부터 본질적으로 단일의 분획으로서 용리되고, 용리 프로파일 또는 크로마토그램에서 본질적으로 단일 피크로 나타난다.

[0536] c) 결합 친화도

[0537] 조성물의 안정성은 그의 표적 결합 친화도를 결정함으로써 평가될 수 있다. 결합 친화도를 결정하기 위한 매우 다양한 방법이 해당 분야에 공지되어 있다. 결합 친화도를 결정하기 위한 예시적인 방법은 표면 플라즈몬 공명을 사용한다. 표면 플라즈몬 공명은 예를 들어 비아코어(BIAcore) 시스템(파마시아 바이오센서 아베(Pharmacia Biosensor AB), 스웨덴 옘살라 및 미국 뉴저지주 피스카타웨이)을 사용하여 바이오센서 매트릭스 내에서 단백질 농도의 변경을 검출함으로써 실시간 생물특이적 상호작용의 분석을 가능하게 하는 광학 현상이다. 추가의 설명에 대해서는, 문헌[Jonsson, U., et al. (1993) Ann. Biol. Clin. 51:19-26]; 문헌[Jonsson, U., i(1991) Biotechniques 11:620-627]; 문헌[Jonsson, B., et al. (1995) J. Mol. Recognit. 8:125-131]; 및 문헌[Johnson, B., et al. (1991) Anal. Biochem. 198:268-277]을 참조한다.

[0538] 일 양태에서, CAR의 항원 결합 도메인은 본원에 기재된 항원 결합 도메인 아미노산 서열과 상동성인 아미노산 서열을 포함하고, 항원 결합 도메인은 본원에 기재된 CD20 항체 단편의 목적하는 기능적 특성을 보유한다. 하나의 구체적 양태에서, 본 발명의 CAR 조성물은 항체 단편을 포함한다. 추가의 양태에서, 항체 단편은 scFv를 포함한다.

[0539] 다양한 양태에서, CAR의 항원 결합 도메인은 하나의 또는 둘 다의 가변 영역(예를 들어 VH 및/또는 VL) 내의, 예를 들어 하나 이상의 CDR 영역 내의 및/또는 하나 이상의 프레임워크 영역 내의 하나 이상의 아미노산을 변형 시킴으로써 조작된다. 하나의 구체적인 양태에서, 본 발명의 CAR 조성물은 항체 단편을 포함한다. 추가의 양태에서, 항체 단편은 scFv를 포함한다.

[0540] 본 발명의 항체 또는 항체 단편은, 그들이 아미노산 서열은 변경되지만 (예를 들어 야생형으로부터) 목적하는 활성은 변경되지 않도록 추가로 변형될 수 있음을 해당 분야의 숙련자는 이해할 것이다. 예를 들어 "비필수" 아미노산 잔기에서의 아미노산 치환을 야기하는 추가의 뉴클레오타이드 치환이 단백질에 대해 이루어질 수 있다. 예를 들어 분자 내 비필수 아미노산 잔기는 동일한 측쇄 과로부터의 또 다른 아미노산 잔기로 대체될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 아미노산의 스트링은 측쇄 과 구성원의 순서 및/또는 조성이 상이한 구조적으로 유사한 스트링으로 대체될 수 있고, 예를 들어 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체되는 보존적 치환이 이루어질 수 있다.

[0541] 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 과가 해당 분야에 정의되어 있으며, 이는 염기성 측쇄(예를 들어 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄(예를 들어 아스파르트산, 글루탐산), 비하전된 극성 측쇄(예를 들어 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인), 비극성 측쇄(예를 들어 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타-분지형 측쇄(예를 들어 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄(예를 들어 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 포함한다.

[0542] 2개 이상의 핵산 또는 폴리펩티드 서열과 관련하여 동일성 백분율은 동일한 2개 이상의 서열을 언급한다. 하기 서열 비교 알고리즘 중 하나를 사용하여 또는 수동 정렬 및 시각적 검사에 의해 측정된 바와 같이 비교 창 또는 지정된 영역에 걸쳐 최대 상응을 위해 비교 및 정렬하는 경우, 2개의 서열이 명시된 백분율의 동일한 아미노산

잔기 또는 뉴클레오티드를 가질 경우에(예를 들어 명시된 영역에 걸쳐, 또는 명시되지 않은 경우에 전체 서열에 걸쳐 60% 동일성, 선택적으로 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일성), 2개의 서열은 "실질적으로 동일하다". 선택적으로 동일성은 길이가 적어도 약 50개 뉴클레오티드(또는 10개 아미노산)인 영역에 걸쳐, 또는 더욱 바람직하게는 길이가 100 내지 500 또는 1000개 이상의 뉴클레오티드(또는 20, 50, 200개 이상의 아미노산)인 영역에 걸쳐 존재한다.

[0543] 서열 비교를 위해, 전형적으로 하나의 서열은 시험 서열이 비교되는 참조 서열로서 작용한다. 서열 비교 알고리즘을 사용하는 경우에, 시험 및 참조 서열을 컴퓨터에 입력하고, 필요한 경우에 하위서열 좌표를 지정하고, 서열 알고리즘 프로그램 파라미터를 지정한다. 디폴트 프로그램 파라미터가 사용될 수 있거나, 또는 대안적 파라미터가 지정될 수 있다. 이어서, 서열 비교 알고리즘은 프로그램 파라미터에 기초하여 참조 서열에 비하여 시험 서열에 대한 서열 동일성 백분율을 계산한다. 비교를 위한 서열의 정렬 방법은 해당 분야에 널리 공지되어 있다. 비교를 위한 서열의 최적의 정렬은 예를 들어 문헌[Smith and Waterman, (1970) Adv. Appl. Math. 2:482c]의 국소 상동성 알고리즘에 의해, 문헌[Needleman and Wunsch, (1970) J. Mol. Biol. 48:443]의 상동성 정렬 알고리즘에 의해, 문헌[Pearson and Lipman, (1988) Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444]의 유사성 검색 방법에 의해, 이들 알고리즘의 컴퓨터 구현(위스콘신주 매디슨 사이언스 드라이브 575 제네틱스 컴퓨터 그룹(Genetics Computer Group)의 위스콘신 제네틱스 소프트웨어 패키지 내의 GAP, BESTFIT, FASTA, 및 TFASTA)에 의해, 또는 수동 정렬 및 시각적 검사에 의해(예를 들어 문헌[Brent et al., (2003) Current Protocols in Molecular Biology] 참조) 수행될 수 있다.

[0544] 서열 동일성 및 서열 유사성 백분율을 결정하기 위해 적합한 알고리즘의 2가지 예는 BLAST 및 BLAST 2.0 알고리즘이고, 이것은 각각 문헌[Altschul et al., (1977) Nuc. Acids Res. 25:3389-3402]; 및 문헌[Altschul et al., (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410]에 기재되어 있다. BLAST 분석을 수행하기 위한 소프트웨어는 국립 생명공학 정보 센터를 통해 공개 이용 가능하다.

[0545] 2개의 아미노산 서열 사이의 동일성 백분율은 또한 PAM120 가중 잔기 표, 갭 길이 페널티 12 및 갭 페널티 4를 사용하는, ALIGN 프로그램(버전 2.0) 내에 통합된 문헌[E. Meyers and W. Miller, (1988) Comput. Appl. Biosci. 4:11-17]의 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다. 또한, 2개의 아미노산 서열 사이의 동일성 백분율은 Blossom 62 매트릭스 또는 PAM250 매트릭스, 및 갭 가중치 16, 14, 12, 10, 8, 6, 또는 4 및 길이 가중치 1, 2, 3, 4, 5 또는 6을 사용하는 GCG 소프트웨어 패키지(www.gcg.com에서 이용 가능함) 내의 GAP 프로그램에 통합된 Needleman 및 Wunsch(문헌[(1970) J. Mol. Biol. 48:444-453]) 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다.

[0546] 일 양태에서, 본 발명은 기능적으로 등가인 분자를 생성하는 출발 항체 또는 단편(예를 들어 scFv) 아미노산 서열의 변형을 고려한다. 예를 들어 CAR 내에 포함된 CD20 결합 도메인, 예를 들어 scFv의 VH 또는 VL은 CD20 결합 도메인, 예를 들어 scFv의 출발 VH 또는 VL 프레임워크 영역의 적어도 약 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일성을 보유하도록 변형될 수 있다. 본 발명은 기능적으로 등가인 분자를 생성하기 위하여 전체 CAR 작제물의 변형, 예를 들어 CAR 작제물의 다양한 도메인의 하나 이상의 아미노산 서열 내의 변형을 고려한다. CAR 작제물은 출발 CAR 작제물의 적어도 약 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일성을 보유하도록 변형될 수 있다.

[0547] **이중특이적 CAR**

[0548] 일 실시형태에서, 다중특이적 항체 분자는 이중특이적 항체 분자이다. 이중특이적 항체는 2가지 이하의 항원에 대해 특이성을 갖는다. 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 제1 면역글로불린 가변 도메인 서열 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 제2 면역글로불린 가변 도메인 서열을 특징으로 한다. 일 실시형태에서, 제1 및 제2 에피토프는 동일한 항원, 예를 들어 동일한 단백질(또는 다량체 단백질의 서브유닛) 상에 존재한다. 일 실시형태에서, 제1 및 제2 에피토프는 중첩된다. 일 실시형태에서, 제1 및 제2 에피토프는 중첩되지 않는다. 일 실시형태에서, 제1 및 제2 에피토프는 상이한 항원, 예를 들어 상이한 단백질(또는 다량체 단백질의 상이한 서브유닛) 상에 존재한다. 일 실시형태에서, 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 중쇄 가변 도메인 서열 및 경쇄 가변 도메인 서열 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 중쇄 가변 도메인 서열 및 경쇄 가변 도메인 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 절반(half) 항체 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 절

반 항체를 포함한다. 일 실시형태에서, 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 절반 항체 또는 그의 단편, 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 절반 항체 또는 그의 단편을 포함한다. 일 실시형태에서, 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 scFv 또는 그의 단편, 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 scFv 또는 그의 단편을 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 에피토프는 CD19 상에 위치하며, 제2 에피토프는 CD20, CD22 또는 ROR1 상에 위치한다.

[0549] 특정 실시형태에서, 항체 분자는 다중-특이적(예를 들어 이중특이적 또는 삼중특이적) 항체 분자이다. 이중특이적 또는 이중이량체 항체 분자를 생성하기 위한 프로토콜은 해당 분야에 공지되어 있고; 예를 들어 US 5731168 호에 기재된 "노브 인 홀(knob in a hole)" 접근법; 예를 들어 WO 09/089004호, WO 06/106905호 및 WO 2010/129304호에 기재된 정전기적 스티어링 Fc 쌍형성; 예를 들어 WO 07/110205호에 기재된 바와 같은 가닥 교환 조작된 도메인(SEED) 이중이량체 형성; 예를 들어 WO 08/119353호, WO 2011/131746호, 및 WO 2013/060867호에 기재된 바와 같은 Fab 아암 교환; 예를 들어 US 4433059호에 기재된 바와 같은, 아민-반응성 기 및 술포하이드릴 반응성 기를 갖는 이중작용성 시약을 사용하여 이중특이적 구조를 생성하는 항체 가교에 의한 이중 항체 컨주게이트; 예를 들어 US 4444878호에 기재된 바와 같은, 2개의 중쇄 사이의 이황화 결합의 환원 및 산화 주기를 통해 상이한 항체로부터 절반 항체(중쇄-경쇄 쌍 또는 Fab)를 재조합시킴으로써 생성된 이중특이적 항체 결정기; 3작용성 항체, 예를 들어 US5273743호에 기재된 바와 같은, 예를 들어 술포하이드릴 반응성 기를 통해 가교된 3개의 Fab' 단편; 생합성 결합 단백질, 예를 들어 US5534254호에 기재된 바와 같은, 예를 들어 C-말단 테일을 통해, 바람직하게는 이황화물 또는 아민-반응성 화학적 가교를 통해 가교된 scFv의 쌍; 2작용성 항체, 예를 들어 US5582996호에 기재된 바와 같은, 예를 들어 불변 도메인을 대체한 류신 지퍼(예를 들어 c-fos 및 c-jun)를 통해 이량체화된 상이한 결합 특이성을 갖는 Fab 단편; 이중특이적 및 올리고특이적 1가- 및 올리고가 수용체, 예를 들어 US5591828호에 기재된 바와 같은, 예를 들어 한 항체의 CH1 영역과 전형적으로 경쇄와 회합된 다른 항체의 VH 영역 사이에 폴리펩티드 스페이서를 통해 연결된 2개의 항체(2개의 Fab 단편)의 VH-CH1 영역; 이중특이적 DNA-항체 컨주게이트, 예를 들어 US5635602호에 기재된 바와 같은, 예를 들어 DNA의 이중 가닥 조각을 통한 항체 또는 Fab 단편의 가교; 이중특이적 융합 단백질, 예를 들어 US5637481호에 기재된 바와 같은, 예를 들어 2개의 scFv를, 이들과 전체 불변 영역 사이의 친수성 나선형 펩티드 링커와 함께 함유하는 발현 작제물; 다가 및 다중특이적 결합 단백질, 예를 들어 US5837242호에 기재된 바와 같은, 예를 들어 일반적으로 디아바디로 불리는, Ig 중쇄 가변 영역의 결합 영역을 갖는 제1 도메인, 및 Ig 경쇄 가변 영역의 결합 영역을 갖는 제2 도메인을 갖는 폴리펩티드의 이량체(이중특이적, 삼중특이적 또는 사중특이적 분자를 생성하는 보다 고차의 구조가 또한 포괄됨); 예를 들어 US5837821호에 기재된 바와 같은, 연결된 VL 및 VH 쇄가, 이량체화되어 이중특이적/다가 분자를 형성할 수 있는 항체 힌지 영역 및 CH3 영역에 펩티드 스페이서에 의해 추가로 연결된, 미니바디 작제물; 이량체를 형성하여 이중특이적 디아바디를 형성할 수 있는, 짧은 펩티드 링커(예를 들어 5 또는 10개 아미노산)로 연결되거나, 어느 배향에서나 링커가 없이 연결된 VH 및 VL 도메인; 예를 들어 US5844094 호에 기재된 바와 같은, 삼량체 및 사량체; 예를 들어 US5864019호에 기재된 바와 같은, 일련의 Fv(또는 scFv)를 형성하기 위해 VL 도메인과 추가로 회합된, C-말단에서 가교 가능한 기에 의해 펩티드 연결에 의해 연결된 VH 도메인(또는 과 구성원 내의 VL 도메인)의 스트링; 및 예를 들어 US5869620호에 기재된 바와 같은, scFv 또는 디아바디 유형 포맷 둘 다를 사용하여, 예를 들어 동중2가, 이중2가, 3가 및 4가 구조를 형성하기 위해 비-공유 또는 화학적 가교를 통해 다가 구조로 조합된, 펩티드 링커를 통해 연결된 VH 및 VL 도메인 둘 다를 갖는 단일 쇄 결합 폴리펩티드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 추가의 예시적인 다중특이적 및 이중특이적 분자 및 그의 제조 방법은, 예를 들어 US5910573호, US5932448호, US5959083호, US5989830호, US6005079호, US6239259호, US6294353호, US6333396호, US6476198호, US6511663호, US6670453호, US6743896호, US6809185호, US6833441호, US7129330호, US7183076호, US7521056호, US7527787호, US7534866호, US7612181호, US2002004587A1호, US2002076406A1호, US2002103345A1호, US2003207346A1, US2003211078A1호, US2004219643A1호, US2004220388A1호, US2004242847A1호, US2005003403A1호, US2005004352A1호, US2005069552A1호, US2005079170A1호, US2005100543A1호, US2005136049A1호, US2005136051A1호, US2005163782A1호, US2005266425A1호, US2006083747A1호, US2006120960A1호, US2006204493A1호, US2006263367A1호, US2007004909A1호, US2007087381A1호, US2007128150A1호, US2007141049A1호, US2007154901A1호, US2007274985A1호, US2008050370A1호, US2008069820A1호, US2008152645A1호, US2008171855A1호, US2008241884A1호, US2008254512A1호, US2008260738A1호, US2009130106A1호, US2009148905A1호, US2009155275A1호, US2009162359A1호, US2009162360A1호, US2009175851A1호, US2009175867A1호, US2009232811A1호, US2009234105A1호, US2009263392A1호, US2009274649A1호, EP346087A2호, WO0006605A2호, WO02072635A2호, WO04081051A1호, WO06020258A2호, WO2007044887A2호,

W02007095338A2호, W02007137760A2호, W02008119353A1호, W02009021754A2호, W02009068630A1호, W09103493A1호, W09323537A1호, W09409131A1호, W09412625A2호, W09509917A1호, W09637621A2호, W09964460A1호에서 확인된다. 상기 참조된 출원의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0550] 예시적인 다중특이적 분자

[0551] 일부 실시형태에서, 항체 분자는 1, 2가지 이상의 결합 특이성, 예를 들어 제1 항원, 예를 들어 B-세포 에피토프에 대한 제1 결합 특이성 및 동일하거나 상이한 항원, 예를 들어 B 세포 에피토프에 대한 제2 결합 특이성을 포함하는 다중특이적, 예를 들어 이중특이적 항체 분자이다.

[0552] 일 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 항체 분자, 예를 들어 항원 결합 도메인(예를 들어 scFv)이다. 이중특이적 항체 분자의 각 항체 분자(예를 들어 scFv) 내에서, VH는 VL의 상류 또는 하류일 수 있다. 일부 실시형태에서, 상류 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv)은 그의 VL(VL₁)의 상류에 그의 VH(VH₁)가 배열되고, 하류 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv)은 그의 VH(VH₂)의 상류에 그의 VL(VL₂)이 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자는 N-에서 C-말단 배향으로 배열 VH₁-VL₁-VL₂-VH₂를 갖는다.

[0553] 일부 실시형태에서, 상류 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv)은 그의 VH(VH₁)의 상류에 그의 VL(VL₁)이 배열되고, 하류 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv)은 그의 VL(VL₂)의 상류에 그의 VH(VH₂)가 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자는 N-에서 C-말단 배향으로 배열 VL₁-VH₁-VH₂-VL₂를 갖는다.

[0554] 일부 실시형태에서, 상류 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv)은 그의 VH(VH₁)의 상류에 그의 VL(VL₁)이 배열되고, 하류 항체 또는 항체 단편 또는 항원 결합 도메인(예를 들어 scFv)은 그의 VH(VH₂)의 상류에 그의 VL(VL₂)이 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자는 N-에서 C-말단 배향으로 배열 VL₁-VH₁-VL₂-VH₂를 갖는다.

[0555] 일부 실시형태에서, 상류 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv)은 그의 VL(VL₁)의 상류에 그의 VH(VH₁)가 배열되고, 하류 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv)은 그의 VL(VL₂)의 상류에 그의 VH(VH₂)가 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자는 N-에서 C-말단 배향으로 배열 VH₁-VL₁-VH₂-VL₂를 갖는다.

[0556] 상기 구성 중 임의의 것에서, 선택적으로 링커는 2개의 항체 또는 항체 단편 또는 항원 결합 도메인(예를 들어 scFv) 사이에, 예를 들어 작제물이 VH₁-VL₁-VL₂-VH₂로 배열된 경우에 VL₁과 VL₂ 사이; 작제물이 VL₁-VH₁-VH₂-VL₂로 배열된 경우에 VH₁과 VH₂ 사이; 작제물이 VL₁-VH₁-VL₂-VH₂로 배열된 경우에 VH₁과 VL₂ 사이; 또는 작제물이 VH₁-VL₁-VH₂-VL₂로 배열된 경우에 VL₁과 VH₂ 사이에 배치된다. 일반적으로, 2개의 항체 단편 또는 항원 결합 도메인, 예를 들어 scFv 사이의 링커는 2개의 scFv의 도메인 사이의 쌍형성오류를 피하기 위해 충분히 길어야 한다. 링커는 본원에 기재된 바와 같은 링커일 수 있다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 1이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 Gly₄-Ser을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 3이다(SEQ ID NO: 841). 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 4이다(SEQ ID NO: 23). 링커는 아미노산 서열: LAEAAAK를 포함하며, 예를 들어 이로 이루어진다.

[0557] 상기 구성 중 임의의 것에서, 선택적으로 링커는 제1 항원 결합 도메인, 예를 들어 scFv의 VL과 VH 사이에 배치된다. 선택적으로 링커는 제2 항원 결합 도메인, 예를 들어 scFv의 VL과 VH 사이에 배치된다. 다수의 링커를 갖는 작제물에서, 임의의 2개 이상의 링커는 동일하거나 상이할 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 이중특이적 CAR은 본원에 기재된 바와 같은 배열로 VL, VH 및 선택적으로 하나 이상의 링커를 포함한다.

[0558] 일부 실시형태에서, 각각의 항체 분자, 예를 들어 각각의 항원 결합 도메인(예를 들어 각각의 scFv)은 VH와 VL 영역 사이에 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, VH와 VL 영역 사이의 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이고, n = 1이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 Gly₄-Ser을 갖는다. 다른 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 3이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 4이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, VH 및 VL 영역은 링커 없이 연결된다.

- [0559] 특정 실시형태에서, 항체 분자는 제1 B-세포 에피토프에 대한 제1 결합 특이성 및 동일하거나 상이한 B-세포 항원에 대한 제2 결합 특이성을 갖는 이중특이적 항체 분자이다. 예를 들어 일부 실시형태에서, 이중특이적 항체 분자는 CD20에 대한 제1 결합 특이성 및 CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b 또는 CD79a 중 하나 이상에 대한 제2 결합 특이성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 항체 분자는 CD19에 대한 제1 결합 특이성 및 CD20에 대한 제2 결합 특이성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 항체 분자는 CD19에 대한 제1 결합 특이성 및 CD22에 대한 제2 결합 특이성을 갖는다.
- [0560] 일 실시형태에서, 항체 분자는 CD19에 대한 결합 특이성, 예를 들어 제1 및/또는 제2 결합 특이성을 갖는 이중특이적 항체 분자이다. 일 실시형태에서, 결합 특이성은 그의 VH(VH₁)의 상류에 그의 VL(VL₁)이 구성되고, 하류 항체 또는 항체 단편 또는 항원 결합 도메인(예를 들어 scFv)은 그의 VH(VH₂)의 상류에 그의 VL(VL₂)이 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자는 N-에서 C-말단 배향으로 배열 VL₁-VH₁-VL₂-VH₂를 갖는다. 일 실시형태에서, CD19 결합 특이성은 표 11에 도시된 바와 같은 VH 및 VL, 예를 들어 CTL019 scFv(SEQ ID NO: 765)를 포함한다. 일부 실시형태에서, CD19 결합 특이성은 표 11에 도시된 바와 같은 VH 및 VL, 예를 들어 인간화 CD19 scFv, 예를 들어 인간화 CAR2를 포함한다. 일부 실시형태에서, CD19에 대한 제1 및/또는 제2 결합 특이성(예를 들어 CD19에 대한 제1 및/또는 제2 scFv)은 VH와 VL 영역 사이에 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, VH와 VL 영역 사이의 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이고, n = 1이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 Gly₄-Ser을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 3이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 4이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, VH 및 VL 영역은 링커 없이 연결된다.
- [0561] 또 다른 실시형태에서, CD19에 대한 결합 특이성, 예를 들어 제1 및/또는 제2 결합 특이성은 그의 VH(VH₁)의 상류에 그의 VL(VL₁)이 구성되고, 하류 항체 또는 항체 단편 또는 항원 결합 도메인(예를 들어 scFv)은 그의 VL(VL₂)의 상류에 그의 VH(VH₂)가 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자는 N-에서 C-말단 배향으로 배열 VL₁-VH₁-VH₂-VL₂를 갖는다. 일 실시형태에서, CD19 결합 특이성은 표 11에 도시된 바와 같은 VH 및 VL, 예를 들어 CTL019 scFv(SEQ ID NO: 765)를 포함한다. 일부 실시형태에서, CD19 결합 특이성은 표 11에 도시된 바와 같은 VH 및 VL, 예를 들어 인간화 CD19 scFv, 예를 들어 인간화 CAR2를 포함한다. 일부 실시형태에서, CD19에 대한 제1 및/또는 제2 결합 특이성(예를 들어 CD19에 대한 제1 및/또는 제2 scFv)은 VH와 VL 영역 사이에 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, VH와 VL 영역 사이의 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이고, n = 1이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 Gly₄-Ser을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 3이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 4이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, VH 및 VL 영역은 링커 없이 연결된다.
- [0562] 또 다른 실시형태에서, CD19에 대한 결합 특이성, 예를 들어 제1 및/또는 제2 결합 특이성은 그의 VL(VL₁)의 상류에 그의 VH(VH₁)가 구성되고, 하류 항체 또는 항체 단편 또는 항원 결합 도메인(예를 들어 scFv)은 그의 VH(VH₂)의 상류에 그의 VL(VL₂)이 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자는 N-에서 C-말단 배향으로 배열 VH₁-VL₁-VL₂-VH₂를 갖는다. 일 실시형태에서, CD19 결합 특이성은 표 11에 도시된 바와 같은 VH 및 VL, 예를 들어 CTL019 scFv(SEQ ID NO: 765)를 포함한다. 일부 실시형태에서, CD19 결합 특이성은 표 11에 도시된 바와 같은 VH 및 VL, 예를 들어 인간화 CD19 scFv, 예를 들어 인간화 CAR2를 포함한다. 일부 실시형태에서, CD19에 대한 제1 및/또는 제2 결합 특이성(예를 들어 CD19에 대한 제1 및/또는 제2 scFv)은 VH와 VL 영역 사이에 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, VH와 VL 영역 사이의 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이고, n = 1이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 Gly₄-Ser을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 3이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 4이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, VH 및 VL 영역은 링커 없이 연결된다.
- [0563] 또 다른 실시형태에서, CD19에 대한 결합 특이성, 예를 들어 제1 및/또는 제2 결합 특이성은 그의 VL(VL₁)의 상류에 그의 VH(VH₁)가 구성되고, 하류 항체 또는 항체 단편 또는 항원 결합 도메인(예를 들어 scFv)은 그의 VL(VL₂)의 상류에 그의 VH(VH₂)가 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자는 N-에서 C-말단 배향으로 배열 VH₁-

VL₁-VH₂-VL₂를 갖는다. 일 실시형태에서, CD19 결합 특이성은 표 11에 도시된 바와 같은 VH 및 VL, 예를 들어 CTL019 scFv(SEQ ID NO: 765)를 포함한다. 일부 실시형태에서, CD19 결합 특이성은 표 11에 도시된 바와 같은 VH 및 VL, 예를 들어 인간화 CD19 scFv, 예를 들어 인간화 CAR2를 포함한다. 일부 실시형태에서, CD19에 대한 제1 및/또는 제2 결합 특이성(예를 들어 CD19에 대한 제1 및/또는 제2 scFv)은 VH와 VL 영역 사이에 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, VH와 VL 영역 사이의 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이고, n = 1이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 Gly₄-Ser을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 3이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 4이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, VH 및 VL 영역은 링커 없이 연결된다.

[0564] 또 다른 실시형태에서, 항체 분자는 CD20에 대한 결합 특이성, 예를 들어 제1 및/또는 제2 결합 특이성을 갖는 이중특이적 항체 분자이다. 일 실시형태에서, 결합 특이성은 그의 VH(VH₁)의 상류에 그의 VL(VL₁)이 구성되고, 하류 항체 또는 항체 단편 또는 항원 결합 도메인(예를 들어 scFv)은 그의 VH(VH₂)의 상류에 그의 VL(VL₂)이 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자는 N-에서 C-말단 배향으로 배열 VL₁-VH₁-VL₂-VH₂를 갖는다. 일 실시형태에서, CD20 결합 특이성은 표 1에 도시된 바와 같은 VH 및 VL, 예를 들어 C3H2 scFv 또는 C5H1 scFv로부터의 VH 및 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD20에 대한 제1 및/또는 제2 결합 특이성(예를 들어 CD20에 대한 제1 및/또는 제2 scFv)은 VH와 VL 영역 사이에 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, VH와 VL 영역 사이의 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이고, n = 1이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 Gly₄-Ser을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 3이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 4이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, VH 및 VL 영역은 링커 없이 연결된다.

[0565] 또 다른 실시형태에서, CD20에 대한 결합 특이성, 예를 들어 제1 및/또는 제2 결합 특이성은 그의 VH(VH₁)의 상류에 그의 VL(VL₁)이 구성되고, 하류 항체 또는 항체 단편 또는 항원 결합 도메인(예를 들어 scFv)은 그의 VL(VL₂)의 상류에 그의 VH(VH₂)가 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자는 N-에서 C-말단 배향으로 배열 VL₁-VH₁-VH₂-VL₂를 갖는다. 일 실시형태에서, CD20 결합 특이성은 표 1에 도시된 바와 같은 VH 및 VL, 예를 들어 C3H2 scFv 또는 C5H1 scFv로부터의 VH 및 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD20에 대한 제1 및/또는 제2 결합 특이성(예를 들어 CD20에 대한 제1 및/또는 제2 scFv)은 VH와 VL 영역 사이에 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, VH와 VL 영역 사이의 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이고, n = 1이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 Gly₄-Ser을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 3이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 4이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, VH 및 VL 영역은 링커 없이 연결된다.

[0566] 또 다른 실시형태에서, CD20에 대한 결합 특이성, 예를 들어 제1 및/또는 제2 결합 특이성은 그의 VL(VL₁)의 상류에 그의 VH(VH₁)가 구성되고, 하류 항체 또는 항체 단편 또는 항원 결합 도메인(예를 들어 scFv)은 그의 VH(VH₂)의 상류에 그의 VL(VL₂)이 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자는 N-에서 C-말단 배향으로 배열 VH₁-VL₁-VL₂-VH₂를 갖는다. 일 실시형태에서, CD22 결합 특이성은 표 1에 도시된 바와 같은 VH 및 VL, 예를 들어 C3H2 scFv 또는 C5H1 scFv로부터의 VH 및 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD20에 대한 제1 및/또는 제2 결합 특이성(예를 들어 CD20에 대한 제1 및/또는 제2 scFv)은 VH와 VL 영역 사이에 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, VH와 VL 영역 사이의 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이고, n = 1이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 Gly₄-Ser을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 3이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 4이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, VH 및 VL 영역은 링커 없이 연결된다.

[0567] 또 다른 실시형태에서, CD20에 대한 결합 특이성, 예를 들어 제1 및/또는 제2 결합 특이성은 그의 VL(VL₁)의 상류에 그의 VH(VH₁)가 구성되고, 하류 항체 또는 항체 단편 또는 항원 결합 도메인(예를 들어 scFv)은 그의 VL(VL₂)의 상류에 그의 VH(VH₂)가 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자는 N-에서 C-말단 배향으로 배열 VH₁-

VL₁-VH₂-VL₂를 갖는다. 일 실시형태에서, CD22 결합 특이성은 표 1에 도시된 바와 같은 VH 및 VL, 예를 들어 C3H2 scFv 또는 C5H1 scFv로부터의 VH 및 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD20에 대한 제1 및/또는 제2 결합 특이성(예를 들어 CD20에 대한 제1 및/또는 제2 scFv)은 VH와 VL 영역 사이에 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, VH와 VL 영역 사이의 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이고, n = 1이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 Gly₄-Ser을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 3이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 4이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, VH 및 VL 영역은 링커 없이 연결된다.

[0568] 또 다른 실시형태에서, 항체 분자는 CD22에 대한 결합 특이성, 예를 들어 제1 및/또는 제2 결합 특이성을 갖는 이중특이적 항체 분자이다. 일 실시형태에서, 결합 특이성은 그의 VH(VH₁)의 상류에 그의 VL(VL₁)이 구성되고, 하류 항체 또는 항체 단편 또는 항원 결합 도메인(예를 들어 scFv)은 그의 VH(VH₂)의 상류에 그의 VL(VL₂)이 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자는 N-에서 C-말단 배향으로 배열 VL₁-VH₁-VL₂-VH₂를 갖는다. 일 실시형태에서, CD22 결합 특이성은 표 6에 도시된 바와 같은 VH 및 VL, 예를 들어 CD22-65 또는 CD22-65KD scFv로부터의 VH 및 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD22에 대한 제1 및/또는 제2 결합 특이성(예를 들어 CD22에 대한 제1 및/또는 제2 scFv)은 VH와 VL 영역 사이에 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, VH와 VL 영역 사이의 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이고, n = 1이며, 예를 들어 링커는 예를 들어 CD22-65s scFv에서와 같이 아미노산 서열 Gly₄-Ser을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, 예를 들어 CD22-65 scFv에서와 같이 n = 3이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 4이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, VH 및 VL 영역은 예를 들어 CD22-65ss scFv에서와 같이 링커 없이 연결된다.

[0569] 또 다른 실시형태에서, CD22에 대한 결합 특이성, 예를 들어 제1 및/또는 제2 결합 특이성은 그의 VH(VH₁)의 상류에 그의 VL(VL₁)이 구성되고, 하류 항체 또는 항체 단편 또는 항원 결합 도메인(예를 들어 scFv)은 그의 VL(VL₂)의 상류에 그의 VH(VH₂)가 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자는 N-에서 C-말단 배향으로 배열 VL₁-VH₁-VH₂-VL₂를 갖는다. 일 실시형태에서, CD22 결합 특이성은 표 6에 도시된 바와 같은 VH 및 VL, 예를 들어 CD22-65 또는 CD22-65KD scFv로부터의 VH 및 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD22에 대한 제1 및/또는 제2 결합 특이성(예를 들어 CD22에 대한 제1 및/또는 제2 scFv)은 VH와 VL 영역 사이에 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, VH와 VL 영역 사이의 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이고, n = 1이며, 예를 들어 링커는 예를 들어 CD22-65s scFv에서와 같이 아미노산 서열 Gly₄-Ser을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, 예를 들어 CD22-65 scFv에서와 같이 n = 3이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 4이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, VH 및 VL 영역은 예를 들어 CD22-65ss scFv에서와 같이 링커 없이 연결된다.

[0570] 또 다른 실시형태에서, CD22에 대한 결합 특이성, 예를 들어 제1 및/또는 제2 결합 특이성은 그의 VL(VL₁)의 상류에 그의 VH(VH₁)가 구성되고, 하류 항체 또는 항체 단편 또는 항원 결합 도메인(예를 들어 scFv)은 그의 VH(VH₂)의 상류에 그의 VL(VL₂)이 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자는 N-에서 C-말단 배향으로 배열 VH₁-VL₁-VL₂-VH₂를 갖는다. 일 실시형태에서, CD22 결합 특이성은 표 6에 도시된 바와 같은 VH 및 VL, 예를 들어 CD22-65 또는 CD22-65KD scFv로부터의 VH 및 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD22에 대한 제1 및/또는 제2 결합 특이성(예를 들어 CD22에 대한 제1 및/또는 제2 scFv)은 VH와 VL 영역 사이에 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, VH와 VL 영역 사이의 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이고, n = 1이며, 예를 들어 링커는 예를 들어 CD22-65s scFv에서와 같이 아미노산 서열 Gly₄-Ser을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, 예를 들어 CD22-65 scFv에서와 같이 n = 3이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 4이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, VH 및 VL 영역은 예를 들어 CD22-65ss scFv에서와 같이 링커 없이 연결된다.

[0571] 또 다른 실시형태에서, CD22에 대한 결합 특이성, 예를 들어 제1 및/또는 제2 결합 특이성은 그의 VL(VL₁)의 상

류에 그의 VH(VH₁)가 구성되고, 하류 항체 또는 항체 단편 또는 항원 결합 도메인(예를 들어 scFv)은 그의 VL(VL₂)의 상류에 그의 VH(VH₂)가 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자는 N-에서 C-말단 배향으로 배열 VH₁-VL₁-VH₂-VL₂를 갖는다. 일 실시형태에서, CD22 결합 특이성은 표 6에 도시된 바와 같은 VH 및 VL, 예를 들어 CD22-65 또는 CD22-65KD scFv로부터의 VH 및 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD22에 대한 제1 및/또는 제2 결합 특이성(예를 들어 CD22에 대한 제1 및/또는 제2 scFv)은 VH와 VL 영역 사이에 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, VH와 VL 영역 사이의 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이고, n = 1이며, 예를 들어 링커는 예를 들어 CD22-65s scFv에서와 같이 아미노산 서열 Gly₄-Ser을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, 예를 들어 CD22-65 scFv에서와 같이 n = 3이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 4이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, VH 및 VL 영역은 예를 들어 CD22-65ss scFv에서와 같이 링커 없이 연결된다.

[0572] 일부 실시형태에서, 이중특이적 항체 분자는 CD19에 대한 제1 결합 특이성, 예를 들어 본원에 기재된 CD19에 대한 임의의 결합 특이성 및 CD22에 대한 제2 결합 특이성, 예를 들어 본원에 기재된 CD22에 대한 임의의 결합 특이성을 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 인접 폴리펩티드쇄, 예를 들어 단일의쇄 내에 존재한다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 선택적으로 본원에 기재된 바와 같은 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이고, n = 1이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 Gly₄-Ser을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 3이다(SEQ ID NO: 841). 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 4이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, 링커는 아미노산 서열: LAEAAAK를 포함하며, 예를 들어, 이로 이루어진다.

[0573] 일 실시형태에서, 이중특이적 항체 분자는 CD19에 대한 제1 결합 특이성, 예를 들어 CD19에 대한 VL1-VH1 결합 특이성, 및 CD22에 대한 제2 결합 특이성, 예를 들어 CD22에 대한 VL2-VH2 또는 VH2-VL1 결합 특이성을 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 인접 폴리펩티드쇄, 예를 들어 단일의쇄 내에 존재한다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 선택적으로 본원에 기재된 바와 같은 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이고, n = 1이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 Gly₄-Ser을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 3이다(SEQ ID NO: 841). 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 4이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, 링커는 아미노산 서열: LAEAAAK를 포함하며, 예를 들어, 이로 이루어진다.

[0574] 일 실시형태에서, 이중특이적 항체 분자는 CD22에 대한 제1 결합 특이성, 예를 들어 CD22에 대한 VL2-VH2 또는 VH2-VL1 결합 특이성, 및 CD19에 대한 제2 결합 특이성, 예를 들어 CD19에 대한 VL1-VH1 결합 특이성을 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 인접 폴리펩티드쇄, 예를 들어 단일의쇄 내에 존재한다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 선택적으로 본원에 기재된 바와 같은 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n 링커이며, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이고, n = 1이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 Gly₄-Ser을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 3이다(SEQ ID NO: 841). 일부 실시형태에서, 링커는 (Gly₄-Ser)_n이며, n = 4이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, 링커는 아미노산 서열: LAEAAAK를 포함하며, 예를 들어, 이로 이루어진다.

[0575] 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 2개 이상의 항체 분자는 연결되어, 다중특이적 항체 분자, 예를 들어 이중-, 삼중 이상의 항체 분자를 제공할 수 있다.

[0576] 일부 실시형태에서, 상기 다중특이적, 예를 들어 이중특이적 항체 분자 중 임의의 것은 본원에 기재된 바와 같은 CAR 분자에 존재한다. 실시형태들에서, CAR 분자는 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 제1 및 제2 결합 특이성(예를 들어 2개의 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 2개의 scFv)을 포함하는 이중특이적 CAR을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 CAR은 2개의 항체 분자를 포함하며, 제1 결합 특이성, 예를 들어 제1 항체 분자(예를 들어 제1 항원 결합 도메인, 예를 들어 제1 scFv)는 막횡단 도메인에 더 가깝고, 본원에 근위 항체 분자(예를 들어 근위 항원 결합 도메인)로도 지칭되며, 제2 결합 특이성, 예를 들어 제2 항체 분자(예를 들어 제2 항원 결합 도메인, 예를 들어 제2 scFv)는 막에서 더 멀리 있으며, 본원에서 원위 항체 분자(예를

들어 원위 항원 결합 도메인)로도 지칭된다. 따라서, CAR 분자는 N-에서 C-말단으로, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같이 원위 결합 특이성, 예를 들어 원위 항체 분자(예를 들어 원위 항원 결합 도메인, 예를 들어 원위 scFv 또는 scFv2), 선택적으로 링커에 이어서, 근위 결합 특이성, 예를 들어 근위 항체 분자(예를 들어 근위 항원 결합 도메인, 예를 들어 근위 scFv 또는 scFv1)를 선택적으로 링커를 통하여 막횡단 도메인 및 세포내 도메인을 포함한다. 이중특이적 CAR 구성의 개략도는 도 27에 도시되어 있다.

[0577] 일부 실시형태에서, CAR 분자는 제1 및 제2 결합 특이성을 포함하는 이중특이적 CAR을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 CAR은 B-세포 에피토프에 대한 제1 결합 특이성 및 동일하거나 상이한 B-세포 항원에 대한 제2 결합 특이성을 포함한다. 예를 들어 일부 실시형태에서, 이중특이적 CAR 분자는 CD20에 대한 제1 결합 특이성 및 CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b 또는 CD79a 중 하나 이상에 대한 제2 결합 특이성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 CAR 분자는 CD19에 대한 제1 결합 특이성 및 CD20에 대한 제2 결합 특이성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 CAR 분자는 CD19에 대한 제1 결합 특이성 및 CD22에 대한 제2 결합 특이성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 CAR 분자는 CD22에 대한 제1 결합 특이성 및 CD20에 대한 제2 결합 특이성을 갖는다.

[0578] 일부 실시형태에서, CAR 분자는 CD19에 대한 근위 또는 원위 결합 특이성, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 CD19 결합 특이성을 포함한다. 일 실시형태에서, CAR 분자는 CD19에 대한 근위 결합 특이성, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 CD19 결합 특이성, 및 CD20에 대한 원위 결합 특이성, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 CD20 결합 특이성을 포함한다. 일 실시형태에서, CAR 분자는 CD19에 대한 근위 결합 특이성, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 CD19 결합 특이성 및 CD22에 대한 원위 결합 특이성, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 CD22 결합 특이성을 포함한다. 일 실시형태에서, CAR 분자는 CD20에 대한 근위 결합 특이성, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 CD20 결합 특이성 및 CD19에 대한 원위 결합 특이성, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 CD19 결합 특이성을 포함한다. 일 실시형태에서, CAR 분자는 CD22에 대한 근위 결합 특이성, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 CD22 결합 특이성 및 CD19에 대한 원위 결합 특이성, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 CD19 결합 특이성을 포함한다.

[0579] 일부 실시형태에서, CAR 분자는 CD22에 대한 근위 또는 원위 결합 특이성, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 CD22 결합 특이성을 포함한다. 일 실시형태에서, CAR 분자는 CD22에 대한 근위 결합 특이성, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 CD22 결합 특이성, 및 CD20에 대한 원위 결합 특이성, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 CD20 결합 특이성을 포함한다. 일 실시형태에서, CAR 분자는 CD20에 대한 근위 결합 특이성, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 CD20 결합 특이성 및 CD22에 대한 원위 결합 특이성, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 CD22 결합 특이성을 포함한다.

[0580] 일 실시형태에서, CAR 분자는 막에 대하여 원위에, CD19에 대한 결합 특이성, 예를 들어 CD19에 대한 VL1-VH1 결합 특이성, 및 막에 대하여 근위에, CD22에 대한 결합 특이성, 예를 들어 CD22에 대한 VL2-VH2 또는 VH2-VL1 결합 특이성을 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 인접 폴리펩티드 쇄, 예를 들어 단일의 쇄 내에 존재한다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 선택적으로 본원에 기재된 바와 같은 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 링커이며, n 은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이고, $n = 1$ 이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 $\text{Gly}_4\text{-Ser}$ 을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이며, $n = 3$ 이다(SEQ ID NO: 841). 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이며, $n = 4$ 이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, 링커는 아미노산 서열: LAEAAAK를 포함하며, 예를 들어, 이로 이루어진다. 일 실시형태에서, CAR 분자는 막에 대하여 원위에 CD19에 대한 결합 특이성, 예를 들어 CD19에 대한 VL1-VH1 결합 특이성, 선택적으로 $\text{Gly}_4\text{-Ser}$ 링커 또는 LAEAAAK 링커를 포함한다. 실시형태들에서, CD22 결합 특이성은 CD22 VH 및 VL을 포함하며, VH와 VL 영역 사이의 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 링커이며, n 은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이고, $n = 1$ 이며, 예를 들어 링커는 예를 들어 CD22-65s scFv에서와 같이 아미노산 서열 $\text{Gly}_4\text{-Ser}$ 을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이고, 예를 들어 CD22-65 scFv에서와 같이 $n = 3$ 이다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이며, $n = 4$ 이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, VH 및 VL 영역은 예를 들어 CD22-65ss scFv에서와 같이 링커 없이 연결된다.

[0581] 일 실시형태에서, CAR 분자는 막에 대하여 근위에 CD19에 대한 결합 특이성, 예를 들어 CD19에 대한 VL1-VH1 결합 특이성, 및 막에 대하여 원위에 CD22에 대한 결합 특이성, 예를 들어 CD22에 대한 VL2-VH2 또는 VH2-VL1 결합 특이성을 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 인접 폴리펩티드 쇄, 예를 들어 단일의 쇄 내

에 존재한다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 선택적으로 본원에 기재된 바와 같은 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 링커이며, n 은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이고, $n = 1$ 이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 $\text{Gly}_4\text{-Ser}$ 을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이며, $n = 3$ 이다(SEQ ID NO: 841). 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이며, $n = 4$ 이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, 링커는 아미노산 서열: LAEAAAK를 포함하며, 예를 들어, 이로 이루어진다. 일 실시형태에서, CAR 분자는 막에 대하여 원위에 CD19에 대한 결합 특이성, 예를 들어 CD19에 대한 VL1-VH1 결합 특이성, 선택적으로 $\text{Gly}_4\text{-Ser}$ 링커 또는 LAEAAAK 링커를 포함한다. 실시형태들에서, CD22 결합 특이성은 CD22 VH 및 VL을 포함하며, VH와 VL 영역 사이의 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 링커이며, n 은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이고, $n = 1$ 이며, 예를 들어 링커는 예를 들어 CD22-65s scFv에서와 같이 아미노산 서열 $\text{Gly}_4\text{-Ser}$ 을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이고, 예를 들어 CD22-65 scFv에서와 같이 $n = 3$ 이다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이며, $n = 4$ 이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, VH 및 VL 영역은 예를 들어 CD22-65ss scFv에서와 같이 링커 없이 연결된다.

[0582] 일부 실시형태에서, CAR 분자는 CD20에 대한 근위 또는 원위 결합 특이성, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 CD20 결합 특이성을 포함한다.

[0583] 일 실시형태에서, CAR 분자는 막에 대하여 원위에 CD19에 대한 결합 특이성, 예를 들어 CD19에 대한 VL1-VH1 결합 특이성, 및 막에 대한 근위에 CD20에 대한 결합 특이성, 예를 들어 CD20에 대한 VL2-VH2 또는 VH2-VL1 결합 특이성을 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 인접 폴리펩티드 쇄, 예를 들어 단일의 쇄 내에 존재한다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 선택적으로 본원에 기재된 바와 같은 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 링커이며, n 은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이고, $n = 1$ 이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 $\text{Gly}_4\text{-Ser}$ 을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이며, $n = 3$ 이다(SEQ ID NO: 841). 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이며, $n = 4$ 이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, 링커는 아미노산 서열: LAEAAAK를 포함하며, 예를 들어, 이로 이루어진다.

[0584] 일부 실시형태에서, CAR 분자는 CD20에 대한 근위 또는 원위 결합 특이성, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 CD20 결합 특이성을 포함한다. 일 실시형태에서, CAR 분자는 막에 대하여 근위에 CD19에 대한 결합 특이성, 예를 들어 CD19에 대한 VL1-VH1 결합 특이성, 및 막에 대한 원위에 CD20에 대한 결합 특이성, 예를 들어 CD20에 대한 VL2-VH2 또는 VH2-VL1 결합 특이성을 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 인접 폴리펩티드 쇄, 예를 들어 단일의 쇄 내에 존재한다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 선택적으로 본원에 기재된 바와 같은 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 링커이며, n 은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이고, $n = 1$ 이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 $\text{Gly}_4\text{-Ser}$ 을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이며, $n = 3$ 이다(SEQ ID NO: 841). 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이며, $n = 4$ 이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, 링커는 아미노산 서열: LAEAAAK를 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커는 아미노산 서열: LAEAAAK로 이루어진다.

[0585] 일 실시형태에서, CAR 분자는 막에 대하여 원위에 CD22에 대한 결합 특이성, 예를 들어 CD22에 대한 VL1-VH1 결합 특이성, 및 막에 대한 근위에 CD20에 대한 결합 특이성, 예를 들어 CD20에 대한 VL2-VH2 또는 VH2-VL1 결합 특이성을 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 인접 폴리펩티드 쇄, 예를 들어 단일의 쇄 내에 존재한다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 선택적으로 본원에 기재된 바와 같은 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 링커이며, n 은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이고, $n = 1$ 이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 $\text{Gly}_4\text{-Ser}$ 을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이며, $n = 3$ 이다(SEQ ID NO: 841). 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이며, $n = 4$ 이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, 링커는 아미노산 서열: LAEAAAK를 포함하며, 예를 들어, 이로 이루어진다.

[0586] 일부 실시형태에서, CAR 분자는 CD20에 대한 근위 또는 원위 결합 특이성, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 CD20 결합 특이성을 포함한다. 일 실시형태에서, CAR 분자는 막에 대하여 근위에 CD22에 대한 결합 특이성, 예

를 들어 CD22에 대한 VL1-VH1 결합 특이성, 및 막에 대한 원위에 CD20에 대한 결합 특이성, 예를 들어 CD20에 대한 VL2-VH2 또는 VH2-VL1 결합 특이성을 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 인접 폴리펩티드 쇄, 예를 들어 단일의 쇄 내에 존재한다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 특이성은 선택적으로 본원에 기재된 바와 같은 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 링커이며, n 은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이고, $n = 1$ 이며, 예를 들어 링커는 아미노산 서열 $\text{Gly}_4\text{-Ser}$ 을 갖는다. 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이며, $n = 3$ 이다(SEQ ID NO: 841). 일부 실시형태에서, 링커는 $(\text{Gly}_4\text{-Ser})_n$ 이며, $n = 4$ 이다(SEQ ID NO: 23). 일부 실시형태에서, 링커는 아미노산 서열: LAEAAAK를 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커는 아미노산 서열: LAEAAAK로 이루어진다.

[0587] 일부 실시형태에서, CAR 분자는 N-말단에 인간 서열 리더, 예를 들어 인간 CD8알파 서열을 추가로 포함한다.

[0588] 막횡단 도메인

[0589] 막횡단 도메인과 관련하여, 다양한 실시형태에서, CAR은 CAR의 세포외 도메인에 부착된 막횡단 도메인을 포함하도록 설계될 수 있다. 막횡단 도메인은 막횡단 영역에 인접한 하나 이상의 추가의 아미노산, 예를 들어 막횡단이 유래된 단백질의 세포외 영역과 회합된 하나 이상의 아미노산(예를 들어 세포외 영역의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개, 최대 15개의 아미노산) 및/또는 막횡단 단백질이 유래된 단백질의 세포내 영역과 회합된 하나 이상의 추가의 아미노산(예를 들어 세포내 영역의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개, 최대 15개의 아미노산)을 포함할 수 있다. 일 양태에서, 막횡단 도메인은 CAR의 다른 도메인 중 하나와 회합된 것이고, 예를 들어 일 실시형태에서, 막횡단 도메인은 신호전달 도메인, 공동자극 도메인 또는 힌지 도메인이 유래된 동일한 단백질로부터의 것일 수 있다. 또 다른 양태에서, 막횡단 도메인은 CAR의 임의의 다른 도메인이 유래된 동일한 단백질로부터 유래되지 않는다. 일부 경우에, 막횡단 도메인은 이러한 도메인이 동일한 또는 상이한 표면 막 단백질의 막횡단 도메인에 결합하는 것을 피하기 위해, 예를 들어 수용체 복합체의 다른 구성원과의 상호작용을 최소화하기 위해 선택되거나 아미노산 치환에 의해 변형될 수 있다. 일 양태에서, 막횡단 도메인은 CAR-발현 세포의 세포 표면 상의 또 다른 CAR과 동종이량체화할 수 있다. 상이한 양태에서, 막횡단 도메인의 아미노산 서열은 동일한 CAR-발현 세포에 존재하는 고유 결합 파트너의 결합 도메인과의 상호작용을 최소화하기 위해 변형되거나 치환될 수 있다.

[0590] 막횡단 도메인은 천연 또는 재조합 공급원으로부터 유래될 수 있다. 공급원이 천연인 경우에, 도메인은 임의의 막-결합 또는 막횡단 단백질로부터 유래될 수 있다. 일 양태에서, 막횡단 도메인은 CAR이 표적에 결합할 때마다 세포내 도메인(들)에 신호전달할 수 있다. 본 발명에서 특히 유용한 막횡단 도메인은 적어도 예를 들어 T-세포 수용체의 알파, 베타 또는 제타 쇄, CD22, CD28, CD3 엡실론, CD45, CD4, CD5, CD8(예를 들어 CD8 알파, CD8 베타), CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154의 막횡단 영역(들)을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 막횡단 도메인은 적어도, 예를 들어 KIRDS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1(CD11a, CD18), ICOS(CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD40, BAFTR, HVEM(LIGHT), SLAMF7, NKp80(KLRF1), CD160, CD19, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R α , ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, PAG/Cbp의 막횡단 영역(들)을 포함할 수 있다.

[0591] 일부 경우에, 막횡단 도메인은 힌지, 예를 들어 인간 단백질로부터의 힌지를 통해 CAR의 세포외 영역, 예를 들어 CAR의 항원 결합 도메인에 부착될 수 있다. 예를 들어 일 실시형태에서, 힌지는 인간 Ig(변역글로불린) 힌지, 예를 들어 IgG4 힌지, IgD 힌지, GS 링커(예를 들어 본원에 기재된 GS 링커), KIR2DS2 힌지 또는 CD8a 힌지일 수 있다. 일 실시형태에서, 힌지 또는 스페이서는 SEQ ID NO: 799의 아미노산 서열을 포함한다(예를 들어 이로 이루어진다). 일 양태에서, 막횡단 도메인은 SEQ ID NO: 801의 막횡단 도메인을 포함한다(예를 들어 이로 이루어진다).

[0592] 일 양태에서, 힌지 또는 스페이서는 IgG4 힌지를 포함한다. 예를 들어 일 실시형태에서, 힌지 또는 스페이서는 아미노산 서열 SEQ ID NO: 814의 힌지를 포함한다. 일부 실시형태에서, 힌지 또는 스페이서는 SEQ ID NO: 815의 핵산 서열에 의해 인코딩되는 힌지를 포함한다.

[0593] 일 양태에서, 힌지 또는 스페이서는 IgD 힌지를 포함한다. 예를 들어 일 실시형태에서, 힌지 또는 스페이서는 아미노산 서열 SEQ ID NO: 816의 힌지를 포함한다. 일부 실시형태에서, 힌지 또는 스페이서는 (SEQ ID NO: 81

7)의 핵산 서열에 의해 인코딩되는 힌지를 포함한다.

[0594] 일 양태에서, 막횡단 도메인은 재조합될 수 있고, 이 경우에 이는 소수성 잔기, 예컨대 류신 및 발린을 주로 포함할 것이다. 일 양태에서, 페닐알라닌, 트립토판 및 발린의 삼중체가 재조합 막횡단 도메인의 각각의 말단에서 발견될 수 있다.

[0595] 선택적으로 2 내지 10개 아미노산 길이의 짧은 올리고- 또는 폴리펩티드 링커는 CAR의 막횡단 도메인과 세포질 영역 사이에 결합을 형성할 수 있다. 글리신-세린 이중체는 특히 적합한 링커를 제공한다. 예를 들어 일 양태에서, 링커는 GGGGS(SEQ ID NO: 834)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0596] 일 양태에서, 힌지 또는 스페이서는 KIR2DS2 힌지를 포함한다.

[0597] 세포질 도메인

[0598] CAR의 세포질 도메인 또는 영역은 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 세포내 신호전달 도메인은 CAR이 도입된 면역 세포의 정상 이펙터 기능 중 적어도 하나를 활성화시킬 수 있다. 용어 "이펙터 기능"은 세포의 특수 기능을 지칭한다. T 세포의 이펙터 기능은, 예를 들어 사이토카인의 분비를 포함하는 세포용해 활성 또는 헬퍼 활성일 수 있다. 따라서, 용어 "세포내 신호전달 도메인"은 이펙터 기능 신호를 전달하고 세포가 특수 기능을 수행하도록 지시하는 단백질의 부분을 지칭한다. 통상 전체 세포내 신호전달 도메인이 사용될 수 있지만, 많은 경우에서 전체 쇄를 사용할 필요는 없다. 세포내 신호전달 도메인의 말단절단된 부분이 사용되는 정도로, 이러한 말단절단된 부분은 그것이 이펙터 기능 신호를 전달하는 한 무손상 쇄 대신 사용될 수 있다. 이에 따라, 용어 세포내 신호전달 도메인은 이펙터 기능 신호를 전달하는데 충분한 세포내 신호전달 도메인의 임의의 말단절단된 부분을 포함하는 것으로 의도된다.

[0599] 본 발명의 CAR에 사용하기 위한 세포내 신호전달 도메인의 예는 항원 수용체 결합 후에 신호 전달을 개시하기 위해 함께 작용하는 T 세포 수용체(TCR) 및 보조-수용체의 세포질 서열, 뿐만 아니라 동일한 기능적 능력을 갖는 이들 서열의 임의의 유도체 또는 변이체 및 임의의 재조합 서열을 포함한다.

[0600] 단독의 TCR을 통해 생성된 신호는 T 세포의 완전한 활성화를 위해 불충분하고, 이차 및/또는 공동자극 신호가 또한 필요함이 공지되어 있다. 따라서, T 세포 활성화는 2개의 별개의 부류의 세포질 신호전달 서열에 의해 매개된다고 언급될 수 있다: TCR을 통해 항원-의존성 일차 활성화를 개시하는 것(일차 세포내 신호전달 도메인) 및 이차 또는 공동자극 신호를 제공하기 위해 항원-비의존성 방식으로 작용하는 것(이차 세포질 도메인, 예를 들어 공동자극 도메인).

[0601] 일차 신호전달 도메인은 TCR 복합체의 일차 활성화를 자극 방식으로 또는 억제 방식으로 조절한다. 자극 방식으로 작용하는 일차 세포내 신호전달 도메인은 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프 또는 ITAM으로 공지된 신호 전달 모티프를 함유할 수 있다.

[0602] 본 발명에 특히 유용한 일차 세포내 신호전달 도메인을 함유하는 ITAM의 예는 CD3 제타, 통상적인 FcR 감마(FcγRII), Fc 감마 RIIa, FcR 베타(FcγRIIb), CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD79a, CD79b, DAP10 및 DAP12의 것을 포함한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 CAR은 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어 CD3-제타의 일차 신호전달 도메인을 포함한다.

[0603] 일 실시형태에서, 일차 신호전달 도메인은 고유 ITAM 도메인과 비교하여 변경된(예를 들어 증가된 또는 감소된) 활성을 갖는 변형된 ITAM 도메인, 예를 들어 돌연변이된 ITAM 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 일차 신호전달 도메인은 변형된 ITAM-함유 일차 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어 최적화된 및/또는 말단절단된 ITAM-함유 일차 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 일차 신호전달 도메인은 1, 2, 3 또는 4개 이상의 ITAM 모티프를 포함한다.

[0604] 본 발명에 특히 유용한 일차 세포내 신호전달 도메인을 함유하는 분자의 추가의 예는 DAP10, DAP12 및 CD32의 것을 포함한다.

[0605] CAR의 세포내 신호전달 도메인은 일차 신호전달 도메인, 예를 들어 CD3-제타 신호전달 도메인을 단독으로 포함할 수 있거나, 또는 본 발명의 CAR과 관련하여 유용한 임의의 다른 목적하는 세포내 신호전달 도메인(들)과 조합될 수 있다. 예를 들어 CAR의 세포내 신호전달 도메인은 일차 신호전달 도메인, 예를 들어 CD3 제타 쇄 부분 및 공동자극 신호전달 도메인을 포함할 수 있다. 공동자극 신호전달 도메인은 공동자극 분자의 세포내 도메인을 포함하는 CAR의 부분을 지칭한다. 공동자극 분자는 항원에 대한 림프구의 효율적인 반응을 위해 필요한 항원 수용체 또는 그의 리간드 이외의 세포 표면 분자이다. 이러한 분자의 예는 CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40,

CD30, CD40, PD1, ICOS, 림프구 기능-연관 항원-1(LFA-1)(CD11a 및 CD18), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3 및 CD83과 특이적으로 결합하는 리간드 등을 포함한다. 예를 들어 CD27 공동자극은 시험관내에서 인간 CART 세포의 증량, 이펙터 기능, 및 생존을 증진시키고, 생체내에서 인간 T 세포 지속성 및 항종양 활성을 증강시키는 것으로 입증된 바 있다(문헌[Song et al. Blood. 2012; 119(3):696-706]). 이러한 공동자극 분자의 추가의 예는 NKp44, NKp30, NKp46, CDS, ICAM-1, GITR, BAFR, HVEM(LIGHTR), SLAMF7, NKp80(KLRP1), CD160, CD19, CD4, CD16a, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76 및 PAG/Cbp를 포함한다.

[0606] 본 발명의 CAR의 세포질 부분 내의 세포내 신호전달 서열은 서로 무작위로 또는 명시된 순서로 연결될 수 있다. 선택적으로 예를 들어 2 내지 10개 아미노산(예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 아미노산) 길이의 짧은 올리고- 또는 폴리펩티드 링커는 세포내 신호전달 서열 사이에 결합을 형성할 수 있다. 일 실시형태에서, 글리신-세린 이중체가 적합한 링커로서 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 단일 아미노산, 예를 들어 알라닌, 글리신이 적합한 링커로서 사용될 수 있다.

[0607] 일 양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 2개 이상, 예를 들어 2, 3, 4, 5개 이상의 공동자극 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 일 실시형태에서, 2개 이상, 예를 들어 2, 3, 4, 5개 이상의 공동자극 신호전달 도메인은 링커 분자, 예를 들어 본원에 기재된 링커 분자에 의해 분리된다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 2개의 공동자극 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커 분자는 글리신 잔기이다. 일부 실시형태에서, 링커는 알라닌 잔기이다.

[0608] 일 양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 CD28의 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 일 양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 4-1BB의 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 일 양태에서, 4-1BB의 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 803의 신호전달 도메인이다. 일 양태에서, CD3-제타의 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 805의 신호전달 도메인이다.

[0609] 일 양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 CD27의 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 일 양태에서, CD27의 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 818의 아미노산 서열을 포함한다. 일 양태에서, CD27의 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 819의 핵산 서열에 의해 인코딩된다.

[0610] 일 양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 제2 CAR, 예를 들어 동일한 표적(CD20) 또는 상이한 표적(예를 들어 CD22, CD19, ROR1, CD10, CD33, CLL-1, CD34, CD123, FLT3, CD79b, CD179b 및 CD79a)에 대한 상이한 항원 결합 도메인을 포함하는 제2 CAR을 추가로 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 제2 CAR은 급성 골수 백혈병 세포 상에 발현되는 표적, 예컨대, 예를 들어 CD22, CD19, ROR1, CD10, CD33, CLL-1, CD34, CD123, FLT3, CD79b, CD179b 및 CD79a에 대한 항원 결합 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, CAR-발현 세포는 제1 항원을 표적화하고 공동자극 신호전달 도메인을 갖지만 일차 신호전달 도메인을 갖지 않는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 제1 CAR, 및 제2의 상이한 항원을 표적화하고 일차 신호전달 도메인을 갖지만 공동자극 신호전달 도메인을 갖지 않는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 제2 CAR을 포함한다. 이론에 얽매는 것을 원하지는 않지만, 공동자극 신호전달 도메인, 예를 들어 4-1BB, CD28, CD27 또는 OX-40을 제1 CAR에, 및 일차 신호전달 도메인, 예를 들어 CD3 제타를 제2 CAR에 배치하면, CAR 활성을 둘 다의 표적이 발현되는 세포로 제한할 수 있다. 일 실시형태에서, CAR 발현 세포는 CD20 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 공동자극 도메인을 포함하는 제1 CD20 CAR 및 CD20 이외의 항원(예를 들어 AML 세포 상에서 발현되는 항원, 예를 들어 CD22, CD19, ROR1, CD10, CD33, CLL-1, CD34, CD123, FLT3, CD79b, CD179b 또는 CD79a)을 표적화하고 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 일차 신호전달 도메인을 포함하는 제2 CAR을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, CAR 발현 세포는 CD20 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 일차 신호전달 도메인을 포함하는 제1 CD20 CAR, 및 CD20 이외의 항원(예를 들어 AML 세포 상에서 발현되는 항원, 예를 들어 CD22, CD19, ROR1, CD10, CD33, CD123, CLL-1, CD34, FLT3, CD79b, CD179b 또는 CD79a)을 표적화하고 항원에 대한 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 공동자극 신호전달 도메인을 포함하는 제2 CAR을 포함한다.

[0611] 일 실시형태에서, CAR-발현 세포는 본원에 기재된 CD20 CAR 및 억제성 CAR을 포함한다. 일 실시형태에서, 억제성 CAR은 암 세포에서는 발견되지 않지만 정상 세포, 예를 들어 CD20을 또한 발현하는 정상 세포에서 발견되는

항원에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 억제성 CAR은 억제성 분자의 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 세포내 도메인을 포함한다. 예를 들어 억제성 CAR의 세포내 도메인은 PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM(예를 들어 CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 또는 TGF 베타의 세포내 도메인일 수 있다.

[0612] 일 실시형태에서, CAR-발현 세포가 2개 이상의 상이한 CAR을 포함하는 경우에, 상이한 CAR의 항원 결합 도메인은 항원 결합 도메인이 서로 상호작용하지 않도록 하는 것일 수 있다. 예를 들어 제1 및 제2 CAR을 발현하는 세포는 제1 CAR의 항원 결합 도메인을, 예를 들어 제2 CAR의 항원 결합 도메인과 회합을 형성하지 않는 단편, 예를 들어 scFv로서 가질 수 있고, 예를 들어 제2 CAR의 항원 결합 도메인은 VHH이다.

[0613] 일부 실시형태에서, 항원 결합 도메인은 그의 상보성 결정 영역이 단일 도메인 폴리펩티드의 일부인 분자를 포함하는 단일 도메인 항원 결합(SDAB) 분자를 포함한다. 예는 중쇄 가변 도메인, 천연적으로 경쇄가 결합된 결합 분자, 통상적인 4-쇄 항체로부터 유래된 단일 도메인, 조작된 도메인 및 항체로부터 유래된 것 이외의 단일 도메인 스캐폴드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. SDAB 분자는 해당 분야의 것, 또는 임의의 장래의 단일 도메인 분자 중 임의의 것일 수 있다. SDAB 분자는 마우스, 인간, 낙타, 라마, 칠성장어, 어류, 상어, 염소, 토끼 및 소를 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 종으로부터 유래될 수 있다. 이 용어는 또한 낙타과 및 상어 이외의 종으로부터의 자연 발생 단일 도메인 항체 분자를 포함한다.

[0614] 일 양태에서, SDAB 분자는 어류에서 관찰되는 면역글로불린, 예컨대, 예를 들어 상어의 혈청에서 관찰되는 신규 항원 수용체(NAR)로서 공지된 면역글로불린 아이소타입으로부터 유래된 것의 가변 영역으로부터 유래될 수 있다. NAR의 가변 영역으로부터 유래된 단일 도메인 분자("IgNAR")를 생성하는 방법은 WO 03/014161호 및 문헌 [Streltsov (2005) Protein Sci 14:2901-2909]에 기재되어 있다.

[0615] 또 다른 양태에 따르면, SDAB 분자는 경쇄가 없는 중쇄로서 공지된 자연 발생 단일 도메인 항원 결합 분자이다. 이러한 단일 도메인 분자는 예를 들어 WO 9404678호 및 문헌[Hamers-Casterman, C et al (1993) Nature 363:446-448]에 개시되어 있다. 명확성을 위해, 천연적으로 경쇄가 없는 중쇄 분자로부터 유래된 이러한 가변 도메인은 4쇄 면역글로불린의 통상적인 VH와 구별하기 위해 본원에서 VHH 또는 나노바디로 공지된다. 이러한 VHH 분자는 낙타과 종으로부터, 예를 들어 낙타, 라마, 단봉낙타, 알파카 및 구아나코에서 유래될 수 있다. 낙타과 외의 다른 종이 천연적으로 경쇄가 없는 중쇄 분자를 생성할 수 있고; 이러한 VHH는 본 발명의 범주 내에 있다.

[0616] SDAB 분자는 재조합, CDR-그래프팅, 인간화, 낙타화, 탈-면역화 및/또는 시험관내 생성될(예를 들어 파지 디스플레이에 의해 선택될) 수 있다.

[0617] 또한, 수용체의 항원 결합 도메인 사이의 상호작용은 예를 들어 항원 결합 도메인 중 하나 이상이 그의 동족 항원에 결합하는 능력을 억제하기 때문에, 항원 결합 도메인을 포함하는 복수의 키메라 막 임베딩된 수용체를 갖는 세포는 바람직하지 않을 수 있는 것으로 밝혀진 바 있다. 따라서, 이러한 상호작용을 최소화하는 항원 결합 도메인을 포함하는 제1 및 제2 비-자연 발생 키메라 막 임베딩된 수용체를 갖는 세포가 본원에 개시된다. 또한, 이러한 상호작용을 최소화하는 항원 결합 도메인을 포함하는 제1 및 제2 비-자연 발생 키메라 막 임베딩된 수용체를 인코딩하는 핵산, 뿐만 아니라 이러한 세포 및 핵산의 제조 및 사용 방법이 본원에 개시된다. 일 실시형태에서, 상기 제1 및 상기 제2 비-자연 발생 키메라 막 임베딩된 수용체 중 하나의 항원 결합 도메인은 scFv를 포함하고, 다른 것은 단일 VH 도메인, 예를 들어 낙타류, 상어 또는 칠성장어 단일 VH 도메인, 또는 인간 또는 마우스 서열로부터 유래된 단일 VH 도메인을 포함한다.

[0618] 일부 실시형태에서, 청구된 발명은 상기 제1 CAR 및 상기 제2 CAR을 포함하며, 여기서 상기 제1 CAR 및 상기 제2 CAR 중 하나의 항원 결합 도메인은 가변 경쇄 도메인 및 가변 중쇄 도메인을 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 상기 제1 CAR 및 상기 제2 CAR 중 하나의 항원 결합 도메인은 scFv이고, 다른 것은 scFv가 아니다. 일부 실시형태에서, 상기 제1 CAR 및 상기 제2 CAR 중 하나의 항원 결합 도메인은 단일 VH 도메인, 예를 들어 낙타류, 상어 또는 칠성장어 단일 VH 도메인, 또는 인간 또는 마우스 서열로부터 유래된 단일 VH 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 제1 CAR 및 상기 제2 CAR 중 하나의 항원 결합 도메인은 나노바디를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 제1 CAR 및 상기 제2 CAR 중 하나의 항원 결합 도메인은 낙타류 VHH 도메인을 포함한다.

[0619] 일부 실시형태에서, 상기 제1 CAR 및 상기 제2 CAR 중 하나의 항원 결합 도메인은 scFv를 포함하고, 다른 것은 단일 VH 도메인, 예를 들어 낙타류, 상어 또는 칠성장어 단일 VH 도메인, 또는 인간 또는 마우스 서열로부터 유

래된 단일 VH 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 제1 CAR 및 상기 제2 CAR 중 하나의 항원 결합 도메인은 scFv를 포함하고, 다른 것은 나노바디를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 제1 CAR 및 상기 제2 CAR 중 하나의 항원 결합 도메인은 scFv를 포함하고, 다른 것은 낙타류 VHH 도메인을 포함한다.

[0620] 일부 실시형태에서, 세포의 표면 상에 존재하는 경우, 상기 제1 CAR의 항원 결합 도메인의 그의 동족 항원으로의 결합은 상기 제2 CAR의 존재에 의해 실질적으로 감소되지 않는다. 일부 실시형태에서, 상기 제2 CAR의 존재 하의 상기 제1 CAR의 항원 결합 도메인의 그의 동족 항원으로의 결합은 상기 제2 CAR의 부재 하의 상기 제1 CAR의 항원 결합 도메인의 그의 동족 항원으로의 결합의 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%이다.

[0621] 일부 실시형태에서, 세포의 표면 상에 존재하는 경우, 상기 제1 CAR 및 상기 제2 CAR의 항원 결합 도메인은 둘 다 scFv 항원 결합 도메인인 경우보다 서로 덜 회합한다. 일부 실시형태에서, 상기 제1 CAR 및 상기 제2 CAR의 항원 결합 도메인은 둘 다 scFv 항원 결합 도메인인 경우보다 서로 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 더 적게 회합한다.

[0622] 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 또 다른 작용제, 예를 들어 CAR-발현 세포의 활성을 증진시키는 작용제를 추가로 발현할 수 있다. 예를 들어 일 실시형태에서, 작용제는 억제성 분자를 억제하는 작용제일 수 있다. 억제성 분자, 예를 들어 PD1은 일부 실시형태에서 면역 이펙터 반응을 일으키는 CAR-발현 세포의 능력을 감소시킬 수 있다. 억제성 분자의 예는 PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM(예를 들어 CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및 TGF 베타를 포함한다. 일 실시형태에서, 억제성 분자를 억제하는 작용제는 양성 신호를 세포에 제공하는 제2 폴리펩티드, 예를 들어 본원에 기재된 세포 내 신호전달 도메인과 회합된 제1 폴리펩티드, 예를 들어 억제성 분자를 포함한다. 일 실시형태에서, 작용제는 예를 들어 억제성 분자, 예컨대 PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM(예를 들어 CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 또는 TGF 베타 또는 이들 중 임의의 것의 단편(예를 들어 이들 중 임의의 것의 세포의 도메인의 적어도 일부)의 제1 폴리펩티드, 및 본원에 기재된 세포 내 신호전달 도메인(예를 들어 공동자극 도메인(예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 예를 들어 41BB, CD27 또는 CD28) 및/또는 일차 신호전달 도메인(예를 들어 본원에 기재된 CD3 제타 신호전달 도메인) 포함)인 제2 폴리펩티드를 포함한다. 일 실시형태에서, 작용제는 PD1의 제1 폴리펩티드 또는 그의 단편(예를 들어 PD1의 세포의 도메인의 적어도 일부), 및 본원에 기재된 세포 내 신호전달 도메인(예를 들어 본원에 기재된 CD28 신호전달 도메인 및/또는 본원에 기재된 CD3 제타 신호전달 도메인)의 제2 폴리펩티드를 포함한다. PD1은 CD28, CTLA-4, ICOS, 및 BTLA를 또한 포함하는 CD28 과의 수용체의 억제성 구성원이다. PD-1은 활성화된 B 세포, T 세포 및 골수 세포 상에서 발현된다(문헌[Agata et al 1996 Int Immunol 8:765-75]). PD1에 대한 2개의 리간드, PD-L1 및 PD-L2는 PD1로의 결합 시에 T 세포 활성화를 하향조절하는 것으로 나타난 바 있다(문헌[Freeman et al 2000 J Exp Med 192:1027-34]; 문헌[Latchman et al 2001 Nat Immunol 2:261-8]; 문헌[Carter et al 2002 Eur J Immunol 32:634-43]). PD-L1은 인간 암에서 풍부하다(문헌[Dong et al 2003 J Mol Med 81:281-7]; 문헌[Blank et al 2005 Cancer Immunol Immunother 54:307-314]; 문헌[Konishi et al 2004 Clin Cancer Res 10:5094]). 면역 억제제는 PD1과 PD-L1의 국소 상호작용을 억제함으로써 역전될 수 있다.

[0623] 일 실시형태에서, 억제성 분자, 예를 들어 예정사 1(PD1)의 세포의 도메인(ECD)을 포함하는 작용제는 막형단 도메인 및 세포 내 신호전달 도메인, 예컨대 41BB 및 CD3 제타에 융합될 수 있다(본원에서 PD1 CAR로도 지칭됨). 일 실시형태에서, PD1 CAR은 본원에 기재된 CD20 CAR과 조합되어 사용되는 경우에, T 세포의 지속성을 개선시킨다. 일 실시형태에서, CAR은 SEQ ID NO: 820에 따른 PD1의 세포의 도메인을 포함하는 PD1 CAR이다. 일 실시형태에서, PD1 CAR은 SEQ ID NO: 820의 아미노산 서열을 포함한다.

[0624] 일 실시형태에서, 작용제는 PD1 CAR, 예를 들어 본원에 기재된 PD1 CAR을 인코딩하는 핵산 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, PD1 CAR에 대한 핵산 서열은 SEQ ID NO: 821이다.

[0625] 또 다른 양태에서, 본 발명은 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART 세포 또는 CAR-발현 NK 세포의 집단을 제공한다. 일부 실시형태에서, CAR-발현 세포의 집단은 상이한 CAR을 발현하는 세포의 혼합물을 포함한다. 예를 들어 일 실시형태에서, CAR-발현 세포의 집단은 본원에 기재된 CD20 결합 도메인을 갖는 CAR을 발현하는 제1 세포 및 상이한 CD20 결합 도메인, 예를 들어 제1 세포에 의해 발현되는 CAR 내의 CD20 결합 도메인과 상이한 본원에 기재된 CD20 결합 도메인을 갖는 CAR을 발현하는 제2 세포를 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, CAR-발현 세포의 집단은 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 CD20 결합 도메인을 포함하는 CAR을 발현하는 제1 세포 및 CD20 이외의 표적(예를 들어 CD22, CD19, ROR1, CD10, CD33, CD34, CLL-1, CD123, FLT3, CD79b, CD179b 또는 CD79a)에 대한 항원 결합 도메인을 포함하는 CAR을 발현하는 제2 세포를 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, CAR-발현 세

포의 집단은 예를 들어 일차 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 CAR을 발현하는 제1 세포 및 이차 신호전달 도메인, 예를 들어 공동자극 신호전달 도메인을 포함하는 CAR을 발현하는 제2 세포를 포함한다.

[0626] 또 다른 양태에서, 본 발명은 세포의 집단을 제공하며, 집단 내의 적어도 하나의 세포는 본원에 기재된 CD20 결합 도메인을 갖는 CAR을 발현하며, 제2 세포는 또 다른 작용제, 예를 들어 CAR-발현 세포의 활성을 증진시키는 작용제를 발현한다. 예를 들어 일 실시형태에서, 작용제는 억제성 분자를 억제하는 작용제일 수 있다. 억제성 분자는 예를 들어 일부 실시형태에서, 면역 이펙터 반응을 증가시키는 CAR-발현 세포의 능력을 감소시킬 수 있다. 억제성 분자의 예는 PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM(예를 들어 CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및 TGF 베타를 포함한다. 일 실시형태에서, 억제성 분자를 억제하는 작용제는 세포에 양성 신호를 제공하는 제2 폴리펩티드, 예를 들어 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인과 회합된, 제1 폴리펩티드, 예를 들어 억제성 분자를 포함한다. 일 실시형태에서, 작용제는 예를 들어 억제성 분자, 예컨대 PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM(예를 들어 CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 또는 TGF 베타 또는 이들 중 임의의 것의 단편(예를 들어 이들 중 임의의 것의 세포의 도메인의 적어도 일부)의 제1 폴리펩티드 및 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인(예를 들어 공동자극 도메인(예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 41BB, CD27 또는 CD28) 및/또는 일차 신호전달 도메인(예를 들어 본원에 기재된 CD3 제타 신호전달 도메인) 포함)인 제2 폴리펩티드를 포함한다. 일 실시형태에서, 작용제는 PD1 또는 그의 단편(예를 들어 PD1의 세포의 도메인의 적어도 일부)의 제1 폴리펩티드, 및 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인(예를 들어 본원에 기재된 CD28 신호전달 도메인 및/또는 본원에 기재된 CD3 제타 신호전달 도메인)의 제2 폴리펩티드를 포함한다.

[0627] 일 양태에서, 본 발명은 또 다른 작용제, 예를 들어 키나제 억제제, 예컨대 본원에 기재된 키나제 억제제와 조합하여 CAR-발현 세포의 집단, 예를 들어 CAR-발현 세포, 예를 들어 상이한 CAR을 발현하는 세포의 혼합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 또 다른 작용제, 예를 들어 키나제 억제제, 예컨대 본원에 기재된 키나제 억제제와 조합하여 세포의 집단을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공하며, 집단 내의 적어도 하나의 세포는 본원에 기재된 바와 같은 항-암 관련 항원 결합 도메인을 갖는 CAR을 발현하며, 제2 세포는 또 다른 작용제, 예를 들어 CAR-발현 세포의 활성을 증진시키는 작용제를 발현한다.

[0628] 조절 가능한 키메라 항원 수용체

[0629] 일부 실시형태에서, CAR 활성이 제어될 수 있는 조절 가능한 CAR(RCAR)은 CAR 요법의 안전성 및 효능을 최적화하는데 바람직하다. CAR 활성을 조절할 수 있는 많은 방식이 존재한다. 예를 들어 이량체화 도메인에 융합된 카스파제를 사용한 유도 가능한 아포토시스(예를 들어 문헌[Di Stasa et al., N Engl. J. Med. 2011 Nov. 3; 365(18):1673-1683] 참조)는 본 발명의 CAR 요법에서 안전성 스위치로서 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 본 발명의 CAR을 발현하는 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포)는 유도 가능한 아포토시스 스위치를 추가로 포함하며, 여기서 인간 카스파제(예를 들어 카스파제 9) 또는 변형된 버전이 조건화 이량체화를 가능하게 하는 인간 FKB 단백질의 변형에 융합된다. 소분자, 예컨대 라파로그(예를 들어 AP 1903, AP20187)의 존재 하에, 유도 가능한 카스파제(예를 들어 카스파제 9)가 활성화되고, 본 발명의 CAR을 발현하는 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포)의 신속한 아포토시스 및 사멸을 야기한다. 카스파제-기반의 유도 가능한 아포토시스 스위치(또는 이러한 스위치의 하나 이상의 양태)의 예는, 예를 들어 US2004040047호; US20110286980호; US20140255360호; W01997031899호; W02014151960호; W02014164348호; W02014197638호; W02014197638호에 기재되어 있고; 이는 모두 본원에 참조로 포함된다.

[0630] 일 양태에서, RCAR은 가장 단순한 실시형태에서 전형적으로 2개인 폴리펩티드의 세트를 포함하며, 여기서 본원에 기재된 표준 CAR의 성분, 예를 들어 항원 결합 도메인 및 세포내 신호전달 도메인은 개별 폴리펩티드 또는 구성원 상에 분배된다. 일부 실시형태에서, 폴리펩티드의 세트는 이량체화 분자의 존재 시 폴리펩티드를 서로 커플링시킬 수 있는, 예를 들어 항원 결합 도메인을 세포내 신호전달 도메인에 커플링시킬 수 있는 이량체화 스위치를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 CAR은 예를 들어 본원에 참조로 포함된 W02014127261호에 기재된 것과 같은 이량체화 스위치를 사용한다.

[0631] 일 양태에서, RCAR은 2가지의 폴리펩티드 또는 구성원: 1) 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어 본원에 기재된 일차 세포내 신호전달 도메인, 및 제1 스위치 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 구성원; 2) 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 CD19를 표적화하는 항원 결합 도메인, 및 제2 스위치 도메인을 포함하는 항원 결합 구성원을 포함한다. 선택적으로 RCAR은 본원에 기재된 막횡단 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 막횡단 도메인은 세포내 신호전달 구성원에, 항원 결합 구성원에, 또는 둘 다에 배치될 수 있다. (달리 나타내지 않는 한, RCAR의

구성원 또는 요소가 본원에 기재된 경우에, 순서는 제공된 바와 같을 수 있지만, 다른 순서가 또한 포함된다. 다시 말해서, 일 실시형태에서 순서는 텍스트에 제시된 바와 같지만, 일부 실시형태에서 순서는 상이할 수 있다. 예를 들어 막횡단 영역의 한 양태 상의 요소의 순서는 실시예와 상이할 수 있고, 예를 들어 세포내 신호 전달 도메인에 대한 스위치 도메인의 배치는 상이하고, 예를 들어 역전될 수 있다).

[0632] 일 실시형태에서, 제1 및 제2 스위치 도메인은 세포내 또는 세포외 이량체화 스위치를 형성할 수 있다. 일 실시형태에서, 이량체화 스위치는 예를 들어 제1 및 제2 스위치 도메인이 동일한 동종이량체화 스위치, 또는 예를 들어 제1 및 제2 스위치 도메인이 서로 상이한 이종이량체화 스위치일 수 있다.

[0633] 실시형태들에서, RCAR은 "다중 스위치"를 포함할 수 있다. 다중 스위치는 이종이량체화 스위치 도메인 또는 동종이량체화 스위치 도메인을 포함할 수 있다. 다중 스위치는 제1 구성원, 예를 들어 항원 결합 구성원, 및 제2 구성원, 예를 들어 세포내 신호전달 구성원 상에 독립적으로 복수의, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 스위치 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 구성원은 복수의 제1 스위치 도메인, 예를 들어 FKBP-기반의 스위치 도메인을 포함할 수 있고, 제2 구성원은 복수의 제2 스위치 도메인, 예를 들어 FRB-기반의 스위치 도메인을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 제1 구성원은 제1 및 제2 스위치 도메인, 예를 들어 FKBP-기반의 스위치 도메인 및 FRB-기반의 스위치 도메인을 포함할 수 있고, 제2 구성원은 제1 및 제2 스위치 도메인, 예를 들어 FKBP-기반의 스위치 도메인 및 FRB-기반의 스위치 도메인을 포함할 수 있다.

[0634] 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 구성원은 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어 일차 세포내 신호 전달 도메인 및 하나 이상의 공동자극 신호전달 도메인을 포함한다.

[0635] 일 실시형태에서, 항원 결합 구성원은 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어 하나 이상의 공동자극 신호전달 도메인을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 항원 결합 구성원은 본원에 기재된, 예를 들어 41BB, CD28, CD27, ICOS, 및 OX40으로부터 선택된 복수의, 예를 들어 2 또는 3개의 공동자극 신호전달 도메인을 포함하고, 실시형태들에서 일차 세포내 신호전달 도메인을 포함하지 않는다. 일 실시형태에서, 항원 결합 구성원은 세포외로부터 세포내 방향으로 하기 공동자극 신호전달 도메인을 포함한다: 41BB-CD27; 41BB-CD27; CD27-41BB; 41BB-CD28; CD28-41BB; OX40-CD28; CD28-OX40; CD28-41BB; 또는 41BB-CD28. 이러한 실시형태에서, 세포내 결합 구성원은 CD3제타 도메인을 포함한다. 하나의 이러한 실시형태에서, RCAR은 (1) 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인, 및 2개의 공동자극 도메인 및 제1 스위치 도메인을 포함하는 항원 결합 구성원; 및 (2) 막횡단 도메인 또는 막 테더링 도메인 및 적어도 하나의 일차 세포내 신호전달 도메인, 및 제2 스위치 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함한다.

[0636] 일 실시형태는 항원 결합 구성원이 CAR 세포의 표면에 테더링되지 않은 RCAR을 제공한다. 이는 세포를 항원 결합 구성원을 인코딩하는 서열로 형질전환시키지 않으면서, 세포내 신호전달 구성원을 갖는 세포가 하나 이상의 항원 결합 도메인과 편리하게 쌍형성되도록 한다. 이러한 실시형태에서, RCAR은 1) 제1 스위치 도메인, 막횡단 도메인, 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어 일차 세포내 신호전달 도메인, 및 제1 스위치 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 구성원; 및 2) 항원 결합 도메인, 및 제2 스위치 도메인을 포함하는 항원 결합 구성원을 포함하며, 여기서 항원 결합 구성원은 막횡단 도메인 또는 막 테더링 도메인을 포함하지 않고, 임의로, 세포내 신호 전달 도메인을 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, RCAR은 3) 제2 항원 결합 도메인, 예를 들어 항원 결합 도메인에 의해 결합되는 것과 상이한 항원에 결합하는 제2 항원 결합 도메인; 및 제2 스위치 도메인을 포함하는 제2 항원 결합 구성원을 추가로 포함할 수 있다.

[0637] 또한, 항원 결합 구성원이 이중특이적 활성화 및 표적화 능력을 포함하는 RCAR이 본원에 제공된다. 이러한 실시형태에서, 항원 결합 구성원은 복수의, 예를 들어 2, 3, 4, 또는 5개의 항원 결합 도메인, 예를 들어 scFv를 포함할 수 있고, 여기서 각각의 항원 결합 도메인은 표적 항원, 예를 들어 상이한 항원 또는 동일한 항원, 예를 들어 동일한 항원 상의 동일한 또는 상이한 에피토프에 결합한다. 일 실시형태에서, 복수의 항원 결합 도메인은 탠덤으로 존재하고, 임의로 링커 또는 힌지 영역이 각각의 항원 결합 도메인 사이에 배치된다. 적합한 링커 및 힌지 영역이 본원에 기재되어 있다.

[0638] 일 실시형태는 증식의 전환을 가능하게 하는 구성을 갖는 RCAR을 제공한다. 이러한 실시형태에서, RCAR은 1) 선택적으로, 막횡단 도메인 또는 막 테더링 도메인; 예를 들어 41BB, CD28, CD27, ICOS, 및 OX40으로부터 선택된 하나 이상의 공동-자극 신호전달 도메인, 및 스위치 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 구성원; 및 2) 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인, 및 일차 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어 CD3제타 도메인을 포함하는 항원 결합 구성원을 포함하며, 여기서 항원 결합 구성원은 스위치 도메인을 포함하지 않거나, 또는 세포내 신호전달 구성원 상의 스위치 도메인과 이량체화하는 스위치 도메인을 포함하지 않는다. 일 실시형태에서, 항원 결합 구성원

은 공동-자극 신호전달 도메인을 포함하지 않는다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 구성원은 동종이량체화 스위치로부터의 스위치 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 구성원은 이중이량체화 스위치의 제1 스위치 도메인을 포함하고, RCAR은 이중이량체화 스위치의 제2 스위치 도메인을 포함하는 제2 세포내 신호전달 구성원을 포함한다. 이러한 실시형태에서, 제2 세포내 신호전달 구성원은 세포내 신호전달 구성원과 동일한 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 이량체화 스위치는 세포내에 존재한다. 일 실시형태에서, 이량체화 스위치는 세포외에 존재한다.

- [0639] 본원에 기재된 임의의 RCAR 구성에서, 제1 및 제2 스위치 도메인은 본원에 기재된 바와 같은 FKBP-FRB-기반의 스위치를 포함한다.
- [0640] 또한, 본원에 기재된 RCAR을 포함하는 세포가 본원에 제공된다. RCAR을 발현하도록 조작된 임의의 세포가 RCARX 세포로서 사용될 수 있다. 일 실시형태에서 RCARX 세포는 T 세포이고, RCART 세포로서 지칭된다. 일 실시형태에서, RCARX 세포는 NK 세포이고, RCARN 세포로서 지칭된다.
- [0641] 또한, RCAR 인코딩 서열을 포함하는 핵산 및 벡터가 본원에 제공된다. RCAR의 다양한 요소를 인코딩하는 서열은 동일한 핵산 분자, 예를 들어 동일한 플라스미드 또는 벡터, 예를 들어 바이러스 벡터, 예를 들어 렌티바이러스 벡터 상에 배치될 수 있다. 일 실시형태에서, (i) 항원 결합 구성원을 인코딩하는 서열 및 (ii) 세포내 신호전달 구성원을 인코딩하는 서열은 동일한 핵산, 예를 들어 벡터 상에 존재할 수 있다. 상응하는 단백질의 생성은, 예를 들어 개별 프로모터의 사용에 의해, 또는 비시스트로닉 전사 생성물(단일의 번역 생성물의 절단에 의해 또는 2개의 개별 단백질 생성물의 번역에 의해 2개의 단백질의 생성을 초래할 수 있음)의 사용에 의해 달성될 수 있다. 일 실시형태에서, 절단 가능한 펩티드를 인코딩하는 서열, 예를 들어 P2A 또는 F2A 서열은 (i)과 (ii) 사이에 배치된다. 일 실시형태에서, IRES, 예를 들어 EMCV 또는 EV71 IRES를 인코딩하는 서열이 (i)과 (ii) 사이에 배치된다. 이들 실시형태에서, (i) 및 (ii)는 단일의 RNA로서 전사된다. 일 실시형태에서, (i) 및 (ii)가 개별 mRNA로서 전사되도록, 제1 프로모터는 (i)에 작동 가능하게 연결되고, 제2 프로모터는 (ii)에 작동 가능하게 연결된다.
- [0642] 대안적으로, RCAR의 다양한 요소를 인코딩하는 서열은 상이한 핵산 분자, 예를 들어 상이한 플라스미드 또는 벡터, 예를 들어 바이러스 벡터, 예를 들어 렌티바이러스 벡터 상에 배치될 수 있다. 예를 들어 (i) 항원 결합 구성원을 인코딩하는 서열은 제1 핵산, 예를 들어 제1 벡터 상에 존재할 수 있고, (ii) 세포내 신호전달 구성원을 인코딩하는 서열은 제2 핵산, 예를 들어 제2 벡터 상에 존재할 수 있다.
- [0643] 이량체화 스위치
- [0644] 이량체화 스위치는 비-공유 또는 공유일 수 있다. 비-공유적 이량체화 스위치에서, 이량체화 분자는 스위치 도메인 사이의 비-공유적 상호작용을 촉진한다. 공유적 이량체화 스위치에서, 이량체화 분자는 스위치 도메인 사이의 공유적 상호작용을 촉진한다.
- [0645] 일 실시형태에서, RCAR은 FKBP/FRAP 또는 FKBP/FRB-기반의 이량체화 스위치를 포함한다. FKBP12(FKBP 또는 FK506 결합 단백질)는 천연 생성물 면역억제 약물인 라파마이신에 대한 초기 세포내 표적으로서 제공하는 풍부한 세포질 단백질이다. 라파마이신은 FKBP 및 대형 PI3K 상동체 FRAP(RAFT, mTOR)에 결합한다. FRB는 FKBP-라파마이신 복합체에 결합하는데 충분한 FRAP의 93개의 아미노산 부분이다(문헌[Chen, J., Zheng, X. F., Brown, E. J. & Schreiber, S. L. (1995) *Identification of an 11-kDa FKBP12-rapamycin-binding domain within the 289-kDa FKBP12-rapamycin-associated protein and characterization of a critical serine residue*. Proc Natl Acad Sci U S A 92: 4947-51]).
- [0646] 실시형태들에서, FKBP/FRAP, 예를 들어 FKBP/FRB 기반의 스위치는 이량체화 분자, 예를 들어 라파마이신 또는 라파마이신 유사체를 사용할 수 있다.
- [0647] FKBP의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 824이다.
- [0648] 실시형태들에서, FKBP 스위치 도메인은 라파마이신 또는 라파로그의 존재 하에 FRB(SEQ ID NO: 825) 또는 그의 단편 또는 유사체와 결합하는 능력을 갖는 FKBP의 단편을 포함할 수 있다.
- [0649] FRB의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 826이다.
- [0650] 본원에 사용된 용어 "FKBP/FRAP, 예를 들어 FKBP/FRB 기반 스위치"는 라파마이신 또는 라파로그, 예를 들어 RAD001의 존재 하에 FRB, 또는 그의 단편 또는 유사체와 결합하는 능력을 갖는 FKBP 단편 또는 그의 유사체를 포함하고, SEQ ID NO: 824 또는 825의 FKBP 서열과 적어도 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99% 동

일성을 갖거나 또는 그와 30, 25, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2, 또는 1개 이하의 아미노산 잔기만큼 상이한 제1 스위치 도메인; 및 라파마이신 또는 라파로그의 존재 하에 FRB, 또는 그의 단편 또는 유사체와 결합하는 능력을 갖는 FRB 단편 또는 그의 유사체를 포함하고, SEQ ID NO: 826의 FRB 서열과 적어도 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99% 동일성을 갖거나 또는 그와 30, 25, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2, 또는 1개 이하의 아미노산 잔기만큼 상이한 제2 스위치 도메인을 포함하는 이량체화 스위치를 지칭한다. 일 실시형태에서, 본원에 기재된 RCAR은 SEQ ID NO: 824 또는 825에 개시된 아미노산 잔기를 포함하는 하나의 스위치 도메인 및 SEQ ID NO: 826에 개시된 아미노산 잔기를 포함하는 하나의 스위치 도메인을 포함한다.

[0651] 실시형태들에서, FKBP/FRB 이량체화 스위치는 FRB-기반 스위치 도메인, 예를 들어 변형된 FRB 스위치 도메인, FKBP-기반 스위치 도메인과 이량체화 분자, 예를 들어 라파마이신 또는 라파로그, 예를 들어 RAD001 사이에 변경된, 예를 들어 증진된 복합체 형성을 나타내는 변형된 FRB 스위치 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 변형된 FRB 스위치 도메인은 아미노산 위치(들) L2031, E2032, S2035, R2036, F2039, G2040, T2098, W2101, D2102, Y2105, 및 F2108에서의 돌연변이로부터 선택된, 하나 이상, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 돌연변이를 포함하며, 여기서 야생형 아미노산은 임의의 다른 자연-발생 아미노산으로 돌연변이된다. 일 실시형태에서, 돌연변이체 FRB는 E2032에서 돌연변이를 포함하고, 여기서 E2032는 페닐알라닌(E2032F), 메티오닌(E2032M), 아르기닌(E2032R), 발린(E2032V), 티로신(E2032Y), 이소류신(E2032I), 예를 들어 SEQ ID NO: 827, 또는 류신(E2032L), 예를 들어 SEQ ID NO: 828로 돌연변이된다. 일 실시형태에서, 돌연변이체 FRB는 T2098에서 돌연변이를 포함하고, 여기서 T2098은 페닐알라닌(T2098F) 또는 류신(T2098L), 예를 들어 SEQ ID NO: 829로 돌연변이된다. 일 실시형태에서, 돌연변이체 FRB는 E2032 및 T2098에서 돌연변이를 포함하고, 여기서 E2032는 임의의 아미노산으로 돌연변이되고, 여기서 T2098은 임의의 아미노산, 예를 들어 SEQ ID NO: 830으로 돌연변이된다. 일 실시형태에서, 돌연변이체 FRB는 E2032I 및 T2098L 돌연변이, 예를 들어 SEQ ID NO: 831을 포함한다. 일 실시형태에서, 돌연변이체 FRB는 E2032L 및 T2098L 돌연변이, 예를 들어 SEQ ID NO: 832를 포함한다.

[0652] 다른 적합한 이량체화 스위치는 GyrB-GyrB 기반 이량체화 스위치, 지베렐린-기반 이량체화 스위치, 태그/결합체 이량체화 스위치, 및 할로-태그/스냅-태그 이량체화 스위치를 포함한다. 본원에 제공된 안내에 따라, 이러한 스위치 및 관련 이량체화 분자는 숙련자에게 명백할 것이다.

[0653] 이량체화 분자

[0654] 스위치 도메인 사이의 회합은 이량체화 분자에 의해 촉진된다. 이량체화 분자의 존재 하에, 스위치 도메인 사이의 상호작용 또는 회합은 제1 스위치 도메인과 회합된, 예를 들어 이에 융합된 폴리펩티드와 제2 스위치 도메인과 회합된, 예를 들어 이에 융합된 폴리펩티드 사이의 신호 전달을 허용한다. 비-제한적 수준의 이량체화 분자의 존재 하에, 신호 전달은 예를 들어 본원에 기재된 시스템에서 측정 시 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 5, 10, 50, 100배 증가된다.

[0655] 라파마이신 및 라파마이신 유사체(때때로 라파로그로 지칭됨), 예를 들어 RAD001은 본원에 기재된 FKBP/FRB-기반 이량체화 스위치에서 이량체화 분자로서 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 이량체화 분자는 라파마이신(시롤리무스(silormimus)), RAD001(에베롤리무스(everolimus)), 조타롤리무스(zotarolimus), 템시롤리무스(temsirolimus), AP-23573(리다포롤리무스(ridaforolimus)), 비올리무스(biolimus) 및 AP21967로부터 선택될 수 있다. FKBP/FRB-기반 이량체화 스위치와 함께 사용하기에 적합한 추가의 라파마이신 유사체는 섹션 표제 "조합 요법", 또는 서브섹션 표제 "예시적인 mTOR 억제제"에 추가로 기재되어 있다.

[0656] 스플릿 CAR

[0657] 일부 실시형태에서, CAR-발현 세포는 스플릿 CAR을 사용한다. 스플릿 CAR 접근법은 본원에 참조로 포함되는 PCT 공개 W02014/055442호 및 W02014/055657호에 보다 상세하게 기재되어 있다. 간략하게, 스플릿 CAR 시스템은 제1 항원 결합 도메인 및 공동자극 도메인(예를 들어 4-1BB)을 갖는 제1 CAR을 발현하는 세포를 포함하고, 세포는 또한 제2 항원 결합 도메인 및 세포내 신호전달 도메인(예를 들어 CD3 제타)을 갖는 제2 CAR을 발현한다. 세포가 제1 항원을 만난 경우에, 공동자극 도메인이 활성화되고 세포는 증식한다. 세포가 제2 항원을 만난 경우에, 세포내 신호전달 도메인이 활성화되고 세포-사멸 활성이 시작된다. 따라서, CAR-발현 세포는 오직 둘 다의 항원의 존재 하에서만 완전히 활성화된다.

[0658] RNA 트랜스펙션

[0659] 시험관내 전사된 RNA CAR을 생성하는 방법이 본원에 개시된다. 본 발명은 또한 세포 내로 직접 트랜스펙션될 수 있는 CAR 인코딩 RNA 작제물을 포함한다. 트랜스펙션에 사용하기 위한 mRNA를 생성하는 방법은 특수하게 설계된

프라이머를 사용한 주형의 시험관내 전사(IVT)에 이은 폴리A 부가를 수반할 수 있으며, 이는 3' 및 5' 비번역 서열("UTR"), 5' 캡 및/또는 내부 리보솜 진입 부위(IRES), 발현시킬 핵산, 및 전형적으로 50 내지 2000개 염기 길이의 폴리A 테일을 함유하는 작제물을 생성한다. 이렇게 생성된 RNA는 상이한 유형의 세포를 효율적으로 트랜스펙션시킬 수 있다. 일 양태에서, 주형은 CAR에 대한 서열을 포함한다.

[0660] 일 양태에서, CD20 CAR은 메신저 RNA(mRNA)에 의해 인코딩된다. 일 양태에서, CD20 CAR을 인코딩하는 mRNA는 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART 세포 또는 CAR NK 세포의 생성을 위해 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포 내로 도입된다.

[0661] 일 실시형태에서, 시험관내 전사된 RNA CAR은 일시적 트랜스펙션의 형태로서 세포에 도입될 수 있다. RNA는 중합효소 연쇄 반응(PCR)-생성 주형을 사용하여 시험관내 전사에 의해 생성된다. 임의의 공급원으로부터의 관심 DNA는 적절한 프라이머 및 RNA 중합효소를 사용하여 PCR에 의해 시험관내 mRNA 합성을 위한 주형으로 직접 전환될 수 있다. DNA의 공급원은 예를 들어 게놈 DNA, 플라스미드 DNA, 파지 DNA, cDNA, 합성 DNA 서열 또는 임의의 다른 적절한 DNA 공급원일 수 있다. 시험관내 전사를 위한 목적하는 주형은 본 발명의 CAR이다. 예를 들어 RNA CAR을 위한 주형은 항-종양 항체의 단일쇄 가변 도메인을 포함하는 세포외 영역; 힌지 영역, 막횡단 도메인(예를 들어 CD8a의 막횡단 도메인); 및 예를 들어 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 4-1BB의 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 세포질 영역을 포함한다.

[0662] 일 실시형태에서, PCR을 위해 사용되는 DNA는 오픈 리딩 프레임에 포함한다. DNA는 유기체의 게놈으로부터 자연 발생 DNA 서열로부터 유래될 수 있다. 일 실시형태에서, 핵산은 일부 또는 모든 5' 및/또는 3' 비번역 영역(UTR)을 포함할 수 있다. 핵산은 엑손 및 인트론을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, PCR을 위해 사용되는 DNA는 인간 핵산 서열이다. 또 다른 실시형태에서, PCR을 위해 사용되는 DNA는 5' 및 3' UTR을 포함하는 인간 핵산 서열이다. DNA는 대안적으로 자연 발생 유기체에서 정상적으로는 발현되지 않는 인공 DNA 서열일 수 있다. 예시적인 인공 DNA 서열은 함께 라이게이션되어 융합 단백질을 인코딩하는 오픈 리딩 프레임을 형성하는 유전자의 부분을 함유하는 것이다. 함께 라이게이션되는 DNA의 부분은 단일 유기체로부터 또는 1가지 초과 유기체로부터 유래될 수 있다.

[0663] PCR은 트랜스펙션을 위해 사용되는 mRNA의 시험관내 전사를 위한 주형을 생성하기 위해 사용된다. PCR을 수행하는 방법은 해당 분야에 널리 공지되어 있다. PCR에 사용하기 위한 프라이머는 PCR을 위한 주형으로서 사용되는 DNA의 영역에 실질적으로 상보적인 영역을 갖도록 설계된다. 본원에 사용된 "실질적으로 상보적인"은 프라이머 서열 내의 대부분의 또는 모든 염기가 상보적이거나 또는 하나 이상의 염기가 비-상보적이거나 미스매치된 뉴클레오타이드의 서열을 지칭한다. 실질적으로 상보적인 서열은 PCR을 위해 사용되는 어닐링 조건 하에서 의도된 DNA 표적과 어닐링하거나 혼성화할 수 있다. 프라이머는 DNA 주형의 임의의 부분에 실질적으로 상보적이라도 설계될 수 있다. 예를 들어 프라이머는 5' 및 3' UTR을 포함하는, 세포에서 정상적으로 전사되는 핵산의 부분(오픈 리딩 프레임)을 증폭하도록 설계될 수 있다. 프라이머는 또한 특정한 관심 도메인을 인코딩하는 핵산의 부분을 증폭하도록 설계될 수 있다. 일 실시형태에서, 프라이머는 5' 및 3' UTR의 모두 또는 일부를 포함하는 인간 cDNA의 코딩 영역을 증폭하도록 설계될 수 있다. PCR을 위해 유용한 프라이머는 해당 분야에 널리 공지된 합성 방법에 의해 생성될 수 있다. "정방향 프라이머"는 증폭될 DNA 서열의 상류에 존재하는 DNA 주형 상의 뉴클레오타이드에 실질적으로 상보적인 뉴클레오타이드의 영역을 함유하는 프라이머이다. "상류"는 코딩 가닥과 관련하여 증폭시킬 DNA 서열에 대해 5' 위치를 지칭하기 위해 본원에 사용된다. "역방향 프라이머"는 증폭시킬 DNA 서열의 하류에 존재하는 이중-가닥 DNA 주형에 실질적으로 상보적인 뉴클레오타이드의 영역을 함유하는 프라이머이다. "하류"는 코딩 가닥에 비하여 증폭시킬 DNA 서열의 3' 위치를 지칭하기 위해 본원에 사용된다.

[0664] PCR에 유용한 임의의 DNA 중합효소가 본원에 개시된 방법에서 사용될 수 있다. 시약 및 중합효소는 수많은 공급원으로부터 상업적으로 입수 가능하다.

[0665] 안정성 및/또는 번역 효율을 촉진하는 능력을 갖는 화학 구조도 사용될 수 있다. RNA는 바람직하게는 5' 및 3' UTR을 갖는다. 일 실시형태에서, 5' UTR은 1 내지 3000개 뉴클레오타이드 길이이다. 코딩 영역에 추가되는 5' 및 3' UTR 서열의 길이는 UTR의 상이한 영역에 어닐링하는 PCR용 프라이머의 설계를 포함하나 이에 제한되지는 않는 상이한 방법에 의해 변경될 수 있다. 이러한 접근법을 사용하여, 해당 분야의 숙련자는 전사된 RNA의 트랜스펙션 후에 최적 번역 효율을 달성하기 위해 필요한 5' 및 3' UTR 길이를 변형시킬 수 있다.

[0666] 5' 및 3' UTR은 관심 핵산에 대한 자연 발생, 내인성 5' 및 3' UTR일 수 있다. 대안적으로, 관심 핵산에 내인성이 아닌 UTR 서열은 UTR 서열을 정방향 및 역방향 프라이머 내로 혼입시킴으로써 또는 주형의 임의의 다른 변형에 의해 추가될 수 있다. 관심 핵산에 내인성이 아닌 UTR 서열의 사용은 RNA의 안정성 및/또는 번역 효율의 변

형에 유용할 수 있다. 예를 들어 3' UTR 서열 내의 AU-풍부 요소가 mRNA의 안정성을 감소시킬 수 있는 것이 공지되어 있다. 따라서, 3' UTR은 해당 분야에 널리 공지된 UTR의 특성을 기초로 하여 전사되는 RNA의 안정성을 증가시키도록 선택되거나 설계될 수 있다.

[0667] 일 실시형태에서, 5' UTR은 내인성 핵산의 코작(Kozak) 서열을 함유할 수 있다. 대안적으로, 관심 핵산에 내인성이 아닌 5' UTR이 상기 기재된 바와 같이 PCR에 의해 추가되는 경우에, 컨센서스 코작 서열은 5' UTR 서열의 추가에 의해 재설계될 수 있다. 코작 서열은 일부 RNA 전사물의 번역 효율을 증가시킬 수 있지만, 모든 RNA가 효율적인 번역을 가능하게 하기 위해 필요한 것으로 보이지는 않는다. 많은 mRNA에 대한 코작 서열에 대한 요건은 해당 분야에 공지되어 있다. 일부 실시형태에서, 5' UTR은 그의 RNA 게놈이 세포에서 안정한 RNA 바이러스의 5' UTR일 수 있다. 일부 실시형태에서, 다양한 뉴클레오타이드 유사체가 mRNA의 엑소뉴클레아제 분해를 저해하기 위해 3' 또는 5' UTR에 사용될 수 있다.

[0668] 유전자 클로닝을 필요로 하지 않으면서 RNA를 DNA 주형으로부터 합성할 수 있기 위해, 전사 프로모터는 전사시킬 서열의 상류에 DNA 주형에 부착되어야 한다. RNA 중합효소에 대한 프로모터로서 기능하는 서열이 정방향 프라이머의 5' 말단에 추가되는 경우에, RNA 중합효소 프로모터는 전사되는 오픈 리딩 프레임의 상류에 PCR 생성물 내로 혼입된다. 하나의 바람직한 실시형태에서, 프로모터는 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 T7 중합효소 프로모터이다. 다른 유용한 프로모터는 T3 및 SP6 RNA 중합효소 프로모터를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. T7, T3 및 SP6 프로모터에 대한 컨센서스 뉴클레오타이드 서열이 해당 분야에 공지되어 있다.

[0669] 바람직한 실시형태에서, mRNA는 세포에서 리보솜 결합, 번역의 개시 및 mRNA의 안정성을 결정하는 5' 말단 상의 캡 및 3' 폴리(A) 테일 둘 다를 갖는다. 원형 DNA 주형, 예를 들어 플라스미드 DNA에서, RNA 중합효소는 진핵 세포에서의 발현에 적합하지 않은 긴 콘카타머 생성물을 생성한다. 3' UTR의 말단에서 선형화된 플라스미드 DNA의 전사는 전사 후에 폴리아데닐화된 경우에도 진핵 트랜스펙션에 유효하지 않은 정상 크기의 mRNA를 초래한다.

[0670] 선형 DNA 주형 상에서, 파지 T7 RNA 중합효소는 주형의 마지막 염기를 넘어서 전사물의 3' 말단을 연장시킬 수 있다(문헌[Schenborn and Mierendorf, Nuc Acids Res, 13:6223-36 (1985)]; 문헌[Nacheva and Berzal-Herranz, Eur J Biochem, 270:1485-65 (2003)]).

[0671] 폴리A/T 스트레치의 DNA 주형 내로의 통상적인 통합 방법은 분자 클로닝이다. 그러나, 플라스미드 DNA 내로 통합된 폴리A/T 서열은 플라스미드 불안정성을 유발할 수 있고, 이것은 박테리아 세포로부터 수득된 플라스미드 DNA 주형이 종종 결실 및 다른 이상에 의해 고도로 오염되는 이유이다. 이는 클로닝 절차를 어렵고 시간 소모적으로 만들 뿐만 아니라 종종 신뢰할 수 없게 만든다. 이러한 이유 때문에, 클로닝 없이 폴리A/T 3' 스트레치를 갖는 DNA 주형의 작제를 가능하게 하는 방법이 매우 바람직하다.

[0672] 전사 DNA 주형의 폴리A/T 세그먼트는 폴리T 테일, 예컨대 100T 테일(크기는 50 내지 5000 T일 수 있음)을 함유하는 역방향 프라이머를 사용하여 PCR 동안, 또는 DNA 라이게이션 또는 시험관내 재조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 다른 방법에 의해 PCR 후에 생성될 수 있다. 폴리(A) 테일은 또한 RNA에 안정성을 제공하고, 그들의 분해를 감소시킨다. 일반적으로, 폴리(A) 테일의 길이는 전사된 RNA의 안정성과 양의 상관관계가 있다. 일 실시형태에서, 폴리(A) 테일은 100 내지 5000개 아데노신이다.

[0673] RNA의 폴리(A) 테일은 폴리(A) 중합효소, 예컨대 에스케리키아 콜라이 폴리A 중합효소(E-PAP)를 사용하여 시험관내 전사 후에 추가로 연장될 수 있다. 일 실시형태에서, 폴리(A) 테일의 길이를 100개의 뉴클레오타이드로부터 300 내지 400개의 뉴클레오타이드로 증가시키는 것은, RNA의 번역 효율의 약 2-배 증가를 초래한다. 추가로, 상이한 화학기의 3' 말단으로의 부착은 mRNA 안정성을 증가시킬 수 있다. 이러한 부착은 변형된/인공 뉴클레오타이드, 압타머 및 다른 화합물을 함유할 수 있다. 예를 들어 ATP 유사체는 폴리(A) 중합효소를 사용하여 폴리(A) 테일 내로 혼입될 수 있다. ATP 유사체는 RNA의 안정성을 추가로 증가시킬 수 있다.

[0674] 5' 캡이 또한 RNA 분자에 안정성을 제공한다. 바람직한 실시형태에서, 본원에 개시된 방법에 의해 생성된 RNA는 5' 캡을 포함한다. 5' 캡은 해당 분야에 공지되고 본원에 기재된 기법을 사용하여 제공된다(문헌[Cougot, et al, Trends in Biochem Sci, 29:436-444 (2001)]; 문헌[Stepinski, et al, RNA, 7:1468-95 (2001)]; 문헌[Elango, et al, Biochim Biophys Res Commun, 330:958-966 (2005)]).

[0675] 본원에 개시된 방법에 의해 생성된 RNA는 또한 내부 리보솜 진입 부위(IRES) 서열을 함유할 수 있다. IRES 서열은 mRNA로의 캡-독립적 리보솜 결합을 개시하고 번역의 개시를 용이하게 하는 임의의 바이러스, 염색체 또는 인공적으로 설계된 서열일 수 있다. 세포 투과성 및 생존력을 촉진하는 인자, 예컨대 당, 펩티드, 지질, 단백질, 항산화제, 및 계면활성제를 함유할 수 있는, 세포 전기천공에 적합한 임의의 용질이 포함될 수 있다.

- [0676] RNA는 임의의 수많은 상이한 방법, 예를 들어 전기천공(아막사 뉴클레오펙터(Amaxa Nucleofector)-II(아막사 바이오시스템즈(Amaxa Biosystems), 독일 쾰른), (ECM 830(BTX)(하버드 인스트루먼트(Harvard Instruments), 매사추세츠주 보스턴) 또는 진 펄서(Gene Pulser) II(바이오라드(BioRad), 콜로라도주 덴버), 멀티포레이터(Multiporator)(에펜도르프(Eppendorf), 독일 함부르크), 리포펙션을 사용한 양이온성 리포솜 매개 트랜스펙션, 중합체 캡슐화, 펩티드 매개 트랜스펙션, 또는 바이오리스틱 입자 전달 시스템, 예컨대 "유전자 총"(예를 들어 문헌[Nishikawa, et al Hum Gene Ther, 12(8):861-70 (2001)] 참조)을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 상업적으로 입수 가능한 방법을 사용하여 표적 세포 내로 도입될 수 있다.
- [0677] **비-바이러스 전달 방법**
- [0678] 일부 양태에서, 본원에 기재된 CAR을 인코딩하는 핵산을 세포 또는 조직 또는 대상체 내로 전달하는데 비-바이러스 방법이 사용될 수 있다.
- [0679] 일부 실시형태에서, 비-바이러스 방법은 트랜스포손(전위 가능 요소로도 불림)의 사용을 포함한다. 일부 실시형태에서, 트랜스포손은 게놈 내 위치에 그 자체를 삽입할 수 있는 DNA 조각, 예를 들어 자기-복제하고 그의 카피를 게놈 내로 삽입할 수 있는 DNA 조각, 또는 보다 긴 핵산으로부터의 스플라이싱되고, 게놈 내의 또 다른 위치 내로의 삽입될 수 있는 DNA 조각이다. 예를 들어 트랜스포손은 전위를 위한 역전된 반복부 플랭킹 유전자로 구성된 DNA 서열을 포함한다.
- [0680] 트랜스포손을 사용한 핵산 전달의 예시적인 방법은 슬리핑 뷰티 트랜스포손 시스템(Sleeping Beauty transposon system)(SBTS) 및 피기백(piggyBac)(PB) 트랜스포손 시스템을 포함한다. 예를 들어 문헌[Aronovich et al Hum Mol Genet 20R1(2011):R14-20]; 문헌[Singh et al Cancer Res 15(2008):2961-2971]; 문헌[Huang et al Mol Ther 16(2008):580-589]; 문헌[Grabundzija et al Mol Ther 18(2010):1200-1209]; 문헌[Kebriaei et al Blood 12221(2013):166]; 문헌[Williams Molecular Therapy 169(2008):1515-16]; 문헌[Bell et al Nat Protoc 212(2007):3153-65]; 및 문헌[Ding et al Cell 1223(2005):473-83]을 참조하고, 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다.
- [0681] SBTS는 2가지 성분: 1) 트랜스유전자를 함유하는 트랜스포손 및 2) 트랜스포사제 효소의 공급원을 포함한다. 트랜스포사제는 트랜스포손을 운반 플라스미드(또는 다른 공여자 DNA)로부터 표적 DNA, 예컨대 숙주 세포 염색체/게놈으로 전위시킬 수 있다. 예를 들어 트랜스포사제는 운반 플라스미드/공여자 DNA에 결합하고, 플라스미드로부터 트랜스포손(트랜스유전자(들) 포함)을 절단하고, 이를 숙주 세포의 게놈 내로 삽입할 수 있다. 예를 들어 문헌[Aronovich et al]을 참조한다.
- [0682] 예시적인 트랜스포손은 pT2-기반 트랜스포손을 포함한다. 예를 들어 문헌[Grabundzija et al Nucleic Acids Res 413(2013):1829-47]; 및 문헌[Singh et al Cancer Res 688(2008): 2961-2971]을 참조하고, 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다. 예시적인 트랜스포사제는 Tc1/마리너-유형 트랜스포사제, 예를 들어 SB10 트랜스포사제 또는 SB11 트랜스포사제(예를 들어 사이토메갈로바이러스 프로모터로부터 발현될 수 있는 과다활성 트랜스포사제)를 포함한다. 예를 들어 문헌[Aronovich et al]; 문헌[Kebriaei et al]; 및 문헌[Grabundzija et al]을 참조하고, 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다.
- [0683] SBTS의 사용은 트랜스유전자, 예를 들어 본원에 기재된 CAR을 인코딩하는 핵산의 효율적인 통합 및 발현을 허용한다. 예를 들어 트랜스포손 시스템, 예컨대 SBTS를 사용하여 본원에 기재된 CAR을 안정적으로 발현하는 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포를 생성하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0684] 본원에 기재된 방법에 따라, 일부 실시형태에서, 하나 이상의 핵산, 예를 들어 SBTS 성분을 함유하는 플라스미드가 세포(예를 들어 T 또는 NK 세포)에게 전달된다. 예를 들어 핵산(들)은 핵산(예를 들어 플라스미드 DNA) 전달의 표준 방법, 예를 들어 본원에 기재된 방법, 예를 들어 전기천공, 트랜스펙션 또는 리포펙션에 의해 전달된다. 일부 실시형태에서, 핵산은 트랜스유전자, 예를 들어 본원에 기재된 CAR을 인코딩하는 핵산을 포함하는 트랜스포손을 함유한다. 일부 실시형태에서, 핵산은 트랜스유전자(예를 들어 본원에 기재된 CAR을 인코딩하는 핵산)뿐만 아니라 트랜스포사제 효소를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하는 트랜스포손을 함유한다. 일부 실시형태에서, 2개의 핵산을 갖는 시스템, 예를 들어 이중-플라스미드 시스템이 제공되며, 예를 들어 여기서 제1 플라스미드는 트랜스유전자를 포함하는 트랜스포손을 함유하고, 제2 플라스미드는 트랜스포사제 효소를 인코딩하는 핵산 서열을 함유한다. 예를 들어 제1 및 제2 핵산은 숙주 세포 내로 동시-전달된다.
- [0685] 일부 실시형태에서, SBTS를 사용한 유전자 삽입 및 뉴클레아제(예를 들어 아연 핑거 뉴클레아제(ZFN), 전사 활성화제-유사 이펙터 뉴클레아제(TALEN), CRISPR/Cas 시스템, 또는 조작된 메가뉴클레아제 재조합된 귀소 엔도뉴

클래아제)를 사용한 유전자 편집의 조합을 사용하는 것에 의해, 본원에 기재된 CAR을 발현하는 세포, 예를 들어 T 또는 NK 세포가 생성된다.

[0686] 일부 실시형태에서, 비-바이러스 전달 방법의 사용은 세포, 예를 들어 T 또는 NK 세포의 재프로그래밍 및 대상 체 내로의 세포의 직접적인 주입을 허용한다. 비-바이러스 벡터의 이점은 환자 집단을 충족시키는데 필요한 충분한 양을 생성하는 것의 용이성 및 상대적으로 낮은 비용, 보관 동안의 안정성, 및 면역원성의 결여를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0687] **CAR을 인코딩하는 핵산 작제물**

[0688] 본 발명은 또한 본원에 기재된 하나 이상의 CAR 작제물을 인코딩하는 핵산 분자를 제공한다. 일 양태에서, 핵산 분자는 메신저 RNA 전사물로서 제공된다. 일 양태에서, 핵산 분자는 DNA 작제물로서 제공된다.

[0689] 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 키메라 항원 수용체(CAR)를 인코딩하는 단리된 핵산 분자에 관한 것이며, 여기서 CAR은 CD20 결합 도메인(예를 들어 쥐과, 인간화 또는 인간 CD20 결합 도메인), 막횡단 도메인, 및 자극 도메인, 예를 들어 공동자극 신호전달 도메인 및/또는 일차 신호전달 도메인, 예를 들어 제타쇄를 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인은 본원에 기재된 CD20 결합 도메인, 예를 들어 SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 375, SEQ ID NO: 402 및 SEQ ID NO: 429로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열, 또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 CD20 결합 도메인이다. 일 실시형태에서, 막횡단 도메인은 예를 들어 본원에 기재된, 예를 들어 T-세포 수용체의 알파, 베타 또는 제타쇄, CD28, CD3 엡실론, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD123, CD134, CD137 및 CD154로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질의 막횡단 도메인이다. 일 실시형태에서, 막횡단 도메인은 SEQ ID NO: 801의 서열, 또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인은 힌지 영역, 예를 들어 본원에 기재된 힌지에 의해 막횡단 도메인에 연결된다. 일 실시형태에서, 힌지 영역은 SEQ ID NO: 799 또는 SEQ ID NO: 814 또는 SEQ ID NO: 816, 또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 단리된 핵산 분자는 공동자극 도메인을 인코딩하는 서열을 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, 공동자극 도메인은 예를 들어 본원에 기재된, 예를 들어 OX40, CD27, CD28, CD3, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), ICOS(CD278) 및 4-1BB(CD137)로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질의 기능적 신호전달 도메인이다. 일 실시형태에서, 공동자극 도메인은 SEQ ID NO: 803의 서열, 또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 4-1BB의 기능적 신호전달 도메인 및 CD3 제타의 기능적 신호전달 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 805 또는 SEQ ID NO: 806의 서열, 또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열, 및 SEQ ID NO: 807 또는 SEQ ID NO: 808의 서열, 또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하며, 여기서 세포내 신호전달 도메인을 구성하는 서열은 동일한 프레임 내에서 그리고 단일의 폴리펩티드쇄로서 발현된다.

[0690] 또 다른 양태에서, 본 발명은 SEQ ID NO: 797의 리더 서열, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 375, SEQ ID NO: 402 및 SEQ ID NO: 429로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열(또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열)을 갖는 scFv 도메인, SEQ ID NO: 799 또는 SEQ ID NO: 814 또는 SEQ ID NO: 816(또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열)의 힌지 영역, SEQ ID NO: 801의 서열(또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열)을 갖는 막횡단 도메인, SEQ ID NO: 803의 서열을 갖는 4-1BB 공동자극 도메인 또는 SEQ ID NO: 818의 서열(또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열)을 갖는 CD27 공동자극 도메인 및 SEQ ID NO: 805 또는 SEQ ID NO: 807의 서열(또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열)을 갖는 CD3 제타 자극 도메인을 포함하는 CAR 작제물을 인코딩하는 단리된 핵산 분자에 관한 것이다.

[0691] 또 다른 양태에서, 본 발명은 핵산 분자에 의해 인코딩되는 단리된 폴리펩티드 분자에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 단리된 폴리펩티드 분자는 SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 241, SEQ ID NO: 268, SEQ ID NO: 295, SEQ ID NO: 322, SEQ ID NO: 349, SEQ ID NO: 376, SEQ ID NO: 403 및 SEQ ID NO: 430으로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열 또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0692] 또 다른 양태에서, 본 발명은 CD20 결합 도메인, 막횡단 도메인, 및 자극 도메인을 포함하는 세포내 신호전달

도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR) 분자를 인코딩하는 핵산 분자에 관한 것이며, 여기서 상기 CD20 결합 도메인은 SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 375, SEQ ID NO: 402 및 SEQ ID NO: 429로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열, 또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0693] 일 실시형태에서, 인코딩된 CAR 분자는 공동자극 도메인을 인코딩하는 서열을 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, 공동자극 도메인은 OX40, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18) 및 4-1BB(CD137)로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질의 기능적 신호전달 도메인이다. 일 실시형태에서, 공동자극 도메인은 SEQ ID NO: 803의 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 막횡단 도메인은 T-세포 수용체의 알파, 베타 또는 제타쇄, CD28, CD3 엽실론, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD123, CD134, CD137, CD154, KIR2DS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1(CD11a 및 CD18), ICOS(CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD40, BAFRR, HVEM(LIGHT), SLAMF7, Nkp80(KLRP1), CD160, CD19, IL2R β , IL2R γ (공통 감마), IL7R α , ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1(CD226), SLAMF4, (CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME SLAMF8), SELPLG CD162), LTBR 및 PAG/Cbp로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질의 막횡단 도메인이다.

[0694] 일 실시형태에서, 막횡단 도메인은 SEQ ID NO: 803의 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 4-1BB의 기능적 신호전달 도메인 및 제타의 기능적 신호전달 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 803의 서열 및 SEQ ID NO: 804의 서열을 포함하며, 여기서 세포내 신호전달 도메인을 구성하는 서열은 동일한 프레임 내에서 그리고 단일의캡티드쇄로서 발현된다. 일 실시형태에서, CD20 결합 도메인은 힌지 영역에 의해 막횡단 도메인에 연결된다. 일 실시형태에서, 힌지 영역은 SEQ ID NO: 799를 포함한다. 일 실시형태에서, 힌지 영역은 SEQ ID NO: 799 또는 SEQ ID NO: 814 또는 SEQ ID NO: 816을 포함한다.

[0695] 또 다른 양태에서, 본 발명은 SEQ ID NO: 797의 리더 서열, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 375, SEQ ID NO: 402 및 SEQ ID NO: 429로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열 또는 그의 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 갖는 scFv 도메인, SEQ ID NO: 799 또는 SEQ ID NO: 814 또는 SEQ ID NO: 816의 힌지 영역, SEQ ID NO: 801의 서열을 갖는 막횡단 도메인, SEQ ID NO: 803의 서열을 갖는 4-1BB 공동자극 도메인 또는 SEQ ID NO: 818의 서열을 갖는 CD27 공동자극 도메인, 및 SEQ ID NO: 805 또는 SEQ ID NO: 807의 서열을 갖는 CD3 제타 자극 도메인을 포함하는 인코딩된 CAR 분자에 관한 것이다.

[0696] 목적하는 분자를 코딩하는 핵산 서열은 해당 분야에 공지된 재조합 방법을 사용하여, 예컨대 예를 들어 유전자를 발현하는 세포로부터 라이브러리를 스크리닝함으로써, 이를 포함하는 것으로 공지된 벡터로부터 유전자를 유도함으로써, 또는 표준 기법을 사용하여 이를 함유하는 세포 및 조직으로부터 직접 분리함으로써 획득할 수 있다. 대안적으로, 관심 유전자는 클로닝하기 보다는 합성적으로 생성할 수 있다.

[0697] 본 발명은 또한 본 발명의 DNA가 삽입된 벡터를 제공한다. 레트로바이러스, 예컨대 렌티바이러스로부터 유래된 벡터는 딸세포에서 트랜스유전자의 장기간의 안정한 통합 및 그의 증식을 가능하게 하기 때문에 장기간의 유전자 전달을 달성하기 적합한 도구이다. 렌티바이러스 벡터는 비-증식 세포, 예컨대 간세포를 형질도입할 수 있다는 점에서 종양-레트로바이러스, 예컨대 젓과 백혈병 바이러스로부터 유래된 벡터에 비해 추가의 이점을 갖는다. 그들은 또한, 낮은 면역원성의 이점이 부가된다.

[0698] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 목적하는 CAR을 인코딩하는 핵산을 포함하는 벡터는 아데노바이러스 벡터(A5/35)이다. 또 다른 실시형태에서, CAR을 인코딩하는 핵산의 발현은 트랜스포존, 예컨대 슬리핑 뷰티, crispr, CAS9, 및 아연 핑거 뉴클레아제를 사용하여 달성할 수 있다. 본원에 참조로 포함되는 하기의 문헌[June et al. 2009 Nature Reviews Immunology 9.10: 704-716]을 참조한다.

[0699] 간단히 요약하면, CAR을 인코딩하는 천연 또는 합성 핵산의 발현은 전형적으로 CAR 폴리펩티드 또는 그의 부분을 인코딩하는 핵산을 프로모터에 작동 가능하게 연결하고, 작제물을 발현 벡터 내로 혼입시킴으로써 달성된다. 벡터는 복제 및 통합 진핵생물에 적합할 수 있다. 전형적인 클로닝 벡터는 전사 및 번역 종결자, 개시 서열, 및 목적하는 핵산 서열의 발현의 조절에 유용한 프로모터를 함유한다.

- [0700] 본 발명의 발현 작제물은 또한 표준 유전자 전달 프로토콜을 사용하여 핵산 번역화 및 유전자 요법을 위해 사용될 수 있다. 유전자 전달을 위한 방법은 해당 분야에 공지되어 있다. 예를 들어 전문이 본원에 참조로 포함하는 미국 특허 제5,399,346호, 제5,580,859호, 제5,589,466호를 참조한다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 유전자 요법 벡터를 제공한다.
- [0701] 핵산은 수많은 유형의 벡터 내로 클로닝될 수 있다. 예를 들어 핵산은 플라스미드, 파지미드, 파지 유도체, 동물 바이러스 및 코스미드를 포함하나 이에 제한되지는 않는 벡터 내로 클로닝될 수 있다. 특히 관심 있는 벡터는 발현 벡터, 복제 벡터, 프로브 생성 벡터 및 시퀀싱 벡터를 포함한다.
- [0702] 또한, 발현 벡터는 바이러스 벡터의 형태로 세포에 제공될 수 있다. 바이러스 벡터 기술은 해당 분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌[Sambrook et al., 2012, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, volumes 1-4, Cold Spring Harbor Press, NY], 및 다른 바이러스학 및 분자 생물학 매뉴얼에 기재되어 있다. 벡터로서 유용한 바이러스는 레트로바이러스, 아데노바이러스, 아데노-연관 바이러스, 포진 바이러스, 및 렌티바이러스를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일반적으로, 적합한 벡터는 적어도 하나의 유기체에서 기능성인 복제 원점, 프로모터 서열, 편리한 제한 엔도뉴클레아제 부위, 및 하나 이상의 선택 가능한 마커를 함유한다(예를 들어 WO 01/96584호; WO 01/29058호; 및 미국 특허 제6,326,193호).
- [0703] 수많은 바이러스 기반 시스템이 포유동물 세포 내로의 유전자 전달을 위해 개발된 바 있다. 예를 들어 레트로바이러스는 유전자 전달 시스템을 위한 편리한 플랫폼을 제공한다. 선택된 유전자는 벡터 내로 삽입되고 해당 분야에 공지된 기법을 사용하여 레트로바이러스 입자 내에 패키징될 수 있다. 이어서, 재조합 바이러스는 단리되고, 생체내에서 또는 생체외에서 대상체의 세포로 전달될 수 있다. 수많은 레트로바이러스 시스템이 해당 분야에 공지되어 있다. 일부 실시형태에서, 아데노바이러스 벡터가 사용된다. 수많은 아데노바이러스 벡터가 해당 분야에 공지되어 있다. 일 실시형태에서, 렌티바이러스 벡터가 사용된다.
- [0704] 추가의 프로모터 요소, 예를 들어 인헨서는 전사 개시의 빈도를 조절한다. 전형적으로, 이들은 출발 부위의 30 내지 110 bp 상류의 영역에 위치하지만, 수많은 프로모터는 또한 출발 부위의 하류에 기능적 요소를 함유하는 것으로 밝혀진 바 있다. 프로모터 요소 사이의 간격은 빈번하게 탄력적이어서, 프로모터 기능은 요소가 역전되거나 서로에 대해 이동할 때 보존된다. 티미딘 키나제(tk) 프로모터에서, 프로모터 요소 사이의 간격은 활성이 감소하기 시작하기 전 50 bp까지 이격되어 증가할 수 있다. 프로모터에 따라, 개별 요소는 전사를 활성화하기 위해 협동적으로 또는 독립적으로 기능할 수 있는 것으로 보인다. 예시적인 프로모터는 CMV IE 유전자, EF-1 α , 유비퀴틴 C, 또는 포스포글리세로키나제(PGK) 프로모터를 포함한다.
- [0705] 포유동물 T 세포에서 CAR 트랜스유전자를 발현할 수 있는 프로모터의 예는 EF-1 알파(EF1a) 프로모터이다. 고유 EF1a 프로모터는 아미노아실 tRNA의 리보솜으로의 효소적 전달을 담당하는 신장 인자-1 복합체의 알파 서브유닛의 발현을 유도한다. EF1a 프로모터는 포유동물 발현 플라스미드에서 광범하게 사용되며, 렌티바이러스 벡터 내로 클로닝된 트랜스유전자로부터 CAR 발현을 유도하는데 유효한 것으로 밝혀진 바 있다. 예를 들어 문헌[Milone et al., Mol. Ther. 17(8): 1453-1464 (2009)]을 참조한다. 일 양태에서, EF1a 프로모터는 SEQ ID NO: 833으로서 제공된 서열을 포함한다.
- [0706] 프로모터의 또 다른 예는 극초기 사이토메갈로바이러스(CMV) 프로모터 서열이다. 이 프로모터 서열은 그에 작동 가능하게 연결된 임의의 폴리뉴클레오티드 서열의 높은 수준의 발현을 유도할 수 있는 강력한 구성적 프로모터 서열이다. 그러나, 유인원 바이러스 40(SV40) 초기 프로모터, 마우스 유방 종양 바이러스(MMTV), 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 긴 말단 반복부(LTR) 프로모터, MoMuLV 프로모터, 조류 백혈병 바이러스 프로모터, 엡스타인-바(Epstein-Barr) 바이러스 극초기 프로모터, 라우스(Rous) 육종 바이러스 프로모터, 뿐만 아니라 인간 유전자 프로모터, 예컨대 비제한적으로 액틴 프로모터, 미오신 프로모터, 신장 인자-1 α 프로모터, 헤모글로빈 프로모터, 및 크레아틴 키나제 프로모터를 포함하나 이에 제한되지는 않는 다른 구성적 프로모터 서열이 또한 사용될 수 있다. 또한, 본 발명은 구성적 프로모터의 사용으로 제한되지 않아야 한다. 유도성 프로모터가 또한 본 발명의 일부로서 고려된다. 유도성 프로모터의 사용은 발현이 요망되는 경우에 작동 가능하게 연결된 폴리뉴클레오티드 서열의 발현을 개시시킬 수 있거나, 또는 발현이 요망되지 않는 경우에 발현을 종료시킬 수 있는 분자 스위치를 제공한다. 유도성 프로모터의 예는 메탈로티오닌 프로모터, 글루코코르티코이드 프로모터, 프로게스테론 프로모터, 및 테트라사이클린 프로모터를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0707] CAR 폴리펩티드 또는 그의 부분의 발현을 평가하기 위해, 세포 내로 도입되는 발현 벡터는 또한 바이러스 벡터를 통해 트랜스펙션되거나 감염될 것이 추구되는 세포의 집단으로부터 발현 세포의 확인 및 선택을 용이하게 하기 위한 선택 가능한 마커 유전자 또는 리포터 유전자 또는 둘 다를 함유할 수 있다. 다른 양태에서, 선택 가능

한 마커는 DNA의 개별 조각 상에 보유하고, 공동-트랜스펙션 절차에 사용될 수 있다. 선택 가능한 마커 및 리포터 유전자 둘 다는 숙주 세포에서 발현이 가능하도록 하는 적절한 조절 서열이 측부 배치될 수 있다. 유용한 선택 가능한 마커는 예를 들어 항생제-저항성 유전자, 예컨대 neo 등을 포함한다.

[0708] 리포터 유전자는 잠재적으로 트랜스펙션된 세포를 확인하고 조절 서열의 기능성을 평가하기 위해 사용된다. 일반적으로 리포터 유전자는, 수여자 유기체 또는 조직에 존재하지 않거나 그에 의해 발현되지 않고, 그의 발현이 일부 용이하게 검출 가능한 특성, 예를 들어 효소적 활성에 의해 표시되는 폴리펩티드를 인코딩하는 유전자이다. 리포터 유전자의 발현은 DNA가 수여자 세포 내로 도입된 후 적절한 시간에 검정된다. 적합한 리포터 유전자는 루시페라제, 베타-갈락토시다제, 클로람페니콜 아세틸 트랜스퍼라제, 분비된 알칼리성 포스파타제를 인코딩하는 유전자, 또는 녹색 형광 단백질 유전자를 포함할 수 있다(예를 들어 문헌[Ui-Tei *et al.*, 2000 FEBS Letters 479: 79-82]). 적합한 발현 시스템은 널리 공지되어 있고, 공지된 기법을 사용하여 제조하거나 상업적으로 수득할 수 있다. 일반적으로, 리포터 유전자의 최고 수준의 발현을 보이는, 최소 5' 측부 배치 영역을 갖는 작제물은 프로모터로서 확인된다. 이러한 프로모터 영역은 리포터 유전자에 연결되고, 프로모터-유도 전사를 조정하는 능력에 대해 작용제를 평가하는데 사용될 수 있다.

[0709] 일 실시형태에서, 벡터는 제2 CAR을 인코딩하는 핵산을 추가로 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 제2 CAR은 급성 골수 백혈병 세포 상에 발현되는 표적, 예컨대 CD22, CD19, ROR1, CD10, CD33, CD34, CLL-1, CD123, FLT3, CD79b, CD179b 또는 CD79a에 대한 항원 결합 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 벡터는 제1 항원을 표적화하며, 공동자극 신호전달 도메인을 갖지만, 일차 신호전달 도메인을 갖지 않는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 제1 CAR을 인코딩하는 핵산 서열, 및 제2의 상이한 항원을 표적화하며 일차 신호전달 도메인을 갖지만, 공동자극 신호전달 도메인을 갖지 않는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 제2 CAR을 인코딩하는 핵산을 포함한다. 일 실시형태에서, 벡터는 CD20 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 공동자극 도메인을 포함하는 제1 CD20 CAR을 인코딩하는 핵산 및 CD20 이외의 항원(예를 들어 AML 세포 상에서 발현되는 항원, 예를 들어 CD22, CD19, ROR1, CD10, CD33, CD34, CLL-1, CD123, FLT3, CD79b, CD179b 또는 CD79a)을 표적화하며 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 일차 신호전달 도메인을 포함하는 제2 CAR을 인코딩하는 핵산을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 벡터는 CD20 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 일차 신호전달 도메인을 포함하는 제1 CD20 CAR을 인코딩하는 핵산, 및 CD20 이외의 항원(예를 들어 AML 세포 상에서 발현되는 항원, 예를 들어 CD22, CD19, ROR1, CD10, CD33, CLL-1, CD34, CD123, FLT3, CD79b, CD179b 또는 CD79a)을 표적화하며 항원에 대한 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 공동자극 신호전달 도메인을 포함하는 제2 CAR을 인코딩하는 핵산을 포함한다.

[0710] 일 실시형태에서, 벡터는 본원에 기재된 CD20 CAR을 인코딩하는 핵산 및 억제성 CAR을 인코딩하는 핵산을 포함한다. 일 실시형태에서, 억제성 CAR은 암 세포에서는 발견되지 않지만, 정상 세포, 예를 들어 또한 CD20을 발현하는 정상 세포에서 발견되는 항원에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 억제성 CAR은 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 억제성 분자의 세포내 도메인을 포함한다. 예를 들어 억제성 CAR의 세포내 도메인은 PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM(예를 들어 CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 또는 TGF 베타의 세포내 도메인일 수 있다.

[0711] 세포 내로의 유전자의 도입 및 발현 방법은 해당 분야에 알려져 있다. 발현 벡터에 관하여, 벡터는 해당 분야의 임의의 방법에 의해 숙주 세포, 예를 들어 포유동물, 박테리아, 효모 또는 곤충 세포 내로 용이하게 도입될 수 있다. 예를 들어 발현 벡터는 물리적, 화학적, 또는 생물학적 수단에 의해 숙주 세포 내로 전달될 수 있다.

[0712] 폴리뉴클레오티드를 숙주 세포 내로 도입하기 위한 물리적 방법은 인산칼슘 침전, 리포펙션, 입자 충격, 미세주사, 전기천공 등을 포함한다. 벡터 및/또는 외인성 핵산을 포함하는 세포를 생성하는 방법은 해당 분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어 문헌[Sambrook *et al.*, 2012, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, volumes 1-4, Cold Spring Harbor Press, NY]을 참조한다. 숙주 세포 내로 폴리뉴클레오티드의 도입을 위한 바람직한 방법은 인산칼슘 트랜스펙션이다.

[0713] 숙주 세포 내로 관심 폴리뉴클레오티드를 도입하기 위한 생물학적 방법은 DNA 및 RNA 벡터의 사용을 포함한다. 바이러스 벡터, 및 특히 레트로바이러스 벡터는 유전자를 포유동물, 예를 들어 인간 세포 내로 삽입하기 위해 가장 널리 사용되는 방법이 되었다. 다른 바이러스 벡터는 렌티바이러스, 폭스바이러스, 단순 포진 바이러스 I, 아데노바이러스 및 아데노-연관 바이러스 등으로부터 유래될 수 있다. 예를 들어 미국 특허 제5,350,674호 및 제5,585,362호를 참조한다.

[0714] 숙주 세포 내로 폴리뉴클레오티드를 도입하기 위한 화학적 수단은 콜로이드성 분산액 시스템, 예컨대 거대분자 복합체, 나노캡슐, 마이크로구체, 비드, 및 수중유 에멀전, 미셀, 혼합된 미셀, 및 리포솜을 비롯한 지질-기반

시스템을 포함한다. 시험관내 및 생체내에서 전달 비히클로서 사용하기 위한 예시적인 콜로이드성 시스템은 리포솜(예를 들어 인공 막 소포)이다. 핵산의 최신 기술의 표적화된 전달, 예컨대 표적화된 나노입자 또는 다른 적합한 마이크로미터-미만 크기의 전달 시스템을 사용한 폴리뉴클레오티드의 전달을 위한 다른 방법이 이용 가능하다.

[0715] 비-바이러스 전달 시스템이 이용되는 경우에, 예시적인 전달 비히클은 리포솜이다. 지질 제형의 사용은 숙주 세포 내로의 핵산의 도입(시험관내, 생체외 또는 생체내)을 위해 고려된다. 또 다른 양태에서, 핵산은 지질과 회합될 수 있다. 지질과 회합된 핵산은 리포솜의 수성 내부에 캡슐화되거나, 리포솜의 지질 이중층 내에 산재되거나, 리포솜 및 올리고뉴클레오티드 둘 다와 회합된 연결 분자를 통해 리포솜에 부착되거나, 리포솜 내에 포획되거나, 리포솜과 복합체화되거나, 지질 함유 용액 중에 분산되거나, 지질과 혼합되거나, 지질과 조합되거나, 지질 내에 현탁액으로서 함유되거나, 미셀에 함유되거나 또는 이와 복합체화되거나, 또는 다르게는 지질과 회합될 수 있다. 지질, 지질/DNA 또는 지질/발현 벡터 회합 조성물은 용액 중의 임의의 특정한 구조로 제한되지 않는다. 예를 들어 이들은 이중층 구조로, 미셀로서, 또는 "붕괴된" 구조로 존재할 수 있다. 이들은 또한 단순히 용액 중에 산재되고, 가능하게는 크기 또는 형상이 균일하지 않은 응집물을 형성할 수 있다. 지질은 자연 발생 또는 합성 지질일 수 있는 지방 물질이다. 예를 들어 지질은 세포질에서 자연 발생하는 지방 액적, 뿐만 아니라 장쇄 지방족 탄화수소 및 그들의 유도체, 예컨대 지방산, 알콜, 아민, 아미노 알콜, 및 알데히드를 함유하는 화합물의 부류를 포함한다.

[0716] 사용하기 적합한 지질은 상업적 공급원으로부터 취득할 수 있다. 예를 들어 디미리스틸 포스파티딜콜린("DMP C")은 미주리주 세인트 루이스의 시그마(Sigma)로부터 취득할 수 있고; 디세틸 포스페이트("DCP")는 케이 앤드 케이 래보러토리즈(K & K Laboratories)(뉴욕주 플레인뷰)로부터 취득할 수 있고; 콜레스테롤("Chol")은 칼바이오켄-베링(Calbiochem-Behring)으로부터 취득할 수 있고; 디미리스틸 포스파티딜글리세롤("DMPG") 및 다른 지질은 아반티 폴라 리피즈, 인코포레이티드(Avanti Polar Lipids, Inc)(앨라배마주 버밍엄)로부터 취득할 수 있다. 클로로포름 또는 클로로포름/메탄올 내의 지질의 원액은 약 -20℃에서 저장될 수 있다. 클로로포름이 메탄올보다 더 용이하게 증발되기 때문에, 클로로포름이 유일한 용매로서 사용된다. "리포솜"은 둘러싸는 지질 이중층 또는 응집물의 생성에 의해 형성된 다양한 단일 및 다층막 지질 비히클을 포괄하는 일반적 용어이다. 리포솜은 인지질 이중층 막 및 내부 수성 매질을 갖는 소포 구조를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 다층 리포솜은 수성 매질에 의해 분리된 다층 지질 층을 갖는다. 이들은 인지질이 과량의 수용액 중에 현탁될 경우에 자발적으로 형성된다. 지질 성분은 폐쇄된 구조의 형성 전에 자가-재배열을 겪고, 지질 이중층들 사이에 물 및 용해된 용질을 포획한다(문헌[Ghosh et al, 1991 Glycobiology 5: 505-10]) 그러나, 정상 소포 구조와 상이한 구조를 용액 중에 갖는 조성물도 포괄된다. 예를 들어 지질은 미셀 구조를 가정할 수 있거나 또는 단지 지질 분자의 불균일 응집물로서 존재할 수 있다. 또한, 리포펙타민-핵산 복합체가 고려된다.

[0717] 외인성 핵산을 숙주 세포 내로 도입하거나 또는 달리 세포를 본 발명의 억제제에 노출시키기 위해 사용된 방법과 상관없이, 숙주 세포에서 재조합 DNA 서열의 존재를 확인하기 위해 다양한 검정을 수행할 수 있다. 이러한 검정은, 예를 들어 해당 분야의 숙련자에게 널리 공지된 "분자 생물학적" 검정, 예컨대 서던 및 노던 블롯팅, RT-PCR 및 PCR; 예를 들어 면역학적 수단(ELISA 및 웨스턴 블롯)에 의해 또는 본 발명의 범주 내에 포함되는 작용제를 확인하기 위해 본원에 기재된 검정에 의해, 예컨대 특정한 펩티드의 존재 또는 부재를 검출하는 "생화학적" 검정을 포함한다.

[0718] 본 발명은 핵산 분자를 인코딩하는 CAR을 포함하는 벡터를 추가로 제공한다. 일 양태에서, CAR 벡터는 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포 내로 바로 형질도입될 수 있다. 일 양태에서, 벡터는 클로닝 또는 발현 벡터, 예를 들어 하나 이상의 플라스미드(예를 들어 발현 플라스미드, 클로닝 벡터, 미니서클, 미니벡터, 이중 미세 염색체), 레트로바이러스 및 렌티바이러스 벡터 작제물을 포함하나 이들에 제한되지 않는 벡터이다. 일 양태에서, 벡터는 포유동물 T 세포 또는 NK 세포에서 CAR 작제물을 발현할 수 있다. 일 양태에서, 포유동물 T 세포는 인간 T 세포이다.

[0719] 세포의 공급원

[0720] 증량 및 유전적 변형 또는 다른 변형 이전에, 세포, 예를 들어 T 세포 또는 자연 살해(NK) 세포의 공급원을 대상체로부터 취득할 수 있다. 용어 "대상체"는 면역 반응이 도출될 수 있는 살아있는 유기체(예를 들어 포유동물)를 포함하는 것으로 의도된다. 대상체의 예는 인간, 원숭이, 침팬지, 개, 고양이, 마우스, 래트, 및 그의 트랜스제닉 종을 포함한다. T 세포는 말초 혈액 단핵 세포, 골수, 림프절 조직, 제대혈, 흉선 조직, 감염 부위로부터의 조직, 복수, 흉막 삼출, 비장 조직, 및 종양을 비롯한 수많은 공급원으로부터 취득될 수 있다. 본

발명의 특정 양태에서, 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포는 숙련자에게 공지된 임의의 수의 기법, 예컨대 퍼콜(Ficoll)TM 분리를 사용하여 대상체로부터 수집된 혈액 단위로부터 수득될 수 있다. 바람직한 일 양태에서, 개체의 순환 혈액으로부터의 세포는 분리반출술에 의해 수득된다. 분리반출술 생성물은 전형적으로 T 세포, 단핵구, 과립구, B 세포를 포함한 림프구, 다른 유핵 백혈구, 적혈구, 및 혈소판을 함유한다. 일 양태에서, 분리반출술에 의해 수집된 세포를 세척하여, 혈장 분획을 제거하고, 선택적으로 후속 처리 단계를 위해 세포를 적절한 완충제 또는 배지에 두기 위해 세척할 수 있다. 본 발명의 일 양태에서, 세포를 인산염 완충 염수(PBS)로 세척한다. 대안적인 양태에서, 세척 용액은 칼슘이 결여되어 있고, 마그네슘이 결여될 수 있거나 또는 전부는 아니지만 많은 2가 양이온이 결여될 수 있다. 칼슘의 부재 하에 초기 활성화 단계는 확대된 활성화를 야기할 수 있다. 해당 분야의 숙련자가 용이하게 인식할 바와 같이, 세척 단계는 해당 분야의 숙련자에게 공지된 방법에 의해, 예컨대 반-자동화 "관통형" 원심분리기(예를 들어 코브(Cobe) 2991 세포 처리기, 박스터 사이토테이트(Baxter CytoMate), 또는 해모네틱스 셀 세이버 5(Haemonetics Cell Saver 5))를 제조자의 지침에 따라 사용하는 것에 의해 달성할 수 있다. 세척 후에, 세포를 다양한 생체적합성 완충제, 예컨대 Ca-무함유, Mg-무함유 PBS, 플라스마라이트 A(PlasmaLyte A), 또는 완충제 존재 또는 부재 하의 다른 염수 용액 중에 재현탁화시킬 수 있다. 대안적으로, 분리반출술 시료의 바람직하지 않은 성분을 제거하고, 세포를 배양 배지 내에 직접 재현탁화시킬 수 있다.

- [0721] 일 양태에서, T 세포는 적혈구를 용해시키고, 예를 들어 퍼콜(PERCOLL)TM 구배를 통한 원심분리에 의해 또는 역류 원심 분리 용리에 의해 단핵구를 고갈시킴으로써 말초 혈액 림프구로부터 단리된다.
- [0722] 본원에 기재된 방법은 예를 들어 본원에 기재된, 예를 들어 음성 선택 기법을 사용한, 예를 들어 T 조절 세포-고갈 집단, CD25+ 고갈 세포인 면역 이펙터 세포의 특정 하위집단, 예를 들어 T 세포의 선택을 포함할 수 있다. 바람직하게는, T 조절 고갈 세포의 집단은 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 미만의 CD25+ 세포를 함유한다.
- [0723] 일 실시형태에서, T 조절 세포, 예를 들어 CD25+ T 세포는 항-CD25 항체 또는 그의 단편, 또는 CD25-결합 리간드, IL-2를 사용하여 집단으로부터 제거된다. 일 실시형태에서, 항-CD25 항체 또는 그의 단편, 또는 CD25-결합 리간드는 기질, 예를 들어 비드에 컨주게이트되거나, 또는 다르게는 기질, 예를 들어 비드 상에 코팅된다. 일 실시형태에서, 항-CD25 항체 또는 그의 단편은 본원에 기재된 바와 같은 기질에 컨주게이트된다.
- [0724] 일 실시형태에서, T 조절 세포, 예를 들어 CD25+ T 세포는 밀테니(Miltenyi)TM로부터의 CD25 고갈 시약을 사용하여 집단으로부터 제거된다. 일 실시형태에서, 세포 대 CD25 고갈 시약의 비는 1e7개 세포 대 20 μ l, 또는 1e7개 세포 대 15 μ l, 또는 1e7개 세포 대 10 μ l, 또는 1e7개 세포 대 5 μ l, 또는 1e7개 세포 대 2.5 μ l, 또는 1e7개 세포 대 1.25 μ l이다.
- [0725] 일 실시형태에서, 고갈될 면역 이펙터 세포의 집단은 약 6×10^9 개의 CD25+ T 세포를 포함한다. 다른 양태에서, 고갈될 면역 이펙터 세포의 집단은 약 1×10^9 개 내지 1×10^{10} 개의 CD25+ T 세포, 및 그 사이의 임의의 정수 값을 포함한다. 일 실시형태에서, 생성된 T 조절 고갈 세포 집단은 2×10^9 개 이하의 T 조절 세포, 예를 들어 CD25+ 세포(예를 들어 1×10^9 개, 5×10^8 개, 1×10^8 개, 5×10^7 개, 1×10^7 개 이하의 CD25+ 세포)를 갖는다.
- [0726] 일 실시형태에서, T 조절 세포, 예를 들어 CD25+ 세포는 고갈 튜빙 세트, 예컨대, 예를 들어 튜빙 162-01이 구비된 ClinMAC 시스템을 사용하여 집단으로부터 제거된다. 일 실시형태에서, ClinMAC 시스템은 고갈 설정, 예컨대, 예를 들어 DEPLETION2.1에서 진행된다.
- [0727] 본원에 기재된 방법은 1개 초과와 선택 단계, 예를 들어 1개 초과와 고갈 단계를 포함할 수 있다. 음성 선택에 의한 T 세포 집단의 농축은, 예를 들어 음성 선택된 세포에 고유한 표면 마커에 대해 유도된 항체의 조합으로 달성될 수 있다. 하나의 방법은 음성 선택된 세포 상에 존재하는 세포 표면 마커에 대해 유도된 모노클로날 항체의 콕테일을 사용하는 유세포측정법 또는 음성 자기 면역부착을 통한 세포 분류 및/또는 선택이다. 예를 들어 음성 선택에 의해 CD4+ 세포를 농축하기 위해, 모노클로날 항체 콕테일은 CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR, 및 CD8에 대한 항체를 포함할 수 있다.
- [0728] 본원에 기재된 방법은 종양 항원, 예를 들어 CD25를 포함하지 않는 종양 항원, 예를 들어 CD19, CD30, CD38, CD123, CD20, CD14 또는 CD11b를 발현하는 세포를 집단으로부터 제거하여, 그에 의해 CAR, 예를 들어 본원에 기재된 CAR의 발현에 적합한 T 조절 고갈, 예를 들어 CD25+ 고갈 및 종양 항원 고갈 세포의 집단을 제공하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 종양 항원 발현 세포는 T 조절, 예를 들어 CD25+ 세포와 동시에 제거

된다. 예를 들어 항-C25 항체 또는 그의 단편, 및 항-중양 항원 항체 또는 그의 단편은 동일한 기질, 예를 들어 비드에 부착될 수 있고, 이는 세포를 제거하는데 사용될 수 있거나, 또는 항-CD25 항체 또는 그의 단편, 또는 항-중양 항원 항체 또는 그의 단편은 개별 비드에 부착될 수 있고, 그의 혼합물은 세포를 제거하는데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, T 조절 세포, 예를 들어 CD25+ 세포의 제거 및 중양 항원 발현 세포의 제거는 순차적이고, 예를 들어 어느 하나의 순서로 일어날 수 있다.

[0729] 또한, 체크 포인트 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 체크 포인트 억제제를 발현하는 세포, 예를 들어 PD1+ 세포, LAG3+ 세포, 및 TIM3+ 세포 중 하나 이상을 집단으로부터 제거하여, 그에 의해 T 조절 고갈, 예를 들어 CD25+ 고갈 세포 및 체크 포인트 억제제 고갈 세포, 예를 들어 PD1+, LAG3+ 및/또는 TIM3+ 고갈 세포의 집단을 제공하는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 예시적인 체크 포인트 억제제는 B7-H1, B&-1, CD160, P1H, 2B4, PD1, TIM3, CEACAM(예를 들어 CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG3, TIGIT, CTLA-4, BTLA 및 LAIR1을 포함한다. 일 실시형태에서, 체크 포인트 억제제 발현 세포는 T 조절, 예를 들어 CD25+ 세포와 동시에 제거된다. 예를 들어 항-C25 항체 또는 그의 단편, 및 항-체크 포인트 억제제 항체 또는 그의 단편은 동일한 비드에 부착될 수 있고, 이는 세포를 제거하는데 사용될 수 있거나, 또는 항-CD25 항체 또는 그의 단편, 및 항-체크 포인트 억제제 항체 또는 그의 단편은 개별 비드에 부착될 수 있으며, 그의 혼합물은 세포를 제거하는데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, T 조절 세포, 예를 들어 CD25+ 세포의 제거 및 체크 포인트 억제제 발현 세포의 제거는 순차적이고, 예를 들어 어느 하나의 순서로 일어날 수 있다.

[0730] 본원에 기재된 방법은 양성 선택 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어 T 세포는 항-CD3/항-CD28(예를 들어 3x28)-퀀주게이트된 비드, 예컨대 DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 T와의, 목적하는 T 세포의 양성 선택에 충분한 기간 동안의 인큐베이션에 의해 단리된다. 일 양태에서, 상기 기간은 약 30분이다. 추가의 양태에서, 상기 기간은 30분 내지 36시간 이상의 범위 및 그 사이의 모든 정수이다. 추가의 양태에서, 상기 기간은 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6시간이다. 또 다른 바람직한 양태에서, 상기 기간은 10 내지 24시간이다. 일 양태에서, 인큐베이션 기간은 24시간이다. 다른 세포 유형에 비하여 T 세포가 거의 없는 임의의 상황에서, 예컨대 종양 조직으로부터 또는 면역억제 개체로부터 종양 침윤 림프구(TIL)를 단리하는데 있어서, T 세포를 단리하기 위해 보다 긴 인큐베이션 시간이 사용될 수 있다. 또한, 보다 긴 인큐베이션 시간의 사용은 CD8+ T 세포의 포획 효율을 증가시킬 수 있다. 따라서, 단순히 시간을 단축하거나 연장함으로써 T 세포가 CD3/CD28 비드에 결합하도록 하고/거나, 비드 내 T 세포의 비를 증가시키거나 감소시킴으로써(본원에 추가로 기재되는 바와 같음), T 세포의 하위집단을 우선적으로 배양 개시 시에 또는 과정 동안의 다른 시점에 그에 대하여 또는 그에 반하여 선택할 수 있다. 추가로, 비드 또는 다른 표면 상의 항-CD3 및/또는 항-CD28 항체의 비를 증가시키거나 감소시킴으로써, T 세포의 하위집단을 우선적으로 배양 개시 시에 또는 다른 목적하는 시점에 그에 대하여 또는 그에 반하여 선택할 수 있다.

[0731] 일 실시형태에서, IFN- γ , TNF α , IL-17A, IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF, IL-10, IL-13, 그랜자임 B 및 퍼포린(perforin), 또는 다른 적절한 분자, 예를 들어 다른 사이토카인 중 하나 이상을 발현하는 T 세포 집단이 선택될 수 있다. 세포 발현에 대해 스크리닝하는 방법은 예를 들어 PCT 공개 WO 2013/126712호에 기재된 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0732] 양성 또는 음성 선택에 의한 세포의 목적하는 집단의 단리를 위해, 세포의 농도 및 표면(예를 들어 입자, 예컨대 비드)은 달라질 수 있다. 특정 양태에서, 세포 및 비드의 최대 접촉을 보장하기 위해 비드 및 세포가 함께 혼합되는 부피를 유의미하게 감소시키는(예를 들어 세포의 농도를 증가시키는) 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어 일 양태에서, 100억개 세포/ml, 90억개 세포/ml, 80억개 세포/ml, 70억개 세포/ml, 60억개 세포/ml 또는 50억개 세포/ml의 농도가 사용된다. 일 양태에서, 10억개 세포/ml의 농도가 사용된다. 일 양태에서, 7500만, 8000만, 8500만, 9000만, 9500만, 또는 1억개 세포/ml의 세포 농도가 사용된다. 추가의 양태에서, 1억 2500만 또는 1억 5000만개 세포/ml의 농도가 사용될 수 있다.

[0733] 높은 농도의 사용은 증가된 세포 수율, 세포 활성화, 및 세포 증량을 초래할 수 있다. 또한, 높은 세포 농도의 사용은 관심 표적 항원을 약하게 발현할 수 있는 세포, 예컨대 CD28-음성 T 세포의, 또는 많은 종양 세포가 존재하는 시료(예를 들어 백혈병 혈액, 종양 조직 등)로부터의 보다 효율적인 포획을 가능하게 한다. 이러한 세포의 집단은 치료 가치를 가질 수 있고, 수득하는 것이 바람직할 것이다. 예를 들어 높은 농도의 세포를 사용하는 것은, 정상적으로는 보다 약한 CD28 발현을 갖는 CD8+ T 세포의 보다 효율적인 선택을 가능하게 한다.

[0734] 관련 양태에서, 보다 낮은 농도의 세포를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. T 세포 및 표면(예를 들어 입자, 예컨대 비드)의 혼합물을 유의미하게 희석시킴으로써, 입자와 세포 사이에 상호작용이 최소화된다. 이것은 입자에 결합되는 다량의 목적하는 항원을 발현하는 세포를 선택한다. 예를 들어 CD4+ T 세포는 보다 높은 수준의 CD28

을 발현하고, 희석 농도에서 CD8⁺ T 세포보다 더 효율적으로 포획된다. 일 양태에서, 사용된 세포의 농도는 5×10^6 개/ml이다. 다른 양태에서, 사용된 농도는 약 1×10^5 개/ml 내지 1×10^6 개/ml, 및 그 사이의 임의의 정수 값일 수 있다.

[0735] 다른 양태에서, 세포를 2 내지 10℃ 또는 실온에서 다양한 속도로 다양한 기간 동안 회전기 상에서 인큐베이션시킬 수 있다.

[0736] 자극을 위한 T 세포를 또한 세척 단계 이후에 동결시킬 수 있다. 이론에 얽매는 것을 원하지는 않지만, 동결 및 후속 해동 단계는 세포 집단에서 과립구 및 어느 정도의 단핵구를 제거함으로써 보다 균일한 생성물을 제공한다. 혈장 및 혈소판을 제거하는 세척 단계 후에, 세포를 동결 용액 중에 현탁화시킬 수 있다. 많은 동결 용액 및 파라미터가 해당 분야에 공지되어 있고 이러한 맥락에서 유용할 것이지만, 한 방법은 20% DMSO 및 8% 인간 혈청 알부민을 함유하는 PBS, 또는 10% 텍스트란 40 및 5% 텍스트로스, 20% 인간 혈청 알부민 및 7.5% DMSO, 또는 31.25% 플라스마라이트-A, 31.25% 텍스트로스 5%, 0.45% NaCl, 10% 텍스트란 40 및 5% 텍스트로스, 20% 인간 혈청 알부민, 및 7.5% DMSO, 또는 예를 들어 헤스판(Hespan) 및 플라스마라이트 A를 함유하는 다른 적합한 세포 동결 매질을 함유하는 배양 배지를 사용하는 것을 수반하고, 이어서, 세포를 1분당 1℃의 속도로 -80℃로 동결시키고, 액체 질소 저장 탱크의 증기 상에 저장한다. 다른 제어된 동결 방법 뿐만 아니라 -20℃에서의 또는 액체 질소에서의 비제어된 즉각적인 동결이 사용될 수 있다.

[0737] 특정 양태에서, 동결보존된 세포를 본원에 기재된 바와 같이 해동하고, 세척하고, 1시간 동안 실온에서 휴지되도록 한 후, 본 발명의 방법을 사용하여 활성화시킨다.

[0738] 또한, 본 발명과 관련하여 본원에 기재된 바와 같은 증량된 세포가 필요할 수 있을 때 이전의 기간에 대상체로부터 혈액 시료 또는 분리반출술 생성물을 수집하는 것이 고려된다. 이와 같이, 증량시킬 세포의 공급원을 필요한 임의의 시점에 수집할 수 있고, 목적하는 세포, 예컨대 T 세포를 분리하고, 면역 이펙터 세포 요법으로부터 이익을 얻을 임의의 수의 질환 또는 병증, 예컨대 본원에 기재된 것에 대한 면역 이펙터 세포 요법에서 나중에 사용하기 위해 동결시킬 수 있다. 일 양태에서, 혈액 시료 또는 분리반출술을 일반적으로 건강한 대상체로부터 채취한다. 특정 양태에서, 혈액 시료 또는 분리반출술을 질환이 발생할 위험이 있지만 아직 질환이 발생하지 않은 일반적으로 건강한 대상체로부터 채취하고, 관심 세포를 분리하고, 나중의 사용을 위해 동결시킨다. 특정 양태에서, T 세포를 증량시키고, 동결시키고, 나중에 사용될 수 있다. 특정 양태에서, 시료는 본원에 기재된 바와 같은 특정 질환의 진단 직후에, 그러나 임의의 치료 이전에 환자로부터 수집된다. 추가의 양태에서, 세포는 나탈리주맵(natalizumab), 에팔리주맵(efalizumab), 항바이러스제, 화학요법, 방사선, 면역억제제, 예컨대 사이클로스포린, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 미코페놀레이트, 및 FK506, 항체, 또는 다른 면역억제제, 예컨대 CAMPATH(CAMPATH), 항-CD3 항체, 시톡산, 플루다라빈, 사이클로스포린, FK506, 라파마이신, 미코페놀산, 스테로이드, FR901228과 같은 작용제, 및 방사선조사를 사용하는 치료를 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 수의 관련 치료 양식 이전에 대상체로부터의 혈액 시료 또는 분리반출술로부터 분리된다.

[0739] 본 발명의 추가의 양태에서, T 세포는 기능적 T 세포를 사용한 대상체의 치료 직후에 환자로부터 취득된다. 이와 관련하여, 특정 암 치료, 특히 면역계를 손상시키는 약물을 사용한 치료 후, 환자가 치료로부터 정상적으로 회복되는 기간 동안의 치료 직후에, 취득된 T 세포의 품질은 생체외에서 증량되는 그의 능력이 최적이거나 개선될 수 있는 것으로 관찰되었다. 마찬가지로, 본원에 기재된 방법을 사용한 생체의 조작 후에, 이들 세포는 증진된 생체 및 생체내 증량을 위한 바람직한 상태로 존재할 수 있다. 따라서, 이러한 회복기 동안 T 세포, 수지상 세포, 또는 조혈 계통의 다른 세포를 포함하는 혈액 세포를 수집하는 것이 본 발명의 맥락 내에서 고려된다. 추가로, 특정 양태에서, 특히 요법 후의 규정된 시간 윈도우 동안 특정 세포 유형의 재증식, 재순환, 재생, 및/또는 증량이 유리한 조건을 대상체에서 생성하기 위해 동원(예를 들어 GM-CSF를 사용한 동원) 및 조건화 요법이 사용될 수 있다. 예시적인 세포 유형은 T 세포, B 세포, 수지상 세포, 및 면역계의 다른 세포를 포함한다.

[0740] 일 실시형태에서, CAR 분자, 예를 들어 본원에 기재된 CAR 분자를 발현하는 면역 이펙터 세포는 낮은, 면역 증진 용량의 mTOR 억제제를 제공받은 대상체로부터 취득된다. 일 실시형태에서, CAR을 발현하도록 조작될 면역 이펙터 세포의 집단, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포는 대상체 내의 또는 대상체로부터 수거된 PD1 음성 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포의 수준, 또는 PD1 음성 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포/NK 세포/PD1 양성 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포의 비가 적어도 일시적으로 증가되도록 낮은, 면역 증진 용량의 mTOR 억제제의 충분한 투여 후에 또는 충분한 시간 후에 수거된다.

[0741] 일부 실시형태에서, CAR을 발현하도록 조작되었거나 또는 조작될 면역 이펙터 세포의 집단, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포는 PD1 음성 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포의 수를 증가시키거나 또는 PD1 음성 면역 이펙터

세포, 예를 들어 T 세포/NK 세포/PD1 양성 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포의 비를 증가시키는 mTOR 억제제의 양과의 접촉에 의해 생체외에서 처리될 수 있다.

[0742] 일 실시형태에서, T 세포 집단은 디아글리세롤 키나제(DGK)-결핍이다. DGK-결핍 세포는 DGK RNA 또는 단백질을 발현하지 않거나 또는 감소되거나 억제된 DGK 활성을 갖는 세포를 포함한다. DGK-결핍 세포는 유전적 접근법에 의해, 예를 들어 RNA-간섭제, 예를 들어 siRNA, shRNA, miRNA를 투여하여 DGK 발현을 감소시키거나 방지함으로써 생성될 수 있다. 대안적으로, DGK-결핍 세포는 본원에 기재된 DGK 억제제로의 처리에 의해 생성될 수 있다.

[0743] 일 실시형태에서, T 세포 집단은 이카로스(Ikaros)-결핍이다. 이카로스-결핍 세포는 이카로스 RNA 또는 단백질을 발현하지 않거나 또는 감소되거나 억제된 이카로스 활성을 갖는 세포를 포함하고, 이카로스-결핍 세포는 유전적 접근법에 의해, 예를 들어 RNA-간섭제, 예를 들어 siRNA, shRNA, miRNA를 투여하여 이카로스 발현을 감소시키거나 방지함으로써 생성될 수 있다. 대안적으로, 이카로스-결핍 세포는 이카로스 억제제, 예를 들어 레날리도미드(lenalidomide)로의 처리에 의해 생성될 수 있다.

[0744] 실시형태들에서, T 세포 집단은 DGK-결핍 및 이카로스-결핍이고, 예를 들어 DGK 및 이카로스를 발현하지 않거나 또는 감소되거나 억제된 DGK 및 이카로스 활성을 갖는다. 이러한 DGK 및 이카로스-결핍 세포는 본원에 기재된 임의의 방법에 의해 생성될 수 있다.

[0745] 일 실시형태에서, NK 세포는 대상체로부터 수득된다. 또 다른 실시형태에서, NK 세포는 NK 세포주, 예를 들어 NK-92 세포주(콘퀘스트(Conkwest))이다.

[0746] 동종이계 CART

[0747] 본원에 기재된 실시형태에서, 면역 이펙터 세포는 동종이계 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포일 수 있다. 예를 들어 세포는 동종이계 T 세포, 예를 들어 기능적 T 세포 수용체(TCR) 및/또는 인간 백혈구 항원(HLA), 예를 들어 HLA 부류 I 및/또는 HLA 부류 II의 발현이 결여된 동종이계 T 세포일 수 있다.

[0748] 기능적 TCR이 결여된 T 세포는 예를 들어 그의 표면 상에 임의의 기능적 TCR을 발현하지 않도록 조작되거나, 기능적 TCR을 포함하는 하나 이상의 서브유닛을 발현하지 않도록 조작되거나, 또는 그의 표면 상에 매우 적은 기능적 TCR을 생성하도록 조작될 수 있다. 대안적으로, T 세포는 예를 들어 TCR의 서브유닛 중 하나 이상의 돌연변이된 또는 말단절단된 형태의 발현에 의해 실질적으로 손상된 TCR을 발현할 수 있다. 용어 "실질적으로 손상된 TCR"은 이러한 TCR이 숙주에서 유해한 면역 반응을 유도하지 않을 것임을 의미한다. 이러한 세포는 본원에 기재된 하나 이상의 유전자 편집 시스템의 사용을 통해 생성될 수 있다. 실시형태들에서, 유전자 편집 시스템은 TCR의 성분을 인코딩하는 서열, 예를 들어, TCR 알파 불변 체 유전자(TRAC) 또는 그의 조절 요소의 서열을 표적화한다. 실시형태들에서, 유전자 편집 시스템은 TCR의 성분을 인코딩하는 서열, 예를 들어, TCR 베타 불변 체 유전자(TRBC) 또는 그의 조절 요소의 서열을 표적화한다.

[0749] 본원에 기재된 T 세포는 예를 들어 그의 표면 상에 기능적 HLA를 발현하지 않도록 조작될 수 있다. 예를 들어 본원에 기재된 T 세포는 세포 표면 발현 HLA, 예를 들어 HLA 부류 I 및/또는 HLA 부류 II가 하향조절되도록 조작될 수 있다. 이러한 세포는 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 유전자 편집 시스템의 사용을 통해 생성될 수 있다. 실시형태들에서, 유전자 편집 시스템은 하나 이상의 HLA 분자의 성분을 인코딩하는 서열을 표적화한다. 실시형태들에서, 유전자 편집 시스템은 하나 이상의 HLA 분자의 발현에 영향을 미치는 인자를 인코딩하는 서열을 표적화한다. 실시형태들에서, 유전자 편집 시스템은 MHC 부류 I 발현의 조절제, 예를 들어 베타-2 마이크로글로불린(B2M)을 인코딩하는 서열을 표적화한다. 실시형태들에서, 유전자 편집 시스템은 MHC 부류 II 분자 발현의 조절제, 예를 들어 CIITA를 인코딩하는 서열을 표적화한다. 실시형태들에서, MHC 부류 I 발현의 조절제(예를 들어 B2M) 및 MHC 부류 II 분자 발현의 조절제(예를 들어 CIITA) 둘 모두를 표적화하는 유전자 편집 시스템은 적어도 MHC 부류 I 분자 및 적어도 하나의 MHC 부류 II 분자 발현이 하향조절되도록 세포 내로 도입된다.

[0750] 일부 실시형태에서, T 세포는 기능적 TCR 및 기능적 HLA, 예를 들어 HLA 부류 I 및/또는 HLA 부류 II가 결여될 수 있다.

[0751] 기능적 TCR 및/또는 HLA의 발현이 결여된 변형된 T 세포는 TCR 또는 HLA의 하나 이상의 서브유닛의 녹아웃 또는 녹다운을 포함한 임의의 적합한 수단에 의해 수득될 수 있다. 예를 들어 T 세포는 siRNA, shRNA, 클러스터링된 규칙적 간격의 짧은 회문식 반복부(CRISPR) 전사-활성화제 유사 이펙터 뉴클레아제(TALEN), 또는 아연 핑거 엔도뉴클레아제(ZFN)를 사용한 TCR 및/또는 HLA의 녹다운을 포함할 수 있다.

- [0752] 일부 실시형태에서, 동종이계 세포는 예를 들어 본원에 기재된 임의의 방법에 의해 억제성 분자를 발현하지 않거나 낮은 수준으로 발현하는 세포일 수 있다. 예를 들어 세포는 예를 들어 면역 이펙터 반응을 일으키는 CAR-발현 세포의 능력을 감소시킬 수 있는 억제성 분자를 발현하지 않거나 낮은 수준으로 발현하는 세포일 수 있다. 억제성 분자의 예는 PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM(예를 들어 CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및 TGF 베타를 포함한다. 예를 들어 DNA, RNA 또는 단백질 수준에서의 억제에 의한 억제성 분자의 억제는 CAR-발현 세포 성능을 최적화할 수 있다. 실시형태들에서, 억제성 핵산, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 예를 들어 억제성 핵산, 예를 들어 dsRNA, 예를 들어 siRNA 또는 shRNA, 클러스터링된 규칙적 간격의 짧은 회문식 반복부(CRISPR), 전사-활성화제 유사 이펙터 뉴클레아제(TALEN), 또는 아연 핑거 엔도뉴클레아제(ZFN)가 사용될 수 있다.
- [0753] **예를 들어 TCR 또는 HLA를 억제하는 siRNA 및 shRNA**
- [0754] 일부 실시형태에서, TCR 발현 및/또는 HLA 발현은 T 세포에서 TCR 및/또는 HLA를 인코딩하는 핵산을 표적화하는 siRNA 또는 shRNA를 사용하여 억제될 수 있다.
- [0755] T 세포에서 siRNA 및 shRNA의 발현은 임의의 통상적인 발현 시스템, 예를 들어 렌티바이러스 발현 시스템을 사용하여 달성될 수 있다.
- [0756] TCR의 성분의 발현을 하향조절하는 예시적인 shRNA는 예를 들어 미국 공개 제2012/0321667호에 기재되어 있다. HLA 부류 I 및/또는 HLA 부류 II 유전자의 발현을 하향조절하는 예시적인 siRNA 및 shRNA는 예를 들어 미국 공개 US 2007/0036773호에 기재되어 있다.
- [0757] **예를 들어, TCR 또는 HLA를 억제하는 CRISPR**
- [0758] 본원에 사용된 "CRISPR" 또는 "TCR 및/또는 HLA에 대한 CRISPR" 또는 "TCR 및/또는 HLA를 억제하는 CRISPR"은 클러스터링된 규칙적 간격의 짧은 회문식 반복부의 세트, 또는 이러한 반복부의 세트를 포함하는 시스템을 지칭한다. 본원에 사용된 "Cas"는 CRISPR-회합 단백질을 지칭한다. "CRISPR/Cas" 시스템은 TCR 및/또는 HLA 유전자를 침묵화 또는 돌연변이시키기 위해 사용될 수 있는, CRISPR 및 Cas로부터 유래된 시스템을 지칭한다.
- [0759] 자연-발생 CRISPR/Cas 시스템은 시퀀싱된 유백테리아 게놈의 대략 40% 및 시퀀싱된 고세균의 90%에서 발견된다. 문헌[Grissa et al (2007) BMC Bioinformatics 8: 172]. 이러한 시스템은 외래 유전 요소, 예컨대 플라스미드 및 파지에 저항성을 부여하는 원핵 면역계의 유형이고, 후천성 면역 형태를 제공한다. 문헌[Barrangou et al (2007) Science 315: 1709-1712]; 문헌[Marragini et al (2008) Science 322: 1843-1845].
- [0760] CRISPR/Cas 시스템은 진핵생물, 예컨대 마우스 또는 영장류에서의 유전자 편집(특정 유전자를 침묵, 증진 또는 변화시키는 것)에 사용하기 위해 변형된 바 있다. 문헌[Wiedenheft et al (2012) Nature 482: 331-8]. 이는 특히적으로 설계된 CRISPR 및 하나 이상의 적절한 Cas를 함유하는 플라스미드를 진핵 세포 내로 도입함으로써 달성된다.
- [0761] 때때로 CRISPR 유전자좌로 불리는 CRISPR 서열은 교대 반복부 및 스페이서를 포함한다. 자연-발생 CRISPR에서, 스페이서는 통상적으로 박테리아에 외래인 서열, 예컨대 플라스미드 또는 파지 서열을 포함하고; TCR 및/또는 HLA CRISPR/Cas 시스템에서 스페이서는 TCR 또는 HLA 유전자 서열로부터 유래된다.
- [0762] CRISPR 유전자좌로부터의 RNA는 구성적으로 발현되고, Cas 단백질에 의해 작은 RNA로 프로세싱된다. 이들은 반복부 서열이 플랭킹된 스페이서를 포함한다. RNA는 RNA 또는 DNA 수준에서 외인성 유전 요소를 침묵시키기 위해 다른 Cas 단백질을 안내한다. 문헌[Horvath et al (2010) Science 327: 167-170]; 문헌[Makarova et al (2006) Biology Direct 1: 7]. 이에 따라, 스페이서는 siRNA와 유사하게 RNA 분자에 대한 주형으로서 역할을 한다. 문헌[Pennisi (2013) Science 341: 833-836].
- [0763] 이들은 많은 상이한 유형의 박테리아에서 자연 발생하기 때문에, CRISPR의 정확한 배열 및 Cas 유전자의 구조, 기능, 및 수, 및 그의 생성물은 종마다 다소 상이하다. 문헌[Haft et al (2005) PLoS Comput Biol 1: e60]; 문헌[Kunin et al (2007) Genome Biol 8: R61]; 문헌[Mojica et al (2005) J Mol Evol 60: 174-182]; 문헌[Bolotin et al (2005) Microbiol 151: 2551-2561]; 문헌[Pourcel et al (2005) Microbiol 151: 653-663]; 및 문헌[Stern et al (2010) Trends Genet 28: 335-340]. 예를 들어 Cse(Cas 하위유형, 에스케리키아 콜라이) 단백질(예를 들어 CasA)은 CRISPR RNA 전사물을 기능적 복합체인 캐스케이드가 보유하는 스페이서-반복부 단위로 프로세싱하는 캐스케이드를 형성한다. 문헌[Brouns et al (2008) Science 321: 960-964]. 다른 원핵생물에서, Cas6은 CRISPR 전사물을 프로세싱한다. 에스케리키아 콜라이에서의 CRISPR-기반 파지 불활성화는 캐스케이드 및

Cas3을 필요로 하지만, Cas1 또는 Cas2는 필요로 하지 않는다. 피로코쿠스 푸리오수스(Pyrococcus furiosus) 및 다른 원핵생물에서 Cmr(Cas RAMP 모듈) 단백질은 상보성 표적 RNA를 인식하고 절단하는 작은 CRISPR RNA와 기능적 복합체를 형성한다. 보다 단순한 CRISPR 시스템은 이중 나선의 각각의 나선에 대해 1개씩, 2개의 활성 절단 부위를 갖는 뉴클레아제인 단백질 Cas9에 의존한다. Cas9 및 변형된 CRISPR 유전자와 RNA의 조합이 유전자 편집을 위해 시스템에서 사용될 수 있다. 문헌[Pennisi (2013) Science 341: 833-836].

[0764] 이에 따라, CRISPR/Cas 시스템은 TCR 및/또는 HLA 유전자의 편집(하나 이상의 염기쌍의 부가 또는 결실), 또는 표적 유전자 또는 염색체 서열, 예컨대 TCR 및/또는 HLA의 발현을 감소시키는 사전성숙 중단의 도입을 위해 사용될 수 있다. CRISPR/Cas 시스템은 대안적으로 RNA 간섭처럼 사용되고, TCR 및/또는 HLA 유전자를 가역적인 방식으로 턴 오프할 수 있다. 포유동물 세포에서, 예를 들어 RNA는 Cas 단백질, 예를 들어, 뉴클레아제 활성이 결여된 Cas 단백질(예를 들어 dCas9)를 TCR 및/또는 HLA 프로모터로 안내하여, RNA 중합효소를 입체적으로 차단할 수 있다.

[0765] 해당 분야에 공지된, 예를 들어 미국 공개 제20140068797호에 기재된 기술을 사용하여, 예를 들어 TCR 및/또는 HLA를 억제하는 인공 CRISPR/Cas 시스템이 생성될 수 있다. 본원에 기재된 본 발명에 유용할 수 있는 CRISPR 시스템은 예를 들어 본원에 그들 전문이 참조로 포함되는 PCT 출원 공개 W02017/093969호에 기재된 것들을 포함한다.

[0766] **예를 들어, TCR 및/또는 HLA를 억제하는 TALEN**

[0767] "TALEN" 또는 "HLA 및/또는 TCR에 대한 TALEN" 또는 "HLA 및/또는 TCR을 억제하는 TALEN"은 HLA 및/또는 TCR 유전자를 편집하기 위해 사용될 수 있는 인공 뉴클레아제인 전사 활성화제-유사 이펙터 뉴클레아제를 지칭한다.

[0768] TALEN은 TAL 이펙터 DNA 결합 도메인을 DNA 절단 도메인에 융합시킴으로써 인공적으로 생성된다. 전사 활성화제-유사 효과(TALE)는 HLA 또는 TCR 유전자의 부분을 포함하는 임의의 목적하는 DNA 서열에 결합하도록 조작될 수 있다. 조작된 TALE를 DNA 절단 도메인과 조합함으로써, HLA 또는 TCR 서열을 포함하는 임의의 목적하는 DNA 서열에 특이적인 제한 효소가 생성될 수 있다. 이어서, 이들은 세포 내로 도입될 수 있고, 여기서 이들은 게놈 편집을 위해 사용될 수 있다. 문헌[Boch (2011) Nature Biotech 29: 135-6]; 및 문헌[Boch et al. (2009) Science 326: 1509-12]; 문헌[Moscou et al (2009) Science 326: 3501].

[0769] TALE는 크산토모나스(Xanthomonas) 박테리아에 의해 분비되는 단백질이다. DNA 결합 도메인은 제12 및 제13 아미노산을 제외하고, 반복된, 고도로 보존된 33-34개 아미노산 서열을 함유한다. 이들 2개의 위치는 매우 가변적이고, 이것은 특정 뉴클레오티드 인식과의 강한 상관관계를 보여준다. 따라서, 이들은 목적하는 DNA 서열에 결합하도록 조작될 수 있다.

[0770] TALEN을 생성하기 위해, TALE 단백질은 야생형 또는 돌연변이된 FokI 엔도뉴클레아제인 뉴클레아제(N)에 융합된다. TALEN에서의 사용을 위해 FokI에 대한 몇몇의 돌연변이가 이루어진 바 있고; 이들은 예를 들어 절단 특이성 또는 활성을 개선시킨다. 문헌[Cermak et al (2011) Nucl Acids Res 39: e82]; 문헌[Miller et al (2011) Nature Biotech 29: 143-8]; 문헌[Hockemeyer et al (2011) Nature Biotech 29: 731-734]; 문헌[Wood et al (2011) Science 333: 307]; 문헌[Doyon et al (2010) Nature Methods 8: 74-79]; 문헌[Szczepek et al (2007) Nature Biotech 25: 786-793]; 및 문헌[Guo et al (2010) J Mol Biol 200: 96].

[0771] FokI 도메인은 이량체로서 기능하고, 적절한 배향 및 간격으로 표적 게놈 내의 부위에 대해 특유한 DNA 결합 도메인을 갖는 2개의 작제물을 필요로 한다. TALE DNA 결합 도메인과 FokI 절단 도메인 사이의 아미노산 잔기의 수 및 2개의 개별 TALEN 결합 부위 사이의 염기의 수 둘 다는 높은 활성 수준의 달성을 위해 중요한 파라미터인 것으로 보인다. 문헌[Miller et al (2011) Nature Biotech 29: 143-8].

[0772] HLA 또는 TCR TALEN은 이중-가닥 파단(DSB)을 생성하기 위해 세포 내에서 사용될 수 있다. 돌연변이는 복구 메커니즘이 비-상동 말단 연결을 통해 파단을 부적절하게 복구하는 경우에 파단 부위에 도입될 수 있다. 예를 들어 부적절한 복구는 프레임 이동 돌연변이를 도입할 수 있다. 대안적으로, 외래 DNA가 TALEN과 함께 세포 내로 도입될 수 있고; 외래 DNA의 서열 및 염색체 서열에 따라, 이러한 과정은 HLA 또는 TCR 유전자 내의 결합을 교정하거나 또는 이러한 결합을 wt HLA 또는 TCR 유전자 내에 도입하여, 이에 따라 HLA 또는 TCR의 발현을 감소시키기 위해 사용될 수 있다.

[0773] HLA 또는 TCR 내의 서열에 특이적인 TALEN은 모듈 성분을 사용하는 다양한 방식을 비롯하여 해당 분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 작제될 수 있다. 문헌[Zhang et al (2011) Nature Biotech 29: 149-53]; 문헌[Geibler

et al (2011) PLoS ONE 6: e19509].

- [0774] **예를 들어, HLA 및/또는 TCR을 억제하는 아연 핑거 뉴클레아제**
- [0775] "ZFN" 또는 "아연 핑거 뉴클레아제" 또는 "HLA 및/또는 TCR에 대한 ZFN" 또는 "HLA 및/또는 TCR을 억제하는 ZFN"은 HLA 및/또는 TCR 유전자를 편집하기 위해 사용될 수 있는 인공 뉴클레아제인 아연 핑거 뉴클레아제를 지칭한다.
- [0776] TALEN처럼, ZFN은 DNA-결합 도메인에 융합된 FokI 뉴클레아제 도메인 (또는 그의 유도체)을 포함한다. ZFN의 경우에, DNA-결합 도메인은 하나 이상의 아연 핑거를 포함한다. 문헌[Carroll et al (2011) Genetics Society of America 188: 773-782]; 및 문헌[Kim et al (1996) Proc Natl Acad Sci USA 93: 1156-1160].
- [0777] 아연 핑거는 하나 이상의 아연 이온에 의해 안정화된 작은 단백질 구조 모티프이다. 아연 핑거는 예를 들어 Cys2His2를 포함할 수 있고, 대략 3-bp 서열을 인식할 수 있다. 공지된 특이성의 다양한 아연 핑거를 조합하여 약 6, 9, 12, 15 또는 18-bp 서열을 인식하는 다중-핑거 폴리펩티드를 생성할 수 있다. 파지 디스플레이, 효모 1-하이브리드 시스템, 박테리아 1-하이브리드 및 2-하이브리드 시스템, 및 포유동물 세포를 비롯하여, 특정 서열을 인식하는 아연 핑거 (및 그의 조합)를 생성하기 위한 다양한 선택 및 모듈 어셈블리 기법이 이용 가능하다.
- [0778] TALEN처럼, ZFN은 DNA를 절단하기 위해 이량체화되어야 한다. 따라서, 한 쌍의 ZFN이 비-회문식 DNA 부위를 표적화하기 위해 필요하다. 2개의 개별 ZFN은 DNA의 대향하는 가닥에 결합해야 하고, 그의 뉴클레아제는 적절하게 이격된다. 문헌[Bitinaite et al (1998) Proc Natl Acad Sci USA 95: 10570-5].
- [0779] 또한, TALEN처럼, ZFN은 DNA에 이중-가닥 파단을 생성할 수 있고, 이것은 부적절하게 복구되는 경우에 프레임-시프트 돌연변이를 생성할 수 있고, 이는 세포 내 HLA 및/또는 TCR의 발현 및 양의 감소로 이어질 수 있다. ZFN은 또한 HLA 또는 TCR 유전자를 돌연변이시키기 위해 상동성 재조합과 함께 사용될 수 있다.
- [0780] HLA 및/또는 TCR 내의 서열에 특이적인 ZFN은 해당 분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 작제될 수 있다. 문헌[Cathomen et al. (2008) *Mol. Ther.* 16: 1200-7]; 및 문헌[Guo et al. (2010) *J. Mol. Biol.* 400: 96].
- [0781] **면역 이펙터 세포(예를 들어 T 세포)의 활성화 및 증량**
- [0782] 면역 이펙터 세포, 예컨대 T 세포는 일반적으로 예를 들어 미국 특허 제6,352,694호; 제6,534,055호; 제6,905,680호; 제6,692,964호; 제5,858,358호; 제6,887,466호; 제6,905,681호; 제7,144,575호; 제7,067,318호; 제7,172,869호; 제7,232,566호; 제7,175,843호; 제5,883,223호; 제6,905,874호; 제6,797,514호; 제6,867,041호; 및 미국 특허 출원 공개 제20060121005호에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 활성화 및 증량될 수 있다.
- [0783] 일반적으로, 면역 이펙터 세포의 본 발명의 집단은 CD3/TCR 복합체 연관 신호를 자극하는 작용제 및 T 세포의 표면 상의 공동자극 분자를 자극하는 리간드가 부착된 표면과의 접촉에 의해 증량될 수 있다. 특히, T 세포 집단은 본원에 기재된 바와 같이, 예컨대 표면에 고정된 항-CD3 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 또는 항-CD2 항체와의 접촉에 의해, 또는 칼슘 이오노포어와 함께 단백질 키나제 C 활성화제(예를 들어 브리오스타틴(bryostatins))와의 접촉에 의해 자극될 수 있다. T 세포의 표면 상의 보조 분자의 공동-자극을 위해, 보조 분자에 결합하는 리간드가 사용된다. 예를 들어 T 세포의 집단은 T 세포의 증식을 자극하기에 적절한 조건 하에 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체와 접촉될 수 있다. CD4+ T 세포 또는 CD8+ T 세포의 증식을 자극하기 위해, 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체. 항-CD28 항체의 예는 9.3, B-T3, XR-CD28(디아클론(Diaclone), 프랑스 브장송)을 포함하고, 해당 분야에 통상적으로 공지된 다른 방법과 같이 사용될 수 있다(문헌[Berg et al., Transplant Proc. 30(8):3975-3977, 1998]; 문헌[Haanen et al., J. Exp. Med. 190(9):1319-1328, 1999]; 문헌[Garland et al., J. Immunol Meth. 227(1-2):53-63, 1999]).
- [0784] 특정 양태에서, T 세포에 대한 일차 자극 신호 및 공동자극 신호는 상이한 프로토콜에 의해 제공될 수 있다. 예를 들어 각각의 신호를 제공하는 작용제는 용액 중에 존재하거나 표면에 커플링될 수 있다. 표면에 커플링되는 경우에, 작용제는 동일한 표면(즉, "시스" 형성에서) 또는 개별 표면(즉, "트랜스" 형성에서)에 커플링될 수 있다. 대안적으로, 한 작용제는 표면에 커플링되고 다른 작용제는 용액 중에 존재할 수 있다. 일 양태에서, 공동자극 신호를 제공하는 작용제는 세포 표면에 결합되고, 일차 활성화 신호를 제공하는 작용제는 용액 중에 존재하거나 표면에 커플링된다. 특정 양태에서, 둘 다의 작용제는 용액 중에 존재할 수 있다. 일 양태에서, 작용제는 가용성 형태로 존재하고, 이어서, 표면, 예컨대 Fc 수용체 또는 항체 또는 작용제에 결합할 다른 결합제를

발현하는 세포에 가교될 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명에서 T 세포를 활성화 및 증량하는데 사용하기 위해 고려되는 인공 항원 제시 세포(aAPC)에 대해서는, 예를 들어 미국 특허 출원 공개 제20040101519호 및 제 20060034810호를 참조한다.

[0785] 일 양태에서, 2가지의 작용제는 동일한 비드 상에, 즉 "시스"로 또는 개별 비드에, 즉 "트랜스"로 비드 상에 고정된다. 예로서, 일차 활성화 신호를 제공하는 작용제는 항-CD3 항체 또는 그의 항원-결합 단편이고, 공동자극 신호를 제공하는 작용제는 항-CD28 항체 또는 그의 항원-결합 단편이며; 둘 다의 작용제는 동일한 비드에 등가의 분자량으로 공동-고정된다. 일 양태에서, CD4+ T 세포 증량 및 T 세포 성장을 위해 1:1 비의 비드에 결합된 각각의 항체가 사용된다. 본 발명의 특정 양태에서, 비드에 결합된 항 CD3:CD28 항체의 비는 1:1의 비를 사용하여 관찰된 증량과 비교하여 T 세포 증량의 증가가 관찰되도록 사용된다. 하나의 특정한 양태에서, 1:1의 비를 사용하여 관찰된 증량과 비교하여 약 1 내지 약 3배의 증가가 관찰된다. 일 양태에서, 비드에 결합된 CD3:CD28 항체의 비는 100:1 내지 1:100 및 그 사이의 모든 정수 값의 범위이다. 본 발명의 일 양태에서, 항-CD3 항체보다 더 많은 항-CD28 항체가 입자에 결합되고, 즉 CD3:CD28의 비는 1 미만이다. 본 발명의 특정 양태에서, 비드에 결합된 항 CD28 항체 대 항 CD3 항체의 비는 2:1보다 크다. 하나의 특정 양태에서, 비드에 결합된 항체의 1:100 CD3:CD28 비가 사용된다. 일 양태에서, 비드에 결합된 항체의 1:75 CD3:CD28 비가 사용된다. 추가의 양태에서, 비드에 결합된 항체의 1:50 CD3:CD28 비가 사용된다. 일 양태에서, 비드에 결합된 1:30 CD3:CD28 비의 항체가 사용된다. 바람직한 일 양태에서, 비드에 결합된 1:10 CD3:CD28 비의 항체가 사용된다. 일 양태에서, 비드에 결합된 1:3 CD3:CD28 비의 항체가 사용된다. 일 양태에서, 비드에 결합된 3:1 CD3:CD28 비의 항체가 사용된다.

[0786] 1:500 내지 500:1 및 그 사이의 임의의 정수 값의 입자 대 세포의 비가 T 세포 또는 다른 표적 세포를 자극하는데 사용될 수 있다. 해당 분야의 숙련자가 용이하게 인식할 수 있는 바와 같이, 입자 대 세포의 비는 표적 세포에 대한 입자 크기에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어 작은 크기의 비드는 소수의 세포에만 결합할 수 있지만, 보다 큰 비드는 많은 세포에 결합할 수 있다. 특정 양태에서, 세포 대 입자의 비는 1:100 내지 100:1 및 그 사이의 임의의 정수 값의 범위이고, 추가의 양태에서 비는 1:9 내지 9:1 및 그 사이의 임의의 정수 값을 포함하고, 이는 또한 T 세포를 자극하는데 사용될 수 있다. T 세포 자극을 발생시키는 항-CD3- 및 항-CD28-커플링된 입자 대 T 세포의 비는 상기 언급된 바와 같이 달라질 수 있지만, 바람직한 특정 값은 1:100, 1:50, 1:40, 1:30, 1:20, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 및 15:1을 포함하고, 하나의 바람직한 비는 T 세포 당 적어도 1:1 입자이다. 일 양태에서, 1:1 이하의 입자 대 세포의 비가 사용된다. 하나의 특정한 양태에서, 바람직한 입자: 세포 비는 1:5이다. 추가의 양태에서, 입자 대 세포의 비는 자극 일에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어 일 양태에서, 입자 대 세포의 비는 제1일에 1:1 내지 10:1이고, 추가의 입자는 이후에 최대 10일 동안 매일 또는 격일로, 1:1 내지 1:10의 최종 비(첨가일의 세포 수 기준)로 세포에 첨가된다. 하나의 특정한 양태에서, 입자 대 세포의 비는 자극 제1일에 1:1이고, 자극 제3일 및 제5일에 1:5로 조정된다. 일 양태에서, 입자는 매일 또는 격일 기준으로 자극의 제1일에 1:1, 제3일 및 제5일에 1:5의 최종 비로 첨가된다. 일 양태에서, 입자 대 세포의 비는 자극 제1일에 2:1이고, 자극 제3일 및 제5일에 1:10으로 조정된다. 일 양태에서, 입자는 매일 또는 격일 기준으로 자극의 제1일에 1:1, 제3일 및 제5일에 1:10의 최종 비로 첨가된다. 해당 분야의 통상의 기술자는 다양한 다른 비가 본 발명에서 사용하기에 적합할 수 있음을 이해할 것이다. 특히, 비는 입자 크기 및 세포 크기 및 종류에 따라 달라질 것이다. 일 양태에서, 사용하기에 가장 일반적인 비는 제1일에 대략 1:1, 2:1 및 3:1이다.

[0787] 본 발명의 추가의 양태에서, 세포, 예컨대 T 세포는 작용제-코팅된 비드와 조합되고, 비드 및 세포를 후속적으로 분리한 후, 세포를 배양한다. 다른 양태에서, 배양 전에, 작용제-코팅된 비드 및 세포를 분리하지 않고, 함께 배양한다. 추가의 양태에서, 비드 및 세포는 먼저 힘, 예컨대 자력을 인가하여 농축함으로써, 세포 표면 마커의 라이게이션을 증가시켜 세포 자극을 유도한다.

[0788] 예를 들어 세포 표면 단백질은 항-CD3 및 항-CD28이 부착되는 상자성 비드(3x28 비드)가 T 세포에 결합하도록 함으로써 라이게이션될 수 있다. 일 양태에서, 세포(예를 들어 10^4 내지 10^9 개 T 세포) 및 비드(예를 들어 1:1 비의 DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 T 상자성 비드)를 완충제, 예를 들어 PBS(2가 양이온, 예컨대, 칼슘 및 마그네슘 미함유) 내에 조합한다. 다시, 해당 분야의 숙련자는 임의의 세포 농도가 사용될 수 있음을 쉽게 이해할 수 있다. 예를 들어 표적 세포는 시료에 매우 드물 수 있고, 단지 시료의 0.01%만을 이루거나 또는 전체 시료(즉, 100%)이 관심 표적 세포를 포함할 수 있다. 따라서, 임의의 세포 수가 본 발명의 양태에 포함된다. 특정 양태에서, 세포 및 입자의 최대 접촉을 보장하기 위해 입자 및 세포가 함께 혼합되는 부피를 유의하게 감소시키는(즉, 세포의 농도를 증가시키는) 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어 일 양태에서, 약 100억 개 세포/ml, 90억

개/ml, 80억개/ml, 70억개/ml, 60억개/ml 또는 50억개/ml의 농도가 사용된다. 일 양태에서, 1억개 세포/ml 초과
의 농도가 사용된다. 추가의 양태에서, 1000만, 1500만, 2000만, 2500만, 3000만, 3500만, 4000만, 4500만, 또
는 5000만개 세포/ml의 세포 농도가 사용된다. 추가의 일 양태에서 7500만, 8000만, 8500만, 9000만, 9500만,
또는 1억개 세포/ml의 세포 농도가 사용된다. 추가의 양태에서, 1억 2500만 또는 1억 5000만개 세포/ml의 농도
가 사용될 수 있다. 높은 농도의 사용은 증가된 세포 수율, 세포 활성화, 및 세포 증량을 발생시킬 수 있다. 또
한, 높은 세포 농도의 사용은 관심 표적 항원을 약하게 발현할 수 있는 세포, 예컨대 CD28-음성 T 세포의 보다
효율적인 포획을 가능하게 한다. 이러한 세포의 집단은 치료 가치를 가질 수 있고, 특정 양태에서 수득하는 것
이 바람직할 것이다. 예를 들어 높은 농도의 세포를 사용하면, 정상적으로는 보다 약한 CD28 발현을 갖는 CD8+
T 세포를 보다 효율적으로 선택하는 것이 가능하다.

[0789] 일 실시형태에서, CAR, 예를 들어 본원에 기재된 CAR을 인코딩하는 핵산으로 형질도입된 세포는, 예를 들어 본
원에 기재된 방법에 의해 증량된다. 일 실시형태에서, 세포는 배양 중 수시간(예를 들어 약 2, 3, 4, 5, 6, 7,
8, 9, 10, 15, 18, 21시간) 내지 약 14일(예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14일)의
기간 동안 증량된다. 일 실시형태에서, 세포는 4 내지 9일의 기간 동안 증량된다. 일 실시형태에서, 세포는 8일
이내, 예를 들어 7, 6 또는 5일의 기간 동안 증량된다. 일 실시형태에서, 세포, 예를 들어 본원에 기재된 CD19
CAR, CD20 CAR, CD22 CAR 또는 ROR1 CAR 세포는 배양 중 5일 동안 증량되고, 생성된 세포는 동일한 배양 조건
하에 배양 중 9일 동안 증량된 동일한 세포보다 더 강력하다. 효력은, 예를 들어 다양한 T 세포 기능, 예를 들
어 증식, 표적 세포 사멸, 사이토카인 생산, 활성화, 이동, 또는 그의 조합에 의해 규정될 수 있다. 일 실시형
태에서, 배양 중 5일 동안 증량된 세포, 예를 들어 본원에 기재된 CD19 CAR 세포는 동일한 배양 조건 하에 배양
중 9일 동안 증량된 동일한 세포와 비교하여 항원 자극 시 세포 배가의 적어도 1, 2, 3 또는 4배 증가를
보인다. 일 실시형태에서, 세포, 예를 들어 본원에 기재된 CD19 CAR, CD20 CAR, CD22 CAR 또는 ROR1 CAR을 발
현하는 세포는 배양 중 5일 동안 증량되고, 생성된 세포는 동일한 배양 조건 하에 배양 중 9일 동안 증량된 동
일한 세포와 비교하여 보다 높은 염증유발 사이토카인 생성, 예를 들어 IFN- γ 및/또는 GM-CSF 수준을
나타낸다. 일 실시형태에서, 5일 동안 증량된 세포, 예를 들어 본원에 기재된 CD19 CAR, CD20 CAR, CD22 CAR 또
는 ROR1 CAR 세포는 동일한 배양 조건 하에 배양 중 9일 동안 증량된 동일한 세포와 비교하여 pg/ml 단위의 염
증유발 사이토카인 생성, 예를 들어 IFN- γ 및/또는 GM-CSF 수준의 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 10배 이상의 증가를
보인다.

[0790] 본 발명의 일 양태에서, 혼합물은 수시간(약 3시간) 내지 약 14일 또는 그 사이의 임의의 시간상 정수 값 동안
배양될 수 있다. 일 양태에서, 혼합물은 21일 동안 배양될 수 있다. 본 발명의 일 양태에서, 비드 및 T 세포는
함께 약 8일 동안 배양된다. 일 양태에서, 비드 및 T 세포는 함께 2 내지 3일 동안 배양된다. 또한, T 세포의
배양 시간이 60일 이상이 될 수 있도록 여러 사이클의 자극이 바람직할 수 있다. T 세포 배양을 위해 적절한 조
건은 혈청(예를 들어 소 태아 또는 인간 혈청), 인터류킨-2(IL-2), 인슐린, IFN- γ , IL-4, IL-7, GM-CSF, IL-
10, IL-12, IL-15, TGF β , 및 TNF- α 또는 숙련자에게 공지된 세포의 성장을 위한 임의의 다른 첨가제를 포함하
는 증식 및 생존에 필요한 인자를 포함할 수 있는 적절한 배지(예를 들어 최소 필수 배지 또는 RPMI 배지 1640
또는, X-vivo 15(론자(Lonza)))를 포함한다. 세포의 성장을 위한 다른 첨가제는 계면활성제, 플라스마네이트,
및 환원제, 예컨대 N-아세틸-시스테인 및 2-머캅토에탄올을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 배지는 아미노
산, 피루브산나트륨, 및 비타민이 첨가된, 무혈청이거나 또는 적절한 양의 혈청(또는 혈장) 또는 규정된 세트의
호르몬, 및/또는 T 세포의 성장 및 증량을 위해 충분한 양의 사이토카인(들)이 보충된 RPMI 1640, AIM-V, DMEM,
MEM, α -MEM, F-12, X-vivo 15, 및 X-vivo 20, 최적화제를 포함할 수 있다. 항생제, 예를 들어 페니실린 및 스
트렙토마이신은 실험적 배양에만 포함되고, 대상체 내에 주입되어야 하는 세포의 배양물에는 포함되지 않는다.
표적 세포는 성장을 지지하기 위해 필요한 조건, 예를 들어 적절한 온도(예를 들어 37°C) 및 분위기(예를 들어
공기 + 5% CO₂) 하에 유지된다.

[0791] 일 실시형태에서, 세포는, 예를 들어 본원에 기재된 방법, 예컨대 유세포측정법에 의해 측정 시 14일 증량 기간
에 걸쳐 세포의 적어도 200-배(예를 들어 200-배, 250-배, 300-배, 350-배) 증가를 초래시키는, 하나 이상의 인
터류킨을 포함하는 적절한 배지(예를 들어 본원에 기재된 배지) 중에서 증량된다. 일 실시형태에서, 세포는 IL-
15 및/또는 IL-7(예를 들어 IL-15 및 IL-7)의 존재 하에 증량된다.

[0792] 상이한 자극 횟수에 노출된 T 세포는 상이한 특징을 나타낼 수 있다. 예를 들어 전형적인 혈액 또는 분리반출술
을 거친 말초 혈액 단핵 세포 생성물은 세포독성 또는 억제자 T 세포 집단(TC, CD8+)보다 큰 헬퍼 T 세포 집단
(TH, CD4+)을 갖는다. CD3 및 CD28 수용체를 자극하는 것에 의한 T 세포의 생체의 증량은 T 세포의 집단을 생성
하고, 이는 약 8 내지 9일 전에는 주로 TH 세포로 이루어지는 반면에, 약 8 내지 9일 후에 T 세포의 집단은 점

점 더 큰 TC 세포의 집단을 포함한다. 따라서, 치료의 목적에 따라, 대상체에게 주로 TH 세포를 포함하는 T 세포 집단을 주입하는 것이 유리할 수 있다. 유사하게, TC 세포의 항원-특이적 서브세트가 단리되면, 이 서브세트를 더 큰 정도로 증량시키는 것이 유리할 수 있다.

[0793] 추가로, CD4 및 CD8 마커에 더하여, 다른 표현형 마커는 세포 증량 과정 동안 유의하게, 그러나 대부분 재현가능하게 달라진다. 따라서, 그러한 재현가능성은, 특정 목적을 위해 활성화된 T 세포 생성물을 조정하는 능력을 가능하게 한다.

[0794] CAR, 예를 들어 CD20 CAR이 작제되면, 다양한 검정을 사용하여 분자의 활성, 예컨대 비제한적으로 항원 자극 후에 T 세포를 증량시키는 능력, 재자극의 부재 하에 T 세포 증량을 지속시키는 능력, 및 적절한 시험관내 및 동물 모델에서의 항암 활성을 평가할 수 있다. CAR, 예를 들어 CD20 CAR의 효과를 평가하기 위한 검정은 하기에 더욱 상세히 기재되어 있다.

[0795] 일차 T 세포에서 CAR 발현의 웨스턴 블롯 분석은 단량체 및 이량체의 존재를 검출하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어 문헌[Milone et al, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)]을 참조한다. 아주 간략하게, CAR을 발현하는 T 세포 (CD4⁺ 및 CD8⁺ T 세포의 1:1 혼합물)를 10일 초과 동안 시험관내에서 증량시킨 후, 용해 및 환원 조건 하의 SDS-PAGE를 수행한다. 전장 TCR- ζ 세포질 도메인 및 내인성 TCR- ζ 쇄를 포함하는 CAR은 TCR- ζ 쇄에 대한 항체를 사용한 웨스턴 블롯팅에 의해 검출된다. 동일한 T 세포 하위세트는 공유적 이량체 형성의 평가를 허용하는 비-환원 조건 하의 SDS-PAGE 분석을 위해 사용된다.

[0796] 항원 자극 후에 CAR⁺ T 세포의 시험관내 증량은 유세포측정법에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어 CD4⁺ 및 CD8⁺ T 세포의 혼합물을 α CD3/ α CD28 aAPC로 자극한 후, 분석할 프로모터의 제어 하에 GFP를 발현하는 렌티바이러스 벡터로 형질도입한다. 예시적인 프로모터는 CMV IE 유전자, EF-1 α , 유비퀴틴 C, 또는 포스포글리세로키나제 (PGK) 프로모터를 포함한다. GFP 형광은 유세포측정법에 의해 CD4⁺ 및/또는 CD8⁺ T 세포 하위세트에서 배양 제6일에 평가된다. 예를 들어 문헌[Milone et al, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)]을 참조한다. 대안적으로, CD4⁺ 및 CD8⁺ T 세포의 혼합물을 제0일에 α CD3/ α CD28 코팅된 자기 비드로 자극하고, 2A 리보솜 스킵 서열을 사용하여 eGFP와 함께 CAR을 발현하는 비시스트론 렌티바이러스 벡터를 사용하여 제1일에 CAR로 형질도입한다. 배양물을 세척 후에 항CD3 및 항-CD28 항체(K562-BBL-3/28)의 존재 하에 CD19⁺ K562 세포(K562-CD19), 야생형 K562 세포(K562 야생형) 또는 hCD32 및 4-1BBL을 발현하는 K562 세포로 재자극한다. 외인성 IL-2를 배양물에 격일로 100 IU/mL로 첨가한다. GFP⁺ T 세포를 비드-기반 카운팅을 사용하여 유세포측정법에 의해 카운팅한다. 예를 들어 문헌[Milone et al, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)]을 참조한다. 항-CD20 T 세포를 사용하거나(예를 들어 문헌[Gill et al Blood 2014;123:2343] 참조) 또는 항-CD20 CAR T 세포에 의해 유사한 검정을 수행할 수 있다.

[0797] 재자극의 부재 하에 지속되는 CAR⁺ T 세포 증량을 또한 측정할 수 있다. 예를 들어 문헌[Milone et al, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)]을 참조한다. 간략하게, 평균 T 세포 부피(f1)는 제0일에 α CD3/ α CD28 코팅된 자기 비드를 사용한 자극, 및 제1일에 나타난 CAR을 사용한 형질도입 후에 쿨터 멀티사이저 III(Coulter Multisizer III) 입자 계수기, 넥셀롬 셀로미터 비전(Nexcelom Cellometer Vision) 또는 밀리포어 셉터(Millipore Scepter)를 사용하여 배양 제8일에 측정한다.

[0798] CART 활성을 측정하기 위해 동물 모델을 또한 사용할 수 있다. 예를 들어 면역결핍 마우스에서 원발성 인간 전-BALL을 치료하기 위해 인간 CD19-특이적 CAR⁺ T 세포를 사용하는 이종이식편 모델을 사용될 수 있다. 예를 들어 문헌[Milone et al, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)]을 참조한다. 매우 간략하게, ALL의 확립 후에, 마우스를 처리군으로 무작위화하였다. 상이한 수의 α CD19- ζ 및 α CD19-BB- ζ 조작된 T 세포를 1:1 비로 B-ALL를 보유하는 NOD-SCID- $\gamma^{-/-}$ 마우스 내에 동시주사한다. 마우스로부터의 비장 DNA 내의 α CD19- ζ 및 α CD19-BB- ζ 벡터의 카피수를 T 세포 주사 후에 다양한 시간에 평가한다. 동물을 백혈병에 대해 매주 간격으로 평가한다. 말초 혈액 CD19⁺ B-ALL 모세포 계수를 α CD19- ζ CAR⁺ T 세포 또는 모의-형질도입된 T 세포를 주사한 마우스에서 측정한다. 군에 대한 생존 곡선을 로그 순위 검정을 사용하여 비교한다. 또한, NOD-SCID- $\gamma^{-/-}$ 마우스에서 T 세포 주사 4주 후에 절대 말초 혈액 CD4⁺ 및 CD8⁺ T 세포 계수를 또한 분석할 수 있다. 마우스에게 백혈병성 세포를 주사하고, 3주 후에 eGFP에 연결된 CAR을 코딩하는 비시스트론 렌티바이러스 벡터에 의해 CAR

을 발현하도록 조작된 T 세포를 주사한다. T 세포를 주사 전에 모의-형질도입된 세포와 혼합함으로써 45-50% 투입 GFP⁺ T 세포로 정규화하고, 유세포측정법에 의해 확인한다. 1-주 간격으로 백혈병에 대해 동물을 평가한다. CAR⁺ T 세포군에 대한 생존 곡선을 로그 순위 검정을 사용하여 비교한다. CD20 CART를 사용하여 유사한 실험을 행할 수 있다.

[0799] 용량 의존성 CAR 치료 반응을 평가할 수 있다. 예를 들어 문헌[Milone et al, Molecular [0785] Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)]을 참조한다. 예를 들어 제21일에 CAR T 세포, 동등한 수의 모의-형질도입된 T 세포를 주입하거나 또는 T 세포를 주입하지 않은 마우스에서 백혈병 확립 35-70일 후에 말초 혈액을 수득한다. 각각의 군으로부터의 마우스를 말초 혈액 CD19⁺ ALL 모세포 계수의 결정을 위해 무작위로 채혈한 후, 제35일 및 제49일에 치사시킨다. 남아있는 동물을 제57일 및 제70일에 평가한다. CD20 CART를 사용하여 유사한 실험을 행할 수 있다.

[0800] 세포 증식 및 사이토카인 생산의 평가는 예를 들어 문헌[Milone et al, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)]에 이전에 기재된 바 있다. 간략하게, CAR-매개 증식의 평가는 세척된 T 세포를 CD19(K19) 또는 CD32 및 CD137(KT32-BBL)을 발현하는 K562 세포와 2:1의 최종 T-세포:K562 비로 혼합함으로써 마이크로타이터 플레이트에서 수행된다. K562 세포는 사용 전 감마-방사선으로 방사선조사된다. 항-CD3(클론 OKT3) 및 항-CD28(클론 93) 모노클로날 항체를 배양물에 첨가하고, KT32-BBL 세포는 T-세포 증식을 자극하기 위한 양성 대조군으로 기능하고, 이것은 이들 신호가 생체외에서 장기간 CD8⁺ T 세포 증량을 지지하기 때문이다. T 세포는 제조업체에 의해 기재된 바와 같이 카운트브라이트(CountBright)TM 형광 비드 (인비트로젠(Invitrogen), 캘리포니아주 칼스배드 소재) 및 유세포측정법을 사용하여 배양물에서 얻어진다. CAR⁺ T 세포는 eGFP-2A 연결된 CAR-발현 렌티바이러스 벡터로 조작된 T 세포를 사용한 GFP 발현에 의해 확인된다. GFP를 발현하지 않는 CAR⁺ T 세포에 대해, CAR⁺ T 세포는 비오틴화 재조합 CD19 단백질 및 2차 아비딘-PE 컨쥬게이트로 검출된다. T 세포 상의 CD4⁺ 및 CD8⁺ 발현은 또한 특이적 모노클로날 항체(비디 바이오사이언스즈(BD Biosciences))로 동시에 검출된다. 사이토카인 측정은 제조업체의 지침에 따라 인간 TH1/TH2 사이토카인 세포측정 비드 어레이 키트(비디 바이오사이언스즈, 캘리포니아주 샌 디에고)를 사용하여 또는 루미넥스 30-플렉스 키트(인비트로젠)를 사용하여 재자극 24시간 후에 수집된 상청액에 대해 수행된다. 형광을 비디 포르테사(BD Fortessa) 유동 세포측정기를 사용하여 평가하고, 데이터를 제조업체의 지침에 따라 분석한다. CD20 CART를 사용하여 유사한 실험을 행할 수 있다.

[0801] 세포독성은 표준 51Cr-방출 검정에 의해 평가될 수 있다. 예를 들어 문헌[Milone et al, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)]을 참조한다. 간략하게, 표적 세포(K562 세포주 및 일차 전-B-ALL 세포)를 37°C에서 2시간 동안 빈번하게 교반하면서 51Cr(NaCrO₄로서, 뉴 잉글랜드 뉴클리어(New England Nuclear), 매사추세츠주 보스턴 소재)를 로딩하고, 완전 RPMI 내에 2회 세척하고, 마이크로타이터 플레이트 내로 플레이팅한다. 이펙터 T 세포를 웰 내에서 완전 RPMI 내에서 표적 세포와, 이펙터 세포:표적 세포(E:T)의 다양한 비로 혼합한다. 배지만 함유하는(자발적 방출, SR) 또는 트리톤-X 100 세제의 1% 용액(총 방출, TR)을 함유하는 추가의 웰을 또한 제조한다. 37°C에서 4시간 인큐베이션한 후, 각각의 웰로부터 상청액을 수거한다. 이어서, 방출된 51Cr을 감마 입자 계수기(팩커드 인스트루먼트 코퍼레이션(Packard Instrument Co), 매사추세츠주 윌섬 소재)를 사용하여 측정한다. 각각의 조건은 적어도 삼중으로 수행되고, 용해 백분율은 하기 식을 사용하여 계산된다: 용해% = (ER - SR)/(TR - SR)(여기서, ER은 각각의 실험 조건의 경우에 방출된 평균 51Cr을 나타낸다).

[0802] 영상화 기술이 종양-보유 동물 모델에서 CAR의 특이적 트래킹 및 증식을 평가하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 검정은 예를 들어 문헌[Barrett et al, Human Gene Therapy 22:1575-1586 (2011)]에 기재되어 있다. 간략하게, NOD/SCID/γc^{-/-} (NSG) 마우스에게 Nalm-6 세포를 정맥내 주사하고, 7일 후에 CAR 작제물을 사용한 전기천공 4시간 후에 T 세포를 주사한다. T 세포를 반딧불이 루시페라제를 발현하도록 렌티바이러스 작제물로 안정하게 트랜스펙션시키고, 마우스를 생체발광에 대해 영상화한다. 대안적으로, Nalm-6 이중이식편 모델에서 CAR⁺ T 세포의 단일 주사의 치료 효능 및 특이성은 다음과 같이 측정할 수 있다: NSG 마우스에게 반딧불이 루시페라제를 안정하게 발현하도록 형질도입된 Nalm-6을 주사한 후, 7일 후에 CAR로 전기천공된 T 세포를 단일 꼬리-정맥 주사한다. 동물을 주사 후 다양한 시점에서 영상화한다. 예를 들어 제5일(치료 2일 전) 및 제8일(CAR⁺ PBL 24시간 후)에 대표적인 마우스에서 반딧불이 루시페라제 양성 백혈병의 광자-밀도 열 지도를 생성할 수 있다.

[0803] 본원의 실시예 섹션에서 기재된 것들 및 해당 분야에 공지된 것들을 포함하는 다른 검정이 또한 본원에 개시된 CD20 CAR 또는 CD22 CAR 작제물을 평가하는데 사용될 수 있다.

- [0804] **치료적 응용**
- [0805] CD20-, CD19- 및/또는 CD22-연관 질환 및/또는 장애
- [0806] 본 발명은 특히 CD20, CD19 및/또는 CD22의 발현과 연관된 암 또는 질환 또는 CD20, CD19 및/또는 CD22를 발현하는 세포와 연관된 병증을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 암 또는 질환은 예를 들어 증식성 질환, 예컨대 암 또는 악성종양 또는 전암성 병증, 예컨대 골수이형성증, 골수이형성 증후군 또는 전백혈병; 또는 CD20, CD19 및/또는 CD22를 발현하는 세포와 연관된 비암성 관련 적응증을 포함한다. 일 양태에서, CD20의 발현과 연관된 암 또는 질환은 혈액암이다. 일 양태에서, 혈액암은 B-세포 악성종양을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일 양태에서, 혈액암은 백혈병 또는 림프종이다. 일 양태에서, 암, 예를 들어 CD20, CD19 및/또는 CD22의 발현과 연관된 암은 B-세포 급성 림프모구성 백혈병(BALL), T-세포 급성 림프모구성 백혈병(TALL), 소림프구성 림프종(SLL), 급성 림프모구성 백혈병(ALL)을 포함하나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 급성 백혈병; 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 포함하나 이에 한정되지 않는 하나 이상의 만성 백혈병; 외투 세포 림프종(MCL), B 세포 전림프구성 백혈병, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물, 버킷 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 모발상 세포 백혈병, 소세포- 또는 대세포-여포성 림프종, 악성 림프증식성 병증, MALT 림프종, 변연부 림프종, 다발성 골수종, 골수이형성증 및 골수이형성 증후군, 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 형질모세포 림프종, 형질세포양 수지상 세포 신생물, 발덴스트롬 마크로글로블린혈증을 포함하나 이에 한정되지 않는 추가의 혈액암 또는 혈액 병증 및 "전백혈병"(골수 혈액 세포의 비유효 생성(또는 이형성증)과 연관된 혈액 병증의 다양한 집단임)을 포함하나 이에 제한되지 않는 암 및 악성종양을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD20, CD19 및/또는 CD22 발현과 연관된 질환은 CD20, CD19 및/또는 CD22를 발현하는 비정형 및/또는 비-전형적 암, 악성종양, 전암성 병증 또는 증식성 질환 및 그의 임의의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0807] CD20의 발현과 연관된 비-암 관련 적응증도 또한 포함될 수 있다. CD20의 발현과 연관된 비-암 관련 적응증은 예를 들어 자가면역 질환(예를 들어 루푸스, 류마티스 관절염, 다발성 경화증 자가면역 용혈성 빈혈, 순수 적혈구 무형성증, 특발성 혈소판감소성 자반증, 에반스 증후군, 혈관염, 수포성 피부 장애, 제1형 당뇨병, 쇼그렌 증후군, 항-NMDA 수용체 뇌염 및 테빅 질환, 그레이브스 안병증, 및 자가면역 췌장염), 염증성 장애(알러지 및 천식) 및 이식을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0808] 일 양태에서, 본 발명은 CD20, CD19 및/또는 CD22 발현과 연관된 질환을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 일 양태에서, 본 발명은 종양의 일부가 CD20, CD19 및/또는 CD22에 대하여 음성이며, 종양의 일부가 CD20, CD19 및/또는 CD22에 대하여 양성인 질환을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 예를 들어 본 발명의 CAR은 CD20, CD19 및/또는 CD22의 발현과 연관된 질환을 위한 치료를 겪은 대상체를 치료하는데 유용하며, CD20, CD19 및/또는 CD22의 발현과 연관된 치료를 겪은 대상체는 CD20, CD19 및/또는 CD22의 발현과 연관된 질환을 나타낸다.
- [0809] 일 양태에서, 본 발명은 포유동물 T 세포 또는 NK 세포에서의 발현을 위해 프로모터에 작동 가능하게 연결된 본원에 기재된 바와 같은 CAR을 포함하는 벡터에 관한 것이다. 일 양태에서, 본 발명은 CD20-, CD19- 및/또는 CD22-발현 종양을 치료하는데 사용하기 위한 CAR을 발현하는 제조합 T 세포를 제공하고, 여기서 CD20 CAR, CD19 CAR 또는 CD22 CAR을 발현하는 제조합 T 세포는 각각 CD20 CART, CD19 CART 또는 CD22 CART로 불린다. 일 양태에서, 본 발명의 CD19 CART 또는 CD22 CART는 CART가 종양 세포를 표적화하고 종양의 성장이 억제되도록 종양 세포를 그의 표면 상에 발현된 본 발명의 적어도 하나의 CD20 CAR, CD19 CAR 또는 CD22 CAR과 접촉시킬 수 있다.
- [0810] 일 양태에서, 본 발명은 종양 세포를 본 발명의 CD20-, CD19- 및/또는 CD22-CAR T 세포 또는 CD20-, CD19- 및/또는 CD22-CAR-발현 NK 세포와 접촉시켜, CAR-발현 세포가 항원에 반응하여 활성화되고, 암 세포를 표적화하게 하고, 종양의 성장이 억제되는 단계를 포함하는 CD20-, CD19- 및/또는 CD22-발현 종양 세포의 성장의 억제 방법에 관한 것이다.
- [0811] 일 양태에서, 본 발명은 대상체에서의 암의 치료 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 본 발명의 CD20, CD19- 및/또는 CD22-CAR-발현 세포를 대상체에게 투여하여, 암이 대상체에서 치료되게 하는 단계를 포함한다. 본 발명의 CD20, CD19- 및/또는 CD22-CAR-발현 세포에 의해 치료 가능한 암의 일 예는 CD20의 발현과 연관된 암이다. 본 발명의 CD20, CD19- 및/또는 CD22-CAR-발현 세포에 의해 치료 가능한 암의 유형은 본원에 기재된 혈액암을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본 발명은 세포를 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하도록 유전자 변형시키고, CAR-발현 세포를 그를 필요로 하는 수여자에게 주입하는 세포 요법의 유형을 포함한다. 주입된 세포는 수여자 내에서 종양 세포를 사멸시킬 수 있다. 항체 요법과는 달리, CAR-변형된 세포는 생체내에서 복제할 수 있어서 장기

간 존속하고, 이는 지속된 종양 제어로 이어질 수 있다. 다양한 양태에서, 환자에 투여된 T 세포, 또는 그의 자손은 환자에게 세포를 투여한 후 환자 내에서 적어도 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 2년, 3년, 4년, 또는 5년 동안 지속된다.

[0812] 본 발명은 또한 면역 이펙터 세포, 예를 들어 NK 세포 또는 T 세포를 키메라 항원 수용체(CAR)를 일시적으로 발현하도록 예를 들어 시험관내 전사된 RNA에 의해 변형시키고, CAR-발현(예를 들어 CART 또는 CAR-발현 NK) 세포를 그를 필요로 하는 수여자에게 주입하는 세포 요법의 유형을 포함한다. 주입된 세포는 수여자 내에서 암 세포를 사멸시킬 수 있다. 따라서, 다양한 양태에서, 환자에게 투여된 CAR-발현 세포, 예를 들어 T 또는 NK 세포는 환자에게 CAR-발현 세포, 예를 들어 T 또는 NK 세포를 투여한 후 1개월 미만, 예를 들어 3주, 2주, 1주 동안 존재한다.

[0813] 임의의 특정한 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, CAR-변형된 T 세포 또는 NK 세포에 의해 도출된 항-종양 면역 반응은 능동 또는 수동 면역 반응일 수 있거나, 또는 대안적으로 직접 대 간접 면역 반응으로 인한 것일 수 있다. 일 양태에서, CAR 형질도입된 T 세포 또는 NK 세포는 CD20을 발현하는 인간 암 세포에 반응하여 특이적 염증유발 사이토카인 분비 및 강력한 세포용해 활성을 나타내고, 가용성 CD20 억제에 저항하고, 방관자 사멸을 매개하고, 확립된 인간 종양의 퇴행을 매개한다. 예를 들어 CD20-발현 종양의 불균질 영역 내의 항원이-더 적은 종양 세포는 인접한 항원-양성 암 세포에 대해 이전에 반응한 CD20-제지시킨 T 세포 또는 NK 세포에 의한 간접적인 파괴에 감수성일 수 있다.

[0814] 일 양태에서, 본 발명의 CAR-변형된 세포, 예를 들어 완전 인간 CAR-발현 세포는 포유동물에서 생체의 면역화 및/또는 생체내 요법을 위한 백신의 유형일 수 있다. 일 양태에서, 포유동물은 인간이다.

[0815] 생체의 면역화와 관련하여, 하기 중 적어도 하나가 세포를 포유동물 내로 투여하기 전 시험관내에서 일어난다: i) 세포의 증량, ii) CAR을 인코딩하는 핵산의 세포로의 도입 또는 iii) 세포의 동결보존.

[0816] 생체의 절차는 해당 분야에 널리 공지되어 있고, 하기에 보다 상세하게 논의된다. 간략하게, 세포는 포유동물(예를 들어 인간)으로부터 분리되고, 본원에 개시된 CAR을 발현하는 벡터에 의해 유전자 변형된다(즉, 시험관내에서 형질도입 또는 트랜스펙션된다) CAR-변형된 세포는 포유동물 수여자에게 투여되어 치료 이익을 제공할 수 있다. 포유동물 수여자는 인간일 수 있고, CAR-변형된 세포는 수여자에 관하여 자가일 수 있다. 대안적으로, 세포는 수여자에 관하여 동종이계, 동계 또는 이종일 수 있다.

[0817] 조혈 줄기 및 전구 세포의 생체의 증량 절차는 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 제5,199,942호에 기재되어 있고, 이는 본 발명의 세포에 적용될 수 있다. 다른 적합한 방법이 해당 분야에 공지되어 있고, 따라서 본 발명은 세포의 생체의 증량의 임의의 특정한 방법으로 제한되지 않는다. 간략하게, T 세포의 생체의 배양 및 증량은: (1) 포유동물로부터 말초 혈액 수거 또는 골수 이식편으로부터 CD34+ 조혈 줄기 및 전구 세포를 수집하는 것; 및 (2) 이러한 세포를 생체의 증량시키는 것을 포함한다. 미국 특허 제5,199,942호에 기재된 세포 성장 인자에 더하여, 다른 인자, 예컨대 flt3-L, IL-1, IL-3 및 c-kit 리간드가 세포의 배양 및 증량을 위해 사용될 수 있다.

[0818] 생체의 면역화와 관련하여 세포-기반 백신을 사용하는 것에 더하여, 본 발명은 또한 환자에서 항원에 대해 지시된 면역 반응을 도출하는 생체내 면역화를 위한 조성물 및 방법을 제공한다.

[0819] 일반적으로, 본원에 기재된 바와 같이 활성화되고 증량된 세포는 면역손상된 개체에서 발생하는 질환의 치료 및 예방에 사용될 수 있다. 특히, 본 발명의 CAR-변형된 세포는 CD20의 발현과 연관된 질환, 장애 및 병증의 치료에 사용된다. 특정 양태에서, 본 발명의 세포는 CD20의 발현과 연관된 질환, 장애 및 병증의 발생 위험이 있는 환자의 치료에 사용된다. 따라서, 본 발명은 CD20의 발현과 연관된 질환, 장애 및 병증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 본 발명의 CAR-변형된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, CD20의 발현과 연관된 질환, 장애 및 병증을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0820] 일 양태에서 본 발명의 CAR-발현 세포는 증식성 질환, 예컨대 암 또는 악성종양, 또는 전암성 병증, 예컨대 골수이형성증, 골수이형성 증후군 또는 전백혈병을 치료하는데 사용될 수 있다. 일 양태에서, CD20의 발현과 연관된 암은 세포의 비정상적 성장을 특징으로 하는 혈액암, 전백혈병, 과다증식성 장애, 증식증 또는 이형성증이다.

[0821] 일 양태에서, 본 발명의 CAR-발현 세포는 암을 치료하는데 사용되며, 여기서 암은 혈액암이다. 혈액암 병증은

혈액, 골수 및 림프계에 영향을 미치는 암의 유형, 예컨대 백혈병 및 악성 림프증식성 병증이다.

- [0822] 백혈병은 급성 백혈병 및 만성 백혈병으로서 분류될 수 있다. 급성 백혈병은 급성 골수성 백혈병(AML) 및 급성 림프모구성 백혈병(ALL)으로서 추가로 분류될 수 있다. 만성 백혈병은 만성 골수성 백혈병(CML) 및 만성 림프성 백혈병(CLL)을 포함한다. 다른 관련 병증은 골수 혈액 세포의 비효율 생산(또는 이형성증) 및 AML로의 변환 위험과 연관된 혈액 병증의 다양한 집단인 골수이형성 증후군(MDS, 이전에 "전백혈병"으로 공지됨)을 포함한다.
- [0823] 림프종은 림프구에서 발생한 혈액 세포 종양의 군이다. 예시적인 림프종은 비-호지킨 림프종 및 호지킨 림프종을 포함한다.
- [0824] 일 양태에서, 본 발명의 조성물 및 CAR-발현 세포는 B 세포 악성종양, 예컨대 비-호지킨 림프종, 예를 들어 DLBCL, 여포성 림프종 또는 CLL을 치료하는데 특히 유용하다.
- [0825] 비-호지킨 림프종(NHL)은 B 또는 T 세포로부터 형성되는 림프구의 암의 군이다. NHL은 임의의 연령에서 발생할 수 있고, 이는 종종 정상보다 큰 림프절, 체중 감소, 및 발열을 특징으로 한다. 상이한 유형의 NHL은 공격성(신속-성장) 및 무통성(느린-성장) 유형으로 범주화된다. B-세포 비-호지킨 림프종은 버킷 림프종, 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종(CLL/SLL), 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종, 면역모세포성 대세포 림프종, 전구체 B-림프모구성 림프종, 및 외투 세포 림프종을 포함한다. T-세포 비-호지킨 림프종의 예는 균상 식육종, 역형성 대세포 림프종, 및 전구체 T-림프모구성 림프종을 포함한다. 골수 또는 줄기 세포 이식 후에 발생하는 림프종은 전형적으로 B-세포 비-호지킨 림프종이다. 예를 들어 문헌[Maloney, NEJM. 366.21(2012):2008-16]을 참조한다.
- [0826] 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)은 B 세포에서 발생한 NHL의 형태이다. DLBCL은 림프절 내 또는 림프계의 외부, 예를 들어 위장관, 고환, 갑상선, 피부, 유방, 골 또는 뇌에서 발생할 수 있는 공격성 림프종이다. 세포 형태학상 3종의 변이체가 DLBCL에서 통상적으로 관찰된다: 중심모세포성, 면역모세포성, 및 역형성. 중심모세포성 형태학이 가장 통상적이고, 최소 세포질을 갖는 중간-대형 림프구의 외양을 갖는다. DLBCL의 여러 하위유형이 존재한다. 예를 들어 원발성 중추 신경계 림프종은 뇌에만 영향을 미치는 DLBCL의 유형이고, 뇌의 외부 영역에 영향을 미치는 DLBCL과는 상이하게 치료된다. 또 다른 유형의 DLBCL은 원발성 종격 B-세포 림프종이고, 이는 종종 보다 어린 환자에서 발생하여 흉부에서 신속하게 성장한다. DLBCL의 증상은 림프절 비대에 의해 유발된, 목, 겨드랑이 또는 사타구니에서의 무통증의 신속한 종창을 포함한다. 일부 대상체의 경우에, 종창은 통증성일 수 있다. DLBCL의 다른 증상은 야간 발한, 설명되지 않는 발열, 및 체중 감소를 포함한다. DLBCL을 갖는 대부분의 환자는 성인이지만, 이 질환은 때때로 소아에서 발생한다. DLBCL을 위한 치료는 화학요법(예를 들어 사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손, 에토포시드), 항체(예를 들어 리툭산), 방사선 또는 줄기 세포 이식을 포함한다.
- [0827] 여포성 림프종은 일종의 비-호지킨 림프종이고, 적어도 부분적으로 여포성 패턴을 갖는 여포 중심 B-세포(중심 세포 및 중심모세포)의 림프종이다. 여포성 림프종 세포는 B-세포 마커 CD10, CD19, CD20, 및 CD22를 발현한다. 여포성 림프종 세포는 통상적으로 CD5에 대해 음성이다. 형태학상, 여포성 림프종 종양은 중심세포(분할 여포 중심 세포 또는 소세포로도 불림) 및 중심모세포(대 비분할 여포 중심 세포 또는 대세포로도 불림)의 혼합물을 함유하는 여포로 구성된다. 여포는 비-악성 세포, 대부분 T-세포에 의해 둘러싸인다. 여포는 중심세포를 우세하게 함유하고, 중심모세포는 소수이다. 세계 보건 기구(WHO)는 질환을 하기와 같이 형태학적으로 등급화한다: 등급 1(고배율 시야(hpf)당 5개 미만의 중심모세포; 등급 2(6 내지 15개의 중심모세포/hpf); 등급 3(15개 초과 중심모세포/hpf). 등급 3은 하기 등급으로 추가로 세분된다: 등급 3A(중심세포가 여전히 존재함); 등급 3B(여포가 거의 전적으로 중심모세포로 구성됨). 여포성 림프종의 치료는 화학요법, 예를 들어 알킬화제, 뉴클레오시드 유사체, 안트라시클린-함유 요법, 예를 들어 CHOP-사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손/프레드니솔론, 항체(예를 들어 리툭시맵), 방사선면역요법, 및 조절 줄기 세포 이식으로 불리는 조합 요법을 포함한다.
- [0828] CLL은 골수, 혈액, 림프절 및 비장에서의 신생물성 세포 증식 및 축적을 특징으로 하는 B-세포 악성종양이다. CLL의 진단 시점의 중앙 연령은 약 65세이다. 현행 치료는 화학요법, 방사선 요법, 생물학적 요법 또는 골수 이식을 포함한다. 때때로 증상은 외과적으로(예를 들어 비대된 비장의 비장절제술 제거) 또는 방사선 요법(예를 들어 종창 림프절의 용적축소)에 의해 치료된다. CLL을 치료하기 위한 화학요법제는, 예를 들어 플루다라빈, 2-클로로데옥시아데노신(클라드리빈), 클로람부실, 빈크리스틴, 펜토스타틴, 사이클로포스파미드, 알렘투주맵(캄파트-1H), 독소루비신 및 프레드니손을 포함한다. CLL을 위한 생물학적 요법은 항체, 예를 들어 알렘투주맵, 리툭시맵, 및 오파투무맵; 뿐만 아니라 티로신 키나제 억제제 요법을 포함한다. CLL의 병기를 분류하기 위해 수많

은 기준, 예를 들어 라이(Rai) 또는 비넷(Binet) 시스템이 사용될 수 있다. 라이 시스템은 CLL이 5개의 병기를 갖는 것으로 기재한다: 병기 0, 림프구증가증만이 존재하는 경우; 병기 I, 림프절병증이 존재하는 경우; 병기 II, 비장비대, 림프절병증 또는 둘 다가 존재하는 경우; 병기 III, 빈혈, 기관비대 또는 둘 다가 존재하는 경우 (진행은 체중 감소, 피로, 발열, 대규모 기관비대, 및 신속하게 증가하는 림프구 계수에 의해 정의됨); 및 병기 IV, 빈혈, 혈소판감소증, 기관비대 또는 그의 조합이 존재하는 경우. 비넷 병기결정 시스템 하에서는, 3종의 카테고리 존재한다: 병기 A, 림프구증가증이 존재하고, 3개 미만의 림프절이 비대된 경우(이 병기는 모든 라이 병기 0 환자, 1/2의 라이 병기 I 환자, 및 1/3의 라이 병기 II 환자를 포함함); 병기 B, 3개 이상의 림프절이 수반된 경우; 및 병기 C, 빈혈 또는 혈소판감소증 또는 둘 다가 존재하는 경우. 이들 분류 시스템은 면역글로불린 유전자의 돌연변이의 측정과 조합되어 질환 상태의 보다 정확한 특징화를 제공할 수 있다. 돌연변이된 면역글로불린 유전자의 존재는 개선된 예후와 상관된다.

[0829] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 CAR-발현 세포는, 예를 들어 백혈병 줄기 세포에 의해 암 또는 백혈병을 치료 하는데 사용된다. 예를 들어 백혈병 줄기 세포는 $CD34^{+}/CD38^{-}$ 백혈병 세포이다.

[0830] 본 발명은 다른 것들 중 특히, 암을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 일 양태에서, 암은 B-세포 급성 림프모구성 백혈병(BALL), T-세포 급성 림프모구성 백혈병(TALL), 소림프구성 림프종(SLL), 급성 림프모구성 백혈병(ALL)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 하나 이상의 급성 백혈병; 만성 골수 백혈병(CML), 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 하나 이상의 만성 백혈병; 외투 세포 림프종(MCL), B 세포 전림프구성 백혈병, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물, 버킷 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 모발상 세포 백혈병, 소세포- 또는 대세포-여포성 림프종, 악성 림프증식성 병증, MALT 림프종, 변연부 림프종, 다발성 골수종, 골수이형성증 및 골수이형성 증후군, 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 형질모세포 림프종, 형질세포양 수지상 세포 신생물, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 및 골수 혈액 세포의 비유효 생산(또는 이형성증)과 연관된 혈액 병증의 다양한 집단인 "전백혈병"을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 혈액암, 및 비정형 및/또는 비-전형적 암, 악성종양, 전암성 병증 또는 CD20을 발현하는 증식성 질환; 및 그의 임의의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 CD20 발현과 연관된 질환이다.

[0831] 본 발명의 CAR-변형된 세포는 단독으로, 또는 희석제 및/또는 다른 성분, 예컨대 IL-2 또는 다른 사이토카인 또는 세포 집단과 조합하여 약제학적 조성물로서 투여될 수 있다.

[0832] 또 다른 양태에서, 본 발명의 CAR-발현 세포는 이전에 CD19 CAR-발현 세포로 치료된 대상체의 치료를 위해 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 CAR-발현 세포는 이전에 CD19 CAR-발현 세포로 치료된 암 또는 다른 병증의 재발-후 투여된다.

[0833] 일부 실시형태에서, 암 또는 다른 병증은 CD19를 발현한다. 일부 실시형태에서, 암 또는 다른 병증은 CD20을 발현한다. 일부 실시형태에서, 암 또는 다른 병증은 CD19 및 CD20을 발현한다.

[0834] 일부 실시형태에서, 암 또는 다른 병증은 이전에 CD19 CAR-발현 세포에 대하여 반응성이 아니다. 일부 실시형태에서, 대상체 암 또는 다른 병증은 CD19 CAR-발현 세포로의 치료에 대하여 반응성이다. 일부 실시형태에서, 암 또는 다른 병증은 현재보다 CD19 CAR-발현 세포로의 치료에 대하여 더욱 반응성이었다. 일부 실시형태에서, 암 또는 다른 병증은 CD19 CAR-발현 세포로의 치료에 대하여 반응성이었다. 일부 실시형태에서, 암 또는 다른 병증은 CD19 CAR-발현 세포로의 치료에 대하여 반응성이었으며, CD19 CAR-발현 세포에 대하여 더 이상 반응성이 아니다.

[0835] 일부 실시형태에서, CD19 CAR-발현 세포 및 CD20 CAR-발현 세포(예를 들어 본원에 기재된 바와 같음)는 동시에 투여된다. 일부 실시형태에서, CD19 CAR-발현 세포 및 CD20 CAR-발현 세포(예를 들어 본원에 기재된 바와 같음)는 CD19 CAR-발현 세포에 대한 반응성의 감소 또는 소실로 인하여 동시에 투여된다. 일부 실시형태에서, CD19 CAR-발현 세포 요법은 중단된다. 일부 실시형태에서, CD19 CAR 요법은 CD19 CAR-발현 세포에 대한 반응성의 감소 또는 소실로 인하여 중단된다.

[0836] 일부 실시형태에서, CD19 CAR-발현 세포 및 CD22 CAR-발현 세포(예를 들어 본원에 기재된 바와 같음)는 동시에 투여된다. 일부 실시형태에서, CD19 CAR-발현 세포 및 CD22 CAR-발현 세포(예를 들어 본원에 기재된 바와 같음)는 CD19 CAR-발현 세포에 대한 반응성의 감소 또는 소실로 인하여 동시에 투여된다. 일부 실시형태에서, CD19 CAR-발현 세포 요법은 중단된다. 일부 실시형태에서, CD19 CAR 요법은 CD19 CAR-발현 세포에 대한 반응성의 감소 또는 소실로 인하여 중단된다.

[0837] 일부 실시형태에서, CD22 CAR-발현 세포 및 CD20 CAR-발현 세포(예를 들어 본원에 기재된 바와 같음)는 동시에

투여된다. 일부 실시형태에서, CD22 CAR-발현 세포 및 CD20 CAR-발현 세포(예를 들어 본원에 기재된 바와 같음)는 CD22 CAR-발현 세포에 대한 반응성의 감소 또는 소실로 인하여 동시에 투여된다. 일부 실시형태에서, CD22 CAR-발현 세포 요법은 중단된다. 일부 실시형태에서, CD22 CAR 요법은 CD22 CAR-발현 세포에 대한 반응성의 감소 또는 소실로 인하여 중단된다.

[0838] 일부 실시형태에서, CD22 CAR-발현 세포 및 CD20 CAR-발현 세포(예를 들어 본원에 기재된 바와 같음)는 동시에 투여된다. 일부 실시형태에서, CD22 CAR-발현 세포 및 CD20 CAR-발현 세포(예를 들어 본원에 기재된 바와 같음)는 CD20 CAR-발현 세포에 대한 반응성의 감소 또는 소실로 인하여 동시에 투여된다. 일부 실시형태에서, CD20 CAR-발현 세포 요법은 중단된다. 일부 실시형태에서, CD20 CAR 요법은 CD20 CAR-발현 세포에 대한 반응성의 감소 또는 소실로 인하여 중단된다.

[0839] 본 발명은 또한 CD20-발현 세포 집단의 증식의 억제 또는 감소 방법을 제공하며, 상기 방법은 CD20-발현 세포를 포함하는 세포의 집단을 CD20-발현 세포에 결합하는 본 발명의 CD20 CAR-발현 세포와 접촉시키는 단계를 포함한다. 구체적인 양태에서, 본 발명은 CD20을 발현하는 암 세포의 집단의 증식의 억제 또는 감소 방법을 제공하며, 상기 방법은 CD20-발현 암 세포 집단을 CD20-발현 세포에 결합하는 본 발명의 CD20 CAR-발현 세포와 접촉시키는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 본 발명은 CD20을 발현하는 암 세포의 집단의 증식의 억제 또는 감소 방법을 제공하며, 상기 방법은 CD20-발현 암 세포 집단을 CD20-발현 세포에 결합하는 본 발명의 CD20 CAR-발현 세포와 접촉시키는 단계를 포함한다. 특정 양태에서, 본 발명의 CD20 CAR-발현 세포는 대상체 또는 B-세포 악성종양 또는 CD20-발현 세포와 연관된 또 다른 암을 갖는 대상체 또는 이를 위한 동물 모델에서 음성 대조군에 비해 세포 및/또는 암 세포의 수량, 수, 양 또는 백분율을 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 65%, 적어도 75%, 적어도 85%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 감소시킨다. 일 양태에서, 대상체는 인간이다.

[0840] 본 발명은 또한 CD20-발현 세포와 연관된 질환(예를 들어 CD20을 발현하는 혈액암 또는 비정형 암)의 예방, 치료 및/또는 관리 방법을 제공하며, 상기 방법은 CD20-발현 세포에 결합하는 본 발명의 CD20 CAR-발현 세포를 CD20-발현 세포와 연관된 질환(예를 들어 CD20을 발현하는 혈액암 또는 비정형 암)의 예방, 치료 및/또는 관리를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 대상체는 인간이다. CD20-발현 세포와 연관된 장애의 비-제한적인 예는 자가면역 질환(예를 들어 루푸스, 류마티스 관절염, 다발성 경화증 자가면역 용혈성 빈혈, 순수 적혈구 무형성증, 특발성 혈소판감소성 자반증, 에반스 증후군, 혈관염, 수포성 피부 장애, 제1형 당뇨병, 쇼그렌 증후군, 항-NMDA 수용체 뇌염 및 테빅 질환, 그레이브스 안병증, 및 자가면역 췌장염), 염증성 장애(알러지 및 천식), 이식 및 암(예컨대 CD20을 발현하는 혈액암 또는 비정형 암)을 포함한다.

[0841] 본 발명은 또한, CD20-발현 세포와 연관된 질환의 예방, 치료 및/또는 관리 방법을 제공하며, 상기 방법은 CD20-발현 세포에 결합하는 본 발명의 CD20 CAR-발현 세포를 CD20-발현 세포와 연관된 질환의 예방, 치료 및/또는 관리를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 대상체는 인간이다.

[0842] 본 발명은 또한 CD20-발현 세포와 연관된 암의 재발의 예방을 필요로 하는 대상체에게 CD20-발현 세포에 결합하는 본 발명의 항-CD20 CAR-발현 세포를 투여하는 단계를 포함하는, CD20-발현 세포와 연관된 암의 재발을 예방하는 방법을 제공한다. 일 양태에서, 상기 방법은 CD20-발현 세포에 결합하는 본원에 기재된 유효량의 CD20 CAR-발현 세포를 유효량의 또 다른 요법과 조합하여 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0843] 일부 실시형태에서, CD20 발현 세포는 CD19, CD123, FLT-3, ROR-1, CD79b, CD179b, CD79a, CD10, CD34, 및/또는 CD22를 발현한다. 특정 실시형태에서, CD20 발현 세포는 CD19를 발현한다. 일부 실시형태에서, CD20-발현 세포는 CD19를 발현하지 않는다.

[0844] 일부 실시형태에서, 대상체는 CD19 CAR 요법에 대해 비-반응자이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 CD19 CAR 요법에 대해 부분 반응자이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 CD19 CAR 요법에 대해 완전 반응자이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 CD19 CAR 요법에 대해 비-재발자이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 CD19 CAR 요법에 대해 재발자이다.

[0845] 일부 실시형태에서, CD19 CAR-발현 세포에 의한 치료에 대해 이전에 반응성이었던 암 또는 다른 병증은 CD19를 발현하지 않는다. 일부 실시형태에서, CD19 CAR-발현 세포에 의한 치료에 대해 이전에 반응성이었던 암 또는 다른 병증은 암 또는 다른 병증이 CD19 CAR-발현 세포에 의한 치료에 대해 반응성인 경우에 비해 CD19 발현 수준에서 10%, 20%, 30%, 40%, 50% 또는 그 초과를 감소시킨다. 일부 실시형태에서, CD19 CAR-발현 세포에 의한 치료에 대해 이전에 반응성이었던 암 또는 다른 병증은 CD22 및/또는 CD123을 발현한다.

[0846] 일부 실시형태에서, 본 발명의 CD20 CAR-발현 세포는 CD19 CAR-발현 세포에 의해 이전에 치료된 암 또는 다른

병증의 재발-후 투여된다. 일부 실시형태에서, CD19 CAR-발현 세포 및 CD20 CAR-발현 세포는 본원에 기재된 바와 같이 동시에 투여된다.

- [0847] 골수 절제
- [0848] 일 양태에서, 본 발명은 골수 절제를 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 예를 들어 일 양태에서, 본 발명은 대상체에서 존재하는 골수의 적어도 일부를 근절시키기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 특정 경우에, 본 발명의 CD20 CAR을 포함하는 C20-발현 세포는 CD20 양성 골수 골수성 전구 세포를 근절시키는 것으로 본원에 기재되어 있다.
- [0849] 일 양태에서, 본 발명은 골수 절제를 필요로 하는 대상체에게 본 발명의 CD20 CAR-발현 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 골수 절제 방법을 제공한다. 예를 들어 본 발명의 방법은 골수 이식 또는 골수 재조건화가 유익한 치료 전략인 질환 또는 장애를 갖는 대상체의 존재하는 골수의 일부 또는 전부를 근절시키는데 사용될 수 있다. 일 양태에서, 본원의 다른 곳에 기재된 CD20 CAR-발현 세포를 투여하는 단계를 포함하는 본 발명의 골수 절제 방법은 대상체에서 골수 이식 전에 수행된다. 따라서, 일 양태에서, 본 발명의 방법은 골수 또는 줄기 세포 이식 전 세포 조건화 요법을 제공한다. 일 양태에서, 골수 이식은 줄기 세포의 이식을 포함한다. 골수 이식은 자가 또는 동종이계 세포의 이식을 포함할 수 있다.
- [0850] 본 발명은 본 발명의 CD20-발현 세포를 투여하여 존재하는 골수의 적어도 일부를 근절시키는 단계를 포함하는, 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 골수 이식이 유익한 임의의 질환 또는 장애를 치료하기 위한 치료 요법의 적어도 일부로서 사용될 수 있다. 즉, 본 발명의 방법은 골수 이식을 필요로 하는 임의의 대상체에서 사용될 수 있다. 일 양태에서, CD20-발현 세포를 투여하는 것을 포함하는 골수 절제는 AML의 치료에 유용하다. 특정 양태에서, 본 발명의 방법에 의한 골수 절제는 혈액암, 고형 종양, 혈액 질환, 대사 장애, HIV, HTLV, 리소솜 축적 장애 및 면역결핍을 치료하는데 유용하다.
- [0851] 본원에 개시된 조성물 및 방법은 존재하는 골수의 적어도 일부를 근절시켜 본원에 기재된 암, 예를 들어 백혈병, 림프종, 골수종, ALL, AML, CLL, CML, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종(예를 들어 DLBCL 또는 여포성 림프종), 및 다발성 골수종을 포함하나 이에 제한되지 않는 혈액암을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0852] 본원에 개시된 조성물 및 방법은 특히 골수이형성증, 빈혈, 발작성 야간 혈색소뇨, 재생불량성 빈혈, 후천성 순수 적혈구 빈혈, 다이아몬드-블랙판 빈혈, 판코니 빈혈, 혈구감소증, 무거핵구성 혈소판감소증, 골수증식성 장애, 진성 다혈구혈증, 본태성 혈소판증가증, 골수섬유증, 혈색소병증, 겸상 적혈구 질환, 중증성 β 지중해빈혈을 포함하나 이에 제한되지 않는 혈액 질환을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0853] 일 양태에서, 본 발명은 대상체의 골수의 적어도 일부를 본 발명의 CD20 CAR-발현 세포에 의해 근절시키는 골수 조건화를 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공한다. 예를 들어 특정 경우에, 대상체의 골수는 CD20 CAR-발현 세포의 활성화에 의해 표적화 및 제거될 수 있는 악성 전구체 세포를 포함한다. 일 양태에서, 골수 조건화 요법은 천연 골수의 근절 후에 대상체에게 골수 또는 줄기 세포 이식물을 투여하는 것을 포함한다. 일 양태에서, 골수 재조건화 요법은 항종양 CAR 요법, 화학요법, 방사선 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 1종 이상의 다른 항암 요법과 조합된다.
- [0854] 일 양태에서, 투여된 CD20 CAR-발현 세포의 근절이 골수 또는 줄기 세포 이식물의 주입 전에 요구될 수 있다. CD20 CAR-발현 세포의 근절은 자살 유전자의 사용, RNA 인코딩된 CAR을 사용한 제한된 CAR 지속성, 또는 항체 또는 화학요법을 포함하는 항-T 세포 양식을 포함하나 이에 제한되지 않는 임의의 적합한 전략 또는 처리를 사용하여 달성될 수 있다.
- [0855] CD22 연관 질환 및/또는 장애
- [0856] 본 발명은 특히 CD22의 발현과 연관된 암 또는 CD22를 발현하는 세포와 연관된 병증, 예를 들어, 증식성 질환, 예컨대 암 또는 악성종양 또는 전암성 병증; 또는 CD22를 발현하는 세포와 연관된 비암 관련 적응증을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 일 양태에서, CD22의 발현과 연관된 암은 혈액암이다. 일 양태에서, 혈액암은 B-세포 악성종양을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일 양태에서, 혈액암은 백혈병 또는 림프종이다. 일 양태에서, CD22의 발현과 연관된 암은 예를 들어, B-세포 급성 림프모구성 백혈병(BALL), T-세포 급성 림프모구성 백혈병(TALL), 소림프구성 림프종(SLL), 급성 림프모구성 백혈병(ALL)을 포함하나 이에 한정되지 않는 하나 이상의 급성 백혈병; 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 포함하나 이에 한정되지 않는 하나 이상의 만성 백혈병; 외투 세포 림프종(MCL), B 세포 전림프구성 백혈병, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물, 버킷 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 모발상 세포 백혈병, 소세포- 또는 대세포-여포성 림프종, 악성 림프증식성 병

증, MALT 림프종, 변연부 림프종, 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 형질모세포 림프종, 형질세포양 수지상 세포 신생물 및 발덴스트롬 마크로글로불린혈증을 포함하나 이에 한정되지 않는 추가의 혈액암 또는 혈액 병증을 포함하나 이에 제한되지 않는 암 및 악성종양을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, CD22 발현과 연관된 질환은 CD22를 발현하는 비정형 및/또는 비-전형 암, 악성종양, 전암성 병증 또는 증식성 질환; 및 그의 임의의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0857] CD22의 발현과 연관된 비-암 관련 적응증도 또한 포함될 수 있다. CD22의 발현과 연관된 비-암 관련 적응증은 예를 들어 자가면역 질환(예를 들어 루푸스, 류마티스 관절염, 다발성 경화증 자가면역 용혈성 빈혈, 순수 적혈구 무형성증, 특발성 혈소판감소성 자반증, 에반스 증후군, 혈관염, 수포성 피부 장애, 제1형 당뇨병, 쇼그렌 증후군, 항-NMDA 수용체 뇌염 및 데빅 질환, 그레이브스 안병증, 및 자가면역 췌장염), 염증성 장애(알러지 및 천식) 및 고형-기관 또는 조혈 세포 이식을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0858] 일 양태에서, 본 발명은 CD22 발현과 연관된 질환을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 일 양태에서, 본 발명은 종양의 일부가 CD22에 대하여 음성이며, 종양의 일부가 CD22에 대하여 양성인 질환을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 예를 들어 본 발명의 CAR은 CD22의 발현과 연관된 질환을 위한 치료를 겪은 대상체를 치료하는데 유용하며, CD22의 발현과 연관된 치료를 겪은 대상체는 CD22의 발현과 연관된 질환을 나타낸다.

[0859] 일 양태에서, 본 발명은 포유동물 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포)에서의 발현을 위해 프로모터에 작동 가능하게 연결된 CD22 CAR을 포함하는 벡터에 관한 것이다. 일 양태에서, 본 발명은 CD22-발현 종양을 치료하는데 사용하기 위한 CD22 CAR을 발현하는 재조합 T 세포를 제공하고, 여기서 CD22 CAR을 발현하는 재조합 T 세포는 CD22 CART로 불린다. 일 양태에서, 본 발명의 CD22 CART 또는 CD22 CAR 발현 NK 세포는 CART 또는 CD22 CAR 발현 NK 세포가 종양 세포를 표적화하고 종양의 성장이 억제되도록 종양 세포를 그의 표면 상에 발현된 본 발명의 적어도 하나의 CD22 CAR과 접촉시킬 수 있다.

[0860] 일 양태에서, 본 발명은 종양 세포를 본 발명의 CD22-CAR 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포)와 접촉시켜, CART가 항원에 반응하여 활성화되고, 암 세포를 표적화하게 하고, 종양의 성장이 억제되는 단계를 포함하는 CD22-발현 종양 세포의 성장의 억제 방법에 관한 것이다.

[0861] 일 양태에서, 본 발명은 대상체에서의 암의 치료 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 본 발명의 CD22 CAR 발현 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포)를 대상체에게 투여하여, 암이 대상체에서 치료되게 하는 단계를 포함한다. 본 발명의 CD22 CAR 발현 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포)에 의해 치료 가능한 암의 일 예는 CD22의 발현과 연관된 암이다. 본 발명의 CD22 CAR 발현 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포)에 의해 치료 가능한 암의 유형은 본원에 기재된 혈액암을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0862] 본 발명은 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포)를 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하도록 유전자 변형시키고, CAR 발현 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포)를 그를 필요로 하는 수여자에게 주입하는 세포 요법의 유형을 포함한다. 주입된 세포는 수여자 내에서 종양 세포를 사멸시킬 수 있다. 항체 요법과는 달리, CAR-변형된 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포)는 생체내에서 복제할 수 있어서 장기간 존속하고, 이는 지속된 종양 제어로 이어질 수 있다. 다양한 양태에서, 환자에 투여된 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포), 또는 그의 자손은 환자에게 T 세포를 투여한 후 환자 내에서 적어도 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 2년, 3년, 4년, 또는 5년 동안 지속된다.

[0863] 본 발명은 또한 면역 이펙터 세포, 예를 들어 NK 세포 또는 T 세포를 키메라 항원 수용체(CAR)를 일시적으로 발현하도록 예를 들어 시험관내 전사된 RNA에 의해 변형시키고, CAR-발현(예를 들어 CART 또는 CAR-발현 NK 세포) 세포를 그를 필요로 하는 수여자에게 주입하는 세포 요법의 유형을 포함한다. 주입된 세포는 수여자 내에서 암 세포를 사멸시킬 수 있다. 따라서, 다양한 양태에서, 환자에게 투여된 CAR-발현 세포, 예를 들어 T 또는 NK 세포는 환자에게 CAR-발현 세포, 예를 들어 T 또는 NK 세포를 투여한 후 1개월 미만, 예를 들어 3주, 2주, 1주 동안 존재한다.

[0864] 임의의 특정한 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, CAR-변형된 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포)에 의해 도출된 항-종양 면역 반응은 능동 또는 수동 면역 반응일 수 있거나, 또는 대안적으로 직접 대 간접 면역 반응으로 인한 것일 수 있다. 일 양태에서, CAR 형질도입된 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포)는 CD22를 발현하는 인간 암 세포에 반응하여 특이적 염증유발 사이토카인 분비 및 강력한 세포용해 활성을 나타내고, 가용성 CD22 억제에 저항하고, 방관자 사멸을 매개하고, 확립된 인간 종양의 퇴행을 매개한다. 예를 들어 CD22-발현 종

양의 불균질 영역 내의 항원이-더 적은 종양 세포는 인접한 항원-양성 암 세포에 대해 이전에 반응한 CD22-제지 시된 T 세포에 의한 간접적인 파괴에 감수성일 수 있다.

[0865] 일 양태에서, 본 발명의 CAR-변형된 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포), 예를 들어 완전-인간 CAR-발현 세포는 포유동물에서 생체의 면역화 및/또는 생체내 요법을 위한 백신의 유형일 수 있다. 일 양태에서, 포유동물은 인간이다.

[0866] 생체의 면역화와 관련하여, 하기 중 적어도 하나가 세포를 포유동물 내로 투여하기 전 시험관내에서 일어난다: i) 세포의 증량, ii) CAR을 인코딩하는 핵산의 세포로의 도입 또는 iii) 세포의 동결보존.

[0867] 생체의 절차는 해당 분야에 널리 공지되어 있고, 하기에 보다 상세하게 논의된다. 간략하게, 세포는 포유동물(예를 들어 인간)으로부터 분리되고, 본원에 개시된 CAR을 발현하는 벡터에 의해 유전자 변형된다(즉, 시험관내에서 형질도입 또는 트랜스펙션된다) CAR-변형된 세포는 포유동물 수여자에게 투여되어 치료 이익을 제공할 수 있다. 포유동물 수여자는 인간일 수 있고, CAR-변형된 세포는 수여자에 관하여 자가일 수 있다. 대안적으로, 세포는 수여자에 관하여 동종이계, 동계 또는 이종일 수 있다.

[0868] 조혈 줄기 및 전구 세포의 생체의 증량 절차는 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 제5,199,942호에 기재되어 있고, 이는 본 발명의 세포에 적용될 수 있다. 다른 적합한 방법이 해당 분야에 공지되어 있고, 따라서 본 발명은 세포의 생체의 증량의 임의의 특정한 방법으로 제한되지 않는다. 간략하게, T 세포의 생체의 배양 및 증량은: (1) 포유동물로부터 말초 혈액 수거 또는 골수 이식편으로부터 CD34+ 조혈 줄기 및 전구 세포를 수집하는 것; 및 (2) 이러한 세포를 생체의 증량시키는 것을 포함한다. 미국 특허 제5,199,942호에 기재된 세포 성장 인자에 더하여, 다른 인자, 예컨대 flt3-L, IL-1, IL-3 및 c-kit 리간드가 세포의 배양 및 증량을 위해 사용될 수 있다.

[0869] 생체의 면역화와 관련하여 세포-기반 백신을 사용하는 것에 더하여, 본 발명은 또한 환자에서 항원에 대해 지시된 면역 반응을 도출하는 생체내 면역화를 위한 조성물 및 방법을 제공한다.

[0870] 일반적으로, 본원에 기재된 바와 같이 활성화되고 증량된 세포는 면역손상된 개체에서 발생하는 질환의 치료 및 예방에 사용될 수 있다. 특히, 본 발명의 CAR-변형된 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포)는 CD22의 발현과 연관된 질환, 장애 및 병증의 치료에 사용된다. 특정 양태에서, 본 발명의 세포는 CD22의 발현과 연관된 질환, 장애 및 병증의 발생 위험이 있는 환자의 치료에 사용된다. 따라서, 본 발명은 CD22의 발현과 연관된 질환, 장애 및 병증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 본 발명의 CAR-변형된 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포)를 투여하는 것을 포함하는, CD22의 발현과 연관된 질환, 장애 및 병증을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0871] 일 양태에서 본 발명의 CAR 발현 세포는 증식성 질환, 예컨대 암 또는 악성종양, 또는 전암성 병증, 예컨대 골수이형성증, 골수이형성 증후군 또는 전백혈병을 치료하는데 사용될 수 있다. 일 양태에서, CD22의 발현과 연관된 암은 세포의 비정상적 성장을 특징으로 하는 혈액암, 전백혈병, 과다증식성 장애, 증식증 또는 이형성증이다.

[0872] 일 양태에서, 본 발명의 CAR 발현 세포는 암을 치료하는데 사용되며, 여기서 암은 혈액암이다. 혈액암 병증은 혈액, 골수 및 림프계에 영향을 미치는 암의 유형, 예컨대 백혈병 및 악성 림프증식성 병증이다.

[0873] 백혈병은 급성 백혈병 및 만성 백혈병으로서 분류될 수 있다. 급성 백혈병은 급성 골수성 백혈병(AML) 및 급성 림프모구성 백혈병(ALL)으로서 추가로 분류될 수 있다. 만성 백혈병은 만성 골수성 백혈병(CML) 및 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 포함한다. 다른 관련 상태는 골수성 혈액 세포의 비효과적인 생산(또는 이형성) 및 AML로의 변환 위험과 연관된 혈액 상태의 다양한 집단인 골수이형성 증후군(MDS, 이전에 "전백혈병"으로 공지됨)을 포함한다.

[0874] 림프종은 림프구에서 발생한 혈액 세포 종양의 군이다. 예시적인 림프종은 비-호지킨 림프종 및 호지킨 림프종을 포함한다.

[0875] 일 양태에서, 본 발명의 조성물 및 CART 세포 또는 CAR 발현 NK 세포는 B 세포 악성종양, 예컨대 비-호지킨 림프종, 예를 들어 DLBCL, 여포성 림프종 또는 CLL을 치료하는데 특히 유용하다.

[0876] 비-호지킨 림프종(NHL)은 B 또는 T 세포로부터 형성되는 림프구의 암의 군이다. NHL은 임의의 연령에서 발생할 수 있고, 이는 종종 정상보다 큰 림프절, 체중 감소, 및 발열을 특징으로 한다. 상이한 유형의 NHL은 공격성(신속-성장) 및 무통성(느린-성장) 유형으로 카테고리화된다. B-세포 비-호지킨 림프종은 버킷 림프종, 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종(CLL/SL), 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종, 면역모세포성 대

세포 림프종, 전구체 B-림프모구성 림프종, 및 외투 세포 림프종을 포함한다. T-세포 비-호지킨 림프종의 예는 균상 식육종, 역형성 대세포 림프종, 및 전구체 T-림프모구성 림프종을 포함한다. 골수 또는 줄기 세포 이식 후에 발생하는 림프종은 전형적으로 B-세포 비-호지킨 림프종이다. 예를 들어 문헌[Maloney, NEJM, 366.21(2012):2008-16]을 참조한다.

[0877] 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)은 B 세포에서 발생한 NHL의 형태이다. DLBCL은 림프절 내 또는 림프계의 외부, 예를 들어 위장관, 고환, 갑상선, 피부, 유방, 골 또는 뇌에서 발생할 수 있는 공격성 림프종이다. 세포 형태학상 3종의 변이체가 DLBCL에서 통상적으로 관찰된다: 중심모세포성, 면역모세포성, 및 역형성. 중심모세포성 형태학이 가장 통상적이고, 최소 세포질을 갖는 중간-대형 림프구의 외양을 갖는다. DLBCL의 여러 하위유형이 존재한다. 예를 들어 원발성 중추 신경계 림프종은 뇌에만 영향을 미치는 DLBCL의 유형이고, 뇌의 외부 영역에 영향을 미치는 DLBCL과는 상이하게 치료된다. 또 다른 유형의 DLBCL은 원발성 종격 B-세포 림프종이고, 이는 종종 보다 어린 환자에서 발생하여 흉부에서 신속하게 성장한다. DLBCL의 증상은 림프절 비대에 의해 유발된, 목, 겨드랑이 또는 사타구니에서의 무통증의 신속한 종창을 포함한다. 일부 대상체의 경우에, 종창은 통증성일 수 있다. DLBCL의 다른 증상은 야간 발한, 설명되지 않는 발열, 및 체중 감소를 포함한다. DLBCL을 갖는 대부분의 환자는 성인이지만, 이 질환은 때때로 소아에서 발생한다. DLBCL에 대한 치료는 화학요법(예를 들어 사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손, 에토포시드), 항체(예를 들어 리툭산(Rituxan)), 방사선 또는 줄기 세포 이식을 포함한다.

[0878] 여포성 림프종은 일종의 비-호지킨 림프종이고, 적어도 부분적으로 여포성 패턴을 갖는 여포 중심 B-세포(중심 세포 및 중심모세포)의 림프종이다. 여포성 림프종 세포는 B-세포 마커 CD10, CD19, CD20, 및 CD22를 발현한다. 여포성 림프종 세포는 통상적으로 CD5에 대해 음성이다. 형태학상, 여포성 림프종 종양은 중심세포(분할 여포 중심 세포 또는 소세포로도 불림) 및 중심모세포(대 비분할 여포 중심 세포 또는 대세포로도 불림)의 혼합물을 함유하는 여포로 구성된다. 여포는 비-악성 세포, 대부분 T-세포에 의해 둘러싸인다. 여포는 중심세포를 우세하게 함유하고, 중심모세포는 소수이다. 세계 보건 기구(WHO)는 질환을 하기와 같이 형태학적으로 등급화한다: 등급 1(고배율 시야(hpf)당 5개 미만의 중심모세포; 등급 2(6 내지 15개의 중심모세포/hpf); 등급 3(15개 초과 중심모세포/hpf). 등급 3은 하기 등급으로 추가로 세분된다: 등급 3A(중심세포가 여전히 존재함); 등급 3B(여포가 거의 전적으로 중심모세포로 구성됨). 여포성 림프종의 치료는 화학요법, 예를 들어 알킬화제, 뉴클레오시드 유사체, 안트라사이클린-함유 요법, 예를 들어 CHOP-사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손/프레드니솔론, 항체(예를 들어 리툭시맵), 방사선면역요법, 및 조혈 줄기 세포 이식을 포함한다.

[0879] CLL은 골수, 혈액, 림프절 및 비장에서 신생물성 세포 증식 및 축적을 특징으로 하는 B-세포 악성종양이다. CLL의 진단 시점의 중앙 연령은 약 65세이다. 현행 치료는 화학요법, 방사선 요법, 생물학적 요법 또는 골수 이식을 포함한다. 때때로 증상은 외과적으로(예를 들어 비대된 비장의 비장절제술 제거) 또는 방사선 요법(예를 들어 종창 림프절의 용적축소)에 의해 치료된다. CLL을 치료하기 위한 화학요법제는, 예를 들어 플루다라빈, 2-클로로데옥시아데노신(클라드리빈), 클로람부실, 빈크리스틴, 펜토스타틴, 사이클로포스파미드, 알렘투주맵(CAMPATH-1H), 독소루비신 및 프레드니손을 포함한다. CLL을 위한 생물학적 요법은 항체, 예를 들어 알렘투주맵, 리툭시맵, 및 오파투무맵; 뿐만 아니라 티로신 키나제 억제제 요법을 포함한다. CLL의 병기를 분류하기 위해 수많은 기준, 예를 들어 라이(Rai) 또는 비넷(Binet) 시스템이 사용될 수 있다. 라이 시스템은 CLL이 5개의 병기를 갖는 것으로 기재한다: 병기 0, 림프구증가증만이 존재하는 경우; 병기 I, 림프절병증이 존재하는 경우; 병기 II, 비장비대, 림프절병증 또는 둘 다가 존재하는 경우; 병기 III, 빈혈, 기관비대 또는 둘 다가 존재하는 경우(진행은 체중 감소, 피로, 발열, 대규모 기관비대, 및 신속하게 증가하는 림프구 계수에 의해 정의됨); 및 병기 IV, 빈혈, 혈소판감소증, 기관비대 또는 그의 조합이 존재하는 경우. 비넷 병기결정 시스템 하에서는, 3종의 카테고리가 존재한다: 병기 A, 림프구증가증이 존재하고, 3개 미만의 림프절이 비대된 경우(이 병기는 모든 라이 병기 0 환자, 1/2의 라이 병기 I 환자, 및 1/3의 라이 병기 II 환자를 포함함); 병기 B, 3개 이상의 림프절이 수반된 경우; 및 병기 C, 빈혈 또는 혈소판감소증 또는 둘 다가 존재하는 경우. 이들 분류 시스템은 면역글로불린 유전자의 돌연변이의 측정과 조합되어 질환 상태의 보다 정확한 특징화를 제공할 수 있다. 돌연변이된 면역글로불린 유전자의 존재는 개선된 예후와 상관된다.

[0880] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 CAR 발현 세포는, 예를 들어 백혈병 줄기 세포에 의해 암 또는 백혈병을 치료하는데 사용된다. 예를 들어 백혈병 줄기 세포는 CD34⁺/CD38⁻ 백혈병 세포이다.

[0881] 본 발명은 특히, 암을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 일 양태에서, 암은 B-세포 급성 림프모구성 백혈병(BALL), T-세포 급성 림프모구성 백혈병(TALL), 소림프구성 림프종(SLL), 급성 림프모구성 백혈병(ALL)을

포함하나 이에 제한되지는 않는 하나 이상의 급성 백혈병; 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 하나 이상의 만성 백혈병; 외투 세포 림프종(MCL), B 세포 전림프구성 백혈병, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물, 버킷 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 모발상 세포 백혈병, 소세포- 또는 대세포-여포성 림프종, 악성 림프증식성 병증, MALT 림프종, 변연부 림프종, 다발성 골수종, 골수이형성증 및 골수이형성 증후군, 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 형질모세포 림프종, 형질세포양 수지상 세포 신생물, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 추가의 혈액암 또는 혈액 병증을 포함하나 이에 제한되지는 않는 혈액암, 및 비정형 및/또는 비-전형적 암, 악성종양, 전암성 병증 또는 CD22를 발현하는 증식성 질환; 및 그의 임의의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 CD22 발현과 연관된 질환이다.

[0882] 본 발명의 CAR-변형된 세포는 단독으로, 또는 희석제 및/또는 다른 성분, 예컨대 IL-2 또는 다른 사이토카인 또는 세포 집단과 조합하여 약제학적 조성물로서 투여될 수 있다.

[0883] 본 발명은 또한 CD22-발현 세포 집단의 증식을 억제하거나 그를 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 CD22-발현 세포를 포함하는 세포의 집단을 CD22-발현 세포에 결합하는 본 발명의 CD22 CAR 발현 세포와 접촉시키는 단계를 포함한다. 구체적 양태에서, 본 발명은 CD22를 발현하는 암 세포의 증식을 억제하거나 그의 집단을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 CD22-발현 암 세포 집단을 CD22-발현 세포에 결합하는 본 발명의 CD22 CAR 발현 세포와 접촉시키는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 본 발명은 CD22를 발현하는 암 세포의 증식을 억제하거나 그의 집단을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 CD22-발현 암 세포 집단을 CD22-발현 세포에 결합하는 본 발명의 CD22 CART와 접촉시키는 단계를 포함한다. 특정 양태에서, 본 발명의 CD22 CAR 발현 세포는 B-세포 악성종양 또는 CD22-발현 세포와 연관된 또 다른 암을 갖는 대상체 또는 그에 대한 동물 모델에서 음성 대조군에 비해 세포 및/또는 암 세포의 수량, 수, 양 또는 백분율을 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 65%, 적어도 75%, 적어도 85%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 감소시킨다. 일 양태에서, 대상체는 인간이다.

[0884] 본 발명은 또한 CD22-발현 세포와 연관된 질환(예를 들어 CD22를 발현하는 혈액암 또는 비정형 암)의 예방, 치료 및/또는 관리 방법을 제공하며, 상기 방법은 CD22-발현 세포에 결합하는 본 발명의 CD22 CAR 발현 세포를 CD22-발현 세포와 연관된 질환(예를 들어 CD22를 발현하는 혈액암 또는 비정형 암)의 예방, 치료 및/또는 관리를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 대상체는 인간이다. CD22-발현 세포와 연관된 장애의 비-제한적인 예는 자가면역 질환(예를 들어 루푸스, 류마티스 관절염, 다발성 경화증 자가면역 용혈성 빈혈, 순수 적혈구 무형성증, 특발성 혈소판감소성 자반증, 에반스 증후군, 혈관염, 수포성 피부 장애, 제1형 당뇨병, 쇼그렌 증후군, 항-NMDA 수용체 뇌염 및 데빅 질환, 그레이브스 안병증, 및 자가면역 췌장염), 염증성 장애(알러지 및 천식), 이식 및 암(예컨대 CD22를 발현하는 혈액암 또는 비정형 암)을 포함한다.

[0885] 본 발명은 또한, CD22-발현 세포와 연관된 질환의 예방, 치료 및/또는 관리 방법을 제공하며, 상기 방법은 CD22-발현 세포에 결합하는 본 발명의 CD22 CAR 발현 세포를 CD22-발현 세포와 연관된 질환의 예방, 치료 및/또는 관리를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 대상체는 인간이다.

[0886] 본 발명은 CD22-발현 세포와 연관된 암의 재발을 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 CD22-발현 세포에 결합하는 본 발명의 CD22 CAR 발현 세포를 CD22-발현 세포와 연관된 암의 재발의 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 상기 방법은 CD22-발현 세포에 결합하는 본원에 기재된 유효량의 CD22 CAR 발현 세포를 유효량의 또 다른 요법과 조합하여 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0887] 일부 실시형태에서, CD22 발현 세포는 CD19, CD123, FLT-3, ROR-1, CD79b, CD179b, CD79a, CD10, CD34, 및/또는 CD20을 발현한다. 특정 실시형태에서, CD22 발현 세포는 CD19를 발현한다. 일부 실시형태에서, CD22-발현 세포는 CD19를 발현하지 않는다.

[0888] 일부 실시형태에서, 대상체는 CD19 CAR 요법에 대해 비-반응자이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 CD19 CAR 요법에 대해 부분 반응자이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 CD19 CAR 요법에 대해 완전 반응자이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 CD19 CAR 요법에 대해 비-재발자이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 CD19 CAR 요법에 대해 부분 재발자이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 CD19 CAR 요법에 대해 완전 재발자이다.

[0889] 일부 실시형태에서, CD19 CAR-발현 세포에 의한 치료에 대해 이전에 반응성이었던 암 또는 다른 병증은 CD19를 발현하지 않는다. 일부 실시형태에서, CD19 CAR-발현 세포에 의한 치료에 대해 이전에 반응성이었던 암 또는 다른 병증은 암 또는 다른 병증이 CD19 CAR-발현 세포에 의한 치료에 대해 반응성인 경우에 비해 CD19 발현 수준에서 10%, 20%, 30%, 40%, 50% 또는 그 초과를 감소시킨다. 일부 실시형태에서, CD19 CAR-발현 세포에 의한

치료에 대해 이전에 반응성이었던 암 또는 다른 병증은 CD22 및/또는 CD123을 발현한다.

- [0890] 일부 실시형태에서, 본 발명의 CD22 CAR-발현 세포는 CD19 CAR-발현 세포에 의해 이전에 치료된 암 또는 다른 병증의 재발-후 투여된다. 일부 실시형태에서, CD19 CAR-발현 세포 및 CD22 CAR-발현 세포는 본원에 기재된 바와 같이 동시에 투여된다.
- [0891] 다발성 골수종을 치료하는데 사용하기 위한 CD19 CAR T 세포
- [0892] 표적화 요법 및 자가 줄기 세포 이식의 현행 요법을 사용하더라도, 골수종은 불치의 질환으로 여겨진다. 본 실시예는 키메라 항원 수용체를 갖는 CD19에 대해 지시된 자가 T 세포(렌티바이러스/CD19:4-1BB:CD3제타;"CART19" 또는 CTL019로도 공지됨)를 사용한 다발성 골수종(MM)의 치료를 기재한다. 본 실시예는 CD19-지시된 CAR 요법이 매우 낮은(대부분의 방법에 의해 검출불가능한) 수준의 CD19를 발현하는 골수종 줄기 세포 및/또는 종양 세포를 표적화하는 것에 기초하여, 깊은, 장기간 지속되는 완화를 확립하는 잠재력을 갖는다는 것을 입증한다.
- [0893] 호지킨 림프종에 대한 CAR19 T 세포 요법
- [0894] 또한 CAR19 T 세포 요법을 사용하여 호지킨 림프종(HL)을 치료할 수 있다. 호지킨 림프종은 클론 배 중심 B 세포로부터 유래된 악성 호지킨 리드-스턴버그(HRS) 세포의 존재를 특징으로 한다. HL에 대한 CAR19 T 세포 요법의 치료 효능을 나타내는 여러 인자가 존재한다. HL 종양의 CD19 염색은 종양 및 종양 미세환경 내의 CD19-발현($CD19^+$) 세포를 보여준다. 연구는 CD19를 발현하는 클론 B 세포 집단($CD20^+CD27^+ALDH^+$)이 호지킨 림프종 세포주의 생성 및 유지를 담당하고, 또한 대부분의 HL 환자의 혈액에서 순환함을 보여주었다(문헌[Jones et al., Blood, 2009, 113(23):5920-5926]). 이러한 클론 B 세포 집단은 또한 악성 HRS 세포의 생성을 발생시키거나 그에 기여하는 것으로 시사된다. 따라서, CART19 요법은 종양발생 또는 종양 세포의 유지에 기여하는 이러한 B 세포 집단을 고갈시킬 것이다. 또 다른 연구는 B 세포 고갈이 다중 쥐과 모델에서 고형 종양 성장을 지연시킴을 보여주었다(문헌[Kim et al., J Immunotherapy, 2008, 31(5):446-57]). HL 종양 미세환경에서의 B 세포의 고갈이 일부 항종양 효과를 발생시킨다는 아이디어를 지지하여, 현행 요법, 예컨대 리툭산이 HL에서의 종양 B 세포의 표적화 및 고갈에 대해 임상 시험되고 있다(문헌[Younes et al., Blood, 2012, 119(18):4123-8]). 만성 염증과 관련된 신생 발암이 또한 B-세포 의존적인 것으로 밝혀진 바 있다(문헌[de Visser, et al., Cancer Cell, 2005, 7(5):411-23]). 이들 연구로부터의 결과는 특히 HL 종양 미세환경에서의 B 세포 집단의 표적화가 질환 진행 또는 종양 성장을 감소 또는 억제함으로써 HL을 치료하는데 유용할 것임을 나타낸다.
- [0895] CLL 환자의 비-반응자 하위세트는 면역 체크포인트 억제제 분자의 증가된 발현을 나타낸다
- [0896] 하나의 연구(데이터 미공개)에서, 34명의 CLL 환자로부터의 임상 제조로부터의 CART19 세포를 면역 체크포인트 억제제 분자, 예컨대 PD-1, LAG3, 및 TIM3의 발현에 대해 평가하였다. CART19에 대한 이러한 코호트의 반응은 공지되어 있고, 따라서 반응과 바이오마커 발현 패턴 사이의 상관관계가 평가될 수 있다.
- [0897] 고령에서 면역노화에 대한 mTOR 억제의 효과
- [0898] 면역노화에 대한 mTOR 억제의 효능은 예를 들어 국제 출원 WO/2015/073644호의 실시예 1에 기재되어 있고, 출원의 전문은 본원에 참조로 포함된다.
- [0899] 고령 대상체에서 백신에 대한 면역 반응의 증진
- [0900] 면역 반응을 증진시키는 것에 대한 mTOR 억제의 효능은 예를 들어 국제 출원 WO/2015/073644호의 실시예 2에 기재되어 있고, 출원의 전문은 본원에 참조로 포함된다.
- [0901] 저용량 mTOR 억제는 에너지 및 운동을 증가시킨다;
- [0902] 에너지 및 운동에 대한 mTOR 억제의 효과는 예를 들어 국제 출원 WO/2015/073644호의 실시예 3에 기재되어 있고, 출원의 전문은 본원에 참조로 포함된다.
- [0903] RAD001에 의한 p70 S6 키나제 억제
- [0904] p70 S6 키나제 억제에 대한 mTOR 억제의 효과는 예를 들어 국제 출원 WO/2015/073644호의 실시예 4에 기재되어 있고, 출원의 전문은 본원에 참조로 포함된다.
- [0905] 외인성 IL-7은 CAR T 세포의 기능을 증진시킨다

- [0906] CAR T 세포의 입양 전달 후에, 일부 환자는 항종양 활성의 준최적 수준을 발생시킬 수 있는 CAR T 세포의 제한된 지속을 경험한다. 본 실시예에서는, 외인성 인간 IL-7의 투여 효과를 CAR T 세포에 대해 초기 준최적 반응이 관찰된 바 있는 마우스 이중이식편 모델에서 평가한다.
- [0907] **조합 요법**
- [0908] 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 다른 공지된 작용제 및 치료법과 조합하여 사용될 수 있다. 본원에 사용된 "조합하여" 투여된, 2가지(또는 그 초과)의 상이한 치료가 대상체가 장애를 앓는 동안 대상체에게 전달됨을 의미하고, 예를 들어 대상체가 장애로 진단된 이후 및 장애가 치유 또는 제거되기 이전 또는 치료가 다른 이유로 중지되기 이전에 2가지 이상의 치료가 전달된다. 일부 실시형태에서, 하나의 치료의 전달은 제2 전달이 시작될 때 여전히 발생하여, 투여 관점에서 중첩된다. 이것은 때때로 본원에서 "동시" 또는 "공동 전달"로 지칭된다. 일부 실시형태에서, 하나의 치료의 전달은 다른 치료의 전달이 시작되기 이전에 종료된다. 어느 하나의 경우의 일부 실시형태에서, 조합 투여로 인해 치료가 보다 효과적이다. 예를 들어 제2 치료가 보다 효과적이고, 예를 들어 더 적은 제2 치료에 의해 등가의 효과가 관찰되거나, 또는 제1 치료의 부재 하에 제2 치료가 투여된 경우에 관찰될 것보다 더 큰 정도로 제2 치료가 증상을 감소시키거나, 또는 제1 치료에 의해 유사한 상황이 관찰된다. 일부 실시형태에서, 증상 또는 장애와 관련된 다른 파라미터의 감소가 다른 것의 부재 하에 전달된 하나의 치료에 의해 관찰될 것보다 더 크도록 전달된다. 2가지의 치료의 효과는 부분적으로 상가적이거나, 완전히 상가적이거나, 또는 상가적인 것보다 클 수 있다. 전달된 제1 치료의 효과가 제2 치료가 전달될 때 여전히 검출 가능하도록 전달이 이루어질 수 있다.
- [0909] 본원에 기재된 CAR-발현 세포 및 적어도 하나의 추가의 치료제는 동시에, 동일한 조성물 내에 또는 개별 조성물 내에, 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적인 투여를 위해, 본원에 기재된 CAR-발현 세포가 먼저 투여되고, 추가의 작용제가 두번째로 투여될 수 있거나, 투여의 순서는 역전될 수 있다.
- [0910] CAR 요법 및/또는 다른 치료제, 절차 또는 양식은 장애의 활성 기간 동안, 또는 질환의 완화 또는 보다 낮은 활성 기간 동안 투여될 수 있다. CAR 요법은 장애의 다른 치료 전, 치료와 공동으로, 치료-후, 또는 관해 동안 투여될 수 있다.
- [0911] 조합되어 사용되는 경우에, CAR 요법 및 추가의 작용제(예를 들어 제2 또는 제3 작용제), 또는 모두는 개별적으로, 예를 들어 단독요법으로서 사용되는 각각의 작용제의 양 또는 투여량보다 높거나, 낮거나, 또는 동일한 양 또는 용량으로 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, CAR 요법, 추가의 작용제(예를 들어 제2 또는 제3 작용제), 또는 모두의 투여되는 양 또는 투여량은 개별적으로, 예를 들어 단독요법으로서 사용되는 각각의 작용제의 양 또는 투여량보다 낮다(예를 들어 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 또는 적어도 50%). 일부 실시형태에서, 목적하는 효과 (예를 들어 암의 치료)를 발생시키는 CAR 요법, 추가의 작용제(예를 들어 제2 또는 제3 작용제), 또는 모두의 양 또는 투여량은 동일한 치료 효과를 달성하기 위해 요구되는 개별적으로 예를 들어 단독요법으로서 사용되는 각각의 작용제의 양 또는 투여량보다 낮다(예를 들어 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 또는 적어도 50% 낮다).
- [0912] 추가의 양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 수술, 사이토카인, 방사선 또는 화학요법, 예컨대 시토크스, 플루다라빈, 히스톤 데아세틸라제 억제제, 탈메틸화제 또는 펩티드 백신, 예컨대 문헌[Izumoto et al 2008 J Neurosurg 108:963-971]에 기재된 것과 조합되어 치료 요법에서 사용될 수 있다.
- [0913] 특정 예에서, 본 발명의 화합물은 다른 치료제, 예컨대 다른 항암제, 항알러지제, 항오심제(또는 항구토제), 통증 완화제, 세포보호제 및 그의 조합과 조합된다.
- [0914] 조합 요법에 사용하기 위해 고려되는 일반적 화학요법제는 아나스트로졸(anastrozole)(아리미덱스(Arimide x)®), 비칼루타미드(bicalutamide)(카소텍스(Casodex)®), 블레오마이신 술페이트(블레녹산(Blenoxane)®), 부술판(밀레란(Myleran)®), 부술판 주사(부술팩스(Busulfex)®), 카페시타빈(capecitabine)(젤로다(Xeloda)®), N4-펜톡시카르보닐-5-데옥시-5-플루오로시티딘, 카르보플라틴(파라플라틴(Paraplatin)®), 카르무스틴(BiCNU®), 클로람부실(chlorambucil)(류케란(Leukeran)®), 시스플라틴(cisplatin)(플라티놀(Platinol)®), 클라드리빈(cladribine)(류스타틴(Leustatin)®), 사이클로포스파미드(시토크스(Cytoxan)® 또는 네오사르(Neosar)®), 시타라빈(cytarabine), 시토신 아라비노사이드(cytosine arabinoside)(시토사르(Cytosar)-U®), 시타라빈 리포솜 주사(데포사이트(DepoCyt)®), 다카르바진(dacarbazine)(DTIC-돔(Dome)®), 닥티노마이신(악티노마이신 D(Actinomycin D), 코스메간(Cosmegen)), 다우노루비신 히드로클로라이드(세루비딘(Cerubidine)®), 다우노루비신 시트레이트 리포솜 주사(다우녹숨®), 텍사메

타손, 도세탁셀(탁소테레(Taxotere®)), 독소루비신 히드로클로라이드(아드리아마이신(Adriamycin®), 루벡스(Rubex®), 에토포시드(베페시드(Vepesid®)), 플루다라빈 포스페이트(플루다라(Fludara®)), 5-플루오로우라실(아드루실(Adrucil®), 에푸덱스(Efudex®)), 플루타미드(유렉신(Eulexin®)), 테자시티빈, 겐시타빈 (디플루오로테옥시시티딘), 하이드록시우레아(히드레아(Hydrea®)), 이다루비신(이다마이신(Idamycin®)), 이포스파미드(이펙스(IFEX®)), 이리노테칸(캄프토사르(Camptosar®)), L-아스파라기나제(엘스파르(ELSPAR®)), 류코보린 칼슘, 멜팔란(알케란(Alkeran®)), 6-메르캅토피린(퓨린톨(Purinethol®)), 메토티렉세이트(폴렉스(Folex®)), 미톡산트론(노반트론(Novantrone®)), 밀로타르그, 파클리탁셀(탁솔(Taxol®)), nab-파클리탁셀(아브락산(Abraxane®)), 포에닉스(phoenix)(이트롭90/MX-DTPA), 펜토스타틴, 카르무스틴 이식물을 갖는 폴리페프로산 20(글리아델(Gliadel®)), 타목시펜 시트레이트(놀바덱스(Nolvadex®)), 테니포시드(부몬(Vumon®)), 6-티오구아닌, 티오테파, 티라파자민(티라존(Tirazone®)), 주사용 토포테칸 히드로클로라이드(하이캄틴(Hycamptin®)), 빈블라스틴(벨반(Velban®)), 빈크리스틴(온코빈(Oncovin®)), 및 비노렐빈(나벨빈(Navelbine®))을 포함한다.

[0915] 본 발명의 화합물과의 조합을 위한 특정한 관심 항암제는 항-종양 항생제; 티로신 키나제 억제제; 알킬화제; 항-미세소관 또는 항-유사분열제; 또는 종양용해 바이러스를 포함한다.

[0916] 예시적인 티로신 키나제 억제제는 에를로티닙 하이드로클로라이드(Erlotinib hydrochloride)(타세바(Tarceva®)); 리니파닙(Linifanib)(N-[4-(3-아미노-1H-인다졸-4-일)페닐]-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아, ABT 869로도 공지됨, 제넨테크로부터 입수 가능함); 수니티닙 말레이트(Sunitinib malate)(수텐트(Sutent®)); 보수티닙(Bosutinib)(4-[(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)아미노]-6-메톡시-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]퀴놀린-3-카보니트릴, SKI-606으로도 공지됨, 미국 특허 제6,780,996호에 기재되어 있음); 다사티닙(Dasatinib)(스프리셀(Sprycel®)); 파조파닙(Pazopanib)(보트리엔트(Votrient®)); 소라페닙(Sorafenib)(넥사바르(Nexavar®)); 자크티마(Zactima)(ZD6474); 및 이마티닙(Imatinib) 또는 이마티닙 메실레이트(길벡(Gilvec®) 및 글리벡(Gleevec®))를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0917] 예시적인 알킬화제는 비제한적으로 옥살리플라틴(Oxaliplatin)(엘록사틴(Eloxatin®)); 테모졸로미드(Temozolomide)(테모다르(Temodar®) 및 테모달(Temodal®)); 닥티노마이신(Dactinomycin)(악티노마이신(actinomycin)-D, 코스메겐(Cosmegen®)으로도 공지됨); 멜팔란(Melphalan)(L-PAM, L-사르코리신(sarcolysin), 및 페닐알라닌 머스타드, 알케란(Alkeran®)으로도 공지됨); 알트레타민(Altretamine)(헥사메틸멜라민(HMM), 헥살렌®으로도 공지됨); 카르무스틴(Carmustine)(BiCNU®); 벤다무스틴(Bendamustine)(트레안다(Treanda®); 부술피판(Busulfan)(부술피엑스(Busulfex®) 및 밀레란(Myleran®); 카르보플라틴(Carboplatin)(파라플라틴(Paraplatin®); 로무스틴(Lomustine)(CCNU, 세뉴(CeeNU®)로도 공지됨); 시스플라틴(Cisplatin)(CDDP, 플라티놀(Platinol®) 및 플라티놀®-AQ로도 공지됨); 클로람부실(Chlorambucil)(류케란(Leukeran®); 사이클로포스파미드(시톡산(Cytosan®) 및 네오사르(Neosar®); 다카르바진(Dacarbazine)(DTIC, DIC 및 이미다졸 카르복스아미드, DTIC-돔®으로도 공지됨); 알트레타민(Altretamine)(헥사메틸멜라민(HMM), 헥살렌(Hexalen®)으로도 공지됨); 이포스파미드(Ifosfamide)(이펙스(Ifex®); 프레드누무스틴(Prednimustine); 프로카르바진(Procarbazine)(마툴란(Matulane®); 메클로레타민(Mechlorethamine)(질소 머스타드, 무스틴 및 메클로로에타민 히드로클로라이드, 머스타르겐(Mustargen®)으로도 공지됨); 스트렙토조신(Streptozocin)(자노사르(Zanosar®); 티오테파(Thiotepa)(티오포스포아미드, TESPA 및 TSPA, 티오플렉스(Thioplex®)로도 공지됨); 사이클로포스파미드(엔독산(Endoxan®), 시톡산(Cytosan®), 네오사르(Neosar®), 프로시톡스(Procytox®), 레비문(Revimmune®); 및 벤다무스틴(Bendamustine) HCl(트레안다(Treanda®))을 포함한다.

[0918] 예시적인 항-종양 항생제는 예를 들어 독소루비신(아드리아마이신(Adriamycin®) 및 루벡스(Rubex®); 블레오마이신(레녹산(lenoxane®); 다우노루비신(다우노루비신 하이드로클로라이드, 다우노마이신(daunomycin) 및 루비도마이신(rubidomycin) 하이드로클로라이드, 세루비딘(Cerubidine®); 다우노루비신 리포솜(다우노루비신 시트레이트 리포솜, 다우노솜(DaunoXome®); 미톡산트론(Mitoxantrone)(DHAD, 노반트론(Novantrone®); 에피루비신(Epirubicin)(엘렌스(Ellence™); 이다루비신(Idarubicin)(이다마이신(Idamycin®), 이다마이신 PFS®); 미토마이신(Mitomycin) C(무타마이신(Mutamycin®); 겔다나마이신(Geldanamycin); 허비마이신(Herbimycin); 라비도마이신(Ravidomycin); 및 데스아세틸라비도마이신(Desacetylavidomycin)을 포함한다.

[0919] 예시적인 항-미세소관 또는 항-유사분열제는 제한 없이, 빈카 알칼로이드(Vinca Alkaloid)(예컨대, 비노렐빈 타르테이트(Vinorelbine tartrate)(나벨빈(Navelbine®), 빈크리스틴(Vincristine)(온코빈(Oncovin®) 및 빈데신(Vindesine)(엘디신(Eldisine®)); 탁산(Taxane)(예컨대 파클리탁셀(paclitaxel) 및 도세탁셀(docetaxel)); 및 에스트라무스틴(Estramustine)(엠실(Emcy®) 또는 에스트라시트(Estracyt®))을 포함한다.

- [0920] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 종양용해 바이러스와 조합되어 투여된다. 실시형태에서, 종양용해 바이러스는 암 세포 내에서 선택적으로 복제될 수 있고, 그의 사멸을 촉발하거나 성장을 늦출 수 있다. 일부 경우에, 종양용해 바이러스는 비-암 세포에 대해서는 전혀 효과를 갖지 않거나 최소 효과를 갖는다. 종양용해 바이러스는 종양용해 아데노바이러스, 종양용해 단순 포진 바이러스, 종양용해 레트로바이러스, 종양용해 파르보바이러스, 종양용해 백시니아 바이러스, 종양용해 신드비스 바이러스, 종양용해 인플루엔자 바이러스 또는 종양용해 RNA 바이러스(예를 들어 종양용해 레오바이러스, 종양용해 뉴캐슬병 바이러스(NDV), 종양용해 홍역 바이러스 또는 종양용해 수포성 구내염 바이러스(VSV))를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0921] 일부 실시형태에서, 종양용해 바이러스는 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 US2010/0178684 A1호에 기재된 바이러스, 예를 들어 재조합 종양용해 바이러스이다. 일부 실시형태에서, 재조합 종양용해 바이러스는, 예를 들어 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 US2010/0178684 A1호에 기재된 바와 같은, 면역 또는 염증 반응의 억제제를 코딩하는 핵산 서열(예를 들어 이중 핵산 서열)을 포함한다. 실시형태에서, 재조합 종양용해 바이러스, 예를 들어 종양용해 NDV는 아포토시스촉진 단백질(예를 들어 아포틴), 사이토카인(예를 들어 GM-CSF, 인터페론-감마, 인터류킨-2 (IL-2), 종양 괴사 인자-알파), 면역글로불린(예를 들어 ED-B 피브로넥틴에 대한 항체), 종양 연관 항원, 이중특이적 어댑터 단백질(예를 들어 NDV HN 단백질 및 T 세포 공동-자극 수용체, 예컨대 CD3 또는 CD28에 대해 지시된 이중특이적 항체 또는 항체 단편; 또는 NDV HN 단백질에 대해 지시된 인간 IL-2와 단일쇄 항체 사이의 융합 단백질)을 포함한다. 예를 들어 문헌[Zamarin et al. Future Microbiol. 7.3(2012):347-67]을 참조하고, 그의 전문은 본원에 참조로 포함된다. 일부 실시형태에서, 종양용해 바이러스는 US 8591881 B2호, US 2012/0122185 A1호, 또는 US 2014/0271677 A1호에 기재된 키메라 종양용해 NDV이고, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0922] 일부 실시형태에서, 종양용해 바이러스는 암 세포에서만 독점적으로 복제하도록 설계된 조건부 복제 아데노바이러스(CRAd)를 포함한다. 예를 들어 문헌[Alemaný et al. Nature Biotechnol. 18(2000):723-27]을 참조한다. 일부 실시형태에서, 종양용해 아데노바이러스는 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌[Alemaný et al.]의 페이지 725의 표 1에 기재된 것을 포함한다.
- [0923] 예시적인 종양용해 바이러스는 하기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다:
- [0924] 군 B 종양용해 아데노바이러스(Co1oAd1)(사이옥수스 테라퓨틱스 리미티드(PsiOxus Therapeutics Ltd.))(예를 들어 임상 시험 식별자: NCT02053220 참조);
- [0925] ONCOS-102(이전에 CGTG-102로 불림), 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자(GM-CSF)를 포함하는 아데노바이러스임(온코스 테라퓨틱스(Oncos Therapeutics))(예를 들어 임상 시험 식별자: NCT01598129 참조);
- [0926] VCN-01, 인간 PH20 히알루로니다제를 코딩하는 유전자 변형된 종양용해 인간 아데노바이러스(브이씨엔 바이오사이언시스, 에스.엘.(VCN Biosciences, S.L.))(예를 들어 임상 시험 식별자: NCT02045602 및 NCT02045589 참조);
- [0927] 조건부 복제 아데노바이러스 ICOVIR-5, 탈조절된 망막모세포종/E2F 경로를 갖는 암 세포에서 선택적으로 복제하도록 변형된 야생형 인간 아데노바이러스 혈청형 5(Had5)로부터 유래된 바이러스임(인스티튜트 카탈라 드옹콜로지아(Institut Catala d'Oncologia))(예를 들어 임상 시험 식별자: NCT01864759 참조);
- [0928] 셀리비르(Celyvir), ICOVIR5, 종양용해 아데노바이러스로 감염된 골수-유래 자가 중간엽 줄기 세포(MSC)를 포함함(호스피탈 인판틸 유니베르시타리오 니노 예수스(Hospital Infantil Universitario Nino Jesus), 스페인 마드리드/ 라몬 알레마니(Ramon Alemany))(예를 들어 임상 시험 식별자: NCT01844661 참조);
- [0929] CG0070, 인간 E2F-1 프로모터가 본질적 E1a 바이러스 유전자의 발현을 구동하여 바이러스 복제 및 세포독성을 Rb 경로-결손 종양 세포로 제한한 조건부 복제 종양용해 혈청형 5 아데노바이러스(Ad5)임(콜드 제네시스, 인크.(Cold Genesys, Inc.))(예를 들어 임상 시험 식별자: NCT02143804 참조); 또는
- [0930] DNX-2401(이전에 델타-24-RGD로 명명됨), 망막모세포종(Rb)-경로 결손 세포에서 선택적으로 복제되고 특정 RGD-결합 인테그린을 보다 효율적으로 발현하는 세포를 감염시키도록 조작된 아데노바이러스임(클리니카 유니베르시다드 드 나바라(Clinica Universidad de Navarra), 나바라 대학교/ 디엔에이트릭스, 인크.(DNAtrix, Inc.))(예를 들어 임상 시험 식별자: NCT01956734 참조).
- [0931] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 종양용해 바이러스는 주사, 예를 들어 피하, 동맥내, 정맥내, 근육내, 척수강내, 또는 복강내 주사에 의해 투여된다. 실시형태에서, 본원에 기재된 종양용해 바이러스는 종양내로,

경피로, 경점막으로, 경구로, 비강내로, 또는 패 투여를 통해 투여된다.

- [0932] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 제2 CD20 억제제, 예를 들어 CD20 항체 또는 CD20 항체 약물 컨쥬게이트와 조합하여(예를 들어 이전에, 동시에 및/또는 이후에) 투여된다.
- [0933] 예시적인 CD20 항체는 리투시맙(리옥산(Riuxan)® 및 맵테라(MabThera)®); 토시투모맙(Tositumomab)(벅사르(Bexxar)®); 및 오파투무맙(Ofatumumab)(아르제라(Arzerra)®)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0934] 예시적인 CD20 항체 약물 컨쥬게이트는 이브리투모맙 티옥세탄(Ibritumomab tiuxetan)(제발린(Zevalin)®); 및 토시투모맙(Tositumomab)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0935] 일 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR 발현 세포는 G1TR을 표적화하고/거나 G1TR 기능을 조정하는 분자, 예컨대 조절 T 세포(Treg)를 고갈시키는 G1TR 효능제 및/또는 G1TR 항체와 조합되어 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, G1TR 결합 분자 및/또는 G1TR 기능을 조정하는 분자(예를 들어 G1TR 효능제 및/또는 Treg 고갈 G1TR 항체)는 CAR-발현 세포 전에 투여된다. 예를 들어 일 실시형태에서, G1TR 효능제는 세포의 분리반출술 전에 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, 대상체는 CLL을 갖는다. 예시적인 G1TR 효능제는, 예를 들어 G1TR 융합 단백질 및 항-G1TR 항체(예를 들어 2가 항-G1TR 항체), 예컨대 예를 들어 미국 특허 제6,111,090호, 유럽 특허 제 090505B1호, 미국 특허 제8,586,023호, PCT 공개 WO 2010/003118호 및 2011/090754호에 기재된 G1TR 융합 단백질, 또는 예를 들어 미국 특허 제7,025,962호, 유럽 특허 제1947183B1호, 미국 특허 제7,812,135호, 미국 특허 제8,388,967호, 미국 특허 제8,591,886호, 유럽 특허 EP 1866339호, PCT 공개 WO 2011/028683호, PCT 공개 WO 2013/039954호, PCT 공개 WO2005/007190호, PCT 공개 WO 2007/133822호, PCT 공개 WO2005/055808호, PCT 공개 WO 99/40196호, PCT 공개 WO 2001/03720호, PCT 공개 WO99/20758호, PCT 공개 WO2006/083289호, PCT 공개 WO 2005/115451호, 미국 특허 제7,618,632호 및 PCT 공개 WO 2011/051726호에 기재된 항-G1TR 항체를 포함한다.
- [0936] 일 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR 발현 세포는 mTOR 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 mTOR 억제제, 예를 들어 라파로그(rapalog), 예컨대 에베롤리무스(everolimus)와 조합하여 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, mTOR 억제제는 CAR-발현 세포 이전에 투여된다. 예를 들어 일 실시형태에서, mTOR 억제제는 세포의 분리반출술 이전에 투여될 수 있다.
- [0937] 일 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR 발현 세포는 G1TR 효능제, 예를 들어 본원에 기재된 G1TR 효능제와 조합하여 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, G1TR 효능제는 CAR-발현 세포, 예를 들어 CD20 CAR-발현 세포 이전에 투여된다. 예를 들어 일 실시형태에서, G1TR 효능제는 세포의 분리반출술 이전에 투여될 수 있다.
- [0938] 일 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR 발현 세포는 단백질 티로신 포스파타제 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 단백질 티로신 포스파타제 억제제와 조합되어 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, 단백질 티로신 포스파타제 억제제는 SHP-1 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 SHP-1 억제제, 예컨대 예를 들어 소듐 스티보글루코네이트이다. 일 실시형태에서, 단백질 티로신 포스파타제 억제제는 SHP-2 억제제이다.
- [0939] 일 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 키나제 억제제와 조합되어 사용될 수 있다.
- [0940] 일 실시형태에서, 이러한 접근법은 대상체에서 본원에 기재된 CAR 세포의 성능을 최적화하는데 사용될 수 있다. 이론에 얽매는 것을 원하지는 않지만, 일 실시형태에서, 내인성, 비-변형된 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포의 성능은 개선된 것으로 여겨진다. 이론에 얽매는 것을 원하지는 않지만, 일 실시형태에서, CD20 CAR 발현 세포의 성능은 개선된 것으로 여겨진다. 다른 실시형태에서, CAR을 갖거나 이를 발현하도록 조작될 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포는 PD1 음성 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포/NK 세포의 수를 증가시키거나 또는 PD1 음성 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포/NK 세포/PD1 양성 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포의 비를 증가시키는 양의 mTOR 억제제와의 접촉에 의해 생체외에서 처리될 수 있다.
- [0941] 일 실시형태에서, 낮은, 면역 증진 용량의 mTOR 억제제, 예를 들어 알로스테릭 억제제, 예를 들어 RAD001, 또는 촉매 억제제의 투여는 본원에 기재된 CAR 발현 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포의 투여 전에 개시된다. 일 실시형태에서, CAR 세포는 PD1 음성 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포/NK 세포의 수준, 또는 PD1 음성 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포/NK 세포/PD1 양성 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포의 비가 적어도 일시적으로 증가되도록 mTOR 억제제의 충분한 시간 또는 충분한 투여 후에 투여된다.
- [0942] 일 실시형태에서, CAR을 발현하도록 조작될 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포는 대상체 내의 또는 대상체로부터 수거된 PD1 음성 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포의 수준, 또는 PD1 음성 면역 이펙터

세포, 예를 들어 T 세포/NK 세포/PD1 양성 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포의 비가 적어도 일시적으로 증가되도록 낮은, 면역 증진 용량의 mTOR 억제제의 충분한 시간 후에 또는 충분한 투여 후에 수거된다.

[0943] 일부 실시형태에서, mTOR 억제제는 대상체의 말초 혈액에서, 또는 대상체로부터 단리된 T 세포의 제제에서 PD-1 양성 T 세포의 비를 감소시키거나, PD-1 음성 T 세포의 비를 증가시키거나, 또는 PD-1 음성 T 세포/PD-1 양성 T 세포의 비를 증가시키기에 충분한 양의 시간 동안 투여된다.

[0944] 일부 실시형태에서, mTOR 억제제의 용량은 예를 들어 p70 S6K 억제에 의해 측정시, 적어도 5 내지 90% 이하의 mTOR 억제제와 연관된다. 일부 실시형태에서, mTOR 억제제의 용량은 예를 들어 p70 S6K 억제에 의해 측정시, 적어도 10% 내지 40% 이하의 mTOR 억제제와 연관된다.

[0945] 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 CDK4 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 CDK4 억제제, 예를 들어 CD4/6 억제제, 예컨대 예를 들어 6-아세틸-8-사이클로펜틸-5-메틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온, 히드로클로라이드(팔보시클립 또는 PD0332991로도 지칭됨)이다. 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 BTK 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 BTK 억제제, 예컨대 예를 들어 이브루티닙(ibrutinib)이다. 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 mTOR 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 mTOR 억제제, 예컨대 예를 들어 라파마이신, 라파마이신 유사체, OSI-027이다. mTOR 억제제는, 예를 들어 mTORC1 억제제 및/또는 mTORC2 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 mTORC1 억제제 및/또는 mTORC2 억제제일 수 있다. 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 MNK 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 MNK 억제제, 예컨대 예를 들어 4-아미노-5-(4-플루오로아닐리노)-피라졸로[3,4-d] 피리미딘이다. MNK 억제제는, 예를 들어 MNK1a, MNK1b, MNK2a 및/또는 MNK2b 억제제일 수 있다. 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 DGK 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 DGK 억제제, 예컨대, DGKinh1(D5919) 또는 DGKinh2(D5794)이다. 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 알로이신 A; 플라보피리돌 또는 HMR-1275, 2-(2-클로로페닐)-5,7-디하이드록시-8-[(3S,4R)-3-하이드록시-1-메틸-4-피페리디닐]-4-크로메논; 크리조티닙(PF-02341066); 2-(2-클로로페닐)-5,7-디하이드록시-8-[(2R,3S)-2-(하이드록시메틸)-1-메틸-3-피롤리디닐]-4H-1-벤조피란-4-온, 히드로클로라이드(P276-00); 1-메틸-5-[[2-[5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일]-4-피리디닐]옥시]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-벤즈이미다졸-2-아민(RAF265); 인디술람(E7070); 로스코비틴(CYC202); 팔보시클립(PD0332991); 디나시클립(SCH727965); N-[5-[[[5-tert-부틸옥사졸-2-일)메틸]티오]티아졸-2-일]피페리딘-4-카르복사미드(BMS 387032); 4-[[9-클로로-7-(2,6-디플루오로페닐)-5H-피리미도[5,4-d][2]벤즈아제핀-2-일]아미노]-벤조산(MLN8054); 5-[3-(4,6-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-1H-인다졸-5-일]-N-에틸-4-메틸-3-피리딘메탄아민(AG-024322); 4-(2,6-디클로로벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 N-(피페리딘-4-일)아미드(AT7519); 4-[2-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-이미다졸-5-일]-N-[4-(메틸술폰)페닐]-2-피리미딘아민(AZD5438); 및 XL281(BMS908662)로부터 선택된 CDK4 억제제이다.

[0946] 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 CDK4 억제제, 예를 들어 팔보시클립(PD0332991)이고, 팔보시클립은 일정 기간 동안 매일, 예를 들어 28일 사이클의 14-21일 동안 매일 또는 21일 사이클의 7 내지 12일 동안 매일 약 50 mg, 60 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg (예를 들어 75 mg, 100 mg 또는 125 mg)의 용량으로 투여된다. 일 실시형태에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12회 이상의 사이클의 팔보시클립이 투여된다.

[0947] 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 이브루티닙(PCI-32765); GDC-0834; RN-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774; 및 LFM-A13으로부터 선택된 BTK 억제제이다.

[0948] 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 BTK 억제제, 예를 들어 이브루티닙(PCI-32765)이며, 이브루티닙은 약 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 420 mg, 440 mg, 460 mg, 480 mg, 500 mg, 520 mg, 540 mg, 560 mg, 580 mg, 600 mg(예를 들어 250 mg, 420 mg 또는 560 mg)의 용량으로 일정 기간 동안 매일, 예를 들어 21일 사이클 사이클 동안 매일, 또는 28일 사이클 동안 매일 투여된다. 일 실시형태에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 이상의 사이클의 이브루티닙이 투여된다.

[0949] 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 하기로부터 선택된 mTOR 억제제이다: 템시롤리무스; 리다포롤리무스(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-디하이드록시-19,30-디메톡시-15,17,21,23,29,35-헥사메틸-2,3,10,14,20-펜타옥소-11,36-디옥사-4-아자트리사이클로[30.3.1.0^{4,9}] 헥사트리아코타-16,24,26,28-테트라엔-12-일]프로필]-2-메톡시사이클로헥실 디메틸포스포네이트, AP23573 및 MK8669로도 공지됨; 에베롤리무스(RAD001); 라파마이신(AY22989); 세마피모드; (5-{2,4-비스[(3S)-3-메틸모

르폴린-4-일]피리도[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-메톡시페닐)메탄올(AZD8055); 2-미노-8-[트랜스-4-(2-하이드록시에톡시)사이클로헥실]-6-(6-메톡시-3-피리디닐)-4-메틸-피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(PF04691502); 및 N²-[1,4-디옥소-4-[[4-(4-옥소-8-페닐-4H-1-벤조피란-2-일)모르폴리늄-4-일]메톡시]부틸]-L-아르기닐글리실-L-α-아스파르트릴-L-세린-, 내부 염(SF1126); 및 XL765.

[0950] 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 mTOR 억제제, 예를 들어 라파마이신이고, 라파마이신은 약 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg(예를 들어 6 mg)의 용량으로 일정 기간 동안 매일, 예를 들어 21일 사이클 동안 매일, 또는 28일 사이클 동안 매일 투여된다. 일 실시형태에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 사이클 이상의 사이클의 라파마이신이 투여된다. 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 mTOR 억제제, 예를 들어 에베롤리무스이고, 에베롤리무스는 약 2 mg, 2.5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg(예를 들어 10 mg)의 용량으로 일정 기간 동안 매일, 예를 들어 28일 사이클 동안 매일 투여된다. 일 실시형태에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 사이클 이상의 사이클의 에베롤리무스가 투여된다.

[0951] 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 CGP052088; 4-아미노-3-(p-플루오로페닐아미노)-피라졸로[3,4-d] 피리미딘(CGP57380); 세르코스포라미드; ETC-1780445-2; 및 4-아미노-5-(4-플루오로아닐리노)-피라졸로[3,4-d] 피리미딘으로부터 선택된 MNK 억제제이다.

[0952] 칼슘 의존성 포스포타제 칼시뉴린(사이클로스포린 및 FK506)을 억제하거나 또는 성장 인자 유도 신호전달에 중요한 p70S6 키나제를 억제하는 약물(라파마이신)(문헌[Liu et al., Cell 66:807-815, 1991]; 문헌[Henderson et al., Immun. 73:316-321, 1991]; 문헌[Bierer et al., Curr. Opin. Immun. 5:763-773, 1993])이 또한 사용될 수 있다. 추가의 양태에서, 본 발명의 세포 조성물은 골수 이식, 플루다라빈과 같은 화학요법제를 사용하는 T 세포 절제 요법, 외부-빔 방사선 요법(XRT), 사이클로포스파미드, 및/또는 항체, 예컨대 OKT3 또는 CAMPATH와 공동으로(예를 들어 그 전에, 동시에 또는 그 후에) 환자에게 투여될 수 있다. 한 양태에서, 본 발명의 세포 조성물은 B-세포 절제 요법, 예컨대 CD20과 반응하는 작용제, 예를 들어 리툭산 후에 투여된다. 예를 들어 일 실시형태에서, 대상체는 고용량 화학요법에 이어 말초 혈액 줄기 세포 이식을 사용하는 표준 치료를 받을 수 있다. 특정 실시형태에서, 이식 후에, 대상체는 본 발명의 증량된 면역 세포의 주입을 받는다. 추가의 실시형태에서, 증량된 세포는 수술 전 또는 후에 투여된다.

[0953] 일부 환자는 본 발명의 화합물 및/또는 다른 항암제(들)에 대해, 투여 동안 또는 그 후에 알리지 반응을 경험할 수 있고; 따라서, 알리지 반응의 위험을 최소화하기 위해 항알리지제가 종종 투여된다. 적합한 항알리지제는 코르티코스테로이드, 예컨대 덱사메타손(예를 들어 데카드론(Decadron)®), 베클로메타손(예를 들어 베클로벤트(Beclovent)®), 히드로코르티손(코르티손, 히드로코르티손 소듐 숙시네이트, 히드로코르티손 소듐 포스페이트로도 공지되어 있고, 상표명 알라-코르트(Ala-Cort)®, 히드로코르티손 포스페이트, 솔루-코르테프(Solu-Cortef)®, 히드로코르트 아세테이트(Hydrocort Acetate)® 및 라나코르트(Lanacort)® 하에 판매됨), 프레드니솔론(상표명 델타-코르텔(Delta-Cortel)®, 오라프레드(Orapred)®, 페디아프레드(Pediapred)® 및 프렐론(Prelone)® 하에 판매됨), 프레드니손(상표명 델타손(Deltasone)®, 리퀴드 레드(Liquid Red)®, 메티코르텐(Meticorten)® 및 오라손(Orasone)® 하에 판매됨), 메틸프레드니솔론(6-메틸프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 메틸프레드니솔론 소듐 숙시네이트로도 공지되어 있고, 상표명 듀랄론(Duralone)®, 메드랄론(Medralone)®, 메드롤(Medrol)®, M-프레드니솔(M-Prednisol)® 및 솔루-메드롤(Solu-Medrol)® 하에 판매됨); 항히스타민제, 예컨대 디펜히드라민(예를 들어 베나드릴(Benadryl)®), 하이드록시진, 및 시프로헵타딘; 및 기관지확장제, 예컨대 베타-아드레날린성 수용체 효능제, 알부테롤(예를 들어 프로벤틸(Proventil)®) 및 테르부탈린(브레틴(Brethine)®)을 포함한다.

[0954] 일부 환자는 본 발명의 화합물 및/또는 다른 항암제(들)의 투여 동안 및 그 후에 오심을 경험할 수 있고; 따라서, 오심(상부 위) 및 구토를 방지하기 위해 항구토제가 사용된다. 적합한 항구토제는 아프레피탄트(에멘드(Emend)®), 온단세트론(조프란(Zofran)®), 그라니세트론 HCl(키트릴(Kytril)®), 로라제팜(아티반(Ativan)®), 덱사메타손(데카드론(Decadron)®), 프로클로르페라진(콤파진(Compazine)®), 카소피탄트(레조닉(Rezonic)® 및 준리사(Zunrisa)®) 및 그의 조합을 포함한다.

[0955] 치료 기간 동안 경험한 통증을 완화시키기 위한 의약은 환자를 보다 편안하게 하기 위해 종종 처방된다. 통상의 일반의약품 진통제, 예컨대 타이레놀(Tylenol)®이 종종 사용된다. 그러나, 오피오이드 진통제 약물 예컨대 히드로코돈/파라세타몰 또는 히드로코돈/아세트아미노펜(예를 들어 비코딘(Vicodin)®), 모르핀(예를 들어 아스트라모르프(Astramorph)® 또는 아빈자(Avinza)®), 옥시코돈(예를 들어 옥시콘틴(OxyContin)® 또는 페르코세트

(Percocet®), 옥시모르폰 히드로클로라이드(오파나(Opana®) 및 펜타닐(예를 들어 두라게식(Duragesic®)도 또한 중등도 또는 중증 통증에 유용하다.

- [0956] 정상 세포를 치료 독성으로부터 보호하고 기관 독성을 제한하기 위한 노력으로, 세포보호제(예컨대 신경보호제, 유리-라디칼 스캐빈저, 심장보호제, 안트라시클린 혈관외유출 중화제, 영양소 등)가 보조 요법으로서 사용될 수 있다. 적합한 세포보호제는 아미포스틴(에티올(Ethyol®), 글루타민, 디메스나(타보셉트(Tavocept®), 메스나(메스넥스(Mesnex®), 텍스라죽산(지네카드(Zinecard® 또는 토텍트(Totect®), 크살리프로텐(크사프릴라(Xapрила®) 및 류코보린(칼슘 류코보린, 시트로보롬 인자 및 폴린산으로도 공지됨)을 포함한다.
- [0957] 코드 번호, 일반명 또는 상품명에 의해 확인되는 활성 화합물의 구조는 표준 일람["The Merck Index"]의 현행판 또는 데이터베이스, 예를 들어 페이턴츠 인터내셔널(Patents International)(예를 들어 IMS 월드 퍼블리케이션즈(IMS World Publications))로부터 입수할 수 있다.
- [0958] 본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있는 상기 언급된 화합물은 해당 분야에 기재된 바와 같이, 예컨대 상기 인용된 문헌에서와 같이 제조 및 투여될 수 있다.
- [0959] 일 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 적어도 1종의 화합물(예를 들어 본 발명의 화합물) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 인간 또는 동물 대상체에게 투여하는데 적합한 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 단독으로 또는 다른 항암제와 함께 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0960] 일 실시형태에서, 본 발명은 세포 증식성 질환, 예컨대 암을 앓고 있는 인간 또는 동물 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 이러한 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 대상체에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물(예를 들어 본 발명의 화합물) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 단독으로 또는 다른 항암제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0961] 특히, 조성물은 조합 치료제로서 함께 제형화되거나 또는 개별적으로 투여될 것이다.
- [0962] 조합 요법에서, 본 발명의 화합물 및 다른 항암제(들)는 동시에, 공동으로 또는 어떠한 구체적인 시간 제한 없이 순차적으로 투여될 수 있으며, 여기서 이러한 투여는 환자의 신체 내에서 2개의 화합물의 치료 유효 수준을 제공한다.
- [0963] 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 다른 항암제(들)는 일반적으로 주입에 의해 또는 경구로 임의의 순서로 순차적으로 투여된다. 투여 요법은 질환의 병기, 환자의 신체적 적합도, 개별 약물의 안전성 프로파일 및 개별 약물의 내성, 뿐만 아니라 조합물을 투여하는 담당 의사 및 의료 진료의(들)에게 널리 공지된 다른 기준에 따라 달라질 수 있다. 본 발명의 화합물 및 다른 항암제(들)는 치료에 사용되는 특정한 사이클에 따라 서로 수분, 수시간, 수일, 또는 심지어 수주 내로 이격되어 투여될 수 있다. 또한, 사이클은 치료 사이클 동안 하나의 약물을 다른 것보다 더 종종 투여하는 것 및 약물의 투여당 상이한 용량으로의 투여를 포함할 수 있다.
- [0964] 본 발명의 또 다른 양태에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물 및 본원에 개시된 바와 같은 조합 파트너를 포함하는 키트가 제공된다. 대표적인 키트는 (a) 본 발명의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, (b) 예를 들어 상기 나타난 바와 같은 적어도 하나의 조합 파트너를 포함하며, 이에 의해 이러한 키트는 패키지 삽입물 및 투여 지침서를 포함한 다른 라벨을 포함할 수 있다.
- [0965] 본 발명의 화합물은 또한 공지된 치료 과정, 예를 들어 호르몬의 투여 또는 특히 방사선과 조합되어 유리하게 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 특히 방사선증감제로서, 특히 방사선요법에 대해 불량한 감수성을 나타내는 종양의 치료를 위해 사용될 수 있다.
- [0966] 일 실시형태에서, 대상체에게 CAR-발현 세포의 투여와 연관된 부작용을 감소 또는 개선시키는 작용제를 투여할 수 있다. CAR-발현 세포의 투여와 연관된 부작용은 CRS, 및 대식세포 활성화 증후군(MAS)으로도 불리는 혈구포식성 림프조직구성증식증(HLH)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. CRS의 증상은 고열, 구역, 일시적 저혈압, 저산소증 등을 포함한다. CRS는 임상적 구성성 징후 및 증상, 예컨대 열, 피로, 식욕부진, 근육통, 관절통, 구역, 구토 및 두통을 포함할 수 있다. CRS는 임상적 피부 징후 및 증상, 예컨대 발진을 포함할 수 있다. CRS는 임상적 위장 징후 및 증상, 예컨대 구역, 구토 및 설사를 포함할 수 있다. CRS는 임상적 호흡 징후 및 증상, 예컨대 빈호흡 및 저산소증을 포함할 수 있다. CRS는 임상적 심혈관 징후 및 증상, 예컨대 빈맥, 확대된 맥박압, 저혈압, 심박출량 증가(조기) 및 잠재적으로 감소된 심박출량(후기)을 포함할 수 있다. CRS는 임상적 응고 징후 및 증상, 예컨대, 상승된 d-이량체, 출혈이 존재하거나, 존재하지 않는 저섬유소원혈증을 포함할 수 있다. CRS는 임상적 신장 징후 및 증상, 예컨대 질소혈증을 포함할 수 있다. CRS는 임상적 간 징후 및 증상, 예컨대 트랜

스아미니티스(transaminitis) 및 고빌리루빈혈증(hyperbilirubinemia)을 포함할 수 있다. CRS는 임상적 신경 징후 및 증상, 예컨대 두통, 정신 상태 변화, 혼동, 섬망, 단어 찾기 어려움 또는 프랭크 실어증(frank aphasia), 환각, 진전, 겨냥이상, 보행 변경 및 발작을 포함할 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 방법은 본원에 기재된 CAR-발현 세포를 대상체에게 투여하는 단계 및 CAR-발현 세포로의 치료로부터 초래되는 상승된 수준의 가용성 인자를 관리하기 위하여 하나 이상의 작용제를 추가로 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 대상체에서 상승되는 가용성 인자는 IFN- γ , TNF α , IL-2 및 IL-6 중 하나 이상이다. 일 실시형태에서, 대상체에서 상승되는 인자는 IL-1, GM-CSF, IL-10, IL-8, IL-5 및 프랙탈킨(fraktalkine) 중 하나 이상이다. 따라서, 이러한 부작용을 치료하기 위해 투여되는 작용제는 이들 가용성 인자 중 하나 이상을 중화시키는 작용제일 수 있다. 이러한 작용제의 예는 스테로이드(예를 들어 코르티코스테로이드), TNF α 의 억제제, 및 IL-6의 억제제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. TNF α 억제제의 예는 항-TNF α 항체 분자, 예컨대 인플릭시맵, 아달리루맵, 세르톨리주맵 페굴 및 굴리루맵이다. TNF α 억제제의 또 다른 예는 융합 단백질, 예컨대 에타너셉트(etanercept)이다. TNF α 의 소분자 억제제는 크산틴 유도체(예를 들어 펜톡시필린) 및 부프로피온을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. IL-6 억제제의 예는 항-IL-6 항체 분자, 예컨대 토실리주맵(toc), 사릴루맵(sarilumab), 엘실리모맵(elsilimomab), CNTO 328, ALD518/BMS-945429, CNTO 136, CPSI-2364, CDP6038, VX30, ARGX-109, FE301, 및 FM101이다. 일 실시형태에서, 항-IL-6 항체 분자는 토실리주맵이다. IL-1R 기반 억제제의 예는 아나킨라(anakinra)이다.

[0967] 일부 실시형태에서, 대상체에게 다른 것들 중 특히, 코르티코스테로이드, 예컨대, 예를 들어 메틸프레드니솔론, 하이드로코르티손이 투여된다.

[0968] 일부 실시형태에서, 대상체에게 혈관수축제, 예컨대, 예를 들어 노르에피네프린, 도파민, 페닐에프린, 에피네프린, 바소프레신 또는 그들의 조합이 투여된다.

[0969] 일 실시형태에서, 대상체에게 해열제가 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, 대상체에게 진통제가 투여될 수 있다.

[0970] 일 실시형태에서, 대상체에게 CAR-발현 세포의 활성을 증진시키는 작용제가 투여될 수 있다. 예를 들어 일 실시형태에서, 작용제는 억제성 분자를 억제하는 작용제일 수 있다. 억제성 분자, 예를 들어 프로그래밍된 사멸 1(PD1)은 일부 실시형태에서 면역 이펙터 반응을 일으키는 CAR-발현 세포의 능력을 감소시킬 수 있다. 억제성 분자의 예는 PD1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, CEACAM(예를 들어 CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및 TGF 베타를 포함한다. 예를 들어 DNA, RNA 또는 단백질 수준에서 억제에 의한 억제성 분자의 억제는 CAR-발현 세포 성능을 최적화할 수 있다. 실시형태에서, 억제성 핵산, 예를 들어 억제성 핵산, 예를 들어 dsRNA, 예를 들어 siRNA 또는 shRNA, 또는 클러스터링된 규칙적 간격의 짧은 회문식 반복부(CRISPR), 전사-활성화제 유사 이펙터 뉴클레아제(TALEN), 또는 아연 핑거 엔도뉴클레아제(ZFN)와 같은 억제 핵산이 CAR-발현 세포에서 억제성 분자의 발현을 억제하기 위해 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 억제제는 shRNA이다. 일 실시형태에서, 억제성 분자는 CAR-발현 세포 내에서 억제된다. 이들 실시형태에서, 억제성 분자의 발현을 억제하는 dsRNA 분자는 CAR의 성분, 예를 들어 모든 성분을 인코딩하는 핵산에 연결된다. 일 실시형태에서, 억제 신호의 억제제는 예를 들어 억제성 분자에 결합하는 항체 또는 항체 단편일 수 있다. 예를 들어 작용제는 PD1, PD-L1, PD-L2 또는 CTLA4에 결합하는 항체 또는 항체 단편일 수 있다(예를 들어 이필리무맵(MDX-010 및 MDX-101로도 지칭되며, 예르보이(Yervoy)®로서 시판됨; 브리스톨-마이어스 스텝); 트레멜리무맵(화이자로부터 입수 가능하며, 이전에 티실리무맵으로 알려져 있는 IgG2 모노클로날 항체, CP-675,206)). 일 실시형태에서, 작용제는 TIM3에 결합하는 항체 또는 항체 단편이다. 일 실시형태에서, 작용제는 LAG3에 결합하는 항체 또는 항체 단편이다. 일 실시형태에서, 작용제는 CEACAM(예를 들어 CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5)에 결합하는 항체 또는 항체 단편이다.

[0971] PD1은 CD28, CTLA-4, ICOS, 및 BTLA를 또한 포함하는 CD28 과의 수용체의 억제 구성원이다. PD1은 활성화된 B 세포, T 세포 및 골수 세포 상에서 발현된다(문헌[Agata et al 1996 Int Immunol 8:765-75]). PD1에 대한 2개의 리간드, PD-L1 및 PD-L2는 PD1으로의 결합 시에 T 세포 활성화를 하향조절하는 것으로 나타났다(문헌[Freeman et al. 2000 J Exp Med 192:1027-34]; 문헌[Latchman et al. 2001 Nat Immunol 2:261-8; 문헌[Carter et al. 2002 Eur J Immunol 32:634-43]). PD-L1은 인간 암에서 풍부하다(문헌[Dong et al. 2003 J Mol Med 81:281-7]; 문헌[Blank et al. 2005 Cancer Immunol. Immunother 54:307-314]; 문헌[Konishi et al. 2004 Clin Cancer Res 10:5094]). 면역 억제는 PD1과 PD-L1의 국소 상호작용을 억제함으로써 역전될 수 있다. PD1, PD-L1 및 PD-L2의 항체, 항체 단편 및 다른 억제제는 당해 분야에서 입수 가능하고, 본원에 기재된 CD20 CAR과 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들어 니볼루맵(BMS-936558 또는 MDX1106으로도 지칭됨; 브리스톨-마이어스

스킵)은 PD1을 특이적으로 차단하는 완전 인간 IgG4 모노클로날 항체이다. 니볼루맵(클론 5C4) 및 PD1에 특이적으로 결합하는 다른 인간 모노클로날 항체는 US 8,008,449 및 WO2006/121168에 기재되어 있다. 피딜리주맵(CT-011; 큐어 테크(Cure Tech))은 PD1에 결합하는 인간화 IgG1k 모노클로날 항체이다. 피딜리주맵 및 다른 인간화 항-PD1 모노클로날 항체는 WO2009/101611호에 기재되어 있다. 캄브롤리주맵(이전에 람브롤리주맵으로도 공지되며, 케이트루다(Keytruda), MK03475로도 지칭됨; 머크)은 PD1에 결합하는 인간화 IgG4 모노클로날 항체이다. 캄브롤리주맵 및 다른 인간화 항-PD1 항체는 US 8,354,509호 및 WO2009/114335호에 개시되어 있다. MEDI4736(메드이문)은 PDL1에 결합하며, 리간드와 PD1의 상호작용을 억제하는 인간 모노클로날 항체이다. MDPL3280A(제넨테크/로슈)는 PD-L1에 결합하는 인간 Fc 최적화된 IgG1 모노클로날 항체이다. MDPL3280A 및 PD-L1에 대한 다른 인간 모노클로날 항체는 미국 특허 7,943,743호 및 미국 특허 출원 공개 20120039906호에 개시되어 있다. 다른 항-PD-L1 결합제는 YW24355S70(중쇄 및 경쇄 가변 영역이 WO2010/077634호의 SEQ ID N: 20 및 21에 제시되어 있음) 및 MDX-1 105(BMS-936559로도 지칭됨, 예를 들어 WO2007/005874호에 개시된 항-PD-L1 결합제)를 포함한다. AMP-224(B7-DCIg; 암플리문(Amplimmune); 예를 들어 WO2010/027827호 및 WO2011/066342호에 개시됨)는 PD1 및 B7-H1 사이의 상호작용을 차단하는 PD-L2 Fc 융합 가용성 수용체이다. 다른 항-PD1 항체는 AMP 514(암플리문), 특허 예를 들어 US 8,609,089호, US 2010028330호 및/또는 US 20120114649호에 개시된 항-PD1 항체를 포함한다.

[0972] TIM3(T 세포 면역글로불린-3)은 또한, 특히 IFN- γ -분비 CD4+ T 헬퍼 1 및 CD8+ T 세포독성 1 세포에서 T 세포 기능을 음성적으로 조절하고, T 세포 소진에서 중요한 역할을 한다. TIM3 및 그의 리간드, 예를 들어 갈렉틴-9(Gal9), 포스포티딜세린(PS), 및 HMGB1 사이의 상호작용의 억제는 면역 반응을 증가시킬 수 있다. TIM3 및 그의 리간드의 항체, 항체 단편, 및 다른 억제제는 해당 분야에서 이용가능하고, CAR, 예를 들어 본원에 기재된 CD20 CAR과 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들어 TIM3를 표적화하는 항체, 항체 단편, 소분자, 또는 펩티드 억제제는 TIM3의 IgV 도메인에 결합하여, 그의 리간드와의 상호작용을 억제한다. TIM3를 억제하는 항체 및 펩티드는 WO2013/006490호 및 US20100247521호에 개시되어 있다. 다른 항-TIM3 항체는 인간화 버전의 RMT3-23(문헌[Ngiow et al, 2011, Cancer Res, 71:3540-3551]에 개시됨), 및 클론 8B2C12(문헌[Monney et al, 2002, Nature, 415:536-541]에 개시됨)를 포함한다. TIM3 및 PD-1을 억제하는 이중-특이적 항체는 US20130156774호에 개시되어 있다.

[0973] 일부 실시형태에서, CAR-발현 세포의 활성을 증진시키는 작용제는 CEACAM 억제제(예를 들어 CEACAM-1, CEACAM-3, 및/또는 CEACAM-5 억제제)이다. 일 실시형태에서, CEACAM의 억제제는 항-CEACAM 항체 분자이다. 예시적인 항-CEACAM-1 항체, 예를 들어 모노클로날 항체 34B1, 26H7, 및 5F4가 WO 2010/125571호, WO 2013/082366호, WO 2014/059251호 및 WO 2014/022332호에 기재되어 있거나; 또는 그의 제조합 형태는 예를 들어 US 2004/0047858호, US 7,132,255호 및 WO 99/052552호에 기재된 바와 같다. 일부 실시형태에서, 항-CEACAM 항체는 예를 들어 문헌[Zheng et al PLoS One 2010 Sep 2;5(9) pii: e12529 (DOI:10.1371/journal.pone.0021146)]에 기재된 바와 같이 CEACAM-5에 결합하거나, 또는 예를 들어 WO 2013/054331호 및 US 2014/0271618호에 기재된 바와 같이 CEACAM-1 및 CEACAM-5와 교차반응한다.

[0974] 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 암배아성 항원 세포 부착 분자(CEACAM), 예컨대 CEACAM-1 및 CEACAM-5는, 적어도 부분적으로, 항종양 면역 반응의 억제를 매개하는 것으로 여겨진다(예를 들어 문헌[Markel et al J Immunol 2002 Mar 15;168(6):2803-10]; 문헌[Markel et al J Immunol 2006 Nov 1;177(9):6062-71]; 문헌[Markel et al Immunology 2009 Feb;126(2):186-200]; 문헌[Markel et al Cancer Immunol Immunother 2010 Feb;59(2):215-30]; 문헌[Ortenberg et al Mol Cancer Ther 2012 Jun;11(6):1300-10]; 문헌[Stern et al J Immunol 2005 Jun 1;174(11):6692-701]; 문헌[Zheng et al PLoS One 2010 Sep 2;5(9) pii: e12529] 참조). 예를 들어 CEACAM-1은 TIM-3에 대한 이중친화성 리간드로서 및 TIM-3-매개 T 세포 관용 및 소진에서 역할을 하는 것으로서 기재되어 있다(예를 들어 WO 2014/022332호; 문헌[Huang, et al (2014) Nature doi:10.1038/nature13848] 참조). 실시형태에서, CEACAM-1 및 TIM-3의 공동-차단은 이중이식편 결장직장암 모델에서 항종양 면역 반응을 증진시키는 것으로 밝혀진 바 있다(예를 들어 WO 2014/022332호; 상기 문헌[Huang, et al (2014)] 참조). 일부 실시형태에서, CEACAM-1 및 PD-1의 공동-차단은 예를 들어 WO 2014/059251호에 기재된 바와 같이 T 세포 관용을 감소시킨다. 따라서, CEACAM 억제제는 본원에 기재된 다른 면역조절제(예를 들어 항-PD-1 및/또는 항-TIM-3 억제제)와 함께 사용되어 암, 예를 들어 흑색종, 폐암 (예를 들어 NSCLC), 방광암, 결장암, 난소암 및 본원에 기재된 바와 같은 다른 암에 대한 면역 반응을 증진시킬 수 있다.

[0975] LAG3(림프구 활성화 유전자-3 또는 CD223)은 CD8+ T 세포 소진에서 소정의 역할을 하는 것으로 밝혀진 바 있는, 활성화된 T 세포 및 B 세포 상에서 발현되는 세포 표면 분자이다. LAG3 및 그의 리간드의 항체, 항체 단편, 및

다른 억제제는 해당 분야에서 이용가능하고, CAR, 예를 들어 본원에 기재된 CD20 CAR과 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들어 BMS-986016(브리스톨-마이어스 스텝)은 LAG3을 표적화하는 모노클로날 항체이다. IMP701(이뮤텅(Immutep))은 길항제 LAG3 항체이고, IMP731(이뮤텅 및 글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline))은 고갈 LAG3 항체이다. 다른 LAG3 억제제는, MHC 부류 II 분자에 결합하고 항원 제시 세포(APC)를 활성화시키는 LAG3의 가용성 부분 및 Ig의 제조함 융합 단백질인 IMP321(이뮤텅)을 포함한다. 다른 항체는 예를 들어 WO2010/019570호에 개시되어 있다.

- [0976] 일부 실시형태에서, CAR-발현 세포의 활성을 증진시키는 작용제는 예를 들어 제1 도메인 및 제2 도메인을 포함하는 융합 단백질일 수 있고, 여기서 제1 도메인은 억제성 분자 또는 그의 단편이고, 제2 도메인은 양성 신호와 연관된 폴리펩티드, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같이 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 폴리펩티드이다. 일부 실시형태에서, 양성 신호와 연관된 폴리펩티드는 CD28, CD27, ICOS의 공동자극 도메인, 예를 들어 CD28, CD27 및/또는 ICOS의 세포내 신호전달 도메인, 및/또는 예를 들어 본원에 기재된, 예를 들어 CD3 제타의 1차 신호전달 도메인을 포함할 수 있다. 한 실시형태에서, 융합 단백질은 CAR을 발현하는 동일한 세포에 의해 발현된다. 또 다른 실시형태에서, 융합 단백질은 CD20 CAR을 발현하지 않는 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포에 의해 발현된다.
- [0977] 일 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포의 활성을 증진시키는 작용제는 miR-17-92이다.
- [0978] 낮은 용량의 mTOR 억제제와의 조합
- [0979] 일 실시형태에서, CAR 분자, 예를 들어, 본원에 기재된 CAR 분자를 발현하는 세포는 낮은, 면역 증진 용량의 mTOR 억제제와 조합하여 투여된다.
- [0980] 일 실시형태에서, mTOR 억제제의 용량은 적어도 5 내지 90% 이하, 적어도 10 내지 90% 이하, 적어도 15 내지 90% 이하, 적어도 20 내지 90% 이하, 적어도 30 내지 90% 이하, 적어도 40 내지 90% 이하, 적어도 50 내지 90% 이하, 적어도 60 내지 90% 이하 또는 적어도 70 내지 90% 이하의 mTOR 억제와 연관되거나 또는 mTOR 억제를 제공한다.
- [0981] 일 실시형태에서, mTOR 억제제의 용량은 적어도 5 내지 80% 이하, 적어도 10 내지 80% 이하, 적어도 15 내지 80% 이하, 적어도 20 내지 80% 이하, 적어도 30 내지 80% 이하, 적어도 40 내지 80% 이하, 적어도 50 내지 80% 이하 또는 적어도 60 내지 80% 이하의 mTOR 억제와 연관되거나 또는 mTOR 억제를 제공한다.
- [0982] 일 실시형태에서, mTOR 억제제의 용량은 적어도 5 내지 70% 이하, 적어도 10 내지 70% 이하, 적어도 15 내지 70% 이하, 적어도 20 내지 70% 이하, 적어도 30 내지 70% 이하, 적어도 40 내지 70% 이하 또는 적어도 50 내지 70% 이하의 mTOR 억제와 연관되거나 또는 mTOR 억제를 제공한다.
- [0983] 일 실시형태에서, mTOR 억제제의 용량은 적어도 5 내지 60% 이하, 적어도 10 내지 60% 이하, 적어도 15 내지 60% 이하, 적어도 20 내지 60% 이하, 적어도 30 내지 60% 이하 또는 적어도 40 내지 60% 이하의 mTOR 억제와 연관되거나 또는 mTOR 억제를 제공한다.
- [0984] 일 실시형태에서, mTOR 억제제의 용량은 적어도 5 내지 50% 이하, 적어도 10 내지 50% 이하, 적어도 15 내지 50% 이하, 적어도 20 내지 50% 이하, 적어도 30 내지 50% 이하 또는 적어도 40 내지 50% 이하의 mTOR 억제와 연관되거나 또는 mTOR 억제를 제공한다.
- [0985] 일 실시형태에서, mTOR 억제제의 용량은 적어도 5 내지 40% 이하, 적어도 10 내지 40% 이하, 적어도 15 내지 40% 이하, 적어도 20 내지 40% 이하, 적어도 30 내지 40% 이하 또는 35 내지 40% 이하의 mTOR 억제와 연관되거나 또는 mTOR 억제를 제공한다.
- [0986] 일 실시형태에서, mTOR 억제제의 용량은 적어도 5 내지 30% 이하, 적어도 10 내지 30% 이하, 적어도 15 내지 30% 이하, 적어도 20 내지 30% 이하 또는 적어도 25 내지 30% 이하의 mTOR 억제와 연관되거나 또는 mTOR 억제를 제공한다.
- [0987] 일 실시형태에서, mTOR 억제제의 용량은 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5 내지 20% 이하, 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5 내지 30% 이하, 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5 내지 35% 이하, 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5 내지 40% 이하 또는 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5 내지 45% 이하의 mTOR 억제와 연관되거나 또는 mTOR 억제를 제공한다.
- [0988] 일 실시형태에서, mTOR 억제제의 용량은 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5 내지 90% 이하의 mTOR 억제와 연관되거나 또는 mTOR 억제를 제공한다.

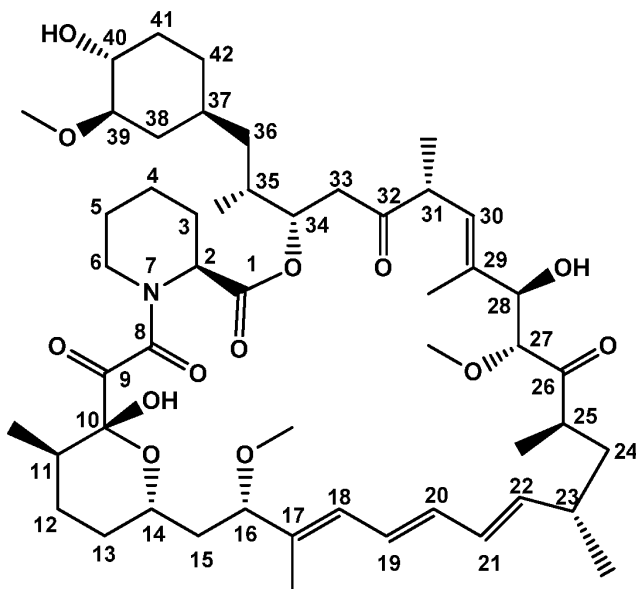
[0989] 본원에 논의된 바와 같이, mTOR 억제제의 정도는 P70 S6 키나제 억제제의 정도로서 표현될 수 있고, 예를 들어 mTOR 억제제의 정도는 P70 S6 키나제 활성에서의 감소 수준에 의해, 예를 들어 P70 S6 키나제 기질의 인산화에서의 감소에 의해 결정될 수 있다. mTOR 억제제의 수준은 본원에 기재된 방법, 예를 들어 블레이(Boulay) 검정 또는 웨스턴 블롯에 의한 인산화된 S6 수준의 측정에 의해 평가될 수 있다.

[0990] 예시적인 mTOR 억제제

[0991] 본원에 사용된 용어 "mTOR 억제제"는 세포에서 mTOR 키나제를 억제하는 화합물 또는 리간드, 또는 그의 약제학적상 허용되는 염을 지칭한다. 일 실시형태에서, mTOR 억제제는 알로스테릭 억제제이다. 일 실시형태에서, mTOR 억제제는 촉매 억제제이다.

[0992] 알로스테릭 mTOR 억제제는 중성 트라이클릭 화합물 라파마이신(시롤리무스), 예를 들어 라파마이신 유도체, 라파마이신 유사체(라파로그로도 지칭됨) 및 mTOR 활성을 억제하는 다른 마크롤리드 화합물을 포함한 라파마이신과 구조적 및 기능적 유사성을 갖는 화합물인 라파마이신-관련 화합물을 포함한다.

[0993] 라파마이신은 화학식 A에 나타낸 구조를 갖는 스트렙토마이세스 하이그로스코피쿠스(*Streptomyces hygroscopicus*)에 의해 생성되는 공지된 마크롤리드 항생제이다.



(A)

[0994]

[0995] 예를 들어 문헌[McAlpine, JB, et al, J Antibiotics (1991) 44: 688]; 문헌[Schreiber, SL, et al, J Am Chem Soc (1991) 113: 7433]; 미국 특허 제3,929,992호를 참조한다. 라파마이신에 대해 제안되는 다양한 넘버링 체계가 존재한다. 혼동을 피하기 위해, 특정 라파마이신 유사체가 본원에서 명명되는 경우에, 명칭은 화학식 A의 넘버링 체계를 사용하는 라파마이신과 관련하여 주어진다.

[0996] 본 발명에서 유용한 라파마이신 유사체는, 예를 들어 라파마이신의 사이클로헥실 고리 상의 하이드록실기가 OR_1 (여기서 R_1 은 하이드록시알킬, 하이드록시알콕시알킬, 아실아미노알킬 또는 아미노알킬임)에 의해 대체된 0-치환된 유사체; 예를 들어 각각의 내용이 참조로 포함되는 US 5,665,772호 및 W094/09010호에 기재된 바와 같은 에베롤리무스로도 공지된 RAD001이다. 다른 적합한 라파마이신 유사체는 26- 또는 28-위치에서 치환된 것을 포함한다. 라파마이신 유사체는 상기 언급된 유사체의 에피머, 특히 위치 40, 28 또는 26에서 치환된 유사체의 에피머일 수 있고, 예를 들어 그 내용이 참조로 포함되는 US 6,015,815호, W095/14023호 및 W099/15530호에 기재된 바와 같이 임의로 추가로 수소화될 수 있다(예를 들어 그 내용이 참조로 포함되는 US 7,091,213호, W098/02441호 및 W001/14387호에 기재된 조타롤리무스로도 공지된 ABT578 또는 라파마이신 유사체, 예를 들어 리다포롤리무스(ridaforolimus)로도 공지된 AP23573).

[0997] US 5,665,772호로부터의 본 발명에서 사용하기에 적합한 라파마이신 유사체의 예는 40-O-벤질-라파마이신, 40-O-(4'-하이드록시메틸)벤질-라파마이신, 40-O-[4'-(1,2-디하이드록시에틸)]벤질-라파마이신, 40-O-알릴-라파마이신, 40-O-[3'-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4(S)-일)-프로프-2'-엔-1'-일]-라파마이신, (2'E,4'S)-40-O-(4',5'-

디하이드록시펜트-2'-엔-1'-일)-라파마이신, 40-0-(2-하이드록시)에톡시카르보닐메틸-라파마이신, 40-0-(2-하이드록시)에틸-라파마이신, 40-0-(3-하이드록시)프로필-라파마이신, 40-0-(6-하이드록시)헥실-라파마이신, 40-0-[2-(2-하이드록시)에톡시]에틸-라파마이신, 40-0-[(3S)-2,2-디메틸디옥솔란-3-일]메틸-라파마이신, 40-0-[(2S)-2,3-디하이드록시프로프-1-일]-라파마이신, 40-0-(2-아세톡시)에틸-라파마이신, 40-0-(2-니코티노일옥시)에틸-라파마이신, 40-0-[2-(N-모르폴리노)아세톡시]에틸-라파마이신, 40-0-(2-N-이미다졸릴아세톡시)에틸-라파마이신, 40-0-[2-(N-메틸-N'-피페라지닐)아세톡시]에틸-라파마이신, 39-0-데스메틸-39,40-0,0-에틸렌-라파마이신, (26R)-26-디히드로-40-0-(2-하이드록시)에틸-라파마이신, 40-0-(2-아미노에틸)-라파마이신, 40-0-(2-아세트아미노에틸)-라파마이신, 40-0-(2-니코틴아미노에틸)-라파마이신, 40-0-(2-(N-메틸-이미다조-2'-일카르보에톡사미도)에틸)-라파마이신, 40-0-(2-에톡시카르보닐아미노에틸)-라파마이신, 40-0-(2-톨릴술폰아미도에틸)-라파마이신 및 40-0-[2-(4',5'-디카르보에톡시-1',2',3'-트리아졸-1'-일)-에틸]-라파마이신을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0998] 본 발명에 유용한 다른 라파마이신 유사체는 라파마이신의 사이클로헥실 고리 상의 하이드록실 기 및/또는 28 위치의 하이드록실 기가 하이드록시에스테르 기로 대체된 유사체이고, 예를 들어 US RE44,768호에서 확인되는 라파마이신 유사체, 예를 들어 템시롤리무스가 공지되어 있다.

[0999] 본 발명에 유용한 다른 라파마이신 유사체는 16 위치의 메톡시 기가 또 다른 치환기, 바람직하게는 (선택적으로 하이드록시-치환된) 알킬닐옥시, 벤질, 오르토메톡시벤질 또는 클로로벤질에 의해 대체되고/거나 39 위치의 메톡시기가 39 탄소와 함께 결실되어 라파마이신의 사이클로헥실 고리가 39 위치 메톡시 기가 결여된 사이클로펜틸 고리로 된 것; 예를 들어 그 내용이 본원에 참조로 포함되는 W095/16691호 및 W096/41807호에 기재된 바와 같은 것을 포함한다. 유사체는 라파마이신의 40-위치의 하이드록시가 알킬화되고/거나 32-카르보닐이 환원되도록 추가로 변형될 수 있다.

[1000] W095/16691호로부터의 라파마이신 유사체는 16-데메톡시-16-(펜트-2-이닐)옥시-라파마이신, 16-데메톡시-16-(부트-2-이닐)옥시-라파마이신, 16-데메톡시-16-(프로파르길)옥시-라파마이신, 16-데메톡시-16-(4-하이드록시-부트-2-이닐)옥시-라파마이신, 16-데메톡시-16-벤질옥시-40-0-(2-하이드록시에틸)-라파마이신, 16-데메톡시-16-벤질옥시-라파마이신, 16-데메톡시-16-오르토-메톡시벤질-라파마이신, 16-데메톡시-40-0-(2-메톡시에틸)-16-펜트-2-이닐)옥시-라파마이신, 39-데메톡시-40-데스옥시-39-포르밀-42-노르-라파마이신, 39-데메톡시-40-데스옥시-39-하이드록시메틸-42-노르-라파마이신, 39-데메톡시-40-데스옥시-39-카르복시-42-노르-라파마이신, 39-데메톡시-40-데스옥시-39-(4-메틸-피페라진-1-일)카르보닐-42-노르-라파마이신, 39-데메톡시-40-데스옥시-39-(모르폴린-4-일)카르보닐-42-노르-라파마이신, 39-데메톡시-40-데스옥시-39-[N-메틸, N-(2-피리딘-2-일-에틸)]카르바모일-42-노르-라파마이신 및 39-데메톡시-40-데스옥시-39-(p-톨루엔술폰닐히드라조노메틸)-42-노르-라파마이신을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[1001] W096/41807호로부터의 라파마이신 유사체는 32-데옥소-라파마이신, 16-0-펜트-2-이닐-32-데옥소-라파마이신, 16-0-펜트-2-이닐-32-데옥소-40-0-(2-하이드록시-에틸)-라파마이신, 16-0-펜트-2-이닐-32-(S)-디히드로-40-0-(2-하이드록시에틸)-라파마이신, 32(S)-디히드로-40-0-(2-메톡시)에틸-라파마이신 및 32(S)-디히드로-40-0-(2-하이드록시에틸)-라파마이신을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[1002] 또 다른 적합한 라파마이신 유사체는 그 내용이 참조로 포함되는 US2005/0101624호에 기재된 바와 같은 우미롤리무스이다.

[1003] 달리 에베롤리무스(아피니토르(Afinitor)®)로도 공지된 RAD001은 각각의 내용이 본원에 참조로 포함되는 US 5,665,772호 및 W094/09010호에 기재된 바와 같은 화학 명칭 (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-디하이드록시-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-하이드록시에톡시)-3-메톡시사이클로헥실]-1-메틸에틸]-19,30-디메톡시-15,17,21,23,29,35-헥사메틸-11,36-디옥사-4-아자-트리사이클로[303104,9]헥사트리아코타-16,24,26,28-테트라엔-2,3,10,14,20-펜타온을 갖는다.

[1004] 알로스테릭 mTOR 억제제의 추가의 예는 시롤리무스(라파마이신, AY-22989), 40-[3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-2-메틸프로파노에이트]-라파마이신(템시롤리무스 또는 CCI-779로도 불림) 및 리다포롤리무스(AP-23573/MK-8669)를 포함한다. 알로스테릭 mTOR 억제제의 다른 예는 조타롤리무스(ABT578) 및 우미롤리무스를 포함한다.

[1005] 대안적으로 또는 추가로, 촉매 ATP-경쟁적 mTOR 억제제는 mTOR 키나제 도메인을 직접적으로 표적화하고, mTORC1 및 mTORC2 둘 다를 표적화하는 것으로 발견되었다. 이들은 라파마이신-저항성 mTORC1 결과물, 예컨대 4EBP1-

T37/46 인산화 및 캡-의존성 번역을 조정하기 때문에, 또한 라파마이신으로서 이러한 알로스테릭 mTOR 억제제보다 mTORC1의 보다 유효한 억제제이다.

- [1006] 촉매 억제제는 BEZ235 또는 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴 또는 모노토실레이트 염 형태(BEZ235의 합성은 W02006/122806호에 기재되어 있음); 화학 명칭 {5-[2,4-비스-((S)-3-메틸-모르폴린-4-일)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-메톡시-페닐}-메탄올을 갖는 CCG168(달리 AZD-8055로 공지됨, 문헌[Chresta, CM, et al, Cancer Res, 2010, 70(1), 288-298]); 3-[2,4-비스[(3S)-3-메틸모르폴린-4-일]피리도[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-메틸벤즈아미드(W009104019호); 3-(2-아미노벤조[d]옥사졸-5-일)-1-이소프로필-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(W010051043호 및 W02013023184호); N-(3-(N-(3-((3,5-디메톡시페닐)아미노)퀴놀살린-2-일)솔파로일)페닐)-3-메톡시-4-메틸벤즈아미드(W007044729호 및 W012006552호); 화학 명칭 1-[4-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-카르보닐]페닐]-3-[4-(4,6-디모르폴리노-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아를 갖는 PKI-587(문헌[Venkatesan, AM, J MedChem, 2010, 53, 2636-2645]); 화학 명칭 2,4-디플루오로-N-{2-메톡시-5-[4-(4-피리다지닐)-6-퀴놀리닐]-3-피리디닐}벤젠술폰아미드를 갖는 GSK-2126458(문헌[ACS Med Chem Lett, 2010, 1, 39-43]); 5-(9-이소프로필-8-메틸-2-모르폴리노-9H-퓨린-6-일)피리미딘-2-아민(W010114484호); 및 (E)-N-(8-(6-아미노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1-(6-(2-시아노프로판-2-일)피리딘-3-일)-3-메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2(3H)-일리텐)시안아미드(W012007926호)를 포함한다.
- [1007] 촉매적 mTOR 억제제의 추가의 예는 8-(6-메톡시-피리딘-3-일)-3-메틸-1-(4-피페라진-1-일-3-트리플루오로메틸-페닐)-1,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2-온(W02006/122806호) 및 Ku-0063794(문헌[Garcia-Martinez JM, et al, Biochem J, 2009, 421(1), 29-42])를 포함한다. Ku-0063794는 라파마이신 (mTOR)의 포유동물 표적의 특이적 억제제이다. WYE-354는 촉매 mTOR 억제제의 또 다른 예이다(문헌[Yu K, et al (2009) Biochemical, Cellular, and In vivo Activity of Novel ATP-Competitive and Selective Inhibitors of the Mammalian Target of Rapamycin Cancer Res 69(15): 6232-6240]).
- [1008] 본 발명에 따라 유용한 mTOR 억제제는 상기 중 임의의 것의 전구약물, 유도체, 약제학적으로 허용되는 염, 또는 그의 유사체를 또한 포함한다.
- [1009] mTOR 억제제, 예컨대 RAD001은 본원에 기재된 특정한 투여량을 기초로 하여 해당 분야에 널리-확립되어 있는 방법을 기초로 전달을 위해 제형화될 수 있다. 특히, 미국 특허 제6,004,973호(본원에 참조로 포함됨)는 본원에 기재된 mTOR 억제제와 함께 사용가능한 제형의 예를 제공한다.
- [1010] mTOR 억제제의 평가
- [1011] mTOR은 키나제 P70 S6을 인산화시킴으로써, P70 S6 키나제를 활성화시키고 그의 기질을 인산화시키도록 한다. mTOR 억제제의 정도는 P70 S6 키나제 억제제의 정도로서 표현될 수 있으며, 예를 들어 mTOR 억제제의 정도는 P70 S6 키나제 활성의 감소의 수준에 의해, 예를 들어 P70 S6 키나제 기질의 인산화의 감소에 의해 결정될 수 있다. mTOR 억제제의 수준을 억제제의 부재 하에, 예를 들어 억제제의 투여 전에, 및 억제제의 존재 하에, 또는 억제제의 투여 후에 P70 S6 키나제 활성(기질을 인산화하는 P70 S6 키나제의 능력)을 측정함으로써 결정할 수 있다. P70 S6 키나제의 억제제의 수준은 mTOR 억제제의 수준을 제공한다. 따라서, P70 S6 키나제가 40%만큼 억제되는 경우, P70 S6 키나제 활성에 의해 측정되는 바와 같이, mTOR 활성은 40%만큼 억제된다. 본원에 언급된 억제제의 정도 또는 수준은 투여 간격에 걸친 억제제의 평균 수준이다. 예로서, 억제제가 1주에 1회 주어지는 경우, 억제제의 수준은 그러한 간격, 즉 1주일에 걸친 억제제의 평균 수준에 의해 주어진다.
- [1012] 본원에 참조로 포함되는 문헌[Boulay et al, Cancer Res, 2004, 64:252-61]은 mTOR 억제제의 수준을 평가하는데 사용될 수 있는 검정(본원에서 불레이 검정으로 지칭됨)을 교시한다. 한 실시형태에서, 검정은 mTOR 억제제, 예를 들어 RAD001의 투여 전 및 후의 생물학적 샘플로부터의 P70 S6 키나제 활성의 측정에 의존한다. 샘플은 mTOR 억제제로의 처리 후의 미리 선택된 시간에, 예를 들어 처리 24, 48, 및 72시간 후에 채취될 수 있다. 예를 들어 피부 또는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)로부터의 생물학적 샘플이 사용될 수 있다. 총 단백질 추출물이 샘플로부터 제조된다. P70 S6 키나제는 P70 S6 키나제를 특이적으로 인식하는 항체를 사용한 면역 침전에 의해 단백질 추출물로부터 분리된다. 분리된 P70 S6 키나제의 활성이 시험관내 키나제 검정에서 측정될 수 있다. 분리된 키나제는 기질의 인산화를 가능하게 하는 조건 하에 40S 리보솜 서브유닛 기질(이는 P70 S6 키나제의 내인성 기질임) 및 감마-³²P와 함께 인큐베이션될 수 있다. 이어서, 반응 혼합물은 SDS-PAGE 겔 상에서 분해될 수 있고, ³²P 신호는 포스포이미저를 사용하여 분석될 수 있다. 40S 리보솜 서브유닛의 크기에 상응하는 ³²P 신호는 인산화

된 기질 및 P70 S6 키나제의 활성을 나타낸다. 키나제 활성의 증가 및 감소는 인산화된 기질의 ^{32}P 신호의 면적 및 강도를 정량화하고(예를 들어 분자 동역학(Molecular Dynamics)의 이미지퀀트(ImageQuant)를 사용함), 정량화된 신호에 임의의 단위 값을 할당하고, 투여 후로부터의 값을 투여 전으로부터의 값 또는 기준 값과 비교함으로써 계산될 수 있다. 예를 들어 키나제 활성의 억제 백분율은 하기 식으로 계산될 수 있다: $1 - (\text{투여 후에 획득된 값} / \text{투여 전에 획득된 값}) \times 100$. 상기 기재된 바와 같이, 본원에 언급된 억제의 정도 또는 수준은 투여 간격에 걸친 억제의 평균 수준이다.

- [1013] 키나제 활성, 예를 들어 P70 S6 키나제 활성의 평가 방법이 또한 본원에 참조로 포함되는 US 7,727,950호에서 제공된다.
- [1014] mTOR 억제의 수준은 또한 PD1 음성 대 PD1 양성 T 세포의 비의 변화에 의해 평가될 수 있다. 말초 혈액으로부터의 T 세포는 해당 분야에 공지된 방법에 의해 PD1 음성 또는 양성으로서 확인될 수 있다.
- [1015] 저용량 mTOR 억제제
- [1016] 본원에 기재된 방법은 낮은, 면역 증진, 용량의 mTOR 억제제, 라파로그 예컨대 RAD001을 포함한 mTOR 억제제, 예를 들어 알로스테릭 mTOR 억제제의 용량을 사용한다. 대조적으로, mTOR 경로를 완전히 또는 거의 완전히 억제하는 수준의 억제제는 면역억제제이고, 예를 들어 기관 이식 거부를 방지하기 위해 사용된다. 게다가, mTOR을 완전히 억제하는 고용량의 라파로그는 또한 종양 세포 성장을 억제하고 다양한 암을 치료하는 데 사용된다(예를 들어 문헌[Antineoplastic effects of mammalian target of rapamycin inhibitors Salvadori M World J Transplant 2012 Oct 24;2(5):74-83]; 문헌[Current and Future Treatment Strategies for Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: Role of mTOR Inhibition Finn RS Liver Cancer 2012 Nov;1(3-4):247-256]; 문헌[Emerging Signaling Pathways in Hepatocellular Carcinoma Moeini A, Cornella H, Villanueva A Liver Cancer 2012 Sep;1(2):83-93]; 문헌[Targeted cancer therapy - Are the days of systemic chemotherapy numbered? Joo WD, Visintin I, Mor G Maturitas 2013 Sep 20]; 문헌[Role of natural and adaptive immunity in renal cell carcinoma response to VEGFR-TKIs and mTOR inhibitor Santoni M, Berardi R, Amantini C, Burattini L, Santini D, Santoni G, Cascinu S Int J Cancer 2013 Oct 2]을 참조한다).
- [1017] 본 발명은, 적어도 부분적으로, 현행 임상 세팅에서 사용되는 것들보다 꽤 낮은 용량의 mTOR 억제제가 대상체에서 면역 반응을 증가시키고 PD-1 음성 T 세포/PD-1 양성 T 세포의 비를 증가시키는 데 뛰어난 효과를 갖는다는 놀라운 발견에 기초한다. mTOR 활성의 단지 부분적인 억제를 생성하는 저용량의 mTOR 억제제가 인간 대상체에서 면역 반응을 효과적으로 개선시키고 PD-1 음성 T 세포/PD-1 양성 T 세포의 비를 증가시킬 수 있었다는 것은 놀라운 것이었다.
- [1018] 대안적으로, 또는 추가적으로, 어떠한 이론에 얽매는 것을 원하지는 않지만, 그러한 낮은, 낮은, 면역 증진, 용량의 mTOR 억제제는, 예를 들어 비-치료된 대상체와 비교하여, 예를 들어 적어도 일시적으로, 나이브 T 세포 수를 증가시킬 수 있는 것으로 여겨진다. 대안적으로 또는 추가적으로, 다시 이론에 얽매는 것을 원하지는 않지만, 충분한 양의 시간 또는 충분한 투여 후의 mTOR 억제제를 사용한 치료가 하기:
- [1019] 예를 들어 기억 T 세포, 예를 들어 기억 T 세포 전구체 상에서의 하기 마커 중 하나 이상의 발현의 증가: CD62L^{hi}, CD127^{hi}, CD27⁺, 및 BCL2;
- [1020] 예를 들어 기억 T 세포, 예를 들어 기억 T 세포 전구체 상에서의 KLRG1의 발현의 감소; 및
- [1021] 기억 T 세포 전구체, 예를 들어 하기 특징 중 어느 하나 또는 그의 조합을 갖는 세포의 개수의 증가: 증가된 CD62L^{hi}, 증가된 CD127^{hi}, 증가된 CD27⁺, 감소된 KLRG1, 및 증가된 BCL2 중 하나 이상을 일으키고, 여기서 상기 기재된 임의의 변화는, 예를 들어 비-치료된 대상체와 비교하여, 예를 들어 적어도 일시적으로 발생하는 것으로 여겨진다(문헌[Araki, K et al (2009) Nature 460:108-112]). 기억 T 세포 전구체는 분화 프로그램에서 초기의 기억 T 세포이다. 예를 들어 기억 T 세포는 하기 특징: 증가된 CD62L^{hi}, 증가된 CD127^{hi}, 증가된 CD27⁺, 감소된 KLRG1, 및/또는 증가된 BCL2 중 하나 이상을 갖는다.
- [1022] 일 실시형태에서, 본 발명은 선택된 투여 요법, 예를 들어 1일 1회 또는 매주 1회로 투여되는 경우에, 완전, 또는 유의한 면역 억제와는 연관되지 않지만 면역 반응의 증진과 연관되는, mTOR 억제의 수준과 연관된 mTOR 억제제, 예를 들어 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어 라파로그, 라파마이신, 또는 RAD001, 또는 촉매 mTOR 억제제의 조성물, 또는 투여 형태에 관한 것이다.

- [1023] mTOR 억제제, 예를 들어 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어 라파로그, 라파마이신, 또는 RAD001, 또는 촉매 mTOR 억제제는 지속 방출 제제로 제공될 수 있다. 본원에 기재된 임의의 조성물 또는 단위 투여 형태가 지속 방출 제제로 제공될 수 있다. 일부 실시형태에서, 지속 방출 제제는 즉시 방출 제제보다 낮은 생체사용률을 가질 것이다. 예를 들어 실시형태에서, 즉시 방출 제제와 유사한 치료 효과를 달성하기 위해, 지속 방출 제제는 즉시 방출 제제에서 제공되는 억제제의 양의 약 2 내지 약 5, 약 2.5 내지 약 3.5, 또는 약 3배를 가질 것이다.
- [1024] 일 실시형태에서, 단위 투여 형태당 0.1 내지 20, 0.5 내지 10, 2.5 내지 75, 3 내지 6, 또는 약 5 mg을 갖는, 전형적으로 1주에 1회 투여를 위해 사용되는, 예를 들어 RAD001의 즉시 방출 형태가 제공된다. 1주에 1회 투여에 대해, 이들 즉시 방출 제제는 각각 0.3 내지 60, 1.5 내지 30, 7.5 내지 225, 9 내지 18, 또는 약 15 mg의 mTOR 억제제, 예를 들어 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어 라파마이신 또는 RAD001을 갖는 지속 방출 형태에 상응한다. 실시형태에서, 형태 둘 다는 1회/주에 기초하여 투여된다.
- [1025] 일 실시형태에서, 단위 투여 형태당 0.005 내지 1.5, 0.01 내지 1.5, 0.1 내지 1.5, 0.2 내지 1.5, 0.3 내지 1.5, 0.4 내지 1.5, 0.5 내지 1.5, 0.6 내지 1.5, 0.7 내지 1.5, 0.8 내지 1.5, 1.0 내지 1.5, 0.3 내지 0.6, 또는 약 0.5 mg을 갖는, 전형적으로 1일에 1회 투여를 위해 사용되는, 예를 들어 RAD001의 즉시 방출 형태가 제공된다. 1일에 1회 투여에 대해, 이들 즉시 방출 형태는 각각 0.015 내지 4.5, 0.03 내지 4.5, 0.3 내지 4.5, 0.6 내지 4.5, 0.9 내지 4.5, 1.2 내지 4.5, 1.5 내지 4.5, 1.8 내지 4.5, 2.1 내지 4.5, 2.4 내지 4.5, 3.0 내지 4.5, 0.9 내지 1.8, 또는 약 1.5 mg의 mTOR 억제제, 예를 들어 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어 라파마이신 또는 RAD001을 갖는 지속 방출 형태에 상응한다. 1주에 1회 투여에 대해, 이들 즉시 방출 형태는 각각 0.1 내지 30, 0.2 내지 30, 2 내지 30, 4 내지 30, 6 내지 30, 8 내지 30, 10 내지 30, 12 내지 30, 14 내지 30, 16 내지 30, 20 내지 30, 6 내지 12, 또는 약 10 mg의 mTOR 억제제, 예를 들어 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어 라파마이신 또는 RAD001을 갖는 지속 방출 형태에 상응한다.
- [1026] 일 실시형태에서, 단위 투여 형태당 0.01 내지 1.0 mg을 갖는, 전형적으로 1일에 1회 투여를 위해 사용되는, 예를 들어 RAD001의 즉시 방출 형태가 제공된다. 1일에 1회 투여에 대해, 이들 즉시 방출 형태는 각각 0.03 내지 3 mg의 mTOR 억제제, 예를 들어 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어 라파마이신 또는 RAD001을 갖는 지속 방출 형태에 상응한다. 1주에 1회 투여에 대해, 이들 즉시 방출 형태는 각각 0.2 내지 20 mg의 mTOR 억제제, 예를 들어 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어 라파마이신 또는 RAD001을 갖는 지속 방출 형태에 상응한다.
- [1027] 일 실시형태에서, 단위 투여 형태당 0.5 내지 5.0 mg을 갖는, 전형적으로 1주에 1회 투여를 위해 사용되는, 예를 들어 RAD001의 즉시 방출 형태가 제공된다. 1주에 1회 투여에 대해, 이들 즉시 방출 형태는 각각 1.5 내지 15 mg의 mTOR 억제제, 예를 들어 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어 라파마이신 또는 RAD001을 갖는 지속 방출 형태에 상응한다.
- [1028] 상기 기재된 바와 같이, mTOR 경로의 하나의 표적은 P70 S6 키나제이다. 따라서, 본원에 기재된 방법 및 조성물에서 유용한 mTOR 억제제의 용량은, 예를 들어 본원에 기재된 검정, 예를 들어 볼레이 검정에 의해 측정된 바와 같이, mTOR 억제제의 부재 하의 P70 S6 키나제의 활성화에 비해 P70 S6 키나제 활성화의 80% 이하의 억제를 달성하기에 충분한 것들이다. 추가 양태에서, 본 발명은 mTOR 억제제의 부재 하의 P70 S6 키나제 활성화에 비해 P70 S6 키나제 활성화의 38% 이하의 억제 달성하기에 충분한 mTOR 억제제의 양을 제공한다.
- [1029] 일 양태에서, 본 발명의 방법 및 조성물에 유용한 mTOR 억제제의 용량은, 예를 들어 인간 대상체에게 투여된 경우에, 예를 들어 본원에 기재된 검정, 예를 들어 볼레이 검정에 의한 측정 시, P70 S6 키나제 활성화의 90+/-5 % (즉, 85 내지 95%), 89+/-5%, 88+/-5%, 87+/-5%, 86+/-5%, 85+/-5%, 84+/-5%, 83+/-5%, 82+/-5%, 81+/-5%, 80+/-5%, 79+/-5%, 78+/-5%, 77+/-5%, 76+/-5%, 75+/-5%, 74+/-5%, 73+/-5%, 72 +/-5%, 71 +/-5%, 70 +/-5%, 69 +/-5%, 68 +/-5%, 67 +/-5%, 66 +/-5%, 65 +/-5%, 64 +/-5%, 63 +/-5%, 62 +/-5%, 61 +/-5%, 60 +/-5%, 59 +/-5%, 58 +/-5%, 57 +/-5%, 56 +/-5%, 55 +/-5%, 54 +/-5%, 54 +/-5%, 53 +/-5%, 52 +/-5%, 51 +/-5%, 50 +/-5%, 49 +/-5%, 48 +/-5%, 47 +/-5%, 46 +/-5%, 45 +/-5%, 44 +/-5%, 43 +/-5%, 42 +/-5%, 41 +/-5%, 40 +/-5%, 39 +/-5%, 38 +/-5%, 37 +/-5%, 36 +/-5%, 35 +/-5%, 34 +/-5%, 33 +/-5%, 32 +/-5%, 31 +/-5%, 30 +/-5%, 29 +/-5%, 28 +/-5%, 27 +/-5%, 26 +/-5%, 25 +/-5%, 24 +/-5%, 23 +/-5%, 22 +/-5%, 21 +/-5%, 20 +/-5%, 19 +/-5%, 18 +/-5%, 17 +/-5%, 16 +/-5%, 15 +/-5%, 14 +/-5%, 13 +/-5%, 12 +/-5%, 11 +/-5% 또는 10 +/-5% 억제를 달성하기에 충분하다.
- [1030] 대상체의 P70 S6 키나제 활성화는 해당 분야에 공지된 방법을 사용하여, 예컨대, 예를 들어 미국 특허 7,727,950 호에 기재된 방법에 따라, 포스포P70 S6K 수준 및/또는 포스포P70 S6 수준의 면역블롯 분석에 의해 또는 시험관

내 키나제 활성 검정에 의해 측정될 수 있다.

- [1031] mTOR 억제제의 용량과 관련하여 본원에 사용된 용어 "약"은 mTOR 억제제의 양의 최대 $\pm 10\%$ 의 가변성을 지칭하지만, 언급된 용량 주변의 어떠한 가변성도 포함하지 않을 수 있다.
- [1032] 일부 실시형태에서, 본 발명은 대상체에게 mTOR 억제제, 예를 들어 알로스테릭 억제제, 예를 들어 RAD001을 표적 최저 수준 내의 투여량으로 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 최저 수준은 기관 이식 및 암 환자에서 사용되는 투여 요법과 연관된 최저 수준보다 유의하게 더 낮다. 일 실시형태에서, mTOR 억제제, 예를 들어 RAD001, 또는 라파마이신은 면역억제 또는 항암 효과를 생성하는 최저 수준의 $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{10}$, 또는 $\frac{1}{20}$ 미만인 최저 수준을 생성하도록 투여된다. 한 실시형태에서, mTOR 억제제, 예를 들어 RAD001, 또는 라파마이신은 면역억제 또는 항암 적응증에 사용하기 위한 FDA 승인된 포장 삽입물에서 제공되는 최저 수준의 $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{10}$, 또는 $\frac{1}{20}$ 미만인 최저 수준을 생성하도록 투여된다.
- [1033] 일 실시형태에서 본원에 개시된 방법은 대상체에게 mTOR 억제제, 예를 들어 알로스테릭 억제제, 예를 들어 RAD001을 0.1 내지 10 ng/ml, 0.1 내지 5 ng/ml, 0.1 내지 3 ng/ml, 0.1 내지 2 ng/ml, 또는 0.1 내지 1 ng/ml의 표적 최저 수준을 제공하는 투여량으로 투여하는 것을 포함한다.
- [1034] 일 실시형태에서 본원에 개시된 방법은 대상체에게 mTOR 억제제, 예를 들어 알로스테릭 억제제, 예를 들어 RAD001을 0.2 내지 10 ng/ml, 0.2 내지 5 ng/ml, 0.2 내지 3 ng/ml, 0.2 내지 2 ng/ml, 또는 0.2 내지 1 ng/ml의 표적 최저 수준을 제공하는 투여량으로 투여하는 것을 포함한다.
- [1035] 일 실시형태에서 본원에 개시된 방법은 대상체에게 mTOR 억제제, 예를 들어 알로스테릭 억제제, 예를 들어 RAD001을 0.3 내지 10 ng/ml, 0.3 내지 5 ng/ml, 0.3 내지 3 ng/ml, 0.3 내지 2 ng/ml, 또는 0.3 내지 1 ng/ml의 표적 최저 수준을 제공하는 투여량으로 투여하는 것을 포함한다.
- [1036] 일 실시형태에서 본원에 개시된 방법은 대상체에게 mTOR 억제제, 예를 들어 알로스테릭 억제제, 예를 들어 RAD001을 0.4 내지 10 ng/ml, 0.4 내지 5 ng/ml, 0.4 내지 3 ng/ml, 0.4 내지 2 ng/ml, 또는 0.4 내지 1 ng/ml의 표적 최저 수준을 제공하는 투여량으로 투여하는 것을 포함한다.
- [1037] 일 실시형태에서 본원에 개시된 방법은 대상체에게 mTOR 억제제, 예를 들어 알로스테릭 억제제, 예를 들어 RAD001을 0.5 내지 10 ng/ml, 0.5 내지 5 ng/ml, 0.5 내지 3 ng/ml, 0.5 내지 2 ng/ml, 또는 0.5 내지 1 ng/ml의 표적 최저 수준을 제공하는 투여량으로 투여하는 것을 포함한다.
- [1038] 일 실시형태에서 본원에 개시된 방법은 대상체에게 mTOR 억제제, 예를 들어 알로스테릭 억제제, 예를 들어 RAD001을 1 내지 10 ng/ml, 1 내지 5 ng/ml, 1 내지 3 ng/ml, 또는 1 내지 2 ng/ml의 표적 최저 수준을 제공하는 투여량으로 투여하는 것을 포함한다.
- [1039] 본원에 사용된 용어 "최저 수준"은 다음 용량 직전의 혈장 내 약물의 농도, 또는 2개의 용량 사이의 최소 약물 농도를 지칭한다.
- [1040] 일부 실시형태에서, RAD001의 표적 최저 수준은 약 0.1 내지 4.9 ng/ml의 범위 내이다. 일 실시형태에서, 표적 최저 수준은 3 ng/ml 미만, 예를 들어 0.3 이하 내지 3 ng/ml이다. 한 실시형태에서, 표적 최저 수준은 3 ng/ml 미만, 예를 들어 0.3 이하 내지 1 ng/ml이다.
- [1041] 추가의 양태에서, 본 발명은 RAD001에 대해 명시된 표적 최저 수준과 생물학적으로 동등한 표적 최저 수준과 연관된 양의, RAD001 이외의 mTOR 억제제를 이용할 수 있다. 한 실시형태에서, RAD001 이외의 mTOR 억제제에 대한 표적 최저 수준은 본원에 설명된 RAD001의 최저 수준과 동일한 수준의 mTOR 억제를 제공하는 수준이다(예를 들어 본원에 기재된 방법, 예를 들어 P70 S6의 억제에 의해 측정된 바와 같음).
- [1042] 약제학적 조성물: mTOR 억제제
- [1043] 일 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 CAR 세포와 조합하여 사용하기 위해 제형화된, mTOR 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 mTOR 억제제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [1044] 일부 실시형태에서, mTOR 억제제는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 첨가제와 조합되어 투여되기 위해 제형화된다.
- [1045] 일반적으로, 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 하나 이상의 치료제와 조합되어 해당 분야에 공지된 임의의 통상적이고 허용되는 방식을 통해 상기 기재된 바와 같이 치료적 유효량으로 투여될 것이다.

- [1046] 약제학적 제형은 통상적인 용해 및 혼합 절차를 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어 벌크 약물 물질(예를 들어 mTOR 억제제 또는 화합물의 안정화된 형태(예를 들어 사이클로덱스트린 유도체 또는 다른 공지된 복합체화 작용제와의 복합체))이 본원에 기재된 하나 이상의 부형제의 존재 하에 적합한 용매 중에 용해된다. mTOR 억제제는 전형적으로 용이하게 제어 가능한 투여량의 약물을 제공하도록 및 환자에게 우아하고 용이하게 취급 가능한 제품을 제공하도록 약제학적 투여 형태 내로 제형화된다.
- [1047] 본 발명의 화합물은 약제학적 조성물로서 임의의 통상적인 경로에 의해, 특히 경장으로, 예를 들어 경구로, 예를 들어 정제 또는 캡슐의 형태로, 또는 비경구로, 예를 들어 주사액 또는 현탁액의 형태로, 국소로, 예를 들어 로션, 젤, 연고 또는 크림의 형태로, 또는 비강 또는 좌제 형태로 투여될 수 있다. mTOR 억제제가 본원에 기재된 바와 같은 또 다른 작용제와 조합되어(이와 동시에 또는 개별적으로) 투여되는 경우에, 한 양태에서, 성분 둘 다는 동일한 경로에 의해(예를 들어 비경구로) 투여될 수 있다. 대안적으로, 또 다른 작용제가 mTOR 억제제와 관련하여 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어 mTOR 억제제는 경구로 투여될 수 있고 다른 작용제는 비경구로 투여될 수 있다.
- [1048] 지속 방출
- [1049] 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어 알로스테릭 mTOR 억제제 또는 촉매 mTOR 억제제는 제품 안정성 요건을 만족시키고/거나 즉시 방출(IR) 정제에 비해 유리한 약동학적 특성, 예컨대 감소된 평균 혈장 피크 농도, 약물 흡수 정도 및 혈장 피크 농도에서의 감소된 환자간 및 환자내 변동성, 감소된 C_{max} / C_{min} 비 및/또는 감소된 음식물 영향을 갖는, 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어 라파마이신 또는 RAD001을 포함하는 경구 고체 투여 형태의 형태로 약제학적 제형으로서 제공될 수 있다. 제공된 약제학적 제형은 보다 정확한 용량 조정이 가능하고/거나 유해 사건의 빈도를 감소시킬 수 있으며 따라서 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어 라파마이신 또는 RAD001에 의한 환자를 위해 보다 안전한 치료를 제공한다.
- [1050] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 다중-미립자 시스템이고 기능성 층 및 코팅을 가질 수 있는, 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어 라파마이신 또는 RAD001의 안정한 연장 방출 제제를 제공한다.
- [1051] 본원에 사용된 용어 "연장 방출, 다중-미립자 제제"는 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어 라파마이신 또는 RAD001의 연장된 기간에 걸친 예를 들어 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6시간에 걸친 방출을 가능하게 하는 제제를 지칭한다. 연장 방출 제제는 섭취 후에 연장된 기간에 걸쳐 활성 성분이 이용가능하게 하는 방식으로 제형화된, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 특수 부형제로 제조된 매트릭스 및 코팅을 함유할 수 있다.
- [1052] 용어 "연장 방출"은 용어 "지속 방출"(SR) 또는 "장기간 방출"과 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 용어 "연장 방출"은 정제 및 캡슐의 경우에 약전[Ph Eur (7th edition) monograph] 및 약제학적 투여 형태의 경우에 USP 일반 첩터 <1151>의 정의에 따라 경구 투여 후 즉시 활성 약물 물질을 방출하지 않지만 연장된 기간에 걸쳐 방출하는 약제학적 제형에 관한 것이다. 본원에 사용된 용어 "즉시 방출"(IR)은 문헌["Guidance for Industry: "Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms" (FDA CDER, 1997)]의 정의에 따라 활성 약물 물질의 85%를 60분 미만 이내에 방출하는 약제학적 제형을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 용어 "즉시 방출"은, 예를 들어 본원에 기재된 용해 검정에서 측정된 바와 같이, 에베를리무스가 정제로부터 30분의 시간 이내에 방출되는 것을 의미한다.
- [1053] 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어 라파마이신 또는 RAD001의 안정한 연장 방출 제제는 해당 분야에 공지된 검정, 예컨대 본원에 기재된 바와 같은 용해 검정(용해 용기를 황산도데실나트륨 0.2%를 함유하는 900 ml 인산염 완충제 pH 6.8로 37°C에서 채우고 각각 문헌[USP testing monograph 711, and PhEur testing monograph 2.9.3]에 따른 USP에 따라 패들 방법을 사용하여 75 rpm에서 용해를 수행함)을 사용하여 시험관내 방출 프로파일에 의해 특징화될 수 있다.
- [1054] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어 라파마이신 또는 RAD001의 안정한 연장 방출 제제는 시험관내 방출 검정에서 하기 방출 상세에 따라 mTOR 억제제를 방출한다:
- [1055] 0.5시간: 45% 미만, 또는 40% 미만, 예를 들어 30% 미만
- [1056] 1시간: 20% 내지 80%, 예를 들어 30% 내지 60%
- [1057] 2시간: 50% 초과, 또는 70% 초과, 예를 들어 75% 초과
- [1058] 3시간: 60% 초과, 또는 65% 초과, 예를 들어 85% 초과, 예를 들어 90% 초과.

- [1059] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 mTOR 억제제, 예를 들어 라파마이신 또는 RAD001의 안정한 연장 방출 제제는 시험관내 용해 검정에서 45, 60, 75, 90, 105분 또는 120분 이후에 mTOR 억제제의 50%를 방출한다.
- [1060] *ROR1 억제제*
- [1061] 또한 ROR1 억제제 및 조합 요법, 예를 들어, 본원에 기재된 CD20 CAR-발현 세포와 ROR1 억제제의 조합이 본원에 제공된다. ROR1 억제제는 항-ROR1 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART 및 항-ROR 항체(예를 들어 항-ROR1 단일- 또는 이중특이적 항체) 및 그의 단편을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, 항-ROR1 억제제는 본원에 기재된 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [1062] 예시적인 항-ROR1 억제제는 문헌[Hudecek, et al. Clin. Cancer Res. 19.12(2013):3153-64]에 기재되어 있고, 이는 본원에 참조로 포함된다. 예를 들어 항-ROR1 억제제는 문헌[Hudecek et al.]에 기재된(예를 들어 본원에 참조로 포함된 문헌[Hudecek et al.] 페이지 3155, 첫번째 전체 단락에 기재된 바와 같이 생성된) 항-ROR1 CART를 포함한다. 다른 예에서, 항-ROR1 억제제는 본원에 참조로 포함된 문헌[Hudecek et al. at paragraph bridging pages 3154-55]; 문헌[Baskar et al. MAbs 4(2012):349-61]; 및 문헌[Yang et al. PLoS ONE 6(2011):e21018]에 기재된 2A2 및 R12 항-ROR1 모노클로날 항체의 VH 및/또는 VL 서열을 포함하는 항체 또는 그의 단편을 포함한다.
- [1063] 일부 실시형태에서, ROR1 억제제는 본원에 참조로 포함되는 US 2013/0101607호에 기재된 것, 예를 들어 US 2013/0101607호의 SEQ ID NO: 1 또는 2를 포함하는, ROR1을 표적화하는 항체 또는 그의 단편(예를 들어 단일쇄 가변 단편(scFv))을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-ROR1 항체 단편(예를 들어 scFv)은, 예를 들어 면역 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포를 ROR1-발현 세포에 반응하도록 지시하는 키메라 항원 수용체(CAR)를 형성하기 위해, 생물학적 활성 분자에 컨쥬게이트 또는 융합된다.
- [1064] 일부 실시형태에서, 예시적인 ROR1 억제제는 UC-961(시름투주맙)로 불리는 항-ROR1 모노클로날 항체를 포함한다. 예를 들어 임상 시험 식별자 번호 NCT02222688을 참조한다. 시름투주맙은 암, 예컨대 만성 림프구성 백혈병(CLL), 난소암 및 흑색종을 치료하는데 사용될 수 있다. 예를 들어 문헌[Hojjat-Farsangi et al. PLoS One. 8(4): e61167]; 및 NCT02222688을 참조한다.
- [1065] 일부 실시형태에서, 시름투주맙은 정맥내로, 예를 들어 정맥내 주입으로 투여된다. 예를 들어 각각의 주입은 약 700 내지 7000 μg (예를 들어 700 내지 750, 750 내지 800, 800 내지 850, 850 내지 900, 900 내지 950, 950 내지 1000, 1000 내지 1500, 1500 내지 2000, 2000 내지 2500, 2500 내지 3000, 3000 내지 3500, 3500 내지 4000, 4000 내지 4500, 4500 내지 5000, 5000 내지 5500, 5500 내지 6000, 6000 내지 6500, 또는 6500 내지 7000 μg)의 시름투주맙을 제공한다. 일부 실시형태에서, 시름투주맙은 10 내지 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (체중), 예를 들어 10 내지 15, 15 내지 20, 20 내지 25, 25 내지 30, 30 내지 35, 35 내지 40, 40 내지 45, 45 내지 50, 50 내지 55, 55 내지 60, 60 내지 65, 65 내지 70, 70 내지 75, 75 내지 80, 80 내지 85, 85 내지 90, 90 내지 95, 또는 95 내지 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (체중)의 용량으로 투여된다. 일 실시형태에서, 시름투주맙은 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (체중)의 출발 용량으로 투여된다.
- [1066] 일부 실시형태에서, 시름투주맙은 적어도 7일, 예를 들어 7, 14, 21, 28, 35일 이상의 투여 간격으로 투여된다. 예를 들어 시름투주맙은 적어도 1주, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 26, 28, 20, 22, 24, 26, 28, 30주 이상의 투여 간격으로 투여된다.
- [1067] 일부 실시형태에서, 시름투주맙은 일정 기간, 예를 들어 적어도 1주, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 40, 50, 60주 이상, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12개월 이상, 또는 1, 2, 3, 4, 5년 이상 동안 본원에 기재된 용량 및 투여 간격으로 투여된다. 예를 들어 시름투주맙은 치료 사이클당 총 적어도 2회 용량(예를 들어 치료 사이클당 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20회 이상의 용량) 동안 본원에 기재된 용량 및 투여 간격으로 투여된다.
- [1068] 일부 실시형태에서, 항-ROR1 항체는 치료제에 컨쥬게이트되거나 또는 달리 결합된다.
- [1069] 일부 실시형태에서, ROR1 억제제는 항-ROR1 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART, 예를 들어 scFv, CDR, 또는 VH 및 VL쇄를 포함하는 ROR1 결합 CAR에 의해 인코딩되거나 항-ROR1 CAR 작제물을 발현하는 세포를 포함한다. 예를 들어 항-ROR1 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART는, 예를 들어 본원에 기재된 CAR-발현 세포와의 조합 투여를 위해, ROR1-CAR(ROR1 결합 도메인을 포함함)을 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포) 내로 조작함으로써 생성된

다. 또한 입양 요법을 위한 본원에 기재된 CAR-발현 세포의 사용 방법이 본원에 제공된다.

[1070] 또 다른 양태에서, CD20 CAR 및 ROR1 CAR을 발현하는 세포의 혼합물을 포함하는, CAR-발현 세포, 예를 들어 CART 세포 또는 CAR-발현 NK 세포의 집단이 본원에 제공된다. 예를 들어 일 실시형태에서, CAR-발현 세포의 집단은 CD20 CAR을 발현하는 제1 세포 및 ROR1 CAR을 발현하는 제2 세포를 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, CAR-발현 세포의 집단은 예를 들어 일차 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 CAR(예를 들어 CD19 CAR, ROR1 CAR, CD20 CAR 또는 CD22 CAR)을 발현하는 제1 세포 및 이차 신호전달 도메인을 포함하는 CAR(예를 들어 CD19 CAR, ROR1 CAR, CD20 CAR 또는 CD22 CAR)을 발현하는 제2 세포를 포함한다.

[1071] CD22 억제제

[1072] CD22 억제제 및 조합 요법, 예를 들어 CD22 억제제와 본원에 기재된 CAR-발현 세포(예를 들어 본원에 기재된 CD20 CAR-발현 세포)의 조합이 본원에 제공된다.

[1073] 일 실시형태에서, CD22 억제제는 본원에 기재된 CD22 억제제이다. CD22 억제제는 예를 들어 항-CD22 항체(예를 들어 항-CD22 단일- 또는 이중특이적 항체) 또는 예컨대 표 6에 기재된 CD22 CART일 수 있다. 일부 실시형태에서 항-CD22 항체는 치료제에 컨쥬게이트되거나 또는 달리 결합된다. 예시적인 치료제는 예를 들어 미세소관 파괴제(예를 들어 모노메틸 아우리스타틴 E) 및 독소(예를 들어 디프테리아 독소 또는 슈도모나스 외독소-A, 리신)을 포함한다.

[1074] 일 실시형태에서, 항-CD22 항체는 항-CD22 모노클로날 항체-MMAE 컨쥬게이트(예를 들어 DCDT2980S)이다. 일 실시형태에서, 항체는 항-CD22 항체의 scFv, 예를 들어 항체 RFB4의 scFv이다. 이러한 scFv는 슈도모나스 외독소-A(예를 들어 BL22)의 전부 또는 그의 단편에 융합될 수 있다. 일 실시형태에서, 항체는 인간화 항-CD22 모노클로날 항체(예를 들어 에프라투주맵)이다. 일 실시형태에서, 항체 또는 그의 단편은 항-CD22 항체의 Fv 부분을 포함하고, 이는 임의로 슈도모나스 외독소-A의 전부 또는 그의 단편(예를 들어 그의 38 kDa 단편)에 공유 융합된다(예를 들어 목세투모맵 파수도톡스). 일 실시형태에서, 항-CD22 항체는 선택적으로 독소에 컨쥬게이트된 항-CD19/CD22 이중특이적 항체이다. 예를 들어 일 실시형태에서, 항-CD22 항체는 임의로 디프테리아 독소(DT)의 전부 또는 일부, 예를 들어 디프테리아 독소(DT)의 처음 389개의 아미노산, DT 390, 예를 들어 리간드-지시된 독소 예컨대 DT2219ARL에 연결된 항-CD19/CD22 이중특이적 부분(예를 들어 인간 CD19 및 CD22를 인식하는, 2개의 scFv 리간드)을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 이중특이적 부분(예를 들어 항-CD19/항-CD22)은 독소 예컨대 탈글리코실화된 리신 A 쇠(예를 들어 콤보톡스(Combotox))에 연결된다.

[1075] 일 실시형태에서, 항-CD22 항체는 항-CD19/CD22 이중특이적 리간드-지시된 독소(예를 들어 디프테리아 독소(DT)의 제1 389개 아미노산, DT 390에 연결된, 인간 CD19 및 CD22를 인식하는 2개의 scFv 리간드, 예를 들어 DT2219ARL); 항-CD22 모노클로날 항체-MMAE 컨쥬게이트(예를 들어 DCDT2980S); 슈도모나스 외독소-A의 단편에 융합된 항-CD22 항체 RFB4의 scFv(예를 들어 BL22); 탈글리코실화된 리신 A 쇠-컨쥬게이트된 항-CD19/항-CD22(예를 들어 콤보톡스); 인간화 항-CD22 모노클로날 항체(예를 들어 에프라투주맵); 또는 슈도모나스 외독소-A의 38 kDa 단편에 공유 융합된 항-CD22 항체의 Fv 부분(예를 들어 목세투모맵 파수도톡스)으로부터 선택된다.

[1076] 일 실시형태에서, 항-CD22 항체는 항-CD19/CD22 이중특이적 리간드-지시된 독소(예를 들어 DT2219ARL)이고 항-CD19/CD22 이중특이적 리간드-지시된 독소는 일정 기간 동안, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12일 이상마다 약 1 µg/kg, 2 µg/kg, 3 µg/kg, 4 µg/kg, 5 µg/kg, 6 µg/kg, 7 µg/kg, 8 µg/kg, 9 µg/kg, 10 µg/kg, 11 µg/kg, 12 µg/kg, 13 µg/kg, 14 µg/kg, 15 µg/kg, 20 µg/kg, 25 µg/kg, 30 µg/kg, 40 µg/kg, 60 µg/kg, 80 µg/kg, 100 µg/kg, 120 µg/kg, 140 µg/kg, 160 µg/kg, 180 µg/kg, 200 µg/kg, 220 µg/kg, 250 µg/kg, 300 µg/kg, 350 µg/kg, 400 µg/kg, 450 µg/kg, 500 µg/kg, 600 µg/kg, 700 µg/kg, 800 µg/kg, 900 µg/kg, 1 mg/kg (예를 들어 30 µg/kg, 40 µg/kg, 60 µg/kg, 또는 80 µg/kg)의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-CD19/CD22 이중특이적 리간드-지시된 독소는 정맥내 주입을 통해 투여된다.

[1077] 일 실시형태에서, 항-CD22 항체는 BL22이고 BL22는 일정 기간 동안, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12일 이상마다 약 1 µg/kg, 2 µg/kg, 3 µg/kg, 4 µg/kg, 5 µg/kg, 6 µg/kg, 7 µg/kg, 8 µg/kg, 9 µg/kg, 10 µg/kg, 11 µg/kg, 12 µg/kg, 13 µg/kg, 14 µg/kg, 15 µg/kg, 20 µg/kg, 25 µg/kg, 30 µg/kg, 40 µg/kg, 60 µg/kg, 80 µg/kg, 100 µg/kg, 120 µg/kg, 140 µg/kg, 160 µg/kg, 180 µg/kg, 200 µg/kg, 220 µg/kg, 250 µg/kg, 300 µg/kg, 350 µg/kg, 400 µg/kg, 450 µg/kg, 500 µg/kg, 600 µg/kg, 700 µg/kg, 800 µg/kg, 900 µg/kg, 1 mg/kg(예를 들어 3 µg/kg, 30 µg/kg, 40 µg/kg, 또는 50 µg/kg)의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, BL22는 일정 기간 동안, 예를 들어 4일 사이클, 6일 사이클, 8일 사이클, 10일 사이클, 12일 사이클, 또는 14일

사이클 동안 매일, 격일, 3일 마다, 또는 4일 마다 투여된다. 일 실시형태에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 이상의 사이클의 BL22가 투여된다. 일부 실시형태에서, BL22는 정맥내 주입을 통해 투여된다.

[1078] 일 실시형태에서, 항-CD22 항체는 탈글리코실화된 리신 A 쇠-컨쥬게이트된 항-CD19/항-CD22(예를 들어 콤보톡스)이고 탈글리코실화된 리신 A 쇠-컨쥬게이트된 항-CD19/항-CD22는 일정 기간 동안, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12일 이상 마다 약 $500 \mu\text{g}/\text{m}^2$, $600 \mu\text{g}/\text{m}^2$, $700 \mu\text{g}/\text{m}^2$, $800 \mu\text{g}/\text{m}^2$, $900 \mu\text{g}/\text{m}^2$, $1 \text{ mg}/\text{m}^2$, $2 \text{ mg}/\text{m}^2$, $3 \text{ mg}/\text{m}^2$, $4 \text{ mg}/\text{m}^2$, $5 \text{ mg}/\text{m}^2$, $6 \text{ mg}/\text{m}^2$, 또는 $7 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 탈글리코실화된 리신 A 쇠-컨쥬게이트된 항-CD19/항-CD22는 일정 기간 동안, 예를 들어 4일 사이클, 6일 사이클, 8일 사이클, 10일 사이클, 12일 사이클, 또는 14일 사이클 동안 매일, 격일, 3일 마다, 또는 4일 마다(예를 들어 6일 동안 격일로) 투여된다. 일 실시형태에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 이상의 사이클의 탈글리코실화된 리신 A 쇠-컨쥬게이트된 항-CD19/항-CD22가 투여된다. 일부 실시형태에서, 탈글리코실화된 리신 A 쇠-컨쥬게이트된 항-CD19/항-CD22는 정맥내 주입을 통해 투여된다.

[1079] 일 실시형태에서, 항-CD22 항체는 인간화 항-CD22 모노클로날 항체(예를 들어 에프라투주맵)이고 인간화 항-CD22 모노클로날 항체는 일정 기간 동안, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12주 이상 마다 약 $10 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $20 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $50 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $100 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $120 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $140 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $160 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $180 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $200 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $220 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $250 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $260 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $270 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $280 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $290 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $300 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $305 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $310 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $320 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $325 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $330 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $335 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $340 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $345 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $350 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $355 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $360 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $365 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $370 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $375 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $380 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $385 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $390 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $400 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $410 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $420 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $430 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $440 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $450 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $460 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $470 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $480 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $490 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $500 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $600 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $700 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $800 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $900 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$, $1 \text{ g}/\text{m}^2/\text{주}$, 또는 $2 \text{ g}/\text{m}^2/\text{주}$ (예를 들어 $360 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$ 또는 $480 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$)의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서 제1 용량은 후속 용량보다 낮다(예를 들어 $360 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$ 의 제1 용량에 이어 $370 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{주}$ 의 후속 용량). 일부 실시형태에서, 인간화 항-CD22 모노클로날 항체는 정맥내 주입을 통해 투여된다.

[1080] 일 실시형태에서, 항-CD22 항체는 목세투모맵 파수도톡스이고 목세투모맵 파수도톡스는 일정 기간 동안, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12일 이상 마다 약 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$, $2 \mu\text{g}/\text{kg}$, $3 \mu\text{g}/\text{kg}$, $4 \mu\text{g}/\text{kg}$, $5 \mu\text{g}/\text{kg}$, $6 \mu\text{g}/\text{kg}$, $7 \mu\text{g}/\text{kg}$, $8 \mu\text{g}/\text{kg}$, $9 \mu\text{g}/\text{kg}$, $10 \mu\text{g}/\text{kg}$, $11 \mu\text{g}/\text{kg}$, $12 \mu\text{g}/\text{kg}$, $13 \mu\text{g}/\text{kg}$, $14 \mu\text{g}/\text{kg}$, $15 \mu\text{g}/\text{kg}$, $20 \mu\text{g}/\text{kg}$, $25 \mu\text{g}/\text{kg}$, $30 \mu\text{g}/\text{kg}$, $40 \mu\text{g}/\text{kg}$, $60 \mu\text{g}/\text{kg}$, $80 \mu\text{g}/\text{kg}$, $100 \mu\text{g}/\text{kg}$, $120 \mu\text{g}/\text{kg}$, $140 \mu\text{g}/\text{kg}$, $160 \mu\text{g}/\text{kg}$, $180 \mu\text{g}/\text{kg}$, $200 \mu\text{g}/\text{kg}$, $220 \mu\text{g}/\text{kg}$, $250 \mu\text{g}/\text{kg}$, $300 \mu\text{g}/\text{kg}$, $350 \mu\text{g}/\text{kg}$, $400 \mu\text{g}/\text{kg}$, $450 \mu\text{g}/\text{kg}$, $500 \mu\text{g}/\text{kg}$ (예를 들어 $5 \mu\text{g}/\text{kg}$, $10 \mu\text{g}/\text{kg}$, $20 \mu\text{g}/\text{kg}$, $30 \mu\text{g}/\text{kg}$, $40 \mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 $50 \mu\text{g}/\text{kg}$)의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 목세투모맵 파수도톡스는 일정 기간 동안, 예를 들어 4일 사이클, 6일 사이클, 8일 사이클, 10일 사이클, 12일 사이클, 또는 14일 사이클 동안 매일, 격일, 3일 마다, 또는 4일 마다(예를 들어 6일 동안 격일로) 투여된다. 일 실시형태에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 이상의 사이클의 목세투모맵 파수도톡스가 투여된다. 일부 실시형태에서, 목세투모맵 파수도톡스는 정맥내 주입을 통해 투여된다.

[1081] 일 실시형태에서, CD22 억제제는 CD22 CAR-발현 세포, 예를 들어 CD22 CART 또는 예를 들어 CD20 CART와의 조합 투여 및 입양 요법을 위한 그들의 사용 방법을 위한 CD22 결합 도메인을 포함하고 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포) 내로 조작된 CD22-CAR을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD22 억제제는 CD22 CAR 작제물을 발현하거나, 또는 scFv, CDR 또는 VH 및 VL을 포함하는 CD22 CAR에 의해 인코딩되는 세포를 포함한다. 예를 들어 CD22 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART는 예를 들어 본원에 기재된 CAR-발현 세포, 예를 들어 본원에 기재된 CD20 CART와 조합 투여를 위해 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포) 내로 CD22-CAR(CD22 결합 도메인 포함)을 조작함으로써 생성된다.

[1082] 또 다른 양태에서, 본 발명은 CD20 CAR 및 CD22 CAR을 발현하는 세포의 혼합물을 포함하는 CAR-발현 세포의 집단, 예를 들어 CAR-발현 세포를 제공한다. 예를 들어 일 실시형태에서, CAR-발현 세포의 집단은 CD20 CAR을 발현하는 제1 세포 및 CD22 CAR을 발현하는 제2 세포를 포함한다. 일 실시형태에서, CAR-발현 세포의 집단은 예를 들어 일차 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 CAR(예를 들어 CD20 CAR 또는 CD22 CAR)을 발현하는 제1 세포 및 이차 신호전달 도메인을 포함하는 CAR(예를 들어 CD20 CAR 또는 CD22 CAR)을 발현하는 제2 세포를 포함한다. 일 실시형태에서, CD20 CAR은 표 1에 따른 서열을 포함하거나 이로 이루어진다. 일 실시형태에서, CD22 CAR은 표 6에 따른 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.

[1083] CD19 억제제

- [1084] CD19 억제제 및 조합 요법, 예를 들어 CD19 억제제와 본원에 기재된 CAR-발현 세포(예를 들어 본원에 기재된 CD20 CAR-발현 세포 또는 본원에 기재된 CD22 CAR-발현 세포)의 조합이 본원에 제공된다. CD19 억제제는 CD19 CAR-발현 세포, 예를 들어 CD19 CAR-발현 세포 또는 항-CD19 항체(예를 들어 표 11에 따른 서열을 포함하거나 이로 이루어질 수 있는 항-CD19 단일- 또는 이중특이적 항체) 또는 그의 단편 또는 컨주게이트를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 일 실시형태에서, CD19 억제제는 CD20, CD22 또는 ROR1 억제제, 예를 들어 CD20, CD22 또는 ROR1 CAR-발현 세포, 예를 들어 본원에 기재된 CAR-발현 세포와 조합하여 투여된다.
- [1085] 예시적인 항-CD19 항체 또는 그의 단편 또는 컨주게이트는 블리나투모맵, SAR3419(사노피(Sanofi)), MEDI-551(메데이문 엘엘씨(MedImmune LLC)), 콤보톡스, DT2219ARL(매소닉 암 센터), MOR-208(XmAb-5574로도 불림; 모르포시스(MorphoSys)), XmAb-5871(젠코르(Xencor)), MDX-1342(브리스톨-마이어스 스킵(Bristol-Myers Squibb)), SGN-CD19A(시애틀 제네틱스(Seattle Genetics)), 및 AFM11(아피메드 테라퓨틱스(Affimed Therapeutics))을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어 문헌[Hammer. MAbs. 4.5(2012): 571-77]을 참조한다.
- [1086] 일부 양태에서, 항-CD19 항체 또는 그의 단편 또는 컨주게이트는 블리나토모맵(blinatomomab)을 포함한다. 블리나토모맵은 2개의 scFv - CD19에 결합하는 것과 CD3에 결합하는 것으로 구성된 이중특이적 항체이다. 블리나토모맵은 T 세포가 암 세포를 공격할 것을 지시한다. 예를 들어 문헌[Hammer et al.; 임상 시험 식별자 번호 NCT00274742 및 NCT01209286]을 참조한다. 일부 실시형태에서, 블리나토모맵은 NHL(예를 들어 DLBCL) 또는 ALL을 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [1087] 일부 실시형태에서, 블리나토모맵은 예를 들어 정맥내 주입으로서 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, 블리나토모맵은 약 0.5 내지 120 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{시간}$, 예를 들어 약 0.5 내지 1 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{시간}$, 1 내지 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{시간}$, 5 내지 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{시간}$, 15 내지 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{시간}$, 30 내지 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{시간}$ 또는 60 내지 120 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{시간}$ 의 용량으로 투여된다.
- [1088] 일부 실시형태에서, 블리나토모맵은 적어도 4일, 예를 들어 4, 7, 14, 21, 28, 35일 이상의 투여 간격으로 투여된다. 예를 들어 블리나토모맵은 적어도 0.5주, 예를 들어 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8주 이상의 투여 간격으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 블리나토모맵은 사이클당 2 내지 8주에 걸쳐, 예를 들어 사이클당 2 내지 3, 3 내지 4, 4 내지 5, 5 내지 6, 6 내지 7 또는 7 내지 8주에 걸쳐 연속 정맥내 주입을 통해 투여된다.
- [1089] 일부 실시형태에서, 블리나토모맵은 소정의 기간, 예를 들어 적어도 2주, 예를 들어 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20주 이상 동안 본원에 기재된 용량 및 투여 간격으로 투여된다. 예를 들어 블리나토모맵은 치료 사이클당 적어도 총 4회 용량(예를 들어 치료 사이클당 적어도 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16회 이상의 용량)에 대하여 본원에 기재된 용량 및 투여 간격으로 투여된다.
- [1090] 일부 양태에서, 항-CD19 항체는 MEDI-551을 포함한다. MEDI-551은 증진된 항체-의존성 세포-매개 세포독성(ADCC)을 갖도록 조작된 Fc를 갖는 인간화 항-CD19 항체이다. 예를 들어 문헌[Hammer et al.]; 및 임상 시험 식별자 번호 NCT01957579를 참조한다. 일부 실시형태에서, MEDI-551은 B 세포 악성종양(예를 들어 NHL, CLL, DLBCL 및 다발성 골수종), 다발성 경화증 및 경피증을 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [1091] 일부 실시형태에서, MEDI-551은 예를 들어 정맥내 주입으로서 정맥내 투여된다. 일부 경우에, MEDI-551은 약 0.5 내지 12 mg/kg, 예를 들어 0.5 내지 1 mg/kg, 1 내지 2 mg/kg, 2 내지 4 mg/kg, 4 내지 8 mg/kg 또는 8 내지 12 mg/kg의 용량으로 투여된다.
- [1092] 일부 실시형태에서, MEDI-551은 적어도 1주, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 26, 28, 20, 22, 24, 26, 28, 30주 이상의 투여 간격으로 투여된다. 일부 실시형태에서, MEDI-551은 적어도 7일, 예를 들어 7, 14, 21, 28, 35일 이상의 투여 간격으로 투여된다.
- [1093] 일부 실시형태에서, MEDI-551은 소정의 기간, 예를 들어 적어도 1주, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 40, 50, 60주 이상 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12개월 이상 또는 1, 2, 3, 4, 5년 이상 동안 본원에 기재된 용량 및 투여 간격으로 투여된다. 예를 들어 MEDI-551은 치료 사이클당 적어도 총 2회 용량(예를 들어 치료 사이클당 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20회 이상의 용량)에 있어서 본원에 기재된 용량 및 투여 간격으로 투여된다.
- [1094] 일부 양태에서, 항-CD19 항체 또는 그의 단편 또는 컨주게이트는 콤보톡스를 포함한다. 콤보톡스는 CD19 및

CD22에 결합하는 면역독소의 혼합물이다. 면역독소는 탈글리코실화된 리신 A 쇠에 융합된 scFv 항체 단편으로 구성된다. 예를 들어 문헌[Hammer et al.]; 및 문헌[Herrera et al. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 31.12(2009):936-41]; 문헌[Schindler et al. Br. J. Haematol. 154.4(2011):471-6]을 참조한다. 일부 실시형태에서, 콤보톡스는 B 세포 백혈병, 예를 들어 ALL을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[1095] 일부 실시형태에서, 콤보톡스는 예를 들어 정맥내 주입으로서 정맥내 투여된다. 일부 경우에, 콤보톡스는 약 1 내지 10 mg/m², 예를 들어 약 1 내지 2 mg/m², 2 내지 3 mg/m², 3 내지 4 mg/m², 4 내지 5 mg/m² 또는 5 내지 6 mg/m², 6 내지 7 mg/m², 7 내지 8 mg/m², 8 내지 9 mg/m² 또는 9 내지 10 mg/m²의 용량으로 투여된다.

[1096] 일부 실시형태에서, 콤보톡스는 적어도 2일, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21, 28, 35일 이상의 투여 간격으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 콤보톡스는 소정의 기간, 예를 들어 적어도 1주, 예를 들어 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 40, 50, 60주 이상, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12개월 이상 또는 1, 2, 3, 4, 5년 이상 동안 본원에 기재된 용량 및 투여 간격으로 투여된다. 예를 들어 콤보톡스는 치료 사이클 당 적어도 총 4회 용량(예를 들어 치료 사이클당 적어도 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20회 이상의 용량)에 있어서 본원에 기재된 용량 및 투여 간격으로 투여된다.

[1097] 일부 양태에서, 항-CD19 항체 또는 그의 단편 또는 컨쥬게이트는 DT2219ARL을 포함한다. DT2219ARL은 2개의 scFv 및 절단된 디프테리아 독소를 포함하는 CD19 및 CD22를 표적화하는 이중특이적 면역독소이다. 예를 들어 문헌[Hammer et al.]; 임상 시험 식별자 번호 NCT00889408을 참조한다. 일부 실시형태에서, DT2219ARL은 B 세포 악성종양, 예를 들어 B 세포 백혈병 및 림프종을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[1098] 일부 실시형태에서, DT2219ARL은 예를 들어 정맥내 주입으로서 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, DT2219ARL은 약 20 내지 100 µg/kg, 예를 들어 약 20 내지 40 µg/kg, 40 내지 60 µg/kg, 60 내지 80 µg/kg 또는 80 내지 100 µg/kg의 용량으로 투여된다.

[1099] 일부 실시형태에서, DT2219ARL은 적어도 2일, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21, 28, 35일 이상의 투여 간격으로 투여된다. 일부 실시형태에서, DT2219ARL은 소정의 기간, 예를 들어 적어도 2주, 예를 들어 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 40, 50, 60주 이상, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12개월 이상 또는 1, 2, 3, 4, 5년 이상 동안 본원에 기재된 용량 및 투여 간격으로 투여된다. 예를 들어 DT2219ARL은 치료 사이클 당 적어도 총 4회 용량(예를 들어 치료 사이클당 적어도 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20회 이상의 용량)에 있어서 본원에 기재된 용량 및 투여 간격으로 투여된다.

[1100] 일부 양태에서, 항-CD19 항체 또는 그의 단편 또는 컨쥬게이트는 SGN-CD19A를 포함한다. SGN-CD19A는 합성 세포 독성 세포-사멸제, 모노메틸 아우리스타틴 F(MMAF)에 연결된 항-CD19 인간화 모노클로날 항체로 구성된 항체-약물 컨쥬게이트(ADC)이다. 예를 들어 문헌[Hammer et al.]; 및 임상 시험 식별자 번호 NCT01786096 및 NCT01786135를 참조한다. 일부 실시형태에서, SGN-CD19A는 B-세포 ALL, NHL(예를 들어 DLBCL, 외투 세포 림프종 또는 여포성 림프종), 버킷 림프종 또는 백혈병 또는 B-계통 림프모구성 림프종(B-LBL)을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[1101] 일부 실시형태에서, SGN-CD19A는 예를 들어 정맥내 주입으로서 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, SGN-CD19A는 약 0.1 내지 10 mg/kg, 예를 들어 약 0.1 내지 0.3 mg/kg, 0.3 내지 0.6 mg/kg, 0.6 내지 1 mg/kg, 1 내지 2 mg/kg, 2 내지 3 mg/kg, 3 내지 4 mg/kg, 4 내지 5 mg/kg, 5 내지 6 mg/kg, 6 내지 7 mg/kg, 7 내지 8 mg/kg, 8 내지 9 mg/kg 또는 9 내지 10 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[1102] 일부 실시형태에서, SGN-CD19A는 적어도 7일, 예를 들어 7, 14, 21, 28, 35일 이상의 투여 간격으로 투여된다. 예를 들어 SGN-CD19A는 적어도 1주, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 26, 28, 20, 22, 24, 26, 28, 30주 이상의 투여 간격으로 투여된다.

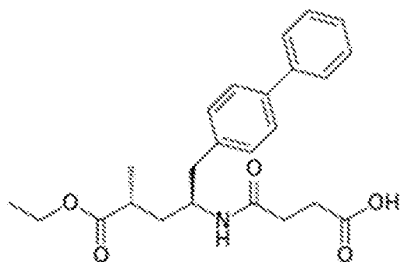
[1103] 일부 실시형태에서, SGN-CD19A는 소정의 기간, 예를 들어 적어도 2주, 예를 들어 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 40, 50, 60주 이상, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12개월 이상 또는 1, 2, 3, 4, 5년 이상 동안 본원에 기재된 용량 및 투여 간격으로 투여된다. 예를 들어 SGN-CD19A는 치료 사이클 당 적어도 총 4회 용량(예를 들어 치료 사이클당 적어도 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20회 이상의 용량)에 있어서 본원에 기재된 용량 및 투여 간격으로 투여된다.

- [1104] 일부 양태에서, 항-CD19 항체는 MOR-208(XmAb-5574로도 지칭됨)을 포함한다. MOR-208은 Fc γ RIIIA 결합이 증진되어, ADCC 활성의 개선을 초래한 Fc-조작된 항-CD19 인간화 모노클로날 항체이다. 예를 들어 임상 시험 식별자 번호 NCT01685008, NCT01685021, NCT02005289 및 NCT01161511; 문헌[Hammer et al.]; 문헌[Woyach et al. Blood 124.24(2014)]을 참조한다. 일부 실시형태에서, MOR-208은 NHL(예를 들어 FL, MCL, DLBCL), CLL, 소림프구성 림프종, 전림프구성 백혈병 또는 B-세포 급성 림프모구성 백혈병(B-ALL)을 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [1105] 일부 실시형태에서, MOR-208은 정맥내 주입으로서 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, MOR-208은 약 0.3 내지 12 mg/kg, 예를 들어 약 0.3 내지 0.5 mg/kg, 0.5 내지 1 mg/kg, 1 내지 2 mg/kg, 2 내지 4 mg/kg, 3 내지 6 mg/kg, 6 내지 9 mg/kg 또는 9 내지 12 mg/kg의 용량으로 투여된다.
- [1106] 일부 실시형태에서, MOR-208은 적어도 2일, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21, 28, 35일 이상의 투여 간격으로 투여된다. 예를 들어 MOR-208은 적어도 1주, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 26, 28, 20, 22, 24, 26, 28, 30주 이상의 투여 간격으로 투여된다.
- [1107] 일부 실시형태에서, MOR-208은 소정의 기간, 예를 들어 적어도 1주, 예를 들어 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 40, 50, 60주 이상, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12개월 이상 또는 1, 2, 3, 4, 5년 이상 동안 본원에 기재된 용량 및 투여 간격으로 투여된다. 예를 들어 MOR-208은 치료 사이클 당 적어도 총 4회 용량(예를 들어 치료 사이클당 적어도 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20회 이상의 용량)에 있어서 본원에 기재된 용량 및 투여 간격으로 투여된다.
- [1108] 일부 양태에서, 항-CD19 항체 또는 그의 단편 또는 컨쥬게이트는 SAR3419를 포함한다. SAR3419는 절단 가능한 링커를 통해 메이탄신 유도체에 컨쥬게이트된 항-CD19 인간화 모노클로날 항체를 포함하는 항-CD19 항체-약물 컨쥬게이트(ADC)이다. 예를 들어 문헌[Younes et al. J. Clin. Oncol. 30.2(2012): 2776-82]; 문헌[Hammer et al.]; 임상 시험 식별자 번호 NCT00549185; 및 문헌[Blanc et al. Clin Cancer Res. 2011;17:6448-58]을 참조한다. 일부 실시형태에서, SAR3419는 NHL(미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL) 및 여포성 소형 절단 세포 림프종) 또는 B-세포 ALL을 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [1109] 일부 실시형태에서, SAR3419는 예를 들어 정맥내 주입으로서 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, SAR3419는 약 10 내지 270 mg/m², 예를 들어 약 10 내지 25 mg/m², 25 내지 50 mg/m², 50 내지 75 mg/m², 75 내지 100 mg/m², 100 내지 125 mg/m², 125 내지 150 mg/m², 150 내지 175 mg/m², 175 내지 200 mg/m², 200 내지 225 mg/m², 225 내지 250 mg/m² 또는 250 내지 270 mg/m²의 용량으로 투여된다.
- [1110] 일부 실시형태에서, SAR3419는 적어도 7일, 예를 들어 7, 14, 21, 28, 35일 이상의 투여 간격으로 투여된다. 예를 들어 SAR3419는 적어도 1주, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 26, 28, 20, 22, 24, 26, 28, 30주 이상의 투여 간격으로 투여된다.
- [1111] 일부 실시형태에서, SAR3419는 소정의 기간, 예를 들어 적어도 2주, 예를 들어 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 40, 50, 60주 이상, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12개월 이상 또는 1, 2, 3, 4, 5년 이상 동안 본원에 기재된 용량 및 투여 간격으로 투여된다. 예를 들어 SAR3419는 치료 사이클 당 적어도 총 4회 용량(예를 들어 치료 사이클당 적어도 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20회 이상의 용량)에 있어서 본원에 기재된 용량 및 투여 간격으로 투여된다.
- [1112] 일부 양태에서, 항-CD19 항체는 XmAb-5871을 포함한다. XmAb-5871은 Fc-조작된 인간화 항-CD19 항체이다. 일부 실시형태에서, XmAb-5871은 자가면역 질환, 예컨대 루푸스를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어 문헌[Hammer et al.]을 참조한다.
- [1113] 일부 양태에서, 항-CD19 항체는 MDX-1342를 포함하며, 이는 ADCC가 증진된 인간 Fc-조작된 항-CD19 항체이다. 일부 실시형태에서, MDX-1342는 CLL 및 류마티스 관절염을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어 문헌[Hammer et al.]을 참조한다.
- [1114] 일부 양태에서, 항-CD19 항체는 AFM11을 포함한다. AFM11은 CD19 및 CD3을 표적화하는 이중특이적 항체이다. 일부 실시형태에서, AFM11은 NHL(예를 들어 DLBCL), ALL 또는 CLL을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어 문헌[Hammer et al.]; 임상 시험 식별자 번호 NCT02106091을 참조한다. 일부 실시형태에서, AFM11은 정맥내 주입으로서 투여된다.

- [1115] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 항-CD19 항체는 치료제, 예를 들어 화학치료제(예를 들어 본원에 기재된 화학치료제), 펩티드 백신(예컨대, 문헌[Izumoto et al. 2008 J Neurosurg 108:963-971]에 기재된 것), 면역억제제(예를 들어 본원에 기재된 면역억제제) 또는 면역제거제(예를 들어 본원에 기재된 면역제거제), 예를 들어 사이클로스포린, 아자티오프린, 메토타렉세이트, 미코페놀레이트, FK506, CAMPATH, 항-CD3 항체, 사이토신, 플루다라빈, 라파마이신, 미코페놀산, 스테로이드, FR901228 또는 사이토카인에 컨쥬게이트되거나 다르게는 결합된다.
- [1116] 일부 실시형태에서, CD19 억제제는 항-CD19 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART, 예를 들어 항-CD19 CAR 작제물을 발현하는 세포를 포함한다. 일 실시형태에서, 항-CD19 CAR 작제물은 첫과 scFv 서열을 포함한다. 예를 들어 첫과 scFv 서열을 포함하는 항-CD19 CAR 작제물은 PCT 공개 WO2012/079000호에 제공되는 CAR19 작제물; US 7,446,190호에 제공되는 CAR19 작제물; WO2014/031687호에 제공되는 CAR19 작제물; 또는 진뱅크 수탁 번호 HM852952에 제공되며, 본원에 SEQ ID NO: 223으로서 제공되는 CAR19 작제물이다. 일 실시형태에서, 항-CD19 결합 도메인은 WO2012/079000호에 기재된 scFv이다. 일 실시형태에서, 항-CD19 결합 도메인은 US 7,446,190호에 기재된 scFv이다. 일 실시형태에서, 항-CD19 결합 도메인은 WO2014/031687호에 기재된 scFv이다. 일 실시형태에서, 항-CD19 결합 도메인은 진뱅크 수탁 번호 HM852952에 기재된 scFv 또는 그와 적어도 95%, 예를 들어 95 내지 99% 동일한 서열이다. 일 실시형태에서, 항-CD19 결합 도메인은 PCT 공개 WO2012/079000호에 제공되는 CAR 작제물의 일부이다. 일 실시형태에서, 항-CD19 결합 도메인은 US 7,446,190호에 제공되는 CAR 작제물의 일부이다. 일 실시형태에서, 항-CD19 결합 도메인은 WO2014/031687호에 제공되는 CAR 작제물의 일부이다. 일 실시형태에서, 항-CD19 결합 도메인은 진뱅크 수탁 번호 HM852952에 제공되는 CAR 작제물의 일부이다. 일부 경우에, CAR의 항-CD19 항원 결합 도메인은 그것이 유래된 scFv의 첫과 서열에 비하여 인간화된 scFv 항체 단편이다. 예를 들어 CAR의 항-CD19 항원 결합 도메인은 예를 들어 본원에 참조로 포함되는 PCT 공개 WO2014/153270호에 기재된 바와 같은 인간화 scFv 항체 단편이다. 일 실시형태에서, 항-CD19 결합 도메인은 표 11로부터의 적어도 1개(예를 들어 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 서열을 포함한다.
- [1117] 예를 들어 항-CD19 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART는 예를 들어 본원에 기재된 CAR-발현 세포와 조합하여 투여하기 위하여 CD19-CAR(CD19 결합 도메인을 포함함)을 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포) 내로 조작함으로써 생성된다. 또한, 입양 요법을 위한 본원에 기재된 CAR-발현 세포의 사용 방법이 본원에 제공된다.
- [1118] 또 다른 양태에서, CAR-발현 세포의 집단, 예를 들어 CD20 CAR 및 CD19 CAR을 발현하는 세포의 혼합물을 포함하는 CAR-발현 세포가 본원에 제공된다. 예를 들어 일 실시형태에서, CAR-발현 세포의 집단은 CD20 CAR을 발현하는 제1 세포 및 CD19 CAR을 발현하는 제2 세포를 포함할 수 있다.
- [1119] *CD123 억제제*
- [1120] CD123은 인터류킨-3 수용체의 알파-쇄(IL-3RA)로도 불린다. IL-3 수용체(IL-3R)는 알파 및 베타 쇄로 구성된 이종이량체이다. IL-3R은 막 수용체이다. IL-3R α 쇄는 360개의 아미노산 잔기의 당단백질이다. CD123의 이상은 일부 백혈병성 장애에서 빈번하게 관찰된다. CD123은 다중 혈액 악성종양, 예를 들어 급성 골수성 및 B-림프성 백혈병, 모구성 형질세포양 수지상 신생물(BPDCN) 및 모발상 세포 백혈병에서 과다발현된다.
- [1121] CD123 억제제 및 조합 요법이 본원에 제공된다. CD123 억제제는 소분자, 재조합 단백질, 항-CD123 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART 및 항-CD123 항체(예를 들어 항-CD123 단일- 또는 이중특이적 항체) 및 그의 단편을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, 항-CD123 억제제는 본원에 기재된 B-세포 악성종양을 치료하는데 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, CD123 억제제는 CD20 억제제, 예를 들어 CD20 CAR-발현 세포, 예를 들어 본원에 기재된 CAR-발현 세포, 예를 들어 첫과, 인간 또는 인간화인 항체 결합 도메인을 포함하는 CAR을 발현하는 세포와 조합되어 투여된다.
- [1122] 일 실시형태에서, CD123 억제제는, 예를 들어 CD123 수용체의 천연 리간드(또는 단편)를 포함하는 재조합 단백질이다. 예를 들어 재조합 단백질은 말단절단된 디프테리아 독소에 융합된 인간 IL-3을 포함하는 융합 단백질인, SL-401(DT388IL3으로도 불림; 텍사스 사우스웨스턴 대학교 메디칼 센터)이다. 예를 들어 문헌[Testa et al. Biomark Res. 2014; 2: 4]; 및 임상 시험 식별자 번호 NCT00397579를 참조한다.
- [1123] 또 다른 실시형태에서, CD123 억제제는 항-CD123 항체 또는 그의 단편이다. 일 실시형태에서, 항-CD123 항체 또는 그의 단편은 모노클로날 항체, 예를 들어 단일특이적 또는 이중특이적 항체 또는 그의 단편을 포함한다. 예를 들어 항-CD123 항체 또는 그의 단편은 CSL360(씨에스엘 리미티드)을 포함한다. CSL360은 CD123에 결합하는 재조합 키메라 모노클로날 항체이다. 일부 실시형태에서, CSL360은 정맥내로, 예를 들어 정맥내 주입에 의해 투

여된다. 예를 들어 CSL360은 0.1 내지 10 mg/kg, 예를 들어 0.1 내지 0.5 mg/kg, 0.5 내지 1 mg/kg, 1 내지 5 mg/kg, 또는 5 내지 10 mg/kg의 용량으로 투여된다. 예를 들어 임상 시험 식별자 번호 NCT01632852; 및 문헌 [Testa et al.]을 참조한다.

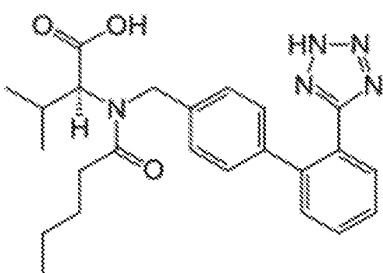
- [1124] 또 다른 실시형태에서, CD123 항체 또는 그의 단편은 CSL362(씨에스엘 리미티드)를 포함한다. CSL362는 CD123을 표적화하고 항체 의존성 세포-매개 세포독성(ADCC)의 증진된 활성화를 위해 최적화된 인간화 모노클로날 항체이다. 일부 실시형태에서, CSL362는 정맥내로, 예를 들어 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 예에서, CSL362는 0.1 내지 12 mg/kg, 예를 들어 0.1 내지 0.2 mg/kg, 0.2 내지 0.5 mg/kg, 0.5 내지 1 mg/kg, 1 내지 6 mg/kg, 또는 6 내지 12 mg/kg의 용량으로 투여된다. 예를 들어 임상 시험 식별자 번호 NCT01632852를 참조한다.
- [1125] 일 실시형태에서, CD123 항체 또는 그의 단편은 이중특이적 항체, 예를 들어 MGD006(마크로게닉스)을 포함한다. MGD006은 CD123 및 CD3을 표적화하는 이중특이적 항체이다. 예를 들어 임상 시험 식별자 번호 NCT02152956을 참조한다.
- [1126] 일부 실시형태에서, CD123 억제제는 치료제에 컨쥬게이트되거나 또는 달리 결합된다.
- [1127] 일부 실시형태에서, CD123 억제제는 항-CD123 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART, 예를 들어 scFv, CDR, 또는 VH 및 VL 쌍을 포함하는 CD123 결합 CAR에 의해 인코딩되거나 항-CD123 CAR 작제물을 발현하는 세포를 포함한다. 예를 들어 항-CD123 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART는, 예를 들어 본원에 기재된 CAR-발현 세포와의 조합 투여를 위해, CD123-CAR(CD123 결합 도메인을 포함함)을 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포) 내로 조작함으로써 생성된다. 일 실시형태에서, 항-CD123 CAR 작제물은 scFv 서열, 예를 들어 본원에 참조로 포함된 US 2014/0322212 A1에 제공된 scFv 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-CD123 결합 도메인은 US 2014/0322212 A1호에 기재된 scFv이다. 일 실시형태에서, 항-CD123 결합 도메인은 US 2014/0322212 A1호에 제공된 CAR 작제물의 일부이다. 또한 입양 요법을 위한 본원에 기재된 CAR-발현 세포의 사용 방법이 본원에 제공된다.
- [1128] 또 다른 양태에서, CD20 CAR 및 CD123 CAR을 발현하는 세포의 혼합물을 포함하는, CAR-발현 세포, 예를 들어 CART 세포 또는 CAR-발현 NK 세포의 집단이 본원에 제공된다. 예를 들어 일 실시형태에서, CART 세포의 집단은 CD20 CAR을 발현하는 제1 세포 및 CD123 CAR을 발현하는 제2 세포를 포함할 수 있다.
- [1129] CD10 억제제
- [1130] 분화 클러스터 10(CD10)은 네프릴리신, 막 메탈로-엔도펩티다제(MME), 중성 엔도펩티다제(NEP), 및 공통 급성 림프모구성 백혈병 항원(CALLA)으로도 불린다. CD10은 막 메탈로-엔도펩티다제(MME) 유전자에 의해 코딩된 효소이다. CD10은 전-B 표현형의 백혈병성 세포 상에서 발현되고, 공통 급성 림프구성 백혈병 항원이다.
- [1131] 또한 CD10 억제제 및 조합 요법이 본원에 제공된다. CD10 억제제는 소분자, 재조합 단백질, 항-CD10 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART 및 항-CD10 항체(예를 들어 항-CD10 단일- 또는 이중특이적 항체) 및 그의 단편을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, 항-CD10 억제제는 본원에 기재된 B-세포 악성종양을 치료하는데 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, CD10 억제제는 CD19 억제제, 예를 들어 CD19 CAR-발현 세포, 예를 들어 본원에 기재된 CAR-발현 세포, 예를 들어 쥐과, 인간 또는 인간화인 항체 결합 도메인을 포함하는 CAR을 발현하는 세포와 조합되어 투여된다.
- [1132] 일 실시형태에서, CD10 억제제는 소분자, 예컨대 사쿠비트릴(sacubitril)(노바티스), 발사르탄(valsartan)/사쿠브리틸(노바티스), 오마파트릴라트(omapatrilat)(브리스톨-마이어스 스킵), RB-101, UK-414,495(화이자) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 유도체를 포함한다.
- [1133] 일 실시형태에서, CD10 억제제는 사쿠비트릴(U-377; 노파르티스)(4-[(2S,4R)-1-(4-비페닐릴)-5-에톡시-4-메틸-5-옥소-2-펜타닐]아미노)-4-옥소부탄산), 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 유도체를 포함한다. 사쿠비트릴의 구조는 하기 제시된다.



[1134]

[1135]

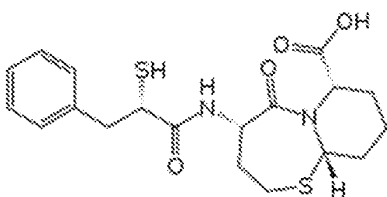
또 다른 실시형태에서, CD10 억제제는 발사르탄/사쿠브리틸(LCZ696; 노파르티스) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 유도체를 포함한다. 발사르탄/사쿠브리틸은 발사르탄 및 사쿠비트릴의 1:1 혼합물을 포함하는 조합 약물이다. 발사르탄((S)-3-메틸-2-(N-{[2'-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)비페닐-4-일]메틸}펜탄아미도)부탄산)의 구조는 하기 제시된다.



[1136]

[1137]

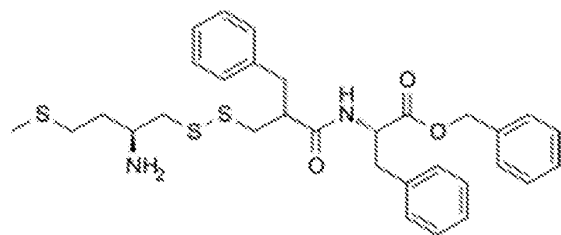
일 실시형태에서, CD10 억제제는 오마파트릴라트(브리스톨-마이어스 스텝) ((4S,7S,10aS)-5-옥소-4-{[(2S)-3-페닐-2-술폰닐프로파노일]아미노}-2,3,4,7,8,9,10,10a-옥타히드로피리도[6,1-b] [1,3]티아제핀-7-카복실산), 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 유도체를 포함한다. 오마파트릴라트의 구조는 하기 제시된다.



[1138]

[1139]

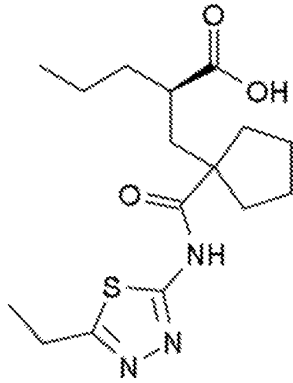
일 실시형태에서, CD10 억제제는 RB-101(벤질 N-(3-{[(2S)-2-아미노-4-(메틸티오)부틸]디티오}-2-벤질프로파노일)-L-페닐알라니네이트), 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 유도체를 포함한다. RB-101의 구조는 하기 제시된다.



[1140]

[1141]

일 실시형태에서, CD10 억제제는 UK-414,495 (화이자) ((R)-2-({1-[(5-에틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)카르바모일]사이클로펜틸}메틸)발레르산), 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 유도체를 포함한다. UK-414,495의 구조는 하기 제시된다.



[1142]

[1143]

[1144]

일부 실시형태에서, CD10 억제제는 치료제에 컨쥬게이트되거나 또는 달리 결합된다.

일부 실시형태에서, CD10 억제제는 항-CD10 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART, 예를 들어 scFv, CDR, 또는 VH 및 VL쇄를 포함하는 CD10 결합 CAR에 의해 인코딩되거나 항-CD10 CAR 작제물을 발현하는 세포를 포함한다. 예를 들어 항-CD10 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART는, 예를 들어 본원에 기재된 CAR-발현 세포와의 조합 투여를 위해, CD10-CAR(CD10 결합 도메인을 포함함)을 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포) 내로 조작함으로써 생성된다. 또한 입양 요법을 위한 본원에 기재된 CAR-발현 세포의 사용 방법이 본원에 제공된다.

[1145]

또 다른 양태에서, CD20 CAR 및 CD10 CAR을 발현하는 세포의 혼합물을 포함하는, CAR-발현 세포, 예를 들어 CART 세포 또는 CAR-발현 NK 세포의 집단이 본원에 제공된다. 예를 들어 일 실시형태에서, CAR-발현 세포의 집단은 CD20 CAR을 발현하는 제1 세포 및 CD10 CAR을 발현하는 제2 세포를 포함할 수 있다.

[1146]

CD34 억제제

[1147]

분화 클러스터 34(CD34)는 조혈 전구 세포 항원 CD34로도 불리고, 이는 세포-세포 접촉 인자로서 기능하는 세포 표면 당단백질이다. CD34는 때때로 일부 암/종양, 예를 들어 폐포 연부 육종, 전B-ALL, AML, AML-M7, 용기성 피부섬유육종, 위장 기질 종양, 거대 세포 섬유모세포종, 과립구 육종, 카포시 육종, 지방육종, 악성 섬유성 조직구종, 악성 말초 신경초 종양, 수막 혈관주위세포종, 수막종, 신경섬유종, 슈반세포종 및 유두상 갑상선 암종 상에서 발현된다.

[1148]

또한 CD34 억제제 및 조합 요법이 본원에 제공된다. CD34 억제제는 소분자, 재조합 단백질, 항-CD34 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART 및 항-CD34 항체(예를 들어 항-CD34 단일- 또는 이중특이적 항체) 및 그의 단편을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, 항-CD34 억제제는 본원에 기재된 B-세포 악성종양을 치료하는데 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, CD34 억제제는 CD20 억제제, 예를 들어 CD20 CAR-발현 세포, 예를 들어 본원에 기재된 CAR-발현 세포, 예를 들어 쥐과, 인간 또는 인간화인 항체 결합 도메인을 포함하는 CAR을 발현하는 세포와 조합되어 투여된다.

[1149]

일 실시형태에서, CD34 억제제는 CD34를 표적화하는 모노클로날 항체 또는 그의 단편, 또는 항-CD34 모노클로날 항체 또는 그의 단편을 포함하는 면역리포솜을 포함한다.

[1150]

일 실시형태에서, CD34 억제제는 항체 또는 그의 단편, 예를 들어 문헌[Mercadal et al. Biochim. Biophys. Acta. 1371.1(1998):17-23]에 기재된 바와 같은 My-10 모노클로날 항체, 또는 My-10 모노클로날 항체를 포함하는 면역리포솜을 포함한다. 다른 실시형태에서, CD34 억제제는 문헌[Carrion et al. Life Sci. 75.3(2004):313-28]에 기재된 바와 같은, CD34-발현 세포에 대해 표적화된 암 약물, 예를 들어 독소루비신을 함유하는 면역리포솜을 포함한다. 일 실시형태에서, CD34 억제제는 문헌[Maleki et al. Hum. Antibodies. 22(2013):1-8]에 기재된 바와 같은 CD34에 대한 모노클로날 항체를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, CD34 억제제는 문헌[Maleki et al. Cell J. 16.3(2014):361-66]에 기재된 바와 같은 CD34를 표적화하는 모노클로날 항체를 포함한다.

[1151]

일부 실시형태에서, CD34 억제제는 치료제에 컨쥬게이트되거나 또는 달리 결합된다.

[1152]

일부 실시형태에서, CD34 억제제는 항-CD34 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART, 예를 들어 scFv, CDR, 또는 VH 및 VL쇄를 포함하는 CD34 결합 CAR에 의해 인코딩되거나 항-CD34 CAR 작제물을 발현하는 세포를 포함한다. 예를 들어 항-CD34 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART는, 예를 들어 본원에 기재된 CAR-발현 세포와의 조합 투여를 위해, CD34-CAR(CD34 결합 도메인을 포함함)을 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포) 내로 조작함으로써 생성된다.

다. 또한 입양 요법을 위한 본원에 기재된 CAR-발현 세포의 사용 방법이 본원에 제공된다.

[1153] 또 다른 양태에서, CD20 CAR 및 CD34 CAR을 발현하는 세포의 혼합물을 포함하는, CAR-발현 세포, 예를 들어 CART 세포의 집단이 본원에 제공된다. 예를 들어 일 실시형태에서, CART 세포의 집단은 CD20 CAR을 발현하는 제 1 세포 및 CD34 CAR을 발현하는 제2 세포를 포함할 수 있다.

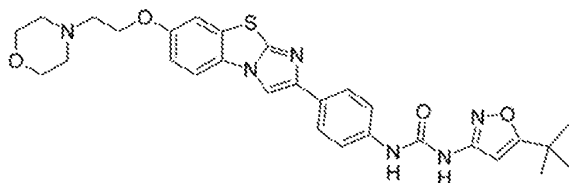
[1154] FLT-3 억제제

[1155] 분화 클러스터 항원 135(CD135), 수용체-유형 티로신-단백질 키나제 FLT3 또는 태아 간 키나제-2(FIK2)로도 불리는 Fms-유사 티로신 키나제 3(FLT-3)은 수용체 티로신 키나제이다. FLT-3은 리간드, 시토카인 Flt3 리간드(FLT3L)에 대한 시토카인 수용체이다. FLT-3은 많은 조혈 전구 세포의 표면 상에서 발현되고, 림프구 발생에 중요하다. FLT3 유전자는 통상적으로 백혈병, 예를 들어 급성 골수성 백혈병(AML)에서 돌연변이된다.

[1156] 또한 FLT-3 억제제 및 조합 요법이 본원에 제공된다. FLT-3 억제제는 소분자, 재조합 단백질, 항-FLT-3 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART 및 항-FLT-3 항체(예를 들어 항-FLT-3 단일- 또는 이중특이적 항체) 및 그의 단편을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, 항-FLT-3 억제제는 본원에 기재된 B-세포 악성종양을 치료하는데 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, FLT-3 억제제는 CD20 억제제, 예를 들어 CD20 CAR-발현 세포, 예를 들어 본원에 기재된 CAR-발현 세포, 예를 들어 쥐과, 인간 또는 인간화된 항체 결합 도메인을 포함하는 CAR을 발현하는 세포와 조합되어 투여된다.

[1157] 일부 실시형태에서, FLT-3 억제제는 소분자, 예컨대 퀴자르티닙(암비트 바이오사이언시스), 미도스타우린(테크니크 유니버시티 드레스덴), 소라페닙(바이엘 및 옌스 파마슈티컬즈), 수니티닙(화이자), 레스타우르티닙(세팔론) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 유도체를 포함한다.

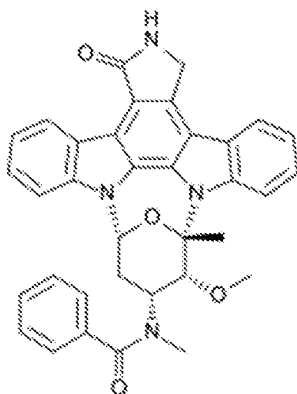
[1158] 일부 실시형태에서, FLT-3 억제제는 퀴자르티닙(AC220; 암비트 바이오사이언시스) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 유도체를 포함한다. 퀴자르티닙은 소분자 수용체 티로신 키나제 억제제이다. 퀴자르티닙(1-(5-(tert-부틸)이소자솔-3-일)-3-(4-(7-(2-모르폴리노에톡시)벤조[d]이미다조[2,1-b]티아졸-2-일)페닐)우레아)의 구조는 하기 제시된다.



[1159]

[1160] 일부 실시형태에서, FLT-3 억제제는 미도스타우린(PKC412; 드레스덴 공과 대학교) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 유도체를 포함한다. 미도스타우린은 박테리아 스트렙토미세스 스타우로스포르레우스(*Streptomyces staurosporeus*)로부터의 알칼로이드인, 스타우로스포르린의 반합성 유도체인 단백질 키나제 억제제이다.

[1161] 미도스타우린((9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-11-(메틸아미노)-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1-온)의 구조는 하기 제시된다.



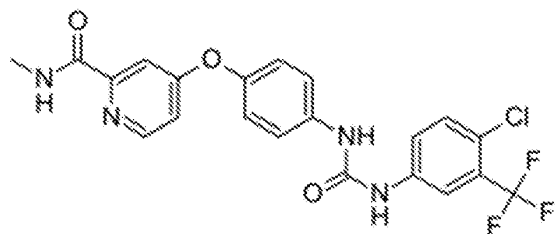
[1162]

[1163] 일부 실시형태에서, 미도스타우린은 경구로, 예를 들어 약 25 내지 200 mg, 예를 들어 약 25 내지 50 mg, 50 내지 100 mg, 100 내지 150 mg, 또는 150 내지 200 mg의 용량으로 투여된다. 예를 들어 미도스타우린은 예를 들어 경구로 1일 2회 약 25 내지 200 mg, 예를 들어 1일 2회 약 25 내지 50 mg, 50 내지 100 mg, 100 내지 150 mg,

또는 150 내지 200 mg의 용량으로 투여된다. 예를 들어 임상 시험 식별자 번호 NCT01830361을 참조한다.

[1164]

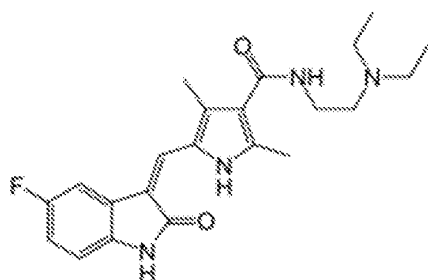
일 실시형태에서, FLT-3 억제제는 소라페닙(바이엘 및 오닉스 파마슈티컬즈) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 유도체를 포함한다. 소라페닙은 다중 티로신 단백질 키나제(예를 들어 VEGFR 및 PDGFR), Raf 키나제(예를 들어 C-Raf 및 B-Raf) 및 일부 세포내 세린/트레오닌 키나제(예를 들어 C-Raf, 야생형 B-Raf, 및 돌연변이체 B-Raf)의 소분자 억제제이다. 예를 들어 labeling.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Nexavar_PI.pdf를 참조한다. 소라페닙(4-[4-[[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]카르바모일아미노] 페녹시]-N-메틸-피리딘-2-카르복사미드)의 구조는 하기 제시된다.



[1165]

[1166]

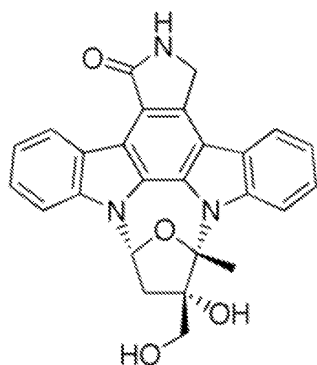
일부 실시형태에서, FLT-3 억제제는 수니티닙(이전에 SU11248로 공지됨; 화이자) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 유도체를 포함한다. 수니티닙은 FLT3을 포함한, 다중 수용체 티로신 키나제를 억제하는 소분자 경구 약물이다. 수니티닙은 신세포 암종(RCC) 및 이마티닙-저항성 위장 기질 종양(GIST)의 치료를 위해 미국 식품의약품국(FDA)에 의해 승인받았다. 수니티닙(N-(2-디에틸아미노에틸)-5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1H-인돌-3-일리덴)메틸]-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복사미드)의 구조는 하기 제시된다.



[1167]

[1168]

일부 실시형태에서, FLT-3 억제제는 레스타우르티닙(CEP-701; 세팔론) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 유도체를 포함한다. 레스타우르티닙은 스타우로스포린과 구조적으로 관련된 티로신 키나제 억제제이다. 레스타우르티닙 ((9S,10S,12R)-2,3,9,10,11,12-헥사하이드로-10-하이드록시-10-(하이드록시메틸)-9-메틸-9,12-에폭시-1H-디인돌로[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]피롤로[3,4-i][1,6]벤조디아조신-1-온)의 구조는 하기 제시된다.



[1169]

[1170]

일부 실시형태에서, 레스타우르티닙은 경구로, 예를 들어 1일 2회 약 40 내지 100 mg, 예를 들어 1일 2회 약 40 내지 60 mg, 50 내지 70 mg, 60 내지 80 mg, 70 내지 90 mg, 또는 80 내지 100 mg의 용량으로 투여된다. 예를 들어 임상 시험 식별자 번호 NCT00079482; 또는 NCT00030186을 참조한다.

[1171]

일부 실시형태에서, FLT-3 억제제는 치료제에 컨쥬게이트되거나 또는 달리 결합된다.

[1172]

일부 실시형태에서, FLT-3 억제제는 항-FLT-3 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART, 예를 들어 scFv, CDR, 또는 VH 및 VL쇄를 포함하는 FLT-3 결합 CAR에 의해 인코딩되거나 항-FLT-3 CAR 작제물을 발현하는 세포를 포함한다.

예를 들어 항-FLT-3 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART는, 예를 들어 본원에 기재된 CAR-발현 세포와의 조합 투여를 위해, FLT-3-CAR(FLT-3 결합 도메인을 포함함)을 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포) 내로 조작함으로써 생성된다. 또한 입양 요법을 위한 본원에 기재된 CAR-발현 세포의 사용 방법이 본원에 제공된다.

[1173] 또 다른 양태에서, CD20 CAR 및 FLT-3 CAR을 발현하는 세포의 혼합물을 포함하는, CAR-발현 세포, 예를 들어 CART 세포 또는 CAR-발현 NK 세포의 집단이 본원에 제공된다. 예를 들어 일 실시형태에서, CAR-발현 세포의 집단은 CD20 CAR을 발현하는 제1 세포 및 FLT-3 CAR을 발현하는 제2 세포를 포함할 수 있다.

[1174] CD79b 억제제

[1175] CD79b는 면역글로불린-연관 베타로도 불리고, 이는 B 림프구 항원 수용체 다량체 복합체의 성분이다. CD79b는 CD79a(면역글로불린-연관 알파)로 불리는 또 다른 보조 단백질과 이종이량체를 형성하고, 이종이량체는 B 세포 상의 표면 면역글로불린과 복합체화한다. CD79b는 B 림프구 항원 수용체의 어셈블리 및 표면 발현에 중요하다. CD79b 및 CD79a는 전-B-세포 및 B-세포 발생에 중요하다. 돌연변이 및 이상 CD79b 발현은 많은 B-CLL 세포에서 일어나고, 이는 B-CLL에서 B 림프구 항원 수용체의 표면 발현의 상실 및/또는 결합있는 신호전달과 상관될 수 있다. 예를 들어 문헌[Thompson et al. Blood 90.4(1997):1387-94]을 참조한다. 일부 경우에, CD79b의 돌연변이체 형태 또는 스플라이스 변이체의 과다발현은 B-CLL 및 다른 림프성 악성종양에서 감소된 B 림프구 항원 수용체와 상관되어왔다. 예를 들어 문헌[Cragg et al. Blood 100.9(2002):3068-76]을 참조한다.

[1176] CD79b 억제제 및 조합 요법이 본원에 제공된다. CD79b 억제제는 소분자, 재조합 단백질, 항-CD79b CAR-발현 세포, 예를 들어 CART 및 항-CD79b 항체(예를 들어 항-CD79b 단일- 또는 이중특이적 항체) 및 그의 단편을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, 항-CD79b 억제제는 본원에 기재된 B-세포 악성종양을 치료하는데 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, CD79b 억제제는 CD20 억제제, 예를 들어 CD20 CAR-발현 세포, 예를 들어 본원에 기재된 CAR-발현 세포, 예를 들어 쥐과, 인간 또는 인간화된 항체 결합 도메인을 포함하는 CAR을 발현하는 세포와 조합되어 투여된다.

[1177] 일 실시형태에서, CD79b 억제제는 항-CD79b 항체 또는 그의 단편이다. 일 실시형태에서, 항-79b 항체 또는 그의 단편은 모노클로날 항체, 예를 들어 단일특이적 또는 이중특이적 항체 또는 그의 단편을 포함한다. 예를 들어 항-CD79b 항체 또는 그의 단편은 항-CD79b 항체 약물 컨쥬게이트체 예컨대 폴라투주맙 베도틴(로슈)을 포함한다. 실시형태에서, 폴라투주맙 베도틴은 암, 예를 들어 NHL, 예를 들어 여포성 림프종 또는 DLBCL, 예를 들어 재발성 또는 불응성 여포성 림프종 또는 DLBCL을 치료하는데 사용된다. 예를 들어 NCT02257567을 참조한다. 실시형태에서, 항-CD79b 항체 또는 그의 단편은 CD32B 및 D79B에 결합하는 성분을 포함하는 이중특이적 항체, 예컨대 MGD010(마크로게닉스)이다. 예를 들어 NCT02376036을 참조한다.

[1178] 일부 실시형태에서, CD79b 억제제는 치료제에 컨쥬게이트되거나 또는 달리 결합된다.

[1179] 일부 실시형태에서, CD79b 억제제는 항-CD79b CAR-발현 세포, 예를 들어 CART, 예를 들어 scFv, CDR, 또는 VH 및 VL 쌍을 포함하는 CD79b 결합 CAR에 의해 인코딩되거나 항-CD79b CAR 작제물을 발현하는 세포를 포함한다. 예를 들어 항-CD79b CAR-발현 세포, 예를 들어 CART는, 예를 들어 본원에 기재된 CAR-발현 세포와의 조합 투여를 위해, CD79b-CAR(CD79b 결합 도메인을 포함함)을 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포) 내로 조작함으로써 생성된다. 또한 입양 요법을 위한 본원에 기재된 CAR-발현 세포의 사용 방법이 본원에 제공된다.

[1180] 또 다른 양태에서, CD20 CAR 및 CD79b CAR을 발현하는 세포의 혼합물을 포함하는, CAR-발현 세포, 예를 들어 CART 세포 또는 CAR-발현 NK 세포의 집단이 본원에 제공된다. 예를 들어 일 실시형태에서, CAR-발현 세포의 집단은 CD20 CAR을 발현하는 제1 세포 및 CD79b CAR을 발현하는 제2 세포를 포함할 수 있다.

[1181] CD79a 억제제

[1182] CD79a는 면역글로불린-연관 알파로도 불린다. CD79a는 CD79b와 이종이량체화하여 B 림프구 항원 수용체 다량체 복합체의 성분을 형성한다. CD79a는 많은 혈액암, 예를 들어 급성 백혈병(예를 들어 AML), B-세포 림프종 및 골수종에서 발현된다.

[1183] CD79a 억제제 및 조합 요법이 본원에 제공된다. CD79a 억제제는 소분자, 재조합 단백질, 항-CD79a CAR-발현 세포, 예를 들어 CART 및 항-CD79a 항체(예를 들어 항-CD79a 단일- 또는 이중특이적 항체) 및 그의 단편을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, 항-CD79a 억제제는 본원에 기재된 B-세포 악성종양을 치료하는데 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, CD79a 억제제는 CD20 억제제, 예를 들어 CD20 CAR-발현 세포, 예를 들어 본원에 기재된 CAR-발현 세포, 예를 들어 쥐과, 인간 또는 인간화된 항체 결합 도메인을 포함하는 CAR을 발

현하는 세포와 조합되어 투여된다.

- [1184] 일 실시형태에서, CD79a 억제제는 항-CD79a 항체 또는 그의 단편이다. 일 실시형태에서, 항-CD79a 항체 또는 그의 단편은 모노클로날 항체, 예를 들어 단일특이적 또는 이중특이적 항체 또는 그의 단편을 포함한다. 예를 들어 항-CD79a 항체 또는 그의 단편은 본원에 참조로 포함된 문헌[Polson et al. Blood 110.2(2007):616-23]에 기재된 항-CD79a 항체 또는 그의 단편(예를 들어 가변 영역 또는 CDR)을 포함한다. 예를 들어 항-CD79a 항체 또는 그의 단편은 문헌[Polson et al.]에 기재된 7H7, 15E4, 또는 16C11 항체 또는 그의 단편(예를 들어 가변 영역 또는 CDR)을 포함한다. 상기 문헌을 참조한다.
- [1185] 일부 실시형태에서, CD79a 억제제는 치료제에 컨쥬게이트되거나 또는 달리 결합된다.
- [1186] 일부 실시형태에서, CD79a 억제제는 항-CD79a CAR-발현 세포, 예를 들어 CART, 예를 들어 scFv, CDR, 또는 VH 및 VL 쇄를 포함하는 CD79a 결합 CAR에 의해 인코딩되거나 항-CD79a CAR 작제물을 발현하는 세포를 포함한다. 예를 들어 항-CD79a CAR-발현 세포, 예를 들어 CART는, 예를 들어 본원에 기재된 CAR-발현 세포와의 조합 투여를 위해, CD79a-CAR(CD79a 결합 도메인을 포함함)을 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포) 내로 조작함으로써 생성된다. 또한 입양 요법을 위한 본원에 기재된 CAR-발현 세포의 사용 방법이 본원에 제공된다.
- [1187] 또 다른 양태에서, CD20 CAR 및 CD79a CAR을 발현하는 세포의 혼합물을 포함하는, CAR-발현 세포, 예를 들어 CART 세포 또는 CAR-발현 NK 세포의 집단이 본원에 제공된다. 예를 들어 일 실시형태에서, CAR-발현 세포의 집단은 CD20 CAR을 발현하는 제1 세포 및 CD79a CAR을 발현하는 제2 세포를 포함할 수 있다.
- [1188] CD179b 억제제
- [1189] CD179b는 면역글로불린 람다-유사 폴리펩티드 1(IGLL1)로도 불린다. CD179b는 막-결합된 Ig 뮤 중쇄와 복합체화한 이중이량체 경쇄의 서브유닛이다. 함께, 경쇄 및 중쇄는 전B 세포 수용체를 형성한다. CD179b에서의 돌연변이는 B 세포 결핍 및 무감마글로불린혈증과 상관되어왔다. CD179b는 일부 암 세포, 예를 들어 전구체 B-세포 림프모구성 림프종 세포에서 발현된다.
- [1190] CD179b 억제제 및 조합 요법이 본원에 제공된다. CD179b 억제제는 소분자, 재조합 단백질, 항-CD179b CAR-발현 세포, 예를 들어 CART 및 항-CD179b 항체(예를 들어 항-CD179b 단일- 또는 이중특이적 항체) 및 그의 단편을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, 항-CD179b 억제제는 본원에 기재된 B-세포 악성종양을 치료하는데 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, CD179b 억제제는 CD20 억제제, 예를 들어 CD20 CAR-발현 세포, 예를 들어 본원에 기재된 CAR-발현 세포, 예를 들어 쥐과, 인간 또는 인간화된 항체 결합 도메인을 포함하는 CAR을 발현하는 세포와 조합되어 투여된다.
- [1191] 일 실시형태에서, CD179b 억제제는 항-CD179b 항체 또는 그의 단편이다. 일 실시형태에서, 항-179b 항체 또는 그의 단편은 모노클로날 항체, 예를 들어 단일특이적 또는 이중특이적 항체 또는 그의 단편을 포함한다.
- [1192] 일부 실시형태에서, CD179b 억제제는 치료제에 컨쥬게이트되거나 또는 달리 결합된다.
- [1193] 일부 실시형태에서, CD179b 억제제는 항-CD179b CAR-발현 세포, 예를 들어 CART, 예를 들어 scFv, CDR, 또는 VH 및 VL 쇄를 포함하는 CD179b 결합 CAR에 의해 인코딩되거나 항-CD179b CAR 작제물을 발현하는 세포를 포함한다. 예를 들어 항-CD179b CAR-발현 세포, 예를 들어 CART는, 예를 들어 본원에 기재된 CAR-발현 세포와의 조합 투여를 위해, CD179b-CAR(CD179b 결합 도메인을 포함함)을 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포) 내로 조작함으로써 생성된다. 또한 입양 요법을 위한 본원에 기재된 CAR-발현 세포의 사용 방법이 본원에 제공된다.
- [1194] 또 다른 양태에서, CD20 CAR 및 CD179b CAR을 발현하는 세포의 혼합물을 포함하는, CAR-발현 세포, 예를 들어 CART 세포 또는 CAR-발현 NK 세포의 집단이 본원에 제공된다. 예를 들어 일 실시형태에서, CAR-발현 세포의 집단은 CD20 CAR을 발현하는 제1 세포 및 CD179b CAR을 발현하는 제2 세포를 포함할 수 있다.
- [1195] CD20 억제제
- [1196] CD20 억제제 및 조합 요법, 예를 들어 하나 이상의 CD20 억제제가 본원에 제공된다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물(예를 들어 CD20 CAR-발현 세포)은 제2 CD20 억제제를 추가로 포함한다. 예를 들어 본원에 기재된 CD20 CAR-발현 세포는 제2 CD20 억제제와 조합하여 투여된다. CD20 억제제는 CD20 CAR-발현 세포, 예를 들어 CD20 CART 세포, CD20 CAR-발현 NK 세포 또는 항-CD20 항체(예를 들어 항-CD20 단일- 또는 이중특이적 항체) 또는 그의 단편을 포함하나 이들에 제한되지는 않는다.
- [1197] 일 실시형태에서, CD20 억제제는 항-CD20 항체 또는 그의 단편이다. 일 실시형태에서, 항체는 단일특이적 항체

이고 또 다른 실시형태에서 항체는 이중특이적 항체이다. 일 실시형태에서, CD20 억제제는 키메라 마우스/인간 모노클로날 항체, 예를 들어 리툽시맙이다. 일 실시형태에서, CD20 억제제는 인간 모노클로날 항체 예컨대 오파투무맙이다. 일 실시형태에서, CD20 억제제는 인간화 항체 예컨대 오크렐리주맙, 벨투주맙, 오비누투주맙, 오키라투주맙 또는 PRO131921(제넨테크)이다. 일 실시형태에서, CD20 억제제는 항-CD20 항체의 일부를 포함하는 융합 단백질, 예컨대 TRU-015(트루비온 파마슈티컬즈(Trubion Pharmaceuticals))이다.

[1198] 예를 들어 항-CD20 항체는 리툽시맙, 오파투무맙, 오크렐리주맙, 벨투주맙, 오비누투주맙, TRU-015(트루비온 파마슈티컬즈), 오키라투주맙, 및 Pro131921(제넨테크)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어 문헌[Lim et al. Haematologica. 95.1(2010):135-43]을 참조한다.

[1199] 일부 실시형태에서, 항-CD20 항체는 리툽시맙을 포함한다. 리툽시맙은 예를 들어 www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103705s53111b1.pdf에 기재된 바와 같은, CD20에 결합하고 CD20 발현 세포의 세포용해를 유발하는 키메라 마우스/인간 모노클로날 항체 IgG1 카파이다.

[1200] 일부 실시형태에서, 리툽시맙은 정맥내로, 예를 들어 정맥내 주입으로서 투여된다. 예를 들어 각각의 주입은 약 500 내지 2000 mg(예를 들어 약 500 내지 550, 550 내지 600, 600 내지 650, 650 내지 700, 700 내지 750, 750 내지 800, 800 내지 850, 850 내지 900, 900 내지 950, 950 내지 1000, 1000 내지 1100, 1100 내지 1200, 1200 내지 1300, 1300 내지 1400, 1400 내지 1500, 1500 내지 1600, 1600 내지 1700, 1700 내지 1800, 1800 내지 1900, 또는 1900 내지 2000 mg)의 리툽시맙을 제공한다.

[1201] 일부 실시형태에서, 리툽시맙은 150 mg/m^2 내지 750 mg/m^2 , 예를 들어 약 150 내지 175 mg/m^2 , 175 내지 200 mg/m^2 , 200 내지 225 mg/m^2 , 225 내지 250 mg/m^2 , 250 내지 300 mg/m^2 , 300 내지 325 mg/m^2 , 325 내지 350 mg/m^2 , 350 내지 375 mg/m^2 , 375 내지 400 mg/m^2 , 400 내지 425 mg/m^2 , 425 내지 450 mg/m^2 , 450 내지 475 mg/m^2 , 475 내지 500 mg/m^2 , 500 내지 525 mg/m^2 , 525 내지 550 mg/m^2 , 550 내지 575 mg/m^2 , 575 내지 600 mg/m^2 , 600 내지 625 mg/m^2 , 625 내지 650 mg/m^2 , 650 내지 675 mg/m^2 , 또는 675 mg/m^2 내지 700 mg/m^2 의 용량으로 투여되며, 여기서 m^2 는 대상체의 체표면적을 나타낸다.

[1202] 일부 실시형태에서, 리툽시맙은 적어도 4일, 예를 들어 4, 7, 14, 21, 28, 35일, 또는 그 초과와 투여 간격으로 투여된다. 예를 들어 리툽시맙은 적어도 0.5주, 예를 들어 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8주 이상의 투여 간격으로 투여된다.

[1203] 일부 실시형태에서, 리툽시맙은, 예를 들어 적어도 2주, 예를 들어 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20주 이상의 일정 기간 동안 본원에 기재된 용량 및 투여 간격으로 투여된다. 예를 들어 리툽시맙은 치료 사이클당 적어도 총 4회 용량(예를 들어 치료 사이클당 적어도 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16회 이상의 용량) 동안 본원에 기재된 용량 및 투여 간격으로 투여된다.

[1204] 일부 양태에서, 항-CD20 항체는 오파투무맙을 포함한다. 오파투무맙은 대략 149 kDa의 분자량을 갖는 항-CD20 IgG1 κ 인간 모노클로날 항체이다. 예를 들어 오파투무맙은 트랜스제닉 마우스 및 하이브리도마 기술을 사용하여 생성되고, 재조합 젖과 세포주(NSO)로부터 발현 및 정제된다. 예를 들어 www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/1253261b1.pdf; 및 임상 시험 식별자 번호 NCT01363128, NCT01515176, NCT01626352, 및 NCT01397591을 참조한다.

[1205] 일부 실시형태에서, 오파투무맙은 정맥내 주입으로 투여된다. 예를 들어 각각의 주입은 약 150 내지 3000 mg(예를 들어 약 150 내지 200, 200 내지 250, 250 내지 300, 300 내지 350, 350 내지 400, 400 내지 450, 450 내지 500, 500 내지 550, 550 내지 600, 600 내지 650, 650 내지 700, 700 내지 750, 750 내지 800, 800 내지 850, 850 내지 900, 900 내지 950, 950 내지 1000, 1000 내지 1200, 1200 내지 1400, 1400 내지 1600, 1600 내지 1800, 1800 내지 2000, 2000 내지 2200, 2200 내지 2400, 2400 내지 2600, 2600 내지 2800, 또는 2800 내지 3000 mg)의 오파투무맙을 제공한다.

[1206] 일부 실시형태에서, 오파투무맙은 적어도 4일, 예를 들어 4, 7, 14, 21, 28, 35일 이상의 투여 간격으로 투여된다. 예를 들어 오파투무맙은 적어도 1주, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 26, 28, 30, 22, 24, 26, 28, 30주 이상의 투여 간격으로 투여된다.

[1207] 일부 실시형태에서, 오파투무맙은 일정 기간, 예를 들어 적어도 1주, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,

10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 40, 50, 60주 이상, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12개월 이상, 또는 1, 2, 3, 4, 5년 이상 동안 본원에 기재된 용량 및 투여 간격으로 투여된다. 예를 들어 오파투무맙은 치료 사이클당 적어도 총 2회 용량(예를 들어 치료 사이클당 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20회 이상의 용량) 동안 본원에 기재된 용량 및 투여 간격으로 투여된다.

[1208] 일부 양태에서, 항-CD20 항체는 오크렐리주맙을 포함한다. 오크렐리주맙은, 예를 들어 임상 시험 식별자 번호 NCT00077870, NCT01412333, NCT00779220, NCT00673920, NCT01194570, 및 문헌[Kappos et al. Lancet. 19.378(2011):1779-87]에 기재된 바와 같은 인간화 항-CD20 모노클로날 항체이다.

[1209] 일부 실시형태에서, 오크렐리주맙은 정맥내 주입으로 투여된다. 예를 들어 각각의 주입은 약 50 내지 2000 mg (예를 들어 약 50 내지 100, 100 내지 150, 150 내지 200, 200 내지 250, 250 내지 300, 300 내지 350, 350 내지 400, 400 내지 450, 450 내지 500, 500 내지 550, 550 내지 600, 600 내지 650, 650 내지 700, 700 내지 750, 750 내지 800, 800 내지 850, 850 내지 900, 900 내지 950, 950 내지 1000, 1000 내지 1100, 1100 내지 1200, 1200 내지 1300, 1300 내지 1400, 1400 내지 1500, 1500 내지 1600, 1600 내지 1700, 1700 내지 1800, 1800 내지 1900, 또는 1900 내지 2000 mg)의 오크렐리주맙을 제공한다.

[1210] 일부 실시형태에서, 오크렐리주맙은 적어도 7일, 예를 들어 7, 14, 21, 28, 35일 이상의 투여 간격으로 투여된다. 예를 들어 오크렐리주맙은 적어도 1주, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 26, 28, 20, 22, 24, 26, 28, 30주 이상의 투여 간격으로 투여된다.

[1211] 일부 실시형태에서, 오크렐리주맙은 일정 기간, 예를 들어 적어도 2주, 예를 들어 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 40, 50, 60주 이상, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12개월 이상, 또는 1, 2, 3, 4, 5년 이상 동안 본원에 기재된 용량 및 투여 간격으로 투여된다. 예를 들어 오크렐리주맙은 치료 사이클당 총 적어도 4 용량(예를 들어 치료 사이클당 적어도 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20회 이상의 용량) 동안 본원에 기재된 용량 및 투여 간격으로 투여된다.

[1212] 일부 양태에서, 항-CD20 항체는 벨투주맙을 포함한다. 벨투주맙은 CD20에 대한 인간화 모노클로날 항체이다. 예를 들어 임상 시험 식별자 번호 NCT00547066, NCT00546793, NCT01101581, 및 문헌[Goldenberg et al. Leuk Lymphoma. 51(5)(2010):747-55]을 참조한다.

[1213] 일부 실시형태에서, 벨투주맙은 피하로 또는 정맥내로, 예를 들어 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 벨투주맙은 50 내지 800 mg/m², 예를 들어 약 50 내지 60, 60 내지 70, 70 내지 80, 80 내지 90, 90 내지 100, 100 내지 110, 110 내지 120, 120 내지 130, 130 내지 140, 140 내지 150, 150 내지 160, 160 내지 170, 170 내지 180, 180 내지 190, 190 내지 200, 200 내지 225, 225 내지 250, 250 내지 275, 275 내지 300, 300 내지 325, 325 내지 350, 350 내지 375, 375 내지 400, 400 내지 425, 425 내지 450, 450 내지 475, 475 내지 500, 500 내지 525, 525 내지 550, 550 내지 575, 575 내지 600, 600 내지 625, 625 내지 650, 650 내지 675, 675 내지 700, 700 내지 725, 725 내지 750, 750 내지 775, 또는 775 내지 800 mg/m²의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 50 내지 400 mg, 예를 들어 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 또는 400 mg의 용량의 벨투주맙이 투여된다.

[1214] 일부 실시형태에서, 벨투주맙은 적어도 7일, 예를 들어 7, 14, 21, 28, 35일 이상의 투여 간격으로 투여된다. 예를 들어 벨투주맙은 적어도 1주, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 26, 28, 20, 22, 24, 26, 28, 30주 이상의 투여 간격으로 투여된다.

[1215] 일부 실시형태에서, 벨투주맙은 일정 기간, 예를 들어 적어도 2주, 예를 들어 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 40, 50, 60주 이상, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12개월 이상, 또는 1, 2, 3, 4, 5년 이상 동안 본원에 기재된 용량 및 투여 간격으로 투여된다. 예를 들어 벨투주맙은 치료 사이클당 총 적어도 4 용량 (예를 들어 치료 사이클당 적어도 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20회 이상의 용량) 동안 본원에 기재된 용량 및 투여 간격으로 투여된다.

[1216] 일부 양태에서, 항-CD20 항체는 GA101을 포함한다. GA101(오비누투주맙 또는 R05072759로도 불림)는 인간화 및 글리코-조작된 항-CD20 모노클로날 항체이다. 예를 들어 문헌[Robak. Curr. Opin. Investig. Drugs.

10.6(2009):588-96]; 임상 시험 식별자 번호: NCT01995669, NCT01889797, NCT02229422, 및 NCT01414205; 및 www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125486s0001b1.pdf를 참조한다.

- [1217] 일부 실시형태에서, GA101은 정맥내로, 예를 들어 정맥내 주입으로 투여된다. 예를 들어 각각의 주입은 약 100 내지 3000 mg(예를 들어 약 100 내지 150, 150 내지 200, 200 내지 250, 250 내지 500, 300 내지 350, 350 내지 400, 400 내지 450, 450 내지 500, 500 내지 550, 550 내지 600, 600 내지 650, 650 내지 700, 700 내지 750, 750 내지 800, 800 내지 850, 850 내지 900, 900 내지 950, 950 내지 1000, 1000 내지 1200, 1200 내지 1400, 1400 내지 1600, 1600 내지 1800, 1800 내지 2000, 2000 내지 2200, 2200 내지 2400, 2400 내지 2600, 2600 내지 2800, 또는 2800 내지 3000 mg)의 GA101을 제공한다.
- [1218] 일부 실시형태에서, GA101은 적어도 7일, 예를 들어 7, 14, 21, 28, 35일 이상의 투여 간격으로 투여된다. 예를 들어 GA101은 적어도 1주, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 26, 28, 20, 22, 24, 26, 28, 30주 이상의 투여 간격으로 투여된다. 예를 들어 GA101은 적어도 1개월, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12개월 이상의 투여 간격으로 투여된다. 일부 실시형태에서, GA101은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14일의 투여 간격으로 투여된다.
- [1219] 일부 실시형태에서, GA101은 일정 기간, 예를 들어 적어도 1주, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 40, 50, 60주 이상, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12개월 이상, 또는 1, 2, 3, 4, 5년 이상 동안 본원에 기재된 용량 및 투여 간격으로 투여된다. 예를 들어 GA101은 치료 사이클당 총 적어도 2회 용량(예를 들어 치료 사이클당 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20회 이상의 용량) 동안 본원에 기재된 용량 및 투여 간격으로 투여된다.
- [1220] 일부 양태에서, 항-CD20 항체는 AME-133v를 포함한다. AME-133v(LY2469298 또는 오키라투주맙으로도 불림)는 리톡시맙과 비교하여 Fc γ RIIIa 수용체에 대해 증가된 친화도 및 증진된 항체 의존성 세포성 세포독성 (ADCC) 활성을 갖는 CD20에 대한 인간화 IgG1 모노클로날 항체이다. 예를 들어 문헌[Robak et al. BioDrugs 25.1(2011):13-25]; 및 문헌[Forero-Torres et al. Clin Cancer Res. 18.5(2012):1395-403]을 참조한다.
- [1221] 일부 양태에서, 항-CD20 항체는 PR0131921을 포함한다. PR0131921은 리톡시맙과 비교하여 Fc γ RIIIa에 대한 보다 우수한 결합 및 증진된 ADCC를 갖도록 조작된 인간화 항-CD20 모노클로날 항체이다. 예를 들어 문헌[Robak et al. BioDrugs 25.1(2011):13-25]; 및 문헌[Casulo et al. Clin Immunol. 154.1(2014):37-46]을 참조한다. 일부 실시형태에서, PR0131921은 NHL을 치료하는데 사용될 수 있다. 예를 들어 임상 시험 식별자 번호 NCT00452127을 참조한다. 일부 실시형태에서, PR0131921은 정맥내로, 예를 들어 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 실시형태에서, PR0131921은 15 mg/m² 내지 1000 mg/m², 예를 들어 약 15 내지 20, 20 내지 25, 25 내지 30, 30 내지 35, 35 내지 40, 40 내지 45, 45 내지 50, 50 내지 55, 55 내지 60, 60 내지 65, 65 내지 70, 70 내지 75, 75 내지 80, 80 내지 85, 85 내지 90, 90 내지 95, 95 내지 100, 100 내지 125, 125 내지 150, 150 내지 175, 175 내지 200, 200 내지 226, 225 내지 250, 250 내지 300, 300 내지 325, 325 내지 350, 350 내지 375, 375 내지 400, 400 내지 425, 425 내지 450, 450 내지 475, 475 내지 500, 500 내지 525, 525 내지 550, 550 내지 575, 575 내지 600, 600 내지 625, 625 내지 650, 650 내지 675, 675 내지 700, 700 내지 725, 725 내지 750, 750 내지 775, 775 내지 800, 800 내지 825, 825 내지 850, 850 내지 875, 875 내지 900, 900 내지 925, 925 내지 950, 950 내지 975, 또는 975 내지 1000 mg/m²의 용량으로 투여되고, 여기서 m²는 대상체의 체표면적을 나타낸다.
- [1222] 일부 양태에서, 항-CD20 항체는 TRU-015를 포함한다. TRU-015는 CD20에 대한 항체의 도메인으로부터 유래된 항-CD20 융합 단백질이다. TRU-015는 모노클로날 항체보다 작지만, Fc-매개 이펙터 기능을 보유한다. 예를 들어 문헌[Robak et al. BioDrugs 25.1(2011):13-25]을 참조한다. TRU-015는 인간 IgG1 힌지, CH2, 및 CH3 도메인에 연결된 항-CD20 단일-쇄 가변 단편 (scFv)을 함유하지만, CH1 및 CL 도메인은 결여되어 있다. 일부 경우에, TRU-015는 정맥내로 예를 들어 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 실시형태에서, TRU-015는 0.01 내지 30 mg/kg, 예를 들어 0.01 내지 0.015, 0.015 내지 0.05, 0.05 내지 0.15, 0.15 내지 0.5, 0.5 내지 1, 1 내지 1.5, 1.5 내지 2.5, 2.5 내지 5, 5 내지 10, 10 내지 15, 15 내지 20, 20 내지 25, 또는 25 내지 30 mg/kg 체중의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, TRU-015는 적어도 1일, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14일 이격된 투여 간격으로 투여된다. 예를 들어 문헌[Burge et al. Clin Ther. 30.10(2008):1806-16]을 참조한다.

- [1223] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 항-CD20 항체는 치료제, 예를 들어 본원에 기재된 화학요법제(예를 들어 시독산, 플루다라빈, 히스톤 데아세틸라제 억제제, 탈메틸화제, 펩티드 백신, 항종양 항생제, 티로신 키나제 억제제, 알킬화제, 항미세관제 또는 항유사분열제, CD20 항체, 또는 CD20 항체 약물 컨쥬게이트), 항알러지제, 항오심제(또는 항구토제), 통증 완화제 또는 세포보호제에 컨쥬게이트되거나 또는 달리 결합된다.
- [1224] 일 실시형태에서, 항원 결합 도메인 CAR(예를 들어 CD19, ROR1, CD20, CD22, CD123, CD10, CD34, FLT-3, CD79b, CD179b 또는 CD79a 항원 결합 도메인)은 scFv 부분, 예를 들어 인간, 인간화 또는 쥐와 scFv 부분을 포함한다. scFv는 예컨대 SEQ ID NO: 797에 제공되는 선택적 리더 서열이 그 앞에 존재하고, 예컨대 SEQ ID NO: 799 또는 SEQ ID NO: 814 또는 SEQ ID NO: 816에 제공되는 선택적 힌지 서열, 예컨대 SEQ ID NO: 801에 제공되는 막횡단 영역, SEQ ID NO: 803을 포함하는 세포내 신호전달 도메인 및 SEQ ID NO: 805 또는 SEQ ID NO: 807을 포함하는 CD3 제타 서열이 그 뒤에 존재할 수 있으며, 예를 들어 도메인은 인접해 있으며, 동일한 리딩 프레임 내에 존재하여, 단일의 융합 단백질을 형성한다.
- [1225] 일부 실시형태에서, 본 발명은 CAR(예를 들어 CD19 CAR, ROR1 CAR, CD20 CAR, CD22 CAR, CD123 CAR, CD10 CAR, CD34 CAR, FLT-3 CAR, CD79b CAR, CD179b CAR 또는 CD79a CAR)을 인코딩하는 핵산 분자를 포함하는 재조합 핵산 작제물을 포함하며, 핵산 분자는 예를 들어 본원에 기재된, 예를 들어 세포내 신호전달 도메인을 인코딩하는 핵산 서열과 인접하며, 이와 동일한 리딩 프레임에 존재하는 항원 결합 도메인을 인코딩하는 핵산 서열을 포함한다. CAR에 사용될 수 있는 예시적인 세포내 신호전달 도메인은 예를 들어 CD3-제타, CD28, 4-1BB 등의 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 예에서, CAR은 CD3-제타, CD28, 4-1BB 등의 임의의 조합을 포함할 수 있다.
- [1226] 일 실시형태에서, 항원 결합 도메인(예를 들어 CD19, ROR1, CD20, CD22, CD123, CD10, CD34, FLT-3, CD79b, CD179b 또는 CD79a 항원 결합 도메인)은 항체 또는 항체 단편의 특정 기능적 특징 또는 특성을 특징으로 한다. 예를 들어 일 실시형태에서, 항원 결합 도메인을 포함하는 본 발명의 CAR 조성물은 인간 B-세포 항원(예를 들어 CD19, ROR1, CD20, CD22, CD123, CD10, CD34, FLT-3, CD79b, CD179b 또는 CD79a) 또는 그의 단편에 특이적으로 결합한다. 특정 실시형태에서, scFv는 리더 서열과 인접하며, 이와 동일한 리딩 프레임 내에 존재한다. 일 양태에서, 리더 서열은 SEQ ID NO: 797로서 제공되는 폴리펩티드 서열이다.
- [1227] 일 실시형태에서, 항원 결합 도메인은 단편, 예를 들어 단일쇄 가변 단편(scFv)이다. 일 실시형태에서, 항원 결합 도메인은 Fv, Fab, (Fab')₂, 또는 이중-기능적(예를 들어 이중-특이적) 하이브리드 항체이다(예를 들어 문헌[Lanzavecchia et al, Eur J Immunol 17, 105 (1987)]). 일 양태에서, 본 발명의 항체 및 그의 단편은 야생형 또는 증진된 친화도로 B-세포 단백질 또는 그의 단편에 결합한다. 일부 예에서, 인간 scFv는 디스플레이 라이브러리로부터 유래될 수 있다.
- [1228] 일 실시형태에서, 항원 결합 도메인, 예를 들어 scFv는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하여, 돌연변이된 scFv가 CAR 작제물에 개선된 안정성을 부여하게 한다. 또 다른 실시형태에서, 항원 결합 도메인, 예를 들어 scFv는 예를 들어 인간화 과정으로부터 야기되는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개의 돌연변이를 포함하여, 돌연변이된 scFv가 CAR 작제물에 개선된 안정성을 부여하게 한다.
- [1229] 일 실시형태에서, CAR-발현 세포의 집단은 예를 들어 일차 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 CAR(예를 들어 CD19 CAR, ROR1 CAR, CD20 CAR, CD22 CAR, CD123 CAR, CD10 CAR, CD34 CAR, FLT-3 CAR, CD79b CAR, CD179b CAR 또는 CD79a CAR)을 발현하는 제1 세포 및 이차 신호전달 도메인을 포함하는 CAR(예를 들어 CD19 CAR, ROR1 CAR, CD20 CAR, CD22 CAR, CD123 CAR, CD10 CAR, CD34 CAR, FLT-3 CAR, CD79b CAR, CD179b CAR 또는 CD79a CAR)을 발현하는 제2 세포를 포함한다.
- [1230] 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 CAR 분자는 상이한 세포, 예를 들어 제1 및 제2 세포에서 발현된다.
- [1231] 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 CAR 분자는 동일한 세포, 예를 들어 동일한 면역 이펙터 세포에서 발현된다.
- [1232] 일 실시형태에서, 제1 CAR 분자는 CD19 CAR이며, 제2 CAR 분자는 CD22이다. 일 실시형태에서, 제1 CAR 분자는 CD19 CAR이며, 제2 CAR 분자는 CD20이다. 일 실시형태에서, 제1 CAR 분자는 CD20 CAR이며, 제2 CAR 분자는 CD22이다. 일부 실시형태에서, 동일한 세포 또는 상이한 세포는 2개의 CAR(예를 들어 CD19 CAR 및 본원에 기재된 CD20 CAR; CD19 CAR 및 본원에 기재된 CD22 CAR; 본원에 기재된 CD20 CAR 및 본원에 기재된 CD22 CAR; 또는 2개 초과 CAR, 예를 들어 본원에 기재된 CD22 CAR, 본원에 기재된 CD20 CAR 및 본원에 기재된 CD19 CAR)을 발현한다. 일부 실시형태에서, 1개 초과 CAR 분자를 인코딩하는 핵산은 예를 들어 2A 또는 IRES 부위가 제1 및 제2 CAR 분자를 인코딩하는 핵산 사이에 배치된 단일의 벡터 상에서 세포 내로 도입될 수 있거나, 또는 1개 초

과의 벡터, 예를 들어 제1 CAR을 인코딩하는 핵산 서열을 포함하는 제1 벡터 및 제2 CAR을 인코딩하는 핵산 서열을 포함하는 제2 벡터를 통해 도입될 수 있다.

[1233] **약제학적 조성물 및 치료**

[1234] 본 발명의 약제학적 조성물은, 일부 양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 CAR-발현 세포, 예를 들어 복수개의 CAR-발현 세포를 1종 이상의 약제학적으로 또는 생리학상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 조합하여 포함할 수 있다. 상기 조성물은 완충제, 예컨대 중성 완충 염수, 포스페이트 완충 염수 등; 탄수화물, 예컨대 글루코스, 만노스, 수크로스 또는 텍스트란, 만니톨; 단백질; 폴리펩티드 또는 아미노산, 예컨대 글리신; 항산화제; 킬레이팅제, 예컨대 EDTA 또는 글루타티온; 애췌번트(예를 들어 수산화알루미늄); 및 방부제를 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 일 양태에서 정맥내 투여를 위해 제형화된다.

[1235] 본 발명의 약제학적 조성물은 치료할(또는 예방할) 질환에 적절한 방식으로 투여될 수 있다. 투여의 양 및 빈도는 환자의 상태, 환자의 질환의 종류 및 중증도와 같은 인자에 의해 결정될 것이지만, 적절한 투여량은 임상 시험에 의해 결정될 것이다.

[1236] 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 예를 들어 내독소, 미코플라스마, 복제 적격 렌티바이러스(RCL), p24, VSV-G 핵산, HIV gag, 잔류 항-CD3/항-CD28 코팅된 비드, 마우스 항체, 폴딩된 인간 혈청, 소 혈청 알부민, 소 혈청, 배양 배지 성분, 벡터 패키징 세포 또는 플라스미드 성분, 박테리아 및 진균으로 이루어진 군으로부터 선택된 오염물이 실질적으로 없고, 예를 들어 검출 가능한 수준의 오염물이 없다. 일 실시형태에서, 박테리아는 알칼리게네스 파에칼리스(*Alcaligenes faecalis*), 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*), 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenza*), 네이세리아 메닝기티데스(*Neisseria meningitidis*), 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 스태필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*Streptococcus pneumonia*), 및 스트렙토코쿠스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*) 군 A로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종이다.

[1237] "면역학적 유효량", "항-종양 유효량", "종양-억제 유효량", 또는 "치료량"이 제시되는 경우에, 투여할 본 발명의 조성물의 정확한 양은 연령, 체중, 종양 크기, 감염 또는 전이의 정도, 및 환자(대상체)의 상태에서의 개별 차이를 고려하여 의사가 결정할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포를 포함하는 약제학적 조성물은 10^4 내지 10^9 개 세포/kg(체중), 일부 경우에 10^5 내지 10^6 개 세포/kg(체중)(상기 범위 내의 모든 정수 값 포함)의 투여량으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 세포, 예를 들어 T 세포는 3×10^4 , 1×10^6 , 3×10^6 , 또는 1×10^7 개 세포/kg(체중)으로 투여될 수 있다. 세포 조성물은 또한 이들 투여량으로 다수회 투여될 수 있다. 세포는 면역요법에서 통상적으로 공지되어 있는 주입 기술을 사용하여 투여될 수 있다(예를 들어 문헌[Rosenberg et al., New Eng. J. of Med. 319:1676, 1988] 참조).

[1238] 특정 양태에서, 활성화된 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포를 대상체에게 투여한 후, 후속적으로 혈액을 채취하고(또는 분리분출술을 수행하고), 본 발명에 따라 그로부터 세포를 활성화하고, 환자에게 이들 활성화되고 증량된 세포를 재주입하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 과정은 수주마다 다수회 수행될 수 있다. 특정 양태에서, 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포는 10cc 내지 400cc의 혈액 채취물로부터 활성화될 수 있다. 특정 양태에서, 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포는 20cc, 30cc, 40cc, 50cc, 60cc, 70cc, 80cc, 90cc 또는 100cc의 혈액 채취물로부터 활성화된다.

[1239] 대상 조성물의 투여는 에어로졸 흡입, 주사, 섭취, 수혈, 이식(implantation) 또는 이식(transplantation)에 의한 것을 포함하는 임의의 편리한 방식으로 수행될 수 있다. 본원에 기재된 조성물은 경동맥으로, 피하로, 피내로, 종양내로, 결절내로, 수질내로, 근육내로, 정맥내(i.v.) 주사에 의해, 또는 복강내로 환자에게 투여될 수 있다. 일 양태에서, 본 발명의 세포 조성물, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포 조성물은 피부내 또는 피하 주사에 의해 환자에게 투여된다. 일 양태에서, 본 발명의 세포 조성물, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포 조성물은 정맥내 주사에 의해 투여된다. 세포의 조성물, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포 조성물은 종양, 림프절, 또는 감염 부위 내로 직접 주사될 수 있다.

[1240] 특정한 예시적인 양태에서, 대상체는 백혈구분리분출술을 거칠 수 있고, 여기서 백혈구는 수집, 풍부화, 또는 생체의 고갈되어 관심 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포를 선택하고/거나 단리한다. 이들 세포 단리물, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포 단리물은 해당 분야에 공지된 방법에 의해 증량되고, 본 발명의 1종 이상의 CAR 작제물이 도입되어, 본 발명의 CAR-발현 세포, 예를 들어 CAR T 세포 또는 CAR-발현 NK 세포를 생성할 수 있도록 처리될 수 있다. 그를 필요로 하는 대상체는 후속적으로 고용량 화학요법에 이어 말초 혈액 줄기 세포 이식

에 의하는 표준 치료를 거칠 수 있다. 특정 양태에서, 이식 이후에 또는 이식과 공동으로, 대상체는 본 발명의 증량된 CAR-발현 세포의 주입을 받는다. 추가의 양태에서, 증량된 세포는 수술 전에 또는 수술 이후에 투여된다.

[1241] 실시형태들에서, 림프구제거는 예를 들어 본원에 기재된 CAR, 예를 들어 본원에 기재된 CD20-결합 CAR을 발현하는 하나 이상의 세포를 투여하기 전에 대상체에서 수행된다. 실시형태들에서, 림프구제거는 멜팔란, 시톡산, 사이클로포스파미드 및 플루다라빈 중 하나 이상을 투여하는 것을 포함한다.

[1242] 환자에게 투여할 상기 치료의 투여량은 치료되는 상태의 정확한 속성 및 치료의 수여자에 따라 달라질 것이다. 인간 투여를 위한 투여량의 스케일링은 해당 분야에서 허용되는 실시예에 따라 수행될 수 있다. 치료제, 예를 들어 항체, 예를 들어 캄파트에 대한 용량은 예를 들어 성인 환자의 경우에 예를 들어 1 내지 약 100 mg 범위 내일 수 있고, 예를 들어 1 내지 30일의 기간 동안 매일 투여될 수 있다. 적합한 1일 용량은 1일에 1 내지 10 mg이지만, 일부 경우에 1일에 최대 40 mg의 보다 많은 용량이 사용될 수 있다(미국 특허 제6,120,766호에 기재됨).

[1243] 일 실시형태에서, CAR은 예를 들어 시험관내 전사를 사용하여 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포 내로 도입되고, 대상체(예를 들어 인간)는 본 발명의 CAR-발현 세포, 예를 들어 CAR T 세포 또는 CAR-발현 NK 세포의 초기 투여 및 본 발명의 CAR-발현 세포, 예를 들어 CAR T 세포 또는 CAR-발현 NK 세포의 1회 이상의 후속 투여를 제공받고, 여기서 1회 이상의 후속 투여는 이전 투여 후 15일 미만에, 예를 들어 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 또는 2일에 투여된다. 일 실시형태에서, 본 발명의 CAR-발현 세포, 예를 들어 CAR T 세포 또는 CAR-발현 NK 세포의 1회 초과 투여가 주마다 대상체(예를 들어 인간)에게 투여되고, 예를 들어 본 발명의 CAR-발현 세포, 예를 들어 CAR T 세포 또는 CAR-발현 NK 세포의 2, 3 또는 4회 투여가 주마다 투여된다. 일 실시형태에서, 대상체(예를 들어 인간 대상체)는 주마다 1회 초과의 CAR-발현 세포, 예를 들어 CAR T 세포 또는 CAR-발현 NK 세포의 투여(예를 들어 주마다 2, 3 또는 4회 투여)(본원에서 사이클로도 지칭됨)를 제공받고, 이어서 어떠한 CAR-발현 세포, 예를 들어 CAR T 세포 투여 또는 CAR-발현 NK 세포 투여도 없는 1주에 이어서, CAR-발현 세포, 예를 들어 CAR T 세포 또는 CAR-발현 NK 세포의 1회 이상의 추가 투여(예를 들어 주마다 CAR-발현 세포, 예를 들어 CAR T 세포 또는 CAR-발현 NK 세포의 1회 초과의 투여)가 대상체에게 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 대상체(예를 들어 인간 대상체)는 CAR-발현 세포, 예를 들어 CAR T 세포 또는 CAR-발현 NK 세포의 1회 초과의 사이클을 제공받고, 각각의 사이클 사이의 시간은 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 또는 3일 미만이다. 일 실시형태에서, CAR-발현 세포, 예를 들어 CAR T 세포 또는 CAR-발현 NK 세포는 주마다 3회 투여 동안 격일로 투여된다. 일 실시형태에서, 본 발명의 CAR-발현 세포, 예를 들어 CAR T 세포 또는 CAR-발현 NK 세포는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8주 이상 동안 투여된다.

[1244] 일부 실시형태에서, 대상체는 성인 대상체(즉, 18세 이상)일 수 있다. 특정 실시형태에서, 대상체는 1 내지 30 세일 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 16세 이상이다. 특정 실시형태에서, 대상체는 16 내지 30세이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 소아 대상체(즉, 1 내지 18세)이다.

[1245] 일 양태에서, CAR-발현 세포, 예를 들어 CD20 CART는 렌티바이러스 바이러스 벡터, 예컨대 렌티바이러스를 사용하여 생성된다. 그러한 방식으로 생성된 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART는 안정한 CAR 발현을 가질 것이다.

[1246] 일 양태에서, CAR-발현 세포, 예를 들어 CART는 형질도입 후 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15일 동안 CAR 벡터를 일시적으로 발현한다. CAR의 일시적 발현은 RNA CAR 벡터 전달에 의해 실행될 수 있다. 일 양태에서, CAR RNA는 전기천공에 의해 세포, 예를 들어 NK 세포 또는 T 세포 내로 형질도입된다.

[1247] 일시적으로 발현하는 CAR T 세포 또는 CAR-발현 NK 세포를 사용하여(특히 젓과 scFv 보유 CAR-발현 세포에 의해) 치료받는 환자에서 일어날 수 있는 잠재적인 이슈는 다중 치료 후 아나필락시스이다.

[1248] 이러한 이론에 얽매이지는 않지만, 이러한 아나필락시스 반응은 체액성 항-CAR 반응, 즉, 항-IgE 아이소타입을 갖는 항-CAR 항체를 발생시키는 환자에 의해 유발될 수 있는 것으로 여겨진다. 환자의 항체 생산 세포는 항원에 의 노출에서 10 내지 14일 중단이 있을 때 IgG 아이소타입(아나필락시스를 유발하지 않음)으로부터 IgE 아이소타입으로 부류 전환을 거치는 것으로 생각된다.

[1249] 환자가 일시적 CAR 요법(예컨대, RNA 형질도입에 의해 생성된 것)의 과정 동안 항-CAR 항체 반응을 생성할 위험이 크면, CART 주입 중단은 10 내지 14일 초과로 지속되어서는 안된다.

[1250] 생체중합체 전달 방법

- [1251] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 하나 이상의 CAR-발현 세포는 생체중합체 스캐폴드, 예를 들어 생체중합체 이식물을 통해 대상체에게 투여되거나 또는 전달될 수 있다. 생체중합체 스캐폴드는 본원에 기재된 CAR-발현 세포의 전달, 증량, 및/또는 분산을 지지하거나 또는 증진시킬 수 있다. 생체중합체 스캐폴드는 자연 발생적 또는 합성적일 수 있는 생체적합성 (예를 들어 염증 또는 면역 반응을 실질적으로 유도하지 않음) 및/또는 생체분해성 중합체를 포함한다.
- [1252] 적합한 생체중합체의 예는 단독의, 또는 임의의 다른 중합체 조성물과 임의의 농도 및 임의의 비로 조합된 한천, 아가로스, 알기네이트, 알기네이트/칼슘 포스페이트 시멘트(CPC), 베타-갈락토시다제(β -GAL), (1,2,3,4,6-펜타아세틸 α -D-갈락토스), 셀룰로스, 키틴, 키토산, 콜라겐, 엘라스틴, 젤라틴, 히알루론산 콜라겐, 하이드록시아파타이트, 폴리(3-하이드록시부티레이트-코-3-하이드록시-헥사노에이트)(PHBHHx), 폴리(락티드), 폴리(카프로락톤)(PCL), 폴리(락티드-코-글리콜리드)(PLG), 폴리에틸렌 옥시드(PEO), 폴리(락트산-코-글리콜산)(PLGA), 폴리프로필렌 옥시드(PPO), 폴리비닐 알콜(PVA), 실크, 대두 단백질, 및 대두 단백질 단리물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 생체중합체는 부착- 또는 이동-촉진 분자, 예를 들어 림프구의 콜라겐 수용체에 결합하는 콜라겐-모방체 펩티드, 및/또는 자극 분자에 의해 증대 또는 변형되어, 전달될 세포의 전달, 증량, 또는 기능, 예를 들어 항암 활성을 증진시킬 수 있다. 생체중합체 스캐폴드는 주사가 가능한, 예를 들어 겔 또는 반-고체, 또는 고체 조성물일 수 있다.
- [1253] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 대상체에게의 전달 전에 생체중합체 스캐폴드 상에 씨딩된다. 실시형태에서, 생체중합체 스캐폴드는, 예를 들어 스캐폴드의 생체중합체에 혼입되거나 또는 접합된 CAR-발현 세포의 활성을 증진시키는 본원에 기재된 하나 이상의 추가의 치료제(예를 들어 또 다른 CAR-발현 세포, 항체, 또는 소분자) 또는 작용제를 추가로 포함한다. 실시형태에서, 생체중합체 스캐폴드는, 예를 들어 종양 내로 주사되거나, 또는 종양에 또는 항종양 효과를 매개하기에 충분할만큼 종양에 근접하여 외과적으로 이식된다. 생체중합체 조성물 및 그의 전달 방법의 추가의 예는 문헌[Stephan et al, Nature Biotechnology, 2015, 33:97-101]; 및 W02014/110591호에 기재되어 있다.
- [1254] **CD20 CAR 작제물**
- [1255] 본 발명을 실시하는데 유용한 서열은 표 1, 표 6, 표 11 및 표 14에 개시되어 있다. 본 출원의 본문의 전체에 걸쳐, 명세서의 본문(예를 들어 표 1)과 서열 목록 사이에 차이가 존재할 것이며, 본 명세서의 본문이 우선할 것이다.
- [1256] 항-CD20 단일쇄 가변 단편을 단리하였다. 표 1을 참조한다. 항-CD20 scFv를 CD3제타쇄 및 4-1BB 공동자극 분자를 포함하는 렌티바이러스 CAR 발현 벡터 내로 클로닝하였다. 표 14를 참조한다. 클로닝 방법은 실시예 섹션에 추가로 기재되어 있다. CD20 CAR의 서열은 하기 표 1에 제공되어 있다. 표 1 내의 각각의 전체 CAR 아미노산 서열은 아미노산 서열: MALPVTALLPLALLLHAARP에 상응하는 21개의 아미노산의 선택적인 신호 펩티드 서열을 포함한다. 표 1 내의 각각의 전체 CAR 뉴클레오티드 서열은 뉴클레오티드 서열: ATGGCCCTCCCTGTACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCC에 상응하는 처음 63개 뉴클레오티드에 상응하는 선택적인 뉴클레오티드 신호 펩티드 서열을 포함한다.

표 1

표 1: CD20 CAR 작제물

서열 식별 번호	항체 영역	서열
CD20-C3H2		
SEQ ID NO: 136 (카바트)	HCDR1	NYNLH
SEQ ID NO:	HCDR2	AIYPGNYDTSYNQKFKG

[1257]

137 (카바트)		
SEQ ID NO: 138 (카바트)	HCDR3	VDFGHSRYWYFDV
SEQ ID NO: 139 (코티아)	HCDR1	GYTFTNY
SEQ ID NO: 140 (코티아)	HCDR2	YPGNYD
SEQ ID NO: 141 (코티아)	HCDR3	VDFGHSRYWYFDV
SEQ ID NO: 142 (IMGT)	HCDR1	GYTFTNYN
SEQ ID NO: 143 (IMGT)	HCDR2	IYPGNYDT
SEQ ID NO: 144 (IMGT)	HCDR3	ARVDFGHSRYWYFDV
SEQ ID NO: 926 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR1	GYTFTNYNLH
SEQ ID NO: 927 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR2	AIYPGNYDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 928 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR3	VDFGHSRYWYFDV
SEQ ID NO: 145	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYNL HWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNYDTSYNQKFKGR VTMTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARVDF GHSRYWYFDVWGQGTTVTVSS

[1258]

SEQ ID NO: 146	DNA VH	CAAGTCCAACCTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAAGTC AAGAAACCTGGAGCATCCGTGAAAGTGTCTTGC AAAGCCTCCGGCTACACCTTCACCAACTACAACC TCCATTGGGTCAGACAGGCCCCCGGACAAGGAC TCGAATGGATGGGAGCGATCTACCCGGGAAACT ACGACACCAGCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCC GCGTGACTATGACCGCCGATAAGAGCACCTCCA CCGCCTACATGGAAGTGTCTCGCTGAGGTCCGA GGACACTGCGGTGTACTACTGCGCCCGCGTGGA CTTCGGACACTCACGGTATTGGTACTTCGACGTC TGGGGACAGGGCACTACCGTGACCGTGTGAGC
SEQ ID NO: 147 (카바트)	LCDR1	RATSSVSSMN
SEQ ID NO: 148 (카바트)	LCDR2	ATSNLAS
SEQ ID NO: 149 (카바트)	LCDR3	QQWTFNPPT
SEQ ID NO: 150 (코티아)	LCDR1	TSSVSS
SEQ ID NO: 151 (코티아)	LCDR2	ATS
SEQ ID NO: 152 (코티아)	LCDR3	WTFNPP
SEQ ID NO: 153 (IMGT)	LCDR1	SSVSS
SEQ ID NO: 154 (IMGT)	LCDR2	ATS
SEQ ID NO: 155 (IMGT)	LCDR3	QQWTFNPPT
SEQ ID NO: 929	LCDR1	RATSSVSSMN

[1259]

(코티아 및 카바트 조합)		
SEQ ID NO: 930 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR2	ATSNLAS
SEQ ID NO: 931 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR3	QQWTFNPPT
SEQ ID NO: 156	VL	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRATSSVSSMNWYQ QKPGKAPKPLIHATSNLASGVPSRFSGSGSGTEYTL TISSLQPEDFATYYCQQWTFNPPTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO: 157	DNA VL	GATATCCAGCTGACTCAGTCCCCGTCATTCCTGT CCGCCTCCGTGGGAGACAGAGTGACCATCACCT GTCGGGCCACTTCTCCGTGTCAAGCATGAACTG GTATCAGCAGAAGCCCGGAAGGCCCAAGCC GCTGATTACGCGACGTCCAACCTGGCTTCCGGC GTGCCGAGCCGGTCTCCGGCTCGGGGAGCGGG ACTGAGTACACCCTGACTATTTCTCGCTTCAAC CCGAGGACTTTGCTACCTACTACTGCCAACAGTG GACCTTCAATCCTCCGACATTCGGACAGGGTACC AAGTTGAAAATCAAG
SEQ ID NO: 158	링크	GGGGSGGGSGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 159	scFv (VH- 링크-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYNL HWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNYDTSYNQKFGR VTMTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARVDF GHSRYWYFDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGG GGSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRATSS

[1260]

		VSSMNWYQQKPGKAPKPLIHATSNLASGVPSRFSG SGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQWTFNPPTFGQ GTKLEIK
SEQ ID NO: 160	DNA scFv (VH-링커 - VL)	CAAGTCCAACCTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAAGTCAAG AAACCTGGAGCATCCGTGAAAGTGTCTTGCAAAGCCT CCGGCTACACCTTCACCAACTACAACCTCCATTGGGT CAGACAGGCCCCCGGACAAGGACTCGAATGGATGGG AGCGATCTACCCGGGAAACTACGACACCAGCTACAA CCAGAAGTTCAAGGGCCGCGTGACTATGACCGCCGA TAAGAGCACCTCCACCGCCTACATGGAAGTGTCTCG CTGAGGTCCGAGGACACTGCGGTGTACTACTGCGCCC GCGTGGACTTCGGACACTCACGGTATTGGTACTTCGA CGTCTGGGGACAGGGCACTACCGTGACCGTGTCTGAG CGGCGGAGGAGGTTCTGGGAGGGGGCGGATCAGGGG GCGGCGGCAGCGGTGGAGGGGGCTCGGATATCCAGC TGAAGTCAAGTCCCGTCATTCTGTCCGCCTCCGTGGG AGACAGAGTGACCATCACCTGTCTGGGCCACTTCTTCC GTGTCAAGCATGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGG AAGGCCCCAAAGCCGCTGATTACGCGACGTCCAAC CTGGCTTCCGGCGTGCCGAGCCGTTCTCCGGCTCGG GGAGCGGGACTGAGTACACCCTGACTATTTCTCGCT TCAACCCGAGGACTTTGCTACCTACTACTGCCAACAG TGGACCTTCAATCCTCCGACATTCTGGACAGGGTACCA AGTTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 161	전체 CAR 아미 노산 서열	MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKK PGASVKVSKASGYTFTNYNLHWVRQAPGQGLE WMGAIYPGNYDTSYNQKFGRVTMTADKSTSTA YMELSSLRSEDTAVYYCARVDFGHSRYWYFDVW GQGTTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQL TQSPSFLSASVGDRTTTCRATSSVSSMNWYQQKP GKAPKPLIHATSNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISS LQPEDFATYYCQQWTFNPPTFGQGTKLEIKTTTPAP

[1261]

		RPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF ACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLL YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRV KFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDA LHMQUALPPR
SEQ ID NO: 162	전체 CAR 핵산 서열	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGC TGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCAAGT CCAACCTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTCAAGAA ACCTGGAGCATCCGTGAAAGTGTCTTGCAAAGC CTCCGGCTACACCTTACCAACTACAACCTCCAT TGGGTCAGACAGGCCCCCGACAAGGACTCGAA TGGATGGGAGCGATCTACCCGGGAAACTACGAC ACCAGCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCCGCGTG ACTATGACCGCCGATAAGAGCACCTCCACCGCCT ACATGGAAGTGTCTCGCTGAGGTCCGAGGACA CTGCGGTGTACTACTGCGCCCGCTGGACTTCGG AACTCACGGTATTGGTACTTCGACGTCTGGGGA CAGGGCACTACCGTGACCGTGTGAGCGGCGGA GGAGGTTCGGGAGGGGGCGGATCAGGGGGCGGC GGCAGCGGTGGAGGGGGCTCGGATATCCAGCTG ACTCAGTCCCCGTCATTCTGTCCGCCTCCGTGG GAGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGGCACTT CCTCCGTGTCAAGCATGAACTGGTATCAGCAGA AGCCCGGGAAGGCCCAAAGCCGCTGATTACG CGACGTCCAACCTGGCTTCCGGCGTGCCGAGCCG GTTCTCCGGCTCGGGGAGCGGGACTGAGTACAC CCTGACTATTTCTCGCTTCAACCCGAGGACTTT GCTACCTACTACTGCCAACAGTGGACCTTCAATC

[1262]

		CTCCGACATTCGGACAGGGTACCAAGTTGGAAA TCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCA CCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTC CCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGG TGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCC TGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTA CTTGCGGGGTCTGCTGCTTTCACTCGTGATCAC TCTTTACTGTAAGCGCGGTTCGGAAGAAGCTGCTG TACATCTTTAAGCAACCCCTTCATGAGGCCTGTGC AGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCC GGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAAC TGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTC CAGCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACA ACGAACTCAATCTTGGTCTGGAGAGAGGAGTACG ACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAG AAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCC AAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATA AGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGA AAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGAC GGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAG GACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGC CGCCTCGG
CD20-C5H1		
SEQ ID NO: 217 (카바트)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 218 (카바트)	HCDR2	AIYPGNGDTSYNPKFKG
SEQ ID NO: 219 (카바트)	HCDR3	SYFYGSSSWYFDV
SEQ ID NO:	HCDR1	GYTFTSY

[1263]

220 (코티아)		
SEQ ID NO: 221 (코티아)	HCDR2	YPGNGD
SEQ ID NO: 222 (코티아)	HCDR3	SYFYGSSSWYFDV
SEQ ID NO: 223 (IMGT)	HCDR1	GYTFTSYN
SEQ ID NO: 224 (IMGT)	HCDR2	IYPGNGDT
SEQ ID NO: 225 (IMGT)	HCDR3	ARSYFYGSSSWYFDV
SEQ ID NO: 941 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR1	GYTFTSYNMH
SEQ ID NO: 942 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR2	AIYPGNGDTSYNPKFKG
SEQ ID NO: 943 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR3	SYFYGSSSWYFDV
SEQ ID NO: 226	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNM HWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNPKFKGR VTMTADKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYF YGSSSWYFDVWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 227	DNA VH	CAAGTGCAGCTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTC AAGAAACCCGGTGCTTCAGTGAAAGTGTCTGC AAGGCCTCCGGTTACACCTTCACCTCCTACAACA TGCACTGGGTCCGCCAAGCCCCGGGCCAGGGAC

[1264]

		TCGAATGGATGGGAGCCATCTACCCTGGCAACG GGGACACCTCATACAACCCTAAGTTCAAGGGCA GAGTGACCATGACTGCGGACAAGTCCACTAGAA CAGCGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGCGGTCCG AGGATACTGCCGTGTACTACTGCGCCCGCTCCTA CTTCTACGGAAGCTCGTCGTGGTACTTCGATGTC TGGGGACAGGGCACCACTGTGACTGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 228 (카바트)	LCDR1	RASSSVSSMH
SEQ ID NO: 229 (카바트)	LCDR2	ATSNLAS
SEQ ID NO: 230 (카바트)	LCDR3	QQWIFNPPT
SEQ ID NO: 231 (코티아)	LCDR1	SSSVSS
SEQ ID NO: 232 (코티아)	LCDR2	ATS
SEQ ID NO: 233 (코티아)	LCDR3	WIFNPP
SEQ ID NO: 234 (IMGT)	LCDR1	SSVSS
SEQ ID NO: 235 (IMGT)	LCDR2	ATS
SEQ ID NO: 236 (IMGT)	LCDR3	QQWIFNPPT
SEQ ID NO: 944 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR1	RASSSVSSMH
SEQ ID NO: 945	LCDR2	ATSNLAS

[1265]

(코티아 및 카바트 조합)		
SEQ ID NO: 988 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR3	QQWIFNPPT
SEQ ID NO: 237	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSSMHWYQ QKPGQAPRPLIFATSNLASGIPARFSGSGSGTDYTLT ISSLEPEDAAVYYCQQWIFNPPTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 238	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGAGCCCCGCCACCCTGA GCTTGTCCTCCCGGGGAAAGGGCAACGCTGTCAT GCCGCGCCTCGTCATCCGTGTCCTCCATGCATTG GTACCAGCAGAAGCCGGGACAGGCCCCCTCGGCC GCTGATCTTCGCCACCTCCAATCTCGCTTCCGGC ATTCCGGCCCCGGTTCTCGGGAAGCGGGTCGGGG ACCGACTATACCCTGACCATCTCTAGCCTTGAAC CTGAGGACGCCGCGGTGTACTATTGTCAACAGTG GATCTTTAACCCCCCAACCTTCGGTGGAGGCACC AAAGTGGAGATTAAG
SEQ ID NO: 239	링커	GGGGSGGGSGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 240	scFv (VH- 링커-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNM HWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNPKFKGR VTMTADKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYF YGSSSWYFDVWGQGTTVTVSSGGGSGGGSGG GGSGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASS VSSMHWYQKPGQAPRPLIFATSNLASGIPARFSGS GSGTDYTLTSSLEPEDAAVYYCQQWIFNPPTFGGG TKVEIK

[1266]

SEQ ID NO: 241	DNA scFv (VH-링커 - VL)	CAAGTGCAGCTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTCAAG AAACCCGGTGCTTCAGTGAAAGTGTCTGCAAGGCCT CCGGTTACACCTTCACCTCCTACAACATGCACTGGGT CCGCCAAGCCCCGGGCCAGGGACTCGAATGGATGGG AGCCATCTACCCTGGCAACGGGGACACCTCATACAA CCCTAAGTTCAAGGGCAGAGTGACCATGACTGCGGA CAAGTCCACTAGAACAGCGTACATGGAGCTGAGCAG CCTGCGGTCCGAGGATACTGCCGTGTACTACTGCGCC CGCTCCTACTTCTACGGAAGCTCGTCGTGGTACTTCG ATGTCTGGGGACAGGGCACCCTGTGACTGTGTCTC CGGTGGCGGAGGCTCGGGCGGAGGCGGAAGCGGCGG CGGGGGATCGGGAGGAGGAGGGTCCGAAATTGTGCT GACTCAGAGCCCCGCCACCCTGAGCTTGTCCCCGGG GAAAGGGCAACGCTGTATGCCGCGCCTCGTCATCCG TGTCCTCCATGCATTGGTACCAGCAGAAGCCGGGACA GGCCCCTCGGCCGCTGATCTTCGCCACCTCCAATCTC GCTTCCGGCATTCCGGCCCCGTTCTCGGGAAGCGGGT CGGGGACCGACTATACCCTGACCATCTCTAGCCTTGA ACCTGAGGACGCCGCGGTGTACTATTGTCAACAGTGG ATCTTTAACCCCCAACCTTCGGTGGAGGCACCAAAG TGGAGATTAAG
SEQ ID NO: 242	전체 CAR 아미 노산 서열	MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKK PGASVKVSKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLE WMGAIYPGNGDTSYNPKFKGRVTMTADKSTRTAY MELSSLRSEDTAVYYCARSYFYGSSSWYFDVWGQ GTTVTVS SGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQS PATLSLSPGERATLSCRASSSVSSMHWYQKPGQA PRPLIFATSNLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSEPE DAAVYYCQQWIFNPPTFGGGTKVEIKTTTPAPRPPT PAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDI YIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQ PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS

[1267]

		ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR
SEQ ID NO: 243	전체 CAR 핵산 서열	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGC TGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCAAGT GCAGCTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAAGTCAAGAA ACCCGGTGCTTCAGTGAAAGTGTCTGCAAGGCC TCCGGTTACACCTTCACCTCCTACAACATGCACT GGGTCCGCCAAGCCCCGGGCCAGGGACTCGAAT GGATGGGAGCCATCTACCCTGGCAACGGGGACA CCTCATACAACCCTAAGTTCAAGGGCAGAGTGA CCATGACTGCGGACAAGTCCACTAGAACAGCGT ACATGGAGCTGAGCAGCCTGCGGTCCGAGGATA CTGCCGTGTACTACTGCGCCCGCTCCTACTTCTA CGGAAGCTCGTCTGGTACTTTCGATGTCTGGGGA CAGGGCACCACTGTGACTGTGTCTCCGGTGGCG GAGGCTCGGGCGGAGGCGGAAGCGGCGGCGGG GGATCGGGAGGAGGAGGGTCCGAAATTGTGCTG ACTCAGAGCCCCGCCACCCTGAGCTTGTCCTCCCG GGGAAAGGGCAACGCTGTCATGCCGCGCCTCGT CATCCGTGTCCTCCATGCATTGGTACCAGCAGAA GCCGGGACAGGCCCTCGGCCGCTGATCTTCGCC ACCTCCAATCTCGCTTCCGGCATTCCGGCCCCGGT TCTCGGGAAGCGGGTCGGGGACCGACTATACCC TGACCATCTCTAGCCTTGAACCTGAGGACGCCGC GGTGTACTATTGTCAACAGTGGATCTTTAACCCC CCAACCTTCGGTGGAGGCACCAAAGTGGAGATT AAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACC CCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCC

[1268]

		TCGGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTG GGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTG CGATATCTACATTTGGGCCCCCTCTGGCTGGTACT TGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTC TTTACTGTAAGCGCGGTTCGGAAGAAGCTGCTGTA CATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAG ACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTTCATGCCGG TTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTG CGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCA GCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAAC GAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGAC GTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAA ATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAA GAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAG ATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAA GGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGG ACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGA CACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCG CCTCGG
CD20-C2H1		
SEQ ID NO: 1 (카바트)	HCDR1	NYWMH
SEQ ID NO: 2 (카바트)	HCDR2	FITPTTGYPEYNQKFKD
SEQ ID NO: 3 (카바트)	HCDR3	RKVGKGVYYALDY
SEQ ID NO: 4 (코티아)	HCDR1	GYTFTNY
SEQ ID NO: 5 (코티아)	HCDR2	TPTTGY

[1269]

SEQ ID NO: 6 (코티아)	HCDR3	RKVGKGVYYALDY
SEQ ID NO: 7 (IMGT)	HCDR1	GYTFTNYW
SEQ ID NO: 8 (IMGT)	HCDR2	ITPTTGYP
SEQ ID NO: 9 (IMGT)	HCDR3	ARRKVGKGVYYALDY
SEQ ID NO: 896 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR1	GYTFTNYWMH
SEQ ID NO: 897 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR2	FITPTTGYPEYNQKFKD
SEQ ID NO: 898 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR3	RKVGKGVYYALDY
SEQ ID NO: 10	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYW MHWVRQAPGQGLEWMGFITPTTGYPEYNQKFKD RVTMTADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARRK VGKGVYYALDYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 11	DNA VH	CAAGTGCAACTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTC AAGAAACCAGGCGCATCCGTGAAAGTCTCCTGC AAAGCCTCCGGCTACACATTCACCTAATTGGA TGCATTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGACAGGGGC TGGAGTGGATGGGGTTCATTACCCCTACCACCGG CTACCCTGAGTACAACCAGAAGTTCAAGGATAG GGTCACCATGACCGCTGACAAGTCCACCTCCACC

[1270]

		GCGTACATGGAAGTGTATCGCTCCGGTCCGAGG ATACCGCGGTGTACTACTGCGCCCGGAGAAAAG TCGGAAAGGGAGTGTATTACGCCTTGGACTACTG GGGACAGGGGACTACCGTGACCGTGTCTGAGC
SEQ ID NO: 12 (카바트)	LCDR1	RASGNIHNYLA
SEQ ID NO: 13 (카바트)	LCDR2	NTKTLAD
SEQ ID NO: 14 (카바트)	LCDR3	QHFWSSPWT
SEQ ID NO: 15 (코티아)	LCDR1	SGNIHNY
SEQ ID NO: 16 (코티아)	LCDR2	NTK
SEQ ID NO: 17 (코티아)	LCDR3	FWSSPW
SEQ ID NO: 18 (IMGT)	LCDR1	GNIHNY
SEQ ID NO: 19 (IMGT)	LCDR2	NTK
SEQ ID NO: 20 (IMGT)	LCDR3	QHFWSSPWT
SEQ ID NO: 899 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR1	RASGNIHNYLA
SEQ ID NO: 900 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR2	NTKTLAD

[1271]

SEQ ID NO: 901 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR3	QHFWSPPWT
SEQ ID NO: 21	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASGNIHNYLAW YQQKPGKVPKLLIYNTKTLADGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDVATYYCQHFWSPPWTFGGGTKVE IK
SEQ ID NO: 22	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCGTCAGCCTTA GCGCCTCCGTGGGCGACCGCGTGACCATTACTTG TCGGGCGTCGGGAAACATCCACAACCTACCTCGC CTGGTACCAGCAGAAGCCGGGAAAGGTCCCCAA GCTGCTGATCTACAATACCAAGACTCTGGCCGAC GGAGTGCCCTCCCGCTTTTCCGGTTCGGGAAGCG GGACTGACTACACCCTGACTATCTCCTCGCTGCA ACCCGAAGATGTGGCTACGTACTACTGCCAGCA CTTCTGGTCCTCTCCCTGGACCTTCGGCGGTGGC ACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 23	링크	GGGGSGGGSGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 24	scFv (VH- 링크-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYW MHWVRQAPGQGLEWMGFITPTTGYPEYNQKFKD RVTMTADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARRK VGKGVYYALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRAS GNIHNYLAWYQQKPGKVPKLLIYNTKTLADGVPS RFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYYCQHFWSPP WTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 25	DNA scFv (VH- 링크 - VL)	CAAGTGCAACTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTCAAG AAACCAGGCGCATCCGTGAAAGTCTCCTGCAAAGCC TCCGGCTACACATTCACTAATACTATTGGATGCATTGGG

[1272]

		TGCGCCAGGCCCGGGACAGGGGCTGGAGTGGATGG GGTTCATTACCCCTACCACCGGCTACCCTGAGTACAA CCAGAAGTTCAAGGATAGGGTCACCATGACCGCTGA CAAGTCCACCTCCACCGGTACATGGAAGTGTATCG CTCCGGTCCGAGGATACCGCGGTGTACTACTGCGCCC GGAGAAAAGTCGGAAGGGAGTGTATTACGCCTTGG ACTACTGGGGACAGGGGACTACCGTGACCGTGTCTGA GCGGTGGAGGCGGCTCCGGCGGAGGAGGAAGCGGG GGAGGCGGTTTCAGGGGGCGGAGGAAGCGACATCCAG ATGACCCAGTCCCCGTCAAGCCTTAGCGCCTCCGTGG GCGACCGCGTGACCATTACTTGTCTGGGCGTCTGGGAA ACATCCACAACCTACCTCGCCTGGTACCAGCAGAAGCC GGGAAAGGTCCCCAAGCTGCTGATCTACAATACCAA GACTCTGGCCGACGGAGTGCCTTCCCGCTTTTCCGGT TCGGGAAGCGGACTGACTACACCCTGACTATCTCCT CGCTGCAACCCGAAGATGTGGCTACGTACTACTGCCA GCACTTCTGGTCTCTCCCTGGACCTTCGGCGGTGGC ACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 26	전체 CAR 아미 노산 서열	MALPVTALLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLE WMGFITPTTGYPEYNQKFKDRVTMTADKSTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARRKVGKGVYYALDYWG QGTTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRTITCRASGNIHNYLAWYQQKP GKVPKLLIYNKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTLTIS SLQPEDVATYYCQHFWSPPWTFGGGTKVEIKTTTP APRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL DFACDIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKK LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDV LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM

[1273]

		AEAYSEIGMKGERRRGKGHDLGLYQGLSTATKDTY DALHMQALPPR
SEQ ID NO: 27	전체 CAR 핵산 서열	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGC TGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCAAGT GCAACTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTCAAGAA ACCAGGCGCATCCGTGAAAGTCTCCTGCAAAGC CTCCGGCTACACATTCACTAACTATTGGATGCAT TGGGTGCGCCAGGCCCGGGACAGGGGCTGGAG TGGATGGGGTTTCATTACCCCTACCACCGGCTACC CTGAGTACAACCAGAAGTTCAAGGATAGGGTCA CCATGACCGCTGACAAGTCCACCTCCACCGCGTA CATGGAAGTGTATCGCTCCGGTCCGAGGATACC GCGGTGTACTACTGCGCCCGGAGAAAAGTCGGA AAGGGAGTGTATTACGCCTTGGACTACTGGGGA CAGGGGACTACCGTGACCGTGTGAGCGGTGGA GGCGGCTCCGGCGGAGGAGGAAGCGGGGAGG CGGTTCAAGGGGCGGAGGAAGCGACATCCAGAT GACCCAGTCCCCGTCAAGCCTTAGCGCCTCCGTG GGCGACCGCGTGACCATTACTTGTGCGGCGTCGG GAAACATCCACAACCTACCTCGCCTGGTACCAGC AGAAGCCGGGAAAGGTCCCCAAGCTGCTGATCT ACAATACCAAGACTCTGGCCGACGGAGTGCCTT CCCGCTTTTCCGGTTCGGGAAGCGGGACTGACTA CACCTGACTATCTCCTCGCTGCAACCCGAAGAT GTGGCTACGTACTACTGCCAGCACTTCTGGTCCT CTCCCTGGACCTTCGGCGGTGGCACTAAGGTCGA GATTAAGACCACTACCCAGCACCGAGGCCACC CACCCGGCTCCTACCATCGCCTCCAGCCTCTG TCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTG GTGGGGCCGTGCATAACCCGGGTCTTGACTTCGC

[1274]

		CTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGT ACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACCTCGTGATCA CTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCT GTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTG CAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTTCATGC CGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAA CTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCT CCAGCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTAC AACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTAC GACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCA GAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCC CAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGAT AAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATG AAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGA CGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAA GGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTG CCGCCTCGG
CD20-C2H2		
SEQ ID NO: 28 (카바트)	HCDR1	NYWMH
SEQ ID NO: 29 (카바트)	HCDR2	FITPTTGYPEYNQKFD
SEQ ID NO: 30 (카바트)	HCDR3	RKVGKGVYYALDY
SEQ ID NO: 31 (코터아)	HCDR1	GYTFTNY
SEQ ID NO: 32 (코터아)	HCDR2	TPTTGY
SEQ ID NO: 33	HCDR3	RKVGKGVYYALDY

[1275]

(코티아)		
SEQ ID NO: 34 (IMGT)	HCDR1	GYTFTNYW
SEQ ID NO: 35 (IMGT)	HCDR2	ITPTTGYP
SEQ ID NO: 36 (IMGT)	HCDR3	ARRKVGKGVYYALDY
SEQ ID NO: 902 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR1	GYTFTNYWMH
SEQ ID NO: 903 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR2	FITPTTGYPEYNQKFKD
SEQ ID NO: 904 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR3	RKVGKGVYYALDY
SEQ ID NO: 37	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTNYW MHWVRQAPGQGLEWMGFITPTTGYPEYNQKFKD RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARRKV GKGVYYALDYWGQGTTTVTVSS
SEQ ID NO: 38	DNA VH	CAAGTCCAACCTCGTCCAATCAGGAGCAGAAGTC AAGAAGCCCGGAAGCTCTGTCAAAGTGTCTGCTGC AAGGCCTCCGGTTACACCTTCACCAACTATTGGA TGCACTGGGTCAGACAGGCCCCGGGACAGGGCT TGGAATGGATGGGTTTCATCACTCCAACCAACCGG TTACCCGGAGTACAACCAGAAGTTTAAGGACCG CGTGACCATTACTGCCGACAAGTCCACGAGCAC CGCTTACATGGAACCTAGCAGCCTGCGGTCCGAG

[1276]

		GACACTGCCGTGTATTACTGCGCGCGGAGGAAG GTCGGAAAGGGAGTGTACTACGCACTGGACTAC TGGGGCCAGGGAACCACCGTGACTGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 39 (카바트)	LCDR1	RASGNIHNYLA
SEQ ID NO: 40 (카바트)	LCDR2	NTKTLAD
SEQ ID NO: 41 (카바트)	LCDR3	QHFWSSPWT
SEQ ID NO: 42 (코티아)	LCDR1	SGNIHNY
SEQ ID NO: 43 (코티아)	LCDR2	NTK
SEQ ID NO: 44 (코티아)	LCDR3	FWSSPW
SEQ ID NO: 45 (IMGT)	LCDR1	GNIHNY
SEQ ID NO: 46 (IMGT)	LCDR2	NTK
SEQ ID NO: 47 (IMGT)	LCDR3	QHFWSSPWT
SEQ ID NO: 905 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR1	RASGNIHNYLA
SEQ ID NO: 906 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR2	NTKTLAD
SEQ ID NO: 907	LCDR3	QHFWSSPWT

[1277]

(코티아 및 카바트 조합)		
SEQ ID NO: 48	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGNIHNYLAW YQKPGKVPKLLIYNKTLADGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDVATYYCQHFWSPPWTFGGGTKVE IK
SEQ ID NO: 49	DNA VL	GATATTCAGATGACCCAGTCCCCTTCATCCCTGA GCGCCTCAGTGGGCGATAGAGTGACCATCACTT GTCGCGCCTCGGGCAATATCCACAACCTACCTCGC CTGGTACCAGCAGAAGCCGGGAAAAGTGCCTAA GCTGCTGATCTACAACACTAAGACCCCTGGCGGAT GGAGTGCCCAGCCGGTTCTCCGGCTCCGGCAGC GGCACAGACTACACCCCTACCATCTCCTCGCTGC AACCAGAGGACGTGGCTACCTACTACTGCCAGC ATTTCTGGTCGTCCCCCTGGACTTTCGGAGGGGG GACCAAAGTGGAGATTAAG
SEQ ID NO: 50	링크	GGGGSGGGSGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 51	scFv (VH- 링크-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYW MHWVRQAPGQGLEWMGFITPTTGYPEYNQKFKD RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRKV GKGVYYALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGG GGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASG NIHNYLAWYQKPGKVPKLLIYNKTLADGVPSRF SGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYYCQHFWSPPWT FGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 52	DNA scFv (VH-링크 - VL)	CAAGTCCAACCTCGTCCAATCAGGAGCAGAAGTCAAG AAGCCCGGAAGCTCTGTCAAAGTGTCTGCAAGGCCT CCGGTTACACCTTCACCAACTATTGGATGCACTGGGT CAGACAGGCCCCGGGACAGGGCTTGAATGGATGGG

[1278]

		TTTCATCACTCCAACCACCGGTTACCCGGAGTACAAC CAGAAGTTTAAGGACCGCGTGACCATTACTGCCGAC AAGTCCACGAGCACCGCTTACATGGAACTTAGCAGC CTGCGGTCCGAGGACACTGCCGTGTATTACTGCGCGC GGAGGAAGGTCGGAAAGGGAGTGACTACGCACTGG ACTACTGGGGCCAGGGAACCACCGTGACTGTGTCCTC CGGTGGCGGAGGGTCGGGAGGGGGGGGCTCGGGAG GAGGAGGGTCCGGGGGCGGTGGCTCAGATATTCAGA TGACCCAGTCCCCTTCATCCCTGAGCGCCTCAGTGGG CGATAGAGTGACCATCACTTGTGCGCCTCGGGCAAT ATCCACAACCTACCTCGCCTGGTACCAGCAGAAGCCG GGAAAAGTGCCTAAGCTGCTGATCTACAACACTAAG ACCCTGGCGGATGGAGTGCCCAGCCGGTTCTCCGGCT CCGGCAGCGGCACAGACTACACCCTCACCATCTCCTC GCTGCAACCAGAGGACGTGGCTACCTACTACTGCCA GCATTTCTGGTCGTCCCCCTGGACTTTCGGAGGGGGG ACCAAAGTGGAGATTAAG
SEQ ID NO: 53	전체 CAR 아미 노산 서열	MALPVTALLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKK PGSSVKVSKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLE WMGFITPTTGYPEYNQKFKDRVITITADKSTSTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARRKVGKGVYYALDYWGQ GTTTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRVITITCRASGNIHNYLAWYQQKPG KVPKLLIYNKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTLTISS LQPEDVATYYCQHFWSPPWTFGGGTKVEIKTTTPA PRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD FACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLL YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRV KFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLGRREEYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDLGLYQGLSTATKDTYDA

[1279]

		LHMQUALPPR
SEQ ID NO: 54	전체 CAR 핵산 서열	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGC TGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCAAGT CCAACTCGTCCAATCAGGAGCAGAAGTCAAGAA GCCCCGAAGCTCTGTCAAAGTGTCTGCAAGGC CTCCGGTTACACCTTCACCAACTATTGGATGCAC TGGGTCAGACAGCCCCGGGACAGGGCTTGGAA TGGATGGGTTTCATCACTCCAACCACCGGTTACC CGGAGTACAACCAGAAGTTTAAGGACCGCGTGA CCATTACTGCCGACAAGTCCACGAGCACCGCTTA CATGGAACCTAGCAGCCTGCGGTCCGAGGACAC TGCCGTGTATTACTGCGCGCGGAGGAAGGTCGG AAAGGGAGTGTACTACGCACTGGACTACTGGGG CCAGGGAACCACCGTGACTGTGTCTCCGGTGGC GGAGGGTCGGGAGGGGGGGGCTCGGGAGGAGG AGGGTCCGGGGGCGGTGGCTCAGATATTCAGAT GACCCAGTCCCCCTTCATCCCTGAGCGCCTCAGTG GGCGATAGAGTGACCATCACTTGTGCGCCTCGG GCAATATCCACAACCTACCTCGCCTGGTACCAGCA GAAGCCGGGAAAAGTGCCTAAGCTGCTGATCTA CAACACTAAGACCCCTGGCGGATGGAGTGCCCAG CCGGTTCTCCGGCTCCGGCAGCGGCACAGACTAC ACCCTCACCATCTCCTCGCTGCAACCAGAGGACG TGGCTACCTACTACTGCCAGCATTTCTGGTCGTC CCCCTGGACTTTCGGAGGGGGGACCAAAGTGGA GATTAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACC CACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTG TCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTG GTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGC

[1280]

		CTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGT ACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCA CTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCT GTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTG CAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTTCATGC CGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAA CTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCT CCAGCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTAC AACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTAC GACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCA GAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCC CAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGAT AAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATG AAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGA CGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAA GGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTG CCGCCTCGG
CD20-C2H3		
SEQ ID NO: 55 (카바트)	HCDR1	NYWMH
SEQ ID NO: 56 (카바트)	HCDR2	FITPTTGYPEYNQKFKD
SEQ ID NO: 57 (카바트)	HCDR3	RKVGKGVYYALDY
SEQ ID NO: 58 (코티아)	HCDR1	GYTFTNY
SEQ ID NO: 59 (코티아)	HCDR2	TPTTGY
SEQ ID NO: 60	HCDR3	RKVGKGVYYALDY

[1281]

(코티아)		
SEQ ID NO: 61 (IMGT)	HCDR1	GYTFTNYW
SEQ ID NO: 62 (IMGT)	HCDR2	ITPTTGY P
SEQ ID NO: 63 (IMGT)	HCDR3	ARRKVGKGVYYALDY
SEQ ID NO: 908 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR1	GYTFTNYWMH
SEQ ID NO: 909 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR2	FITPTTGYPEYNQKFKD
SEQ ID NO: 910 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR3	RKVGKGVYYALDY
SEQ ID NO: 64	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYW MHWVRQAPGQGLEWMGFITPTTGYPEYNQKFKD RVTMTADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARRK VGKGVYYALDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 65	DNA VH	CAAGTCCAAC TCGTCCAGTCCGGTGCAGAAAGTC AAGAAACCCGGAGCTTCCGTGAAAGTGTCTGTC AAAGCCTCCGGTTACACCTTTACGAACTACTGGA TGCATTGGGTGCGCCAGGCCCGGACAGGGGC TGGAATGGATGGGCTTCATTACCCCCACCAACCGG ATACCCCGAGTACAATCAGAAAGTTCAAGGACCG GGTCACCATGACCGCCGACAAGTCAACCTCTACT GCTTACATGGAGCTGTCCAGCCTGCGGTCGGAA

[1282]

		GATACCGCCGTGTATTACTGCGCGAGAAGGAAA GTCGGAAAGGGAGTGTACTATGCCCTGGACTAC TGGGGACAGGGGACCACTGTGACTGTGTCAAGC
SEQ ID NO: 66 (카바트)	LCDR1	RASGNIHNYLA
SEQ ID NO: 67 (카바트)	LCDR2	NTKTLAD
SEQ ID NO: 68 (카바트)	LCDR3	QHFWSSPWT
SEQ ID NO: 69 (코티아)	LCDR1	SGNIHNY
SEQ ID NO: 70 (코티아)	LCDR2	NTK
SEQ ID NO: 71 (코티아)	LCDR3	FWSSPW
SEQ ID NO: 72 (IMGT)	LCDR1	GNIHNY
SEQ ID NO: 73 (IMGT)	LCDR2	NTK
SEQ ID NO: 74 (IMGT)	LCDR3	QHFWSSPWT
SEQ ID NO: 911 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR1	RASGNIHNYLA
SEQ ID NO: 912 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR2	NTKTLAD
SEQ ID NO: 913	LCDR3	QHFWSSPWT

[1283]

(코티아 및 카바트 조합)		
SEQ ID NO: 75	VL	AIRMTQSPFSLASVGDRTITCRASGNIHNYLAW YQQKPAKAPKLFYNTKTLADGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCQHFWSPPWTFGGGKVEIK
SEQ ID NO: 76	DNA VL	GCGATCCGCATGACCCAGAGCCCGTTCTCCCTGT CCGCGTCCGTGGGGGACCGCGTGACTATCACGT GTCGGGCCTCCGGGAACATCCACAACCTACCTCGC ATGGTACCAGCAGAAGCCGGCCAAGGCCCTAA GTTGTTTCATCTACAACACCAAGACTCTTGCCGAC GGAGTGCCGTCCCGGTTTAGCGGAAGCGGTTCC GGCACC GACTACACCCTGACTATCTCGAGCCTGC AACCAGAAGATTTGCGCACTTACTACTGCCAGCA CTTCTGGTCGTCCCTTGACATTGGCGGCGCGC ACCAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 77	링크	GGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 78	scFv (VH- 링크 -VL)	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTNYW MHWVRQAPGQGLEWMGFITPTTGYPEYNQKFKD RVTMTADKSTSTAYMELSSLRSEDAVYYCARRK VGKGVYYALDYWGQGTTVTVSSGGGSGGGGSG GGGSGGGGSAIRMTQSPFSLASVGDRTITCRASG NIHNYLAWYQQKPAKAPKLFYNTKTLADGVPSRF SGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQHFWSPPWTF GGGKVEIK
SEQ ID NO: 79	DNA scFv (VH-링크 - VL)	CAAGTCCAACCTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTCAAG AAACCCGGAGCTTCCGTGAAAGTGCTGCAAGCCT CCGGTTACACCTTTACGAAC TACTGGATGCATTGGGT GCGCCAGGCCCGGGACAGGGGCTGGAATGGATGGG

[1284]

		CTTCATTACCCCCACCACCGGATACCCCGAGTACAAT CAGAAGTTCAAGACCGGGTCACCATGACCGCCGAC AAGTCAACCTCTACTGCTTACATGGAGCTGTCCAGCC TGCGGTCGGAAGATACCGCCGTGTATTACTGCGCGAG AAGGAAAGTCGGAAGGGAGTGTACTATGCCCTGGA CTACTGGGGACAGGGGACCACTGTGACTGTGTCAAG CGGAGGCGGAGGCTCGGGGGGCGGAGGTTTCGGGCGG AGGAGGATCAGGGGGCGGCGGTTCCGCGATCCGCAT GACCCAGAGCCCGTTCTCCCTGTCCGCGTCCGTGGGG GACCGCGTGACTATCACGTGTCGGGCCTCCGGGAAC ATCCACAACCTACCTCGCATGGTACCAGCAGAAGCCG GCCAAGGCCCTAAGTTGTTTCATCTACAACACCAAGA CTCTTGCCGACGGAGTGCCGTCCCGGTTTAGCGGAAG CGGTTCCGGCACCGACTACACCCTGACTATCTCGAGC CTGCAACCAGAAGATTTGCCCACTTACTACTGCCAGC ACTTCTGGTCGTCCCCTTGACATTTCGGCGGCGGCAC CAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 80	전체 CAR 아미 노산 서열	MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKK PGASVKVSKKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLE WMGFITPTTGYPEYNQKFKDRVTMTADKSTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARRKVGKGVYYALDYWG QGTTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAIRMT QSPFSLASVGDRTTITCRASGNIHNYLAWYQKP AKAPKLFYNTKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTLTIS SLQPEDFATYYCQHFWSPPWTFGGGTKEIKTTP APRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL DFACDIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKK LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDV LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM AEAYSEIGMKGERRRGKGHGGLYQGLSTATKDTY

[1285]

		DALHMQALPPR
SEQ ID NO: 81	전체 CAR 핵산 서열	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGC TGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGT CCAACTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTCAAGAA ACCCGGAGCTTCCGTGAAAGTGTCTGCAAAGC CTCCGGTTACACCTTTACGAACTACTGGATGCAT TGGGTGCGCCAGGCCCCGGGACAGGGGCTGGAA TGGATGGGCTTCATTACCCCCACCACCGGATACC CCGAGTACAATCAGAAGTTCAAGGACCGGGTCA CCATGACCGCCGACAAGTCAACCTCTACTGCTTA CATGGAGCTGTCCAGCCTGCGGTTCGGAAGATAC CGCCGTGTATTACTGCGCGAGAAGGAAAGTCGG AAAGGGAGTGTACTATGCCCTGGACTACTGGGG ACAGGGGACCACTGTGACTGTGTCAAGCGGAGG CGGAGGCTCGGGGGGCGGAGGTTCTGGGCGGAGG AGGATCAGGGGGCGGCGGTTCCGCGATCCGCAT GACCCAGAGCCCGTTCTCCCTGTCCGCGTCCGTG GGGGACCGCGTGACTATCACGTGTCGGGCCTCC GGGAACATCCACAACCTACCTCGCATGGTACCAG CAGAAGCCGGCCAAGGCCCCTAAGTTGTTTCATCT ACAACACCAAGACTCTTGCCGACGGAGTGCCGT CCCGGTTTAGCGGAAGCGGTTCCGGCACCGACT ACACCCTGACTATCTCGAGCCTGCAACCAGAAG ATTCGCCACTTACTACTGCCAGCACTTCTGGTC GTCCCTTGACATTTCGGCGGCGGCACCAAGGTC GAGATTAAGACCACTACCCAGCACCGAGGCCA CCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTC TGTCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGC TGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTC GCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCCTCTGGCTG

[1286]

		GTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGAT CACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTG CTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTG TGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTTAT GCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCG AACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATG CTCCAGCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCT ACAACGAACCTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGT ACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACC CAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATC CCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGG ATAAGATGGCAGAACGCTATAGCGAGATTGGTA TGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCAC GACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACC AAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCC TGCCGCCTCGG
CD20-C2H4		
SEQ ID NO: 82 (카바트)	HCDR1	NYWMH
SEQ ID NO: 83 (카바트)	HCDR2	FITPTTGYPEYNQKFKD
SEQ ID NO: 84 (카바트)	HCDR3	RKVGKGVYYALDY
SEQ ID NO: 85 (코티아)	HCDR1	GYTFTNY
SEQ ID NO: 86 (코티아)	HCDR2	TPTTGY
SEQ ID NO: 87 (코티아)	HCDR3	RKVGKGVYYALDY
SEQ ID NO: 88	HCDR1	GYTFTNYW

[1287]

(IMGT)		
SEQ ID NO: 89 (IMGT)	HCDR2	ITPTTGYP
SEQ ID NO: 90 (IMGT)	HCDR3	ARRKVGKGVYYALDY
SEQ ID NO: 914 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR1	GYTFTNYWMH
SEQ ID NO: 915 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR2	FITPTTGYPEYNQKFKD
SEQ ID NO: 916 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR3	RKVGKGVYYALDY
SEQ ID NO: 91	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTNYW MHWVRQAPGQGLEWMGFITPTTGYPEYNQKFKD RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARRKV GKGVYYALDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 92	DNA VH	CAAGTCCAACCTCGTCCAAAGCGGTGCAGAAGTC AAGAAGCCCGGTTCCCTCCGTGAAAGTGTCTGCA AAGCCTCGGGCTACACCTTCACTAATTACTGGAT GCATTGGGTCCGCCAGGCGCCCGACAGGGATT GGAATGGATGGGGTTCATCACGCCGACCACCGG ATACCCGGAGTACAACCAGAAGTTCAAGGACAG AGTGACCATTACCGCCGATAAGTCCACCTCCACC GCTTACATGGAGCTCTCCTCACTGCGGTCCGAAG ATACAGCCGTGTACTATTGTGCTCGCCGAAAGT CGGAAAGGGAGTGTACTACGCCCTGGACTATTG

[1288]

		GGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCG
SEQ ID NO: 93 (카바트)	LCDR1	RASGNIHNYLA
SEQ ID NO: 94 (카바트)	LCDR2	NTKTLAD
SEQ ID NO: 95 (카바트)	LCDR3	QHFWSSPWT
SEQ ID NO: 96 (코티아)	LCDR1	SGNIHNY
SEQ ID NO: 97 (코티아)	LCDR2	NTK
SEQ ID NO: 98 (코티아)	LCDR3	FWSSPW
SEQ ID NO: 99 (IMGT)	LCDR1	GNIHNY
SEQ ID NO: 100 (IMGT)	LCDR2	NTK
SEQ ID NO: 101 (IMGT)	LCDR3	QHFWSSPWT
SEQ ID NO: 917 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR1	RASGNIHNYLA
SEQ ID NO: 918 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR2	NTKTLAD
SEQ ID NO: 919 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR3	QHFWSSPWT

[1289]

SEQ ID NO: 102	VL	AIRMTQSPFSLASVGDRTITCRASGNIHNYLAW YQQKPAKAPKLFYNTKTLADGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCQHFWSWPWFGGGKVEI K
SEQ ID NO: 103	DNA VL	GCCATTAGGATGACTCAGTCCCCTTTCTCCCTCT CCGCGAGCGTGGGCGACCGCGTGACGATCACTT GCCGGGCCTCGGGGAACATTCACAACTACCTGG CCTGGTACCAGCAGAAGCCGGCCAAGGCCCTA AGCTGTTTCATCTACAACACCAAGACCCTTGCGGA CGGAGTGCCATCGAGATTTTCCGGCTCGGGCTCT GGGACCGATTACACTCTGACTATCTCAAGCCTGC AACCTGAGGACTTCGCCACTTACTACTGCCAGCA CTTCTGGAGCAGCCCCTGGACTTTCGGTGGCGGG ACCAAGGTCGAAATCAAG
SEQ ID NO: 104	링크	GGGGSGGGSGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 105	scFv (VH- 링크-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTNYW MHWVRQAPGQGLEWMGFITPTGYPEYNQKFKD RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARRKV GKGVYYALDYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGG GGSGGGSAIRMTQSPFSLASVGDRTITCRASGN IHNYLAWYQQKPAKAPKLFYNTKTLADGVPSRFS GSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQHFWSWPWF GGGKVEIK
SEQ ID NO: 106	DNA scFv (VH-링크-VL)	CAAGTCCAACCTCGTCCAAAGCGGTGCAGAAGTCAAG AAGCCCGGTTCTCCGTGAAAGTGTCTGCAAAGCCT CGGGCTACACCTTCACTAATTACTGGATGCATTGGGT CCGCCAGGCGCCCGGACAGGGATTGGAATGGATGGG GTTTCATCACGCCGACCACCGGATACCCGGAGTACAA CCAGAAGTTCAAGGACAGAGTGACCATTACCGCCGA

[1290]

		TAAGTCCACCTCCACCGCTTACATGGAGCTCTCCTCA CTGCGGTCCGAAGATACAGCCGTGTACTATTGTGCTC GCCGGAAGTCGGAAGGGAGTGACTACGCCCTGG ACTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTC GGGAGGAGGGGGTTCGGGCGGAGGCGGCTCCGGTGG AGGCGGAAGCGGAGGGGGCGGATCAGCCATTAGGAT GACTCAGTCCCCTTTCTCCCTCTCCGCGAGCGTGGGC GACCGCGTGACGATCACTTGCCGGGCCTCGGGGAAC ATTCACAACCTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCG GCCAAGGCCCTAAGCTGTTTCATCTACAACACCAAGA CCCTTGCGGACGGAGTGCCATCGAGATTTTCCGGCTC GGGCTCTGGGACCGATTAACTCTGACTATCTCAAGC CTGCAACCTGAGGACTTCGCCACTTACTACTGCCAGC ACTTCTGGAGCAGCCCCTGGACTTTTCGGTGGCGGGAC CAAGGTCGAAATCAAG
SEQ ID NO: 107	전체 CAR 아미 노산 서열	MALPVTALLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKK PGSSVKVSKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLE WMGFITPTTGYPEYNQFKDRVITADKSTSTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARRKVGKGVYYALDYWGQ GTTTVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSAIRMTQ SPFSLASVGDRTITCRASGNIHNYLAWYQQKPA KAPKLFYNTKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDFATYYCQHFWSPPWTFGGGTKVEIKTTTPAP RPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF ACDIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLL YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRV KFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAE AYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDA LHMQUALPPR
SEQ ID NO:	전체 CAR 핵산	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGC

[1291]

108	서열	TGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGT CCAACTCGTCCAAAGCGGTGCAGAAGTCAAGAA GCCCCGGTTCCTCCGTGAAAGTGTCTTGCAAAGCC TCGGGCTACACCTTCACTAATTACTGGATGCATT GGGTCCGCCAGGCGCCCGGACAGGGATTGGAAT GGATGGGGTTCATCACGCCGACCACCGGATACC CGGAGTACAACCAGAAGTTCAAGGACAGAGTGA CCATTACCGCCGATAAGTCCACCTCCACCGCTTA CATGGAGCTCTCCTCACTGCGGTCCGAAGATACA GCCGTGTACTATTGTGCTCGCCGGAAGTCGGAA AGGGAGTGTACTACGCCCTGGACTATTGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCGGGAGGAG GGGGTTCGGGCGGAGGCGGCTCCGGTGGAGGCG GAAGCGGAGGGGGCGGATCAGCCATTAGGATGA CTCAGTCCCCTTTCTCCCTCTCCGCGAGCGTGGG CGACCGCGTGACGATCACTTGCCGGGGCCTCGGG GAACATTCACAACTACCTGGCCTGGTACCAGCA GAAGCCGGCCAAGGCCCTAAGCTGTTTCATCTAC AACACCAAGACCCTTGCGGACGGAGTGCCATCG AGATTTTCCGGCTCGGGCTCTGGGACCGATTACA CTCTGACTATCTCAAGCCTGCAACCTGAGGACTT CGCCACTTACTACTGCCAGCACTTCTGGAGCAGC CCCTGGACTTTCGGTGGCGGGACCAAGGTCGAA ATCAAGACCACTACCCAGCACCGAGGCCACCC ACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGT CCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTG GTGGGGCCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGC CTGCGATATCTACATTTGGGCCCCCTCTGGCTGGT ACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCA CTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCT

[1292]

		GTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTG CAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTTCATGC CGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAA CTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCT CCAGCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTAC AACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTAC GACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCA GAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCC CAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGAT AAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATG AAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGA CGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAA GGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTG CCGCCTCGG
CD20-C3H1		
SEQ ID NO: 109 (카바트)	HCDR1	NYNLH
SEQ ID NO: 110 (카바트)	HCDR2	AIYPGNYDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 111 (카바트)	HCDR3	VDFGHSRYWYFDV
SEQ ID NO: 112 (코티아)	HCDR1	GYTFTNY
SEQ ID NO: 113 (코티아)	HCDR2	YPGNYD
SEQ ID NO: 114 (코티아)	HCDR3	VDFGHSRYWYFDV
SEQ ID NO: 115 (IMGT)	HCDR1	GYTFTNYN

[1293]

SEQ ID NO: 116 (IMGT)	HCDR2	IYPGNYDT
SEQ ID NO: 117 (IMGT)	HCDR3	ARVDFGHSRYWYFDV
SEQ ID NO: 920 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR1	GYTFTNYNLH
SEQ ID NO: 921 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR2	AIYPGNYDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 922 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR3	VDFGHSRYWYFDV
SEQ ID NO: 118	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYNL HWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNYDTSYNQKFKGR VTMTADKSTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCARVDF GHSRYWYFDVWGQGTTTVTVSS
SEQ ID NO: 119	DNA VH	CAAGTCCAACCTCGTCCAATCCGGTGCAGAAAGTC AAGAAACCCGGTGCATCCGTGAAAGTGTCATGC AAAGCCTCCGGGTACACCTTCACTAACTACAACC TCCACTGGGTCCGCCAGGCCCCGGGACAGGGAC TGGAGTGGATGGGGGCCATCTACCCGGGAAACT ACGACACTTCATACAACCAGAAGTTCAAGGGCA GAGTGACCATGACTGCCGACAAGAGCACATCGA CCGCCTACATGGAATCAGCTCCCTGCGCTCCGA GGATACTGCCGTCTACTACTGTGCCCGGGTGGAC TTCGGCCACTCCCGGTATTGGTATTTTCGATGTCT GGGGACAGGGAACCACCGTGACTGTGTCCAGC

[1294]

SEQ ID NO: 120 (카바트)	LCDR1	RATSSVSSMN
SEQ ID NO: 121 (카바트)	LCDR2	ATSNLAS
SEQ ID NO: 122 (카바트)	LCDR3	QQWTFNPPT
SEQ ID NO: 123 (코티아)	LCDR1	TSSVSS
SEQ ID NO: 124 (코티아)	LCDR2	ATS
SEQ ID NO: 125 (코티아)	LCDR3	WTFNPP
SEQ ID NO: 126 (IMGT)	LCDR1	SSVSS
SEQ ID NO: 127 (IMGT)	LCDR2	ATS
SEQ ID NO: 128 (IMGT)	LCDR3	QQWTFNPPT
SEQ ID NO: 923 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR1	RATSSVSSMN
SEQ ID NO: 924 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR2	ATSNLAS
SEQ ID NO: 925 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR3	QQWTFNPPT
SEQ ID NO:	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRATSSVSSMNWYQ

[1295]

129		QKPGQAPRPLIHATSNLASGIPARFSGSGSGTDYTL TISSLEPEDAAVYYCQQWTFNPPTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO: 130	DNA VL	GAAATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCGACTCTGA GCCTGAGCCCTGGGGAACGCGCCACTTTGTCATG CCGGGCCACCTCCTCCGTGTCTCCATGAACTGG TACCAGCAGAAGCCCGGACAGGCTCCGCGGCCG CTGATCCATGCCACCTCCAACCTGGCCAGCGGCA TTCCCGCGAGGTTTTCCGGCTCGGGCTCTGGTAC CGACTACACCCTGACCATCTCGAGCCTTGAGCCA GAAGATGCTGCGGTGTACTACTGCCAACAGTGG ACCTTCAATCCGCCTACGTTCCGACAGGGGACCA AGCTGGAGATTAAG
SEQ ID NO: 131	링크	GGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 132	scFv (VH- 링크-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYNL HWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNYDTSYNQKFGR VTMTADKSTSTAYMELSSLRSEDAVYYCARVDF GHSRYWYFDVWGQGTTVTVSSGGGSGGGGSGG GGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRATSS VSSMNWYQQKPGQAPRPLIHATSNLASGIPARFSG SGSGTDYTLTISSLEPEDAAVYYCQQWTFNPPTFG QGTKLEIK
SEQ ID NO: 133	DNA scFv (VH-링크 - VL)	CAAGTCCAACCTCGTCCAATCCGGTGCAGAAGTCAAG AAACCCGGTGCATCCGTGAAAGTGTCATGCAAAGCC TCCGGGTACACCTTCACTAACTACAACCTCCACTGGG TCCGCCAGGCCCCGGGACAGGGACTGGAGTGGATGG GGGCCATCTACCCGGGAAACTACGACACTTCATACA ACCAGAAGTTCAAGGGCAGAGTGACCATGACTGCCG ACAAGAGCACATCGACCGCCTACATGGAACCTAGCT CCCTGCGCTCCGAGGATACTGCCGTCTACTACTGTGC CCGGGTGGACTTCGGCCACTCCCGGTATTGGTATTTC

[1296]

		GATGTCTGGGGACAGGGAACCAACCGTGA CTGTGTCC AGCGGGGGCGGAGGATCGGGTGGCGGAGGTTCCGGGG GGAGGAGGATCAGGCGGCGCGGATCGGAAATCGTG CTGACCCAGTCCCCTGCGACTCTGAGCCTGAGCCCTG GGGAACGCGCCACTTTGT CATGCCGGGCCACCTCCTC CGTGTCTCCATGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGG ACAGGCTCCGCGGCCGCTGATCCATGCCACCTCCAAC CTGGCCAGCGGCATTCCCGCGAGGTTTTCCGGCTCGG GCTCTGGTACCGACTACACCCTGACCATCTCGAGCCT TGAGCCAGAAGATGCTGCGGTGTACTACTGCCAACA GTGGACCTTCAATCCGCCTACGTTCCGACAGGGGACC AAGCTGGAGATTAAG
SEQ ID NO: 134	전체 CAR 아미 노산 서열	MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCKASGYTFTNYNLHWVRQAPGQGLE WMGAIYPGNYDTSYNQKFKGRVTMTADKSTSTA YMELSSLRSEDTAVYYCARVDFGHSRYWYFDVW GQGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGGSEIVLT QSPATLSLSPGERATLSCRATSSVSSMNWYQQKPG QAPRPLIHATSNLASGIPARFSGSGSDYTLTISSL EPEDAAVYYCQQWTFNPPTFGQGTKLEIKTTTPAP RPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF ACDIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLL YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRV KFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDA LHMQUALPPR
SEQ ID NO: 135	전체 CAR 핵산 서열	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGC TGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCAAGT CCAAC TCGTCCAATCCGGTGCAGAAGTCAAGAA ACCCGGTGCATCCGTGAAAGTGTCATGCAAAGC

[1297]

	CTCCGGGTACACCTTCACTAACTACAACCTCCAC TGGGTCCGCCAGGCCCCGGGACAGGGACTGGAG TGGATGGGGGCCATCTACCCGGGAAACTACGAC ACTTCATACAACCAGAAGTTCAAGGGCAGAGTG ACCATGACTGCCGACAAGAGCACATCGACCGCC TACATGGAACCTCAGCTCCCTGCGCTCCGAGGATA CTGCCGTCTACTACTGTGCCCCGGGTGGACTTCGG CCACTCCCGGTATTGGTATTTTCGATGTCTGGGGA CAGGGAACCACCGTGACTGTGTCCAGCGGGGGC GGAGGATCGGGTGGCGGAGGTTCTGGGGGGAGGA GGATCAGGCGGCGGCGGATCGGAAATCGTGCTG ACCCAGTCCCCTGCGACTCTGAGCCTGAGCCCTG GGGAACGCGCCACTTTGTTCATGCCGGGCCACCTC CTCCGTGTCCTCCATGAACTGGTACCAGCAGAAG CCCGGACAGGCTCCGCGGCCGCTGATCCATGCC ACCTCCAACCTGGCCAGCGGCATTCCCGCGAGGT TTTCCGGCTCGGGCTCTGGTACCGACTACACCCT GACCATCTCGAGCCTTGAGCCAGAAGATGCTGC GGTGTACTACTGCCAACAGTGGACCTTCAATCCG CCTACGTTCGGACAGGGGACCAAGCTGGAGATT AAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACC CCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCC TGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTG GGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTG CGATATCTACATTTGGGCCCCCTCTGGCTGGTACT TGCGGGGTCTCTGCTGCTTTCACCTCGTGATCACTC TTTACTGTAAGCGCGGTTCGGAAGAAGCTGCTGTA CATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAG ACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTTCATGCCGG TTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTG

[1298]

		CGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCA GCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAAC GAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGAC GTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAA ATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAA GAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAG ATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAA GGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGG ACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGA CACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCG CCTCGG
CD20-C3H3		
SEQ ID NO: 163 (카바트)	HCDR1	NYNLH
SEQ ID NO: 164 (카바트)	HCDR2	AIYPGNYDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 165 (카바트)	HCDR3	VDFGHSRYWYFDV
SEQ ID NO: 166 (코티아)	HCDR1	GYTFTNY
SEQ ID NO: 167 (코티아)	HCDR2	YPGNYD
SEQ ID NO: 168 (코티아)	HCDR3	VDFGHSRYWYFDV
SEQ ID NO: 169 (IMGT)	HCDR1	GYTFTNYN
SEQ ID NO: 170 (IMGT)	HCDR2	IYPGNYDT
SEQ ID NO: 171 (IMGT)	HCDR3	ARVDFGHSRYWYFDV

[1299]

SEQ ID NO: 172	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYW MHWVRQAPGQGLEWMGFITPTTGYPEYNQKFKD RVTMTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRK VGKGVYYALDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 173	DNA VH	CAAGTCCAACCTCGTCCAGTCGGGAGCAGAAGTC AAGAAGCCCGGATCATCCGTGAAAGTGTCTGC AAAGCCTCAGGCTACACCTTTACCAACTACAAC TGCACTGGGTCAGACAGGCCCCGGGACAGGGCC TGGAGTGGATGGGCGCCATCTACCCCGGAAACT ATGACACCTCGTACAACCAGAAGTTCAAGGGTC GCGTGACTATCACGGCTGACAAGTCCACTAGCA CCGCGTACATGGAACTTTCCTCACTGCGGTCCGA GGATACTGCGGTGTACTACTGCGCCCGGGTGGA CTTCGGACACTCGAGATATTGGTACTTCGATGTC TGGGGACAGGGGACCACCGTGACTGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 174 (카바트)	LCDR1	RATSSVSSMN
SEQ ID NO: 175 (카바트)	LCDR2	ATSNLAS
SEQ ID NO: 176 (카바트)	LCDR3	QQWTFNPPT
SEQ ID NO: 177 (코티아)	LCDR1	TSSVSS
SEQ ID NO: 178 (코티아)	LCDR2	ATS
SEQ ID NO: 179 (코티아)	LCDR3	WTFNPP
SEQ ID NO: 180 (IMGT)	LCDR1	SSVSS
SEQ ID NO:	LCDR2	ATS

[1300]

181 (IMGT)		
SEQ ID NO: 182 (IMGT)	LCDR3	QQWTFNPPT
SEQ ID NO: 932 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR1	RATSSVSSMN
SEQ ID NO: 933 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR2	ATSNLAS
SEQ ID NO: 934 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR3	QQWTFNPPT
SEQ ID NO: 183	VL	AIRMTQSPFSLASVGDRTITCRASGNIHNYLAW YQQKPAKAPKLFYNTKTLADGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCQHFWSPPWTFGGGTKVEI K
SEQ ID NO: 184	DNA VL	GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCCGCAACCCTGT CCCTGAGCCCTGGAGAGCGCGCCACCCTGTCCTG CCGGGCCACATCCTCCGTGTCGTCCATGAACTGG TACCAGCAGAAGCCCGGCCAAGCCCCGAGGCCT CTGATTCATGCTACCTCAAATCTGGCCAGCGGAA TCCCGGCGCGCTTCTCCGGCTCGGGCAGCGGTAC TGACTACACTCTCACCATCTCGTCCCTCGAACCG GAGGACGCCGCCGTCTACTACTGTCAGCAGTGG ACCTTCAACCCACCTACTTTCGGACAAGGGACCA AGCTGGAGATCAAG
SEQ ID NO: 185	링커	GGGSGGGGSGGGGSGGGGS

[1301]

SEQ ID NO: 186	scFv (VH- 링커 -VL)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYW MHWVRQAPGQGLEWMGFITPTTGYPEYNQKFKD RVTMTADKSTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARRK VGKGVYYALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSAIRMTQSPFSLASVGDRTITCRASG NIHNYLAWYQQKPAKAPKLFYNTKTLADGVPSRF SGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQHFWSPPWTF GGGTKVEIK
SEQ ID NO: 187	DNA scFv (VH-링커 - VL)	CAAGTCCAACCTCGTCCAGTCGGGAGCAGAAGTCAAG AAGCCCGGATCATCCGTGAAAGTGTCTGCAAAGCCT CAGGCTACACCTTTACCAACTACAACCTGCACTGGGT CAGACAGGCCCGGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGG CGCCATCTACCCCGGAACTATGACACCTCGTACAAC CAGAAGTTCAAGGGTCGCGTGAATATCACGGCTGAC AAGTCCACTAGCACCGCGTACATGGAACCTTCCTCAC TGCGGTCCGAGGATACTGCGGTGTACTACTGCGCCCG GGTGGACTTCGACACTCGAGATATTGGTACTTCGAT GTCTGGGGACAGGGGACCACCGTGAATGTCTCTCCG GGGGCGGTGGCAGCGGGGAGGCGGAAGCGGCGGA GGGGGTTCGGGGGTGGAGGAAGCGAAATTGTGCTG ACCCAGTCTCCCGCAACCCTGTCCCTGAGCCCTGGAG AGCGCGCCACCCTGTCTGCGGGGCCACATCCTCCGT GTCGTCCATGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCA AGCCCCGAGGCCTCTGATTCATGCTACCTCAAATCTG GCCAGCGGAATCCCGGCGCGCTTCTCCGGCTCGGGCA GCGGTACTGACTACACTCTCACCATCTCGTCCCTCGA ACCGGAGGACGCCCGCTCTACTACTGTGACAGTG GACCTTCAACCCACCTACTTTCGGACAAGGGACCAAG CTGGAGATCAAG
SEQ ID NO: 188	전체 CAR 아미 노산 서열	MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKK PGSSVKVSCKASGYTFTNYNLHWVRQAPGQGLEW MGAIPGNYDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTAYM

[1302]

		ELSSLRSEDTAVYYCARVDFGHSRYWYFDVWGQG TTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSP ATLSLSPGERATLSCRATSSVSSMNWYQQKPGQAP RPLIHATSNLASGIPARFSGSGGTDTLTISSEPED AAVYYCQQWTFNPPTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTP APTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIY IWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQP FMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYQQGNQLYNELNLGRREEYDVLDRRG RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR
SEQ ID NO: 189	전체 CAR 핵산 서열	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGC TGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCAAGT CCAACTCGTCCAGTCGGGAGCAGAAGTCAAGAA GCCCCGATCATCCGTGAAAGTGTCTGCAAAGC CTCAGGCTACACCTTTACCAACTACAACCTGCAC TGGGTCAGACAGGCCCCGGGACAGGGCCTGGAG TGGATGGGCGCCATCTACCCCGAAACTATGAC ACCTCGTACAACCAGAAGTTCAAGGGTCGCGTG ACTATCACGGCTGACAAGTCCACTAGCACCGCGT ACATGGAACCTTCCTCACTGCGGTCCGAGGATAC TGCGGTGTACTACTGCGCCGGGTGGACTTCGGA CACTCGAGATATTGGTACTTCGATGTCTGGGGAC AGGGGACCACCGTGACTGTGTCTCCGGGGGCG GTGGCAGCGGGGAGGCGGAAGCGGCGGAGGG GGTTCCGGGGGTGGAGGAAGCGAAATTGTGCTG ACCCAGTCTCCCGCAACCCTGTCCCTGAGCCCTG GAGAGCGCGCCACCCTGTCTGCCGGGCCACAT CCTCCGTGTCGTCCATGAACTGGTACCAGCAGAA

[1303]

		GCCCGGCCAAGCCCCGAGGCCTCTGATTCATGCT ACCTCAAATCTGGCCAGCGGAATCCCGGCGCGC TTCTCCGGCTCGGGCAGCGGTACTGACTACACTC TCACCATCTCGTCCCTCGAACCGGAGGACGCCGC CGTCTACTACTGTCAGCAGTGGACCTTCAACCCA CCTACTTTCGGACAAGGGACCAAGCTGGAGATC AAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACC CCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCC TGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTG GGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTG CGATATCTACATTTGGGCCCTCTGGCTGGTACT TGCGGGGTCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTC TTTACTGTAAGCGCGGTCTGGAAGAAGCTGCTGTA CATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAG ACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTTCATGCCGG TTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTG CGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCA GCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAAC GAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGAC GTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAA ATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAA GAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAG ATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAA GGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGG ACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGA CACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCG CCTCGG
CD20-C3H4		
SEQ ID NO:	HCDR1	NYNLH

[1304]

190 (카바트)		
SEQ ID NO: 191 (카바트)	HCDR2	AIYPGNYDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 192 (카바트)	HCDR3	VDFGHSRYWYFDV
SEQ ID NO: 193 (코티아)	HCDR1	GYTFTNY
SEQ ID NO: 194 (코티아)	HCDR2	YPGNYD
SEQ ID NO: 195 (코티아)	HCDR3	VDFGHSRYWYFDV
SEQ ID NO: 196 (IMGT)	HCDR1	GYTFTNYN
SEQ ID NO: 197 (IMGT)	HCDR2	IYPGNYDT
SEQ ID NO: 198 (IMGT)	HCDR3	ARVDFGHSRYWYFDV
SEQ ID NO: 935 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR1	GYTFTNYNLH
SEQ ID NO: 936 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR2	AIYPGNYDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 937 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR3	VDFGHSRYWYFDV
SEQ ID NO: 199	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYNL HWVRQAPGQGLEWMGA IYPGNYDTSYNQKFKGR

[1305]

		VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARVDFG HSRYWYFDVWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 200	DNA VH	CAAGTCCAACCTCGTCCAGTCGGGAGCAGAAGTC AAGAAGCCCGGATCATCCGTGAAAGTGTCTGC AAAGCCTCAGGCTACACCTTTACCAACTACAACCT TGCACTGGGTCAGACAGGCCCCGGGACAGGGCC TGGAGTGGATGGGCGCCATCTACCCCGGAAACT ATGACACCTCGTACAACCAGAAGTTCAAGGGTC GCGTGACTATCACGGCTGACAAGTCCACTAGCA CCGCGTACATGGAACCTTCCTCACTGCGGTCCGA GGATACTGCGGTGTACTACTGCGCCCGGGTGGGA CTTCGGACACTCGAGATATTGGTACTTCGATGTC TGGGGACAGGGGACCACCGTGACTGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 201 (카바트)	LCDR1	RATSSVSSMN
SEQ ID NO: 202 (카바트)	LCDR2	ATSNLAS
SEQ ID NO: 203 (카바트)	LCDR3	QQWTFNPPT
SEQ ID NO: 204 (코티아)	LCDR1	TSSVSS
SEQ ID NO: 205 (코티아)	LCDR2	ATS
SEQ ID NO: 206 (코티아)	LCDR3	WTFNPP
SEQ ID NO: 207 (IMGT)	LCDR1	SSVSS
SEQ ID NO: 208 (IMGT)	LCDR2	ATS
SEQ ID NO:	LCDR3	QQWTFNPPT

[1306]

209 (IMGT)		
SEQ ID NO: 938 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR1	RATSSVSSMN
SEQ ID NO: 939 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR2	ATSNLAS
SEQ ID NO: 940 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR3	QQWTFNPPT
SEQ ID NO: 210	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRATSSVSSMNWYQ QKPGQAPRPLIHATSNLASGIPARFSGSGSGTDYTL TISSLEPEDAAVYYCQQWTFNPPTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO: 211	DNA VL	GAAATTGTGCTGACCCAGTCTCCCGCAACCCTGT CCCTGAGCCCTGGAGAGCGCGCCACCCTGTCCTG CCGGGCCACATCCTCCGTGTCGTCCATGAACTGG TACCAGCAGAAGCCCGGCCAAGCCCCGAGGCCT CTGATTCATGCTACCTCAAATCTGGCCAGCGGAA TCCCGGCGCGCTTCTCCGGCTCGGGCAGCGGTAC TGACTACACTCTCACCATCTCGTCCCTCGAACCG GAGGACGCCGCCGTCTACTACTGTCAGCAGTGG ACCTTCAACCCACCTACTTTCGGACAAGGGACCA AGCTGGAGATCAAG
SEQ ID NO: 212	링크	GGGGSGGGSGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 213	scFv (VH- 링크-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTNYYNL HWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNYDTSYNQKFKGR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARVDFG

[1307]

		HSRYWYFDVWGQGTTTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRATSSVS SMNWKYQKPGQAPRPLIHATSNLASGIPARFSGSG SGTDYTLTISSLEPEDAAVYYCQWTFNPPTFGQG TKLEIK
SEQ ID NO: 214	DNA scFv (VH-링커- VL)	CAAGTCCAACCTCGTCCAATCCGGCGCAGAAGTCAAG AAACCAGGATCGTCCGTGAAAGTGTCTGCAAGGCG TCCGGGTACACCTTCACTAATTACAACCTCCACTGGG TCAGACAGGCCCCAGGACAGGGCCTGGAATGGATGG GCGCCATCTACCCTGGAACTACGATACCTCGTACAA CCAGAAGTTCAAGGGCCGCGTGACTATTACCGCCGA CAAGAGCACCTCCACCGCCTATATGGAAGTGTCTGTC CTGCGGTCCGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGCAA GGGTGGACTTCGGTCACTCCCGGTATTGGTACTTCGA CGTCTGGGGACAGGGGACCACTGTGACCGTGTCTGTC GGGAGGCGGTGGAAGCGGCGGTGGCGGAAGCGGAG GCGGCGGATCAGGGGGCGGAGGAAGCGACATTACAGC TTACCCAGTCACCGTCCTTCCTGAGCGCCTCCGTGGG AGATCGCGTGACCATCACATGCCGCGCCACTTCCTCG GTGTCTCCATGAAGTGGTACCAGCAGAAGCCCGGA AAGGCTCCTAAGCCTCTGATCCATGCGACCTCCAAC TGGCTTCCGGGGTGCCGTCACGGTTCAGCGGCAGCGG TTCAGGAACTGAGTACACCCTGACTATTAGCTCTCTC CAACCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGT GGACCTTCAACCCGCCACGTTTGGGCAGGGTACCAA GCTGGAGATCAAG
SEQ ID NO: 215	전체 CAR 아미 노산 서열	MALPVTALLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKK PGSSVKVSKASGYTFTNYNLHWVRQAPGQGLEW MGAIYPGNYDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARVDFGHSRYWYFDVWGQG TTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSP SFLSASVGDRTITCRATSSVSSMNWKYQKPGKAP

[1308]

		KPLIHATSNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPE DFATYYCQQWTFNPPTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPT PAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDI YIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQ PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG RDPENGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR
SEQ ID NO: 216	전체 CAR 핵산 서열	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGC TGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCAAGT CCAACTCGTCCAATCCGGCGCAGAAAGTCAAGAA ACCAGGATCGTCCGTGAAAGTGTCTGCAAGGC GTCCGGGTACACCTTCACTAATTACAACCTCCAC TGGGTCAGACAGGCCCCAGGACAGGGCCTGGAA TGGATGGGCGCCATCTACCCTGGAAACTACGAT ACCTCGTACAACCAGAAGTTCAAGGGCCGCGTG ACTATTACCGCCGACAAGAGCACCTCCACCGCCT ATATGGAAGTGTCTGTCCTGCGGTCCGAGGACAC TGCCGTGTACTACTGTGCAAGGGTGGACTTCGGT CACTCCCGGTATTGGTACTTCGACGTCTGGGGAC AGGGGACCACTGTGACCGTGTCTCGGGAGGCG GTGGAAGCGGCGGTGGCGGAAGCGGAGGCGGC GGATCAGGGGGCGGAGGAAGCGACATTCAGCTT ACCCAGTCACCGTCCTTCCTGAGCGCCTCCGTGG GAGATCGCGTGACCATCACATGCCGCGCCACTTC CTCGGTGTCCTCCATGAACTGGTACCAGCAGAAG CCCGGAAAGGCTCCTAAGCCTCTGATCCATGCGA CCTCCAAGTTGGCTTCCGGGGTGCCGTACGGTT CAGCGGCAGCGGTTTCAGGAACTGAGTACACCCT

[1309]

		GACTATTAGCTCTCTCCAACCCGAGGACTTCGCC ACCTACTACTGCCAGCAGTGGACCTTCAACCCGC CCACGTTTGGGCAGGGTACCAAGCTGGAGATCA AGACCACTACCCAGCACCGAGGCCACCCACCC CGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCT GCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGG GGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGC GATATCTACATTTGGGCCCCCTCTGGCTGGTACTT GCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCT TTACTGTAAGCGCGGTGGAAGAAGCTGCTGTA CATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAG ACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGG TTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTG CGCGTGAAATTAGCCGCAGCGCAGATGCTCCA GCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAAC GAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGAC GTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAA ATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAA GAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAG ATGGCAGAAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAA GGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGG ACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGA CACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCG CCTCGG
CD20-C5H2		
SEQ ID NO: 244 (카바트)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 245 (카바트)	HCDR2	AIYPGNGDTSYNPKFKG
SEQ ID NO:	HCDR3	SYFYGSSSWYFDV

[1310]

246 (카바트)		
SEQ ID NO: 247 (코티아)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 248 (코티아)	HCDR2	YPGNGD
SEQ ID NO: 249 (코티아)	HCDR3	SYFYGSSSWYFDV
SEQ ID NO: 250 (IMGT)	HCDR1	GYTFTSYN
SEQ ID NO: 251 (IMGT)	HCDR2	IYPGNGDT
SEQ ID NO: 252 (IMGT)	HCDR3	ARSYFYGSSSWYFDV
SEQ ID NO: 946 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR1	GYTFTSYNMH
SEQ ID NO: 947 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR2	AIYPGNGDTSYNPKFKG
SEQ ID NO: 948 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR3	SYFYGSSSWYFDV
SEQ ID NO: 253	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYNM HWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNPKFKGR VTMTADKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYF YGSSSWYFDVWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 254	DNA VH	CAAGTCCAACCTCGTCCAGTCAGGAGCAGAAGTC AAGAAACCTGGAGCTTCCGTGAAAGTGTCGTGC

[1311]

		AAGGCCTCCGGCTACACCTTCACCTCTTACAACA TGCACTGGGTCAGACAGGCCCTGGTCAAGGAC TGGAATGGATGGGAGCGATCTACCCGGGCAACG GAGACACTTCGTACAACCCCAAGTTCAAGGGAC GGGTCCTATGACCGCCGATAAGAGCACGCGCA CCGCGTACATGGAACTGAGCAGCCTGCGCTCCG AGGACACTGCCGTGTATTACTGCGCGAGGAGCT ACTTCTACGGATCATCGTCGTGGTACTTCGACGT CTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCATC C
SEQ ID NO: 255 (카바트)	LCDR1	RASSSVSSMH
SEQ ID NO: 256 (카바트)	LCDR2	ATSNLAS
SEQ ID NO: 257 (카바트)	LCDR3	QQWIFNPPT
SEQ ID NO: 258 (코티아)	LCDR1	SSSVSS
SEQ ID NO: 259 (코티아)	LCDR2	ATS
SEQ ID NO: 260 (코티아)	LCDR3	WIFNPP
SEQ ID NO: 261 (IMGT)	LCDR1	SSVSS
SEQ ID NO: 262 (IMGT)	LCDR2	ATS
SEQ ID NO: 263 (IMGT)	LCDR3	QQWIFNPPT
SEQ ID NO: 949 (코티아 및 카바트)	LCDR1	RASSSVSSMH

[1312]

조합)		
SEQ ID NO: 950 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR2	ATSNLAS
SEQ ID NO: 951 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR3	QQWIFNPPT
SEQ ID NO: 264	VL	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTTTCRASSSVSSMHWYQ QKPGKAPKPLIFATSNLASGVPSRFSGSGSGTEYTL TISSLQPEDFATYYCQQWIFNPPTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 265	DNA VL	GATATTTCAGCTGACCCAGAGCCCGTCATTTCCTGT CCGCCTCCGTGGGAGACAGAGTGACCATCACTT GTCGGGCCAGCTCCTCGGTGTCCTCCATGCATTG GTATCAGCAGAAGCCTGGGAAGGCTCCCAAGCC CCTCATCTTCGCCACATCAAATCTTGCCTCCGGG GTGCCAAGCCGGTTCTCCGGGAGCGGCTCCGGT ACTGAGTACACTCTGACCATTTCCTCCTTGCAAC CCGAGGACTTTGCCACCTACTACTGCCAGCAGTG GATCTTTAACCCGCCGACCTTCGGAGGAGGAAC CAAAGTGGAGATCAAG
SEQ ID NO: 266	링커	GGGGSGGGSGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 267	scFv (VH- 링커-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNM HWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNPKFKGR VTMTADKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYF YGSSSWYFDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGG GGSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTTTCRASS VSSMHWYQQKPGKAPKPLIFATSNLASGVPSRFSG

[1313]

		SGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQWIFNPPTFGG GTKVEIK
SEQ ID NO: 268	DNA scFv (VH-링크 - VL)	CAAGTCCAACCTCGTCCAGTCAGGAGCAGAAGTCAAG AAACCTGGAGCTTCCGTGAAAGTGTCGTGCAAGGCCT CCGGCTACACCTTCACCTCTTACAACATGCACTGGGT CAGACAGGCCCCTGGTCAAGGACTGGAATGGATGGG AGCGATCTACCCGGGCAACGGAGACACTTCGTACAA CCCCAAGTTCAAGGGACGGGTCACTATGACCGCCGA TAAGAGCACGCGCACCGGTACATGGAAGTGAAGCAG CCTGCGCTCCGAGGACACTGCCGTGTATTACTGCGCG AGGAGCTACTTCTACGGATCATCGTCGTGGTACTTCG ACGTCTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTATC CGGTGGCGGAGGATCGGGGGGCGGAGGAAGCGGCG GGGGGGGCTCCGCGGTGGAGGCTCGGATATTCAGC TGACCCAGAGCCCGTCATTCCTGTCCGCCTCCGTGGG AGACAGAGTGACCATCACTTGTGGGCCAGCTCCTCG GTGTCCTCCATGCATTGGTATCAGCAGAAGCCTGGGA AGGCTCCCAAGCCCCTCATCTTCGCCACATCAAATCT TGCTCCGGGGTGCCAAGCCGTTCTCCGGGAGCGGC TCCGGTACTGAGTACACTCTGACCATTTCTCTTGC AACCCGAGGACTTTGCCACCTACTACTGCCAGCAGTG GATCTTTAACCCGCCGACCTTCGGAGGAGGAACCAA AGTGGAGATCAAG
SEQ ID NO: 269	전체 CAR 아미 노산 서열	MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKK PGASVKVSKKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLE WMGAIYPGNGDTSYNPKFKGRVTMTADKSTRTAY MELSSLRSEDTAVYYCARSYFYGSSSWYFDVWGQ GTTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQS PSFLSASVGDRVITICRASSSVSSMHWYQKPGKA PKPLIFATSNLASGVPSRFSGSGTEYTLTISSLQPE DFATYYCQQWIFNPPTFGGGTKVEIKTTTPAPRPPT PAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDI

[1314]

		YIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQ PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR
SEQ ID NO: 270	전체 CAR 핵산 서열	ATGGCCCTCCCTGTACCGCCCTGCTGCTTCCGC TGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCAAGT CCAACCTCGTCCAGTCAGGAGCAGAAGTCAAGAA ACCTGGAGCTTCCGTGAAAGTGTCGTGCAAGGC CTCCGGCTACACCTTACCTCTTACAACATGCAC TGGGTCAGACAGGCCCTGGTCAAGGACTGGAA TGGATGGGAGCGATCTACCCGGGCAACGGAGAC ACTTCGTACAACCCCAAGTTCAAGGGACGGGTC ACTATGACCGCCGATAAGAGCACGCGCACCGCG TACATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGCTCCGAGGAC ACTGCCGTGTATTACTGCGCGAGGAGCTACTTCT ACGGATCATCGTCGTGGTACTTCGACGTCTGGGG CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTATCCGGTGG CGGAGGATCGGGGGGCGGAGGAAGCGGCGGGG GGGGCTCCGGCGGTGGAGGCTCGGATATTCAGC TGACCCAGAGCCCGTCATTCCTGTCCGCCTCCGT GGGAGACAGAGTGACCATCACTTGTGCGGCCAG CTCCTCGGTGTCCTCCATGCATTGGTATCAGCAG AAGCCTGGGAAGGCTCCCAAGCCCCTCATCTTCG CCACATCAAATCTTGCCTCCGGGGTGCCAAGCCG GTTCTCCGGGAGCGGCTCCGGTACTGAGTACACT CTGACCATTTCTCCTTGCAACCCGAGGACTTTG CCACCTACTACTGCCAGCAGTGGATCTTTAACCC GCCGACCTTCGGAGGAGGAACCAAAGTGGAGAT

[1315]

		CAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCAC CCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCC CTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGT GGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCT GCGATATCTACATTTGGGCCCCCTCTGGCTGGTAC TTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACCTCGTGATCACT CTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGT ACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCA GACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTTCATGCCG GTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACT GCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCC AGCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAA CGAACTCAATCTTGGTCTGGAGAGAGGAGTACGA CGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGA AATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCA AGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAA GATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAA AGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACG GACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGG ACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCC GCCTCGG
CD20-C5H3		
SEQ ID NO: 271 (카바트)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 272 (카바트)	HCDR2	AIYPGNGDTSYNPKFKG
SEQ ID NO: 273 (카바트)	HCDR3	SYFYGSSSWYFDV
SEQ ID NO:	HCDR1	GYTFTSY

[1316]

274 (코티아)		
SEQ ID NO: 275 (코티아)	HCDR2	YPGNGD
SEQ ID NO: 276 (코티아)	HCDR3	SYFYGSSSWYFDV
SEQ ID NO: 277 (IMGT)	HCDR1	GYTFTSYN
SEQ ID NO: 278 (IMGT)	HCDR2	IYPGNGDT
SEQ ID NO: 279 (IMGT)	HCDR3	ARSYFYGSSSWYFDV
SEQ ID NO: 952 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR1	GYTFTSYNMH
SEQ ID NO: 953 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR2	AIYPGNGDTSYNPKFKG
SEQ ID NO: 954 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR3	SYFYGSSSWYFDV
SEQ ID NO: 280	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTSYNM HWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNPKFKGR VTITADKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYFY GSSSWYFDVWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 281	DNA VH	CAAGTGCAACTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTC AAGAAGCCTGGTTCATCGGTGAAAGTGTCTGC AAAGCGTCGGGCTACACCTTCACCTCGTACAACA TGCACTGGGTCCGCCAGGCCCCCGGACAAGGAC

[1317]

		TGGAATGGATGGGTGCTATCTACCCCGGAAACG GAGATACCAGCTACAACCCCAAGTTCAAGGGAC GCGTGACCATTACTGCCGACAAGTCCACAAGAA CCGCCTACATGGAAGTGTCCAGCCTGAGATCCGA GGACACTGCGGTGTACTACTGTGCGAGGTCCTAC TTCTACGGGTCTCTCTTGGTACTTCGACGTCTG GGGACAGGGCACTACTGTGACCGTGTCCAGC
SEQ ID NO: 282 (카바트)	LCDR1	RASSSVSSMH
SEQ ID NO: 283 (카바트)	LCDR2	ATSNLAS
SEQ ID NO: 284 (카바트)	LCDR3	QQWIFNPPT
SEQ ID NO: 285 (코티아)	LCDR1	SSSVSS
SEQ ID NO: 286 (코티아)	LCDR2	ATS
SEQ ID NO: 287 (코티아)	LCDR3	WIFNPP
SEQ ID NO: 288 (IMGT)	LCDR1	SSVSS
SEQ ID NO: 289 (IMGT)	LCDR2	ATS
SEQ ID NO: 290 (IMGT)	LCDR3	QQWIFNPPT
SEQ ID NO: 955 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR1	RASSSVSSMH
SEQ ID NO: 956	LCDR2	ATSNLAS

[1318]

(코티아 및 카바트 조합)		
SEQ ID NO: 957 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR3	QQWIFNPPT
SEQ ID NO: 291	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSMHWYQ QKPGQAPRPLIFATSNLASGIPARFSGSGTDYTLT ISSLEPEDAAVYYCQQWIFNPPTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 292	DNA VL	GAGATCGTGCTGACGCAGTCGCCGGCCACCCTG AGCCTTTCACCGGGAGAACGCGCCACTCTGTCAT GCCGGGCCAGCAGCTCCGTGTCCTCCATGCATTG GTACCAGCAGAAGCCGGGGCAGGCCCCGCGGCC TCTCATCTTCGCCACCTCCAATCTGGCCTCCGGC ATCCCTGCTCGGTTTAGCGGAAGCGGCAGCGGA ACTGACTATACCTTGACCATCTCCTCGCTGGAAC CAGAGGATGCAGCCGTGTACTATTGCCAGCAGT GGATCTTCAACCCGCCAACCTTCGGCGGCGGCAC CAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 293	링커	GGGGSGGGSGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 294	scFv (VH- 링커-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFTSYNM HWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNPKFKGR VTITADKSTRTAYMELSSLRSEDVAVYYCARSYFY GSSSWYFDVWGQGTTVTVSSGGGSGGGSGGG GSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSVS SMHWYQQKPGQAPRPLIFATSNLASGIPARFSGSGS GTDYTLTSSLEPEDAAVYYCQQWIFNPPTFGGGTK VEIK

[1319]

SEQ ID NO: 295	DNA scFv (VH-링크- VL)	CAAGTGCAACTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTCAAG AAGCCTGGTTCATCGGTGAAAGTGCCTGCAAAGCGT CGGGCTACACCTTCACCTCGTACAACATGCACTGGGT CCGCCAGGCCCCCGGACAAGGACTGGAATGGATGGG TGCTATCTACCCCGGAAACGGAGATACCAGCTACAA CCCCAAGTTCAAGGGACGCGTGACCATTACTGCCGAC AAGTCCACAAGAACCGCCTACATGGAAGTGTCCAGC CTGAGATCCGAGGACACTGCGGTGTACTACTGTGCGA GGTCCTACTTCTACGGGTCTCCTCTTGGTACTTCGAC GTCTGGGGACAGGGCACTACTGTGACCGTGTCCAGC GGGGGAGGCGGTAGCGGGGGGGGTGGATCGGGCGG CGGCGGATCAGGAGGAGGAGGGTCCGAGATCGTGCT GACGCAGTCGCCGCCACCCTGAGCCTTTCACGGGA GAACGCGCCACTCTGTATGCCGGGCCAGCAGCTCCG TGCTCTCCATGCATTGGTACCAGCAGAAGCCGGGGCA GGCCCCGCGGCCTCTCATCTTCGCCACCTCCAATCTG GCCTCCGGCATCCCTGCTCGGTTTAGCGGAAGCGGCA GCGGAACTGACTATACCTTGACCATCTCCTCGCTGGA ACCAGAGGATGCAGCCGTGTACTATTGCCAGCAGTG GATCTTCAACCCGCCAACCTTCGGCGGCGGCACCAAG GTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 296	전체 CAR 아미 노산 서열	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKK PGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLE WMGAIYPGNGDTSYNPKFKGRVTITADKSTRAY MELSSLRSEDVAVYYCARSYFYGSSSWYFDVWGQ GTTVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEIVLTQS PATLSLSPGERATLSCRASSVSSMHWYQQKPGQA PRPLIFATSNLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPE DAAVYYCQQWIFNPPTFGGGTKVEIKTTTPAPRPPT PAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDI YIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQ PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS

[1320]

		ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR
SEQ ID NO: 297	전체 CAR 핵산 서열	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGC TGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCAAGT GCAACTCGTCCAGTCCGGTGCAAGTCAAGAA GCCTGGTTCATCGGTGAAAGTGTCTGCAAAGCG TCGGGCTACACCTTCACCTCGTACAACATGCACT GGGTCCGCCAGGCCCCCGACAAGGACTGGAAT GGATGGGTGCTATCTACCCCGAAACGGAGATA CCAGCTACAACCCCAAGTTCAAGGGACGCGTGA CCATTACTGCCGACAAGTCCACAAGAACCGCCT ACATGGAAGTGTCCAGCCTGAGATCCGAGGACA CTGCGGTGTACTACTGTGCGAGGTCCTACTTCTA CGGGTCCTCCTCTTGGTACTTCGACGTCTGGGGA CAGGGCACTACTGTGACCGTGTCCAGCGGGGA GGCGGTAGCGGGGGGGTGGATCGGGCGGCGGC GGATCAGGAGGAGGAGGTCCGAGATCGTGCTG ACGCAGTCGCCGGCCACCCTGAGCCTTTCACCGG GAGAACGCGCCACTCTGTCATGCCGGGCCAGCA GCTCCGTGTCCTCCATGCATTGGTACCAGCAGAA GCCGGGGCAGGCCCCGCGGCCTCTCATCTTCGCC ACCTCCAATCTGGCCTCCGGCATCCCTGCTCGGT TTAGCGGAAGCGGCAGCGGAAGTACTATACCT TGACCATCTCCTCGCTGGAACCAGAGGATGCAG CCGTGTACTATTGCCAGCAGTGGATCTTCAACCC GCCAACCTTCGGCGGCGGCACCAAGGTCGAGAT TAAGACCACTACCCAGCACCGAGGCCACCCAC CCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCC

[1321]

		CTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGT GGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCT GCGATATCTACATTTGGGCCCCCTCTGGCTGGTAC TTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACT CTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGT ACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCA GACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTTCATGCCG GTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACT GCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCC AGCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAA CGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGA CGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGA AATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCA AGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAA GATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAA AGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACG GACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGG ACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCC GCCTCGG
CD20-C5H4		
SEQ ID NO: 298 (카바트)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 299 (카바트)	HCDR2	AIYPGNGDTSYNPKFKG
SEQ ID NO: 300 (카바트)	HCDR3	SYFYGSSSWYFDV
SEQ ID NO: 301 (코티아)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO:	HCDR2	YPGNGD

[1322]

302 (코티아)		
SEQ ID NO: 303 (코티아)	HCDR3	SYFYGSSSWYFDV
SEQ ID NO: 304 (IMGT)	HCDR1	GYTFTSYN
SEQ ID NO: 305 (IMGT)	HCDR2	IYPGNGDT
SEQ ID NO: 306 (IMGT)	HCDR3	ARSYFYGSSSWYFDV
SEQ ID NO: 958 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR1	GYTFTSYNMH
SEQ ID NO: 959 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR2	AIYPGNGDTSYNPKFKG
SEQ ID NO: 960 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR3	SYFYGSSSWYFDV
SEQ ID NO: 307	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTSYNM HWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNPKFKGR VTITADKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYFY GSSSWYFDVWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 308	DNA VH	CAAGTGCAACTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTC AAGAAGCCAGGTTCCCTCGGTGAAAGTGTCTGC AAAGCCTCGGGTTACACCTTCACCTCGTACAATA TGCACTGGGTCCGCCAAGCTCCGGGACAAGGCC TGGAATGGATGGGAGCGATCTACCCCGGAAACG GCGACACGTCCTACAACCCGAAGTTCAAGGGAA

[1323]

		GAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCCACCCGCA CCGCGTACATGGAGCTTAGCAGCCTGCGGAGCG AGGACACTGCCGTGTATTACTGCGCCCGGTCCTA CTTCTATGGATCATCCTCGTGGTACTTCGATGTCT GGGGCCAGGGGACCACCGTGACCGTGTCCAGC
SEQ ID NO: 309 (카바트)	LCDR1	RASSSVSSMH
SEQ ID NO: 310 (카바트)	LCDR2	ATSNLAS
SEQ ID NO: 311 (카바트)	LCDR3	QQWIFNPPT
SEQ ID NO: 312 (코티아)	LCDR1	SSSVSS
SEQ ID NO: 313 (코티아)	LCDR2	ATS
SEQ ID NO: 314 (코티아)	LCDR3	WIFNPP
SEQ ID NO: 315 (IMGT)	LCDR1	SSVSS
SEQ ID NO: 316 (IMGT)	LCDR2	ATS
SEQ ID NO: 317 (IMGT)	LCDR3	QQWIFNPPT
SEQ ID NO: 961 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR1	RASSSVSSMH
SEQ ID NO: 962 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR2	ATSNLAS

[1324]

SEQ ID NO: 963 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR3	QQWIFNPPT
SEQ ID NO: 318	VL	DIQLTQSPSFLSASVGDRVITITCRASSSVSSMHWYQ QKPGKAPKPLIFATSNLASGVPSRFSGSGSGTEYTL TISSLQPEDFATYYCQQWIFNPPTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 319	DNA VL	GATATCCAGCTGACCCAGAGCCCTTCCTTCCTGT CCGCTTCCGTGGGAGACAGAGTCACTATTACTTG TCGGGCCTCCTCATCCGTGTCATCCATGCACTGG TACCAGCAGAAGCCGGGAAAGGCCCCAAAGCCC TTGATCTTTGCCACTTCCAACCTGGCATCCGGCG TGCCCTCGAGGTTCTCCGGGAGCGGTTCAAGGAC CGAGTACACTCTGACCATTAGCAGCCTCCAGCCT GAGGACTTTGCCACCTACTACTGCCAGCAGTGGA TTTTCAACCCGCCTACATTCGGAGGGGGCACTAA GGTCGAAATCAAG
SEQ ID NO: 320	링커	GGGGSGGGSGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 321	scFv (VH- 링커-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTSYNM HWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYNPKFKGR VTITADKSTRTAYMELSSLRSEDVAVYYCARSYFY GSSSWYFDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGG GSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVITITCRASSVS SMHWYQQKPGKAPKPLIFATSNLASGVPSRFSGSG SGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQWIFNPPTFGGGT KVEIK
SEQ ID NO: 322	DNA scFv (VH-링커- VL)	CAAGTGCAACTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTCAAG AAGCCAGGTTCTCGGTGAAAGTGCCTGCAAAGCCT

[1325]

	VL)	CGGGTTACACCTTCACCTCGTACAATATGCACTGGGT CCGCCAAGCTCCGGGACAAGGCCTGGAATGGATGGG AGCGATCTACCCCGGAAACGGCGACACGTCCTACAA CCCGAAGTTCAAGGGAAGAGTGACCATCACCGCCGA CAAGTCCACCCGCACCGGTACATGGAGCTTAGCAG CCTGCGGAGCGAGGACACTGCCGTGTATTACTGCGCC CGGTCCTACTTCTATGGATCATCCTCGTGGTACTTCG ATGTCTGGGGCCAGGGGACCACCGTGACCGTGTCCA GCGGTGGCGGAGGCAGCGGCGGAGGAGGGTCTGGAG GAGGCGGCTCGGGGGAGGGGGCTCGGATATCCAGC TGACCCAGAGCCCTTCCTTCCTGTCCGCTTCCGTGGG AGACAGAGTCACTATTACTTGTGCGGCCTCCTCATCC GTGTCATCCATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCGGGA AAGGCCCAAAAGCCCTTGATCTTTGCCACTTCCAACC TGGCATCCGGCGTGCCCTCGAGGTTCTCCGGGAGCGG TTCAGGGACCGAGTACACTCTGACCATTAGCAGCCTC CAGCCTGAGGACTTTGCCACCTACTACTGCCAGCAGT GGATTTTCAACCCGCCTACATTCGGAGGGGGCACTAA GGTCGAAATCAAG
SEQ ID NO: 323	전체 CAR 아미 노산 서열	MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKK PGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLE WMGAIYPGNGDTSYNPKFKGRVTITADKSTRAY MELSSLRSEDNAVYYCARSYFYGSSSWYFDVWGQ GTTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQS PSFLSASVGDRVTITCRASSSVSSMHWYQKPKGKA PKPLIFATSNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPE DFATYYCQWIFNPPTFGGGTKVEIKTTTPAPRPPT PAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDI YIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQ PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG

[1326]

		RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR
SEQ ID NO: 324	전체 CAR 핵산 서열	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGC TGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCAAGT GCAACTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTCAAGAA GCCAGGTTCTCGGTGAAAGTGTCTGCAAAGCC TCGGGTTACACCTTCACCTCGTACAATATGCACT GGGTCCGCCAAGCTCCGGGACAAGGCCTGGAAT GGATGGGAGCGATCTACCCCGGAAACGGCGACA CGTCCTACAACCCGAAGTTCAAGGGAAGAGTGA CCATCACCGCCGACAAGTCCACCCGCACCGCGT ACATGGAGCTTAGCAGCCTGCGGAGCGAGGACA CTGCCGTGTATTACTGCGCCCGGTCTACTTCTA TGGATCATCCTCGTGGTACTTCGATGTCTGGGGC CAGGGGACCACCGTGACCGTGTCCAGCGGTGGC GGAGGCAGCGCGGAGGAGGGTCTGGAGGAGG CGGCTCGGGGGGAGGGGGCTCGGATATCCAGCT GACCCAGAGCCCTTCCTTCCTGTCCGCTTCCGTG GGAGACAGAGTCACTATTACTTGTCTGGGCCTCCT CATCCGTGTATCCATGCACTGGTACCAGCAGAA GCCGGGAAAGGCCCCAAAGCCCTTGATCTTTGCC ACTTCCAACCTGGCATCCGGCGTGCCCTCGAGGT TCTCCGGGAGCGGTTCAAGGACCGAGTACACTCT GACCATTAGCAGCCTCCAGCCTGAGGACTTTGCC ACCTACTACTGCCAGCAGTGGATTTTCAACCCGC CTACATTTCGAGGGGGCACTAAGGTCGAAATCA AGACCACTACCCAGCACCGAGGCCACCCACCC CGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCT GCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGG

[1327]

		GGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGC GATATCTACATTTGGGCCCCCTCTGGCTGGTACTT GCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCT TACTGTAAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTA CATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAG ACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGG TTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTG CGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCA GCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAAC GAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGAC GTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAA ATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAA GAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAG ATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAA GGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGG ACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGA CACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCG CCTCGG
CD20-C8H1		
SEQ ID NO: 325 (카바트)	HCDR1	RYNMH
SEQ ID NO: 326 (카바트)	HCDR2	AIYPGNGDTSYSQKFKG
SEQ ID NO: 327 (카바트)	HCDR3	SFFYGSSDWYFDV
SEQ ID NO: 328 (코티아)	HCDR1	GYTFTRY
SEQ ID NO: 329 (코티아)	HCDR2	YPGNGD

[1328]

SEQ ID NO: 330 (코티아)	HCDR3	SFFYGSSDWYFDV
SEQ ID NO: 331 (IMGT)	HCDR1	GYTFTRYN
SEQ ID NO: 332 (IMGT)	HCDR2	IYPGNGDT
SEQ ID NO: 333 (IMGT)	HCDR3	ARSFFYGSSDWYFDV
SEQ ID NO: 964 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR1	GYTFTRYNMH
SEQ ID NO: 965 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR2	AIYPGNGDTSYSQKFKG
SEQ ID NO: 966 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR3	SFFYGSSDWYFDV
SEQ ID NO: 334	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTRYNM HWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGDTSYSQKFKGR VTITADKSASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARSFFY GSSDWYFDVWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 335	DNA VH	CAAGTCCAACCTCGTCCAGTCAGGAGCAGAAGTC AAGAAACCAGGAGCATCCGTGAAAGTGTCGTGC AAAGCCTCTGGCTACACCTTCACCCGGTACAACA TGCACTGGGTCAGACAGGCCCCGGGACAGCGGC TCGAGTGGATGGGTGCCATCTACCCCGGCAACG GGGACACCTCCTACTCCCAAAAGTTCAAGGGTC GCGTGACCATCACGGCGGATAAGTCGGCCAGCA

[1329]

		CTGCGTACATGGAATTGTCATCCCTGCGCTCCGA GGATACCGCCGTGTATTACTGCGCGCGGTCCCTC TTCTACGGCTCCTCCGATTGGTACTTCGACGTCT GGGGACAGGGAACCTACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 336 (카바트)	LCDR1	RASSSVNNMH
SEQ ID NO: 337 (카바트)	LCDR2	ATSNLAS
SEQ ID NO: 338 (카바트)	LCDR3	QQWIFNPPT
SEQ ID NO: 339 (코티아)	LCDR1	SSSVNN
SEQ ID NO: 340 (코티아)	LCDR2	ATS
SEQ ID NO: 341 (코티아)	LCDR3	WIFNPP
SEQ ID NO: 342 (IMGT)	LCDR1	SSVNN
SEQ ID NO: 343 (IMGT)	LCDR2	ATS
SEQ ID NO: 344 (IMGT)	LCDR3	QQWIFNPPT
SEQ ID NO: 967 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR1	RASSSVNNMH
SEQ ID NO: 968 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR2	ATSNLAS

[1330]

SEQ ID NO: 969 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR3	QQWIFNPPT
SEQ ID NO: 345	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASSSVNNMHWY QQKPDQSPKPLIYATSNLASGVPSRFSGSGSGTDYT LTINSLEAEDAATYYCQQWIFNPPTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO: 346	DNA VL	GAAATCGTGCTGACTCAGTCGCCGACTTCCAAA GCGTGACCCCAAAGGAGAAGGTCACCATCACCT GTAGAGCCTCATCGTCCGTGAACAATATGCACTG GTACCAGCAGAAGCCGGACCAGTCCCCTAAGCC CCTGATCTACGCCACTTCCAACCTGGCCTCCGGC GTGCCGTCGAGGTTACAGCGGCTCGGGCAGCGGG ACCGACTACACCCTGACCATCAACAGCCTTGAA GCTGAGGACGCCGCTACCTACTACTGCCAGCAGT GGATTTTCAACCCTCCACATTTGGACAGGGCAC TAAGCTGGAGATTAAG
SEQ ID NO: 347	링크	GGGSGGGSGGGSGGGSGGGG
SEQ ID NO: 348	scFv (VH- 링크-VL)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYNM HWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGDTSYSQKFKGR VTITADKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSFFY GSSDWYFDVWGQGTITVTVSSGGGSGGGSGGG GSGGGGSEIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASSV NNMHWYQQKPDQSPKPLIYATSNLASGVPSRFSGS GSGTDYTLTINSLEAEDAATYYCQQWIFNPPTFGQ GTKLEIK
SEQ ID NO: 349	DNA scFv (VH-링크 - VL)	CAAGTCCAACCTCGTCCAGTCAGGAGCAGAAGTCAAG AAACCAGGAGCATCCGTGAAAGTGTCGTGCAAAGCC TCTGGCTACACCTTACCCGGTACAACATGCACTGGG

[1331]

		TCAGACAGGCCCCGGGACAGCGGCTCGAGTGGATGG GTGCCATCTACCCCGGCAACGGGGACACCTCCTACTC CCAAAAGTTCAAGGGTCGCGTGACCATCACGGCGGA TAAGTCGGCCAGCACTGCGTACATGGAATTGTCATCC CTGCGCTCCGAGGATACCGCCGTGTATTACTGCGCGC GGTCCTTCTTCTACGGCTCCTCCGATTGGTACTTCGAC GTCTGGGGACAGGGAACCTACCGTGACCGTGTCTCCG GGGGTGGCGGGAGCGGAGGGGGCGGAAGCGGGGGT GGAGGATCAGGAGGCGGAGGCTCCGAAATCGTGCTG ACTCAGTCGCCGGAATTCCAAAGCGTGACCCCAAAG GAGAAGGTCACCATCACCTGTAGAGCCTCATCGTCCG TGAACAATATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCGGACC AGTCCCCTAAGCCCCTGATCTACGCCACTTCCAACCT GGCCTCCGGCGTGCCGTCGAGGTTAGCGGCTCGGGC AGCGGGACCGACTACACCCTGACCATCAACAGCCTT GAAGCTGAGGACGCCGCTACCTACTACTGCCAGCAG TGGATTTTCAACCCTCCCACATTTGGACAGGGCACTA AGCTGGAGATTAAG
SEQ ID NO: 350	전체 CAR 아미 노산 서열	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKK PGASVKVSKASGYTFTRYNMHWVRQAPGQRLE WMGAIYPGNGDTSYSQFKGRVTITADKSASTAY MELSSLRSEDNAVYYCARSFYGGSDWYFDVWGQ GTTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGGSEIVLTQS PDFQSVTPKEKVTITCRASSVNNMHWYQKPDQS PKPLIYATSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTINSLEA EDAATYYCQQWIFNPPTFGQGTKLEIKTTTPAPRPP TPAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFK QPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS RSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS

[1332]

		EIGMKGERRRGKGHDLGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR
SEQ ID NO: 351	전체 CAR 핵산 서열	ATGGCCCTCCCTGTACCGCCCTGCTGCTTCCGC TGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGT CCAACTCGTCCAGTCAGGAGCAGAAGTCAAGAA ACCAGGAGCATCCGTGAAAGTGTCGTGCAAAGC CTCTGGCTACACCTTCACCCGGTACAACATGCAC TGGGTCAGACAGGCCCCGGGACAGCGGCTCGAG TGGATGGGTGCCATCTACCCCGCAACGGGGAC ACCTCCTACTCCCAAAGTTCAAGGGTCGCGTGA CCATCACGGCGGATAAGTCGGCCAGCACTGCGT ACATGGAATTGTCATCCCTGCGCTCCGAGGATAC CGCCGTGTATTACTGCGCGCGGTCTTCTTCTAC GGCTCCTCCGATTGGTACTTCGACGTCTGGGGAC AGGGAACCTACCGTGACCGTGTCTCCGGGGGTG GCGGGAGCGGAGGGGGCGGAAGCGGGGGTGGA GGATCAGGAGGCGGAGGCTCCGAAATCGTGCTG ACTCAGTCGCCGGACTTCCAAAGCGTGACCCCA AAGGAGAAGGTCACCATCACCTGTAGAGCCTCA TCGTCCGTGAACAATATGCACTGGTACCAGCAG AAGCCGGACCAGTCCCCTAAGCCCCTGATCTACG CCACTTCCAACCTGGCCTCCGGCGTGCCGTCGAG GTTCAGCGGCTCGGGCAGCGGGACCGACTACAC CCTGACCATCAACAGCCTTGAAGCTGAGGACGC CGCTACCTACTACTGCCAGCAGTGGATTTTCAAC CCTCCACATTTGGACAGGGCACTAAGCTGGAG ATTAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCC ACCCCGGCTCCTACCATCGCTCCCAGCCTCTGT CCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTG GTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGC

[1333]

		CTGCGATATCTACATTTGGGCCCTCTGGCTGGT ACTTGCGGGGTCCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCA CTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCT GTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTG CAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTTCATGC CGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAA CTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCT CCAGCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTAC AACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTAC GACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCA GAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCC CAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGAT AAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATG AAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGA CGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAA GGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTG CCGCCTCGG
CD20-C8H2		
SEQ ID NO: 352 (카바트)	HCDR1	RYNMH
SEQ ID NO: 353 (카바트)	HCDR2	AIYPGNGDTSYSQKFKG
SEQ ID NO: 354 (카바트)	HCDR3	SFFYGSSDWYFDV
SEQ ID NO: 355 (코티아)	HCDR1	GYTFTRY
SEQ ID NO: 356 (코티아)	HCDR2	YPGNGD
SEQ ID NO:	HCDR3	SFFYGSSDWYFDV

[1334]

357 (코티아)		
SEQ ID NO: 358 (IMGT)	HCDR1	GYTFTRYN
SEQ ID NO: 359 (IMGT)	HCDR2	IYPGNGDT
SEQ ID NO: 360 (IMGT)	HCDR3	ARSFFYGSSDWYFDV
SEQ ID NO: 970 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR1	GYTFTRYNMH
SEQ ID NO: 971 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR2	AIYPGNGDTSYSQKFKG
SEQ ID NO: 972 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR3	SFFYGSSDWYFDV
SEQ ID NO: 361	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYNM HWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGDTSYSQKFKGR VTITADKSASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARSFFY GSSDWYFDVWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 362	DNA VH	CAAGTGCAACTCGTCCAATCCGGCGCGGAAGTC AAAAAGCCTGGAGCCTCCGTCAAAGTGTCTGC AAGGCCTCCGGTTACACTTTCACTCGCTACAACA TGCATTGGGTGCGGCAGGCCCCGGACAGCGCC TGGAATGGATGGGCGCAATCTACCCCGGCAACG GAGACACCTCCTATTCCCAAAAGTTCAAGGGAA GGGTCACAATCACGGCCGACAAGAGCGCCTCAA CTGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTCAGATCCG

[1335]

		AAGATACCGCGGTGTACTACTGCGCCCGGAGCTT CTTCTACGGTTCGTCTGATTGGTACTTTGACGTCT GGGGCCAGGGAACCACCGTGACCGTGTCGTCC
SEQ ID NO: 363 (카바트)	LCDR1	RASSSVNNMH
SEQ ID NO: 364 (카바트)	LCDR2	ATSNLAS
SEQ ID NO: 365 (카바트)	LCDR3	QQWIFNPPT
SEQ ID NO: 366 (코티아)	LCDR1	SSSVNN
SEQ ID NO: 367 (코티아)	LCDR2	ATS
SEQ ID NO: 368 (코티아)	LCDR3	WIFNPP
SEQ ID NO: 369 (IMGT)	LCDR1	SSVNN
SEQ ID NO: 370 (IMGT)	LCDR2	ATS
SEQ ID NO: 371 (IMGT)	LCDR3	QQWIFNPPT
SEQ ID NO: 973 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR1	RASSSVNNMH
SEQ ID NO: 974 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR2	ATSNLAS
SEQ ID NO: 975	LCDR3	QQWIFNPPT

[1336]

(코티아 및 카바트 조합)		
SEQ ID NO: 372	VL	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTTTCRASSSVNNMHWY QQKPGKAPKPLIYATSNLASGVPSRFSGSGSGTEYT LTISSLQPEDFATYYCQQWIFNPPTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO: 373	DNA VL	GACATCCAGCTTACCCAGTCGCCATCATTCTGT CCGCATCAGTGGGTGATCGCGTGACCATTACCTG TCGGGCGTCCTCCTCCGTGAACAACATGCACTGG TACCAGCAGAAGCCGGGAAGGCTCCCAAGCCT CTGATCTACGCCACTAGCAATTTGGCCAGCGGCG TGCCTTCGAGATTCTCGGGGTCGGGCTCAGGAAC CGAGTATACCCTGACCATTTCCTCCCTCCAACCG GAGGACTTTGCTACTTACTACTGCCAGCAGTGGA TTTCAACCCCCCGACTTTCGGACAGGGCACCAA GCTGGAAATCAAG
SEQ ID NO:374	링크	GGGGSGGGSGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 375	scFv (VH- 링크 -VL)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYNM HWVRQAPGQRLEWMGAIYPGNGDTSYSQKFKGR VTITADKSASTAYMELSSLRSEDNAVYYCARSFFY GSSDWYFDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGG SGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTTTCRASSV NNMHWYQQKPGKAPKPLIYATSNLASGVPSRFSGS GSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQWIFNPPTFGQ TKLEIK
SEQ ID NO: 376	DNA scFv (VH-링크 - VL)	CAAGTGCAACTCGTCCAATCCGGCGCGGAAGTCAAA AAGCCTGGAGCCTCCGTCAAAGTGCCTGCAAGGCCT CCGGTTACACTTTCCTCGCTACAACATGCATTGGGT GCGGCAGGCCCGGGACAGCGCCTGGAATGGATGGG

[1337]

		CGCAATCTACCCCGGCAACGGAGACACCTCCTATTCC CAAAAGTTCAAGGGAAGGGTCACAATCACGGCCGAC AAGAGCGCCTCAACTGCCTACATGGAGCTGAGCAGC CTCAGATCCGAAGATAACCGCGGTGTACTACTGCGCCC GGAGCTTCTTCTACGGTTCGTCTGATTGGTACTTTGAC GTCTGGGGCCAGGGAACCACCGTGACCGTGTCTGTC GGTGGCGGAGGGAGCGGTGGAGGAGGCTCCGGGGG AGGAGGCAGCGCGGGGGAGGCAGCGACATCCAGCT TACCCAGTCGCCATCATTCCTGTCCGCATCAGTGGGT GATCGCGTGACCATTACCTGTCTGGGCGTCTCTCCG TGAACAACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCGGGGA AGGCTCCCAAGCCTCTGATCTACGCCACTAGCAATTT GGCCAGCGGCGTGCCTTCGAGATTCTCGGGGTCGGGC TCAGGAACCGAGTATACCCTGACCATTTCCTCCCTCC AACCGGAGGACTTTGCTACTTACTACTGCCAGCAGTG GATTTTCAACCCCCCGACTTTCGGACAGGGCACCAAG CTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 377	전체 CAR 아미 노산 서열	MALPVTALLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCKASGYTFTRYNMHWVRQAPGQRLE WMGAIYPGNGDTSYSQKFKGRVTITADKSASTAY MELSSLRSEDNAVYYCARFFYGSSDWYFDVWGQ GTTVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQLTQS PSFLSASVGDRVITICRASSSVNNMHWYQQKPGK APKPLIYATSNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQ PEDFATYYCQWIFNPPTFGQGTKLEIKTTTPAPRP PTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIF KQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVKF SRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR RGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH

[1338]

		MQALPPR
SEQ ID NO: 378	전체 CAR 핵산 서열	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGC TGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCAAGT GCAACTCGTCCAATCCGGCGCGGAAGTCAAAAA GCCTGGAGCCTCCGTCAAAGTGTCTGCAAGGCC TCCGGTTACACTTTCCTCGCTACAACATGCATT GGGTGCGGCAGGCCCCGGGACAGCGCCTGGAAT GGATGGGCGCAATCTACCCCGGCAACGGAGACA CCTCCTATTCCCAAAAGTTCAAGGGAAGGGTCAC AATCACGGCCGACAAGAGCGCCTCAACTGCCTA CATGGAGCTGAGCAGCCTCAGATCCGAAGATAC CGCGGTGTACTACTGCGCCCGGAGCTTCTTCTAC GGTTCGTCTGATTGGTACTTTGACGTCTGGGGCC AGGGAACCACCGTGACCGTGTCTCGTCCGGTGGCG GAGGGAGCGGTGGAGGAGGCTCCGGGGGAGGA GGCAGCGGCGGGGGAGGCAGCGACATCCAGCTT ACCCAGTCGCCATCATTCTGTCCGCATCAGTGG GTGATCGCGTGACCATTACCTGTCGGGCGTCCTC CTCCGTGAACAACATGCACTGGTACCAGCAGAA GCCGGGGAAGGCTCCCAAGCCTCTGATCTACGC CACTAGCAATTTGGCCAGCGGCGTGCCTTCGAGA TTCTCGGGGTCGGGCTCAGGAACCGAGTATACCC TGACCATTTCCTCCCTCCAACCGGAGGACTTTGC TACTTACTACTGCCAGCAGTGGATTTTCAACCCC CCGACTTTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAAATC AAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACC CCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCC TGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTG GGGCCGTGCATAACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTG CGATATCTACATTTGGGCCCTCTGGCTGGTACT

[1339]

		TGC GGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTC TTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTA CATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAG ACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTTCATGCCGG TTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTG CGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCA GCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAAC GAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGAC GTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAA ATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAA GAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAG ATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAA GGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGG ACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGA CACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCG CCTCGG
CD20-C8H3		
SEQ ID NO: 379 (카바트)	HCDR1	RYNMH
SEQ ID NO: 380 (카바트)	HCDR2	AIYPGNGDTSYSQKFKG
SEQ ID NO: 381 (카바트)	HCDR3	SFFYGSSDWYFDV
SEQ ID NO: 382 (코티아)	HCDR1	GYTFTRY
SEQ ID NO: 383 (코티아)	HCDR2	YPGNGD
SEQ ID NO: 384 (코티아)	HCDR3	SFFYGSSDWYFDV
SEQ ID NO:	HCDR1	GYTFTRYN

[1340]

385 (IMGT)		
SEQ ID NO: 386 (IMGT)	HCDR2	IYPGNGDT
SEQ ID NO: 387 (IMGT)	HCDR3	ARSFFYGSSDWYFDV
SEQ ID NO: 976 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR1	GYTFTRYNMH
SEQ ID NO: 977 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR2	AIYPGNGDTSYSQKFKG
SEQ ID NO: 978 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR3	SFFYGSSDWYFDV
SEQ ID NO: 388	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTRYNM HWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYSQKFKGR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARSFFY GSSDWYFDVWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 389	DNA VH	CAAGTGCAACTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTC AAGAAGCCTGGTTCCTCCGTGAAAGTGCCTGCA AAGCGTCTGGCTACACCTTCACCCGGTACAATAT GCACTGGGTCAGACAGGCGCCCGACAGGGCCT GGAGTGGATGGGGGCCATCTACCCTGGGAACGG CGACACTAGCTACTCCCAAAAGTTCAAGGGCCG CGTGACGATTACCGCCGACAAGTCAACCAGCAC TGCCTATATGGAGCTGAGCTCGCTTCGGAGCGAA GATACCGCCGTGTACTACTGCGCTCGGAGCTTCT TCTACGGGTCCTCGGATTGGTACTTCGACGTCTG

[1341]

		GGGCCAGGGGACTACTGTGACCGTGTCTCC
SEQ ID NO: 390 (카바트)	LCDR1	RASSSVNNMH
SEQ ID NO: 391 (카바트)	LCDR2	ATSNLAS
SEQ ID NO: 392 (카바트)	LCDR3	QQWIFNPPT
SEQ ID NO: 393 (코티아)	LCDR1	SSSVNN
SEQ ID NO: 394 (코티아)	LCDR2	ATS
SEQ ID NO: 395 (코티아)	LCDR3	WIFNPP
SEQ ID NO: 396 (IMGT)	LCDR1	SSVNN
SEQ ID NO: 397 (IMGT)	LCDR2	ATS
SEQ ID NO: 398 (IMGT)	LCDR3	QQWIFNPPT
SEQ ID NO: 979 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR1	RASSSVNNMH
SEQ ID NO: 980 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR2	ATSNLAS
SEQ ID NO: 981 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR3	QQWIFNPPT

[1342]

SEQ ID NO: 399	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASSSVNNMHWY QQKPDQSPKPLIYATSNLASGVPSRFSGSGSGTDYT LTINSLEAEDAATYYCQQWIFNPPTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO: 400	DNA VL	GAAATCGTGCTGACCCAGTCCCCGACTTTCAGT CAGTGACTCCCAAGGAGAAGGTCACCATTACTT GTCGCGCCTCCTCCTCGGTGAACAACATGCACTG GTACCAGCAGAAGCCGGACCAGTCCCCGAAGCC CCTGATCTATGCTACCTCCAACCTGGCGTCCGGC GTGCCGTCAAGGTTCAAGCGGATCGGGTCCGGG ACAGACTACACCCTGACTATTAACCTACTCGAGG CCGAGGATGCCGCCACCTACTACTGCCAGCAGT GGATCTTCAACCCTCCAACCTTCGACAAGGAAC CAAGCTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 401	링크	GGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 402	scFv (VH- 링크 -VL)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTRYNM HWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYSQKFGR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSFFY GSSDWYFDVWGQGTITVTVSSGGGSGGGGSGGG GSGGGGSEIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASSV NNMHWYQQKPDQSPKPLIYATSNLASGVPSRFSGS GSGTDYTLTINSLEAEDAATYYCQQWIFNPPTFGQ GTKLEIK
SEQ ID NO: 403	DNA scFv (VH- 링크 - VL)	CAAGTGCAACTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTCAAG AAGCCTGGTTCTCCGTGAAAGTGTCTGCAAAGCGT CTGGCTACACCTTACCCGGTACAATATGCACTGGGT CAGACAGGCGCCCGACAGGGCCTGGAGTGGATGGG GGCCATCTACCCTGGGAACGGCGACACTAGCTACTCC CAAAAGTTCAAGGGCCGCGTGACGATTACCGCCGAC AAGTCAACCAGCACTGCCTATATGGAGCTGAGCTCGC

[1343]

		TTCGGAGCGAAGATACCGCCGTGTACTACTGCGCTCG GAGCTTCTTCTACGGGTCCTCGGATTGGTACTTCGAC GTCTGGGGCCAGGGGACTACTGTGACCGTGTCTCCG GGGGAGGAGGATCGGGCGGAGGCGGTTCTGGGAGGC GGCGGAAGCGGAGGCGGAGGTTTCAGAAATCGTGCTG ACCCAGTCCCCGGAAGTTTTCAGTCAGTGAAGTCCCAAG AGAAGGTCACCATTAATTGTGCGGCCTCCTCCTCGGT GAACAACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCGGACCA GTCCCCGAAGCCCCTGATCTATGCTACCTCCAAGTTG GCGTCCGGCGTGCCGTCAGGTTTCAGCGGATCGGGTT CCGGGACAGACTACACCCTGACTATTAAGTCACTCGA GGCCGAGGATGCCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTG GATCTTCAACCTCCAACTTCGGACAAGGAACCAAG CTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 404	전체 CAR 아미 노산 서열	MALPVTALLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKK PGSSVKVSCASGYTFTRYNMHWVRQAPGQGLE WMGAIYPGNGDTSYSQKFKGRVTITADKSTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARSFFYGSSDWYFDVWGQ GTTTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGGSEIVLTQS PDFQSVTPKEKVTITCRASSVNNMHWYQKPDQS PKPLIYATSNLASGVPSRFSGSGSDYTLTINSLEA EDAATYYCQQWIFNPPTFGQGTKLEIKTTTPAPRPP TPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD IYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFK QPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVKFS RSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS EIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR
SEQ ID NO: 405	전체 CAR 핵산 서열	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGC TGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCAAGT

[1344]

	GCAACTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAAGTCAAGAA GCCTGGTTCCTCCGTGAAAGTGTCTGCAAAGCG TCTGGCTACACCTTCACCCGGTACAATATGCACT GGGTCAGACAGGCGCCCGACAGGGCCTGGAGT GGATGGGGGCCATCTACCCTGGGAACGGCGACA CTAGCTACTCCCAAAGTTCAAGGGCCGCGTGA CGATTACCGCCGACAAGTCAACCAGCACTGCCT ATATGGAGCTGAGCTCGCTTCGGAGCGAAGATA CCGCCGTGTACTACTGCGCTCGGAGCTTCTTCTA CGGGTCCTCGGATTGGTACTTCGACGTCTGGGGC CAGGGGACTACTGTGACCGTGTCTCCGGGGGA GGAGGATCGGGCGGAGGCGGTTTCGGGAGGCGGC GGAAGCGGAGGCGGAGGTTCAAGAAATCGTGCTG ACCCAGTCCCCGGACTTTCAGTCAGTGACTCCCA AGGAGAAGGTCACCATTACTTGTGCGCCTCCTC CTCGGTGAACAACATGCACTGGTACCAGCAGAA GCCGGACCAGTCCCCGAAGCCCCTGATCTATGCT ACCTCCAACCTTGGCGTCCGGCGTGCCGTCAAGGT TCAGCGGATCGGGTTCCGGGACAGACTACACCC TGACTATTAACCTCACTCGAGGCCGAGGATGCCGC CACCTACTACTGCCAGCAGTGGATCTTCAACCCT CCAACCTTCGGACAAGGAACCAAGCTGGAAATC AAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACC CCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCC TGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTG GGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTG CGATATCTACATTTGGGCCCCCTCTGGCTGGTACT TGCGGGGTCTGTGCTTTCACTCGTGATCACTC TTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTA CATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAG

[1345]

		ACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGG TTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTG CGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCA GCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAAC GAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGAC GTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAA ATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAA GAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAG ATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAA GGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGG ACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGA CACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCG CCTCGG
CD20-C8H4		
SEQ ID NO: 406 (카바트)	HCDR1	RYNMH
SEQ ID NO: 407 (카바트)	HCDR2	AIYPGNGDTSYSQKFKG
SEQ ID NO: 408 (카바트)	HCDR3	SFFYGSSDWYFDV
SEQ ID NO: 409 (코티아)	HCDR1	GYTFTRY
SEQ ID NO: 410 (코티아)	HCDR2	YPGNGD
SEQ ID NO: 411 (코티아)	HCDR3	SFFYGSSDWYFDV
SEQ ID NO: 412 (IMGT)	HCDR1	GYTFTRYN
SEQ ID NO:	HCDR2	IYPGNGDT

[1346]

413 (IMGT)		
SEQ ID NO: 414 (IMGT)	HCDR3	ARSFFYGSSDWYFDV
SEQ ID NO: 982 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR1	GYTFTRYNMH
SEQ ID NO: 983 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR2	AIYPGNGDTSYSQKFKG
SEQ ID NO: 984 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR3	SFFYGSSDWYFDV
SEQ ID NO: 415	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTRYNM HWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYSQKFKGR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARSFFY GSSDWYFDVWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 416	DNA VH	CAAGTCCAACCTCGTCCAGTCTGGCGCAGAAAGTC AAGAAGCCCGGAAGCTCCGTGAAAGTGTCTCTGC AAAGCGTCGGGTTACACTTTCACCCGGTACAACA TGCACTGGGTCTAGACAGGCCCTGGACAAGGAC TGGAGTGGATGGGTGCCATCTACCTGGAAACG GAGATACCTCCTACTCCCAAAGTTCAAGGGGA GAGTGACCATTACCGCCGACAAGTCAACTCCAC CGCTTACATGGAGCTCAGCTCCCTGCGGTCCGAA GATACTGCGGTGTACTATTGCGCTCGCTCATTTT TCTACGGCTCATCGGATTGGTACTTCGACGTCTG GGGACAGGGAAGTACCGTGACCGTGTCTCTCG
SEQ ID NO:	LCDR1	RASSSVNNMH

[1347]

417 (카바트)		
SEQ ID NO: 418 (카바트)	LCDR2	ATSNLAS
SEQ ID NO: 419 (카바트)	LCDR3	QQWIFNPPT
SEQ ID NO: 420 (코티아)	LCDR1	SSSVNN
SEQ ID NO: 421 (코티아)	LCDR2	ATS
SEQ ID NO: 422 (코티아)	LCDR3	WIFNPP
SEQ ID NO: 423 (IMGT)	LCDR1	SSVNN
SEQ ID NO: 424 (IMGT)	LCDR2	ATS
SEQ ID NO: 425 (IMGT)	LCDR3	QQWIFNPPT
SEQ ID NO: 985 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR1	RASSSVNNMH
SEQ ID NO: 986 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR2	ATSNLAS
SEQ ID NO: 987 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR3	QQWIFNPPT
SEQ ID NO: 426	VL	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTTICRASSSVNNMHWY QQKPGKAPKPLIYATSNLASGVPSRFSGSGSGTEYT

[1348]

		LTISLQPEDFATYYCQQWIFNPPTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO: 427	DNA VL	GACATCCAGCTGACTCAGTCCCCGTCCTTCCTGT CCGCCTCCGTGGGGGACCGCGTGACGATTACTTG TCGGGCCTCCTCATCCGTGAACAACATGCATTGG TACCAGCAGAAGCCAGGAAAGGCACCGAAGCCG CTTATCTATGCCACCTCGAATCTGGCCAGCGGAG TGCCTTCGAGGTTTAGCGGCTCCGGCTCCGGCAC CGAGTACACTTTGACCATTAGCAGCCTCCAGCCG GAGGACTTCGCCACATACTACTGCCAGCAGTGG ATCTTCAACCCCCCACCTTCGGCCAAGGAACCA AGCTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 428	링크	GGGSGGGSGGGSGGGSGGGG
SEQ ID NO: 429	scFv (VH- 링크 -VL)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTRYNM HWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSYSQKFKGR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARSFFY GSSDWYFDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGG GSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASSV NNMHWYQQKPGKAPKPLIYATSNLASGVPSRFSGS GSGTEYTLTISLQPEDFATYYCQQWIFNPPTFGQG TKLEIK
SEQ ID NO: 430	DNA scFv (VH-링크 - VL)	CAAGTCCAACCTCGTCCAGTCTGGCGCAGAAGTC AAGAAGCCCGGAAGCTCCGTGAAAGTGTCTCTGC AAAGCGTCGGGTACACTTTCACCCGGTACAACA TGCACTGGGTCAGACAGGCCCTGGACAAGGAC TGGAGTGGATGGGTGCCATCTACCCTGGAAACG GAGATACCTCCTACTCCCCAAAAGTTCAAGGGGA GAGTGACCATTACCGCCGACAAGTCAACTTCCAC CGCTTACATGGAGCTCAGCTCCCTGCGGTCCGAA GATACTGCGGTGTACTATTGCGCTCGCTCATTTT

[1349]

		TCTACGGCTCATCGGATTGGTACTTCGACGTCTG GGGACAGGGAAC TACCGTGACCGTGTCTCGGG GGGAGGAGGATCGGGCGGAGGCGGTTCTGGGAGGCG GCGGAAGCGGAGGCGGAGGTTCA GACATCCAGCTG ACTCAGTCCCCGTCCTTCCTGTCCGCCTCCGTGG GGGACCGCGTGACGATTACTTGTCTGGGCCTCCTC ATCCGTGAACAACATGCATTGGTACCAGCAGAA GCCAGGAAAGGCACCGAAGCCGCTTATCTATGC CACCTCGAATCTGGCCAGCGGAGTGCCTTCGAG GTTTAGCGGCTCCGGCTCCGGCACCGAGTACACT TTGACCATTAGCAGCCTCCAGCCGGAGGACTTCG CCACATACTACTGCCAGCAGTGGATCTTCAACCC CCCCACCTTCGGCCAAGGAACCAAGCTGGAAT CAAG
SEQ ID NO: 431	전체 CAR 아미 노산 서열	MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKK PGSSVKVSC KASGYTFTRYNMHWVRQAPGQGLE WMGAIYPGNGDTSYSQKFKGRVTITADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAR SFFYGSSDWYFDVWGQ GTTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQS PSFLSASVGDRVTITCRASSSVNNMHWYQQKPGK APKPLIYATSNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQ PEDFATYYCQWIFNPPTFGQGTKLEIKTTTPAPRP PTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIF KQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCEL RVKF SRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR
SEQ ID NO:	전체 CAR 핵산	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGC

[1350]

432	서열	TGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCAAGT CCAACTCGTCCAGTCTGGCGCAGAAGTCAAGAA GCCCCGAAGCTCCGTGAAAGTGTCTGCAAAGC GTCGGGTACACTTTCACCCGGTACAACATGCAC TGGGTCAGACAGGCCCCCTGGACAAGGACTGGAG TGGATGGGTGCCATCTACCCTGGAAACGGAGAT ACCTCCTACTCCCAAAAGTTCAAGGGGAGAGTG ACCATTACCGCCGACAAGTCAACTTCCACCGCTT ACATGGAGCTCAGCTCCCTGCGGTCCGAAGATA CTGCGGTGTACTATTGCGCTCGCTCATTTTCTAC GGCTCATCGGATTGGTACTTCGACGTCTGGGGAC AGGGAACCTACCGTGACCGTGTCTCGGGGGGAG GGGGGAGCGGCGGAGGGGGCTCGGGCGGTGGA GGAAGCGGAGGCGGCGGTTCGACATCCAGCTG ACTCAGTCCCCGTCCTTCCTGTCCGCCTCCGTGG GGGACCGCGTGACGATTACTTGTGCGGCCTCCTC ATCCGTGAACAACATGCATTGGTACCAGCAGAA GCCAGGAAAGGCACCGAAGCCGCTTATCTATGC CACCTCGAATCTGGCCAGCGGAGTGCCTTCGAG GTTTAGCGGCTCCGGCTCCGGCACCGAGTACACT TTGACCATTAGCAGCCTCCAGCCGGAGGACTTCG CCACATACTACTGCCAGCAGTGGATCTTCAACCC CCCCACCTTCGGCCAAGGAACCAAGCTGGAAT CAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCAC CCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCC CTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGT GGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCT GCGATATCTACATTTGGGCCCCCTCTGGCTGGTAC TTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACT CTTTACTGTAAGCGCGGTGCGAAGAAGCTGCTGT

[1351]

		ACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCA GACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTTCATGCCG GTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACT GCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCC AGCCTACCAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAA CGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGA CGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGA AATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAAGAATCCCCA AGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAA GATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAA AGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACG GACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGG ACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCC GCCTCGG
CD20-C2		
SEQ ID NO: 433	VH	QVHLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTNYW MHWVKQRPQGQLEWIGFITPTTGYPEYNQKFKDK ATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRKVG KGVYYALDYWGQGTSVTVSS
SEQ ID NO: 434	DNA VH	CAAGTGCATCTGCAGCAGTCGGGGGCCGAAGTGC GCAAAGCCAGGCGCCAGCGTGAAGATGAGCTGC AAGGCCTCCGGGTACACCTTCACCAACTACTGGA TGCACTGGGTCAAGCAGCGCCCGGGCCAGGGAC TCGAGTGGATCGGGTTCATCACGCCGACTACCGG CTACCCGGAGTATAACCAGAAGTTCAAGGACAA GGCCACTCTGACTGCCGACAAGTCCTCGTCTACC GCGTACATGCAACTGTCCTCACTGACTTCGGAGG ATTCCGCTGTGTACTACTGCGCGCGGAGGAAAGT CGGAAAGGGAGTGTACTATGCCCTGGACTACTG

[1352]

		GGGCCAGGGTACCAGCGTCACTGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 435	VL	DILMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNYLAWY QQKQGNPQLLVYNTKTLADGVPSRFSGSGSGTQY SLKINSLQTEDFGTYYCQHFWSPPWTFGGGKLEI K
SEQ ID NO: 436	DNA VL	GACATTCTGATGACCCAGTCCCCTGCATCACTCT CCGCGTCCGTGGGAGAAACCGTGACCATCACGT GTAGAGCCTCCGGCAACATCCACAACCTACCTGG CCTGGTACCAGCAGAAGCAGGGAAACTCGCCCC AACTGCTTGTGTACAACACCAAGACCTTGGCTGA CGGAGTGCCTTCCCGGTTCTCGGGTTCGGGATCA GGCACACAGTACTCCCTGAAAATCAATAGCCTCC AGACCGAAGATTTTGGAACCTACTACTGCCAAC ACTTCTGGAGCTCCCCCTGGACTTTCGGAGGCGG TACCAAGCTCGAGATTAAG
CD20-C3		
SEQ ID NO: 437	VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTNYNL HWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNYDTSYNQKFKGKA TLTADKSSSTAYMLLSLTSEDSAVYFCARVDFGH SRYWYFDVWGAGTTVTVSS
SEQ ID NO: 438	DNA VH	CAAGTGCAGCTGCAGCAGCCTGGTGCCGAGCTC GTGAAGCCGGGAGCGTCCGTGAAGATGAGCTGC AAAGCCTCGGGCTACACCTTCACCAATTACAAC TGCATTGGGTCAAGCAGACCCCGGGCCAGGGCC TCGAATGGATCGGAGCGATCTACCCCGGGAAC ACGATACTAGCTACAACCAGAAGTTCAAGGGAA AGGCCACCCTGACCGCCGATAAGTCCTCATCCAC CGCCTACATGCTGCTGTCTCGCTGACTTCCGAG GACTCCGCTGTGTACTTCTGCGCCCGCTGGACT

[1353]

		TCGGACACAGCAGATATTGGTATTTTGACGTCTG GGGCGCCGGGACTACCGTGACTGTGTCGTCC
SEQ ID NO: 439	VL	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRATSSVSSMNWY QQKPGSFPRPWIHATSNLASGVPARFSGSGSGTSYS LTISRVEAEDAATYYCQQWTFNPPTFGAGAKLELK
SEQ ID NO: 440	DNA VL	CAAATTGTCCTGAGCCAGAGCCCGGCTATCCTGT CCGCCTCACCGGGCGAAAAGGTCACCATGACTT GTCGGGCCACTTCCTCCGTGTCATCCATGAACTG GTACCAGCAGAAGCCTGGCAGCTTCCCTCGGCC ATGGATTACGCCACGTCAAACCTGGCATCGGG AGTGCCCGCAAGGTTCTCCGGGTCCGGCAGCGG AACATCCTACTCCCTCACCATCTCGCGCGTGGA GCGGAGGACGCTGCCACCTACTACTGCCAACAG TGGACCTTCAACCCCCCACCTTTGGAGCGGGAG CCAAGCTGGAACCTAAG
CD20-C5		
SEQ ID NO: 441	VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNM HWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSYNPKFKGKA TLTADKSSRTAYIHLSSLTSEDSVYYCARSYFYGS SSWYFDVWGAGTTTVTVSS
SEQ ID NO: 442	DNA VH	CAAGTGCAGCTGCAGCAGCCGGGAGCAGAGCTC GTGAAGCCTGGAGCCTCAGTGAAGATGAGCTGC AAGGCCTCCGGTTACACCTTCACCTCCTACAACA TGCACTGGGTCAAGCAGACCCCGGACAAGGCC TGGAATGGATCGGCGCCATCTACCCGGGAAACG GGGACACCTCCTATAACCCCAAGTTCAAGGGAA AAGCAACCCTGACCGCGGACAAGTCCAGCAGAA CTGCCTACATCCATCTTTCCTCGCTGACGTCCGA GGATTCCGTGGTGTACTACTGTGCCCCGCTCCTAC

[1354]

		TTCTACGGGTCATCCTCGTGGTACTTCGATGTCT GGGGCGCTGGAACCACCGTGACTGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 443	VL	QIILSQSPAILSASPGEKVTLCRASSSVSSMHWYQ QKPGSSPKPWIFATSNLASGVPARFTGSGSGTSYSL TISRVEAEDAATYYCQQWIFNPPTFGGGTSLEIK
SEQ ID NO: 444	DNA VL	CAGATCATTCTGAGCCAGAGCCCGGCCATTCTGT CTGCCTCGCCTGGAGAAAAAGTCACCCTCACTTG CCGGGCCAGCTCCTCCGTGTCCTCAATGCACTGG TACCAGCAGAAGCCTGGCTCAAGCCCGAAGCCC TGGATCTTCGCCACCTCCAATCTGGCGTCAGGAG TGCCCGCGAGGTTCACTGGATCGGGGTCCGGCA CATCGTATTGCTCACCATTTCCCGGGTGGAGGC CGAGGACGCCGCTACTTACTACTGCCAACAGTG GATCTTCAACCCACCGACCTTTGGCGGAGGGACT TCCTTGGAATCAAG
CD20-C6		
SEQ ID NO: 445	VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKTSGYTFTSHGINW VKQAPRKGLKWMGWINTYTGEPTYGDDFKGRFA FSLETSARTAYLQINNLIKNETATYFCARYGNYEE PYAMDYWGQGSVTVSS
SEQ ID NO: 446	DNA VH	CAAATTCAGCTGGTGCAGTCGGGACCTGAGCTC AAGAAGCCCGGAGAAACCGTGAAGATCTCCTGC AAGACTTCCGGGTACACTTTTACTTCCCACGGCA TCAACTGGGTCAAGCAGGCACCAAGGAAGGGGC TTAAGTGGATGGGCTGGATTAACACCTACACCG GCGAACCCACCTATGGCGATGACTTCAAAGGAC GGTTCGCGTTCTCCCTCGAAACCTCAGCAAGAAC CGCGTATTTGCAAATCAACAACCTGAAGAACGA GGACACCGCCACCTACTTCTGCGCCCGCTACGGA

[1355]

		AATTACGAGGAACCTTACGCTATGGACTACTGG GGCCAGGGCACTTCCGTGACTGTGTCGTCC
SEQ ID NO: 447	VL	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRATSSVSSMNWY QQKPGSFPRPWIHATSNLASGVPARFSGSGSGTSYS LTISRVEAEDAATYYCQQWTFNPPTFGAGAKLELK
SEQ ID NO: 448	DNA VL	CAGATCGTGCTGAGCCAGAGCCCCGCCATCCTG AGCGCTTCCCCGGGAGAAAAGGTCACCATGACT TGCCGGGCCACTAGCAGCGTGTCTCCATGAACT GGTACCAGCAGAAGCCGGGCTCCTTCCCTCGCCC CTGGATTTCATGCCACCTCAAACCTGGCCAGCGGA GTGCCAGCCAGATTCTCGGGATCTGGATCGGGG ACGTCCTACTCCCTCACCATCTCGCGGGTGGAGG CCGAAGATGCCGCCACATACTACTGTCAACAGT GGACCTTCAACCCGCCGACCTTTGGAGCGGGGG CCAAGCTGGAGCTGAAA
CD20-C7		
SEQ ID NO: 449	VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNI HWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKA TLTADKSSTTAFIHFSSTSEDSVYYCARSYFYGS DSWYFDVWGAGTTVTVSS
SEQ ID NO: 450	DNA VH	CAAGTGCAGCTTCAGCAGCCTGGGGCCGAATC GTGAAGCCAGGAGCCTCCGTGAAGATGTCATGC AAAGCCTCCGGCTACACTTTTACCTCCTACAACA TTCATTGGGTCAAGCAGACACCTGGCCAGGGCCT GGAATGGATTGGTGCAATCTACCCGGGCAACGG AGACACCTCGTACAACCAGAAGTTTAAGGGGAA GGCCACCCTGACCGCGGACAAGTCAAGCACTAC CGCGTTCATTCACTTCTCGTCCTTGACCTCCGAG GATAGCGTGGTGTACTACTGCGCCCGCTCCTATT

[1356]

		TCTACGGCTCCGATTCTGTGGTACTTCGACGTCTG GGGAGCCGGAACCTACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 451	VL	QIILSQSPAILSASPGEKVTLCRASSGVPSLHWYQQ KPGSSPKPWIFATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTI SRVEAEDAATYYCQQWIFNPPTFGGGTSLEIK
SEQ ID NO: 452	DNA VL	CAAATCATCCTGAGCCAGAGCCCGGCCATCCTGT CGGCTTCACCCGGGGAAAAGGTCACGCTGACTT GCCGGGCCTCCTCCGGCGTGCCAAGCCTCCACTG GTACCAGCAAAAAGCCTGGCTCGTCCCCCAAACC CTGGATTTTCGCCACCTCCAACCTGGCTAGCGGA GTGCCGGCCAGATTCTCGGGTTCCGGGTCCGGCA CCAGCTATTCTCTCACCATCTCCCGGGTCGAGGC GGAGGACGCAGCGACTTACTACTGTCAACAGTG GATCTTCAATCCGCCACCTTCGGCGGAGGAACT TCCCTGGAAATCAAG
CD20-C8		
SEQ ID NO: 453	VH	QVQLLPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTRYNM HWVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSYSQKFKGKA TLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSFFYG SSDWYFDVWGAGTTVSVSS
SEQ ID NO: 454	DNA VH	CAAGTGCAGCTGCTGCAGCCCGGAGCCGAACTC GTGAAGCCGGGCGCATCCGTGAAAATGAGCTGC AAGGCGTCCGGTTACACCTTCACTCGCTACAACA TGCACTGGGTCAAGCAGACCCCTGGACAAGGCC TGGAGTGGATTGGTGCTATCTACCCGGGAAACG GAGACACTAGCTACTCGCAGAAATTCAAGGGAA AGGCCACGCTGACCGCCGATAAGTCCTCCTCCAC TGCCTACATGCAACTCAGCTCACTGACCTCAGAG GACTCGGCCGTGTACTACTGCGCGAGGTCCTTCT

[1357]

		TCTACGGGTCCTCGGATTGGTACTTCGACGTCTG GGGCGCCGGTACCACCGTGTCCGTGTCATCC
SEQ ID NO: 455	VL	QIVLSQSPAILSTSPGEKVTLTCRASSSVNNMHWYQ QKPGSSPKPWIYATSNLASGVPSRFSGSGSGTSYSL TISRVEAEDAATYYCQQWIFNPPTFGAGTKLELK
SEQ ID NO: 456	DNA VL	CAGATCGTGCTGAGCCAGTCCCCGGCGATTCTGT CCACCTCGCCTGGGGAAAAGGTCACCCTGACAT GTAGAGCCTCCTCCTCCGTGAACAATATGCATTG GTATCAGCAGAAGCCAGGATCAAGCCCCAAGCC CTGGATCTATGCCACTTCGAACCTTGCCCTCTGGA GTGCCCTCACGGTTCTCCGGCTCGGGATCGGGGA CCAGCTACAGCTTGACTATCTCCCGGGTGGAGGC TGAGGACGCCGCAACCTACTACTGCCAGCAATG GATCTTCAACCCTCCGACTTTTGGGGCCGGAACC AAGCTGGAACCTCAAG
CD20-3m		
SEQ ID NO: 457	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRDYIM AWVRQAPGKGLEWVASISYEGNPYYGDSVKGRFT ISRDNASTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARHDHNN VDWFAYWGQGLVTV
SEQ ID NO: 458	DNA VH	CAAGTGCAGTTGGTGGAATCAGGAGGAGGTGTC GTGCAACCAGGAAGATCATTGAGGCTCTCATGC GCCGCCAGCGGATTCACCTTTCGGGATTACTACA TGGCCTGGGTCCGCCAGGCCCCGGGAAGGGAC TGGAATGGGTGGCATCCATCTCGTACGAAGGGA ACCCCTACTATGGGGACTCCGTGAAGGGACGGT TCACCATCTCCCGGACAACGCCAAGTCCACCCT GTACCTTCAAATGTCCTCGCTGAGGGCGGAGGAT ACTGCTGTCTACTACTGTGCCCGCCACGACCATA

[1358]

		ACAACGTGGACTGGTTCGCCTACTGGGGCCAGG GAACCCTCGTCACCGTGTCTCG
SEQ ID NO: 459	VL	DIVMTQTPLSLSVTPGQPVSMSCKSSQSLLYSENKK NYLAWYLQKPGQSPQLLIFWASTRESGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYYNFPFTGQG TKLEIK
SEQ ID NO: 460	DNA VL	GACATTGTGATGACGCAGACTCCCCTGTCGCTCT CCGTGACCCCTGGCCAGCCCGTGTCTGATGTCGTG CAAGAGCTCCCAGTCCCTGCTGTATTCCGAGAAC AAGAAGAATTACCTTGCGTGGTACCTCCAGAAG CCGGGGCAGAGCCCGCAGCTGCTGATTTCTGGG CGTCCACTAGAGAGTCTGGAGTGCCTGACCGGTT TAGCGGAAGCGGCTCCGGTACTGATTTCACCCTG AAAATCTCGCGCGTGGAAGCTGAGGACGTGGGC GTGTACTACTGCCAGCAGTACTACAACCTCCCTA CTTTCGGACAAGGAACCAAGCTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 461	링커	GGGGSGGGSGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 462	scFv (VH- 링커 -VL)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRDYYM AWVRQAPGKGLEWVASISYEGNPYYGDSVKGRFT ISRDNASTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARHDHNN VDWFAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSG GGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPVSMSCKSSQSLLYS ENKKNYLAWYLQKPGQSPQLLIFWASTRESGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYYNFP TFGQGTKLEIK
CD20-3J		
SEQ ID NO: 463	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFRDYYM AWVRQAPGQRLEWMGSISYEGNPYYGDSVKGRV

[1359]

		TITRDNSASTLYMELSSLRSEDVAVYYCARHDHNN VDWFAYWGQGLVTVSS
SEQ ID NO: 464	DNA VH	CAAGTCCAACCTCGTCCAGTCCGGTGCAGAAGTC AAGAAACCAGGAGCTTCCGTGAAAGTGTCGTGC AAAGCTTCAGGCTTCACCTTCCGCGACTATTACA TGGCCTGGGTCCGCCAAGCGCCCGGACAGCGGC TGGAGTGGATGGGGTCCATTTCCTACGAGGGGA ACCCCTACTATGGAGATTCCGTGAAGGGCAGAG TGACGATCACTCGGGATAACTCCGCCTCCACTCT CTACATGGAAGTGTCTCGCTTCGGAGCGAAGAT ACCGCGGTGTACTACTGCGCCCGCCACGACCATA ACAACGTGGACTGGTTCGCCTACTGGGGACAGG GGACCCCTCGTGACCGTGTCTCT
SEQ ID NO: 465	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCKSSQSLLYSENKK NYLAWYQQKPGKVPKLLIFWASTRESGVPSRFGS GSGTDFLTISLQPEDVATYYCQYYNFPFTFGQGT KLEIK
SEQ ID NO: 466	DNA VL	GACATTCAGATGACCCAGTCCCCGAGCTCGCTGT CCGCCTCCGTGGGAGACAGAGTGACAATCACTT GCAAGAGCAGCCAGTCACTGTTGTACTCCGAGA ACAAGAAGAACTACCTCGCCTGGTACCAGCAGA AGCCGGGAAAGGTCCCTAAGCTGCTGATCTTCTG GGCCAGCACTAGGGAGTCGGGAGTGCCGTACG GTTTCAGCGGATCGGGATCGGGTACCGACTTCACC CTGACTATCTCTCCCTGCAACCTGAGGACGTGG CCACCTACTACTGTCAGCAGTACTACAATTTTCC CACCTTCGGCCAGGGTACCAAGCTGGAAATCAA G
SEQ ID NO: 467	펄키	GGGGSGGGSGGGSGGGGS

[1360]

SEQ ID NO: 468	scFv (VH- 링커 -VL)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFRDYIM AWVRQAPGQRLEWMGSISYEGNPYYGDSVKGRV TITRDNSASTLYMELSSLRSEDTAVYYCARHDHNN VDWFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKSSQSLLYS ENKKNYLAWYQQKPGKVPKLLIFWASTRESGVPS RFGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCQYYNFPT FGQGTKLEIK
CD20-3H5k1		
SEQ ID NO: 469	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFTFRDYIMA WVRQMPGKGLEWMGSISYEGNPYYGDSVKGQVTI SRDNSISTLYLQWSSLKASDTAMYYCARHDHNNV DWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO: 470	DNA VH	GAAGTCCAACCTGGTGCAGTCAGGAGCAGAAGTC AAAAAACCAGGAGAAAGCCTCAAGATCAGCTGC AAGGGCTCGGGTTTCACCTTCCGGGACTACTATA TGGCCTGGGTCAGACAGATGCCGGGAAAGGGAC TGGAATGGATGGGGTCAATCAGCTACGAGGGCA ACCCCTACTACGGAGACTCCGTGAAGGGACAGG TCACAATCTCCCGGGACAACCTCGATTTCCTACTCT GTATCTGCAATGGAGCTCCCTCAAGGCCTCCGAC ACTGCGATGTACTACTGTGCGCGGCATGACCACA ACAATGTGGATTGGTTCGCCTACTGGGGACAGG GAACCCCTCGTGACCGTGTCCAGC
SEQ ID NO: 471	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKSSQSLLYSENKK NYLAWYQQKPGKVPKLLIFWASTRESGVPSRFGS GSGTDFTLTISLQPEDVATYYCQYYNFPTFGQGT KLEIK
SEQ ID NO:	DNA VL	GATATCCAAATGACCCAGTCGCCCTCCTCACTCT

[1361]

472		CCGCCTCCGTGGGAGATCGCGTGACCATTA CAAGAGCTCGCAGTCCCTGCTGTACTCCGAGAAC AAGAAGAACTACTTGGCCTGGTACCAGCAGAAG CCCGGCAAAGTGCCGAAGCTGCTTATCTTTGGG CCTCGACCAGGGAAAGCGGAGTGCCGTCACGCT TCTCCGGCTCCGGGTCTGGCACCGACTTCACTCT GACTATTTCTCCCTGCAACCTGAGGACGTGGCT ACCTACTACTGCCAGCAGTACTACAACCTCCCTA CCTTCGGCCAAGGGACGAAGCTGGAGATCAAG
SEQ ID NO: 473	랭커	GGGGSGGGSGGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 474	scFv (VH- 랭커 -VL)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFTFRDYMA WVRQMPGKGLEWMGSISYEGNPYYGDSVKGQVTI SRDNSISTLYLQWSSLKASDTAMYCARHDHNNV DWFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKSSQSLLYSE NKKNYLAWYQQKPGKVPKLLIFWASTRESGVPSR FSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCQYYNFP GQGTKLEIK
CD20-3H5k3		
SEQ ID NO: 475	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFTFRDYMA WVRQMPGKGLEWMGSISYEGNPYYGDSVKGQVTI SRDNSISTLYLQWSSLKASDTAMYCARHDHNNV DWFAYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO: 476	DNA VH	GAAGTGCAGTTGGTCCAATCAGGCGCAGAAGTG AAGAAACCCGGAAGAATCATTGAAGATTCGTGC AAAGGAAGCGGGTTCACATTCCGCGATTACTAC ATGGCGTGGGTCAGACAGATGCCGGGAAAGGGA CTCGAGTGGATGGGGTCCATCAGCTACGAAGGA

[1362]

		AACCCTTACTACGGGGACTCCGTGAAGGGCCAG GTCACCATCTCCCGCGACAACCTCAATCTCCACTC TGTATCTGCAATGGTCGAGCCTCAAGGCCTCTGA TACTGCGATGTACTACTGCGCTCGGCATGACCAC AACAACGTGGACTGGTTCGCTTACTGGGGACAG GGTACCCTTGTGACCGTGTCTCC
SEQ ID NO: 477	VL	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLYSENKK NYLAWYQQKPGQAPRLIFWASTRESGIPARFSGS SGSGTDFLTITSLQPEDLAVYYCQQYYNFPFTGQGT KLEIK
SEQ ID NO: 478	DNA VL	GAGATCGTGATGACTCAGTCCCCTGCCACCCTCT CGCTGTCCCCCGGGGAGAGGGCCACGCTGTCCT GCAAGAGCTCCCAGTCACTGCTGTATTCCGAAAA CAAGAAGAACTACCTCGCCTGGTACCAACAGAA GCCGGGACAGGCCCCGCGGCTTCTGATCTTCTGG GCCTCCACTCGGGAGTCCGGCATTCCGGCCCCGCT TCTCCGGCTCGGGGAGCGGAACTGACTTCACCCT GACCATCAGCAGCCTGCAGCCAGAGGACCTCGC AGTGTACTACTGTCAACAGTACTACAATTTCCC ACCTTTGGCCAGGGTACCAAGCTGGAGATTAAG
SEQ ID NO: 479	링크	GGGGSGGGSGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 480	scFv (VH- 링크-VL)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFTFRDYMA WVRQMPGKGLEWMGSISYEGNPYYGDSVKQVTI SRDNSISTLYLQWSSLKASDTAMYCARHDHNNV DWFAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGG GGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLYSE NKKNYLAWYQQKPGQAPRLIFWASTRESGIPARF SGSGSGTDFLTITSLQPEDLAVYYCQQYYNFPFTG QGTKLEIK

[1363]

CD20-Ofa		
SEQ ID NO: 481 (카바트)	HCDR1	DYAMH
SEQ ID NO: 482 (카바트)	HCDR2	TISWNSGSIGYADSVKG
SEQ ID NO: 483 (카바트)	HCDR3	DIQYGNYYYYGMDV
SEQ ID NO: 484 (코티아)	HCDR1	GFTFNDY
SEQ ID NO: 485 (코티아)	HCDR2	SWNSGS
SEQ ID NO: 486 (코티아)	HCDR3	DIQYGNYYYYGMDV
SEQ ID NO: 487 (IMGT)	HCDR1	GFTFNDYA
SEQ ID NO: 488 (IMGT)	HCDR2	ISWNSGSI
SEQ ID NO: 489 (IMGT)	HCDR3	AKDIQYGNYYYYGMDV
SEQ ID NO: 490	VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFNDYAMHWV RQAPGKGLEWVSTISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDN KKSLEYLQMNSLRAEDTALYYCAKDIQYGNYYYYGMDV WGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 491	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTTCGAGTCGGGGGAGGATTGGTG CAGCCGGGCAGAAAGCCTGCGGCTCTCATGTGCCGCCT CCGGCTTCACCTTTAACGACTACGCAATGCACTGGGT CAGACAGGCTCCTGGGAAGGGCCTGGAATGGGTGTC CACCATTTCCTGGAAGTCCGGGAGCATCGGCTACGCT GACTCCGTGAAGGGCCGCTTCACGATTAGCCGCGATA ACGCGAAAAAGAGCCTGTACCTCCAAATGAACTCCC TGCGGGCCGAAGATACCGCCCTTACTACTGCGCGAA

[1364]

		GGACATTCAGTATGGAACTACTACTACGGAATGGA CGTCTGGGGACAGGGGACCACAGTGACCGTGTCAAG C
SEQ ID NO: 492 (카바트)	LCDR1	RASQSVSSYLA
SEQ ID NO: 493 (카바트)	LCDR2	DASNRAT
SEQ ID NO: 494 (카바트)	LCDR3	QQRSNWPIT
SEQ ID NO: 495 (코티아)	LCDR1	SQSVSSY
SEQ ID NO: 496 (코티아)	LCDR2	DAS
SEQ ID NO: 497 (코티아)	LCDR3	RSNWPI
SEQ ID NO: 498 (IMGT)	LCDR1	QSVSSY
SEQ ID NO: 499 (IMGT)	LCDR2	DAS
SEQ ID NO: 500 (IMGT)	LCDR3	QQRSNWPIT
SEQ ID NO: 501	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELP EDFAVYYCQQRSNWPITFGQGTREIK
SEQ ID NO: 502	DNA VL	GAAATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGCCACTTTGTCAC TGTCCTCCCGGCGAAAGAGCCACTCTGTCCTGCCGGGC ATCGCAGTCCGTGTCGTCCTACCTGGCCTGGTACCAG CAAAAGCCCGGACAAGCCCCTCGCCTTCTCATCTACG ACGCCTCCAATCGCGCGACCGGAATCCCGGCCAGGTT CTCCGGGAGCGGTTCAAGCACTGACTTACCCTGACC ATCTCGTCCCTGGAGCCGGAGGATTCGCCGTGTATT ACTGCCAGCAGCGGTCCAACCTGGCCCATCACCTTCGG

[1365]

		CCAAGGGACTCGGGCTCGAAATCAAG
SEQ ID NO: 503	링크	GGGGSGGGSGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 504	scFv (VH- 링크 -VL)	EVQLVESGGGLVQPGSRSLRSCAASGFTFN DYAMHWV RQAPGKGLEWVSTISWNSGSGIGYADSVKGRFTISRDN AKKSLY LQMNSLR AEDTALYYCAKD IQYGNYYGMDV WGQGTTVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGGSEIVLTQ SPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASN RATGIPARFSGSGTDFLT TISSLEPEDFAV YYCQQRSNWPITFGQGTREIK
SEQ ID NO: 505	DNA scFv (VH- 링크 - VL)	GAGGTGCAGCTGGTTCGAGTCGGGGGGAGGATTGGTG CAGCCGGGCAGAAAGCCTGCGGCTCTCATGTGCCGCT CCGGCTTACCTTTAACGACTACGCAATGCACTGGGT CAGACAGGCTCCTGGAAGGGCCTGGAATGGGTGTC CACCATTTCCTGGAAGTCCGGGAGCATCGGCTACGCT GACTCCGTGAAGGGCCGCTTCACGATTAGCCGCGATA ACGCGAAAAAGAGCCTGTACCTCCAAATGAACTCCC TGCGGGCCGAAGATACCGCCCTTTACTACTGCGCGAA GGACATTCAGTATGGAACTACTACTACGGAATGGA CGTCTGGGGACAGGGGACCACAGTGACCGTGTC AAG CGGCGGTGGAGGATCTGGCGGAGGAGGTTCCGGTGG CGGTGGATCGGGAGGGGAGGATCGGAAATCGTGCT GACCCAGAGCCAGCCACTTTGTCACTGTCCCCCGGC GAAAGAGCCACTCTGTCTGCCGGGCATCGCAGTCCG TGTCGTCCTACCTGGCCTGGTACCAGCAAAAGCCCGG ACAAGCCCCTCGCCTTCTCATCTACGACGCCTCCAAT CGCGCGACCGGAATCCCGGCCAGGTTCTCCGGGAGC GGTTCAGGCACTGACTTCACCCTGACCATCTCGTCCC TGGAGCCGGAGGATTTGCGCGTGTATTACTGCCAGCA GCGGTCCAAGTGGCCCATCACCTTCGGCCAAGGGACT CGGCTCGAAATCAAG
CD20-3		

[1366]

SEQ ID NO: 506	VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFRDYIMAWV RQAPKKGLEWVASISYEGNPYYGDSVKGRFTISRNNAK STLYLQMNSLRSEDTATYYCARHDHNNVDWFAYWGQ GTLTVTVSS
SEQ ID NO: 507	DNA VH	
SEQ ID NO: 508	VL	DIVMTQTPSSQAVSAGEKVTMSCKSSQSLLYSENKKNY LAWYQQKPGQSPKLLIFWASTRESGVPDRFIGSGSGTDF TLTISSVQAE DLAVYYCQYYNFPTFGSGTKLEIK
SEQ ID NO: 509	DNA VL	
SEQ ID NO: 510	링크	GGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 511	scFv (VH- 링크-VL)	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFRDYIMAWV RQAPKKGLEWVASISYEGNPYYGDSVKGRFTISRNNAK STLYLQMNSLRSEDTATYYCARHDHNNVDWFAYWGQ GTLTVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIVMTQTPSS QAVSAGEKVTMSCKSSQSLLYSENKKNYLAWYQQKPG QSPKLLIFWASTRESGVPDRFIGSGSGTDFTLTISSVQAE DLAVYYCQYYNFPTFGSGTKLEIK
CD20-8aBBz		
SEQ ID NO: 512	VH	EVQLQQSGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHW VKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTAD KSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYYGSSYWFFDV WGAGTTVTVSS
SEQ ID NO: 513	DNA VH	GAGGTGCAACTGCAGCAGTCAGGAGCAGAACTGGTC AAGCCGGGCGCATCCGTCAAGATGAGCTGCAAGGCC TCAGGATACACCTTCACTTCATACAACATGCACTGGG TCAAGCAGACGCCTGGGCAGGGGCTGGAGTGGATCG GTGCCATCTACCCCGAAACGGCGACACCTCCTACAA CCAGAAGTTCAAGGGAAAGGCCACCCTCACCCTGCTGA

[1367]

		TAAGTCCAGCAGCACCGCCTACATGCAACTGTCGTCC CTGACTTCGGAGGACAGCGCTGACTACTATTGCGCCC GCTCTAATTACTACGGTTCCTCCTACTGGTTCCTCGAC GTGTGGGGCGCGGGTACCACTGTGACTGTCTCCAGC
SEQ ID NO: 514	VL	DIVLTQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVNYMDWYQKK PGSSPKPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVE AEDAATYYCQQWSFNPTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 515	DNA VL	GACATCGTGCTCACTCAGTCGCCCCGCCATTCTGAGCG CTAGCCCCGGCGAAAAGGTCACCATGACCTGTAGAG CGTCATCCTCGGTGAACTACATGGACTGGTACCAGAA GAAGCCGGGATCGAGCCCTAAGCCATGGATCTACGC CACATCCAATCTGGCGTCCGGCGTGCCGGCCCCGGTTC AGCGGGAGCGGCTCAGGCACCTCCTATTCCCTACCA TCTCGAGAGTGAGGCTGAGGATGCAGCCACGTACT ACTGTCAGCAGTGGTCGTTCAACCCCCAACCTTTGG TGGTGGAACCAAGCTGGAATCAAG
SEQ ID NO: 516	링크	GSTSGGGSGGGSGGGSS
SEQ ID NO: 517	scFv (VH- 링크 - VL)	DIVLTQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVNYMDWYQKK PGSSPKPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVE AEDAATYYCQQWSFNPTFGGGTKLEIKGSTSGGGSGG GSGGGGSSEVQLQQSGAELVKPGASVKMSCKASGYTF TSYNMHVVKQTPGQGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKG KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSADYYCARSNYYGS SYWFFDVWGAGTTVTSS
SEQ ID NO: 518	DNA scFv (VH- 링크 - VL)	GACATCGTGCTCACTCAGTCGCCCCGCCATTCTGAGCG CTAGCCCCGGCGAAAAGGTCACCATGACCTGTAGAG CGTCATCCTCGGTGAACTACATGGACTGGTACCAGAA GAAGCCGGGATCGAGCCCTAAGCCATGGATCTACGC CACATCCAATCTGGCGTCCGGCGTGCCGGCCCCGGTTC AGCGGGAGCGGCTCAGGCACCTCCTATTCCCTACCA TCTCGAGAGTGAGGCTGAGGATGCAGCCACGTACT

[1368]

		ACTGTCAGCAGTGGTCGTTCAACCCCCAACCTTTGG TGGTGGAACCAAGCTGGAATCAAGGAAGCACCTC CGGCGGAGGTTCGGAGGAGGGTCCGGAGGCGGAGG CAGCTCCGAGGTGCAACTGCAGCAGTCAGGAGCAGA ACTGGTCAAGCCGGGCGCATCCGTCAAGATGAGCTG CAAGGCCTCAGGATACACCTTCACTTCATACAACATG CACTGGGTCAAGCAGACGCTGGGCAGGGGCTGGAG TGGATCGGTGCCATCTACCCCGAAACGGCGACACCT CCTACAACCAGAAGTTCAAGGGAAGGCCACCCTCA CCGCTGATAAGTCCAGCAGCACCGCCTACATGCAACT GTCGTCCCTGACTTCGGAGGACAGCGCTGACTACTAT TGCGCCCGCTCTAATTACTACGGTTCCTCCTACTGGTT CTTCGACGTGTGGGGCGCGGTACCACTGTGACTGTC TCCAGC

[1369]

[1370] 표 1의 CD20 scFv 도메인의 CDR(카바트) 서열의 서열 확인의 개요는 중쇄 가변 도메인에 대하여 표 2에, 그리고 경쇄 가변 도메인에 대하여 표 3에 나타나 있다. SEQ ID NO는 표 1에서 관찰되는 것을 지칭한다.

표 2

CD20 항체 분자의 중쇄 가변 도메인 CDR(카바트) SEQ ID NO

후보물질	HCDR1	HCDR2	HCDR3
CD20-C3H2	136	137	138
CD20-C5H1	217	218	219
CD20-C2H1	1	2	3
CD20-C2H2	28	29	30
CD20-C2H3	55	56	57
CD20-C2H4	82	83	84
CD20-C3H1	109	110	111
CD20-C3H3	163	164	165
CD20-C3H4	190	191	192
CD20-C5H2	244	245	246
CD20-C5H3	271	272	273
CD20-C5H4	298	299	300
CD20-C8H1	325	326	327

[1371]

CD20-C8H2	352	353	354
CD20-C8H3	379	380	381
CD20-C8H4	406	407	408

[1372]

표 3

CD20 항체 분자의 경쇄 가변 도메인 CDR(카바트) SEQ ID NO

후보물질	LCDR1	LCDR2	LCDR3
CD20-C3H2	147	148	149
CD20-C5H1	228	229	230
CD20-C2H1	12	13	14
CD20-C2H2	39	40	41
CD20-C2H3	66	67	68
CD20-C2H4	93	94	95
CD20-C3H1	120	121	122
CD20-C3H3	174	175	176
CD20-C3H4	201	202	203
CD20-C5H2	255	256	257
CD20-C5H3	282	283	284
CD20-C5H4	309	310	311
CD20-C8H1	336	337	338
CD20-C8H2	363	364	365
CD20-C8H3	390	391	392
CD20-C8H4	417	418	419

[1373]

표 4

CD20 항체 분자의 중쇄 가변 영역 SEQ ID NO

후보물질	중쇄 가변 영역
CD20-C3H2	145
CD20-C5H1	226
CD20-C2H1	10
CD20-C2H2	37
CD20-C2H3	64
CD20-C2H4	91
CD20-C3H1	118
CD20-C3H3	172
CD20-C3H4	199

[1374]

CD20-C5H2	253
CD20-C5H3	280
CD20-C5H4	307
CD20-C8H1	334
CD20-C8H2	361
CD20-C8H3	388
CD20-C8H4	415

[1375]

표 5

CD20 항체 분자의 경쇄 가변 영역 SEQ ID NO

후보물질	경쇄 가변 영역
CD20-C3H2	156
CD20-C5H1	237
CD20-C2H1	21
CD20-C2H2	48
CD20-C2H3	75
CD20-C2H4	102
CD20-C3H1	129
CD20-C3H3	183
CD20-C3H4	210
CD20-C5H2	264
CD20-C5H3	291
CD20-C5H4	318
CD20-C8H1	345
CD20-C8H2	372

[1376]

CD20-C8H3	399
CD20-C8H4	426

[1377]

[1378] 이어서, CAR scFv 단편을 렌티바이러스 벡터 내로 클로닝하여, 단일의 코딩 프레임에서, 그리고 발현을 위해 EF1 알파 프로모터를 사용하는 전장 CAR 작제물을 생성하였다(SEQ ID NO: 833). 클로닝 방법은 실시예에 추가로 기재되어 있다.

[1379] VL 및 VH 도메인이 scFv에서 나타나는 순서는 다르며(즉, VL-VH 또는 VH-VL 배향), 각 서브유닛이 서열 GGGGS(SEQ ID NO: 834)(예를 들어 (G4S)₃ 또는 (G4S)₄)를 포함하는 3 또는 4 카피의 "G4S" 서브유닛은 가변 도메인을 연결하여, 예를 들어 표 1에 나타난 바와 같이 scFv 도메인의 전체를 생성한다.

[1380] **CD22 CAR 작제물**

[1381] 항-CD22 단일쇄 가변 단편을 단리하였다. 표 6을 참조한다. 항-CD22 scFv를 CD3 제타쇄 및 4-1BB 공동자극 분자를 포함하는 렌티바이러스 CAR 발현 벡터 내로 클로닝하였다. 클로닝 방법은 실시예 섹션에 추가로 기재되어 있다. CD22 CAR의 서열은 하기 표 6에 제공되어 있다.

표 6

CD22 CAR 작제물

서열 식별 번호	항체 영역	서열
CD22-65s, ss 또는 KD		
SEQ ID NO: 834	링커	GGGGS
CD22-65s SEQ ID NO: 835	CD22- 65s 의 scFv (VH- 링커 -VL) (링커는 이탤릭 체 및 밑줄로 나타냄)	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSMLSNSDT WNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRG RVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVIYCARVRL QDGNWSDAFDVWGQGTMTVSS <u>GGGGS</u> QSALT QPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQ

[1382]

		HPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNRFGSGSKSGNTASL TISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVL
CD22-65ss SEQ ID NO: 836	CD22-65ss의 scFv (VH - VL) (VH-VL 사이에 링커 부재)	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSMLSNSDT WNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRG RVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVIYCARVRL QDGNWSDAFDVWGQGTMTVSSQSALTQPASAS GSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAP KLMYDVSNRPSGVSNRFGSGSKSGNTASLTISGLQAE DEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVL
CD22-65sKD SEQ ID NO: 837	CD22-65 sKD 의 scFv (VH-링커 - VL)	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSMLSNSDT WNWIRKSPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRG RVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVIYCARVRL QDGNWSDAFDVWGQGTMTVSS <u>GGGGS</u> QSALT QPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQD HPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNRFGSGSKSGNTASL TISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVL
SEQ ID NO: 839	CD22-65 sKD 의 VH	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSMLSNSDT WNWIRKSPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRG RVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVIYCARVRL QDGNWSDAFDVWGQGTMTVSS
SEQ ID NO: 840	CD22-65 sKD 의 VL	QSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVS WYQDHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNRFGSGSKSG NTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGT QLTVL
CD22-57		
SEQ ID NO: 519 (카바트)	HCDR1	NNNAAWN
SEQ ID NO:	HCDR2	RTYHRSTWYNDYVGSVKS

[1383]

520 (카바트)		
SEQ ID NO: 521 (카바트)	HCDR3	ETDYGDYGAFDI
SEQ ID NO: 522 (코티아)	HCDR1	GDSVSNNNA
SEQ ID NO: 523 (코티아)	HCDR2	YHRSTWY
SEQ ID NO: 524 (코티아)	HCDR3	ETDYGDYGAFDI
SEQ ID NO: 525 (IMGT)	HCDR1	GDSVSNNNAA
SEQ ID NO: 526 (IMGT)	HCDR2	TYHRSTWYN
SEQ ID NO: 527 (IMGT)	HCDR3	ARETDYGDYGAFDI
SEQ ID NO: 988 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR1	GDSVSNNNAAWN
SEQ ID NO: 989 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR2	RTYHRSTWYNDYVGSVKS
SEQ ID NO: 990 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR3	ETDYGDYGAFDI
SEQ ID NO: 528	VH	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSNNNAA WNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYNDYVGSVK SRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARETD YGDYGAFDIWGQGTTTVTVSS

[1384]

SEQ ID NO: 529	DNA VH	GAAGTCCAATTGCAACAATCAGGTCCCGGACTC GTGAAACCTTCCCAAACCTCTCCCTCACTTGCG CGATCAGCGGAGACTCCGTGTCCAACAACAATG CTGCCTGGAAGTGGATTAGGCAGAGCCCTTCAA GAGGACTGGAATGGCTGGGACGGACTTACCACC GCTCCACCTGGTACAACGATTACGTGGGGTCCGT CAAGTCCCGGATCACCATTAACCCGGACACTTCC AAGAATCAGTTCAGCCTGCAACTTAACAGCGTG ACTCCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGTGCCC GGGAAACCGACTACGGGGATTACGGAGCCTTCG ACATCTGGGGACAGGGAACCACCGTGACCGTGT CCTCG
SEQ ID NO: 530 (카바트)	LCDR1	TGSRNDIGAYESVS
SEQ ID NO: 531 (카바트)	LCDR2	GVNNRPS
SEQ ID NO: 532 (카바트)	LCDR3	SSHTTTSTLYV
SEQ ID NO: 533 (코티아)	LCDR1	SRNDIGAYES
SEQ ID NO: 534 (코티아)	LCDR2	GVN
SEQ ID NO: 535 (코티아)	LCDR3	HTTTSTLY
SEQ ID NO: 536 (IMGT)	LCDR1	RNDIGAYES
SEQ ID NO: 537 (IMGT)	LCDR2	GVN
SEQ ID NO: 538 (IMGT)	LCDR3	SSHTTTSTLYV

[1385]

SEQ ID NO: 991 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR1	TGSRNDIGAYESVS
SEQ ID NO: 992 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR2	GVNNRPS
SEQ ID NO: 993 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR3	SSHTTTSTLYV
SEQ ID NO: 539	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSRNDIGAYESVS WYQQHPGNAPKLIHGVNNRPSGVFDRFSVSQSGN TASLTISGLQAEDEADYYCSSHTTTSTLYVFGTGTK VTVL
SEQ ID NO: 540	DNA VL	CAGTCGGCCCTGACTCAGCCGGCCTCCGTGTCCG GAAGCCCGGGCCAGTCCATCACCATTTCGTGCAC TGGGTCGCGCAACGACATCGGCGCCTACGAATC CGTGTCTGTGGTACCAGCAGCACCCCGGCAACGC CCCGAAGCTGATCATCCATGGCGTCAACAACAG ACCATCCGGAGTGTTTCGACCGGTTTCAGCGTGTCC CAGTCGGGAAACACCGCATCCCTGACCATTAGC GGCCTGCAGGCGGAGGACGAGGCTGACTATTAC TGCTCCTCACACACCACCACCTCTACGCTCTATG TGTTTGGGACTGGCACCAAGGTCACAGTGCTGGG A
SEQ ID NO: 541	링크	GGGGSGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 542	scFv (VH- 링크-VL)	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSNNA WNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYNDYVGSVK

[1386]

		SRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARETD YGDYGAFDIWGQGTTVTVSSGGGSGGGGSGGGG SQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSRNDIGAYESVS WYQQHPGNAPKLIHGVNNRPSGVFDRFSVSQSGN TASLTISGLQAEDEADYYCSSHTTTSTLYVFGTGTK VTVL
SEQ ID NO: 543	DNA scFv (VH- 링커 - VL)	GAAGTCCAATTGCAACAATCAGGTCCCGGACTCGTG AAACCTTCCCAAACCTCTCCCTCACTTGCGCGATCA GCGGAGACTCCGTGTCCAACAACAATGCTGCCTGGA ACTGGATTAGGCAGAGCCCTTCAAGAGGACTGGAAT GGCTGGGACGGACTTACCACCGCTCCACCTGGTACAA CGATTACGTGGGGTCCGTCAAGTCCCGGATCACCATT AACCCGGACACTTCCAAGAATCAGTTCAGCCTGCAAC TTAACAGCGTGACTCCCGAGGATACCGCCGTGTACTA CTGTGCCCCGGGAAACCGACTACGGGGATTACGGAGC CTTCGACATCTGGGGACAGGGAACCAACCGTGACCGT GTCCTCGGGCGGTGGTGGTTCGGGCGGCGGGGGATC AGGGGGCGGAGGAAGCCAGTCGGCCCTGACTCAGCC GGCCTCCGTGTCCGGAAGCCCGGGCCAGTCCATCACC ATTCGTGCACTGGGTCGCGCAACGACATCGGCGCCT ACGAATCCGTGTCTGTGTACCAGCAGCACCCCGGCA ACGCCCCGAAGCTGATCATCCATGGCGTCAACAACA GACCATCCGGAGTGTTTCGACCGGTTACGCGTGCCCA GTCGGGAAACACCGCATCCCTGACCATTAGCGGCCTG CAGGCGGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCTCCTCAC ACACCACCACCTCTACGCTCTATGTGTTTGGGACTGG CACCAAGGTCACAGTGCTGGGA
CD22-58		
SEQ ID NO: 544 (카바트)	HCDR1	SNSAAWN
SEQ ID NO:	HCDR2	RTFYRSKWYNDYAVSVKG

[1387]

545 (카바트)		
SEQ ID NO: 546 (카바트)	HCDR3	GDYYYGLDV
SEQ ID NO: 547 (코티아)	HCDR1	GDSVSSNSA
SEQ ID NO: 548 (코티아)	HCDR2	FYRSKWY
SEQ ID NO: 549 (코티아)	HCDR3	GDYYYGLDV
SEQ ID NO: 550 (IMGT)	HCDR1	GDSVSSNSAA
SEQ ID NO: 551 (IMGT)	HCDR2	TFYRSKWYN
SEQ ID NO: 552 (IMGT)	HCDR3	AGGDYYYGLDV
SEQ ID NO: 994 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR1	GDSVSSNSAAWN
SEQ ID NO: 995 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR2	RTFYRSKWYNDYAVSVKG
SEQ ID NO: 996 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR3	GDYYYGLDV
SEQ ID NO: 553	VH	EVQLQQSGPGLVNPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAW NWIRQSPSRGLEWLGRTFYRSKWYNDYAVSVKGR ITISPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAGGDYYY GLDVWGQGTTVTVSS

[1388]

SEQ ID NO: 554	DNA VH	GAAGTCCAGTTGCAACAGTCAGGTCCCGGCCTC GTCAACCCATCCCAAACCCCTTCCATTACCTGTG CCATTAGCGGGGACAGCGTGTCTCCAACTCGGC CGCTTGGAAGTGGATCAGACAGAGCCCCAGCCG GGGTCTGGAGTGGCTGGGACGGACCTTCTACCG CTCAAAGTGGTACAACGACTACGCGGTGTCCGT GAAGGGAAGGATTACCATCTCCCCGGATACATC GAAGAATCAGTTCTCCCTGCAACTGAACTCTGTG ACCCCTGAGGATACCGCCGTGTACTACTGCGCGG GAGGAGACTACTACTATGGGCTGGACGTCTGGG GCCAGGGAACCAACCGTGAAGTGTGTCAAGC
SEQ ID NO: 555 (카바트)	LCDR1	TGSSSDVGGYNSVS
SEQ ID NO: 556 (카바트)	LCDR2	EVINRPS
SEQ ID NO: 557 (카바트)	LCDR3	SSYTSSSTYV
SEQ ID NO: 558 (코티아)	LCDR1	SSSDVGGYNS
SEQ ID NO: 559 (코티아)	LCDR2	EVI
SEQ ID NO: 560 (코티아)	LCDR3	YTSSSTY
SEQ ID NO: 561 (IMGT)	LCDR1	SSDVGGYNS
SEQ ID NO: 562 (IMGT)	LCDR2	EVI
SEQ ID NO: 563 (IMGT)	LCDR3	SSYTSSSTYV
SEQ ID NO: 997	LCDR1	TGSSSDVGGYNSVS

[1389]

(코티아 및 카바트 조합)		
SEQ ID NO: 998 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR2	EVINRPS
SEQ ID NO: 999 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR3	SSYTSSSTYV
SEQ ID NO: 564	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDVGGYNSVS WYQQHPGKAPKLMIEVINRPSGVSHRFSGSKSGN TASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTYVFGTGTKV TVL
SEQ ID NO: 565	DNA VL	CAGAGCGCCCTGACCCAGCCGGCCAGCGTGTCC GGGTCGCCGGGCCAGTCGATCACCATCAGCTGC ACTGGGTCATCCTCCGACGTGGGAGGCTACAAC CCGTGTCGTGGTACCAGCAGCACCCGGGAAGG CTCCTAAGCTGATGATCTACGAAGTGATCAACCG GCCCTCCGGAGTCTCGCATCGCTTTTCCGGTTCA AAGTCCGGAACACGGCCTCCCTGACCATCTCCG GACTCCAAGCCGAGGATGAAGCAGACTATTACT GCTCCTCGTACACTAGCTCATCCACTTACGTGTT CGGAACTGGCACCAAAGTCACTGTGCTC
SEQ ID NO: 566	링커	GGGSGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 567	scFv (VH- 링커 -VL)	EVQLQQSGPGLVNPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAW NWIRQSPSRGLEWLGRTFYRSKWYNDYAVSVKGR ITISPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAGGDYYY GLDVWGQGTTVTVSSGGGSGGGSGGGGSQSAL

[1390]

		TQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDVGGYNSVSWYQQ HPGKAPKLMIEVINRPSGVSHRFSGSKSGNTASLT ISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTYVFGTGTKVTVL
SEQ ID NO: 568	DNA scFv (VH-링커- VL)	GAAGTCCAGTTGCAACAGTCAGGTCCCGGCCTCGTCA ACCCATCCCAAACCCTTTCCATTACCTGTGCCATTAG CGGGGACAGCGTGTCTCCAACCTCGGCCGCTTGGAAC TGGATCAGACAGAGCCCCAGCCGGGGTCTGGAGTGG CTGGGACGGACCTTCTACCGCTCAAAGTGGTACAACG ACTACGCGGTGTCCGTGAAGGGAAGGATTACCATCTC CCCGGATACATCGAAGAATCAGTTCTCCCTGCAACTG AACTCTGTGACCCCTGAGGATACCGCCGTGTACTACT GCGCGGGAGGAGACTACTACTATGGGCTGGACGTCT GGGGCCAGGGAACCAACCGTGACTGTGTCAAGCGGAG GGGGCGGCTCCGGTGGAGGAGGCTCGGGTGGCGGCG GAAGCCAGAGCGCCCTGACCCAGCCGGCCAGCGTGT CCGGGTCGCCGGGGCCAGTCGATCACCATCAGCTGCAC TGGGTCATCCTCCGACGTGGGAGGCTACAACTCCGTG TCGTGGTACCAGCAGCACCCGGGAAGGCTCCTAAG CTGATGATCTACGAAGTGATCAACCGGCCCTCCGGAG TCTCGCATCGCTTTTCCGGTTCAAAGTCCGGAACAC GGCCTCCCTGACCATCTCCGGACTCCAAGCCGAGGAT GAAGCAGACTATTACTGCTCCTCGTACACTAGCTCAT CCACTTACGTGTTCCGGAAGTGGCACCAAAGTCACTGT GCTC
CD22-59		
SEQ ID NO: 569 (카바트)	HCDR1	SNSDTWN
SEQ ID NO: 570 (카바트)	HCDR2	RTYHRSTWYDDYASSVRG
SEQ ID NO: 571 (카바트)	HCDR3	DRLQDGNSWSDAFDV

[1391]

SEQ ID NO: 572 (코티아)	HCDR1	GDSVLSNSD
SEQ ID NO: 573 (코티아)	HCDR2	YHRSTWY
SEQ ID NO: 574 (코티아)	HCDR3	DRLQDGNSWSDAFDV
SEQ ID NO: 575 (IMGT)	HCDR1	GDSVLSNSDT
SEQ ID NO: 576 (IMGT)	HCDR2	TYHRSTWYD
SEQ ID NO: 577 (IMGT)	HCDR3	ARDRLQDGNSWSDAFDV
SEQ ID NO: 1000 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR1	GDSVLSNSDTWN
SEQ ID NO: 1001 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR2	RTYHRSTWYDDYASSVRG
SEQ ID NO: 1002 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR3	DRLQDGNSWSDAFDV
SEQ ID NO: 578	VH	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVLSNSDT WNWIRQSPSRGLEWLGRITYHRSTWYDDYASSVRG RVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARDRL QDGNSWSDAFDVWGQGTMTVSS
SEQ ID NO: 579	DNA VH	GAAGTCCAATTGCAACAGTCCGGTCCTGGCCTCG TCAAGCCCTCCCAAACCTCTCCCTGACTTGCGC CATCTCCGGGGATTCCGTGCTGAGCAACTCCGAC

[1392]

		ACCTGGAAGTGGATTTCGGCAGAGCCCGTCCAGA GGCCTGGAGTGGCTGGGCAGGACCTACCACCGG AGCACTTGGTACGACGACTACGCCAGCTCCGTGC GCGGACGCGTGTCAATCAATGTGGACACCTCCA AGAACCAGTACAGCCTGCAACTTAACGCTGTGA CTCCCGAGGATACTGGAGTGTACTATTGTGCCCCG CGACCGGCTGCAGGATGGAAACAGCTGGTCCGA TGCCTTCGATGTCTGGGGACAGGGTACCATGGTC ACAGTGTCCAGC
SEQ ID NO: 580 (카바트)	LCDR1	TGSSSDIGGFNYVS
SEQ ID NO: 581 (카바트)	LCDR2	EVTNRPS
SEQ ID NO: 582 (카바트)	LCDR3	SSYASGSPLYV
SEQ ID NO: 583 (코티아)	LCDR1	SSSDIGGFNY
SEQ ID NO: 584 (코티아)	LCDR2	EVT
SEQ ID NO: 585 (코티아)	LCDR3	YASGSPLY
SEQ ID NO: 586 (IMGT)	LCDR1	SSDIGGFNY
SEQ ID NO: 587 (IMGT)	LCDR2	EVT
SEQ ID NO: 588 (IMGT)	LCDR3	SSYASGSPLYV
SEQ ID NO: 1003 (코티아 및 카바트)	LCDR1	TGSSSDIGGFNYVS

[1393]

조합)		
SEQ ID NO: 1004 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR2	EVTNRPS
SEQ ID NO: 1005 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR3	SSYASGSPLYV
SEQ ID NO: 589	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDIGGFNYVSW YQQHAGEAPKLMIEVTNRPSGVSDRFGSKSDNT ASLTISGLQAEDEADYYCSSYASGSPLYVFGTGTK VTVL
SEQ ID NO: 590	DNA VL	CAGTCCGCGCTGACCCAGCCCGCCTCTGTGTCCG GATCACCGGGACAGTCGATCACGATCTCCTGCAC TGGCTCATCGTCCGACATTGGAGGTTTTAACTAC GTGTCGTGGTACCAGCAGCATGCAGGAGAAGCC CCGAAGCTCATGATCTACGAAGTGACCAACCGG CCTTCGGGGGTGTCAGACAGATTCTCGGGCTCCA AGTCCGACAATACCGCATCCCTGACCATTAGCGG CCTGCAGGCGGAGGACGAAGCCGACTACTATTG CTCCTCGTACGCTTCGGGCTCCCCTCTGTACGTG TTCGGCACTGGGACCAAAGTCACCGTGCTC
SEQ ID NO: 591	링커	GGGGSGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 592	scFv (VH- 링커-VL)	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVLSNSDT WNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRG RVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARDRL QDGNWSDAFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDIGGF NYVSWYQQHAGEAPKLMIEVTNRPSGVSDRFGS

[1394]

		SKSDNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYASGSPLYVF GTGTKVTVL
SEQ ID NO: 593	DNA scFv (VH-링크 - VL)	GAAGTCCAATTGCAACAGTCCGGTCCTGGCCTCGTCA AGCCCTCCCAAACCTCTCCCTGACTTGCGCCATCTC CGGGGATTCCGTGCTGAGCAACTCCGACACCTGGAA CTGGATTCCGGCAGAGCCCGTCCAGAGGCCTGGAGTG GCTGGGCAGGACCTACCACCGGAGCACTTGGTACGA CGACTACGCCAGCTCCGTGCGCGGACGCGTGTCAATC AATGTGGACACCTCCAAGAACCAGTACAGCCTGCAA CTTAACGCTGTGACTCCCGAGGATACTGGAGTGTACT ATTGTGCCC GCGACCGGCTGCAGGATGGAAACAGCT GGTCCGATGCCTTCGATGTCTGGGGACAGGGTACCAT GGTCACAGTGTCCAGCGGGGGGGCGGATCAGGCGG CGGTGGCTCCGGAGGAGGGGGTCCAGTCCGCGCT GACCCAGCCCGCTCTGTGTCCGATCACC GGGACAG TCGATCACGATCTCCTGCACTGGCTCATCGTCCGACA TTGGAGGTTTTAACTACGTGTCGTGGTACCAGCAGCA TGCAGGAGAAGCCCCGAAGCTCATGATCTACGAAGT GACCAACCGGCCTTCGGGGGTGTCAGACAGATTCTCG GGCTCCAAGTCCGACAATACCGCATCCCTGACCATTA GCGGCCTGCAGGCGGAGGACGAAGCCGACTACTATT GCTCCTCGTACGCTTCGGGCTCCCCTCTGTACGTGTT GGCACTGGGACCAAAGTCACCGTGCTC
CD22-60		
SEQ ID NO: 594 (카바트)	HCDR1	SNSDTWN
SEQ ID NO: 595 (카바트)	HCDR2	RTYHRSTWYDDYASSVRG
SEQ ID NO: 596 (카바트)	HCDR3	DRLQDGNSWSDAFDV
SEQ ID NO:	HCDR1	GDSVLSNSD

[1395]

597 (코티아)		
SEQ ID NO: 598 (코티아)	HCDR2	YHRSTWY
SEQ ID NO: 599 (코티아)	HCDR3	DRLQDGNSWSDAFDV
SEQ ID NO: 600 (IMGT)	HCDR1	GDSVLSNSDT
SEQ ID NO: 601 (IMGT)	HCDR2	TYHRSTWYD
SEQ ID NO: 602 (IMGT)	HCDR3	ARDRLQDGNSWSDAFDV
SEQ ID NO: 1006 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR1	GDSVLSNSDTWN
SEQ ID NO: 1007 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR2	RTYHRSTWYDDYASSVRG
SEQ ID NO: 1008 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR3	DRLQDGNSWSDAFDV
SEQ ID NO: 603	VH	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVLSNSDT WNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRG RVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARDRL QDGNSWSDAFDVWGQGTMTVSS
SEQ ID NO: 604	DNA VH	GAAGTCCAATTGCAACAGTCCGGTCCTGGCCTCG TCAAGCCCTCCCAAACCTCTCCCTGACTTGCGC CATCTCCGGGGATTCCGTGCTGAGCAACTCCGAC ACCTGGAAGTGGATTCCGGCAGAGCCCGTCCAGA

[1396]

		GGCCTGGAGTGGCTGGGCAGGACCTACCACCGG AGCACTTGGTACGACGACTACGCCAGCTCCGTGC GCGGACGCGTGTCAATCAATGTGGACACCTCCA AGAACCAGTACAGCCTGCAACTTAACGCTGTGA CTCCCGAGGATACTGGAGTGTACTATTGTGCCCCG CGACCGGCTGCAGGATGGAAACAGCTGGTCCGA TGCCTTCGATGTCTGGGGACAGGGTACCATGGTC ACAGTGTCCAGC
SEQ ID NO: 605 (카바트)	LCDR1	TGTSSDIGGYNYS
SEQ ID NO: 606 (카바트)	LCDR2	EVSNRPS
SEQ ID NO: 607 (카바트)	LCDR3	SSYTSSSTLYV
SEQ ID NO: 608 (코티아)	LCDR1	TSSDIGGYNYS
SEQ ID NO: 609 (코티아)	LCDR2	EVS
SEQ ID NO: 610 (코티아)	LCDR3	YTSSSTLY
SEQ ID NO: 611 (IMGT)	LCDR1	SSDIGGYNYS
SEQ ID NO: 612 (IMGT)	LCDR2	EVS
SEQ ID NO: 613 (IMGT)	LCDR3	SSYTSSSTLYV
SEQ ID NO: 1009 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR1	TGTSSDIGGYNYS

[1397]

SEQ ID NO: 1010 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR2	EVSNRPS
SEQ ID NO: 1011 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR3	SSYTSSSTLYV
SEQ ID NO: 614	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITFSCTGTSSDIGGYNYVS WYQQHPGKAPKLMIEVSNRPSGVSNRFSGTKSG NTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGT KLTVL
SEQ ID NO: 615	DNA VL	CAGTCCGCGCTGACCCAGCCCGCCTCTGTGTCCG GATCACCGGGACAGTCGATCACGTTTTCCTGCAC TGGCACCTCGTCCGACATCGGAGGTTACAACACTAC GTGTCGTGGTACCAGCAGCATCCAGGAAAGGCC CCGAAGCTCATGATCTACGAAGTGCAAACCGG CCTTCGGGGGTGTCAAACAGATTCTCGGGCACCA AGTCCGGAAATACCGCATCCCTGACCATTAGCG GCCTGCAGGCGGAGGACGAAGCCGACTACTATT GCTCCTCGTACACCTCGAGCTCCACTCTGTACGT GTTTCGGCACTGGGACCAAACCTACCGTGCTC
SEQ ID NO: 616	링크	GGGGSGGGSGSGGS
SEQ ID NO: 617	scFv (VH- 링크 -VL)	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVLSNSDT WNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRG RVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVIYCARDRL QDGNWSDAFDVWGQGTMTVSSGGGGSGGGGS GSGGSQSALTQPASVSGSPGQSITFSCTGTSSDIGGY NYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSNRPSGVSNRFSG

[1398]

		TKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVF GTGTKLTVL
SEQ ID NO: 618	DNA scFv (VH-링크 - VL)	GAAGTCCAATTGCAACAGTCCGGTCCTGGCCTCGTCA AGCCCTCCCAAACCCTCTCCCTGACTTGCGCCATCTC CGGGGATTCCGTGCTGAGCAACTCCGACACCTGGAA CTGGATTCCGGCAGAGCCCGTCCAGAGGCCTGGAGTG GCTGGGCAGGACCTACCACCGGAGCACTTGGTACGA CGACTACGCCAGCTCCGTGCGCGGACGCGTGTCAATC AATGTGGACACCTCCAAGAACCAGTACAGCCTGCAA CTTAACGCTGTGACTCCCGAGGATACTGGAGTGTACT ATTGTGCCC CGCACC GGCTGCAGGATGGAAACAGCT GGTCCGATGCCTTCGATGTCTGGGGACAGGGTACCAT GGTCACAGTGTCCAGCGGGGGGGCGGATCAGGCGG CGGTGGCTCCGGATCGGGGGGTTCAGTCCGCGCTG ACCCAGCCCGCCTCTGTGTCCGGATCACC GGGACAGT CGATCACGTTTTCTGCACTGGCACCTCGTCCGACAT CGGAGGTTACAAC TACGTGTCGTGGTACCAGCAGCAT CCAGGAAAGGCCCCGAAGCTCATGATCTACGAAGTG TCAAACCGGCCTTCGGGGGTGTCAAACAGATTCTCGG GCACCAAGTCCGGAAATACCGCATCCCTGACCATTAG CGGCCTGCAGGCGGAGGACGAAGCCGACTACTATTG CTCCTCGTACACCTCGAGCTCCACTCTGTACGTGTTT GGCACTGGGACCAAACCTTACCGTGCTC
CD22-61		
SEQ ID NO: 619 (카바트)	HCDR1	SNSDTWN
SEQ ID NO: 620 (카바트)	HCDR2	RTYHRSTWYDDYASSVRG
SEQ ID NO: 621 (카바트)	HCDR3	DRLQDGNSWSDAFDV
SEQ ID NO:	HCDR1	GDSVLSNSD

[1399]

622 (코티아)		
SEQ ID NO: 623 (코티아)	HCDR2	YHRSTWY
SEQ ID NO: 624 (코티아)	HCDR3	DRLQDGNSWSDAFDV
SEQ ID NO: 625 (IMGT)	HCDR1	GDSVLSNSDT
SEQ ID NO: 626 (IMGT)	HCDR2	TYHRSTWYD
SEQ ID NO: 627 (IMGT)	HCDR3	ARDRLQDGNSWSDAFDV
SEQ ID NO: 1012 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR1	GDSVLSNSDTWN
SEQ ID NO: 1013 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR2	RTYHRSTWYDDYASSVRG
SEQ ID NO: 1014 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR3	DRLQDGNSWSDAFDV
SEQ ID NO: 628	VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVLSNSDT WNWIRQSPSRGLEWLGRITYHRSTWYDDYASSVRG RVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARDRL QDGNSWSDAFDVWGQGTMTVSS
SEQ ID NO: 629	DNA VH	CAAGTCCAATTGCAAGAATCCGGTCCTGGCCTCG TCAAGCCCTCCCAAACCTCTCCCTGACTTGCGC CATCTCCGGGGATTCCGTGCTGAGCAACTCCGAC ACCTGGAAGTGGATTTCGGCAGAGCCCGTCCAGA

[1400]

		GGCCTGGAGTGGCTGGGCAGGACCTACCACCGG AGCACTTGGTACGACGACTACGCCAGCTCCGTGC GCGGACGCGTGTCAATCAATGTGGACACCTCCA AGAACCAGTACAGCCTGCAACTTAACGCTGTGA CTCCCGAGGATACTGGAGTGTACTATTGTGCCCCG CGACCGGCTGCAGGATGGAAACAGCTGGTCCGA TGCCTTCGATGTCTGGGGACAGGGTACCATGGTC ACAGTGTCCAGC
SEQ ID NO: 630 (카바트)	LCDR1	TGTSSDVGGYNYVS
SEQ ID NO: 631 (카바트)	LCDR2	EVSNRPS
SEQ ID NO: 632 (카바트)	LCDR3	SSYTSSSTLYV
SEQ ID NO: 633 (코티아)	LCDR1	TSSDVGGYNY
SEQ ID NO: 634 (코티아)	LCDR2	EVS
SEQ ID NO: 635 (코티아)	LCDR3	YTSSSTLY
SEQ ID NO: 636 (IMGT)	LCDR1	SSDVGGYNY
SEQ ID NO: 637 (IMGT)	LCDR2	EVS
SEQ ID NO: 638 (IMGT)	LCDR3	SSYTSSSTLYV
SEQ ID NO: 1015 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR1	TGTSSDVGGYNYVS

[1401]

SEQ ID NO: 1016 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR2	EVSNRPS
SEQ ID NO: 1017 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR3	SSYTSSSTLYV
SEQ ID NO: 639	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPKLMIEVSNRPSGVSNRFSGSKSG NTASLTISGLQAEDEADYCYSSYTSSSTLYVFGTGT KVTVL
SEQ ID NO: 640	DNA VL	CAGTCCGCGCTGACCCAGCCCGCCTCTGTGTCCG GATCACCGGGACAGTCGATCACGATCTCCTGCAC TGGCACCTCGTCCGACGTGGGAGGTTACAACTAC GTGTCGTGGTACCAGCAGCATCCAGGAAAGGCC CCGAAGCTCATGATCTACGAAGTGTCAAACCGG CCTTCGGGGGTGTCAAACAGATTCTCGGGCTCCA AGTCCGGAAATACCGCATCCCTGACCATTAGCG GCCTGCAGGCGGAGGACGAAGCCGACTACTATT GCTCCTCGTACACCTCGAGCTCCACTCTGTACGT GTTCGGCACTGGGACCAAAGTCACCGTGCTC
SEQ ID NO: 641	링커	GGGGSGGGSGSGGS
SEQ ID NO: 642	scFv (VH- 링커 -VL)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVLSNSDT WNWIRQSPSRGLEWLGRITYHRSTWYDDYASSVRG RVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARDRL QDGNWSDAFDVWGQGTMTVSSGGGSGGGGS GSGGSQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSNRPSGVSNRFS

[1402]

		GSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSTLYV FGTGTKVTVL
SEQ ID NO: 643	DNA scFv (VH-링커 - VL)	CAAGTCCAATTGCAAGAATCCGGTCCTGGCCTCGTCA AGCCCTCCCAAACCCTCTCCCTGACTTGCGCCATCTC CGGGGATTCCGTGCTGAGCAACTCCGACACCTGGAA CTGGATTCCGGCAGAGCCCGTCCAGAGGCCTGGAGTG GCTGGGCAGGACCTACCACCGGAGCACTTGGTACGA CGACTACGCCAGCTCCGTGCGCGGACGCGTGTCAATC AATGTGGACACCTCCAAGAACCAGTACAGCCTGCAA CTTAACGCTGTGACTCCCGAGGATACTGGAGTGTACT ATTGTGCCCCGCGACCGGCTGCAGGATGGAAACAGCT GGTCCGATGCCTTCGATGTCTGGGGACAGGGTACCAT GGTCACAGTGTCCAGCGGGGGGGGCGGATCAGGCGG CGGTGGCTCCGGATCGGGGGGTTCCCAGTCCGCGCTG ACCCAGCCCGCCTCTGTGTCCGGATCACCGGGACAGT CGATCACGATCTCCTGCACTGGCACCTCGTCCGACGT GGGAGGTTACAACACTACGTGTCGTGGTACCAGCAGCA TCCAGGAAAGGCCCCGAAGCTCATGATCTACGAAGT GTCAAACCGGCCTTCGGGGGTGTCAAACAGATTCTCG GGCTCCAAGTCCGGAATACCGCATCCCTGACCATTA GCGGCCTGCAGGCGGAGGACGAAGCCGACTACTATT GCTCCTCGTACACCTCGAGCTCCACTCTGTACGTGTT CGGCACTGGGACCAAAGTCACCGTGCTC
CD22-62		
SEQ ID NO: 644 (카바트)	HCDR1	SNSDTWN
SEQ ID NO: 645 (카바트)	HCDR2	RTYHRSTWYDDYASSVRG
SEQ ID NO: 646 (카바트)	HCDR3	DRLQDGNSWSDAFDV
SEQ ID NO:	HCDR1	GDSVLSNSD

[1403]

647 (코티아)		
SEQ ID NO: 648 (코티아)	HCDR2	YHRSTWY
SEQ ID NO: 649 (코티아)	HCDR3	DRLQDGNSWSDAFDV
SEQ ID NO: 650 (IMGT)	HCDR1	GDSVLSNSDT
SEQ ID NO: 651 (IMGT)	HCDR2	TYHRSTWYD
SEQ ID NO: 652 (IMGT)	HCDR3	ARDRLQDGNSWSDAFDV
SEQ ID NO: 1018 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR1	GDSVLSNSDTWN
SEQ ID NO: 1019 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR2	RTYHRSTWYDDYASSVRG
SEQ ID NO: 1020 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR3	DRLQDGNSWSDAFDV
SEQ ID NO: 653	VH	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVLSNSDT WNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRG RVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARDRL QDGNSWSDAFDVWGQGTMTVSS
SEQ ID NO: 654	DNA VH	GAAGTCCAATTGCAACAGTCCGGTCCTGGCCTCG TCAAGCCCTCCCAAACCTCTCCCTGACTTGCGC CATCTCCGGGGATTCCGTGCTGAGCAACTCCGAC ACCTGGAAGTGGATTTCGGCAGAGCCCGTCCAGA

[1404]

		GGCCTGGAGTGGCTGGGCAGGACCTACCACCGG AGCACTTGGTACGACGACTACGCCAGCTCCGTGC GCGGACGCGTGTCAATCAATGTGGACACCTCCA AGAACCAGTACAGCCTGCAACTTAACGCTGTGA CTCCCGAGGATACTGGAGTGTACTATTGTGCCCCG CGACCGGCTGCAGGATGGAAACAGCTGGTCCGA TGCCTTCGATGTCTGGGGACAGGGTACCATGGTC ACAGTGTCCAGC
SEQ ID NO: 655 (카바트)	LCDR1	TGTSSDVGGYNYVS
SEQ ID NO: 656 (카바트)	LCDR2	DVSNRPS
SEQ ID NO: 657 (카바트)	LCDR3	SSYTSSSTLYV
SEQ ID NO: 658 (코티아)	LCDR1	TSSDVGGYNY
SEQ ID NO: 659 (코티아)	LCDR2	DVS
SEQ ID NO: 660 (코티아)	LCDR3	YTSSSTLY
SEQ ID NO: 661 (IMGT)	LCDR1	SSDVGGYNY
SEQ ID NO: 662 (IMGT)	LCDR2	DVS
SEQ ID NO: 663 (IMGT)	LCDR3	SSYTSSSTLYV
SEQ ID NO: 1021 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR1	TGTSSDVGGYNYVS

[1405]

SEQ ID NO: 1022 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR2	DVSNRPS
SEQ ID NO: 1023 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR3	SSYTSSSTLYV
SEQ ID NO: 664	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGVSNRFSGSKSG NTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGT KVTVL
SEQ ID NO: 665	DNA VL	CAGTCCGCGCTGACCCAGCCCGCCTCTGTGTCCG GATCACCGGGACAGTCGATCACGATCTCCTGCAC TGGCACCTCGTCCGACGTGGGAGGTTACAACTAC GTGTCGTGGTACCAGCAGCATCCAGGAAAGGCC CCGAAGCTCATGATCTACGACGTGTCAAACCGG CCTTCGGGGGTGTCAAACAGATTCTCGGGCTCCA AGTCCGGAAATACCGCATCCCTGACCATTAGCG GCCTGCAGGCGGAGGACGAAGCCGACTACTATT GCTCCTCGTACACCTCGAGCTCCACTCTGTACGT GTTCGGCACTGGGACCAAAGTCACCGTGCTC
SEQ ID NO: 666	링커	GGGSGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 667	scFv (VH- 링커-VL)	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVLSNSDT WNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRG RVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARDRL QDGNWSDAFDVWGQGMVTVSSGGGSGGGGS GGGGSQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGVSNRFS

[1406]

		GSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYV FGTGTKVTVL
SEQ ID NO: 668	DNA scFv (VH- 링커 - VL)	GAAGTCCAATTGCAACAGTCCGGTCCTGGCCTCGTCA AGCCCTCCCAAACCCTCTCCCTGACTTGCGCCATCTC CGGGGATTCCGTGCTGAGCAACTCCGACACCTGGAA CTGGATTCCGGCAGAGCCCGTCCAGAGGCCTGGAGTG GCTGGGCAGGACCTACCACCGGAGCACTTGGTACGA CGACTACGCCAGCTCCGTGCGCGGACGCGTGTCAATC AATGTGGACACCTCCAAGAACCAGTACAGCCTGCAA CTTAACGCTGTGACTCCCGAGGATACTGGAGTGTACT ATTGTGCCC GCGACCGGCTGCAGGATGGAAACAGCT GGTCCGATGCCTTCGATGTCTGGGGACAGGGTACCAT GGTCACAGTGTCCAGCGGGGGGGCGGATCAGGCGG CGGTGGCTCCGGAGGAGGGGGTCCAGTCCGCGCT GACCCAGCCCGCCTCTGTGTCCGGATCACCGGGACAG TCGATCACGATCTCCTGCACTGGCACCTCGTCCGACG TGGGAGGTTACAACACTACGTGTCGTGGTACCAGCAGC ATCCAGGAAAGGCCCCGAAGCTCATGATCTACGACG TGTCAAACCGGCCTTCGGGGGTGTCAAACAGATTCTC GGGCTCCAAGTCCGGAATACCGCATCCCTGACCATT AGCGGCCTGCAGGCGGAGGACGAAGCCGACTACTAT TGCTCCTCGTACACCTCGAGCTCCACTCTGTACGTGTT CGGCACTGGGACCAAAGTCACCGTGCTC
CD22-63		
SEQ ID NO: 669 (카바트)	HCDR1	SNSDTWN
SEQ ID NO: 670 (카바트)	HCDR2	RTYHRSTWYDDYASSVRG
SEQ ID NO: 671 (카바트)	HCDR3	DRLQDGNSWSDAFDV
SEQ ID NO:	HCDR1	GDSVLSNSD

[1407]

672 (코티아)		
SEQ ID NO: 673 (코티아)	HCDR2	YHRSTWY
SEQ ID NO: 674 (코티아)	HCDR3	DRLQDGNSWSDAFDV
SEQ ID NO: 675 (IMGT)	HCDR1	GDSVLSNSDT
SEQ ID NO: 676 (IMGT)	HCDR2	TYHRSTWYD
SEQ ID NO: 677 (IMGT)	HCDR3	ARDRLQDGNSWSDAFDV
SEQ ID NO: 1024 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR1	GDSVLSNSDTWN
SEQ ID NO: 1025 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR2	RTYHRSTWYDDYASSVRG
SEQ ID NO: 1026 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR3	DRLQDGNSWSDAFDV
SEQ ID NO: 678	VH	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVLSNSDT WNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRG RVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARDRL QDGNSWSDAFDVWGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: 679	DNA VH	GAAGTCCAATTGCAACAGTCCGGTCCTGGCCTCG TCAAGCCCTCCCAAACCCTCTCCCTGACTTGCGC CATCTCCGGGGATTCCGTGCTGAGCAACTCCGAC ACCTGGAAGTGGATTCCGGCAGAGCCCGTCCAGA

[1408]

		GGCCTGGAGTGGCTGGGCAGGACCTACCACCGG AGCACTTGGTACGACGACTACGCCAGCTCCGTGC GCGGACGCGTGTCAATCAATGTGGACACCTCCA AGAACCAGTACAGCCTGCAACTTAACGCTGTGA CTCCCGAGGATACTGGAGTGTACTATTGTGCCCCG CGACCGGCTGCAGGATGGAAACAGCTGGTCCGA TGCCTTCGATGTCTGGGGACAGGGTACCATGGTC ACAGTGTCCAGC
SEQ ID NO: 680 (카바트)	LCDR1	TGTSSDVGGYNYVS
SEQ ID NO: 681 (카바트)	LCDR2	EVSNRPS
SEQ ID NO: 682 (카바트)	LCDR3	SSYTSSSTLYI
SEQ ID NO: 683 (코티아)	LCDR1	TSSDVGGYNY
SEQ ID NO: 684 (코티아)	LCDR2	EVS
SEQ ID NO: 685 (코티아)	LCDR3	YTSSSTLY
SEQ ID NO: 686 (IMGT)	LCDR1	SSDVGGYNY
SEQ ID NO: 687 (IMGT)	LCDR2	EVS
SEQ ID NO: 688 (IMGT)	LCDR3	SSYTSSSTLYI
SEQ ID NO: 1027 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR1	TGTSSDVGGYNYVS

[1409]

SEQ ID NO: 1028 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR2	EVSNRPS
SEQ ID NO: 1029 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR3	SSYTSSSTLYI
SEQ ID NO: 689	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPKLMIEVSNRPSGVSNRFSGSKSG NTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYIFGTGT KVTVL
SEQ ID NO: 690	DNA VL	CAGTCCGCGCTGACCCAGCCCGCCTCTGTGTCCG GATCACCGGGACAGTCGATCACGATCTCCTGCAC TGGCACCTCGTCCGACGTGGGAGGTTACAACTAC GTGTCGTGGTACCAGCAGCATCCAGGAAAGGCC CCGAAGCTCATGATCTACGAAGTGTCAAACCGG CCTTCGGGGGTGTCAAACAGATTCTCGGGCTCCA AGTCCGGAAATACCGCATCCCTGACCATTAGCG GCCTGCAGGCGGAGGACGAAGCCGACTACTATT GCTCCTCGTACACCTCGAGCTCCACTCTGTACAT TTTCGGCACTGGGACCAAAGTCACCGTGCTC
SEQ ID NO: 691	링크	GGGGSGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 692	scFv (VH- 링크 -VL)	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVLSNSDT WNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRG RVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARDRL QDGNWSDAFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSNRPSGVSNRFS

[1410]

		GSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYIF GTGTKVTVL
SEQ ID NO: 693	DNA scFv (VH- 링커 - VL)	GAAGTCCAATTGCAACAGTCCGGTCCTGGCCTCGTCA AGCCCTCCCAAACCTCTCCCTGACTTGCGCCATCTC CGGGGATTCCGTGCTGAGCAACTCCGACACCTGGAA CTGGATTCCGGCAGAGCCCGTCCAGAGGCCTGGAGTG GCTGGGCAGGACCTACCACCGGAGCACTTGGTACGA CGACTACGCCAGCTCCGTGCGCGGACGCGTGTCAATC AATGTGGACACCTCCAAGAACCAGTACAGCCTGCAA CTTAACGCTGTGACTCCCGAGGATACTGGAGTGTACT ATTGTGCCC GCGACCGGCTGCAGGATGGAAACAGCT GGTCCGATGCCTTCGATGTCTGGGGACAGGGTACCAT GGTCACAGTGTCCAGCGGGGGGGCGGATCAGGCGG CGGTGGCTCCGGAGGAGGGGGTTCCAGTCCGCGCT GACCCAGCCCGCTCTGTGTCCGGATCACC GGGACAG TCGATCACGATCTCCTGCACTGGCACCTCGTCCGACG TGGGAGGTTACA ACTACGTGTCGTGGTACCAGCAGC ATCCAGGAAAGGCCCCGAAGCTCATGATCTACGAAG TGTCAAACCGGCCTTCGGGGGTGTCAAACAGATTCTC GGGCTCCAAGTCCGGAATAACCGCATCCCTGACCATT AGCGGCCTGCAGGCGGAGGACGAAGCCGACTACTAT TGCTCCTCGTACACCTCGAGCTCCACTCTGTACATTTT CGGCACTGGGACCAAAGTCACCGTGCTC
CD22-64		
SEQ ID NO: 694 (카바트)	HCDR1	SNSDTWN
SEQ ID NO: 695 (카바트)	HCDR2	RTYHRSTWYDDYASSVRG
SEQ ID NO: 696 (카바트)	HCDR3	VRLQDGNSWSDAFDV
SEQ ID NO:	HCDR1	GDSVLSNSD

[1411]

697 (코티아)		
SEQ ID NO: 698 (코티아)	HCDR2	YHRSTWY
SEQ ID NO: 699 (코티아)	HCDR3	VRLQDGNSWSDAFDV
SEQ ID NO: 700 (IMGT)	HCDR1	GDSVLSNSDT
SEQ ID NO: 701 (IMGT)	HCDR2	TYHRSTWYD
SEQ ID NO: 702 (IMGT)	HCDR3	ARVRLQDGNSWSDAFDV
SEQ ID NO: 1030 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR1	GDSVLSNSDTWN
SEQ ID NO: 1031 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR2	RTYHRSTWYDDYASSVRG
SEQ ID NO: 1032 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR3	VRLQDGNSWSDAFDV
SEQ ID NO: 703	VH	EVQLQQSGPGLVKPSQTLPLTCAISGDSVLSNSDT WNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRG RVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVIYCARVRL QDGNSWSDAFDVWGQGTMTVSS
SEQ ID NO: 704	DNA VH	GAAGTGCAGCTTCAACAATCAGGACCCGGACTC GTCAAACCATCGCAGACCCTCCCTCTCACTTGCG CCATCTCCGGGGACTCCGTGCTGTCCAACCTCCGA CACTTGGAACCTGGATTCTGGCAGAGCCCGTCCAG

[1412]

		AGGATTGGAATGGCTGGGAAGGACCTATCACCG GTCCACTTGGTACGACGATTACGCCTCGTCCGTG CGCGGTCGGGTGTCCATCAACGTGGACACCTCCA AGAACCAGTACTCCCTGCAACTGAACGCCGTGA CCCCTGAGGACACTGGGGTGTACTACTGTGCGA GAGTGCGGCTGCAGGATGGGAACCTTGGTCCG ACGCCTTCGATGTCTGGGGCCAGGGCACCATGGT CACTGTGTCATCC
SEQ ID NO: 705 (카바트)	LCDR1	TGTSSDVGGYNYVS
SEQ ID NO: 706 (카바트)	LCDR2	DVSNRPS
SEQ ID NO: 707 (카바트)	LCDR3	SSYTSSSTLYV
SEQ ID NO: 708 (코티아)	LCDR1	TSSDVGGYNY
SEQ ID NO: 709 (코티아)	LCDR2	DVS
SEQ ID NO: 710 (코티아)	LCDR3	YTSSSTLY
SEQ ID NO: 711 (IMGT)	LCDR1	SSDVGGYNY
SEQ ID NO: 712 (IMGT)	LCDR2	DVS
SEQ ID NO: 713 (IMGT)	LCDR3	SSYTSSSTLYV
SEQ ID NO: 1033 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR1	TGTSSDVGGYNYVS

[1413]

SEQ ID NO: 1034 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR2	DVSNRPS
SEQ ID NO: 1035 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR3	SSYTSSSTLYV
SEQ ID NO: 714	VL	QSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGVSNRFSGSKSG NTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGT QLTVL
SEQ ID NO: 715	DNA VL	CAGTCGGCACTGACCCAGCCTGCCTCAGCCTCCG GGAGCCCGGGACAGTCCGTGACCATTTCCTGCAC CGGGACCTCCTCCGACGTGGGAGGCTACAATA CGTGTCATGGTACCAGCAGCACCCCGAAAGGC ACCGAAGCTGATGATCTACGACGTGTCCAACCG CCCGAGCGGGGTGTCAAATCGCTTCTCGGGCTCG AAGTCGGGAAACACAGCGAGCCTGACGATCTCG GGACTGCAAGCCGAAGATGAGGCTGACTACTAC TGCTCGTCCTACACTAGCTCCAGCACCTCTACG TGTTCCGGTACTGGTACCCAGCTGACCGTCCTG
SEQ ID NO: 716	링크	GGGSGGGSGGGGP
SEQ ID NO: 717	scFv (VH- 링크-VL)	EVQLQQSGPGLVKPSQTLPLTCAISGDSVLSNSDT WNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRG RVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVIYCARVRL QDGNWSDAFDVWGQGTMTVSSGGGSGGGGS GGGGPQSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGVSNRFS

[1414]

		GSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYV FGTGTQLTVL
SEQ ID NO: 718	DNA scFv (VH- 링커 - VL)	GAAGTGCAGCTTCAACAATCAGGACCCGGACTCGTC AAACCATCGCAGACCCTCCCTCTCACTTGCGCCATCT CCGGGGACTCCGTGCTGTCCAACCTCCGACACTTGGA CTGGATTCGGCAGAGCCCGTCCAGAGGATTGGAATG GCTGGAAGGACCTATCACCGGTCCACTTGGTACGAC GATTACGCCTCGTCCGTGCGCGGTCCGGTGTCCATCA ACGTGGACACCTCCAAGAACCAGTACTCCCTGCAACT GAACGCCGTGACCCCTGAGGACACTGGGGTGTACTA CTGTGCGAGAGTGC GGCTGCAGGATGGGAACTCTTG GTCCGACGCCTTCGATGTCTGGGGCCAGGGCACCATG GTCACGTGTTCATCCGGCGGTGGTGGCAGCGGCGGA GGCGGCAGCGGAGGCGGAGGACCCAGTCGGCACTG ACCCAGCCTGCCTCAGCCTCCGGGAGCCCGGGACAG TCCGTGACCATTTCCTGCACCGGGACCTCCTCCGACG TGGGAGGCTACAACCTACGTGTCATGGTACCAGCAGC ACCCCGGAAAGGCACCGAAGCTGATGATCTACGACG TGTCGAACCGCCCGAGCGGGGTGTCAAATCGCTTCTC GGGCTCGAAGTCGGGAAACACAGCGAGCCTGACGAT CTCGGGACTGCAAGCCGAAGATGAGGCTGACTACTA CTGCTCGTCCTACACTAGCTCCAGCACCTCTACGTG TTCGGTACTGGTACCCAGCTGACCGTCCTG
CD22-65		
SEQ ID NO: 719 (카바트)	HCDR1	SNSDTWN
SEQ ID NO: 720 (카바트)	HCDR2	RTYHRSTWYDDYASSVRG
SEQ ID NO: 721 (카바트)	HCDR3	VRLQDGNSWSDAFDV

[1415]

SEQ ID NO: 722 (코티아)	HCDR1	GDSMLSNSD
SEQ ID NO: 723 (코티아)	HCDR2	YHRSTWY
SEQ ID NO: 724 (코티아)	HCDR3	VRLQDGNSWSDAFDV
SEQ ID NO: 725 (IMGT)	HCDR1	GDSMLSNSDT
SEQ ID NO: 726 (IMGT)	HCDR2	TYHRSTWYD
SEQ ID NO: 727 (IMGT)	HCDR3	ARVRLQDGNSWSDAFDV
SEQ ID NO: 1036 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR1	GDSMLSNSDTWN
SEQ ID NO: 1037 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR2	RTYHRSTWYDDYASSVRG
SEQ ID NO: 1038 (코티아 및 카바트 조합)	HCDR3	VRLQDGNSWSDAFDV
SEQ ID NO: 728	VH	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSMLSNSDT WNWIRQSPSRGLEWLGRITYHRSTWYDDYASSVRG RVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARVRL QDGNSWSDAFDVWGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: 729	DNA VH	GAAGTGCAGCTTCAACAATCAGGACCCGGACTC GTCAAACCATCGCAGACCCTCAGCCTCACTTGCG CCATCTCCGGGGACTCCATGCTGTCCAACCTCCGA

[1416]

		CACTTGGAAGTGGATTTCGGCAGAGCCCGTCCAG AGGATTGGAATGGCTGGGAAGGACCTATCACCG GTCCACTTGGTACGACGATTACGCCTCGTCCGTG CGCGGTTCGGGTGTCCATCAACGTGGACACCTCCA AGAACCAGTACTCCCTGCAACTGAACGCCGTGA CCCCTGAGGACACTGGGGTGTACTACTGTGCGA GAGTGCGGCTGCAGGATGGGAAGTCTTGGTCCG ACGCCTTCGATGTCTGGGGCCAGGGCACCATGGT CACTGTGTCATCC
SEQ ID NO: 730 (카바트)	LCDR1	TGTSSDVGGYNYVS
SEQ ID NO: 731 (카바트)	LCDR2	DVSNRPS
SEQ ID NO: 732 (카바트)	LCDR3	SSYTSSSTLYV
SEQ ID NO: 733 (코티아)	LCDR1	TSSDVGGYNY
SEQ ID NO: 734 (코티아)	LCDR2	DVS
SEQ ID NO: 735 (코티아)	LCDR3	YTSSSTLY
SEQ ID NO: 736 (IMGT)	LCDR1	SSDVGGYNY
SEQ ID NO: 737 (IMGT)	LCDR2	DVS
SEQ ID NO: 738 (IMGT)	LCDR3	SSYTSSSTLYV
SEQ ID NO: 1039 (코티아 및 카바트)	LCDR1	TGTSSDVGGYNYVS

[1417]

조합)		
SEQ ID NO: 1040 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR2	DVSNRPS
SEQ ID NO: 1041 (코티아 및 카바트 조합)	LCDR3	SSYTSSSTLYV
SEQ ID NO: 739	VL	QSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNRFSGSKSG NTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGT QLTVL
SEQ ID NO: 740	DNA VL	CAGTCGGCACTGACCCAGCCTGCCTCAGCCTCCG GGAGCCCGGGACAGTCCGTGACCATTTCCTGCAC CGGGACCTCCTCCGACGTGGGAGGCTACAATA CGTGTCATGGTACCAGCAGCACCCCGGAAAGGC ACCGAAGCTGATGATCTACGACGTGTCCAACCG CCCGAGCGGGGTGTCAAATCGCTTCTCGGGCTCG AAGTCGGGAAACACAGCGAGCCTGACGATCTCG GGACTGCAAGCCGAAGATGAGGCTGACTACTAC TGCTCGTCCTACACTAGCTCCAGCACCTCTACG TGTTCCGGTACTGGTACCCAGCTGACCGTCCTG
SEQ ID NO: 741	링커	GGGSGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 742	scFv (VH- 링커 -VL)	EVQLQQSGPGLVKPSQTLTCAISGDSMLSNSDT WNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRG RVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARVRL QDGNWSDAFDVWGQGMVTVSSGGGSGGGGS GGGGSQSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNRFS

[1418]

		GSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYV FGTGTQLTVL
SEQ ID NO: 743	DNA scFv (VH- 링커 - VL)	GAAGTGCAGCTTCAACAATCAGGACCCGGACTCGTC AAACCATCGCAGACCCTCAGCCTCACTTGCGCCATCT CCGGGGACTCCATGCTGTCCAACCTCCGACACTTGGA CTGGATTCTGGCAGAGCCCGTCCAGAGGATTGGAATG GCTGGGAAGGACCTATCACCGGTCCACTTGGTACGAC GATTACGCCTCGTCCGTGCGCGGTGCGGTGTCCATCA ACGTGGACACCTCCAAGAACCAGTACTCCCTGCAACT GAACGCCGTGACCCCTGAGGACACTGGGGTGTACTA CTGTGCGAGAGTGCGGCTGCAGGATGGGAACTCTTG GTCCGACGCCTTCGATGTCTGGGGCCAGGGCACCATG GTCACGTGTGTCATCCGGCGGTGGTGGCAGCGGCGGA GGCGGCAGCGGAGGCGGAGGAAGCCAGTCGGCACTG ACCCAGCCTGCCTCAGCCTCCGGGAGCCCGGGACAG TCCGTGACCATTTCCTGCACCGGGACCTCCTCCGACG TGGGAGGCTACAACCTACGTGTCATGGTACCAGCAGC ACCCCGGAAAGGCACCGAAGCTGATGATCTACGACG TGTC AACCGCCCGAGCGGGGTGTCAAATCGCTTCTC GGGCTCGAAGTCGGGAAACACAGCGAGCCTGACGAT CTCGGGACTGCAAGCCGAAGATGAGGCTGACTACTA CTGCTCGTCCTACACTAGCTCCAGCACCTCTACGTG TTCGGTACTGGTACCCAGCTGACCGTCCTG
SEQ ID NO: 744	전체 아미노산 서열	MALPVTALLPLALLHAARPEVQLQQSGPGLVKP SQTLSLTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQSPSRGLEW LGRTYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQYS LQLNAVTPEDTGVIYCARVRLQDGNWSDAFDV WGQGTMTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSQSALTQP ASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHP GKAPKLMIYDVSNRPSGVSNRFSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVLTT TPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR

[1419]

		GLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGC ELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEY DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 745	전체 해산 서열	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGC TGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCCCGAAGT GCAGCTTCAACAATCAGGACCCGGACTCGTCAA ACCATCGCAGACCCCTCAGCCTCACTTGCGCCATC TCCGGGGACTCCATGCTGTCCAACCTCCGACACTT GGAAGTGGATTTCGGCAGAGCCCGTCCAGAGGAT TGGAATGGCTGGGAAGGACCTATCACCGGTCCA CTTGGTACGACGATTACGCCTCGTCCGTGCGCGG TCGGGTGTCCATCAACGTGGACACCTCCAAGAA CCAGTACTCCCTGCAACTGAACGCCGTGACCCCT GAGGACACTGGGGTGTACTACTGTGCGAGAGTG CGGCTGCAGGATGGGAACCTTGGTCCGACGCCT TCGATGTCTGGGGCCAGGGCACCATGGTCACTGT GTCATCCGGCGGTGGTGGCAGCGGCGGAGGCGG CAGCGGAGGCGGAGGAAGCCAGTCGGCACTGAC CCAGCCTGCCTCAGCCTCCGGGAGCCCGGGACA GTCCGTGACCATTTCCTGCACCGGGACCTCCTCC GACGTGGGAGGCTACAACCTACGTGTCATGGTAC CAGCAGCACCCCGAAAGGCACCGAAGCTGATG ATCTACGACGTGTCCAACCGCCGAGCGGGGTG TCAAATCGCTTCTCGGGCTCGAAGTCGGGAAAC ACAGCGAGCCTGACGATCTCGGGACTGCAAGCC GAAGATGAGGCTGACTACTGCTCGTCCTACA CTAGCTCCAGCACCTCTACGTGTTCCGGTACTGG

[1420]

		TACCCAGCTGACCGTCCTGACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCT CCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAG ACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGG TCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCC CCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTT CACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCG GAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTC ATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGAC GGCTGTTTCATGCCGTTCCCAGAGGAGGAGGAA GGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGC AGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAG AACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGA GAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAG GACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCA GAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGC TCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCG AGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCA AAGGCCACGACGGAAGTGTACCAGGGACTCAGCA CCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACAT GCAGGCCCTGCCGCCTCGG
CD22-53		
SEQ ID NO: 746 (카바트)	HCDR1	SNSAAWN
SEQ ID NO: 747 (카바트)	HCDR2	RTYYRSKWYS DYAVSVKS
SEQ ID NO: 748 (카바트)	HCDR3	DPYDFWSGY PDAFDI
SEQ ID NO:	HCDR1	GDSVSSNSA

[1421]

749 (코티아)		
SEQ ID NO: 750 (코티아)	HCDR2	YYRSKWY
SEQ ID NO: 751 (코티아)	HCDR3	DPYDFWSGYPDAFDI
SEQ ID NO: 752	VH	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAA WNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYSDYAVSVKS RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARDPYD FWSGYPDAFDIWGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 753	DNA VH	GAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTG GTGAAGCCCTCGCAGACCCCTCTCACTCACCTGTG CCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGC TGCTTGGAAGTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAG AGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAG GTCCAAGTGGTATAGTGATTATGCAGTATCTGTG AAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCC AAGAACCAGTTCTCCCTGCAGCTGAACTCTGTGA CTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAG AGATCCTTACGATTTTGGAGTGGTTATCCTGAT GCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCA CCGTCTCTTCA
SEQ ID NO: 754 (카바트)	LCDR1	TGTSSDVGGYNYVS
SEQ ID NO: 755 (카바트)	LCDR2	EVNNRPS
SEQ ID NO: 756 (카바트)	LCDR3	SSYTSGRTLYV
SEQ ID NO: 757 (코티아)	LCDR1	TSSDVGGYNY
SEQ ID NO:	LCDR2	EVN

[1422]

758 (코티아)		
SEQ ID NO: 759 (코티아)	LCDR3	YTSGRPLY
SEQ ID NO: 760	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPKVIIEVNNRPSGVSHRFSGSKSGN TASLTISGLQAEDEADYFCSSYTSGRPLYVFGTGSK VTVLG
SEQ ID NO: 761	DNA VL	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTG GGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCAC TGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTACAACAT GTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCC CCCAAGGTCATAATTTCTGAGGTCAATAATCGGC CCTCAGGGGTTTCTCATCGCTTCTCTGGGTCCAA GTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGG CTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTTCTGCA GCTCATATACAAGTGCGCAGGACTCTTTATGTCTT CGGAAGTGGGAGCAAGGTCACCGTCCTAGGT
SEQ ID NO: 762	링크	GGGGSGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 763	scFv (VH- 링크-VL)	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAA WNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYSDYAVSVKS RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARDPYD FWSGYPDAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGG GGQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYN YVSWYQQHPGKAPKVIIEVNNRPSGVSHRFSGSK SGNTASLTISGLQAEDEADYFCSSYTSGRPLYVFGT GSKVTVLG

[1423]

[1424]

표 6의 CD22 scFv 도메인의 CDR(카바트) 서열의 서열 확인의 개요는 중쇄 가변 도메인에 대하여 표 7에, 그리고 경쇄 가변 도메인에 대하여 표 8에 나타나 있다. SEQ ID NO는 표 6에서 관찰되는 것을 지칭한다.

표 7

CD22 항체 분자의 중쇄 가변 도메인 CDR(카바트) SEQ ID NO

후보물질	HCDR1	HCDR2	HCDR3
CD22-57	519	520	521
CD22-58	544	545	546
CD22-59	569	570	571
CD22-60	594	595	596
CD22-61	619	620	621
CD22-62	644	645	646
CD22-63	669	670	671
CD22-64	694	695	696
CD22-65	719	720	721

[1425]

표 8

CD22 항체 분자의 경쇄 가변 도메인 CDR(카바트)

후보물질	LCDR1	LCDR2	LCDR3
CD22-57	530	531	532
CD22-58	555	556	557
CD22-59	580	581	582
CD22-60	605	606	607
CD22-61	630	631	632
CD22-62	655	656	657
CD22-63	680	681	682
CD22-64	705	706	707
CD22-65	730	731	732

[1426]

표 9

CD22 항체 분자의 중쇄 가변 영역

후보물질	중쇄 가변 영역
CD22-57	528
CD22-58	553
CD22-59	578
CD22-60	603
CD22-61	628

[1427]

CD22-62	653
CD22-63	678
CD22-64	703
CD22-65	728

[1428]

표 10

CD22 항체 분자의 경쇄 가변 영역

후보물질	경쇄 가변 영역
CD22-57	539
CD22-58	564
CD22-59	589
CD22-60	614
CD22-61	639
CD22-62	664
CD22-63	689
CD22-64	714
CD22-65	739

[1429]

[1430]

일부 실시형태에서, CD22 CAR은 예를 들어 표 6에서 작제물 CD22-65s에 도시된 바와 같이 scFv 내의 VH와 VL 서열 사이에 짧은 Gly-Ser 링커(예를 들어 GGGGS 링커)를 포함한다.

[1431]

일부 실시형태에서, CD22 CAR은 예를 들어 표 6에서 작제물 CD22-65ss에 도시된 바와 같이 scFv 내의 VH와 VL 서열 사이에 링커 서열을 갖지 않는다.

[1432]

또 다른 실시형태에서, CD22 CAR은 CD22-65s의 아미노산 서열에 비하여 하나 이상의 돌연변이, 예를 들어 VH 및/또는 VL의 FR 영역 내에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일 실시형태에서, CD22 CAR은 CD22-65s VH 영역의 아미노산 41에 돌연변이(예를 들어 CD22-65s의 VH의 위치 41의 Q의, 예를 들어 K로의 치환); 및/또는 CD22-65s의 VL의 아미노산 40의 돌연변이(예를 들어 CD22-65s의 VL의 위치 40의 Q의, 예를 들어 D로의 치환)를 포함한다. 일 실시형태에서, CD22CAR은 하기 도시된 CD22-65sKD의 아미노산 서열을 포함한다. CD22-65s 및 CD22-65sKD의 정렬은 하기에 도시되어 있다.


```

CD22-65aKD      1 EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSMLNSDTWNNWIRKSPSRGLEWL
50
|||||
CD22-65a      1 EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSMLNSDTWNNWIRKSPSRGLEWL
50

CD22-65aKD      51 GRTYHASTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYTC
100
|||||
CD22-65a      51 GRTYHASTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVYTC
100

CD22-65aKD      101 KVRLLQDGNWSWDAFDVWQGTMYTVSSGGGGSQSALTQPASASGSPGQSV
150
|||||
CD22-65a      101 KVRLLQDGNWSWDAFDVWQGTMYTVSSGGGGSQSALTQPASASGSPGQSV
150

CD22-65aKD      151 TISCTGTSSDVGGYNYVSWYQGHFGKAPKLMYDVSNNRPSGVSNRFSGSK
200
|||||
CD22-65a      151 TISCTGTSSDVGGYNYVSWYQGHFGKAPKLMYDVSNNRPSGVSNRFSGSK
200

CD22-65aKD      201 SGNTASLTISGLQAEDADYYICSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVL      243
|||||
CD22-65a      201 SGNTASLTISGLQAEDADYYICSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVL      243

```

[1433]

[1434]

CD19 CAR 작제물

[1435]

일 실시형태에서, CAR 작제물의 CD19에 대한 항원 결합 도메인은 CAR의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR(예를 들어 CD19 CAR), 예를 들어 각각의 전문이 본원에 참조로 포함되는 PCT 공개 W02012/079000호; PCT 공개 W02014/153270호; 문헌[Kochenderfer, J.N. et al., J. Immunother. 32 (7), 689-702 (2009)]; 문헌[Kochenderfer, J.N., et al., Blood, 116 (20), 4099-4102 (2010)]; PCT 공개 W02014/031687호; 문헌[Bejcek, Cancer Research, 55, 2346-2351, 1995]; 또는 미국 특허 제7,446,190호에 기재된 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다.

[1436]

일 실시형태에서, CD19 CAR은 PCT 공개 W02012/079000호에 SEQ ID NO: 12로서 제공되는 아미노산 서열을 포함한다. 실시형태에서, 아미노산 서열은

(MALPVTALLPLALLHAARP)diqmtqtsslsaslgdrvtiscrasqdiskynwyyqqkpdgtvklly
htsrhsgvpsrfsqsgsgtdysltisnleqediayfcqqgntlpytfgggkltitggggsgggsgggsevkqesgpglvapsq
lsvtctsvgsldpygvswirpprkglewlgviwgsettyynsalksrliikdnksqvflkmnslqtdtaiyycahyyyggsy
amdywgqgtsvtvsttppaprpptaptiasqplsrpeacrpaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckgrkkl
lyifkqpfmrpvqtqeedgcscrpfecceggcelrvkfsrsadapaykqggnqlynelnlgreeydvldkrrgdpemggkprk
npqeglynelqkdkmaeyseigmkgerrgkghdglyqglstatkdydalhmqlppr (SEQ ID NO:)

[1437]

또는 이와 실질적으로 상동적인 서열이다. 신호 펩티드의 선택적인 서열은 대문자 및 괄호 안에 나타나 있다.

[1438]

일 실시형태에서, 아미노산 서열은

diqmtqtsslsaslgdrvtiscrasqdiskylnwyyqqpdgtvkllyhtsrhsgvpsrfsrgsgsgtdysltisnleqediat
yfcqqgntlpytfggggtkleitggggsgggsgggsevkqlqesgpglvapsqlsvtctvsgvslpdygvswirqprrkglewlgv
iwgsettyynsalksrliikdnksqvflkmnslqtdtdaiyycahyygyggyamdywgqgtsvtvssttppaprpptpaptiasq
plslrpeacrpaaggavhtrglldfacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckgrklllyifkqpfmrvpvtqteedgcscrpfceceggc
elrvkfsrsadapaykqggnqlynelnlgrrceydldkrrgdpemggkprknpqeglynelqdkdmacayseigmkgerrrg
kghdglyqglstatkdydalhmqalppr (SEQ ID NO:)

[1439] 또는 이와 실질적으로 상동성인 서열이다.

[1440] 일 실시형태에서, CD19 CAR은 USAN 명칭 TISAGENLECLEUCEL-T를 갖는다. 실시형태들에서, CTL019는 EF-1 알과 프로모터의 제어 하에 CTL019 트랜스유전자를 함유하는 자가-불활성화, 복제 결핍 렌티바이러스(LV) 벡터로의 형질도입을 통한 안정한 삽입에 의해 매개되는, T 세포의 유전자 변형에 의해 제조된다. CTL019는 트랜스유전자 양성 T 세포 백분율에 기초하여 대상체에게 전달된 트랜스유전자 양성 및 음성 T 세포의 혼합물일 수 있다.

[1441] 일부 실시형태에서, CD19 CAR은 본원에 참조로 포함되는 W02014/153270호의 표 3에 따른 항원 결합 도메인(예를 들어 인간화 항원 결합 도메인)을 포함한다.

[1442] 쥐와 CD19 항체의 인간화는 마우스-특이적 잔기가 CART19 치료, 즉 CAR19 작제물로 형질도입된 T 세포로의 치료를 제공받은 환자에서 인간-항-마우스 항원(HAMA) 반응을 유도할 수 있는 임상 환경에 바람직하다. 인간화 CD19 CAR 서열의 생성, 특징화, 및 효능은 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 국제 출원 W02014/153270호, 예컨대 실시예 1 내지 5(p. 115-159), 예를 들어 표 3, 4, 및 5(p. 125-147)에 기재되어 있다. 일 실시형태에서, CD19 CAR은 본원에 참조로 포함되는 W02014/153270호의 표 3에 따른 CAR 분자 또는 항원 결합 도메인(예를 들어 인간화 항원 결합 도메인)을 포함한다. CD19 CAR 분자 및 항원 결합 도메인(예를 들어 카바트 또는 코티아에 따른 1, 2, 3개의 VH CDR; 및 1, 2, 3개의 VL CDR 포함)을 인코딩하는 아미노산 및 뉴클레오티드 서열은 W02014/153270호에 구체화되어 있다. 실시형태들에서, CD19 CAR 또는 항원 결합 도메인은 본원에 참조로 포함되는 W02014/153270호에 나타난 아미노산을 포함하거나, 뉴클레오티드 서열, 또는 상기 서열 중 임의의 것과 실질적으로 동일한(예를 들어 상기 서열 중 임의의 것과 적어도 85%, 90%, 95% 이상 동일한) 서열을 갖는다.

[1443] 일부 실시형태에서, CD19 CAR 작제물은 본원에 참조로 포함되는 PCT 공개 WO 2012/079000호에 기재되어 있으며, 쥐와 CD19 CAR 및 scFv 작제물의 아미노산 서열 또는 상기 서열 중 임의의 것과 실질적으로 동일한(예를 들어 본원에 기재된 서열 중 임의의 것과 적어도 85%, 90%, 95% 이상 동일한) 서열은 하기 표 11에 나타나 있다.

표 11

CD19 CAR 작제물

서열 식별 번호	영역	서열
CTL019		
SEQ ID NO: 764	CTL019 전체 아미노산 서열	MALPVTALLLPLALLLHAARPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRAQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLH

[1444]

		SGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTL PYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGP GLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLE WLGVIWGSETTYNSALKSRLTIHKDNSKSQVFLKMN SLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVS STTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR GLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVK FSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGHGGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALP PR
	CTL019 전체 뉴클레오타이드 서열	ATGGCCTTACCAGTGACCGCCTTGCTCCTGCCGCTG GCCTTGCTGCTCCACGCCGCCAGGCCGGACATCCAG ATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTG GGAGACAGAGTCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCA GGACATTAGTAAATATTTAAATTGGTATCAGCAGAA ACCAGATGGAAGTGTAAACTCCTGATCTACCATAC ATCAAGATTACACTCAGGAGTCCCATCAAGGTTTCAG TGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCTCACCAT TAGCAACCTGGAGCAAGAAGATATTGCCACTTACTT TTGCCAACAGGGTAATACGCTTCCGTACACGTTTCGG AGGGGGGACCAAGCTGGAGATCACAGGTGGCGGTG GCTCGGGCGGTGGTGGGTCTGGGTGGCGGCGGATCT GAGGTGAAACTGCAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGT GGCGCCCTCACAGAGCCTGTCCGTCACATGCACTGT CTCAGGGGTCTCATTACCCGACTATGGTGTAAGCTG GATTCGCCAGCCTCCACGAAAGGGTCTGGAGTGGCT GGGAGTAATATGGGGTAGTGAAACCACATACTATA ATTCAGCTCTCAAATCCAGACTGACCATCATCAAGG

[1445]

		ACAACTCCAAGAGCCAAGTTTCTTAAAAATGAACA GTCTGCAAAGTATGACACAGCCATTACTACTGTG CCAAACATTATTACTACGGTGGTAGCTATGCTATGG ACTACTGGGGCCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCT CAACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCG GCGCCCACCATCGCGTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGC CCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGGGGGGCGCAGT GCACACGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGATATCTA CATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCT TCTCCTGTCACTGGTTATCACCCTTTACTGCAAACGG GGCAGAAAGAACTCCTGTATATATTCAAACAACC ATTTATGAGACCAGTACAACTACTCAAGAGGAAG ATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGAA GGAGGATGTGAACTGAGAGTGAAGTTCAGCAGGAG CGCAGACGCCCCCGCGTACAAGCAGGGCCAGAACC AGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAG GAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGA CCCTGAGATGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACC CTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGAT AAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAA AGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCC TTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCT ACGACGCCCTTACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGC
SEQ ID NO: 765	CTL019 scFv 도메인	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYNWYQQ KPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISN LEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGGGGSGGG GSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPD YGVSWIRQPPRKLEWLGVWGSSETTYNSALKSRLT IIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSY AMDYWGQGTSVTVSS

[1446]

mCAR1		
SEQ ID NO: 766	mCAR1 scFv	QVQLLESGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNW VKQRPQGQLEWIGQIYPGDGDTNYNGKFKGQATLTA DKSSSTAYMQLSGLTSEDSAVYSCARKTISSVVDYFD YWGQGTTVTGGGSGGGSGGGSGGGSELVLTQSPKFM STSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSPKPLI YSATYRNSGVDPDRFTGSGSGTDFTLTITNVQSKDLADY FCQYNRYPYTSFFFTKLEIKRRS
SEQ ID NO: 767	mCAR1 전체 아미 노산 서열	QVQLLESGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNW VKQRPQGQLEWIGQIYPGDGDTNYNGKFKGQATLTA DKSSSTAYMQLSGLTSEDSAVYSCARKTISSVVDYFD YWGQGTTVTGGGSGGGSGGGSGGGSELVLTQSPKFM STSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSPKPLI YSATYRNSGVDPDRFTGSGSGTDFTLTITNVQSKDLADY FCQYNRYPYTSFFFTKLEIKRRSKIEVMYPPPYLDNEKS NGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFVVLVVGGVLACY SLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRK HYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQL YNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQ GLSTATKDTYDALHMQALPPR
mCAR2		
SEQ ID NO: 768	mCAR2 scFv	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQ KPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISN LEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKEITGSTSGSGK PGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLVTCTVSGVS LPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYNSALKS RLTIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYG

[1447]

		GSYAMDYWGQGTSVTVSSE
SEQ ID NO: 769	mCAR2 아미노산 서열	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQ KPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISN LEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGSTSGSGK PGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVS LPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYNSALKS RLTIHKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYG GSYAMDYWGQGTSVTVSSESKYGPPCPPCPMFWVLV VVGGLVACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPF MRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADAP AYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRL
SEQ ID NO: 770	mCAR2 전체 아미 노산 서열	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQ KPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISN LEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGSTSGSGK PGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVS LPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYNSALKS RLTIHKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYG GSYAMDYWGQGTSVTVSSESKYGPPCPPCPMFWVLV VVGGLVACYSLLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPF MRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADAP AYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRLEGGGE GRGSLTCDGVEENPGPRMLLLVTSLLLCELPHPAFL IPRKVCNGIGIGEFKDSLINATNIKHFNCTSIGDLHI LPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAW PENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGGQFSLAVVSLNITSLG LRSLEISDGDVVISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQK

[1448]

		TKIISNRGENSCKATGGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVS CRNVSRGRECVDKCNLLEGEPRFVENSECIQCHPECL PQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAGVM GENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGC PTNGPKIPSIATGMVGALLLLLVVALGIGLFM
mCAR3		
SEQ ID NO: 771	mCAR3 scFv	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQ KPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISN LEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGSTSGSGK PGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVS LPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKS RLTIHKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYG GSYAMDYWGQGSTVTVSS
SEQ ID NO: 772	mCAR3 전체 아미 노산 서열	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQ KPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISN LEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGSTSGSGK PGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVS LPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKS RLTIHKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYG GSYAMDYWGQGSTVTVSSAAAIEVMYPPPYLDNEKS NGTIIHVKGKHLCPSPFPGPSKPFVVLVVGGVLACY SLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRK HYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQL YNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQ GLSTATKDTYDALHMQALPPR
SSJ25-C1		
	SSJ25-C1	QVQLLESGAELVRPGSSVKISKASGYAFSSYWMNW

[1449]

	VH 서열	VKQRPQGQLEWIGQIYPGDGDTNYNGKFKGQATLTA DKSSSTAYMQLSGLTSEDSAVYSCARKTISSVVDYFYD YWGQGTTVT
	SSJ25-C1 VL	ELVLTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWY QQKPGQSPKPLIYSATYRNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTI TNVQSKDLADYFYFCQYNRYPYTSGGGTKLEIKRRS
인간화 CAR1		
	CAR1 scFv 도메인	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQ KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGSGGG GSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPD YGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYSSSLKSRVTI SKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSY AMDYWGQGLTVTVSS
	CAR 1 - 전체 - aa	MALPVTALLLPLALLHAAARPEIVMTQSPATLSLSPGE RATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRL HSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNT LPYTFGQGTKLEIKGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESG PGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLE WIGVIWGSETTYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSS VTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGLTVTVS STTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR GLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRVK FSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR
인간화		

[1450]

CAR2		
	CAR2 scFv 도메인 - aa (형거는 밑줄 표 시됨)	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNYQQ KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGSGGG GGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPD YGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYQSSLKSRVTI SKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSY AMDYWGQGTLLTVSS
	CAR2 scFv 도메인 - nt	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgctcg gcccgaattgtgatgaccagtcaccgccactcttagcctttcaccgggtgagcgc gcaaccctgtcttcagagcctccaagacatctcaaaataccttaattggtatcaaca gaagcccgacaggtcctcgccttctgatctaccacaccagccggctccattctgga atccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccctcactatcagct cactgcagccagaggacttcgctgctatcttctgctcagcaagggaacaccctgcccta caccttggacagggcaccaagctcgagattaagggtggaggtggcagcggagga gggtgggtccggcgggtggaggaagccaggtccaactccaagaaagcggaccgggtc ttgtgaagccatcagaaactcttactgactgtactgtgagcggagtgtctctccccg attacggggtgtcttgatcagacagccaccggggaagggtctggaatggattggag tgatttggggtctgagactacttactaccaatcatccctcaagtcacgctcaccatct caaaggacaactctaagaatcaggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgcagccga caccgccgtgactattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatggatt actggggacaggggtactctgtgcaccgtgtccagccaccaccatcatcaccatcacc at
	CAR 2 - 전체 - aa	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGE RATLSCRASQDISKYLNYQQKPGQAPRLLIYHTSRL HSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNT LPYTFGQGTKLEIKGGGSGGGSGGGSGGGGSQVQLQESG PGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLE WIGVIWGSETTYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSS VTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLLTVS

[1451]

		STTTAPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR GLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCEL RVK FSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR
	CAR 2 - 전체 - nt	atggccctccctgtcaccgccctgctgctccgctggtcttctgtccacgccgctcg gcccgaattgtgatgaccagtcaccgccactcttagcctttcaccgggtgagcgc gcaacctgtcttcagagcctccaagacatctaaaataccttaattggtatcaaca gaagcccgacaggctcctcgcttctgatctaccacaccagccggctccattctgga atccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacacctcactatcagct cactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaagggaacacctgcccta cacctttggacagggcaccaagctcgagattaaagggtggaggtggcagcgaggga gggtgggtccggcgggtgggaagccaggtccaactccaagaaagcggaccgggtc ttgtgaagccatcagaaactcttctactgactgtgactgtgagcggagtgtctctccc attacggggtgtcttgatcagacagccaccggggaagggtctggaatggattggag tgattggggctctgagactacttactaccaatcatccctcaagtcacgcgtcacctct caaaggacaactctaagaatcaggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgcagccga caccgccgtgtactattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatggatt actggggacagggtactctggtcaccgtgtccagcaccactacccagcaccgagg ccaccaccccggtcctaccatcgctcctccagcctctgtccctgcgtccggaggcat gtagaccgcagctggtggggcctgcataccggggtcttgacttcgctgcgatat ctacatttgggccctctggctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcact ctttactgtaagcgggtcggagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgag gcctgtgcagactactcaagaggaggacggctgtcatgccggttccagaggagg aggaaggcggctgcgaactgcgctgaaattcagccgcagcgagatgctccagc ctacaagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggctggagagagg agtacgacgtgctggacaagcggagaggacgggaccagaaatggcggggaagc cgcgcaaaagaatccccaagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatg

[1452]

		gcagaagcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaagggcc acgacggactgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttc acatgcaggccctgccgcctcgg
	CAR2 - 가용성 scFv - aa	<u>MALPVTALLPLALLHAARP</u> eivmtqspatlsispgeratlscrasqd iskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytlitiss lqpedfavyfcqqgntlpytfgqgkkleikggggsgggsgggsgqvql qesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirppgkglewigviwg settyyqsslksrvtiskdnskqnqslkssvtaadtavyycahyyyyg gsyamywgqgtlvtvss <u>hhhhhhh</u>
인간화 CAR3		
	CAR3 scFv 도메인	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIR QPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSLSLKSRTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYGGSYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSL SPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHT SRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQ GNTLPYTFGQGTKLEIK
	CAR 3 - 전체 - aa	MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQESGPGLVKPSE TLSTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGS ETTYYSLSLKSRTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAV YYCAKHYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDIS KYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGS TDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEI KTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSRPEACRPAAGGAVHTR GLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVK FSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG

[1453]

		MKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR
인간화 CAR4		
	CAR4 scFv 도메인	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIR QPPGKGLEWIGVIWGSETTYQSSLSKSRVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSL SPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHT SRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQ GNTLPYTFGQGTKLEIK
	CAR 4 - 전체 - aa	MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPS E TLSTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGS ETTYQSSLSKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAV YYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDIS KYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEI KTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR GLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVK FSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR
인간화 CAR5		
	CAR5 scFv 도메인	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQ KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGG

[1454]

		GSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVS GVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYSSSL KSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYY YGGSYAMDYWGQGLTVTVSS
	CAR 5 – 전체 - aa	MALPVTALLPLALLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGE RATLSCRASQDISKYLWYQQKPGQAPRLIYHTSRL HSGIPARFSGSGSDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNT LPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGSGGGSGGGGSQV QLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ PGKGLEWIGVIWGSETTYSSSLKSRVTISKDNSKNQV SLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYGGSYAMDYWGQG TLVTVSSTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCK RGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGG CELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYD VLDKRRGRDPENGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMA EAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQUALPPR
인간화 CAR6		
	CAR6 scFv 도메인	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLWYQQ KPGQAPRLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSDYTLTISSL QPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGG GSGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVS GVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYQSS LKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKH YYGGSYAMDYWGQGLTVTVSS
	CAR6 – 전체 - aa	MALPVTALLPLALLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGE RATLSCRASQDISKYLWYQQKPGQAPRLIYHTSRL HSGIPARFSGSGSDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNT

[1455]

		LPYTFGQGTKLEIKGGGSGGGSGGGSGGGSGV QLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQP PGKGLEWIGVIWGSETTYQSSSLKSRVTISKDNSKNQV SLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYGGSYAMDYWGQG TLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCK RGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGG CELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYD VLDKRRGRDPGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMA EAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR
인간화 CAR7		
	CAR7 scFv 도메인	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIR QPPGKGLEWIGVIWGSETTYSSSLKSRVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYGGSYAMDYWG QGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGGSEIVMTQSP ATLSLSPGERATLSCRASQDISKYNWYQQKPGQAPR LLIYHTSRLHSGIPARFSGSGGTDTLTITSLQPEDFAV YFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK
	CAR 7 전체 - aa	MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQESGPGLVKPS TSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGS ETTYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAV YYCAKHYYGGSYAMDYWGQGTTLVTVSSGGGSGG GSGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRA SQDISKYNWYQQKPGQAPRLIYHTSRLHSGIPARFS GSGSGTDTLTITSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQ GTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGG AVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKR GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGC

[1456]

		ELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDV LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR
인간화 CAR8		
	CAR8 scFv 도메인	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIR QPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSSLKSRVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGGSEIVMTQSP ATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPR LLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAV YFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK
	CAR 8 – 전체 - aa	MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPS E TLSTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGS ETYYQSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAV YYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRA SQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFS GSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQG TKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGG AVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKR GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGC ELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDV LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR
인간화 CAR9		
	CAR9 scFv	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQ

[1457]

	도메인	KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGG GSGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVS GVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYNSS LKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKH YYGGSYAMDYWGQGLTVTVSS
	CAR 9 – 전체 - aa	MALPVTALLPLALLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGE RATLSCRASQDISKYLWYQQKPGQAPRLLIYHTSRL HSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNT LPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGSGGGSGGGGSQV QLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ PGKGLEWIGVIWGSETTYNSSLKSRVTISKDNSKNQV SLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYGGSYAMDYWGQ TLTVSSTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCK RGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGG CELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYD VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMA EAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR
인간화 CAR10		
	CAR10 scFv 도메인	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIR QPPGKGLEWIGVIWGSETTYNSSLKSRVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYGGSYAMDYWG QGTLTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGGSEIVMTQSP ATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLWYQQKPGQAPR LLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAV YFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK
	CAR 10 전체	MALPVTALLPLALLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGE

[1458]

	- aa	RATLSCRASQDISKYLWYQQKPGQAPRLLIYHTSRL HSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNT LPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGSGGGSGGGGSQV QLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQP PGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQV SLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQG TLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLSLVITLYCK RGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGG CELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYD VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMA EAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQUALPPR
인간화 CAR11		
	CAR11 scFv 도메인	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLWYQQ KPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGG SGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPD YGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTI SKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSY AMDYWGQGTTLTVSS
	CAR 11 전체 - aa	MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQESGPGLVKPS E TLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGS ETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAV YYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTTLTVSSGGGGSGG GGSGGGSGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRA SQDISKYLWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARF SGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQ GTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGG

[1459]

		AVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKR GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGC ELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDV LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR
인간화 CAR12		
	CAR12 scFv 도메인	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIR QPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYGGSYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSL SPGERATLSCRASQDISKYLWYQQKPGQAPRLIYHT SRLHSGIPARFSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQ GNTLPYTFGQGTKLEIK
	CAR 12 – 전체 - aa	MALPVTALLLPLALLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGE RATLSCRASQDISKYLWYQQKPGQAPRLIYHTSRL HSGIPARFSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNT LPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESG PGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLE WIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSS VTAADTAVYYCAKHYYGGSYAMDYWGQGTLVTVS STTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR GLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGC ELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR

[1460]

첫 과 CART19		
SEQ ID NO: 773	HCDR1 (카바트)	DYGVS
SEQ ID NO: 774	HCDR2 (카바트)	VIWGSETTYYNSALKS
SEQ ID NO: 775	HCDR3 (카바트)	HYYYGGSYAMDY
SEQ ID NO: 776	LCDR1 (카바트)	RASQDISKYLN
SEQ ID NO: 777	LCDR2 (카바트)	HTSRLHS
SEQ ID NO: 778	LCDR3 (카바트)	QQGNTLPYT
인간화 CART19 a		
SEQ ID NO: 779	HCDR1 (카바트)	DYGVS
SEQ ID NO: 780	HCDR2 (카바트)	VIWGSETTYYSSSLKS
SEQ ID NO: 781	HCDR3 (카바트)	HYYYGGSYAMDY
SEQ ID NO: 782	LCDR1 (카바트)	RASQDISKYLN
SEQ ID NO: 783	LCDR2 (카바트)	HTSRLHS
SEQ ID NO: 784	LCDR3 (카바트)	QQGNTLPYT

[1461]

인간화 CART19 b		
SEQ ID NO: 785	HCDR1 (카바트)	DYGVS
SEQ ID NO: 786	HCDR2 (카바트)	VIWGSETTYQSSLKS
SEQ ID NO: 787	HCDR3 (카바트)	HYYYGGSYAMDY
SEQ ID NO: 788	LCDR1 (카바트)	RASQDISKYLN
SEQ ID NO: 789	LCDR2 (카바트)	HTSRLHS
SEQ ID NO: 790	LCDR3 (카바트)	QQGNTLPYT
인간화 CART19 c		
SEQ ID NO: 791	HCDR1 (카바트)	DYGVS
SEQ ID NO: 792	HCDR2 (카바트)	VIWGSETTYYNSSLKS
SEQ ID NO: 793	HCDR3 (카바트)	HYYYGGSYAMDY
SEQ ID NO: 794	LCDR1 (카바트)	RASQDISKYLN
SEQ ID NO: 795	LCDR2 (카바트)	HTSRLHS
SEQ ID NO: 796	LCDR3 (카바트)	QQGNTLPYT

[1462]

[1463]

인간화 항-CD19 scFv 도메인을 함유하는 CD19 CAR 작제물은 본원에 참조로 포함되는 PCT 공개 WO 2014/153270 호에 기재되어 있다.

[1464]

항-CD19 scFv 도메인의 첫과 및 인간화 CDR 서열의 서열은 중쇄 가변 도메인에 대하여 표 12에, 그리고 경쇄 가변 도메인에 대하여 표 13에 나타나 있다. SEQ ID NO는 표 11에서 관찰되는 것을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 첫과 또는 인간화 CD19 결합 도메인의 HCDR1은 GVSLPDYGVs이다.

표 12

CD19 항체의 중쇄 가변 도메인 CDR(카바트) SEQ ID NO

후보물질	HCDR1	HCDR2	HCDR3
췌과_CART19	773	774	775
인간화_CART19 a	779	780	781
인간화_CART19 b	785	786	787
인간화_CART19 c	791	792	793

[1465]

표 13

CD19 항체의 경쇄 가변 도메인 CDR(카바트) SEQ ID NO

후보물질	LCDR1	LCDR2	LCDR3
췌과_CART19	776	777	778
인간화_CART19 a	782	783	784
인간화_CART19 b	788	789	790
인간화_CART19 c	794	795	796

[1466]

[1467] 일반적 CAR 서열

[1468] CAR을 생성하는데 유용한 서열은 하기 표 14에 제공되어 있다.

표 14

CAR 성분의 서열

서열 식별 번호	영역	서열
SEQ ID NO: 797	리더 아미노산 서열	MALPVTALLLPLALLHAARP

[1469]

SEQ ID NO: 798	리터 핵산 서열	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCC GCTGGCTCTTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCC
SEQ ID NO: 799	CD8 힌지 아미노산 서열	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGA VHTRGLDFACD
SEQ ID NO: 800	CD8 힌지 핵산 서열	ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACA CCGGCGCCCACCATCGCGTCGCAGCCCCTGT CCCTGCGCCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGC GGGGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGCTGGA CTTCGCCTGTGAT
SEQ ID NO: 801	CD8 막횡단 영역(아미 노산 서열)	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC
SEQ ID NO: 802	CD8 막횡단 (핵산 서열)	ATCTACATTTGGGCCCCCTCTGGCTGGTACTTG CGGGGTCTCTGCTGCTTTCACCTCGTGATCACTC TTTACTGT
	CD8 막횡단 (핵산 서열)	ATCTACATCTGGGCGCCCTTGCCGGGACTTGTG GGGTCTCTCTCTGTCCTGTTATCACCCTTAC TGC
SEQ ID NO: 803	4-1BB 세포내 도메인 (아미노산 서열)	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRF EEEEGGCEL
SEQ ID NO: 804	4-1BB 세포내 도메인 (핵산 서열)	AAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCT TTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGAC TACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTTCATGCCGG TTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAA CTG
	4-1BB 세포내 도메인 (핵산 서열)	AAACGGGGCAGAAAGAACTCCTGTATATATTC AAACAACCATTATGAGACCAGTACAACTACTC

[1470]

		AAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTCCAG AAGAAGAAGAAGGAGGATGTGAACTG
SEQ ID NO: 805	CD3 제타 도메인 (아미노산 서열)	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREE YDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGHDLGYQGL STATKDTYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 806	CD3 제타(핵산 서열)	CGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTC CAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCT ACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGG AGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGAC GGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCA GAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACG AGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCT ATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCA GAAGAGGCAAAGGCCACGACGGAAGTGTACC AGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCT ATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCC TCGG
	CD3-제타(na) (Q/K 돌연변이체)	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCC GCGTACAAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAAC GAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGAT GTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAG ATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAG GAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAG ATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAA GGCGAGCGCCGAGGGGCAAGGGGCACGATGGC CTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACA CCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCC TCGC
SEQ ID NO: 807	CD3 제타 도메인 (아미노산 서열; NCBI)	RVKFSRSADAPAYQGGQNQLYNELNLGRREE YDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL

[1471]

	참조 서열 NM_000734.3)	QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGL STATKDTYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 808	CD3 제타(핵산 서열; NCBI 참조 서열 NM_ 000734.3)	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCC CCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCT ATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGG AGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCG GGACCCTGAGATGGGGGGAAGCCGAGAAG GAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGA ACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTA CAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCG GAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCA GGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTAC GACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTC GC
SEQ ID NO: 809	CD28 도메인 (아미노산 서열)	RSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAP PRDFAAYRS
SEQ ID NO: 810	CD28 도메인 (핵산 서열)	AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGT GACTACATGAACATGACTCCCCGCCGCCCG GGCCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGC CCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCC
SEQ ID NO: 811	야생형 ICOS 도메인 (아미노산 서열)	TKKKYSSSVHDPNGEYMFMRVNTAKKSRLT DVTL
SEQ ID NO: 812	야생형 ICOS 도메인 (뉴클레오타이드 서열)	ACAAAAAAGAAGTATTCATCCAGTGTGCACG ACCCTAACGGTGAATACATGTTTCATGAGAGC AGTGAACACAGCCAAAAAATCCAGACTCAC AGATGTGACCCTA

[1472]

SEQ ID NO: 813	Y에서 F로의 돌연변이체 ICOS 도메인(아미노산 서열)	TKKKYSSSVHDPNGEFMFMRAVNTAKKSRLT DVTL
SEQ ID NO: 814	IgG4 힌지 (아미노산 서열)	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSL SLGKM
SEQ ID NO: 815	IgG4 힌지 (핵산 서열)	GAGAGCAAGTACGGCCCCCTCCCTGCCCCCCTT GCCCTGCCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAG CGTGTTCTCTGTTCCCCCAAGCCAAGGAC ACCCTGATGATCAGCCGACCCCGAGGTGA CCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCAGGAGGA CCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAG CCCCGGGAGGAGCAGTTCAATAGCACCTACC GGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCA GGAAGTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTG TAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCAGCAGC ATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGC CAGCCTCGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGC CCCCTAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTT CTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG AGCAACGGCCAGCCCCGAGAACAACACTACAAG

[1473]

		ACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCA GCTTCTTCCTGTACAGCCGGCTGACCGTGGA CAAGAGCCGGTGGCAGGAGGGCAACGTCTTT AGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACA ACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTC CCTGGGCAAGATG
SEQ ID NO: 816	IgD 힌지(아미노산 서열)	RWPESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPA TTRNTGRGGEEKKKEKEKEEQEERETKTPECPS HTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFVVG DLKDAHLTWEVAGKVPTGGVEEGLLERHSNG SQSQHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHP SLPPQRLMALREPAAQAPVKLSLNLASSDPPEASW LLCEVSGFSPPNILLMWLEDQREVNTSGFAPAR PPPQPGSTTFWAWSVLRVPAPPSPQPATYTCVV SHEDSRLLNASRSLEVS YVTDH
SEQ ID NO: 817	IgD 힌지(핵산 서열)	AGGTGGCCCGAAAGTCCCAAGGCCAGGCA TCTAGTGTTCCTACTGCACAGCCCCAGGCAG AAGGCAGCCTAGCCAAAGCTACTACTGCACC TGCCACTACGCGCAATACTGGCCGTGGCGGG GAGGAGAAGAAAAAGGAGAAAGAGAAAGA AGAACAGGAAGAGAGGGAGACCAAGACCCC TGAATGTCCATCCCATACCCAGCCGCTGGGC GTCTATCTCTTGACTCCCGCAGTACAGGACTT GTGGCTTAGAGATAAGGCCACCTTTACATGT TTCGTCGTGGGCTCTGACCTGAAGGATGCCC ATTGACTTGGGAGGTTGCCGAAAGGTACC CACAGGGGGGTTGAGGAAGGGTTGCTGGA GCGCCATTCCAATGGCTCTCAGAGCCAGCAC TCAAGACTCACCCCTCCGAGATCCCTGTGGA ACGCCGGGACCTCTGTACATGTACTCTAAA

[1474]

		TCATCCTAGCCTGCCCCACAGCGTCTGATG GCCCTTAGAGAGCCAGCCGCCAGGCACCAG TTAAGCTTAGCCTGAATCTGCTCGCCAGTAG TGATCCCCCAGAGGCCGCCAGCTGGCTCTTA TGCGAAGTGTCGGCTTTAGCCCCCCAACA TCTTGCTCATGTGGCTGGAGGACCAGCGAGA AGTGAACACCAGCGGCTTCGCTCCAGCCCGG CCCCACCCCAGCCGGGTTCTACCACATTCT GGGCCTGGAGTGTCTTAAGGGTCCCAGCACC ACCTAGCCCCCAGCCAGCCACATACACCTGT GTTGTGTCCCATGAAGATAGCAGGACCCTGC TAAATGCTTCTAGGAGTCTGGAGGTTTCCTA CGTGACTGACCATT
SEQ ID NO: 818	CD27 신호전달 도메인 (아미노산)	QRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTI PIQEDYRKPEPACSP
SEQ ID NO: 819	CD27 신호전달 도메인 (핵산 서열)	AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGT GACTACATGAACATGACTCCCCGCCGCCCG GGCCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGC CCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCC
SEQ ID NO: 820	PD1의 세포외 도메인 (아미노산 서열)	PGWFLDSPDRPWNPPTFSPALLVVTEGDNATF TCSFSNTSESFVLNWYRMSPSNQTDKLAAPFE DRSQPGQDCRFRVTQLPNGRDFHMSVVRARR NDSGTYLCGAISLAPKAQIKESLRAELRVTER AEVPTAHPSPSPRPAGQFQTLV
SEQ ID NO: 821	PD1의 세포외 도메인 (핵산 서열)	CCCGGATGGTTTCTGGACTCTCCGGATCGCC CGTGGAATCCCCCAACCTTCTCACCGGCACT CTTGTTGTGACTGAGGGCGATAATGCGACC TTCACGTGCTCGTTCTCCAACACCTCCGAATC ATTCGTGCTGAAGTGGTACCGCATGAGCCCG

[1475]

		TCAAACCAGACCGACAAGCTCGCCGCGTTTC CGGAAGATCGGTCGCAACCGGGACAGGATT GTCGGTTCGCGTGACTCAACTGCCGAATGG CAGAGACTTCCACATGAGCGTGGTCCGCGCT AGGCGAAACGACTCCGGGACCTACCTGTGCG GAGCCATCTCGCTGGCGCCTAAGGCCCAAAT CAAAGAGAGCTTGAGGGCCGAACTGAGAGT GACCGAGCGCAGAGCTGAGGTGCCAACTGC ACATCCATCCCCATCGCCTCGGCCTGCGGGG CAGTTTCAGACCCTGGTC
SEQ ID NO: 822	PD1 CAR 아미노산 서열	PGWFLDSPDRPWNPTFSPALLVVTEGDNATF TCSFSNTSEFVLNWYRMSPSNQTDKLAAPPE DRSQPGQDCRFRVTQLPNGRDFHMSVVRARR NDSGYLCGAISLAPKAQIKESLRAELRVTERR AEVPTAHPSPSPRPAGQFQTLVTTTPAPRPPTPA PTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLY IFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREE YDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGL STATKDTYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 823	PD1 CAR(핵산 서열)	CCCGGATGGTTTCTGGACTCTCCGGATCGCC CGTGGAATCCCCCAACCTTCTCACC GGCACT CTTGGTTGTGACTGAGGGCGATAATGCGACC TTCACGTGCTCGTTCTCCAACACCTCCGAATC ATTCGTGCTGAACTGGTACCGCATGAGCCCG TCAAACCAGACCGACAAGCTCGCCGCGTTTC CGGAAGATCGGTCGCAACCGGGACAGGATT GTCGGTTCGCGTGACTCAACTGCCGAATGG

[1476]

		CAGAGACTTCCACATGAGCGTGGTCCGCGCT AGGCGAAACGACTCCGGGACCTACCTGTGCG GAGCCATCTCGCTGGCGCCTAAGGCCCAAAT CAAAGAGAGCTTGAGGGCCGAAGTGAAGT GACCGAGCGCAGAGCTGAGGTGCCAACTGC ACATCCATCCCCATCGCCTCGGCCTGCGGGG CAGTTTCAGACCCTGGTCACGACCACTCCGG CGCCGCGCCACCGACTCCGGCCCCAACTAT CGCGAGCCAGCCCCTGTCGCTGAGGCCGAA GCATGCCGCCCTGCCGCCGAGGTGCTGTGC ATACCCGGGGATTGGACTTCGCATGCGACAT CTACATTTGGGCTCCTCTCGCCGGAAGTTGTG GCGTGCTCCTTCTGTCCCTGGTCATCACCTG TACTGCAAGCGGGGTCGAAAAAGCTTCTGT ACATTTTCAAGCAGCCCTTCATGAGGCCCGT GCAAACCACCCAGGAGGAGGACGGTTGCTC CTGCCGGTTCCCCGAAGAGGAAGAAGGAGG TTGCGAGCTGCGCGTGAAGTTCTCCCGGAGC GCCGACGCCCCCGCCTATAAGCAGGGCCAGA ACCAGCTGTACAACGAAGTGAACCTGGGACG GCGGGAAGAGTACGATGTGCTGGACAAGCG GCGCGGCCGGGACCCCGAAATGGGCGGGAA GCCTAGAAGAAAGAACCCTCAGGAAGGCCT GTATAACGAGCTGCAGAAGGACAAGATGGC CGAGGCCTACTCCGAAATTGGGATGAAGGG AGAGCGGCGGAGGGGAAAGGGGCACGACGG CCTGTACCAAGGACTGTCCACCGCCACCAAG GACACATACGATGCCCTGCACATGCAGGCCC TTCCCCCTCGC

[1477]

FKBP		
SEQ ID NO: 824	FKBP 전체 아미노산 서열	DVPDYASLGGPSSPKKKRKVSRGVQVETISPG DGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFDSSRD RNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRA KLISPDIAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKL ETSY
SEQ ID NO: 825	FKBP 단편 아미노산 서열	VQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDG KKFDSSRD RNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVA QMSVGQRAKLISPDIAYGATGHPGIIPPHATL VFDVELLKLETS
SEQ ID NO: 826	FRB	ILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVL EPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQ EWCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRISK
FRB 돌연변이체		
SEQ ID NO: 827	E2032I 돌연변이체	ILWHEMWHEGLIEASRLYFGERNVKGMFEVLE PLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQE WCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRISK TS
SEQ ID NO: 828	E2032L 돌연변이체	ILWHEMWHEGLLEASRLYFGERNVKGMFEVL EPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQ EWCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRISK TS
SEQ ID NO: 829	T2098L 돌연변이체	ILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVL EPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQ EWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRISK TS
SEQ ID NO: 830	E2032, T2098 돌연변이체	ILWHEMWHEGL <u>X</u> EASRLYFGERNVKGMFEVL EPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQ EWCRKYMKSGNVKDL <u>X</u> QAWDLYYHVFRIS

[1478]

		KTS
SEQ ID NO: 831	E2032I, T2098L 돌연변이체	ILWHEMWHEGLIEASRLYFGERNVKGMFEVLE PLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQE WCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRISKTS
SEQ ID NO: 832	E2032L, T2098L 돌연변이체	ILWHEMWHEGLLEASRLYFGERNVKGMFEVL EPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQ EWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRISKTS
EF1 알파 프로모터		
SEQ ID NO: 833	EF1 알파 프로모터 핵산 서열	CGTGAGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGA GCGCACATCGCCACAGTCCCCGAGAAGTTG GGGGGAGGGGTCGGCAATTGAACCGGTGCC TAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAACTGGGAA AGTGATGTCGTGTACTGGCTCCGCCTTTTCC CGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGTGC AGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTCGCAAC GGGTTTGCCGCCAGAACACAGGTAAGTGCCG TGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCTTACG GGTTATGGCCCTTGCGTGCCTTGAATTACTTC CACCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTGATCCC GAGCTTCGGGTTGGAAGTGGGTGGGAGAGTT CGAGGCCTTGCGCTTAAGGAGCCCCCTTCGCC TCGTGCTTGAGTTGAGGCCTGGCCTGGGCGC TGGGGCCCGCGCGTGCGAATCTGGTGGCACC TTCGCGCCTGTCTCGCTGCTTTCGATAAGTCT CTAGCCATTTAAAATTTTGATGACCTGCTGC GACGCTTTTTTCTGGCAAGATAGTCTTGTA

[1479]

		ATGCGGGCCAAGATCTGCACACTGGTATTTTC GGTTTTTGGGGCCGCGGGCGGCGACGGGGCC CGTGCGTCCCAGCGCACATGTTTCGGCGAGGC GGGGCCTGCGAGCGCGGCCACCGAGAATCG GACGGGGGTAGTCTCAAGCTGGCCGGCCTGC TCTGGTGCCTGGCCTCGCGCCGCGTGTATC GCCCCGCCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCGGT CGGCACCAGTTGCGTGAGCGGAAAGATGGC CGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGCTCAAA ATGGAGGACGCGGCGCTCGGGAGAGCGGGC GGGTGAGTACCCACACAAAGGAAAAGGGC CTTTCCGTCTCAGCCGTCGCTTCATGTGACT CCACGGAGTACCGGGCGCCGTCCAGGCACCT CGATTAGTTCTCGAGCTTTTGGAGTACGTCGT CTTTAGGTTGGGGGGAGGGGTTTTATGCGAT GGAGTTTCCCCACACTGAGTGGGTGGAGACT GAAGTTAGGCCAGCTTGGCACTTGATGTAAT TCTCCTTGGAATTTGCCCTTTTGGAGTTTGA TCTTGGTTCATTCTCAAGCCTCAGACAGTGGT TCAAAGTTTTTTCTTCCATTTCAGGTGTCGT GA
링커		
SEQ ID NO: 834	G4S 서브유닛	GGGGS
SEQ ID NO: 838	링커	LAEEAAK

[1480]

[1481]

[1482]

CD19 및 CD22 탠덤 CAR 작제물

CD19 및 CD22를 표적화하는 2개의 별개의 scFv를 포함하는 탠덤 CAR을 생성하였다. 생성된 항-CD19 scFv 및 항-CD22 scFv 작제물은 2개의 상이한 링커를 포함하였다: LAEEAAK(SEQ ID NO: 838) 및 GGGGS. 탠덤 CAR의 생성 및 평가는 실시예 13에 추가로 기재되어 있다. CD22 및 CD19를 표적화하는 단일의 CAR의 서열은 하기 표 15에 제공되어 있다.

표 15

CD22 및 CD19를 표적화하는 단일의 CAR의 아미노산 및 핵산 서열

SEQ ID NO:	CD19/CD22 CAR 작제물	서열
SEQ ID NO: 844	작제물 171 (핵산 서열)	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttc tgctccacgccgctcggcccgaattgtgatgaccagtgca cccgccactcttagcctttcacccgggtgagcgcgcaaccctg tcttgagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattggt atcaacagaagcccgacaggctcctgccttctgatctacc acaccagccggctccattctggaatccctgccagggtcagc ggtagcggatctgggaccgactacacctcactatcagctc actgcagccagaggacttcgctgtctatttctgcagcaagg gaacacctgacctacaccttggacaggcaccacagctcg agattaaagggtggaggtggcagcggaggaggtgggtccg gcgggtggagggaagccaggtccaactccaagaaaggac cgggtcttctgaagccatcagaaactcttctactgactgtact gtgagcggagtgctctccccgattacgggtgtcttggatc agacagccaccggggaagggtctggaatgattgagtgatga tttggggctctgagactacttactaccaatcatccctcaagtca cgctgcacctctcaaggacaactctaagaatcaggtgtca ctgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgta ctattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatg gattactggggacagggtactctgtgcaccgtgtccagcttg gcagaagccgcgcgaaagaagtgcagcttcaacaatcag gaccaggactcgtcaaacatcacagacctctccctcacat gtgccatctccgggactccatgttgagcaattccgacactt ggaaftggattagacaaagcccgtcccgggtctggaatgg ttgggacgcacctaccaccggtctacttggtagcagactac gcgtcatccgtgcggggaagagtgtccatcaacgtggacac ctccaagaaccagtacagcctgcagcttaatgccgtgactcc tgaggatacgggctctactactgcgcccgcgtccgcctgc aagacgggaacagctggagcgtatgcattcgatgtctgggg ccagggaactatggtcaccgtgtcgtctggggcgggtggat cgggtggcgggggttcggggggcggcgggtctcagtcgg ctcttaccacaccgcctcagcctcggggagccccggcca gagcgtgaccatttctgcaccggcacttcatccgacgtggg cggctacaactacgtgtcctgttaccacagcaccgggaa

[1483]

		agggccccaagctcatgatctacgacgtgtccaacaggccc tcgggagtgccaaccggttctcgggttcgaaatcgggaaa cacagccagcctgaccatcagcggactgcaggctgaagat gaagccgactactactgctcctctacacctgcatccacg ctctacgtgttcggcactggaactcagctgactgtgctgacc actaccccagcaccaggccacccaccccgctcctacca tcgcctcccagcctctgtccctgcgtcggaggcatgtagac ccgcagctggtggggccgtgcataccggggtcttgacttc gcctgcgatatctacatttgggccctctggtggtacttgcg gggctcctgctgtttcactcgtgatcactcttactgtaagcgc ggtcgggaagagctgctgtacatcttaagcaaccttcatga ggctgtgcagactactcaagaggagacggctgttcatgc cgggtcccagaggagggaaggcggctgcgaactgcgc gtgaaattcagccgagcgcagatgctccagcctaccagca ggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcgga gagaggagtacgacgtgctggacaagcggagaggacgg gaccagaaatgggggggaagccgcgcagaagaatccc caagaggcctgtacaacgagctccaaaaggataagtg cagaagcctatagcgagattggtatgaagggaacgcag aagaggcaaggccacgacggactgtaccagggactcag caccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcagg ccctgccgcctcggtaa
SEQ ID NO: 845	작제물 171 (아미노산 서열)	MALPVTALLPLALLHAARPEIVMTQ SPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLN WYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPAR FSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQ QGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGSGGG GSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSL TCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLE WIGVIWGSETTYYYQSSLSRVTISKDN SKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHY YYGGSYAMDYWGQGTLLTVSSLAEEA AKEVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISG DSMLNSDWTWNWIRQSPSRGLEWLGR TYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTS KNQYSLQLNAVTPEDTGVIYCARVRL QDGNSWSDAFDVWGQGTMTVTVSSGG

[1484]

		GGSGGGGSGGGGSQSALTQPASASGSP GQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQ HPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNRFSGS KSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYT SSSTLYVFGTGTQLTVLTTTPAPRPPTP APTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR GLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVIT LYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQE EDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 846	작제물 172 (핵산 서열)	atggccctccctgtcaccgccctgctgctccgctggtcttc tgctccacgccgctcggcccgaattgtgatgaccagtca cccgccactcttagcctttcacccggtgagcgcgaacctg tcttcagagcctccaagacatctcaaaatacctaattggt atcaacagaagcccgacaggctcctcgcttctgactacc acaccagccggtccctcctggaatccctgccaggttcagc ggtagcggatctgggaccgactacacctcactatcagctc actgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtagcaagg gaacacctgccctacacctttggacagggcaccaagctcg agattaaagggtggagggtggcagcggaggggtgggtccg gcggtggagggaagccagggtccaactccaagaaagcggac cgggtctgtgaagccatcagaactctttcactgacttgact gtgagcggagtgctctccccgattacggggtgcttggatc agacagccaccgggaagggtctggaatggattggagtga tttggggtctgagactacttactaccaatcatccctcaagtca cggtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtca ctgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtga ctattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatg gattactggggacaggggtactctgtgcaccgtgtccagcgg agggggaggagtgagtgagcttcaacaatcaggacca ggactcgtcaaacatcacagaccctctccctcacatgtgcc atctccggggactccatgttgagcaattccgacacttggaatt ggattagacaaaagcccgtcccggggtctggaatggtggga cgacactaccaccggtctacttggtacgactacgcgtca tccgtgcgggggaaggtgtccatcaacgtggacacctcaa gaaccgtacagcctgcagcttaatgccgtgactcctgagg

[1485]

		atacgggctctactactgcgccgcgtccgctgcaagac gggaacagctggagcgatgcattcgatgtctggggccagg gaactatggtcaccgtgtctctggggcggtggatcgggt ggcggggggttcggggggcgcggtctcagtcgctctta cccaaccggcctcagcctcggggagccccggccagagcg tgaccattcctgcaccggcacttcacccgacgtggcgggct acaactacgtgtcctgtaccaacagcaccgggaaaggc cccaagctcatgatctacgacgtgtccaacagccctcgg gagtgtccaaccggttctcgggttcgaaatcgggaaacaca gccagcctgaccatcagcggactgcaggctgaagatgaag ccgactactactgctcctctacacctcgtatccacgctcta cgtgttcggcactggaaactcagctgactgtgtgaccactac ccagcaccgagggcaccaccccggtcctaccatcgcc tcccagcctctgtccctcgtccggagcgatgtagaccgc agctggtggggccgtgcataccggggtcttgactcgcct gcgatatctacatttggccctctggctgtacttgcgggt cctgctgtttactcgtgatcactctttactgaagcgcggtc ggaagaagctgctgtacatctttaagcaaccctcatgaggc ctgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccgg ttcccagaggaggagggaaggcggtcgaactgcgcgtg aaattcagccgagcgagatgtccagcctaccagcagg ggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttgcggaga gaggagtagacgtgctggacaagcggagaggacgggac ccagaaatggcggggaagccgcgagaagaatcccaa gagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcag aagcctatagcgagattggtatgaaagggaacgcagaag agggaaaggccagcagcgtgtaccaggggactcagcac cgccaccaaggacacctatgacgtcttcatgcaggccc tcccgctcggtaa
SEQ ID NO: 847	작제물 172 (아미노산 서열)	MALPVTALLLPLALLHAARPEIVMTQ SPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLN WYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPAR FSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQ QGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGSGGG GSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSL TCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLE WIGVIWGSETTYYSLSKSRVTISKDN SKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHY YYGGSYAMDYWGQGLVTVSSGGGG SEVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGD SMLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRT YHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSK NQYSLQLNAVTPEDTGVIYCARVRLQ DGNSWSDAFDVWGQGMVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQSALTQPASASGSPG

[1486]

		QSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQH PGKAPKLMYDVSNNRPSGVSNRFSK SGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSS STLYVFGTGTQLTVLTTTPAPRPPTAP TIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADAP AYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHD GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR*
SEQ ID NO: 848	작제물 173 (핵산 서열)	atggccctccctgtcaccgccctgctctccgctggctcttc tgctccacgccgctcgccgaaattgtgatgacccagtc cccgccactcttagcctttcaccgggtgagcgcgaaccctg tcttcagagcctccaagacatctcaaaataccttaattggt atcaacagaagcccgacaggtcctcgccttctgatctacc acaccagccggctcattctggaatccctgccaggttcagc ggtagcggatctgggaccgactacaccctcactatcagctc actgcagccagaggacttcgctgtctattctgtcagcaagg gaacaccctgccctacaccttggacagggcaccaagctcg agattaaaggtggaggtggcagcggaggaggtgggtccg gcggtggagggaagccaggtccaactccaagaagcggac cgggtcttgaagccatcagaactcttctactgactgtact gtgagcggagtgtctctcccgattacgggtgtcttgatc agacagccaccgggaagggtctggaatggattggagtga tttgggctctgagactacttactaccaatcatccctcaagtca cgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtca ctgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgta ctattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatg gattactggggacagggfactctgtcaccgtgtccagcttg gcagaagccgccgcgaaagaagtgcagcttaacaatcag gaccagactcgtcaaacatcacagaccctctccctcacat gtccatctccgggactccatgttgagcaattccgacactt ggaattggattagacaaagcccgtcccgggtctggaatgg ttgggacgcactaccaccggtctacttggtagcagcactac gcgtcatccgtcggggaagagtgtccatcaacgtggacac ctccaagaaccgtacagcctgcagcttaatgccgtgactcc tgaggatacgggcgtctactactgcgccgcgtccgcctgc aagacgggaacagctggagcgtatgcattgatgtctgggg ccagggaactatgtcaccgtgtcgtctggcggaggaggct cccagtcgcctcttaccacaccgcctcagcctcggggagc cccggccagagcgtgaccatttctgcaccggcacttcatcc gacgtggggggtacaactacgtgtcctgtaccaacagca cccgggaaaggcccccaagctcatgatctacgacgtgtcca

[1487]

		acaggccctcgggagtgccaaccggtctcgggttcgaaa tcgggaaacacagccagcctgacctcagcggactgcagg ctgaagatgaagccgactactactgctcctctacacctcgtc atccacgctctacgtgttcggcactggaaactcagctgactgt gctgacctactacccagcaccgaggccaccacccggct cctaccatgcctcccagcctctgtccctgcgtccggaggca ttagacccgcagctggtggggccgtgcataccgggggtct tgacttcgctgcgatatctacatttggggccctctggctggtgta cttgcggggtcctgctgtttcactcgtgatcactctttactgta agcgcggtcgggaagaagctgctgtacatctttaagcaaccct tcatgagcctgtgcagactactcaagaggaggacggctgt tcatgccggttcccagaggaggagggaagcggtgcgaac tgcgctgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctac cagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttgg tcggagagaggagtacgactgctgacaagcggagagg acgggaccagaaatggcggggaagccgcgcagaaaga atccccaagaggcctgtacaacgagctccaaaaggataa gatggcagaagcctatagcagattggtatgaaaggggaa cgcagaagaggcaaaaggccacgacggactgtaccaggga ctcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacat gcaggccctgccgcctcggtaa
SEQ ID NO: 849	작제물 173 (아미노산 서열)	MALPVTALLPLALLHAARPEIVMTQ SPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLN WYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPAR FSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQ QGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGSGGG GSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSL TCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLE WIGVIWGSETTYQSSLSKSRVTISKDN SKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHY YYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSLAFAA AKEVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISG DSMLNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGR TYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTS KNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARVRL QDGNWSDAFDVWGQGTMTVTVSSGG GGSQSALTQPASASGSPGQSVTISCTGT

[1488]

		SSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMY DVSNRPSGVSNRFSKSGNTASLTISG LQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGT QLTVLTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLL YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEE EGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQL YNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS EIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 850	작제물 174 (핵산 서열)	atggccctccctgtaccgcctgtgtctccgtggtcttc tgctccacgccgctcggcccgaattgtgatgaccagtc cccgcactcttagccttccaccgggtgagcgcgaaccctg tcttcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattgt atcaacagaagcccgacaggctcctcgccttctgatctacc acaccagccggtcctcattctggaatccctgccagggtcagc ggtagcggatctgggaccgactacacctcactatcagctc actgcagccagaggactcgtgtctatttctgcagcaagg gaacacctgccctacaccttggacaggcaccagctcg agattaaagggtgaggtggcagcggaggaggtgggtccg gcgggtggaggaagccaggtccaactccaagaaagcggac cgggtcttgtgaagccatcagaaactcttactgactgtact gtgagcggagtgctctccccgattacgggtgtcttgatc agacagccaccggggaagggtctggaatggattggagtga tttggggtctctgagactactactaccaatcatccctcaagtca cgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcagggtgta ctgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgta ctattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatg gattactggggacagggtactctgtcaccgtgtccagcgg agggggaggagtgagtgcagctcaacaatcaggacca ggactcgtcaaaccatcacagacctctccctcacatgtgcc atctccggggactccatgttgagcaattccgacacttggatt ggattagacaaagcccgtccggggtctggaatggttggga cgcacctaccaccgtctacttggtagcagactacgcgtca tccgtgcggggaagagtgccatcaacgtggacacctcaa gaaccgtacagcctgcagcttaatgccgtgactcctgagg atacgggcgtctactactgcgccgcgtccgctgcaagac

[1489]

		gggaacagctggagcgaatgcattcgatgtctggggccagg gaactatgtcaccgtgtcgtctggcggaggagctcccag tccgctcttaccgaaccggcctcagcctcggggagccccgg ccagagcgtgaccattcctgcaccggcacttcatccgacgt gggcggctacaactacgtgtcctggtagcaacagcaccg ggaaaggccccaagctcatgatctacacgtgtccaacag gccctcgggagtgtccaaccggttctcgggttcgaaatcgg gaaacacagccagcctgacatcagcggactgcaggctga agatgaagccgactactactgtcctcctacacctgtcatcc acgtctacgtgttcggcactggaactcagctgactgtgtg accactacccagcaccgagggcaccaccccggtccta ccatgcctcccagcctctgtcctgcgtccggaggcatgta gaccgcagctggtggggcgtgcataccggggtcttga cttcgcctcgcatactacatttgggccctctggctgtactt gcggggtcctgtcgtttcactcgtgatcactttactgtaag cgcggtcggagaagctgctgtacatctttaagcaacccttc atgagcctgtgcagactactcaagaggagacggctgttc atgccggttcccagaggaggaggaaggcggctgcgaact gcgctgaaattcagccgcagcgcagatgtccagcctacc agcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttgt cggagagaggagtacacgtgtgcacaagcggagaggga cgggaccagaaatgggcgggaagccgcgcagaaagaat cccaagagggcctgtacaacagctccaaaaggataaga tggcagaagcctatagcgagattggtatgaaagggaacg cagaagaggcaaggccacgacggactgtaccagggaact cagcaccgccaccaaggacacatgacgtcttcacatgc aggccctgccgcctcggtaa
SEQ ID NO: 851	작제물 174 (아미노산 서열)	MALPVTALLPLALLHAARPEIVMTQ SPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYN WYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPAR FSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQ QGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGG GSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSL TCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLE WIGVIWGSETTYQSSLSRVTISKDN SKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHY YYGGSYAMDYWGQGLTVTVSSGGGG SEVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGD SMLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLGRT YHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSK NQYSLQLNAVTPEDTGVIYCARVRLQ DGNSWSDAFDVWGQGMVTVSSGGG GSQSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTS SDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMY DVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISG

[1490]

		LQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGT QLTVLTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLL YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEE EGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQL YNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS EIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 852	작제물 177 (핵산 서열)	atggccctccctgtcaccgccctgctgctccgctggtcttc tgctccacgccgctcgcccgaaattgtgatgaccagtca cccgccactcttagcctttcaccgggtgagcgcgcaaccctg tcttgagagcctccaagacatctcaaatcttaattggt atcaacagaagcccgacaggctcctgccttctgatctacc acaccagccggctccattctggaatccctgccaggttcagc ggtagcggatctgggaccgactacacctcactatcagctc actgcagccagaggacttcgctgtctattctgtcagcaagg gaacacctgccctacaccttggacagggcaccaagctcg agattaaagggtggaggtggcagcggaggaggtgggtccg gcggtggaggaagccaggtccaactccaagaaagcggac cgggtcttgtgaagccatcagaactcttctactgactgtact gtgagcggagtgctctccccgattacgggggtgcttggatc agacagccaccgggggaagggtctggaatggattggagtga tttggggctctgagactactactaccaatcatccctcaagtca cgctcaccatctcaaggacaactctaagaatcaggtgtca ctgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgta ctattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatg gattactggggacagggtactctgtgcaccgtgtccagcttg gcagaagccgccgcgaacagtcctcttaccacaccgg cctcagcctcggggagccccggccagagcgtgaccatttc ctgcaccggcacttcacccgacgtgggcggctacaactacg tgtcctgggtaccaacagcaccgggaaaggccccaagct catgatctacgacgtgtccaacaggccctcgggagtgcca accggttctcgggttcgaatcgggaacacagccagcctg accatcagcggactgcaggctgaagatgaagccgactacta ctgtcctctacacctcgtcatccacgctctacgtgttcggc actggaactcagctgactgtgctggggggcgggtgatcgg gtggcgggggttcggggggcggcggctctgaagtgcagct tcaacaatcaggaccaggactcgtcaaacatcacagacc tctccctcacatgtgccatctccgggactccatgttgagcaa ttccgacacttgaattggattagacaaagccgtcccgggg tctggaatggttgggacgcacctaccaccggtctacttgta cgagactacgcgtcatccgtcggggaagagtgtccatca acgtggacacctcaagaaccagtacagcctgcagcttaat

[1491]

		gcccgtgactcctgaggatacgggctgactactgcgccg cgtccgcctgcaagacgggaacagctggagcgcattc gatgtctggggccagggaactatgtcacctgtctacc actacccagcaccgagggccaccacccggctcctacca tcgctccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagac ccgcagctggtggggccgtgcataccggggtcttgacttc gcctgcgatatctacatttgggccctctggctggtacttgcg gggtcctgctgctttcactcgtgacactctttactgtaagcgc ggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaaccctcatga ggcctgtgcagactactcaagaggaggacggctgtcatgc cggttcccagaggaggaggaaggcggctgcgaactgcgc gtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctaccagca ggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcgga gagaggagtacacgtgctggacaagcggagaggacgg gaccagaaatggggcgggaagccgcgagaaagaatccc caagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatgg cagaagcctatagcgagattggtatgaagggaacgcag aagaggcaaaggccacgacggactgtaccagggactcag caccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcagg ccctgccgcctcggtaa
SEQ ID NO: 853	작제물 177 (아미노산 서열)	MALPVTALLPLALLLHAARPEIVMTQ SPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLN WYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPAR FSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQ QGNTLPYTFQGQTKLEIKGGGSGGG GSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSL TCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLE WIGVIWGSETTYQSSLSRVTISKDN SKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHY YYGGSYAMDYWGQGTLLTVSS <u>LAEEA</u> <u>AK</u>QSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTS SDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIY DVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISG LQAEDEADYYCSSTSSSTLYVFGTGT QLTVLGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQ SGPGLVKPSQTLTLTCAISGDSMLSNSD TWNWIRQSPSRGLEWLGRITYHRSTWY DDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLN AVTPEDTGVYYCARVRLQDGNWSWSD AFDVWGQGTMTVTSSTTPAPRPPTPA PTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG LDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITL YCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE DGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL

[1492]

		KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHD GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR*
SEQ ID NO: 854	작제물 178 (해산 시열)	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgtggctcttc tgctccacgccgctcgcccgaaattgtgatgaccagtc cccgccactcttagcctttcaccggtgagcgcaaccctg tcttcgagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattggt atcaacagaagcccgacaggctcctgccttctgatctacc acaccagccggctccattctggaatccctgccagggttcagc ggtagcggtatctgggaccgactacacccctcactatcagctc actgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaagg gaacacctgccctacacctttggacagggcaccaagctcg agattaaagtgagggtggcagcgaggaggtgggtccg gcgggtggaggaaagccagggtccaactccaagaaagcggac cgggtcttgtgaagccatcagaactctttcactgactgtact gtgagcggagtgctctccccgattacggggtgcttggatc agacagccaccggggaagggtctggaatggattggagtga tttggggtctgtgagactactactaccaatcctcctcaagtca cgcgtcaccatctcaaaggacaacttaagaatcagggtgtca ctgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgt ctattgcctaagcattactattatggcggagctacgcaatg gattactggggacagggtactctgtgaccgtgtccagcgg agggggaggggagtcagtcctcttaccacccggcctca gcctcggggagccccggccagagcgtgaccatttctgca ccggcacttcacccgacgtgggcgggtacaactacgtgtcct gggtaccaacagccccgggaaaggccccaagctcatgat ctacgacgtgtccaacaggccctcgggaggtccaaccgt tctcgggttcgaaatcgggaaacacagccagcctgaccatc agcggactgcaggctgaagatgaagccactactactctc ctctacacctgtcatccacgctctacgtgttcggcactgga actcagctgactgtgtggggggcgggtggatcgggtggcg gggggtcggggggcggcggctctgaagtgcagcttcaaca atcaggaccaggactcgtcaaaccatcacagaccctctccct cacatgtgccatctccgggactccatgttgagcaattccga cacttggaattggattagacaagccggtccgggggtctgg aatggttgggacgcacctaccaccgggtctacttgtacgacg actacgcgtcatccgtgcggggaagaggtgccatcaacgtg gacacctccaagaaccagtacagcctgcagcttaatgccgt gactcctgagatacggcgcttactactgcgccgcgtcc gcctgcaagacgggaacagctggagcgtgattcgtatgct tggggccagggaactatgtcaccgtgtcgtctaccactacc ccagcaccgaggccacccacccggctcctaccatcgct cccagcctctgtccctgcgtccggagcatgtagaccgca gctggtggggcgtgcataccggggtcttgacttcgctg cgatatctacattggcccctctggtggtacttgcggggtc

[1493]

		ctgctgctttcactcgtgatcactctttactgtaagcgcggctcgaagaagctgctgtacatctttaagcaacccctcatgaggcctgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcacgcccgttcccagaggaggaggagggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctaccagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagtacgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgcagaaagaatcccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaa gcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagag gcaaaggccacgacggactgtaccagggactcagcacccg ccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcaggccctg ccgcctcggtaa
SEQ ID NO: 855	작제물 178 (아미노산 서열)	MALPVTALLPLALLLHAARPEIVMTQ SPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLN WYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPAR FSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQ QGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGG GSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSL TCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLE WIGVIWGSETTYYYQSSLKSRVTISKDN SKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHY YYGGSYAMDYWGQGLVTVSSGGGG SQSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYD VSNRPSGVSNRFGSKSGNTASLTISGL QAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQ LTVLGGGGSGGGSGGGGSEVQLQQS GPGLVKPSQTLSTCAISGDSMLSNSDT WNWIRQSPSRGLEWLGRITYHRSTWYD DYASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNA VTPEDTGVIYCARVRLQDGNWSDAF DVWGQGTMTVTSSTTPAPRPPTPAPT IASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD FACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADAPA YQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGL YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 856	작제물 179 (핵산 서열)	atggccctccctgtcaccgccctgctgctccgctgctcttc tgctccacgccgctcggcccgaattgtgatgaccagtcac ccgccactcttagcctttcacccgggtgagcgcgcaaccctg

[1494]

		tcttgagagccctccaagacatctcaaaataccttaattggt atcaacagaagcccgacaggtcctcgccttctgatctacc acaccagccggctccattctggaatccctgccaggttcagc ggtagcggatctgggaccgactacaccctcactatcagctc actgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaagg gaacaccctgcctacaccttggacagggcaccaagctcg agattaaaggagggtggcagcggaggaggtgggtccg gcggtggagggaagccaggtccaactccaagaaagcggac cgggtcttgaagccatcagaaactcttactgactgtact gtgagcggagtgtctctcccattacggggtgtcttgatc agacagccaccggggaagggtctggaatggattggagtga ttggggctctgagactacttactaccaatcatccctcaagtca cgcgtcaccatctcaaaggacaacttaagaatcaggtgtca ctgaaactgtcatctgtaccgcagccgacaccgccgtga ctattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatg gattactggggacaggggtactctggtcaccgtgtccagcttg gcagaagccgccgcgaaacagtccgctcttaccacaccgg cctcagcctcggggagccccggccagagcgtgaccatttc ctgcaccggcacttcacccgacgtggcgggtacaactacg tgtcctgtaccaacagcaccgggaaaggcccccagct catgatctacgacgtgtccaacaggccctcgggagtgtcca accggttctcgggttcgaaatcgggaaacacagccagcctg accatcagcggactgcaggctgaagatgaagccgactacta ctgctcctctacacctcgtcatccacgctctacgtgttcggc actggaactcagctgactgtgctggcggaggaggtccg aagtcagcttcaacaatcaggaccagactcgtcaaacca tcacagaccctctccctcatatgtccatctccggggactcc atgttgagcaattccgacacttgaattggattagacaagcc cgtcccgggtctggaatggttgggacgcacctaccaccg gtctacttgggtacgacgactacgctcatccgtgcggggaa

[1495]

		gagtgatccatcaacgtggacacctccaagaaccagtacagc ctgcagcttaatgccgtgactcctgaggatacggcgctctac tactgcgcccgcgtccgcctgcaagacgggaacagctgga gcgatgcattcgatgtctggggccagggaactatggtcacc gtgtcgtctaccactaccccagcaccgaggccacccacccc ggctcctaccatcgctcccagcctctgtccctgcgtccgga ggcatgtagaccgcagctggtggggccgtgcataccggg ggtcttgacttcgctgcgatatctacattggggccctctggc tggtacttgccggggtcctgctgctttcactcgtgacactctta ctgtaagcgcgggtcggagaagctgctgtacatctttaagca acccttcatgaggcctgtgcagactactcaagaggaggacg gctgttcatccgggtcccagaggaggaggaaggcggctg cgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgtcca gcctaccagcaggggcagaaccagctctacaacgaactca atcttggtcggagagaggagtacgacgtgctggacaagcg gagaggacgggacccagaatgggcgggaagccgcgca gaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaa ggataagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaag gggaacgcagaagaggcaaaggccacgacggactgtacc agggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctctt cacatgcaggccctgccgcctcggtaa
SEQ ID NO: 857	작제물 179 (아미노산 서열)	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQ SPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLN WYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPAR FSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQ QGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGSGGGG GSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSL TCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLE WIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDN SKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHY

[1496]

		YYGGSYAMDYWGQGTLLTVSS<u>LAEAA</u> <u>AKQSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTS</u> SDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIY DVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISG LQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGT QLTVLGGGGSEVQLQQSGPGLVKPSQ TSLTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQSP SRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRG RVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGV YYCARVRLQDGNWSDAFDVWGQGT MVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSL RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYW APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEE EEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQ LYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEM GGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEA YSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTA TKDTYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 895	작제물 180 (핵산 서열)	atggccctccctgtcaccgcccctgctgcttccgctggctcttc tgctccacgccgctcgcccgaaattgtgatgaccagtc cccgccactcttagcctttcaccgggtgagcgcgcaaccctg tcttcagagcctccaagacatctcaaaataccttaattggt atcaacagaagcccgacaggctcctcgccttctgatctacc acaccagccggctccattctggaatccctgccaggttcagc ggtagcggatctgggaccgactacacctcactatcagctc actgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaagg gaacaccctgccctacaccttggacagggcaccaagctcg agattaaagggtggaggtggcagcggaggagggtgggtccg gcggtggaggaagccaggtccaactccaagaaagcggac cgggtcttgtgaagccatcagaaactcttctactgactgtact gtgagcggagtgtctctccccgattacggggtgtcttgatc agacagccaccggggaagggtctggaatggattggagtga tttggggtctgagactactactaccaatcatccctcaagtca cgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcagggtgtca

[1497]

		ctgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgta ctattgcgctaagcattactattatggcggagctacgcaatg gattactggggacaggggtactctgtgaccgtgtccagcgg agggggaggagtgagtcgctcttaccacccggcctca gcctcggggagccccggccagagcgtgaccatttctgca ccggcacttcatccgacgtggggggtacaactacgtgtcct ggtaccaacagcacccgggaaaggccccaagctcatgat ctacgacgtgtccaacaggccctcgggaggtgtccaaccggt tctcgggttcgaaatcgggaaacacagccagcctgaccatc agcggactgcagcgtgaagatgaagccgactactactgctc ctctacacctcgtcatccacgtctactgtttcggcactgga actcagctgactgtgtggcggaggaggtccgaagtgc agcttcaacaatcaggaccagagctgtcaaaccatcacag accctctccctcacatgtgccatctccggggactccatgtga gcaattccgacacttgaattggattagacaaagcccgtccc gggggtctggaatggttgggacgcacctaccaccggtctactt ggtagcagactacgctcatccgtgcggggaagagtgctc catcaacgtggacacctccaagaaccagtacagcctgcagc ttaatgccgtgactcctgaggatagggcgtctactactgcg cccgcgtcccctgcaagacgggaacagctggagcgtatg cattcgtatgttggggccagggaactatggtcaccgtgtcgt ctaccactacccagcaccgagccaccacccggctcc taccatcgctccagcctctgtccctgcgtccggaggtatg tagaccgcagctggtggggccgtgcataccgggtcttg acttcgctgcgatactacatttggggccctctggtgtgact tgcggggctcgtgcttctactcgtgatcactcttactgtaa gcgcgggtcggaaagctgctgtacatctttaagcaaccctt catgaggcctgtgcagactactcaaggaggagcggctgtt catgcccgttcccagaggagggaaggcggctgcgaact gcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctacc agcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttgg cggagagaggagtacgacgtgctggacaaggcggagagga cgggaccagaaatgggcgggaagccgcgagaaagaat cccaagaggcctgtacaacgagctccaaaaggataaga tggcagaagcctatagcgagattggtatgaaagggaacg cagaagaggcaaggccacgacggactgtaccagggact cagcaccgcccaaggacacctatgacgtcttccatgc aggccctgccgcctcggtaa
SEQ ID NO: 858	작제물 180 (아미노산 서열)	MALPVTALLPLALLHAARPEIVMTQ SPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLN WYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPAR FSGSGSGTDYTLTISSLPEDFAVYFCQ QGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGG GSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSL TCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLE

[1498]

		WIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDN SKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHY YYGGSYAMDYWGQGLTVTVSSGGGG SQSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYD VSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGL QAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQ LTVLGGGGSEVQLQQSGPGLVKPSQTL SLTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQSPSR GLEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRGR VSINVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVY YCARVRLQDGNWSDAFDVWGQGTMT VTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLL YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEE EGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQL YNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPENG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS EIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR*
SEQ ID NO: 859	작제물 181 (핵산 서열)	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgtggtcttcc tgcctccacgccgctcggcccgaagtgcagcttcaacaatca ggaccaggactcgtcaaacatcacagacctctccctcac atgtgccatctccggggactccatgttgagcaattccgacact tggaaattggattagacaaagcccgtcccggggtctggaatg gttgggacgcacctaccaccgggtctactgtgtacgacgacta cggctcatccgtgcggggaagagtgtccatcaacgtggaca cctccaagaaccagtacagcctgcagcttaatgccgtgactc ctgaggatacggggtctactactgcgcccgcgtccgcctg caagacgggaacagctggagcgtatgcattcgtatgtctggg gccagggaactatgttcaccgtgtcgtctgggggcgggtgg atcgggtggcgggggttcggggggcggcggctctcagtc gctcttaccacccggcctcagcctcggggagccccggcc agagcgtgaccatttctcgcaccggcacttcatccgacgtgg gcggctacaactacgtgtcctggtaccaacagcaccggga aaggccccaagctcatgatctacgacgtgtccaacaggcc ctgggagtggtccaaccgggttcgggtcgaaatcgggaa acacagccagcctgaccatcagcggactgcaggtgaaga tgaagccgactactactgtcctcctacacctgtcatccacg ctctacgtgttcggcactggaactcagctgactgtgtgttgg cagaagccgccgcgaaagaaattgtgatgaccagtcacc cgccactcttagcctttcaccgggtgagcgcgcaaccctgtc ttgcagagcctccaagacatctcaaaataccttaattggtat caacagaagccgggacaggctcctgccttctgatctacca

[1499]

		caccagccggctccattctggaatccctgccagggtcagcg gtagcggatctgggaccgactacacccctactatcagctcac tgcagccagaggacttcgctgtctatctgtcagcaaggga acacccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcag attaaaggtggaggtggcagcggaggaggtgggtccggc gggtggagggaagccaggtccaactccaagaaaggaccg ggtcttgtgaagccatcagaactctttcactgactgtactgt gagcggagtgtctctccccgattacggggtgtcttgatcag acagccaccggggaagggtctggaatggattggagtattt ggggtctgagactactactaccaatcatccctcaagtcac gcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgcac tgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgact attgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatgg attactggggacaggggtactctggtcaccgtgtccagcacca ctacccagcaccgaggccacccacccggctcctaccat cgctcccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagac ccgcagctgggtgggcccgtgcataccggggtcttgacttc gcctgcgatatctacatttggcccctctggctggtacttgcg gggtcctgtcttctactcgtgatcacttttactgtaagcgc ggctcgaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcagga ggcctgtgcagactactcaagaggagcggctgttcatgc cggttccagaggaggaaggcggctgcgaactgcgc gtgaaattcagccgcagcgcagatgtccagcctaccagca ggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggcggga gagaggagtacgacgtgctggacaagcggagaggacgg gaccagaaatggcggggaagccgcgcagaaagaatccc caagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatgg cagaagcctatagcgagattggtatgaaagggaacgcag aagaggcaaaggccacgacggactgtaccagggactcag caccgccaccaaggacacctatgacgtcttccatgcagg ccctgcgcctcggtaa
SEQ ID NO: 860	작제물 181 (아미노산 서열)	MALPVTALLPLALLHAARPEVQLQ QSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSMLSNS DTWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTW YDDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQL NAVTPEDTGVYYCARVRLQDGNWS DAFDVWGQGTMTVTVSSGGGSGGGG SGGGGSQSALTQPASASGSPGQSVTISC TGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKL MIYDVSNRPSGVSNRFGSGSKSGNTASL TISGLQAEDEADYYCSSYTSSTLYVFG TGTQLTVL ~~LA~~ EA ~~AA~~ KEIVMTQSPATLSL SPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKP GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSG TDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLP

[1500]

		YTFGQGTKLEIKGGGSGGGSGGGG SQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSG VSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWG SETTTYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSL KLSSVTAADTAVYYCAKHYYGGSY AMDYWGQGTLLTVSSTTPAPRPPTP APTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR GLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVIT LYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQE EDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPENMGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 861	작제물 182 (핵산 서열)	atggccctccctgtcaccgccctgtcctccctggctcttc tgctccacgccgctcgcccggaagtgcagcttcaacaatca ggaccaggactcgtcaaaccatcacagacctctccctcac atgtgccatctccgggactccatgttgagcaattccgacact tggaattggattagacaaaagccggtccgggtctggaatg gttgggacgcacctaccaccggtctacttggtacgacgacta cgcgatcatcgtcggggaagagtgtccatcaacgtggaca cctccaagaaccagtacagcctgcagcttaatgccgtgactc ctgaggatacggcggtctactactgcccgcgtccgctg caagacgggaacagctggagcgtatcattcgatgtctggg gccagggaactatggtaccgtgtcgtctggggcggtgg atcgggtggcgggggttcggggggcgcggtctcagtc gctcttaccacccggcctcagcctcggggagccccggcc agagcgtgaccatttctgcaccggcacttcatccagctgg gcggctacaactacgtgtcctgggtaccaacagcaccggga aaggccccaagctcatgatctacgactgtccaacaggcc ctcgggagtgccaaccggttcgggttcgaaatcgggaa acacagccagcctgaccatcagcgactgcaggctgaaga tgaagccgactactactgtcctcctacacctgcatccacg ctctacgtgttcggcactggaactcagctgactgtgtggga gggggaggaggatgaaattgtgatgaccagtcaccgccca

[1501]

		ctcttagcctttcacccggtgagcgcgaaccctgtcttgag agcctccaagacatctcaaaataccttaattggatcaacag aagcccgagcaggtcctcgccttctgatctaccacaccag ccggctccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcg gatctgggaccgactacaccctcactatcagctcactgcagc cagaggacttcgtgtctatttctgtcagcaagggaacacct gccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaag gtggaggtggcagcggaggaggtgggtccggcgggtggag gaagccaggtccaactccaagaaagcggaccgggtcttgt gaagccatcagaaactcttactgacttgactgtgagcggga gtgtctctccccgattacgggtgtcttgatcagacagcca ccggggaagggtctggaatggattggagtatttggggctc tgagactacttactaccaatcatccctcaagtcacgcgtcacc atctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtcactgaaactg tcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattcgct aagcattactattatggcgggagctacgcaatggattactgg ggacagggtactctgttcaccgtgtccagcaccactacccc agcaccgagggccaccaccccggtcctaccatcgctcc cagcctctgtccctgcgtccggagcatgtagaccgcagc tggtggggccgtgcataccgggggtcttgacttcgcctgcg atatctacatttggccccctctggtgtgtacttcgggtcct gctgcttctactcgtgatcactcttactgtaagcgcggtcgga agaagctgctgtacatcttfaagcaaccttcatgaggcctgt gcagactactcaagaggaggacggctgttcattgccggttcc cagaggaggaggaaggcggctgcgaactgcgcgtgaaat tcagccgcagcgcagatgtccagcctaccagcaggggca gaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagagg agtacgacgtgctggacaagcggagaggacgggaccag aaatggcggggaagccgcgcagaaagaatcccaagagg gcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagc

[1502]

		ctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggc aaagggccacgacggactgtaccagggactcagcaccgcc accaaggacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgcc gcctcggttaa
SEQ ID NO: 862	작제물 182 (아미노산 서열)	MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLQ QSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSMLSNS DTWNWIRQSPSRGLEWLGRITYHRSTW YDDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQL NAVTPEDTGVIYCARVRLQDGNWS DAFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQSALTQPASASGSPGQSVTISC TGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKL MIYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASL TISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFG TGTQLTVLGGGGSEIVMTQSPATLSLS PGERATLSCRASQDISKYNWYQQKP GQAPRLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSG TDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLP YTFGQGTKLEIKGGGGSGGGSGGGG SQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG VSLPDYGVSWIRQPPGKLEWIGVIWG SETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSL KLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSY AMDYWGQGTLLTVSSTTPAPRPPTP APTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR GLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVIT LYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQE EDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE

[1503]

		LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 863	작제물 183 (핵산 서열)	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttc tgctccacgccgctcggcccgaagtgcagcttcaacaatca ggaccaggactcgtcaaaccatcacagacctctccctcac atgtgccatctccgggactccatgttgagcaattccgacact tggaattggattagacaaagcccgtcccggggtctggaatg gttgggacgcacctaccaccgggtctacttggtacgacgacta cgcgtcatccgtcggggaagagtgtccatcaacgtggaca cctccaagaaccagtacagcctgcagcttaalgccgtgactc ctgaggatacggcgcttactactgcgcccgctccgcctg caagacgggaacagctggagcgtgcatcgtatgctggtg gccagggaactatgtcaccgtgtcgtcgtcggaggagg ctccagtcctcttaccacccggcctcagcctcgggga gccccggccagagcgtgaccatttctgcaccggcacttca tccgacgtgggggggtacaactacgtgtcctggtaccaaca gcacccgggaaaggcccccaagctcatgatctacgacgtgt ccaacaggccctcgggagtgtccaaccggttctcgggttcg aatcgggaaacacagccagcctgacctcagcggactgc aggctgaagatgaagccgactactactgctcctctacacct cgtcatccacgctctacgtgttcggcactggaactcagctga ctgtgctgttggcagaagccgccgaaagaaattgtgatg accagtcacccgccactcttagcctttcaccgggtgagcgc gcaaccctgtcttcagagcctccaagacatctaaaatac cttaattggatatcaacagaagccggacaggtcctcgcctt ctgatctaccacaccagccgctccattctggaatccctgcc aggttcagcggtagcggatctgggaccgactacacctcac tatcagctcactgcagccagaggacttcgtgtctatftctgtc agcaagggaacacctgccctacacctttggacagggcac caagctcgagattaaaggtggaggtggcagcggaggaggt

[1504]

		ggggtccggcgggtggaggaagccaggtccaactccaagaa agcgggaccgggtcttgaagccatcagaaactcttctactg actgtactgtgagcggagtgtctctccccattacgggggtgt ctgggatcagacagccaccggggaagggtctggaatggatt ggagtgaattggggtctgagactacttactaccaatcatccc tcaagtcacgcgtcacatctcaaaggacaactctaagaatc aggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgagccgacacc gccgtgtactattgcgctaagcattactattatggcgggagct acgcaatggattactggggacaggggtactctgtgcaccgtgt ccagcaccactacccagcaccgagccaccaccccccgg ctctaccatcgcctcccagcctctgtccctgcgtccggagg catgtagaccgcagctggtggggccgtgcataccgggg tcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggccctctggctg gtacttgcgggtcctgctgtcttctactcgtgacactcttact gtaagcgcggtcggagaagctgctgtacatctttaagcaac ccttcatgaggcctgtgcagactactcaaggaggagcggc tgttcatgccggttcccagaggaggaggaagcggctgcg aactgcgctgaaattcagccgagcgcagatgctccagcc taccagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatct tggtcggagagaggagtacgacgtgctggacaagcggag aggacgggaccagaaatgggggggaagccgcgcagaa agaatccccaagaggcctgtacaacgagctccaaaagga taagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaagggg aacgcagaagaggcaaagccacgacggactgtaccagg gactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcac atgcaggccctgccgcctcggtaa
SEQ ID NO: 864	작제물 183 (아미노산 서열)	MALPVTALLPLALLLHAARPEVQLQ QSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSMLSNS DTWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTW YDDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQL

[1505]

		NAVTPEDTGVYYCARVRLQDGNWS DAFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSQSAL TQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGY NYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPS GVSNRFGSKSGNTASLTISGLQAEDE ADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVL<u>LA</u> <u>EAAAKEIVMTQSPATLSLSPGERATLS</u>CR ASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHT SRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQP EDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK GGGGSGGGSGGGGSQVQLQESGPGL VKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIR QPPGKGLEWIGVIWGSETTYQSSLSKS RVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAV YYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLV TVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAP LAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLY IFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE GGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSE IGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 865	작제물 184 (핵산 서열)	atggccctccctgtcaccgccctgctgctccgctggctcttc tgctccacgccgctcgcccggaagtgcagcttcaacaatca ggaccaggactcgtcaaaccatcacagaccctctccctcac atgtgccaatcctccgggactccatgttgagcaattccgacact tggaattggattagacaaagccgctcccggggtctggaatg gttgggacgcacctaccaccgggtctactgtgtacgacgacta cgcgtcatccgtgcggggaagagtgtccatcaacgtggaca cctccaagaaccagtacagcctgcagcttaatgccgtgactc ctgaggatagggcgcttactactgcgcccgcgtccgcctg

[1506]

		caagacgggaacagctggagcgaatgcattcgaatgctggg gccaggggaactatggtaccgtgtcgtcgtcggaggagg ctccagtcgctcttaccacccggcctcagcctcgggga gccccggccagagcgtgacatttctgcaccggcacttca tcggacgtgggcgggtacaactacgtgtcctgtaccaaca gcacccgggaaaggccccaagctcatgatctacgacgtgt ccaacaggccctcgggagtgccaaccggttctcgggttcg aaatcgggaacacagccagcctgacatcagcggactgc aggctgaagatgaagccgactactactgtcctcctacacct cgtcatccacgctctacgtgttcggcactggaactcagctga ctgtgctgggagggggaggagtgaaattgtgatgacca gtcaccggccactttagcctttaccgggtgagcgcgcaac cctgtcttgacagcctccaagacatctcaaataccttaatt ggtatcaacaagcccggacaggtcctcgccttctgatct accacaccagccggctccattctggaatccctgccaggttca gcggtagcggatctgggaccgactacacctcactatcagc tcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgcagcaag ggaacaccctgccctacaccttggacagggcaccaagctc gagattaaagggtgaggtggcagcggaggaggtgggtcc ggcgggtggaggaaagccaggtccaactccaagaaagcgga ccgggtcttgtgaagccatcagaactcttctactgacttga ctgtgagcggagtgctctccccattacggggtgtcttggat cagacagccaccggggaagggtctggaatggattggagtg atttggggtctgtgagactacttactaccaatcctcctcaagtc acgcgtcacatctcaaaaggacaacttaagaatcaggtgtc actgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgt actattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaat ggattactgggacaggggtactctgtcaccgtgtccagca ccactacccagcaccgagggcaccaccccggtccttac catcgctcccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtag acccgcagctgtggggccgtgcataccggggtcttgact tcgctgcgatatctacatttggggccctctggtggtacttgc gggggtcctgtcttctactcgtgatcactcttactgtaagcg cggtcggaagaagctgtgtacatctttaagcaaccctcatg aggcctgtgcagactactcaagaggagggacggtgttcatg ccggttcccagaggaggaggaaaggcgtgcgaactgcg cgtgaaattcagccgagcgcatgctccagcctaccagc aggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcgg agagaggagtacgacgtgttgacaagcgagaggacgg gaccagaaatgggggggaagccgcgcagaaagaatccc caagagggcctgtacaacgagctccaaaggataagatgg cagaagcctatagcgagattggtatgaaagggaacgcag aagaggcaaaggccacgagggactgtaccaggggactcag caccggccaaggacacatgacgctcttcacatgcagg ccctgccgctcggtaa

[1507]

SEQ ID NO: 866	작제물 184 (아미노산 서열)	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLQ QSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSMLSNS DTWNWIRQSPSRGLEWLGRTYHRSTW YDDYASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQL NAVTPEDTGVYYCARVRLQDGNWS DAFDVWGQGTMTVTVSSGGGGSQSAL TQPASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGY NYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPS GVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDE ADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVLG GGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHT SRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQP EDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK GGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPG VKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIR QPPGKGLEWIGVIWGSETTYQSSLKS RVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAV YYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLV TVSSTTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPE ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAP LAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLY IFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE GGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSE IGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 867	작제물 185 (핵산 서열)	atggccctccctgtcaccgccctgctgctccgctggctcttc tgctccacgccgctcgccccagtcgctcttaccacaaccg gcctcagcctcggggagccccggccagagcgtgaccattt cctgcaccggcacttcacccgacgtggcggtgctacaactac gtgtcctggtaccaacagcacccgggaaagcccccaagc tcattgatctacgacgtgtccaacagccctcgggagtggtcca accggttctcgggttcgaaatcgggaaacacagccagcctg accatcagcggactgcaggctgaagatgaagccgactacta ctgctcctctacacctcgtcatccacgctctacgtgttcggc actggaactcagctgactgtgctggggggcggtggatcgg gtggcgggggttcggggggcgcggtctctgaagtgcagct

[1508]

		tcaacaatcaggaccaggactcgtaaacatcacagacc tctccctcacatgtgccatctccggggactccatgttgagcaa ttccgacacttggaattggattagacaaagccgtccgggg tctggaatggtgggacgcacctaccaccggtctacttgta cgacgactacgcgtcatccgtcggggaagtgatccatca acgtggacacctccaagaaccagtacagcctgcagctta gccgtgactcctgaggatcggcgctctactactgcgccg cgtccgctgcaagacgggaacagctggagcgtatgcattc gatgtctggggccagggaactatggtcaccgtgtcgtcttg gcagaagccgccgcgaaagaaattgtgatgaccagtcac ccgccactcttagcctttcacccggtgagcgcgcaacctgt cttgagagcctcccaagacatctcaaaatccttaattgta tcaacagaagcccgacaggctcctgccttctgatctacca caccagccggctccattctggaatccctgccaggtcagcg gtagcggatctgggaccgactacacctcactatcagctcac tgcagccagaggacttcgtgtctatfttctgcagcaaggga acacctgccctacacfttgacagggcaccaagctcgag attaaagtgagggtggcagcggaggagggtgggtccggc ggtggagggaagccaggtccaactccaagaaagcgaccg ggtcttgtgaagccatcagaactctttcactgacttgtactgt gagcggagtgtctctccccgattacgggtgtcttgatcag acagccaccggggaagggtctggaatggattggagtattt ggggctctgagactacttactaccaatcatccctcaagtcac gcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtcac tgaaactgtcatctgtaccgcagccgacaccgccgtgtact attgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatgg attactggggacagggtactctggtcaccgtgtccagacca ctacccagcaccgaggccaccacccggctcctacat cgctcccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagac ccgcagctggtggggccgtgcataccggggtcttgacttc

[1509]

		gcctgcgatactacatttgggccctctggctggtacttgcg gggtcctgctgctttcactcgtgatcactcttactgtaagcgc ggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaaccttcatga ggcctgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgc cggttcccagaggaggaggaaggcggctgcgaactgcgc gtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctaccagca ggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcgga gagaggagtacgacgtgctggacaagcggagaggacgg gaccagaaaatggcggggaagccgcgagaaagaatccc caagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatgg cagaagcctatagcgagattggtatgaaagggaacgcag aagaggcaaaggccacgacggactgtaccagggactcag caccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcagg ccctgccgcctcggtaa
SEQ ID NO: 868	작제물 185 (아미노산 서열)	MALPVTALLPLALLHAARPQSALTQ PASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYN YVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSG VSNRFGSKSGNTASLTISGLQAEDEA DYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVLGG GGSGGGSGGGGSEVQLQQSGPGLVK PSQTLSLTCAISGDSMLSNSDTWNWIR QSPSRGLEWLGRITYHRSTWYDDYASS VRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPED TGVYYCARVRLQDGNSWSDAFDVWG QGTMTVTSS<u>LA</u>EA~~AA~~KEIVMTQSPATLS LSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQK PGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTL PYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGSGGG GSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS

[1510]

		GVSLPDYGVSWIRQPPGKLEWIGVIW GSETYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSY AMDYWGQGLTVSSTTTPAPRPPTP APTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR GLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT LYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQE EDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 869	작제물 186 (핵산 서열)	atggccctccctgtcaccgccctgtgcttccgctggctcttc tgctccacgccgctcgcccccagtcgctcttaccacaaccg gcctcagcctcggggagccccggccagagcgtgaccattt cctgcaccggcacttcacgcagctggcgctacaactac gtgtcctggtaccaacagcaccgggaaaggccccaagc tcatgatctacgacgtgtccaacaggccctcgggagtgtcca accgggtctcgggttcgaaatcgggaaacacagccagcctg accatcagcggactgcaggctgaagatgaagccgactacta ctgctcctctacacctcgtcatccacgctctacgtgttcggc actggaactcagctgactgtgctggggggcggtggatcgg gtggcgggggttcggggggcgcggtctgaagtgcagct tcaacaatcaggaccaggactcgtcaaacatcacagacc tctccctcacatgtgccatctccgggactccatgttgagcaa ttccgacacttggaattggattagacaaagccgtccgggg tctggaatggttgggacgcacctaccaccggtctacttgta cgacgactacgcgtcatccgtgcggggaagagtgtccatca acgtggacacctccaagaaccagtacagcctgcagctta gctgactcctgaggatacggcgcttactactgcgccg cgtccgctgcaagacgggaacagctggagcgtgcatc gatgtctggggccagggaactatgttcaccgtgtcgtctg agggggaggaggatgaaattgtgatgaccagtcaccgcc actcttagcctttacccggtgagcgcgaaccctgtcttga gagcctccaagacatctcaaaatccttaattggtatcaaca gaagccggacaggtcctcgccttctgatctaccacacca gccggctccattctggaatccctgccagggtcagcgtagc ggatctgggaccgactacacctcactatcagtcactgcag ccagaggacttcgtgtctattctgtcagcaagggaacacc

[1511]

		ctgccctacaccttggacagggcaccaagctcgagattaaa ggaggaggaggcagcggaggagggtgggtccggcggtgga ggaagccaggtccaactccaagaaagcgaccgggtcttg tgaagccatcagaaactcttactgactgtactgtgagcgg agtgtctctcccattacgggtgtcttgatcagacagcc accggggaagggtctggaatggattggagtattggggct ctgagactacttactaccaatcatccctcaagtcacgcgtcac catctcaaaggacaactctaagaatcagggtgactgaaact gtcatctgtgaccgagccgacaccgctgtactattgcgc taagcattactattatggcgggagctacgaatggattactgg ggacagggtactctggtcaccgtgtccagcaccactacccc agcaccgaggccaccaccccggtcctaccatcgctcc cagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagaccgcagc tgggtggggccgtgcataccgggggtcttgacttcgctcg atatctacatttggccctctggtgtgacttgcgggtcct gctgttctactctgtatcactcttactgtaagcgcggtcgga agaagctgctgtacatcttaagcaaccctcatgaggcctgt gcagactactcaagaggaggacggctgtcatgccggttcc cagaggaggagggaaggcggctgcgaactgcgctgaaat tcagccgcagcgcagatgtccagcctaccagcaggggca gaaccagctctacaacgaactcaatctggtcggagagagg agtacgacgtgctggacaagcggagaggacgggaccag aaatggcggggaagccgcgagaaagaatcccaagagg gcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagc ctatagcgagattggtatgaaaggggaacgagaagaggc aaaggccacgacggactgtaccaggggactcagcaccgcc accaaggacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgcc gcctcggttaa
SEQ ID NO: 870	작제물 186 (아미노산 서열)	MALPVTALLPLALLHAAR PQSALTQ PASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYN YVSWYQQHPGKAPKLMYDVS NRPSG VSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEA DYICSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVLGG GGSGGGGGGGSEVQLQQSGPGLVK PSQTLSTCAISGDSMLSNSDTWNWIR QSPSRGLEWLGRTYHRSTWYDDYASS VRGRVSINVDTSKNQYSLQLNAVTPED TGVYYCARVRLQDGNSWSDAFDVGW QGTMTVTVSSGGGGSEIVMTQSPATLSL SPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKP GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSG TDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLP YTFGQGTKLEIKGGGGSGGGSGGGG SQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSG VSLPDYGVSWIRQPPGKLEWIGVIWG

[1512]

		SETTTYQSSLSRVTISKDNSKNQVSL KLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSY AMDYWGQGLTVTSSTTTPAPRPPTP APTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR GLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVIT LYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQE EDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 871	작제물 187 (핵산 서열)	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttcgctggctcttc tgctccacgccgctcgccccagtcctcttaccacaaccg gcctcagcctcggggagccccggccagagcgtgaccattt cctgcaccggcacttcacccgacgtggcggtctacaactac gtgtcctggtaccaacagcaccgggaaaggccccaagc tcatgatctacgacgtgtccaacaggccctcgggagtgtcca accggttctcgggttcgaatcgggaacacagccagcctg accatcagcggactgcaggctgaagatgaagccgactacta ctgctcctctacacctcgtcatccacgctctacgtgttcggc actggaactcagctgactgtgtggcgaggaggctccg aagtgcagcttcaacaatcaggaccagactcgtcaaacca tcacagacctctccctcacatgtgccatctccgggactcc atgttgagcaattccgacacttgggaattggattagacaaaggc cgtcccggggtctggaatgttgggacgcacctaccaccg gtctacttggtagcagactacgcgtcatccgtgcggggaa gagtgatcatcaacgtggacacctcaagaaccagtacagc ctgcagcttaatgccgtgactcctgaggataggcggtctac tactgcggccgctccgctgcaagacgggaacagctgga gcgatgcattcgtatgttggggccagggaactatgttacc gtgtcgtcttggcagaagccgccggaagaaattgtgatg accagtcacccgccactcttagccttccaccgggtgagcgc gcaaccctgtctgcagagcctccaagacatctcaaaatac cttaattgtatcaacagaagccggacaggctcctgcctt ctgatctaccacaccagccggctccattctggaatccctgcc agggtcagcggtagcggatctgggaccgactacacctcac tatcagctcactgcagccagaggacttcgtgtctatttctgc agcaagggaacacctgccctacaccttggacagggcac caagctcgagattaaagggtggaggtggcagcggaggaggt gggtccggcggtggaggaaagccaggtccaactccaagaa agcggaccgggtctgtgaagccatcagaaactcttctactg acttgtactgtgagcggagtggtctctcccgaattacggggtgt cttgatcagacagccaccggggaagggtctggaatggatt ggagtgatttggggctctgagactacttactaccaatcatccc

[1513]

		tcaagtcacgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatc aggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacacc gccgtgtactattgcgtaagcattactattatggcgggagct acgcaatggattactggggacagggtactctgtgcaccgtgt ccagcaccactacccagcaccgaggccaccacccggg ctcctaccatcgccctcccagcctctgtccctgcgtccggagg catgtagaccgcagctggtggggccgtgcataccgggg tcttgacttcgcctgcgatatctacatttggccctctggctg gtacttgggggtcctgctgtttcactcgtgatcactctttact gtaagcgcgtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaac ccttcagaggcctgtgcagactactcaagaggaggacggc tgttcagccggtcccagaggaggaggaaggcggctgcg aactgcgcgtgaaattcagccgcagcgagatgctccagcc taccagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatct tggtcggagagaggagtacgacgtgctggacaagcggag aggacgggagccagaaatggcggggaagccgcgcagaa agaatccccaagaggcctgtacaacgagctccaaaagga taagatggcagaagcctatagcgagattggtatgaaagggg aacgcagaagaggcaaaggccacgacggactgtaccagg gactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcac atgcaggccctgccctcggttaa
SEQ ID NO: 872	작제물 187 (아미노산 서열)	MALPVTALLLPLALLLHAARPQSALTQ PASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYN YVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSG VSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEA DYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVLGG GGSEVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAIS GDSMLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLG RTYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVDT SKNQYSLQLNAVTPEDTGVIYCARVR LQDGNSWSDAFDVWGQTMVTVSSL AEAAAKEIVMTQSPATLSLSPGERATLS CRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIY HTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLE IKGGGGSGGGSGGGGSQVQLQESGP GLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSW IRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYQSSL KSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADT AVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGT LTVSSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYW APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEE EEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQ

[1514]

		LYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEM GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEA YSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTA TKDITYDALHMQALPPR
SEQ ID NO: 873	작제물 188 (핵산 서열)	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgtggctcttc tgctccacgccgctcggccccagtcgctcttaccacaccg gcctcagcctcggggagccccggccagagcgtgaccattt cctgcaccggcacttcatccgacgtggcggtctacaactac gtgtcctggtaccaacagcaccgggaaaggccccaagc tcatgatctacgacgtgtccaacaggccctcgggagtgcca accggttctcgggttcgaaatcgggaacacagccagcctg accatcagcggactgcaggctgaagatgaagccgactacta ctgctcctctacacctcgtcatccacgctctacgtgttcggc actggaactcagctgactgtgtggcgaggagagctcgg aagtgcagcttcaacaatcaggaccaggactcgtcaacca tcacagaccctctccctcacatgtccatctcggggactcc atgttgagcaattccgacacttggaattggattagacaaagcc cgtcccggtctggaatggtgggacgcacctaccaccg gtctacttggtacgacgactacgctcatccgtgcgggaa gagtgtccatcaacgtggacacctccaagaaccagtacagc ctgcagcttaatgccgtgactcctgagatagggcgctctac tactgcggccgcgtccgctgcaagacgggaacagctgga gcgatgcattcgatgtctggggccagggaactatgtcacc gtgtcgtctggaggggaggagtgaaattgtatgacca gtcaccggccactcttagcctttaccgggtgagcgcgaac cctgtcttgagagcctccaagacatctcaaataccttaatt ggtatcaacaagcccgacaggctcctgccttctgatct accacaccagccggctccattctggaatccctgccagggtca gcggtagcggatctgggaccgactacacctcactatcagc tactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgcagcaag ggaacacctgccctacaccttggacagggcaccaagctc gagattaaagggtggaggtggcagcggaggaggtgggtcc ggcgggtggaggaaagccaggtccaactccaagaaagcggg ccgggtcttgtgaagccatcagaactcttctactgacttga ctgtgagcggagtgctctccccgattacgggtgtcttggat cagacagccaccggggaagggtctggaatggattggagtg atttggggctctgagactacttactaccaatcatccctcaagtc acgcgtcacatctcaaggacaactctaagaatcagggtgc actgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgt actattgcgctaagcattactattatggcgggagctacgcaat ggattactgggacagggtactctggtcaccgtgtccagca ccactacccagcaccgaggccaccacccggctcctac catcgctcccagcctctgtccctgcgtccggagggcatgtag accgcagctgtgtggggccgtgcataccgggggtcttgact tcgctgcgatatctacatttggggccctctggctggtacttgc

[1515]

		ggggctcctgctgctttcactcgtgatcactctttactgtaagcg cggtcggagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcag aggcctgtgcagactactcaagaggaggacgctgttcag ccggttcccagaggaggagggaaggcggctgcgaactgcg cgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctaccagc aggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcgg agagaggagtacgacgtgctggacaagcggagaggacgg gaccagaaaatggcgggaagccgcgcagaaagaatccc caagaggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatgg cagaagcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcag aagaggcaaaggccacgacggactgtaccagggactcag caccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcagg ccctgccgcctcggttaa
SEQ ID NO: 874	작제물 188 (아미노산 서열)	MALPVTALLLPLALLLHAAR PQSALTQ PASASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYN YVSWYQQHPGKAPKLMYDVS NRPSG VSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEA DYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQLTVLGG GGSEVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAIS GDSMLSNSDTWNWIRQSPSRGLEWLG RTYHRSTWYDDYASSVRGRVSINVD SKNQYSLQLNAVTPEDTGVYYCARVR LQDGNWSDAFDVWGQTMVTVSSG GGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQDISKYNWYQQKPGQAPRLLIYHT SRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQP EDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK GGGGSGGGSGGGGSQVQLQESGPGL VKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIR QPPGKGLEWIGVIWGSETTYQSSLKS RVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAV YYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLV TVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAP LAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLY IFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFS RSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREE YDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRG KGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA LPPR*
SEQ ID NO:	CD19/CD22 CAR	서열

[1516]

	성분	
SEQ ID NO: 875	링커(아미노산 서열)	GGGGS
SEQ ID NO: 876	대안적인 링커 (아미노산 서열)	LAEEAAK
SEQ ID NO: 877	신호 펩티드 (핵산 서열)	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttc tgtccacgccgctcgccc
SEQ ID NO: 878	신호 펩티드 (아미노산 서열)	MALPVTALLLPLALLLHAARP
SEQ ID NO: 879	CD19 scFv (핵산 서열)	gaaattgtgatgaccagtcacccgccactcttagcctttcac ccggtgagcgcgcaacctgtcttgcagagcctccaagac atctcaaaataccttaattggtatcaacagaagcccgacag gtcctcgccttctgatctaccacaccagccggctcattctg gaatccctgccagggtcagcggtagcggatctgggaccgac tacacctcactatcagctcactgcagccagaggacttcgct gtctatttctgtcagcaagggaacacctgcctacacctttg gacagggcaccaagctcgagattaaaggaggaggtggcag cggaggaggtgggtccggcgggtggaggaagccaggtcca actccaagaaagcggaccgggtctgtgaagccatcagaaa ctctttcactgacttgactgtgagcggagtgctctccccgat tacggggtgtcttggatcagacagccaccggggaagggtct ggaatggattggagtgatttggggtctgagactacttactac caatcatccctcaagtcacgcgtaccatctcaaaggacaac tctaagaatcaggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgcag ccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattactattatgg cgggagctacgcaatggattactggggacaggggtactctgg tcaccgtgtccagc

[1517]

SEQ ID NO: 880	CD19 scFV(아미노산 서열; 링커 서열은 이탤릭체 및 밑줄로 나타나 있음)	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQD ISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLH SGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFA VYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK <u>GGG</u> <u>GSGGGSGGGGS</u> QVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPG KGLEWIGVIWGSETTYQSSLSKSRVTIS KDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGTLLVTVSS
SEQ ID NO: 881	중쇄/경쇄 배향의 CD22 scFv(핵산 서열)	gaagtgcagcttcaacaatcaggaccaggactcgtcaaacc atcacagaccctctccctcacatgtccatctccggggactc catgttgagcaattccgacacttggaattgattagacaaagc ccgtcccggggtctggaatggttgggacgcacctaccaccg gtctacttggtagacgactacgcgtcatccgtgcggggaa gagtgtccatcaacgtggacacctccaagaaccagtacagc ctgcagcttaatgccgtgactcctgaggatacggcgcttac tactgcgcccgcgtccgctgcaagacgggaacagctgga gcgatgcattcgatgtctggggccagggaactatggtcacc gtgtcgtctggggcggtggatcgggtggcgggggttcgg ggggcgggcggtctcagtcctcttaccacaccggcctca gcctcggggagccccggccagagcgtgaccatttcctgca ccggcacttcatccgacgtggcggtctacaactacgtgtcct ggtaccaacagcaccgggaaaggccccaagctcatgat ctacgacgtgtccaacaggccctcgggagtggtccaaccggt tctcgggttcgaaatcgggaaacacagccagcctgaccatc agcggactgcaggctgaagatgaagccgactactactgctc ctctacacctcgtcatccacgtctacgtgttcggcactgga actcagctgactgtgctg

[1518]

SEQ ID NO: 882	중쇄/경쇄 배향의 CD22 scFv(아미노산 서열; 링커는 이탤릭체 및 밑줄로 나타나 있음)	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDS MLNSDWTWNWIRQSPSRGLEWLGRTY HRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKN QYSLQLNAVTPEDTGVYYCARVRLQD GNSWSDAFDVWGQGTMTVSS <u>GGGG</u> <u>SGGGSGGGGS</u> QSALTQPASASGSPGQ SVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHP GKAPKLMYDVSNRPSGVSNRFSGSKS GNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSS TLYVFGTGTQLTVL
SEQ ID NO: 883	중쇄/경쇄 사이에 더 짧은 링커(GGGGS)가 있는 중쇄/경쇄 배향의 CD22 scFv(핵산 서열)	gaagtgcagcttcaacaatcaggaccagcgtcgaacc atcacagaccctctccctcacatgtccatctccgggactc catgttgagcaattccgacacttggattgattagacaaaagc ccgtccgggggtctggaatggtgggacgcacaccaccg gtctacttggtacgacgactacgcgtcatccgtcggggaa gagtgtccatcaacgtggacacccaagaaccagtacagc ctgcagcttaatgccgtgactcctgaggatacgggcgtctac tactgcgcgcgcgtccgcctgcaagacgggaacagctgga gcgatgcattcgatgtctggggccagggaactatggtcacc gtgtcgtctggcggaggaggctcccagtcctcttaccaca accggcctcagcctcggggagccccggccagagcgtgac catttctgcaccggcacttcatccgacgtgggcggctacaa ctacgtgtcctggtaccaacagcaccgggaaggccccc aagctcatgatctacgacgtgtccaacaggccctcgggagt gtccaaccggttctcgggttcgaaatcgggaaacacagcca gcctgaccatcagcggactgcaggctgaagatgaagccga ctactactgtcctcctacacctcgtcatccacgctctacgtgt tcggcactggaactcagctgactgtgctg
SEQ ID NO: 884	중쇄/경쇄 사이에 더 짧은 (GGGGS) 링커가 있는	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDS MLNSDWTWNWIRQSPSRGLEWLGRTY

[1519]

	중쇄/경쇄 배향의 CD22 scFv(아미노산 서열; 링 커는 이탤릭체 및 밑줄로 나타나 있음)	HRSTWYDDYASSVRGRVSINVDTSKN QYSLQLNAVTPEDTGVYYCARVRLQD GNSWSDAFDVWGQGTMTVSS <u>GGGG</u> <u>S</u> QSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYD VSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGL QAEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQ LTVL
SEQ ID NO: 885	경쇄/중쇄 배향의 CD22 scFv(핵산 서열)	cagtccgctcttaccacacggcctcagcctcggggagccc cgccagagcgtgaccattcctgcaccggcacttcacccg acgtggcggtgtacaactacgtgtcctggtaccaacagcac ccgggaaaggccccaagctcatgatctacgacgtgtccaa caggccctcgggagtgccaaccggtctcgggttcgaaat cgggaacacagccagcctgaccatcagcggactgcagg ctgaagatgaagccgactactactgctcctctacacctcgtc atccacgctctacgtgttcggcactggaactcagctgactgt gctggggggcggtggatcgggtggcggggttcgggggg cggcggctctgaagtgcagcttcaacaatcaggaccagga ctcgtcaaaccatcacagacctctccctcacatgtccatct ccggggactccatgttgagcaattccgacacttgaattgga ttagacaagccccgtcccgggtctggaatggttgggacgc acctaccaccgggtctacttgggtacgacgactacgcgtcatcc gtgcggggaagagtgatccatcaacgtggacacctccaaga accagtacagcctgcagcttaatgccgtgactcctgaggata cgggcgtctactactgcgccgcgtccgctgcaagacgg gaacagctggagcgtgattcgtatgtctggggccaggga actatggtcaccgtgtcgtct
SEQ ID NO: 886	경쇄/중쇄 배향의 CD22 scFv(아미노산 서열; 링 커는 이탤릭체 및 밑줄로 나타나 있음)	QSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSD VGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYD VSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQ

[1520]

		AEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQL TVLGGGGSSEVQLQQSG PGLVKPSQTLSLTCAISGDSMLSNSDT WNWIRQSPSRGLEWLGRITYHRSTWYD DYASSVRGRVSINVDTSKNQYSLQLNA VTPEDTGVYYCARVRLQDGNWSDAF DVWGQGTMTVTVSS
SEQ ID NO: 887	경쇄/중쇄 사이에 더 짧은 링커(GGGGS)가 있는 경쇄/중쇄 배향의 CD22 scFv(핵산 서열)	cagtcgctcttaccacacggcctcagcctcggggagccc cgccagagcgtgaccattctgcaccggcacttcacgg acgtggcgctacaaactacgtgtcctggtaccaacagcac ccgggaaagccccaagctcatgatctacgacgtgtccaa caggccctcgggagtgccaaccggtctcgggttcgaaat cgggaaacacagccagcctgacctcagcggactgcagg ctgaagatgaagccgactactactgtcctcctacacctcgtc atccacgctctacgtgttcggcactggaactcagctgactgt gctggcgaggaggctccgaagtcagctcaacaatca ggaccaggactcgtcaaacatcacagaccctctccctcac atgtgccatctccgggactccatgttgagcaattccgacact tggaattgattagacaaagcccggtccgggtctggaatg gttgggacgcacctaccaccggtctacttggtagcagcacta cgcgatccgtgcggggaagagtgatccatcaacgtggaca cctccaagaaccagtacagcctgcagcttaatgccgtgactc ctgaggatagggcggtctactactgcgcccgcgtccgcctg caagacgggaacagctggagcgaatgcattcgatgtctggg gccagggaactatggtcaccgtgtcgtct
SEQ ID NO: 888	경쇄/중쇄 사이에 더 짧은 링커(GGGGS)가 있는 경쇄/중쇄 배향의 CD22 scFv(아미노산 서열; 링커는 이탤릭체 및 밑줄로 나타나 있음)	QSALTQPASASGSPGQSVTISCTGTSSD VGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDV SNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQ AEDEADYYCSSYTSSSTLYVFGTGTQL TVLGGGGSSEVQLQQSGPGLVKPSQTLS

[1521]

		LTCAISGDSMLSNSDTWNWIRQSPSRG LEWLGRTYHRSTWYDDYASSVRGRVS INVDTSKNQYSLQLNAVTPEDTGVEYY CARVRLQDGNWSDAFDVWGQGTMTV TVSS
SEQ ID NO: 889	헨지 및 막횡단 도메인 (핵산 서열)	accactacccagcaccgaggccaccccccggctccta ccatcgctccagcctctgtccctgcgtccggagcatgta gacccgcagctgggtgggcccgtgcataccggggtcttga cttcgcctgcgatatctacatttgggccctctggctggactt gcggggctcctgctgttctcactcgtgatcactcttactgt
SEQ ID NO: 890	헨지 및 막횡단 도메인 (아미노산 서열)	TTTPAPRPPTPAPTASQPLSLRPEACRP AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT CGVLLLSLVITLYC
SEQ ID NO: 891	4-1BB(핵산 서열)	aagcgcggctcgaagaagctgctgtacatctttaagcaacc cttcagtaggcctgtgcagactactcaagaggaggacggct gttcagtcgggttcccagaggaggagggaaggcggctgcga actg
SEQ ID NO: 892	4-1BB(아미노산 서열)	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFPEEEEGGCEL
SEQ ID NO: 893	CD3제타(핵산 서열)	cgcgtagaattcagccgcagcgcagatgctccagcctacca gcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtc ggagagaggagtacgacgtgctggacaagcggagaggac gggacccagaaatgggcgggaagccgcgagaaagaatc cccaagaggcctgtacaacgagctccaaaaggataagat ggcagaagcctatagcgagattggtatgaaagggaacgc agaagaggcaaaggccacgacggactgtaccagggactc agcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgca ggccctgccgcctcggtaa
SEQ ID NO: 894	CD3제타(아미노산 서열)	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNL

		GRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRK NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQUALPPR*

실시예

본 발명은 하기 실험 실시예를 참조하여 추가로 상세히 기재된다. 이들 실시예는 단지 예시의 목적으로 제공되고, 달리 명시되지 않는 한 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 따라서, 본 발명은 어떠한 방식으로든 하기 실시예에 제한되는 것으로 해석되어서는 안되고, 대신에 본원에 제공된 교시의 결과로서 분명해지는 임의의 및 모든 변형을 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

추가 설명 없이, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 선행하는 상세한 설명 및 하기 예시적인 실시예를 사용하여, 본 발명의 화합물을 제조 및 이용하고 청구된 방법을 실시할 수 있는 것으로 여겨진다. 하기 작업 실시예는 본 발명의 다양한 양태를 구체적으로 나타내고, 나머지 개시내용을 어떠한 방식으로든 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

- [1527] **실시예 1: 마우스 항-인간 CD20 모노클로날 항체의 생성**
- [1528] 인간 CD20 표적에 대한 모노클로날 항체의 패널을 세포-기반의 면역화 접근법에 의해 생성하고 선택하였다(문헌 [Proetzel G, Ebersbach H and Zhang C., Methods Mol Biol, 901:1-10, 2012]). 인간 CD20을 트랜스펙션시키고 300-19 세포, 마우스 전구-B 세포주의 표면 상에 발현시켰다. CD20-트랜스펙션된 300-19 세포를 마우스의 면역화를 위하여 그리고 세포 주입 이후 특이적인 하이브리도마 항체의 이후의 스크리닝을 위하여 항원으로서 사용하였다.
- [1529] 동물 면역화 및 시료 수집을 IACUC-승인된 표준 동물 사용 프로토콜(12 NBC 059)에 따라 수행하였다. 약술하면, 5 내지 6주령의 암컷 Balb/c VAF 마우스(찰스 리버 래보러터리즈)를 인간 CD20-트랜스펙션된 300-19 세포로 면역화시켰다. 마우스를 동물당 100 μ l의 인산염-완충 염수(PBS) 중 대략 5×10^6 개의 세포로 4회 동안 피하로 면역화시켰다. 주사를 2 내지 3주마다 수행하여, 동물에서 면역 반응을 발생시켰다. 하이브리도마 생성을 위한 세포 주입 3일 전에, 마우스를 동일한 용량의 세포-기반의 항원으로 복강내로 부스팅시키고, 세포 주입일에 멸균 수술 조건 하에서의 비장 수집을 위하여 안락사시켰다.
- [1530] 면역화된 마우스로부터의 비장을 RPMI-1640 배지 중 단일의 세포 현탁액의 체제를 위해 사용하였다. 비장 세포를 펠렛화시키고, RPMI-1640 배지로 2회 세척하였다. 하이브리도마 클론을 생성하기 위한 세포 융합을 위하여, 비장세포를 본 발명자들의 표준 융합 프로토콜(문헌[Zhang C., Methods Mol. Biol. 901:117-135, 2012])에 따라 융합유도물질(fusogen)로서 폴리에틸렌 글리콜-1500을 사용하여 췌장 글수종 P3X63Ag8.653 세포(문헌[Kearney J.F. et al., 1979. J. Immunol., 123:1548-1550])와 혼합하고, 융합시켰다. 세포 융합 및 원심분리 후에, 세포를 하이포잔틴-아미노프테린-티미딘(HAT) 보충물(시그마 H-0262)을 함유하는 RPMI-1640 배양 배지(200 ml/비장) 중에 현탁화시키고, 웰당 200 μ l의 세포 현탁액으로 96-웰 평판-바닥 플레이트(코닝-코스타(Corning-Costar) 3596) 내로 플레이팅하였다.
- [1531] 3 내지 4일 동안 37°C, 5% CO₂에서의 인큐베이션 후에, 100 μ l의 배양 상청액을 플레이트의 각 웰로부터 100 μ l의 배양 상청액을 제거하고, 하이포잔틴-티미딘(HT) 보충물(시그마 H-0137)을 함유하는 동일한 부피의 완전 RPMI-1640 배양 배지로 대체하였다. 하이브리도마 클론이 항체 스크리닝을 위해 충분히 큰 콜로니로 생성할 때까지 37°C에서 5% CO₂의 분위기에서 플레이트를 계속 인큐베이션시켰다.
- [1532] 하이브리도마 스크리닝, 서브클로닝 및 선택
- [1533] 주입 후 2주에, 하이브리도마 세포가 플레이트 웰에서 절반-컨플루언트가 되도록 성장하고, 배양 상청액이 주황색으로 변경되는 경우, 면역형광 유세포측정에 의한 항체 스크리닝을 위하여 하이브리도마 상청액을 배양 플레이트로부터 시료추출하였다. 일차 스크리닝을 위하여, 하이브리도마 상청액을 비-트랜스펙션된 300-19 세포에 비하여 인간 CD20-트랜스펙션된 300-19 세포를 사용하여 유세포측정에 의해 분석하였다. 약술하면, 인간 CD20-트랜스펙션된 300-19 세포 또는 비-트랜스펙션된 세포를 각각 50 μ l의 하이브리도마 상청액과 인큐베이션시킨 후에, 플루오레세인-아피니퓨어(fluorescein-AffiniPure) Fab 단편 염소 항-마우스 IgG(H+L) 컨주게이트로 표지하고, 벡톤 디킨슨 FACSCalibur을 사용하여 자동 방식으로 유세포측정에 의해 분석하였다.
- [1534] 유세포측정 분석에 의하여, 인간 CD20-트랜스펙션된 300-19 세포와 반응하지만, 비-트랜스펙션된 300-19 세포와 반응하지 않는 하이브리도마 클론을 확인하고, 배양 플레이트로부터 선택하였다. 요망되는 하이브리도마 클론을 추가의 특성화를 위하여 T12 플레이트에서 증량시켰다. 관심 하이브리도마 클론을 제한 희석에 의해 서브클로닝하고, Cellavista 영상화 시스템을 사용하여 단일의 콜로니를 선택하여, CD20-특이적 항체를 생성하는 모노클로날 집단을 달성하였다. 선택된 하이브리도마 서브클론을 T12 플레이트에서 증량시키고, 동결보존을 위하여 동결시키거나, 모노클로날 항체 생성을 위하여 사용하였다. 하이브리도마 클론으로부터 유래된 특이적 모노클로날 항체의 아이소타입을 상업적으로 입수 가능한 아이소타이핑 시약을 사용하여 시험하여, 항체 특성을 결정하였다.
- [1535] 스크리닝 결과에 기초하여, 인간 CD20 항원을 사용한 마우스의 면역화로부터 19개의 인간 CD20-특이적 하이브리도마 클론의 패널을 확인하고, 선택하였다(데이터 미도시). 하이브리도마 항체를 인간 종양 조직 또는 세포주에서 추가로 시험하여, 그의 결합 프로파일 및 생물학적 특성에 기초하여, 항체 시퀀싱 및 인간화를 위한 상위 클론을 확인하였다.
- [1536] **실시예 2: 마우스 scFv의 인간화**
- [1537] 상위 클론을 해당 분야의 숙련자에게 널리 알려져 있는 표준 방법에 따라 인간화시켰다(문헌[Jones et al.,

Nature, 321: 522-525, 1986]; 문헌[Reichmann et al., Nature, 332: 323-329, 1988]; 문헌[Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2: 593-596, 1992]).

[1538] 항원-결합 부위는 결합에 직접적으로 또는 간접적으로 영향을 미치는 상보성 결정 영역(CDR) 및 가변 도메인(VL 및 VH)의 프레임워크 영역 내의 위치를 포함한다. 결합에 직접적으로 영향을 미칠 수 있는 프레임워크 잔기는, 예를 들어 CDR2와 CDR3 사이에 위치하는 소위 "외부" 루프 영역에서 발견될 수 있다. 결합에 간접적으로 영향을 미치는 잔기는, 예를 들어 소위 버니어 구역(Vernier Zone)에서 발견된다(문헌[Foote and Winter 1992]). 이들은 CDR 입체형태를 지지하는 것으로 생각된다. CDR 외부의 그러한 위치는 프레임워크 영역 내 인간 생식계 수여자 서열에 대한 최종 인간화 항체의 편차의 수를 최소화하도록 적합한 수용자 프레임워크를 선택할 때 고려된다.

[1539] **실시예 3: 인간화 항-CD20 scFv 함유 CART의 분석 및 시험관내 활성**

[1540] 상기 실시예에 기재된 바와 같이 생성된 CD20에 대하여 특이적인 인간화 쥐과 단일쇄 가변 단편(scFv)을 CD3제타쇄 및 4-1BB 자극 분자; CD20-C2H1, -C2H2, -C2H3, -C2H4, -C3H1, -C3H2, -C3H3, -C3H4, -C5H1, -C5H2, -C5H3, -C5H4, -C8H1, -C8H2, -C8H3 및 -C8H4를 포함하는 렌티바이러스 CAR 발현 벡터 내로 클로닝하였다. 랫트 scFv-유래된 CAR CD20-3 및 공개된 CAR의 scFv(본원에 참조로 포함되는 문헌[Jensen et al., Mol. Ther., 2000])에 기초한 그의 인간화 유도체인 CD20-3m, -3J, -3H5k1 및 -3H5k3, 및 CD20-8aBBz CAR을 대조군으로서 포함시켰다. 또한, 오파투무맙 모노클로날 항체(CD20-Ofa)의 가변 영역에 기초한 CAR을 작제하였다(CAS 등록번호: 679818-59-8, 약물 은행 수탁 번호: DB06650). 모든 CD20 CAR은 표 1에 기재되어 있다. CD20 발현("CD20+" 또는 "CD20 양성") 표적에 반응하는 이들 CD20 CAR-형질도입된 T 세포("CD20 CART" 또는 "CD20 CAR T 세포")의 이펙터 T 세포 반응의 양 및 질에 기초하여 최적의 작제물을 선택하였다. 이펙터 T 세포 반응은 세포증량, 증식, 배가, 사이토카인 생성 및 표적 세포 사멸 또는 세포용해 활성(탈과립화)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[1541] CD20 CAR 렌티바이러스의 생성

[1542] 인간화 scFv 인코딩 렌티바이러스 전달 벡터를 사용하여, VSVg 슈도타입형 렌티바이러스 입자 내로 패키징되는 게놈 물질을 생성하였다. CAR을 인코딩하는 렌티바이러스 전달 벡터 DNA를 리포펙타민 시약과 조합하여 3가지 패키징 성분 VSVg, gag/pol 및 rev와 혼합하여, Lenti-X 293T 세포(클론테크)를 트랜스펙션킨 후, 12 내지 18 시간 후에 배지를 교체하였다. 배지 교환 30시간 후에, 배지를 수집하고, 여과하고, -80℃에 보관하였다.

[1543] 대안적으로, CD20 CAR을 인코딩하는 렌티바이러스를 자동화, 소규모 방식으로 96-웰 플레이트에서 생성하였으며, 여기서, 바이러스-함유 상청액을 Jurkat T 세포 리포터 세포주의 형질도입을 위하여 동결 없이 신선하게 사용하였다.

[1544] CD20 CAR JNL 세포의 생성

[1545] Jurkat NFAT 루시퍼라제(JNL) 리포터 세포주는 급성 T 세포 백혈병 세포주 Jurkat(RRID: CVCL_0367)에 기초한다. 세포주가 활성화 T 세포의 핵 인자(NFAT) 반응 요소의 제어 하에 루시퍼라제를 발현하도록 변형시켰다. CD20 CAR로의 형질도입을 위하여, 10,000개의 JNL 세포/96-웰 플레이트의 웰을 50 μ l의 신선한 45 μ m-여과된 바이러스-함유 상청액으로 형질도입하였다. 플레이트를 2000 rpm에서 3분 동안 회전시키고, 4일 동안 배양하였다.

[1546] CD20 CAR-재유도된 JNL 세포의 효능의 평가

[1547] JNL 세포를 활성화시키기 위한 CD20 CAR의 기능적 능력을 평가하기 위하여, 그들을 표적 암 세포와 동시-배양하여, 루시퍼라제 발현을 정량화함으로써 그들의 활성화를 관독하였다. 인간화 scFv-기반의 CAR CD20-C2H1, -C2H2, -C2H3, -C2H4, -C3H1, -C3H2, -C3H3, -C3H4, -C5H1, -C5H2, -C5H3, -C5H4, -C8H1, -C8H2, -C8H3 및 -C8H4를 CD20-8aBBz 및 CD20-3, -3m, -3J, -3H5k3 및 -3H5k1와 비교하였다. 대조군 CAR CD20-3 및 CD20-8aBBz를 검정 편차를 비교하고/거나 대조군으로서 제공하기 위하여 모든 검정에서 사용하였다. EGFRvIII CAR T 세포(CAR 2174, 문헌[Johnson et al., Science Translational Medicine 2015])를 비-표적화 대조군으로서 사용하였다.

[1548] JNL CART 세포를 버킷 림프종 세포주 Raji(RRID: CVCL_0511) 및 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL) 세포주 Pfeiffer(RRID: CVCL_3326), HBL-1(RRID: CVCL_4213) 및 TMD8(RRID: CVCL_A442); CD20-음성 대조군으로서 제공되는 K562 (RRID: CVCL_0004), 만성 골수성 백혈병(CML) 세포주와 동시-배양하였다. 동시-배양물을 4:1, 2:1, 1:1 및 0.5:1의 이펙터-대-표적(E:T) 비로 384-웰 플레이트에서 준비하고, 24시간 동안 배양한 후에, 활성화

JNL CAR T 세포에 의한 루시퍼라제의 발현을 브라이트라이트(britelite) 플러스(plus) 리포터 유전자 검정 시스템(퍼킨엘머(PerkinElmer), 미국 매사추세츠주 월섬 소재)에 의해 정량화하였다. 각 웰로부터 방출되는 광의 양(발광)은 각각의 CAR에 의한 JNL 활성화의 직접적인 관독물이었다. 4가지 모두의 CD20-양성 표적 세포주는 모든 인간화 CD20 CAR의 활성화를 나타낸다(도 1a 내지 도 1d). 첫과 scFv의 인간화는 CD20으로의 결합의 소실을 야기하지 않았다. CAR의 막횡단 및 신호전달 도메인에 융합시킨 인간화 scFv의 일부는 JNL T 세포를 활성화시키기 위한 CAR의 효능을 개선시키는 것으로 보인다. 이들은 CD20-C2H1, -C2H3, -C5H1, -C5H2 및 -C8H3이었다. 인간화 마우스 CAR 중 어느 것도 CD20-음성 세포주 K562에 의한 활성화를 보이지 않았다(도 1e).

[1549] CD20 CAR T 세포의 생성

[1550] 상기 기재된 JNL 리포터 검정의 결과에 기초하여, 하기의 CAR을 일차 T 세포에서의 효능의 분석을 위해 선택하였다: CD20-C2H1, -C2H3, -C3H2, -C3H3, -C5H1, -C5H2 및 -C8H2. 추가로, CD20-Ofa 및 대조군 CD20-8aBBz 및 CD20-3H5k3을 추가하였다. 나이브 T 세포를 T 세포, CD4+ 및 CD8+ 림프구에 대한 음성 선택에 의해 수득한 건강한 분리반출 처리된 공여자로부터의 혈액을 사용하여 시작함으로써 CD20 CAR T 세포를 생성하였다. 이들 세포를 T 세포 배지(RPMI-1640, 10% 열-불활성화 우태아혈청(FCS), 2 mM L-글루타민, 1x 페니실린/스트렙토마이신, 100 μM 비-필수 아미노산, 1 mM 피루브산나트륨, 10 mM Hepes 및 55 μM 2-머캅토에탄올) 중 1:3(T 세포 대 비드)의 비의 CD3/CD28 비드(다이나비즈(Dynabeads)® 인간 T-익스팬더(Expander) CD3/CD28, 써모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific))의 첨가에 의해 활성화시켰다. T 세포를 24-웰 플레이트의 웰당 1 mL의 배지 중 0.5×10^6 개의 T 세포로 37°C, 5% CO₂에서 배양하였다. 24시간 후에, T 세포가 과열하는 경우, 0.5 mL의 비-농축 또는 더 적은 부피의 농축 바이러스 상청액을 첨가하고; T 세포를 5의 감염 다중도(MOI)로 형질도입시켰다. T 세포는 대수적 성장 패턴으로 분열하기 시작하였으며, 이를 mL당 세포 수를 측정함으로써 모니터링하고, T 세포를 2일마다 신선한 배지에 희석하였다. 대략 10일 후에, T 세포는 휴지하기 시작하였으며; 성장 속도의 둔화 및 감소된 T 세포 크기(350 fL에 근접)의 조합은 이후의 분석을 위해 동결보존될 T 세포에 대한 상태를 결정한다. 모든 CD20 CAR T 세포를 연구 등급(즉, 임상 등급 아님) 제조 조건에서 생성하였다.

[1551] 동결보존 이전에, 형질도입된 세포의 백분율(세포 표면 상의 CD20-특이적 CAR 발현)을 FACS 포트레스(Fortessa)(BD)에서 유세포 분석에 의해 결정하였다. 바이러스 형질도입은 유사한 발현 수준을 보였으며, 이는 유사한 형질도입 효율(형질도입된 세포 백분율, 도 2) 및 각각의 CAR의 표면 발현(평균 형광 세기, MFI)을 나타내며; CD20-Ofa CAR은 가장 낮은 발현 수준을 보인다(2200 내지 4420에 비하여 MFI 1370). CAR T 세포 배양물의 세포 계수는, 형질도입되지 않은 T 세포("UTD")와 비교하는 경우, 정상적으로 증량하는 세포 능력에 대한 CAR-CD20을 함유하는 인간 scFv의 검출 가능한 음성 효과가 존재하지 않음을 나타낸다.

[1552] CD20 CAR-재유도된 T 세포의 효능의 평가

[1553] CD20 CAR T 세포의 기능적 능력을 평가하기 위하여, 상기 기재된 바와 같이 생성된 세포를 해동시키고, 계수하고, 표적 암 세포와 동시-배양하여, 그들의 사멸 능력, 사이토카인의 분비 및 증식을 관독하였다. CAR CD20-C2H1, -C2H3, -C3H2, -C3H3, -C5H1, -C5H2 및 -C8H2에 더하여, CD20-Ofa CAR 및 대조군 CD20-8aBBz 및 CD20-3H5k3을 함유하는 인간화 scFv를 대조군으로 사용하였다. EGFRvIII CAR 및 비-형질도입된 T 세포(UTD)를 비-표적화 T 세포 대조군으로서 사용하였다.

[1554] CD20-발현 표적 세포에 반응한 CD20 CAR T 세포의 사이토카인 생성을 측정하기 위하여, CAR T 세포를 버킷 림프종 세포주 Raji 및 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL) 세포주 Pfeiffer, HBL-1 및 TMD8; CD20-음성 대조군으로서 제공되는 K562, 만성 골수성 백혈병(CML) 세포주와 동시-배양하였다. 세포를 1:1의 이펙터:표적 비 및 96-웰 플레이트의 웰당 25,000개 세포로 24시간 동안 배양한 후에, 사이토카인 정량화를 위한 V-PLEX 인간 IFN-γ 키트(메소 스케일 디아그노스틱스(Meso Scale Diagnostics), 미국 메릴랜드주 록빌 소재)를 사용한 사이토카인 분석을 위하여 배지를 제거하였다. 데이터는 대부분의 인간화 마우스 CD20 CART 및 CD20-8aBBz, CD20-Ofa 및 CD20-3H5k3 CART가 CD20-양성 표적 세포주 Raji, Pfeiffer, HBL1 및 TMD8과 배양되는 경우 IFN-γ를 생성하였음을 보여준다(도 3a 및 도 3b). CD20-C3H2 및 -C3H3은 CD20-8aBBz와 유사하거나 이보다 더 높은 수준을 갖는 가장 높은 사이토카인 생성자였다. 대조군 K562 세포로의 노출 후에 CD20 CART에 의해 생성되는 사이토카인의 수준은 비-검출 가능하였으며(도 3a 및 도 3b), 이는 CD20 CAR에 의한 비특이적인 활성화가 아님을 나타낸다.

[1555] 결론

[1556] 본원에서 시험된 모든 인간화 CD20-특이적 CAR을 일차 인간 T 세포의 세포 표면 상에서 유사하게 널리 발현시켰다. CD20-C2H1, -C2H3, -C3H2, -C3H3, -C5H1, -C5H2 및 -C8H2를 대조군 CD20-8aBBz 및 CD20-3H5k와 유사하게

발현되었으며; 오직 CD20-Ofa만이 더 낮은 수준의 발현을 보였다. JNL T 세포 리포터 검정에서, 모든 CD20 CAR T 세포는 유사한 CD20-특이적 반응성을 보였다. CD20-C3H2 및 CD20-C3H3은 일차 인간 T 세포에 의한 IFN- γ 생성에 관하여 CD20-8aBBz에 비하여 약간 더 낮거나 적어도 동일한 기능을 보였다. 종합적으로, CD20 CAR의 전달은 항-CD20 반응성을 유도하였지만, CD20-음성 세포주 K562에서 제어되는 바와 같이, 표적-외 기능은 검출되지 않았다.

[1557] 실시예 4: 인간 항-CD22 scFv 함유 CART의 분석 및 시험관내 활성

[1558] 항-CD22 항체에 대한 단일쇄 가변 단편을 CD3제타쇄 및 4-1BB 자극 분자를 포함하는 렌티바이러스 CAR 발현 벡터 내로 클로닝하였으며; CD22-57, CD22-58, CD22-59, CD22-60, CD22-61, CD22-62, CD22-63, CD22-64 및 CD22-65를 CD22-53과 비교하였다. 모든 CD22 CAR은 표 6에 기재되어 있다. 최적의 작제물을 CD22 발현 ("CD22+") 표적에 반응하는 이들 CD22 CAR-형질도입된 T 세포("CD22 CART" 또는 "CD22 CAR T 세포s")의 이펙터 T 세포 반응의 양과 질에 기초하여 선택하였다. 이펙터 T 세포 반응은 세포 증량, 증식, 배가, 사이토카인 생성 및 표적 세포 사멸 또는 세포용해 활성(탈과립화)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[1559] CD22 CAR T 세포의 생성

[1560] 인간화 scFv 인코딩 렌티바이러스 전달 벡터를 사용하여, VSVg 슈도타입형 렌티바이러스 입자 내로 패키징되는 게놈 물질을 생성하였다. CAR을 인코딩하는 렌티바이러스 전달 벡터 DNA를 리포펙타민 시약과 조합하여 3가지 패키징 성분 VSVg, gag/pol 및 rev와 혼합하여, Lenti-X 293T 세포(클론테크)를 트랜스펙션킨 후, 12 내지 18 시간 후에 배지를 교체하였다. 배지 교환 30시간 후에, 배지를 수집하고, 여과하고, -80°C에 보관하였다.

[1561] 나이트 T 세포를 T 세포, CD4+ 및 CD8+ 림프구에 대한 음성 선택에 의해 수득한 건강한 분리반출 처리된 공여자로부터의 혈액을 사용하여 시작함으로써 CD22 CAR T 세포를 생성하였다. 이들 세포를 T 세포 배지(RPMI1640, 10% 열-불활성화 우태아혈청(FCS), 2 mM L-글루타민, 1x 페니실린/스트렙토마이신, 100 μ M 비-필수 아미노산, 1 mM 피루브산나트륨, 10 mM Hepes 및 55 μ M 2-머캅토에탄올) 중 1:3(T 세포 대 비드)의 비의 CD3/CD28 비드(다이나비즈® 인간 T-익스팬더 CD3/CD28, 써모 피셔 사이언티픽)의 첨가에 의해 37°C, 5% CO₂에서 활성화시켰다. T 세포를 24-웰 플레이트의 웰당 1 mL의 배지 중 0.5x10⁶개의 T 세포로 배양하였다. 24시간 후에, T 세포가 과열하는 경우, 0.5 mL의 비-농축 또는 더 적은 부피의 농축 바이러스 상청액을 첨가하고; T 세포를 5의 감염 다중도(MOI)로 형질도입시켰다. T 세포는 대수적 성장 패턴으로 분열하기 시작하였으며, 이를 mL당 세포 수를 측정함으로써 모니터링하고, T 세포를 2일마다 신선한 배지에 희석하였다. 대략 10일 후에, T 세포는 휴지하기 시작하였으며; 성장 속도의 둔화 및 감소된 T 세포 크기(350 fL에 근접)의 조합은 이후의 분석을 위해 동결보존될 T 세포에 대한 상태를 결정한다. 모든 CD20 CAR T 세포를 연구 등급(즉, 임상 등급 아님) 제조 조건에서 생성하였다.

[1562] 동결보존 이전에, 형질도입된 세포의 백분율(세포 표면 상의 CD22-특이적 CAR 발현)을 FACS 포르테사(BD)에서 유세포 분석에 의해 결정하였다. 바이러스 형질도입은 유사한 발현 수준을 보였으며, 이는 유사한 형질도입 효율(형질도입된 세포 백분율, 도 4) 및 각각의 CAR의 표면 발현(평균 형광 세기, MFI)을 나타낸다. 오직 CD22-58만이 더 낮은 발현 수준을 보였다(MFI= 다른 CAR에 대한 20,000 초과에 비하여 5,700). CAR T 세포 배양물의 세포 계수는, 형질도입되지 않은 T 세포("UTD")와 비교하는 경우, 정상적으로 증량하는 세포 능력에 대한 CAR-CD22를 함유하는 인간 scFv의 검출 가능한 음성 효과가 존재하지 않음을 나타낸다.

[1563] CD22 CAR-재유도된 T 세포의 효능의 평가

[1564] CD22 CAR T 세포의 기능적 능력을 평가하기 위하여, 상기 기재된 바와 같이 생성된 세포를 해동시키고, 계수하고, 표적 암 세포와 동시-배양하여, 그들의 사멸 능력, 사이토카인의 분비 및 증식을 판독하였다. CAR CD22-57, CD22-58, CD22-59, CD22-60, CD22-61, CD22-62, CD22-63, CD22-64 및 CD22-65에 더하여, CAR CD22-53을 함유하는 인간화 scFv를 대조군으로 사용하였다. 대조군 CAR CD22-53을 검정 편차를 비교하고/거나 대조군으로서 제공하기 위하여 모든 검정에서 사용하였다. EGFRvIII CAR 및 비-형질도입된 T 세포(UTD)를 비-표적화 T 세포 대조군으로서 사용하였다.

[1565] 급성 림프모구성 백혈병(ALL) 세포주 Nalm6(RRID: CVCL_0092) 및 SEM(RRID: CVCL_0095); K562(RRID: CVCL_0004), CD22-음성 대조군으로서 제공되는 만성 골수성 백혈병(CML)에 대하여 T 세포 사멸을 유도하였다. 모든 세포주를 생존 생존력/사멸에 대한 리포터로서 루시페라제를 발현하도록 형질도입하였다. CD22 CART의 세포용해 활성을 20:1, 10:1, 5:1, 2.5:1, 1.25:1 0.63:1 및 0.31:1의 이펙터:표적 세포 비(E:T)의 적정에서 측

정하였다. 각각의 수의 T 세포를 불변의 수의 표적 세포(96-웰 플레이트의 웰당 25,000개 세포)와 혼합함으로써 검정을 개시하였다. 20시간 후에, 의 첨가에 의해 웰 내의 잔류 세포를 브라이트-글로(Bright-Glo)TM 루시페라제 검정 시스템(프로메가 코퍼레이션(Promega Corp.), 미국 위스콘신주 매디슨 소재) 시약의 첨가에 의해 용해시켜, 각 웰 내의 잔류 세포를 정량화하였다. 단독의 표적 세포를 함유하는 웰에 관하여 "사멸%"를 계산하였다. 데이터는 CD22 CART 인코딩 렌티바이러스로의 형질도입이 항-CD22 사멸 활성을 T 세포에 전달하는 것을 보여준다(Nalm6(도 5a) 및 SEM(도 5b)). UTD 및 EGFRvIII CAR-발현 T 세포는 백그라운드 사멸만을 보여준다. 유사하게, CD22 CAR 중 어느 것도 CD22-음성 대조군 K562의 사멸을 보이지 않는다(도 5c). CD22-64 및 CD22-65는 Nalm6 및 SEM 표적 세포주 둘 모두의 가장 높은 사멸을 보였다.

[1566] CD22-발현 표적 세포에 반응한 CD22 CAR T 세포의 사이토카인 생성을 측정하기 위하여, CAR T 세포를 ALL 세포주 SEM; CD22-음성 대조군으로서 제공되는 K562, CML 세포주와 동시-배양하였다. 세포를 1:1의 이펙터:표적 비 및 96-웰 플레이트의 웰당 25,000개 세포로 24시간 동안 배양한 후에, 사이토카인 정량화를 위한 V-PLEX 인간 IFN- γ 키트(메소 스케일 디아그노스틱스, 미국 메릴랜드주 록빌 소재)를 사용한 사이토카인 분석을 위하여 배지를 제거하였다. 데이터는 대부분의 새로운 CD22 CART 및 CD22-53 CART가 SEM과 배양되는 경우 IFN- γ 를 생성하였음을 보여준다(도 6a). CD22-63, -64 및 -65는 가장 높은 사이토카인 생성자였다. 대조군 K562 세포로의 노출 후에 CD22 CART에 의해 생성되는 사이토카인의 수준은 낮았으며(도 6b), 이는 CD22 CAR에 의한 비특이적인 활성화가 아님을 나타낸다.

[1567] 마지막 T 세포 효능 검정에서, CD22 CAR T 세포의 증식 능력을 평가하였다. 다시, 해동된 CAR T 세포를 ALL 세포주 SEM과 동시-배양하는 한편, K562, CML 세포주를 CD22-음성 대조군으로서 제공하였다. 웰의 과성장을 방지하기 위하여 표적 세포주를 동시-배양 이전에 조사한 다음, 그들을 1:1의 이펙터:표적 비 및 96-웰 플레이트의 웰당 30,000개 세포로 4일 동안 배양하였다. 추가의 대조군은 CD3/CD28 비드(양성 대조군, 다이나비즈[®] 인간 T-익스펜더 CD3/CD28, 써모 피셔 사이언티픽) 및 단독의 배지(음성 대조군)였다. 제4일에, 세포를 항-CD3 항체 및 가용성 CD22-Fc로 염색하여, CAR 발현을 검출하였다. BD 포르테사에서의 획득 이전에, 20 μ l의 카운트브라이트(countBright)TM 절대 계수 비드(써모 피셔 사이언티픽)를 세포 수의 정량적 분석을 위하여 각 시료에 첨가하였다. CD22-Fc의 결합에 의해 결정되는 바와 같이, 도 7a는 3000개의 계수 비드당 CD3+ T 세포의 수를 보여주는 한편, 도 7b는 3000개의 계수 비드당 CD3+ CAR+ CART의 수를 보여준다. 데이터는 CD22-64, -65 및 대조군 CD22-53 CAR T 세포에 이어서 CD22-63의 가장 강력한 CD22-유도된 증식을 보여준다. CART 중 어느 것도 CD22-음성 세포주 K562에 반응하여 또는 예를 들어 응집에 의한 CAR의 임의의 세포 고유 자극으로 인하여 증식을 보이지 않았다.

[1568] 결론

[1569] 대부분의 CD22-특이적 CAR은 일차 인간 T 세포의 세포 표면 상에서 유사하게 잘 발현되었으며: CD22-57, CD22-59, CD22-60, CD22-61, CD22-62, CD22-63, CD22-64 및 CD22-65는 참조 CAR CD22-53과 유사하였으며; 오직 CD22-58만이 더 낮은 수준의 발현을 보였다. T 세포 기능 검정에서, CD22-57 및 -58은 최소의 기능적 CAR인 한편, CD22-64 및 -65는 CD22-53에 비하여 동일하게(IFN- γ 생성 및 증식) 또는 더욱 기능적(사멸)이었다. 종합하여, CD22 CAR의 전달은 항-CD22 반응성을 유도하였지만, 표적-외 기능은 검출되지 않았다.

[1570] 실시예 5: ALL에서의 CD22 CART

[1571] CD22 CAR T 세포의 세트의 항-종양 활성을 NALM6 이종이식편 모델에서 생체내에서 평가하였다. CAR 작제물 CD22-60, CD22-63 및 CD22-65를 갖는 CAR T 세포를 양성 대조군(CD22-53 및 CD19) 및 모의 CAR T 세포(EGFRvIII)에 비하여 평가하였다.

[1572] 재료 및 방법

[1573] **세포주:** NALM6(RRID: CVCL_0092)은 1976년에 개발된 급성 림프모구성 백혈병(ALL)이 있는 19세 남성의 말초 혈액으로부터 유래된 인간 백혈병 세포주이다. 세포를 10% 우태아혈청을 함유하는 RPMI 배지에서 성장시켰다. 이러한 세포주는 조직 배양 플라스크에서 현탁액 중에서 성장한다. 이러한 세포주는 정맥내 이식되는 경우에 마우스에서 지속되며, 증량한다. NALM6 루시페라제를 발현하도록 세포를 변형시켜, 마우스를 영상화시킴으로써 종양 세포 성장을 모니터링할 수 있게 한다.

[1574] **마우스:** 6주령 NSG(NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Wjl}/SzJ) 마우스를 잭슨 래보러토리(Jackson Laboratory)로부터 받았다(스톡 번호 005557). 동물을 실험 전 적어도 3일 동안 노바티스(Novartis) NIBR 동물 시설에서 적응되게 하였다. 동물을 노바티스 ACUC 규정 및 지침에 따라 다루었다. 동물 확인을 위한 전자 트랜스폰더를 종양 이식 1일

전에 좌측 옆구리에 이식하였다.

[1575] **종양 이식:** 대수기 성장 단계에 있는 NALM6 세포를 수거하고, 1200 rpm에서 5분 동안 50 ml 팔콘(falcon) 튜브에서, 성장 배지에서 1회, 그 다음, 멸균 냉 PBS에서 2회 세척하였다. 세포를 5×10^6 개의 농도로 PBS 중에 재현탁화시키고, 아이스에 두고, 마우스에 즉시 주사하였다. 암 세포를 미정맥을 통해 200 μ l 중에서 정맥내 주사하였다. NALM6 모델은 내인적으로 CD22를 발현하며, 이에 따라, 이를 사용하여 CD22-유도된 CAR T 세포의 생체내 효능을 시험할 수 있다. 이러한 모델은 마우스에 정맥내 이식되는 경우 잘 성장하며, 종양 부담 측정을 위하여 영상화할 수 있다. PBS 중 1×10^6 개 암 세포의 주사 시에, 종양이 확립되고, 3일 이내에 정확하게 측정될 수 있다. 기준선 측정치는 $4-6 \times 10^5$ 광자/초(p/s)이다. 7일 이내에, 평균 생물발광 측정치는 $2-4 \times 10^6$ p/s이며, 미처리 종양은 21 내지 26일쯤에 종점 측정치($2-3 \times 10^9$)에 도달한다. 일단 종양이 완전히 생착되면, 치료제의 항-종양 활성을 종종 시험한다. 따라서, CAR T 세포의 항-종양 활성이 관찰될 수 있는 큰 윈도우(window)가 이러한 모델에 존재한다.

[1576] **CAR T 세포 투여:** 종양 이식 후 7일에 마우스에 5×10^6 개의 CAR T 세포(12.3×10^6 개의 전체 T 세포)를 투여하였다. 세포를 37°C 수조에서 부분 해동시킨 다음, 세포를 함유하는 튜브로의 1 ml의 가온된 성장 배지의 첨가에 의해 완전히 해동시켰다. 해동된 세포를 50 ml 팔콘 튜브로 옮기고, 성장 배지를 사용하여 12 ml의 최종 부피로 조정하였다. 세포를 2회 세척하고, 300 g에서 10분 동안 회전시킨 다음, 혈구계에 의해 계수하였다. 그 다음, T 세포를 냉 PBS 중에 61.7×10^6 개의 세포의 농도로 재현탁화시키고, 마우스에 투여할 때까지 얼음 상에 유지하였다. 마우스당 5×10^6 개의 CAR T 세포(12.3×10^6 개의 총 T 세포)의 용량에 있어서 마우스에 200 μ l의 T 세포를 꼬리 정맥을 통해 정맥내 주사하였다. 그룹당 5마리의 마우스를 200 μ l의 단독의 PBS(PBS), 모의 EGFRvIII CAR이 형질도입된 T 세포, CD19 CAR T 세포, CD22-53 CAR T 세포 및 신규한 CD22-60, CD22-63 또는 CD22-65 CAR T 세포로 처치하였다. 모든 세포를 동시에 동일한 공여자로부터 제조하였다.

[1577] **동물 모니터링:** 주 2회의 체중 측정을 포함하여 마우스의 건강 상태를 매일 모니터링하였다. 체중의 변화 백분율을 $(BW_{\text{현재}} - BW_{\text{초기}}) / (BW_{\text{초기}}) \times 100\%$ 로서 계산하였다. 마우스를 영상화함으로써 종양을 주 2회 모니터링하였다.

[1578] 결과

[1579] CD22 CAR T 세포의 항-종양 활성을 B-세포 급성 림프모구성 백혈병 이종이식편 모델(문헌[Luo et al., Cancer Research 1989])에서 평가하였다. 제0일에 종양 세포 이식 후에, 종양 함유 마우스를 처치군으로 무작위화시키고, 5×10^6 개의 CAR T 세포(12.3×10^6 개의 총 T 세포)를 종양 이식 후 제7일에 꼬리 측면을 통하여 정맥내 투여하였다. 동물이 종점에 도달할 때까지 종양 성장 및 동물 건강을 모니터링하였다. 종양이 감소된 뒷다리 이동성을 야기하는 경우, PBS 또는 모의 EGFRvIII CAR T 세포를 제공한 마우스를 각각 제23일 및 제30일에 안락사시켰다. 모든 다른 군을 제43일에 안락사시켰다.

[1580] 모든 처리군에 대한 평균 생물발광을 도 8에서 플롯팅한다. 어떠한 T 세포도 받지 않았던 PBS 처리군은 정맥내 주사된 NSG 마우스에서 기준선 NALM6 종양 성장 동역학을 나타낸다. EGFRvIII 처리군에는 대조군 CAR이 형질도입된 T 세포를 제공하였다. 이들 세포를 T 세포 대조군으로서 제공하여, 이러한 모델에서 인간 공여자 T 세포의 비-특이적인 반응을 보여준다. PBS 및 모의 처리군 둘 모두는 이러한 연구 내내 지속적인 종양 진행을 나타내었다. EGFRvIII 군은 공여자 T 세포의 백그라운드 활성으로 인하여 약간 더 느린 종양 성장을 보인다. CD22-60, CD22-63 및 CD22-53은 모두 EGFRvIII과 비교하는 경우 유의미하게 더 느린 종양 성장을 보인다. CD22-65는 종양 퇴행을 보이며, 양성 대조군 CD19와 유사하다.

[1581] 논의

[1582] 이러한 연구는 CD22-특이적 CAR T 세포 CD22-65가 NALM6 종양의 퇴행을 야기할 수 있음을 나타내었다. 다른 각 제물은 종양 성장의 둔화를 보이는 한편, 어느 것도 CD22-65의 효과만큼 완전하거나 영구적이지 않았다.

[1583] **실시예 6: 항-CD20 및 항-CD22 scFv 함유 CART의 시험관내 활성의 비교 분석**

[1584] 시험관내에서 CD22 또는 CD20 표적화 CAR T 세포의 활성을 비교하기 위하여, 대조군 CAR T 세포 CD20-3 및 CD22-53을 각각 실시예 3 및 4에 기재된 바와 같이 생성하였다. CAR T 세포와 암 세포주의 공동-배양물을 실시예 3 및 4에 기재된 바와 같이 행하였다. CAR T 세포의 활성화를 IFN- γ 분비의 평균에 의해 측정하였다(도 9). 흥미로운 점은, CD20-3 CAR이 CD22-53 CAR T 세포와 비교시, 버킷 림프종 세포주 Raji(도 9a) 및 DLBCL 세포주

Pfeiffer(도 9b)와 배양되는 경우 더 많은 사이토카인 분비를 야기한다는 점이다. 역으로, ALL 세포주 SEM은 비록 전반적으로 더 낮은 수준일지라도 CD20-3과 비교시 CD22-53을 더 큰 정도로 자극하였다(도 9c).

[1585] 이러한 비교는 일반적인 B 세포 악성종양에 대한 CD20 및 CD22 CAR 둘 모두의 일반적인 반응을 나타내었다. CAR T 활성화의 편향은 각각의 표적 세포주 상의 CD20 및 CD22 발현의 수준과 상호연관된다.

[1586] **실시예 7: 인간화 항-CD20 scFv를 함유하는 CART의 생체내 활성**

[1587] CD20 CAR T 세포의 세트의 항-종양 활성을 TMD8 이종이식편 모델에서 생체내에서 평가하였다. CAR 작제물 CD20-C3H2, CD20-C5H1, CD20-3H5k3, CD20-Ofa 및 CD20-8aBBZ가 있는 CAR T 세포를 평가하였다. CD20-C3H2, CD20-C5H1, CD20-3H5k3 CAR은 인간화 마우스(C3H2 및 C5H1) 및 랫트(3H5k3) CD20-특이적 scFv에 기초한다. CD20-8aBBZ는 공개된 CD20-표적화 CAR에 기초한다(본원에 참조로 포함되는 문헌[Jensen et al., Mol. Ther., 2000]).

[1588] **세포주:** TMD8(RRID: CVCL_A442)은 활성화 B-세포(ABC) 하위유형의 인간 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL) 세포주이다. 세포를 10% 우태아혈청, 1x HEPES, Pen/Strep, L-Glut 및 NEAA를 함유하는 MEM 배지에 현탁액 중에 성장시켰다. TMD8은 피하(s.c.) 이식되는 경우 마우스에서 지속되며 성장한다.

[1589] **마우스:** 6주령 NSG(NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Wjl}/SzJ) 마우스를 잭슨 래보러토리로부터 받았다(스톡 번호 005557). 동물을 실험 전 적어도 3일 동안 노바티스 NIBR 동물 시설에서 적응되게 하였다. 동물을 노바티스 ACUC 규정 및 지침에 따라 다루었다. 동물 확인을 위한 전자 트랜스폰더를 종양 이식 1일 전에 좌측 옆구리에 이식하였다.

[1590] **종양 이식:** 대수기 성장 단계에 있는 세포를 수거하고, 1200 rpm에서 5분 동안 50 ml 팔콘 튜브에서, 성장 배지에서 1회, 그 다음, 멸균 냉 PBS에서 2회 세척하였다. 세포를 ml당 25×10^6 개의 농도로 PBS 중에 재현탁화시키고, 아이스에 두고, 마우스에 즉시 주사하였다. 암 세포를 200 μ l 중에서 피하 주사하였다. TMD8 모델은 내인적으로 CD20을 발현하며, 이에 따라, 이를 사용하여 CD20-유도된 CAR T 세포의 생체내 효능을 시험할 수 있다. 이러한 모델은 마우스에 피하 이식되는 경우 잘 성장하며, 이는 캘리퍼 측정에 의해 측정될 수 있다. 5×10^6 개 암 세포의 주사 시에, 종양이 확립되고, 3 내지 4일 이내에 정확하게 측정될 수 있다. 종양 부피를 캘리퍼 측정에 의해 결정하고(주당 2 내지 3회), 하기와 같이 계산하였다:

[1591] 종양 부피=(max(종양X, 종양Y)*[(분(종양X, 종양Y))]^2* π)/6

[1592] 9일 이내에, 종양 부피 측정치는 200 mm³였으며, 미치리 종양은 15 내지 18일쯤에 종점 측정치(1200 mm³ 초과)에 도달한다. 일단 종양이 완전히 생착되면, 치료제의 항-종양 활성을 종종 시험한다. 따라서, CAR T 세포의 항-종양 활성이 관찰될 수 있는 적합한 윈도우가 이러한 모델에서 존재한다.

[1593] **CAR T 세포 투여:** 종양 이식 후 9일에 마우스에 3×10^6 개의 CAR T 세포를 투여하였다. 세포를 37°C 수조에서 부분 해동시킨 다음, 세포를 함유하는 튜브로의 1 ml의 가온된 성장 배지의 첨가에 의해 완전히 해동시켰다. 해동된 세포를 50 ml 팔콘 튜브로 옮기고, 성장 배지를 사용하여 12 ml의 최종 부피로 조정하였다. 세포를 2회 세척하고, 300 g에서 10분 동안 회전시킨 다음, 혈구계에 의해 계수하였다. 그 다음, T 세포를 냉 PBS 중에 각각의 농도로 재현탁화시키고, 마우스에 투여할 때까지 얼음 상에 유지하였다. 3×10^6 개의 CAR T 세포의 용량에 있어서 CART를 200 μ l 중에 꼬리 정맥을 통해 정맥내 주사하였다. 그룹당 5마리의 마우스를 200 μ l의 단독의 PBS(PBS), EGFRvIII-특이적, 모의 CAR T 세포 및 CD20-C3H2, CD20-C5H1, CD20-3H5k3, CD20-Ofa 및 CD20-8aBBZ로 처치하였다. 모든 세포를 동시에 동일한 공여자로부터 제조하였다.

[1594] **동물 모니터링:** 주 2회의 체중 측정을 포함하여 마우스의 건강 상태를 매일 모니터링하였다. 체중의 변화 백분율을 $(BW_{\text{현재}} - BW_{\text{초기}})/(BW_{\text{초기}}) \times 100\%$ 로서 계산하였다.

[1595] CD20 CAR T 세포의 항-종양 활성을 DLBCL 백혈병 이종이식편 모델에서 평가하였다(도 11). 종양 세포 이식 후에, 종양 함유 마우스를 처리군으로 무작위화시키고, CAR T 세포를 종양 이식 후 제9일에 꼬리 정맥을 통해 정맥내 투여하였다. 종양 성장 및 동물 건강을 동물이 종점에 도달할 때까지 모니터링하였다. PBS 또는 모의 EGFRvIII-특이적 CAR T 세포를 제공한 음성 대조군의 마우스를 제17일에 안락사시켰다. 또한, CD20-Ofa 및 CD20-3H5k3을 제공한 군은 각각의 CART의 효능을 보이지 않았으며, 제17일에 안락사시켰다. 다른 군을 제24일에 안락사시켰다.

[1596] 어떠한 T 세포도 제공하지 않았던 PBS 처리군은 기준선 TMD8 종양 성장 동역학을 나타낸다. EGFRvIII 처리군에

는 모의 CAR-형질도입된 T 세포를 제공하였으며, 이러한 모델에서 인간 공여자 T 세포의 비-특이적인 반응을 보여주기 위한 T 세포 대조군으로서 제공하였다. PBS 및 EGFRvIII 처리군 둘 모두는 이러한 연구 내내 지속적인 종양 진행을 나타내었다. CD20-Ofa 및 CD20-3H5k3은 유사한 성장 동역학을 보였으며, 이는 이들 CART에 의한 항-종양 효능을 시사한다. CD20-C3H2, CD20-C5H1 및 대조군 CD20-8aBBZ CAR T 세포는 모두 유의미하게 더 느린 종양 성장을 보였으며, CD20-C3H2에 이어서 CD22-C5H1에 대하여 가장 강력하고 신속한 진행이 관찰되었다.

[1597] 이러한 연구는 CD20-특이적 CAR T 세포 CD22-C3H2 및 CD22-C5H1이 TMD8 종양의 퇴행을 야기할 수 있는 것을 나타내었다. 효능은 공개된 벤치마크 CAR인 CD20-8aBBZ보다 뛰어났다.

[1598] **실시예 8: 짧은 링커가 있는 인간 항-CD22 scFv를 함유하는 CART의 시험관내 활성**

[1599] 항-CD22 항체(CD22-65, CD22-65s, 양성 대조군 CD22 CAR m971(m971) 및 m971s)에 대한 단일쇄 가변 단편을 인코딩하는 유전자를 CD3제타쇄 및 4-1BB 자극 분자가 있는 렌티바이러스 CAR 발현 벡터 내로 클로닝하였다. CD3제타쇄는 야생형(Zwt)이거나 Q65K 돌연변이(Zmut)를 지녔다. 작제물을 CD22 발현("CD22+") 표적에 반응하는 이들 CD22 CAR-형질도입된 T 세포("CD22 CART" 또는 "CD22 CAR T 세포")의 이펙터 T 세포 반응에 기초하여 순위를 정하였다. 이펙터 T 세포 반응은 세포 증량, 증식, 배가, 사이토카인 생성 및 표적 세포 사멸 또는 세포용해 활성(탈과립화)을 포함하나 이들에 제한되지는 않는다.

[1600] **CD22 CAR T 세포의 생성:** 인간 scFv 인코딩 렌티바이러스 전달 벡터를 사용하여 VSVg 슈도타입형 렌티바이러스 입자 내로 패키징되는 게놈 물질을 생성하였다. CAR을 인코딩하는 렌티바이러스 전달 벡터 DNA를 리포펙타민 시약과 조합하여 3가지 패키징 성분 VSVg, gag/pol 및 rev와 혼합하여, Lenti-X 293T 세포(클론테크)를 트랜스펙션킨 후, 12 내지 18시간 후에 배지를 교체하였다. 배지 교환 30시간 후에, 배지를 수집하고, 여과하고, -80℃에 보관하였다.

[1601] T 세포를 T 세포, CD4+ 및 CD8+ 림프구의 음성 선택에 의해 농축시킨(범 T 세포 분리(Pan T cell isolation), 밀테니이(Miltenyi)) 건강한 분리반출 처리된 공여자로부터의 혈액을 사용하여 시작함으로써 CD22 CAR T 세포를 생성하였다. T 세포를 T 세포 배지(RPMI-1640, 10% 열-불활성화 우태아혈청(FCS), 2 mM L-글루타민, 1x 페니실린/스트렙토마이신, 100 μM 비-필수 아미노산, 1 mM 피루브산나트륨, 10 mM Hepes 및 55 μM 2-머캅토에탄올) 중 1:3(T 세포 대 비드)의 비의 CD3/CD28 비드(다이아비즈® 인간 T-익스팬더 CD3/CD28, 써모 피셔 사이언티픽)의 첨가에 의해 37℃, 5% CO₂에서 활성화시켰다. T 세포를 24-웰 플레이트의 웰당 1 mL의 배지 중 0.5x10⁶개의 T 세포로 배양하였다. 24시간 후에, T 세포가 과열하는 경우, 비-농축 또는 농축 바이러스 상청액을 첨가하고; T 세포를 5의 감염 다중도(MOI)로 형질도입시켰다. T 세포는 증식하기 시작하였으며, 이를 세포 농도(mL당 계수로서)를 측정함으로써 모니터링하고, T 세포를 2일마다 신선한 T 세포 배지에 희석한다. 대략 10일 후에, T 세포는 휴지하기 시작하였기 때문에, 대수적 성장이 약해진다. 성장 속도의 둔화 및 감소된 T 세포 크기(350 fL에 근접)의 조합은 이후의 분석을 위해 동결보존된 T 세포에 대한 상태를 결정한다. 모든 CD22 CAR T 세포를 연구 등급(즉, 임상 등급 아님) 제조 조건에서 생성하였다.

[1602] 동결보존 이전에, 형질도입된 세포의 백분율(세포 표면 상의 CD22-특이적 CAR 발현)을 FACS 포트테사(BD)에서 유세포 분석에 의해 결정하였다(도 12). 바이러스 형질도입은 유사한 발현 수준을 보였으며, 이는 유사한 형질도입 효율 및 각각의 CAR의 표면 발현을 나타내었다. CAR T 세포 배양물의 세포 계수는, 형질도입되지 않은 T 세포("UTD")와 비교하는 경우, 정상적으로 증량하는 세포 능력에 대한 인간 CD22 CAR의 검출 가능한 음성 효과가 존재하지 않음을 나타낸다.

[1603] **CD22 CAR-재유도된 T 세포의 효력의 평가:** CD22 CAR T 세포의 기능적 능력을 평가하기 위하여, 상기 기재된 바와 같이 생성된 세포를 해동시키고, 계수하고, 암 세포와 동시-배양하여, 그들의 사멸 능력, 사이토카인의 분비 및 증식을 관측하였다. CAR CD22-65_Zmut, CD22-65_Zwt, CD22-65s_Zwt, m971_Zmut 및 m971s_Zmut를 함유하는 인간 scFv를 사용하였으며, CD19 CAR 및 비-형질도입된 T 세포(UTD)와 비교하였으며, 이를 비-표적화 T 세포 대조군으로 사용하였다.

[1604] 급성 림프모구성 백혈병(ALL) 세포주 Nalm6(RRID: CVCL_0092) 및 SEM(RRID: CVCL_0095); K562(RRID: CVCL_0004), CD22-음성/저 대조군으로서 제공되는 만성 골수성 백혈병(CML)에 대하여 T 세포 사멸을 유도하였다. 모든 세포주를 생존 생존력/사멸에 대한 리포터로서 루시퍼라제를 발현하도록 형질도입하였다. CD22 CART의 세포용해 활성을 10:1, 5:1, 2.5:1, 1.25:1 0.63:1 및 0.31:1의 이펙터:표적 세포 비(E:T)의 적정에서 측정하였다. 각각의 수의 T 세포를 불변의 수의 표적 세포(96-웰 플레이트의 웰당 25,000개 세포)와 혼합함으로써 검정을 개시하였다. 20시간 후에, 웰 내의 잔류 세포를 브라이트-글로™ 루시퍼라제 검정 시스템(프로

메가) 시약의 첨가에 의해 용해시켜, 각 웰 내의 잔류 Luc-발현 암 세포를 정량화하였다. 단독의 표적 세포를 함유하는 웰에 관하여 "사멸%"를 계산하였다(0%, 최대 Luc 신호). 데이터는 CD22 CART 인코딩 렌티바이러스로의 형질도입이 Nalm6(도 13a) 및 SEM(도 13b)에서 항-CD22 사멸 활성을 T 세포에 전달하는 것을 보여준다. UTD T 세포는 오직 백그라운드 사멸만을 보인다. 유사하게, CD22 CAR 중 어느 것도 CD22-음성 대조군 K562의 사멸을 보이지 않는다(도 13c). 모든 CAR은 Nalm6 및 SEM 표적 세포주 둘 모두의 높은 사멸을 보였으며, m971s_Zmut, CD22-65s_Zwt 및 CD22-65_Zwt는 상위 3개이다.

[1605] CD22-발현 표적 세포에 반응한 CD22 CAR T 세포의 사이토카인 생성을 측정하기 위하여, CAR T 세포를 상기와 같은 ALL 세포주에 더하여, CD22-음성/저 대조군으로서 제공되는 K562와 동시-배양하였다. 세포를 1:1의 이펙터: 표적 비 및 96-웰 플레이트의 웰당 25,000개 세포로 24시간 동안 배양한 후에, V-PLEX 인간 IFN- γ 키트(베소 스케일 디아그노스틱스)를 사용한 사이토카인 분석을 위하여 배지를 제거하였다. 이들 데이터는 모든 CD22 CART 및 CD19 CART가 Nalm6 또는 SEM과 배양되는 경우 IFN- γ 를 생성하였음을 보여준다(도 14). m971s_Zmut, CD22-65s_Zwt 및 CD22-65_Zwt는 가장 높은 사이토카인 생성자였다. 대조군 K562 세포로의 노출 후에 CD22 CART에 의해 생성되는 사이토카인의 수준은 낮았으며, 이는 CD22 CAR에 의한 비특이적인 활성화가 아님을 나타낸다.

[1606] 마지막 T 세포 효능 검증에서, CD22 CAR T 세포의 증식 능력을 평가하였다. 다시, 해당된 CAR T 세포를 ALL 세포주 Nalm6 및 SEM과 동시-배양하였다. CART를 셀트레이저 보라색 염료(CellTracer Violet dye)(썬모피서 사이언티픽)로 염색하고, 웰의 과성장을 방지하기 위하여 표적 세포주를 동시-배양 이전에 조사하였다. 그 다음, 그들을 1:1의 이펙터:표적 비 및 96-웰 플레이트의 웰당 30,000개 세포로 4일 동안 배양하였다. 제4일에, 세포를 항-CD3 항체 및 가용성 CD22-Fc로 염색하여, CAR 발현을 검출하였다. 모든 CD3+ T 세포의 보라색 염료의 세기로부터; T 세포의 각각의 세포 분열이 각 딸 세포에서 형광의 절반의 유지를 야기함에 따라 형광이 더 낮을수록 증식이 더 높다(도 15a). 비-분열 세포는 UTD에 대해서 관찰되는 바와 같이 높은 형광을 보인다. 세포 증량을 플로우조(FlowJo) 소프트웨어를 사용하여 정량화하고 "분열 지수"로서 기록한다(도 15b). 본원에서, CD22-65s_Zwt는 Nalm6에 반응하여 최적으로 증식하는 CART 중 하나였으며, SEM에 반응하여 가장 높은 증식을 보였다.

[1607] 이러한 실험에서 모든 CD22-특이적 CAR은 일차 인간 T 세포의 세포 표면 상에 유사하게 잘 발현되었다: CD22-65_Zmut, CD22-65_Zwt, CD22-65s_Zwt, m971_Zmut 및 m971s_Zmut. 모든 CD22 CART가 T 세포 기능 검증에서 효능을 보였지만, m971s_Zmut, CD22-65s_Zwt 및 CD22-65_Zwt는 모든 3개의 검증에서 상위 3개의 CART였다. 종합하여, CD22 CAR의 전달은 항-CD22 반응성을 유도하였지만, 표적-외 기능이 검출되지 않았다.

[1608] **실시예 9: 짧은 링커가 있는 인간 항-CD22 scFv를 함유하는 CART의 생체내 활성**

[1609] CD22 CAR T 세포의 세트의 항-종양 활성을 NALM6 및 SEM 이종이식편 모델에서 생체내에서 평가하였다. CAR 작제물 CD22-65_Zmut, CD22-65_Zwt, CD22-65s_Zwt, m971_Zmut 및 m971s_Zmut가 있는 CAR T 세포를 평가하였다.

[1610] **세포주:** Nalm6(RRID: CVCL_0092) 및 SEM (RRID: CVCL_0095)은 둘 모두 인간 급성 림프모구성 백혈병(ALL) 세포주이다. 세포를 10% 우태아혈청을 함유하는 RPMI 배지에서 성장시켰으며, 둘 모두를 현탁액 중에 성장시켰다. 세포주 둘 모두는 정맥내 이식되는 경우에 마우스에서 지속되며, 증량한다. 루시페라제를 발현하도록 세포를 변형시켜, 그들에게 기질 루시페린을 주사한 후에 마우스를 영상화시킴으로써 종양 세포 성장을 모니터링할 수 있게 하였다.

[1611] **마우스:** 6주령 NSG(NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Wjl}/SzJ) 마우스를 잭슨 래보러토리로부터 받았다(스톡 번호 005557). 동물을 실험 전 적어도 3일 동안 노바티스 NIBR 동물 시설에서 적응되게 하였다. 동물을 노바티스 ACUC 규정 및 지침에 따라 다루었다. 동물 확인을 위한 전자 트랜스폰더를 종양 이식 1일 전에 좌측 옆구리에 이식하였다.

[1612] **종양 이식:** 대수기 성장 단계에 있는 세포를 수거하고, 1200 rpm에서 5분 동안 50 ml 팔콘 튜브에서, 성장 배지에서 1회, 그 다음, 멸균 냉 PBS에서 2회 세척하였다. 세포를 ml당 5×10^6 개의 농도로 PBS 중에 재현탁화시키고, 아이스에 두고, 마우스에 주사하였다. 암 세포를 미정맥을 통해 200 μ l 중에서 정맥내 주사하였다. Nalm6 및 SEM 모델 둘 모두는 내인적으로 CD22를 발현하며, 이에 따라, 이를 사용하여 CD22-유도된 CAR T 세포의 생체내 효능을 시험할 수 있다. 이들 모델은 마우스에 정맥내 이식되는 경우 잘 성장하며, 이는 종양 부담 측정을 위하여 영상화할 수 있다. 1×10^6 개 암 세포의 주사 시에, 종양이 확립되고, 3일 이내에 정확하게 측정될 수 있다. 기준선 측정치는 $4-6 \times 10^5$ 광자/초(p/s)이다. 7일 이내에, 평균 생물발광 측정치는 $2-4 \times 10^6$ p/s이며, 미처리 종양은 21 내지 26일쯤에 종점 측정치($2-3 \times 10^9$)에 도달한다. 일단 종양이 완전히 생장되면, 치료제의 항-종양 활성을 종종 시험한다. 따라서, CAR T 세포의 항-종양 활성이 관찰될 수 있는 큰 윈도우가 이러한 모델에 존재한다.

다.

- [1613] **CAR T 세포 투여:** 종양 이식 후 제7일에 마우스에, Nalm6의 치료를 위하여 1×10^6 개의 CAR T 세포 및 SEM의 치료를 위하여 3×10^6 개의 CAR T 세포를 투여하였다. 세포를 37°C 수조에서 부분 해동시킨 다음, 1 ml의 가온된 성장 배지의 첨가에 의해 완전히 해동시켰다. 해동된 세포를 50 ml 팔콘 튜브로 옮기고, 성장 배지를 사용하여 12 ml의 최종 부피로 조정하였다. 세포를 2회 세척하고, 300 g에서 10분 동안 회전시킨 다음, 혈구계에 의해 계수하였다. 그 다음, T 세포를 냉 PBS 중에 각각의 농도로 재현탁화시키고, 마우스에 투여할 때까지 얼음 상에 유지하였다. 각각 Nalm6 및 SEM 함유 마우스에 대하여 1 또는 3×10^6 개 CAR T 세포의 용량에 있어서, CART를 꼬리 정맥을 통하여 $200 \mu\text{l}$ 중에서 정맥내 주사하였다. 그룹당 5마리의 마우스를 $200 \mu\text{l}$ 의 단독의 PBS(PBS), 비-형질도입된 T 세포(UTD), CD19 CAR T 세포 및 신규한 CD22-65_Zmut, CD22-65_Zwt, CD22-65s_Zwt, m971_Zmut 또는 m971s_Zmut CAR T 세포로 처리하였다. 모든 세포를 동시에 동일한 공여자로부터 제조하였다.
- [1614] **동물 모니터링:** 주 2회의 체중 측정을 포함하여 마우스의 건강 상태를 매일 모니터링하였다. 체중의 변화 백분율을 $(BW_{\text{현재}} - BW_{\text{초기}}) / (BW_{\text{초기}}) \times 100\%$ 로서 계산하였다. 마우스를 영상화함으로써 종양을 주 2회 모니터링하였다.
- [1615] CD22 CAR T 세포의 항-종양 활성을 2개의 B-세포 급성 림프모구성 백혈병 이종이식편 모델에서 평가하였다. 제0일에 종양 세포 이식 후에, 종양 함유 마우스를 처리군으로 무작위화시키고, CAR T 세포를 종양 이식 후 제7일에 꼬리 미정맥을 통해 정맥내 투여하였다. 종양 성장 및 동물 건강을 동물이 종점을 달성할 때까지 모니터링하였다.
- [1616] Nalm6 모델에서, 종양이 감소된 뒷다리 이동성을 야기하는 경우 PBS 또는 UTD T 세포를 제공한 마우스를 제22일에 안락사시켰다. 모든 다른 군을 제40일에 안락사시켰다. 어떠한 T 세포도 받지 않았던 PBS 처리군은 정맥내 주사된 NSG 마우스에서 기준선 Nalm6 종양 성장 동역학을 나타낸다. UTD 처리군에는 비-형질도입된 T 세포를 제공하였으며, 이러한 모델에서 인간 공여자 T 세포의 비-특이적인 반응을 보여주기 위한 T 세포 대조군으로서 제공하였다. PBS 및 UTD 처리군 둘 모두는 이러한 연구 내내 지속적인 종양 진행을 나타내었다. CD22-65_Zmut, CD22-65_Zwt, CD22-65s_Zwt, m971_Zmut 및 m971s_Zmut CAR T 세포는 모두 유의미하게 더 느린 종양 성장을 보였다. CD22-65s_Zwt 및 m971_Zmut는 평균 생물발광으로부터 나타난 바와 같이 완전한 종양 퇴행을 보였다(도 16).
- [1617] SEM 모델에서, 종양이 감소된 뒷다리 이동성을 야기하는 경우 PBS 또는 UTD T 세포를 제공한 마우스를 제27일에 안락사시켰다. 모든 다른 군을 제45일에 안락사시켰다. 어떠한 T 세포도 받지 않았던 PBS 처리군은 정맥내 주사된 NSG 마우스에서 기준선 SEM 종양 성장 동역학을 나타낸다. UTD 처리군에는 비-형질도입된 T 세포를 제공하였으며, 이러한 모델에서 인간 공여자 T 세포의 비-특이적인 반응을 보여주기 위한 T 세포 대조군으로서 제공하였다. PBS 및 UTD 처리군 둘 모두는 이러한 연구 내내 지속적인 종양 진행을 나타내었다.
- [1618] CD22-65_Zmut, CD22-65_Zwt, CD22-65s_Zwt, m971_Zmut, m971s_Zmut 및 CD19 CAR T 세포는 모두 유의미하게 더 느린 종양 성장을 보였다. CD19 CART는 가장 빠른 종양 퇴행을 보였으며, 그 다음은 CD22-65s_Zwt 및 m971s_Zmut였다(도 17a). 또한, 생물발광 곡선을 각 군에서 단일의 마우스에 대하여 생성하였으며, 이는 scFv 내에 더 긴 링커가 있는 CAR 변이체(각각 CD22-65_Zwt 및 m971_Zmut)에 비하여 CD22-65s_Zwt 및 m971s_Zmut 둘 모두의 더 강력한 효능을 강조한다(도 17b). 이러한 연구는 CD22-특이적 CAR T 세포 CD22-65s_Zwt가 NALM6 및 SEM 종양 둘 모두의 퇴행을 야기할 수 있음을 나타내었다. 효능은 m971 CAR 변이체와 유사하였으며, 긴 링커가 있는 CD22-65 변이체에 비하여 더 높았다.
- [1619] **실시예 10: B-세포 급성 림프모구성 백혈병에 대한 항-CD22 CAR T 세포의 임상 효능은 scFv 링커 길이와 상호관련되며, 이종이식편 모델을 사용하여 예측될 수 있다.**
- [1620] **환자 및 방법:** scFv의 경쇄와 중쇄 사이에 짧은 링커(1x(GGGGS); SL)를 포함하는 항-CD22 CAR에 비하여 더 긴 링커(4x(GGGGS); LL)를 포함하는 항-CD22 CAR("CD22 CAR")을 생성하였다(도 18). CD22 CAR LL 작제물을 r/r-ALL이 있는 성인(NCT02588456) 및 소아(NCT02650414)에서 2개의 파일럿 임상 시험에서 시험하였다. 렌티바이러스 형질도입을 사용하여 CART22^{LL} T 세포를 생성하였다. 프로토콜-명시된 CART22 용량은 50 kg 미만의 소아 환자에 있어서 2×10^6 내지 1×10^7 개 세포/kg 및 50 kg인 소아 환자 및 성인 환자에 있어서, $1-5 \times 10^8$ 이었으며, 림프구 고갈 화학요법 후에 주입된다. 환자 특징은 표 16에 기재되어 있다.

표 16

CART22^{LL} T 세포를 주입한 환자의 환자 특징.

	소아 ALL(n=6)	성인 ALL(n=3)
특징	값(범위, %)	
연령 중간값(범위)	14세(4-25)	47세(28-64)
성별(%)	3명의 남성(50%)/3명의 여성(50%)	2명의 남성(66.6%)/1명의 여성(33.3%)
인종	5명의 백인/1명의 아시아인	3명의 백인
이전의 동종이계 이식(%)	5/6 (83.3%)	1/3 (33.3%)
이전의 블리나투모맵 또는 CART19(%)	5/6 (83.3%) CART19	1/3 (33.3%) CART19

[1621]

	1/6 (16.6%) 블리나투모맵	3/3 (100%) 블리나투모맵
골수모세포 예비 CART22 % (범위)	77.5 % (0.6-95) 5/6 (83.3%) CD19- 제발 1/6 (16.6%) CD19+ 제발	95 % (0-97) 1/3 (33.3%) CD19- 제발 2/3 (66.6%) CD19+ 제발
CART22 용량 중간값(범위)	3.55x10 ⁸ (3.96x10 ⁷ -5x10 ⁸)	2x10 ⁸ (5x10 ⁷ -5x10 ⁸)
CAR 발현	36.4% (15-49.7)	25.8% (25-30)

[1622]

[1623]

성인 시험을 위하여, 5명의 환자를 스크리닝하였으며, 4명을 등록하고(1명의 환자는 동의 철회), 3명(1명은 제조 실패)에게 주입하였다. 소아 시험을 위하여, 9명의 환자를 스크리닝하였으며, 8명을 등록하고(1명은 스크리닝 실패) 및 6명에게 주입하였다(2명의 환자는 질환 진행을 위해 주입하지 않음).

[1624]

예비임상 연구를 위하여, CART22^{LL} 및 CART22^{SL}을 생성하고, 이중이식편 모델을 사용하여 생체 내에서 시험하였다. NSG 마우스에 루시페라제+ 표준 B-ALL 세포주(NALM6) 또는 CART19 이후에 재발하는 환자로부터 수득되는 일차 B-ALL 세포(CHP110R)를 생착하였다. 추가로, 2-광자 영상화를 사용하여 생체내 거동 및 면역 시냅스 형성을 연구하고, 유세포측정을 사용하여 T 세포 활성화를 평가하였다.

[1625]

CART22 세포를 12명의 환자 중 10명을 위해 성공적으로 제조하였다. 성인 코호트에서, 3/3명의 환자에서 CRS(1 내지 3급)가 발생하였으며, 신경독성이 관찰되지 않았으며; 소아 코호트에서, 5명의 평가 가능한 환자(1명은 사전-주입 골수에서 AML로의 계통 전환을 위해 중단됨) 중, 3/5명에서 사이토카인-방출 증후군(CRS)(모두 2급)이 발생하였으며, 1명의 환자는 뇌병증(1급)을 가졌다. CART22 세포를 제11일 내지 제18일에 1977(18-40314) 카피/ μ g의 중간값 피크로 PB에서 증량되었다. 이전에 CART19를 제공한 성인 환자에서, 제2 CART19 재현탁이 CART22 증량 후에 관찰되었다(도 19). 성인 코호트에서 제28일에, 형태상 CR에서 주입된 환자는 CR을 유지하는 한편, 다른 환자는 반응을 갖지 않았다(NR). 소아 코호트에서, 5명의 환자 중 2명은 CR이었으며, 1명의 환자는 부분 관해(PR)였으며, 이는 이어서 2개월에 불완전한 회복이 있는 CR로 전환되었고, 2명은 NR을 가졌다. CD22-음성 백혈병 진행이 관찰되지 않았다.

[1626]

이어서, 2가지 상이한 CAR22 작제물(CART22^S 및 CART22^{SL})의 직접적인 비교를 수행하였다. 이중이식편 모델에서, CART22^{SL}은 CART22^{LL}을 유의미하게 증가하였으며(도 20), 전체 생존이 개선되었다. 또한, CART22^{SL}은 제17일에 더 높은 생체내 증식을 보였다(도 21). 기계론적으로, 생존중 2-광자 영상화는 CART22^{SL}이 CART22^{LL}보다 더 지속되는 T 세포:백혈병 상호작용을 확립하는 것을 보여주었으며, 이는 생산적인 시냅스의 확립을 시사한다(도 22). 또한, 생체내에서 24시간에 NALM-6-함유 마우스의 BM으로부터 CART22^{SL}에서 더 높은 T 세포 활성화(CD69, PD-1)가 관찰되었다.

[1627]

실현 가능하며, 관리 가능한 독성을 갖지만, CART22^{LL}은 r/r B-ALL을 갖는 환자에 있어서 중등의 임상 반응을 야기하였다. 예비임상 평가는 15개 아미노산까지의 링커의 단축이 아마도 T 세포와 그들의 표적 사이에 더욱 효율적인 상호작용을 야기함으로써 CART22의 항-백혈병 활성을 유의미하게 증가시키는 것으로 본 발명자들이 결론짓게 하였다. 마지막으로, 교차-시험 비교의 주의사항으로, 이들 데이터는 이중이식편 모델이 CART 생성물의 임상

효능을 예측하고, 선도 후보물질 선택을 위한 생체내 모델의 이용을 입증할 수 있음을 뒷받침한다.

[1628] **실시예 11: 링커 변이체를 갖는 인간 항-CD22 scFv를 함유하는 CART의 시험관내 활성.**

[1629] 항-CD22 항체에 대한 단일쇄 가변 단편을 인코딩하는 유전자를 CD3제타쇄 및 4-1BB 자극 분자를 갖는 렌티바이러스 CAR 발현 벡터 내로 클로닝하였다. 하기의 항-CD22 CAR 작제물을 평가하였다: CD22-65_Zwt, CD22-65s_Zwt(짧은 1x (GGGGS) 링커; SEQ ID NO: 835), CD22-65ss_Zwt(VH와 VL 영역 사이에 링커 부재; SEQ ID NO: 836), CD22-65sLH_Zwt(VL 영역이 N-말단에 배향되고, VH 영역이 C-말단에 배향된 짧은 1x (GGGGS) 링커), CD22-65sKD_Zwt(짧은 1x (GGGGS) 링커 및 VH 및 VL 영역의 FR 영역 내의 돌연변이; SEQ ID NO: 837) 및 CD22-m971s_Zmut(대조군)를 평가하였다. CD22-65sLH_Zwt를 제외하고, 모든 항-CD22 CAR 작제물은 N-말단에 배향된 VH 영역을 갖는다.

[1630] CD3제타쇄는 야생형(Zwt)이거나 Q65K 돌연변이(Zmut)를 지녔다. 작제물을 CD22 발현("CD22+") 표적에 반응하는 이들 CD22 CAR-형질도입된 T 세포("CD22 CART" 또는 "CD22 CAR T 세포")의 이펙터 T 세포 반응에 기초하여 순위를 정하였다. 이펙터 T 세포 반응은 세포 증량, 증식, 배가, 사이토카인 생성 및 표적 세포 사멸 또는 세포용해 활성(탈과립화)을 포함하나 이들에 제한되지는 않는다.

[1631] **CD22 CAR T 세포의 생성:** 인간 scFv 인코딩 렌티바이러스 전달 벡터를 사용하여 VSVg 슈도타입형 렌티바이러스 입자 내로 패키징되는 게놈 물질을 생성하였다. CAR을 인코딩하는 렌티바이러스 전달 벡터 DNA를 리포펙타민 시약과 조합하여 3가지 패키징 성분 VSVg, gag/pol 및 rev와 혼합하여, Lenti-X 293T 세포(클론테크)를 트랜스펙션시킨 후, 12 내지 18시간 후에 배지를 교체하였다. 배지 교환 30시간 후에, 배지를 수집하고, 여과하고, -80°C에 보관하였다. T 세포를 T 세포, CD4+ 및 CD8+ 림프구의 음성 선택에 의해 농축시킨(범 T 세포 분리(Pan T cell isolation), 밀테니이(Miltenyi)) 건강한 분리반출 처리된 공여자로부터의 혈액을 사용하여 시작함으로써 CD22 CAR T 세포를 생성하였다. T 세포를 T 세포 배지(RPMI-1640, 10% 열-불활성화 우태아혈청(FCS), 2 mM L-글루타민, 1x 페니실린/스트렙토마이신, 100 μM 비-필수 아미노산, 1 mM 피루브산나트륨, 10 mM Hepes 및 55 μM 2-머캅토에탄올) 중 1:3(T 세포 대 비드)의 비의 CD3/CD28 비드(다이나비즈® 인간 T-익스팬더 CD3/CD28, 써모 피셔 사이언티픽)의 첨가에 의해 37°C, 5% CO₂에서 활성화시켰다. T 세포를 24-웰 플레이트의 웰당 1 ml의 배지 중 0.5x10⁶개의 T 세포로 배양하였다. 24시간 후에, T 세포가 과열하는 경우, 비-농축 또는 농축 바이러스 상청액을 첨가하고; T 세포를 5의 감염 다중도(MOI)로 형질도입시켰다. T 세포는 증식하기 시작하였으며, 이를 세포 농도(ml당 계수로서)를 측정함으로써 모니터링하고, T 세포를 2일마다 신선한 T 세포 배지에 희석한다. 대략 10일 후에, T 세포는 휴지하기 시작하였기 때문에, 대수적 성장이 약해진다. 성장 속도의 둔화 및 감소된 T 세포 크기(350 fL에 근접)의 조합은 이후의 분석을 위해 동결보존된 T 세포에 대한 상태를 결정한다. 모든 CD22 CAR T 세포를 연구 등급(즉, 임상 등급 아님) 제조 조건에서 생성하였다.

[1632] 동결보존 이전에, 형질도입된 세포의 백분율(세포 표면 상의 CD22-특이적 CAR 발현)을 FACS 포르테사(BD)에서 유세포 분석에 의해 결정하였다(도 23). 바이러스 형질도입은 유사한 발현 수준을 보였으며, 이는 유사한 형질도입 효율 및 각각의 CAR의 표면 발현을 나타내었다. CAR T 세포 배양물의 세포 계수는, 형질도입되지 않은 T 세포("UTD")와 비교하는 경우, 정상적으로 증량하는 세포 능력에 대한 인간 CD22 CAR의 검출 가능한 음성 효과 가 존재하지 않음을 나타낸다.

[1633] **CD22 CAR-재유도된 T 세포의 효력의 평가:** CD22 CAR T 세포의 기능적 능력을 평가하기 위하여, 상기 기재된 바와 같이 생성된 세포를 해동시키고, 계수하고, 암 세포와 동시-배양하여, 그들의 사멸 능력, 사이토카인의 분비 및 증식을 판독하였다. CAR CD22-65_Zwt, CD22-65s_Zwt, CD22-65ss_Zwt, CD22-65sLH_Zwt, CD22-65sKD_Zwt 및 CD22-m971s_Zmut를 함유하는 인간 scFv를 비교하였으며, EGFRvIII CAR T 세포 및 비-형질도입된 T 세포(UTD)를 비-표적화 T 세포 대조군으로 사용하였다. 급성 림프모구성 백혈병(ALL) 세포주 Nalm6(RRID: CVCL_0092) 및 SEM(RRID: CVCL_0095)에 대하여 T 세포 사멸을 유도하였다. 모든 세포주를 생존 생존력/사멸에 대한 리포터로서 루시퍼라제를 발현하도록 형질도입하였다. CD22 CART의 세포용해 활성을 10:1, 5:1, 2.5:1, 1.25:1 0.63:1 및 0.31:1의 이펙터:표적 세포 비(E:T)의 적정에서 측정하였다. 각각의 수의 T 세포를 불변의 수의 표적 세포(96-웰 플레이트의 웰당 25,000개 세포)와 혼합함으로써 검정을 개시하였다. 20시간 후에, 웰 내의 잔류 세포를 브라이트-글로™ 루시퍼라제 검정 시스템(프로메가) 시약의 첨가에 의해 용해시켜, 각 웰 내의 잔류 Luc-발현 암 세포를 정량화하였다. 단독의 표적 세포를 함유하는 웰에 관하여 "사멸%"를 계산하였다(0%, 최대 Luc 신호). 데이터는 CD22 CART 인코딩 렌티바이러스로의 형질도입이 항-CD22 사멸 활성을 T 세포에 전달하는 것을 보여준다(Nalm6 및 SEM(도 24a 내지 도 24b)). UTD 및 EGFRvIII CAR T 세포는 오직 백그라운드 사멸만을 보인다. 모든

CAR은 CD22-65sLH_Zwt를 제외하고, Nalm6 및 SEM 표적 세포주 둘 모두의 높은 사멸을 보였다.

- [1634] CD22-발현 표적 세포에 반응하는 CD22 CAR T 세포의 사이토카인 생성을 측정하기 위하여, CAR T 세포를 상기와 같은 ALL 세포주와 동시-배양하였다. 세포를 1:1의 이펙터:표적 비 및 96-웰 플레이트의 웰당 25,000개 세포로 24시간 동안 배양한 후에, V-PLEX 인간 IFN- γ 키트(메소 스케일 디아그노스틱스)를 사용한 사이토카인 분석을 위하여 배지를 제거하였다. 이들 데이터는 CD22-65sLH_Zwt를 제외한 모든 CD22 CART가 Nalm6 또는 SEM과 배양되는 경우 IFN- γ 를 생성하였음을 보여준다(도 25).
- [1635] 이러한 실험에서 모든 CD22-특이적 CAR은 일차 인간 T 세포의 세포 표면 상에 유사하게 잘 발현되었다: CD22-65_Zwt, CD22-65s_Zwt, CD22-65ss_Zwt, CD22-65sLH_Zwt, CD22-65sKD_Zwt 및 CD22-m971s_Zmut. 또한, CD22-65sLH_Zwt를 제외하고 모든 CD22 CART가 T 세포 기능 검정에서 효능을 보였다.
- [1636] **실시예 12: 링커 변이체를 갖는 인간 항-CD22 scFv를 함유하는 CART의 생체내 활성.**
- [1637] CD22 CAR T 세포의 세트의 항-종양 활성을 NALM6 이종이식편 모델에서 생체내에서 평가하였다. CAR 작제물 CD22-65_Zwt, CD22-65s_Zwt, CD22-65ss_Zwt, CD22-65sLH_Zwt, CD22-65sKD_Zwt 및 CD22-m971s_Zmut(대조군)를 갖는 CAR T 세포를 평가하였다.
- [1638] **세포주:** Nalm6(RRID: CVCL_0092)은 인간 급성 림프모구성 백혈병(ALL) 세포주이다. 세포를 10% 우태아혈청을 함유하는 RPMI 배지에서, 둘 모두 현탁액 중에 성장시켰다. 세포는 정맥내 이식되는 경우에 마우스에서 지속되며, 증량한다. 루시페라제를 발현하도록 세포를 변형시켜, 마우스를 영상화시킴으로써 종양 세포 성장을 모니터링할 수 있게 한다.
- [1639] **마우스:** 6주령 NSG(NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Wjl}/SzJ) 마우스를 잭슨 래보러터리로부터 받았다(스톡 번호 005557). 동물을 실험 전 적어도 3일 동안 노바티스 NIBR 동물 시설에서 적응되게 하였다. 동물을 노바티스 ACUC 규정 및 지침에 따라 다루었다. 동물 확인을 위한 전자 트랜스폰더를 종양 이식 1일 전에 좌측 옆구리에 이식하였다.
- [1640] **종양 이식:** 대수기 성장 단계에 있는 NALM6 세포를 수거하고, 1200 rpm에서 5분 동안 50 μ l 팔콘 튜브에서, 성장 배지에서 1회, 그 다음, 멸균 냉 PBS에서 2회 세척하였다. 세포를 μ l당 5×10^6 개의 농도로 PBS 중에 재현탁화시키고, 아이스에 두고, 마우스에 즉시 주사하였다. 암 세포를 미정맥을 통해 200 μ l 중에서 정맥내 주사하였다. NALM6 모델은 내인적으로 CD22를 발현하며, 이에 따라, 이를 사용하여 CD22-유도된 CAR T 세포의 생체내 효능을 시험할 수 있다. 이러한 모델은 마우스에 정맥내 이식되는 경우 잘 성장하며, 종양 부담 측정을 위하여 영상화할 수 있다. PBS 중 1×10^6 개 암 세포의 주사 시에, 종양이 확립되고, 3일 이내에 정확하게 측정될 수 있다. 기준선 측정치는 $4-6 \times 10^5$ 광자/초(p/s)이다. 7일 이내에, 평균 생물발광 측정치는 $2-4 \times 10^6$ p/s이며, 미처리 종양은 21 내지 26일쯤에 종점 측정치($2-3 \times 10^9$)에 도달한다. 일단 종양이 완전히 생착되면, 치료제의 항-종양 활성을 종종 시험한다. 따라서, CAR T 세포의 항-종양 활성이 관찰될 수 있는 큰 윈도우가 이러한 모델에 존재한다.
- [1641] **CAR T 세포 투여:** 종양 이식 후 7일에 마우스에 Nalm6의 치료를 위하여 1×10^6 개의 CAR T 세포를 투여하였다. 세포를 37°C 수조에서 부분 해동시킨 다음, 1 μ l의 가온된 성장 배지의 첨가에 의해 완전히 해동시켰다. 해동된 세포를 50 μ l 팔콘 튜브로 옮기고, 성장 배지를 사용하여 12 μ l의 최종 부피로 조정하였다. 세포를 2회 세척하고, 300 g에서 10분 동안 회전시킨 다음, 혈구계에 의해 계수하였다. 그 다음, T 세포를 냉 PBS 중에 μ l당 61.7×10^6 개의 세포의 농도로 재현탁화시키고, 마우스에 투여할 때까지 얼음 상에 유지하였다. 1×10^6 개의 CAR T 세포의 용량에 있어서 CART를 200 μ l 중에 꼬리 정맥을 통해 정맥내 주사하였다. 그룹당 5마리의 마우스를 200 μ l의 단독의 PBS(PBS), EGFRvIII-형질도입된 T 세포 및 신규한 CD22-65_Zwt, CD22-65s_Zwt, CD22-65ss_Zwt, CD22-65sLH_Zwt, CD22-65sKD_Zwt 및 CD22-m971s_Zmut CAR T 세포로 처치하였다. 모든 세포를 동시에 동일한 공여자로부터 제조하였다.
- [1642] **동물 모니터링:** 주 2회의 체중 측정을 포함하여 마우스의 건강 상태를 매일 모니터링하였다. 체중의 변화 백분율을 $(BW_{\text{현재}} - BW_{\text{초기}})/(BW_{\text{초기}}) \times 100\%$ 로서 계산하였다. 마우스를 영상화함으로써 종양을 주 2회 모니터링하였다.
- [1643] CD22 CAR T 세포의 항-종양 활성을 B-세포 급성 림프모구성 백혈병 이종이식편 모델에서 평가하였다. 제0일에 종양 세포 이식 후에, 종양 함유 마우스를 처치군으로 무작위화시키고, CAR T 세포를 종양 이식 후 제7일에 꼬리 미정맥을 통하여 정맥내 투여하였다. 동물이 종점에 도달할 때까지 종양 성장 및 동물 건강을 모니터링하였

다.

[1644] 이러한 Nalm6 모델에서, 종양이 감소된 뒷다리 이동성을 야기하는 경우, PBS 또는 EGFRvIII T 세포를 제공한 마우스를 제23일에 안락사시켰다. 모든 다른 군을 제37일에 안락사시켰다. 그 다음, 모든 처리군에 대한 평균 생물발광을 결정하였다(도 26). 어떠한 T 세포도 받지 않았던 PBS 처리군은 정맥내 주사된 NSG 마우스에서 기준선 Nalm6 종양 성장 동역학을 나타낸다. EGFRvIII 처리군에는 모의-형질도입된 T 세포를 제공하였으며, 이를 T 세포 대조군으로서 제공하여, 이러한 모델에서 인간 공여자 T 세포의 비-특이적인 반응을 보여주었다. PBS 및 UTD 처리군 둘 모두는 이러한 연구 내내 지속적인 종양 성장을 나타내었다. D22-65_Zwt, CD22-65s_Zwt, CD22-65ss_Zwt, CD22-65sKD_Zwt 및 CD22-m971s_Zmut CAR T 세포는 모두 유의미하게 더 느린 종양 성장을 보였다. CD22-65s_Zwt, CD22-65ss_Zwt는 가장 강력한 반응을 보였다.

[1645] 이들 데이터는 CD22-특이적 T 세포 CD22-65s_Zwt 및 CD22-65ss_Zwt가 1×10^6 개의 CAR T 세포의 낮은 용량에서 NALM6 암의 성장을 강력하게 억제할 수 있는 것을 보여준다. 효능은 대조군 m971 CAR보다 뛰어났다.

[1646] **실시예 13: 탠덤 항-CD19 및 항-CD22 scFv를 포함하는 CART의 생성, 발현 및 항원 활성화**

[1647] 2개의 별개의 scFv로 작용화된 단일의 CART 세포가 CART가 인식하는 항원 중 어느 하나에 의해 활성화될 수 있는지를 시험하기 위하여, CD19 및 CD22를 표적화하는 scFv를 사용하여 함께 연결된 2개의 별개의 scFv를 포함하는 CART를 생성하였다(표 15 및 표 17 및 도 27). 이들 작제물은 T 세포 막에 비한 항-CD129 인식 모이어티의 위치가 상이하다(근위 또는 원위: 각각 T 세포 막으로부터 더 근위이거나 원위임).

[1648] 생성된 작제물에서 2개의 scFv를 연결하는 2개의 상이한 링커를 연구하였다: LAEAAK 및 GGGGS. LAEAAK는 더욱 경성인 링커인 한편, GGGGS 링커는 더욱 유연성 링커이다. 항-CD22 scFV 활성화 내의 경쇄(L) 및 중쇄(H)의 배향의 영향도 또한 조사하였다. 항-CD19 scFv를 모든 작제물에서 (N-에서 C-말단 배향으로) L/H로서 배향시켰다. 항-CD22 scFV 내의 H 및 L쇄를 연결하는 2개의 링커: GGGSGGGSGGGGS 및 GGGGS도 또한 연구하였다(표 17 및 표 18에 "sh"로 주석이 달림). 개별 scFv로 조작된 대조군 작제물도 또한 생성하였다(표 18).

표 17

원위	링커	근위	H/L	L/H
α CD19	LAE ₃ K	α CD22	CG#c171	CG#c177
α CD19	G ₄ S	α CD22	CG#c172	CG#c178
α CD19	LAE ₃ K	α CD22 _{sh}	CG#c173	CG#c179
α CD19	G ₄ S	α CD22 _{sh}	CG#c174	CG#c180
α CD22	LAE ₃ K	α CD19	CG#c181	CG#c185
α CD22	G ₄ S	α CD19	CG#c182	CG#c186
α CD22 _{sh}	LAE ₃ K	α CD19	CG#c183	CG#c187
α CD22 _{sh}	G ₄ S	α CD19	CG#c184	CG#c188

[1649]

표 18

CD19 또는 CD20을 표적화하기 위해 생성된 CAR 작제물 대조군

	H/L	L/H
α CD22	CAR22-65	CG#c175
α CD22 _{scFv}	CG#c170	CG#c176
α CD19	CAR19	

[1650]

[1651]

CAR 발현의 평가: 표 17 및 표 18에 열거된 작제물을 인코딩하는 서열을 렌티바이러스 백본 벡터 내로 클로닝하였다. 모든 작제물은 그들의 N-말단에 인간 CD8알파의 리더 서열을 포함하였으며, 이는 번역과 동시에 절단되고, 최종 단백질 생성물에서 배제될 것으로 예상된다. 트랜스유전자 발현을 EF1알파와 프로모터에 의해 유도하였다. 생성된 DNA를 사용하여 바이러스 생성을 위하여 HEK-293 세포를 트랜스펙션시켰다. 예시적인 바이러스 역가는 표 19에 나타나 있다. 바이러스 역가를 2개의 별개의 염색 시약을 사용한 FACS에 의해 SupT1 세포에서의 다양한 작제물의 표면 발현에 기초하여 결정하였다. CD19에 대해 유도된 scFv를 인식하는 항-이디오타입 항체 및 CD22에 대해 유도된 scFv를 염색하기 위한 CD22-Fc를 사용하였다. 염색을 개별적으로 수행하였다.

표 19

CD19- 및 CD22-표적화의 맥락에서 시험되는 몇몇의 작제물에 대하여 수득되는 바이러스 역가

시료	CD19 항-ID 역가(TU/ml)	CD22-Fc (TU/ml)
c171	2.18E+06	2.51E+06
c172	3.29E+05	9.43E+05
c173	2.78E+05	7.34E+05
c174	8.82E+05	1.95E+06
c181	1.99E+06	2.54E+06
c182	1.01E+06	2.53E+06
c183	2.26E+06	1.85E+06
c184	2.24E+06	2.81E+06
c185	1.80E+07	1.99E+07
c186	9.49E+06	1.92E+07
c187	1.64E+07	1.76E+07
c188	3.44E+07	4.84E+07
c170	0.00E+00	6.18E+07
c175	0.00E+00	2.73E+06
c176	0.00E+00	7.84E+06
인 CAR22-65	0.00E+00	2.60E+07
CAR19	8.16E+07	0.00E+00

[1652]

[1653]

각 작제물에 있어서, 2개의 염색 시약으로 수득되는 바이러스 역가의 평균을 구하고, 바이러스를 JNL 세포를 형질도입시키는 그들의 능력에 대하여 평가하였다. Jurkat 세포를 NFAT-루시페라제 리포터 작제물로 이전에 형질도입시켰다. 3의 감염 다중도를 사용하였다. 지시된 작제물로의 형질도입 후에 JNL 내에서 CAR에 대하여 양성인 세포 백분율을 결정하였다(도 28). CAR 발현을 형질도입 후 제7일에 감염된 SupT1 세포에서 CAR의 발현을 점검하기 위한 동일한 염색 시약을 사용하는 FACS에 의해 결정하였다. 방해를 피하기 위하여 2가지 시약을 동시-첨가하지 않았다. 염색을 개별적으로 수행하였다.

[1654]

이들 데이터는 상이한 작제물에 걸친 scFv가 세포 표면에서 검출되었음을 보여주며, 이는 CD19 및 CD22 둘 모두를 표적화하는 작제물에 있어서 세포 표면으로의 발현 및 수송을 나타낸다. 항원 그 자체(CD22-Fc)인 염색 시약의 사용에 의해, CD22에 대해 유도된 scFv가 정확하게 폴딩된 구조를 획득하는 것을 나타내며, 이는 CD22 단백질 내의 항원의 인식과 양립 가능하다. 이러한 결과에 의해 항-CD22 scFv 아암(arm)이 항CD19 scFv 아암의 상

류에서 조작되었는지 하류에서 조작되었는지가 관찰되었다.

[1655] **CAR 활성화의 평가:** 2개의 별개의 scFV를 포함하는 CAR이 표적화된 항원 중 하나에 의해 활성화될 수 있는지를 평가하기 위하여, 본 발명자들은 비형질도입된(UTD) 및 형질도입된 JNL을 CD19(K562-CD19) 또는 CD22(K562-CD22)를 발현하는 표적 세포주와 동시-배양하였다. CAR이 CD19 또는 CD22 항원을 인식한 경우, CAR 결합은 하류 NFAT 활성화를 초래하였다. JNL 세포 내의 NFAT-루시페라제 리포터는 CAR 활성화를 관측하기 위한 척도를 제공하였다. 상이한 표적 세포주 내의 CD19 및 CD22의 발현 수준이 나타나 있다(도 29).

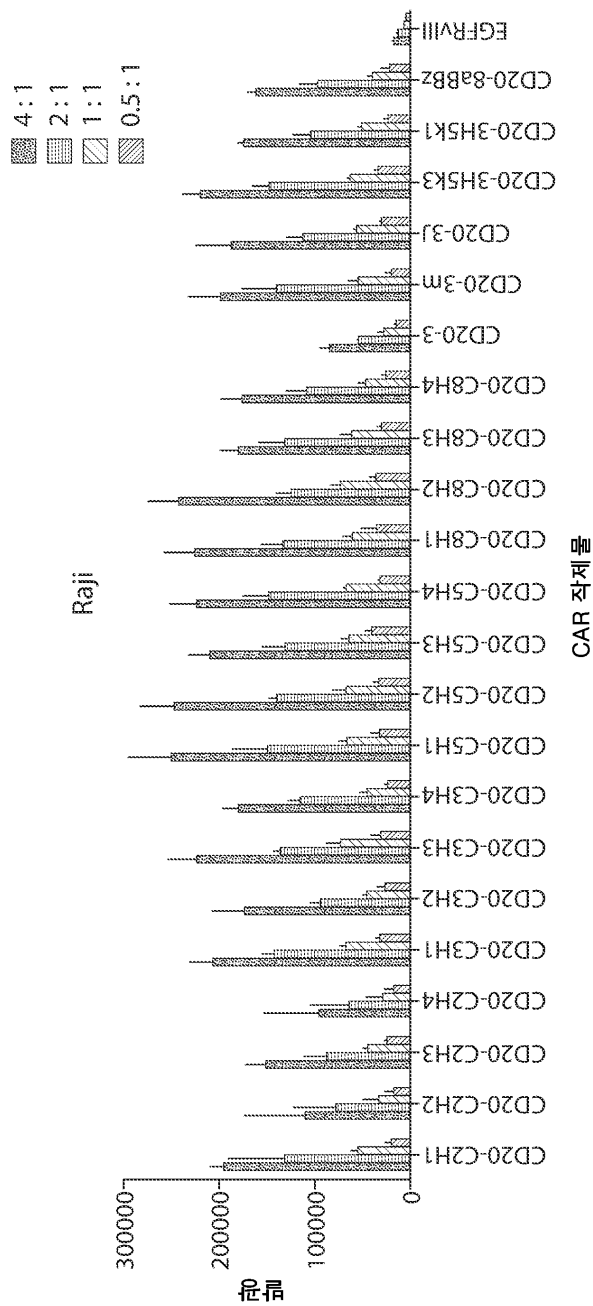
[1656] CAR 활성화의 척도로서 NFAT-유도된 루시페라제의 수준이 나타나 있다(도 30). 검정에 첨가되는 JNL 세포의 수를 도 28에 나타낸 데이터에 기초하여, 가장 낮은 CAR의 발현에 대해 정규화시켰다. 하나는 CD19에 대한 것이고, 또 다른 것은 CD22에 대한 것인 2개의 scFV를 포함하는 모든 작제물을 T 세포막에 비한 scFV의 배향과 관계없이 둘 모두의 표적에 의해 활성화시켰다. monoCAR를 오직 그의 scFV가 인식하는 항원(CD19 또는 CD22)에 의해서만 활성화시켰다.

[1657] **등가물**

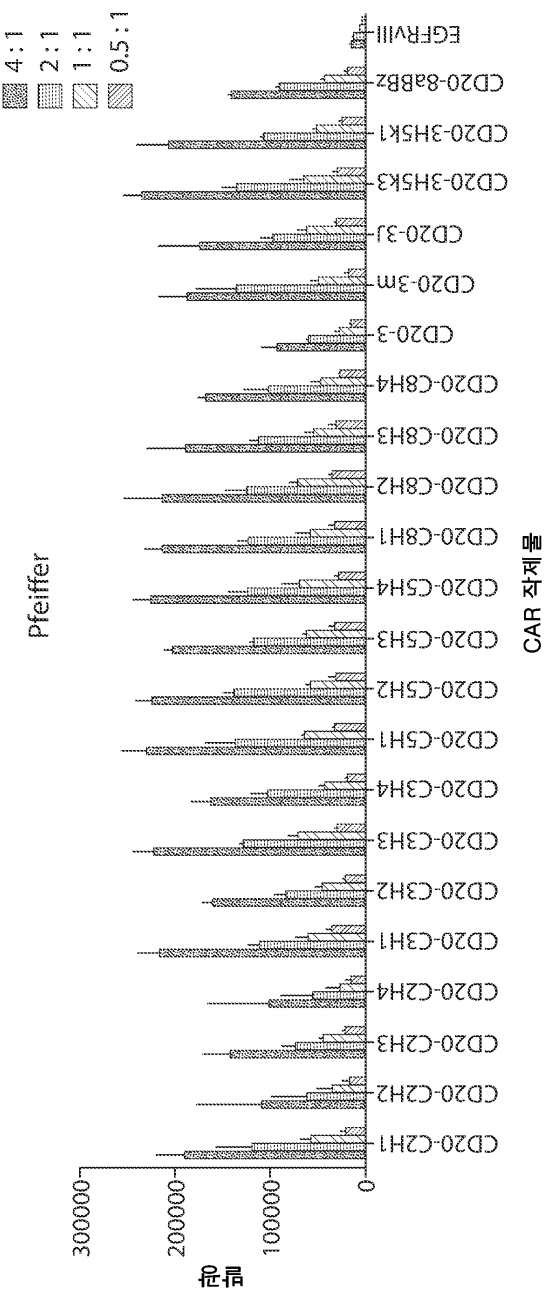
[1658] 본원에 인용된 각각의 및 모든 특허, 특허 출원 및 공개의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 본 발명은 구체적 양태와 관련하여 개시되지만, 해당 분야의 다른 통상의 기술자가 본 발명의 진정한 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 본 발명의 다른 양태 및 변형을 고안할 수 있을 것이 분명하다. 첨부된 청구범위는 모든 이러한 양태 및 등가의 변형을 포함하는 것으로 해석되는 것으로 의도된다.

도면

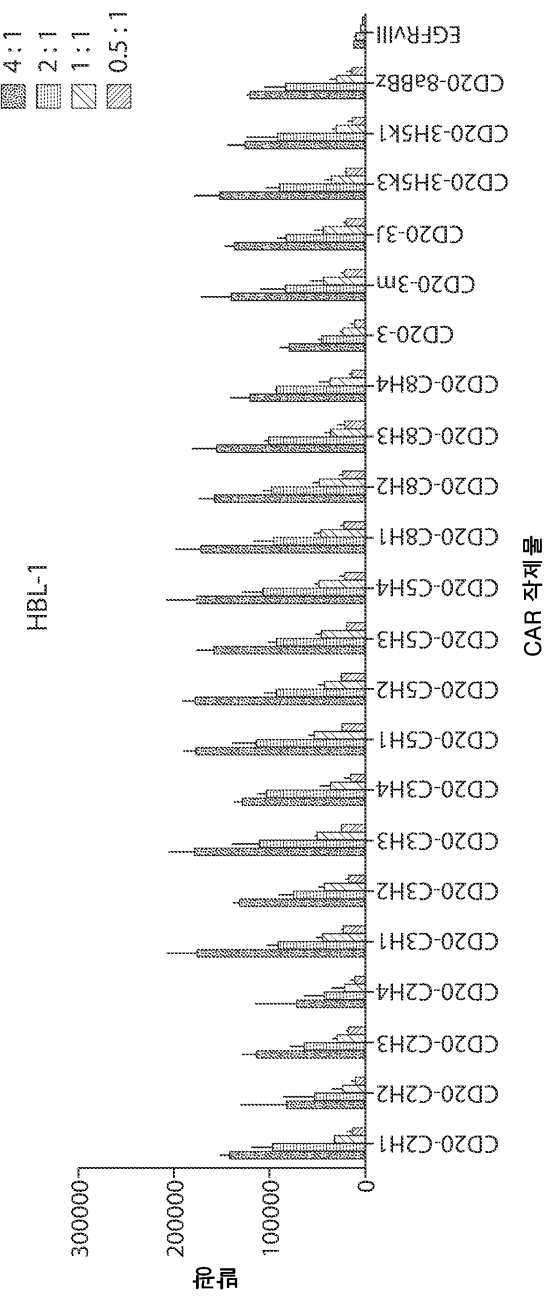
도면1a



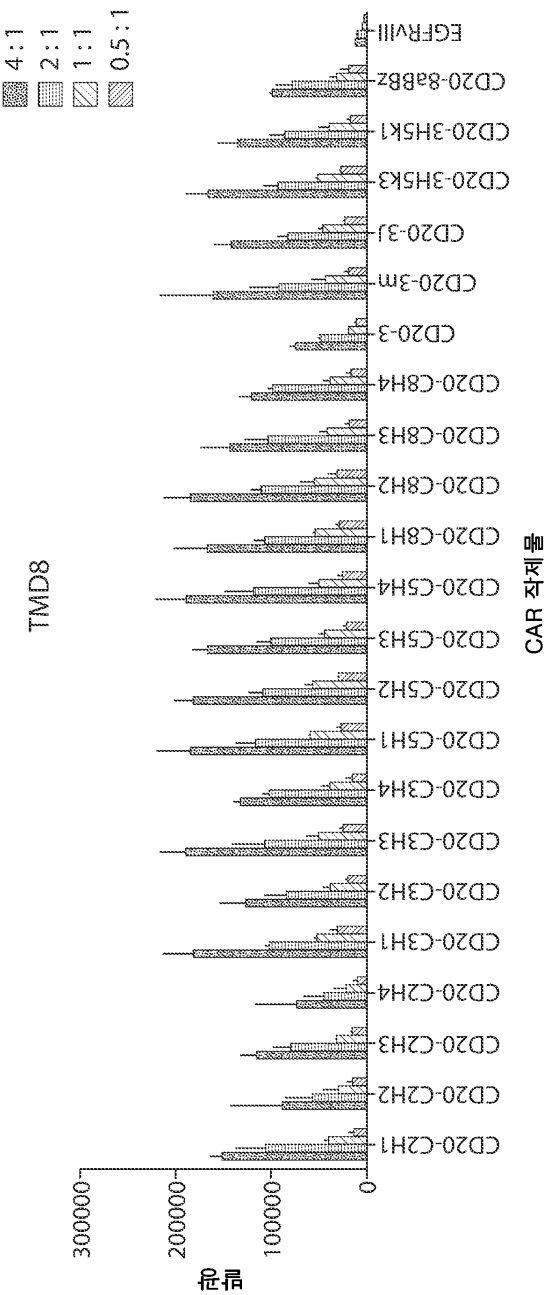
도면1b



도면1c



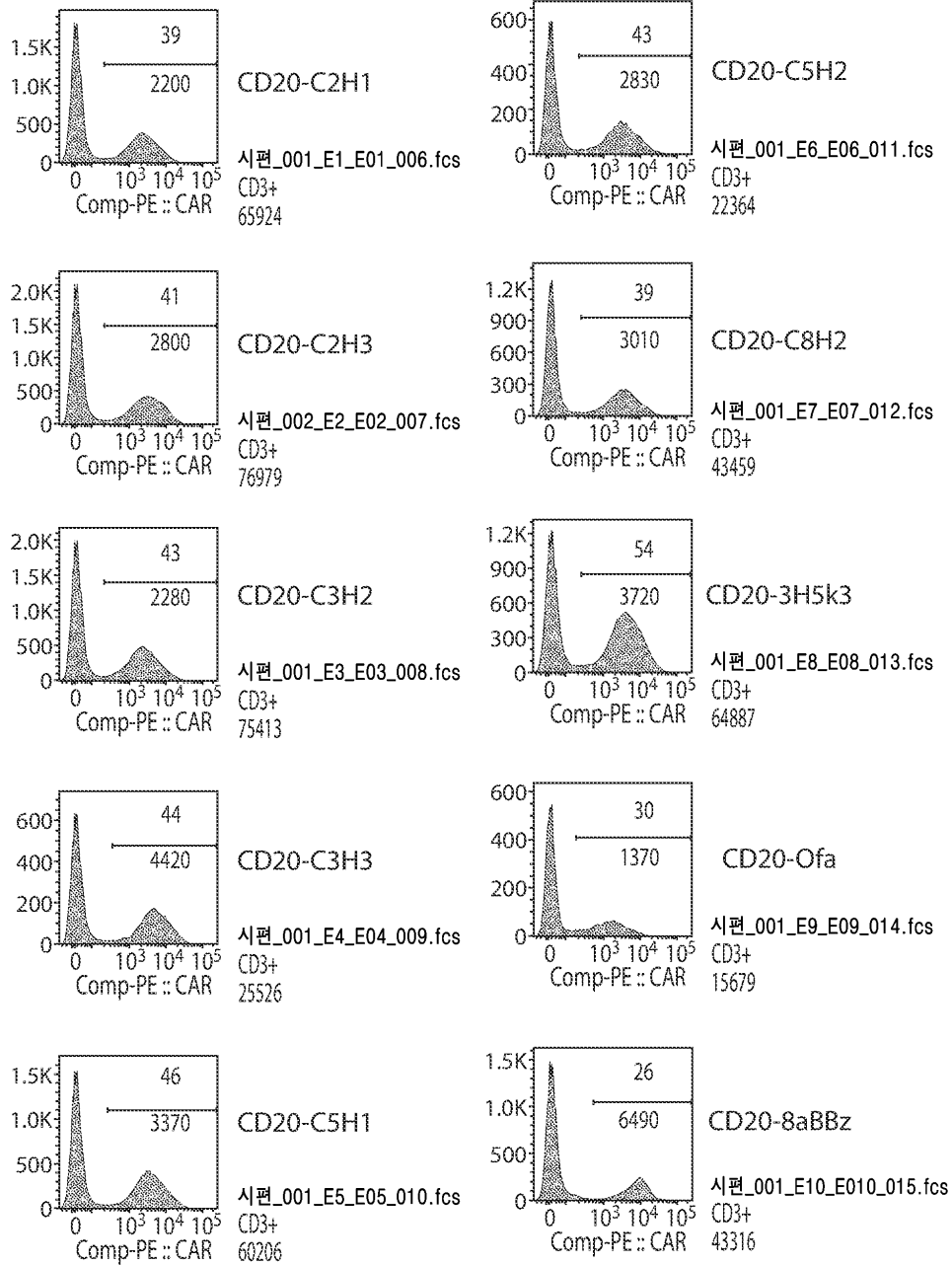
도면1d



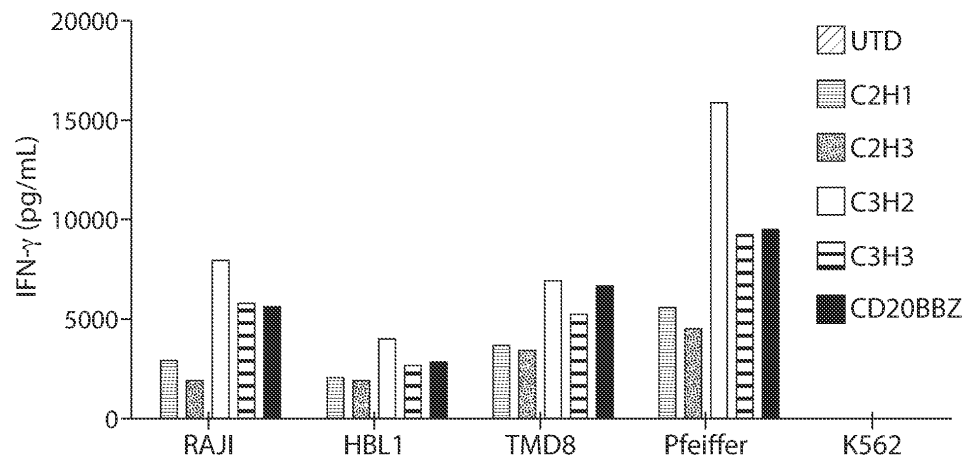
도면1e



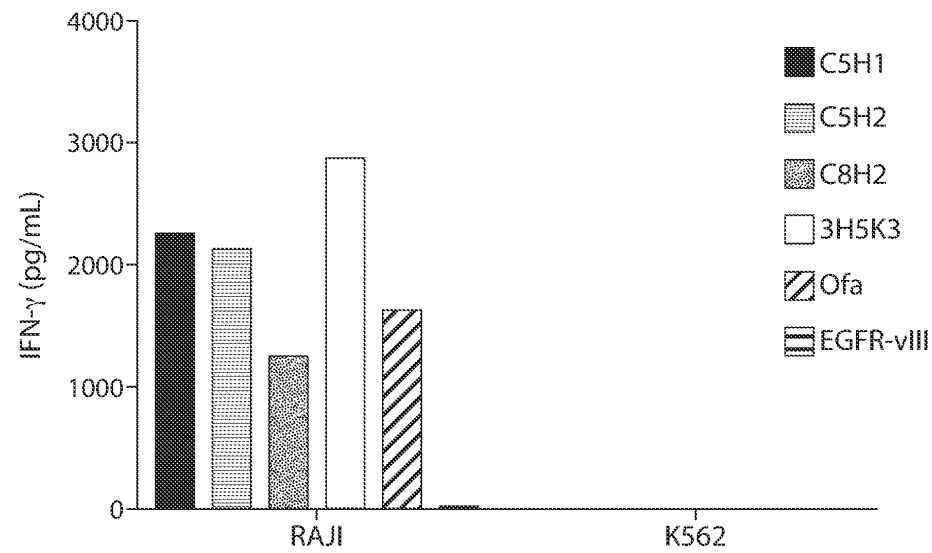
도면2



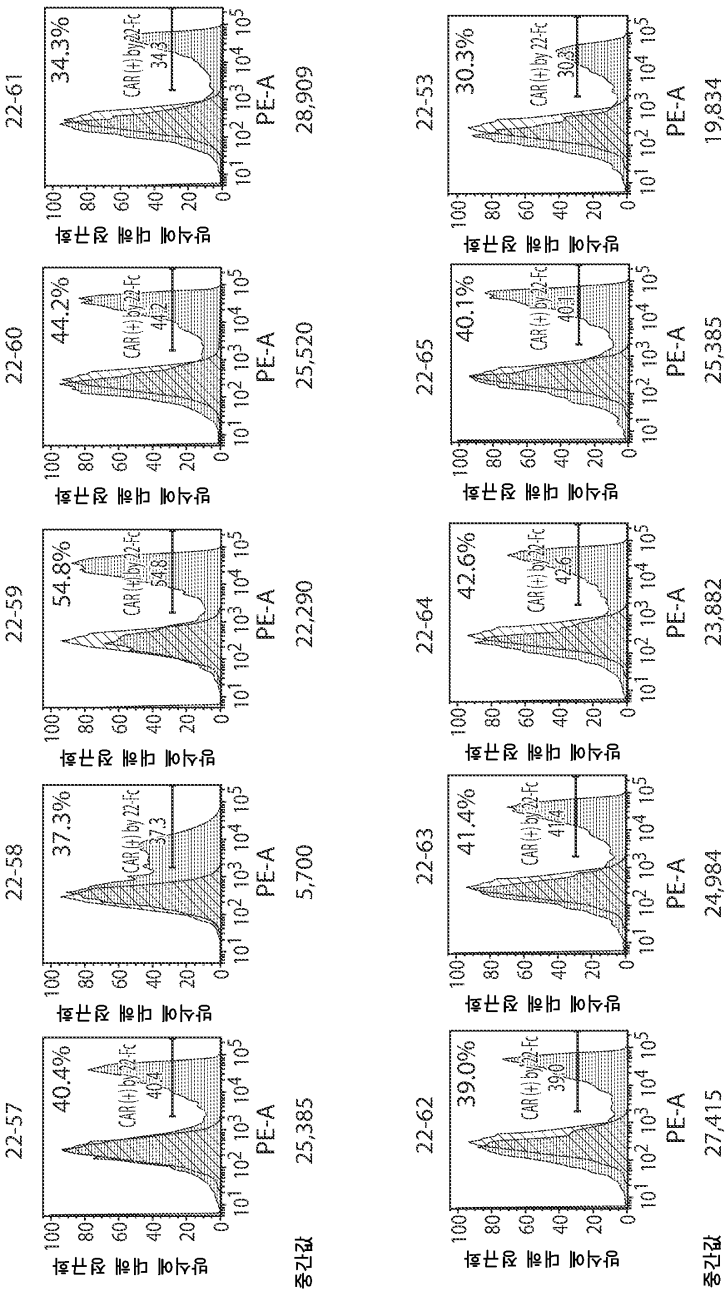
도면3a



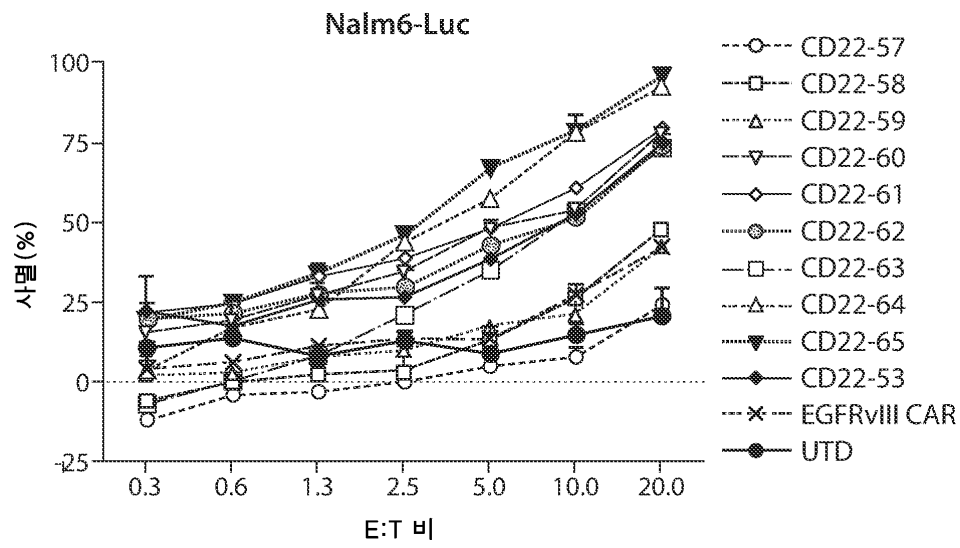
도면3b



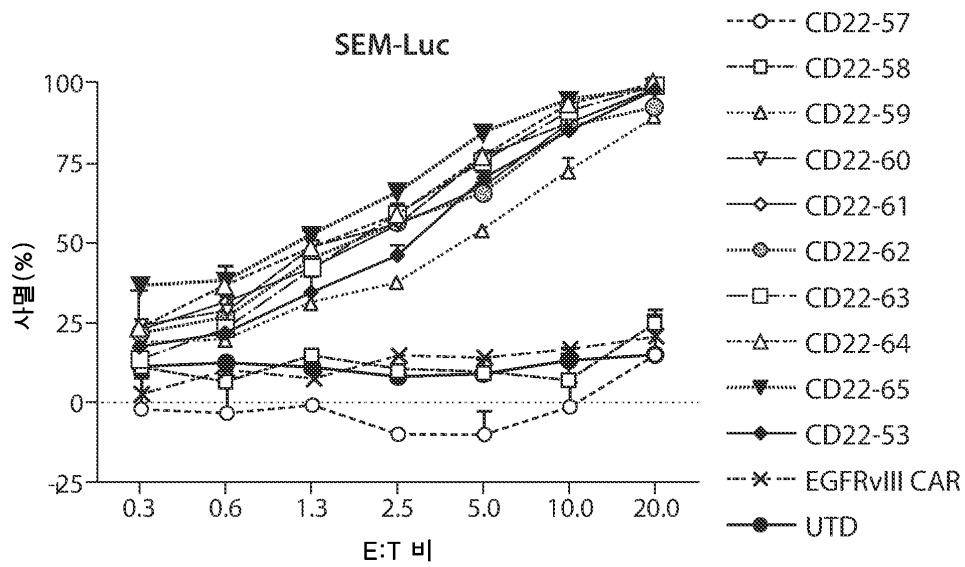
도면4



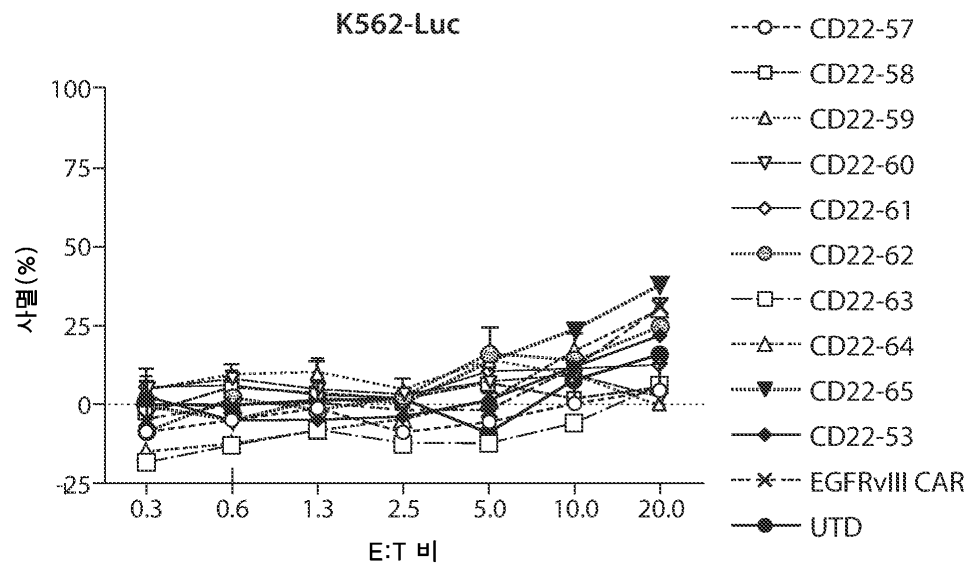
도면5a



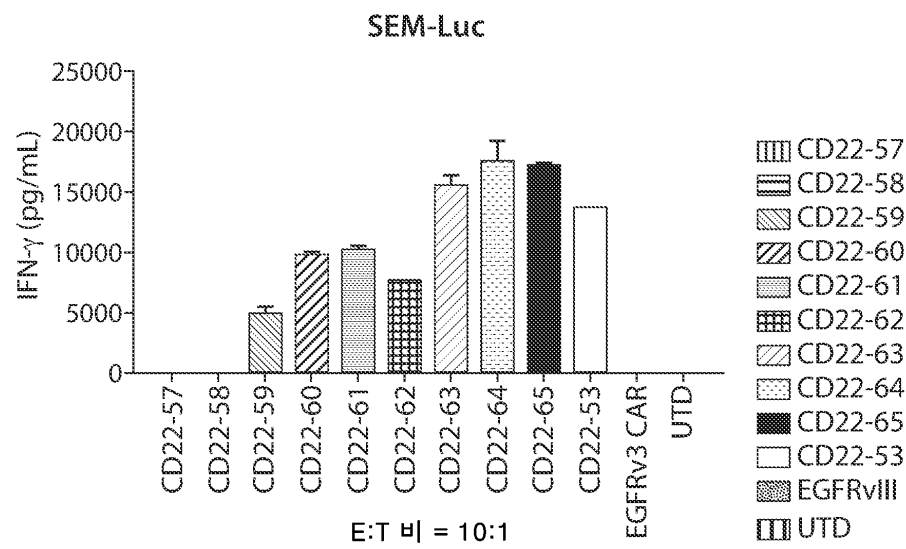
도면5b



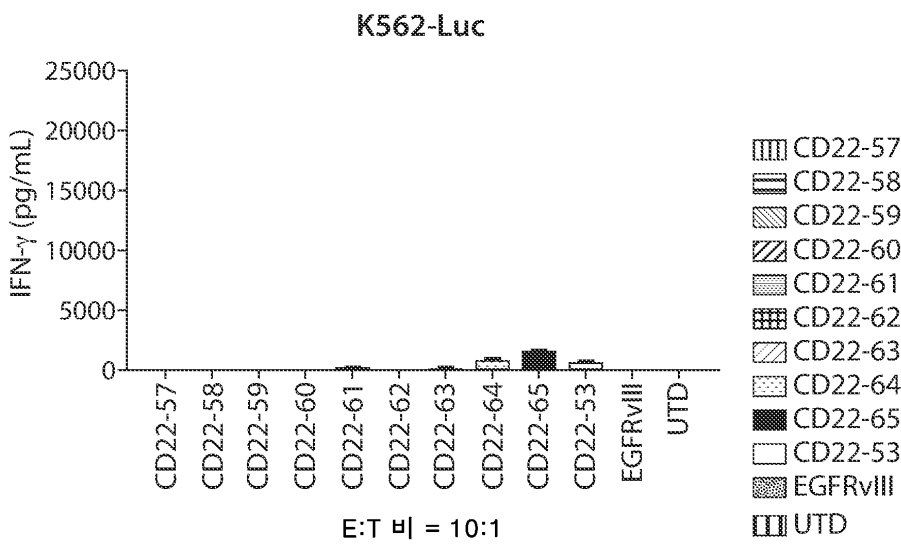
도면5c



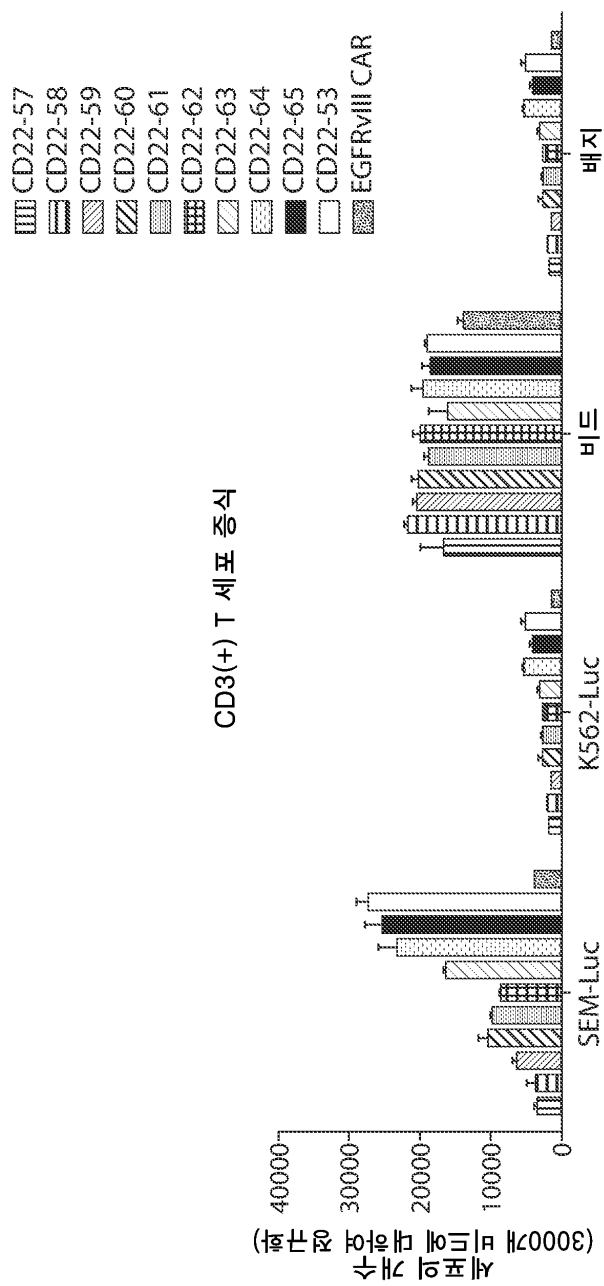
도면6a



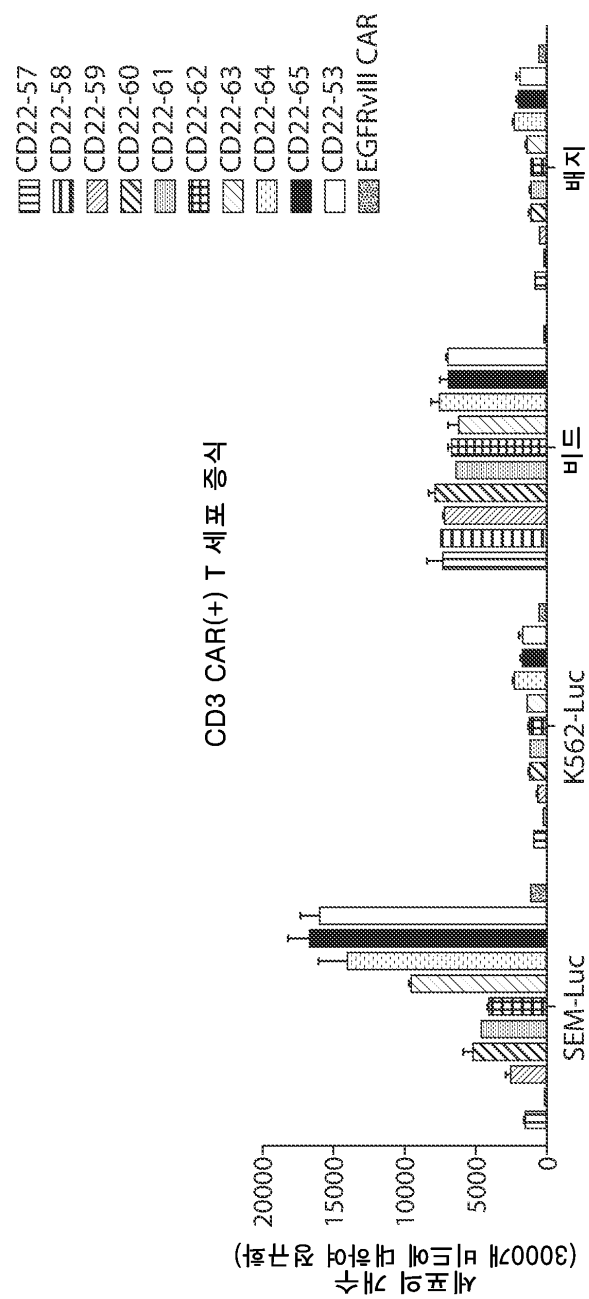
도면6b



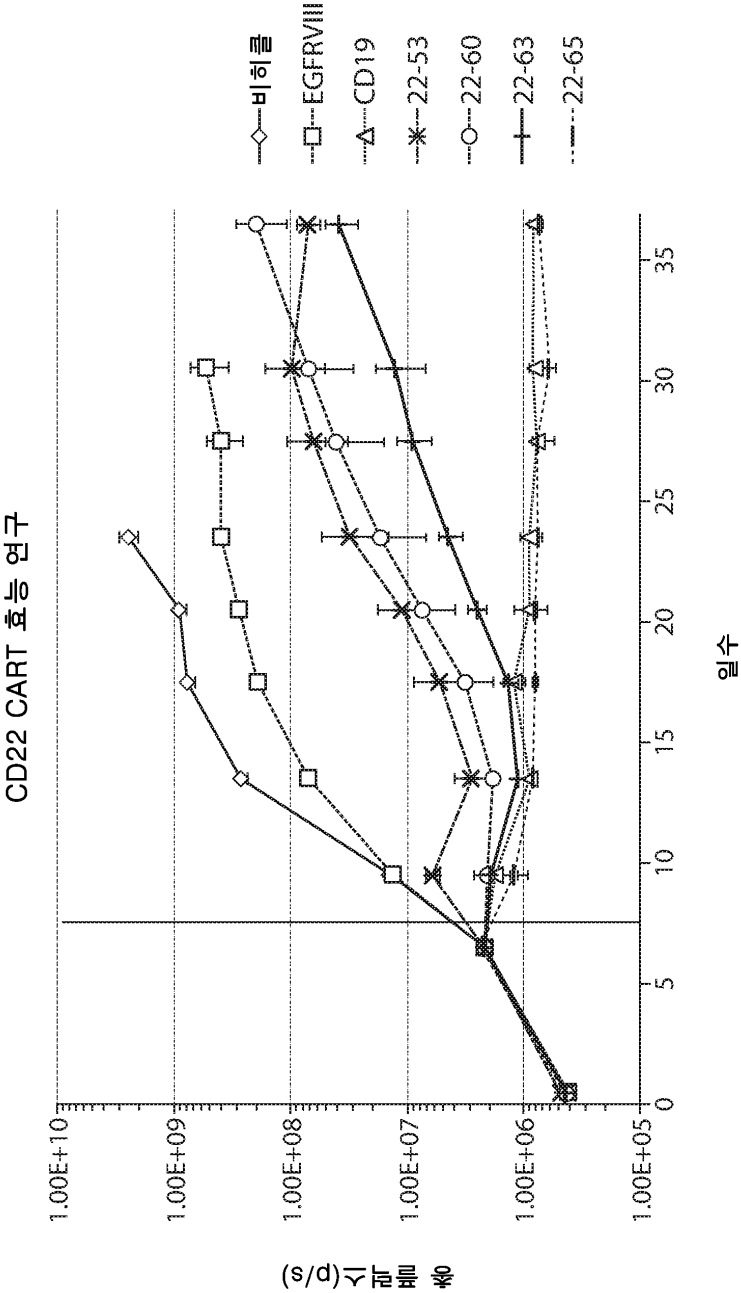
도면7a



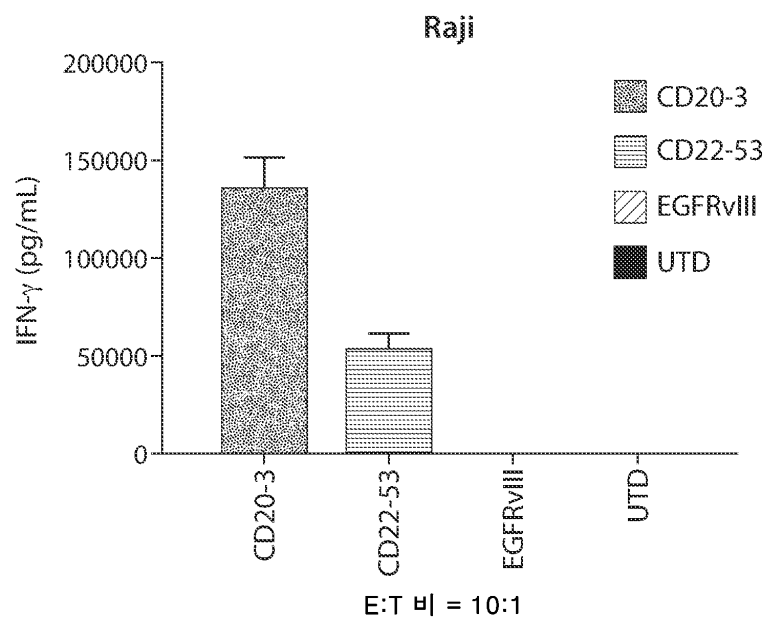
도면7b



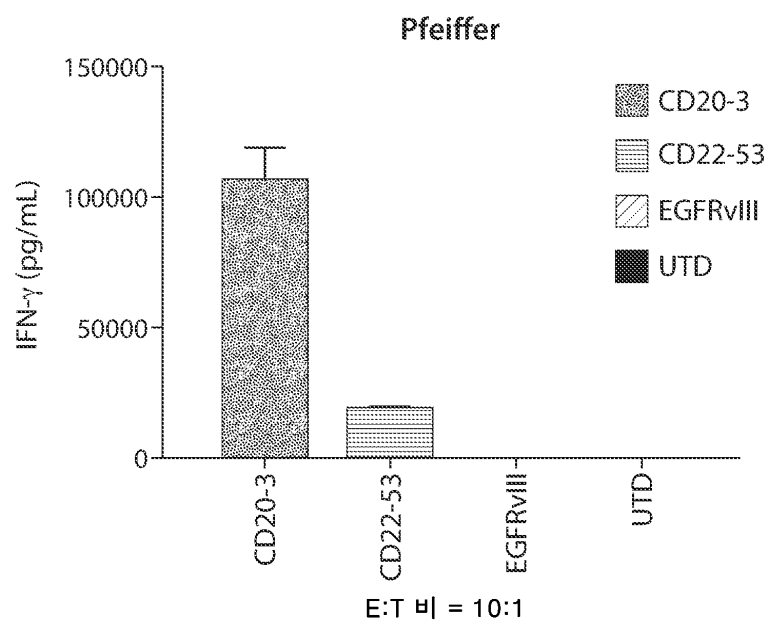
도면8



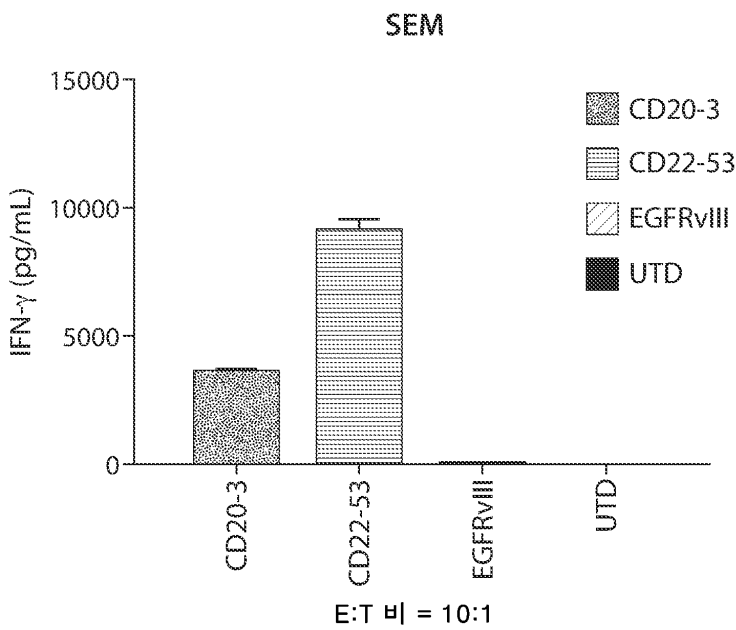
도면9a



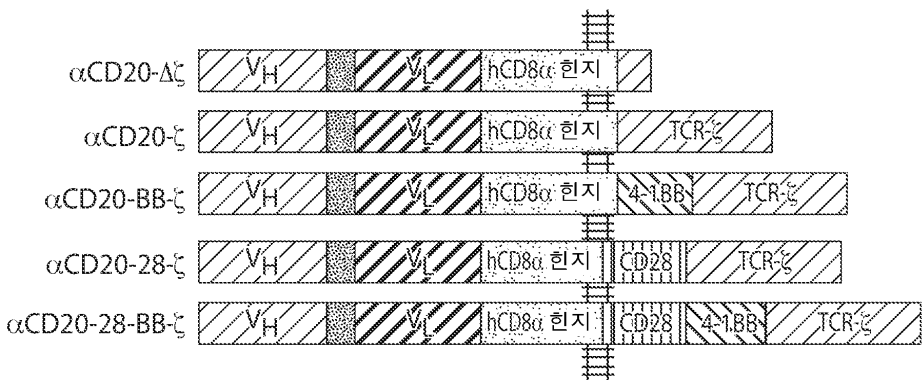
도면9b



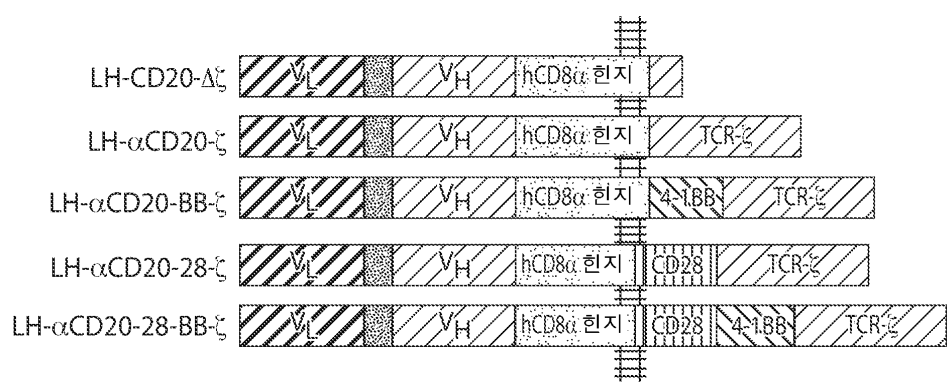
도면9c



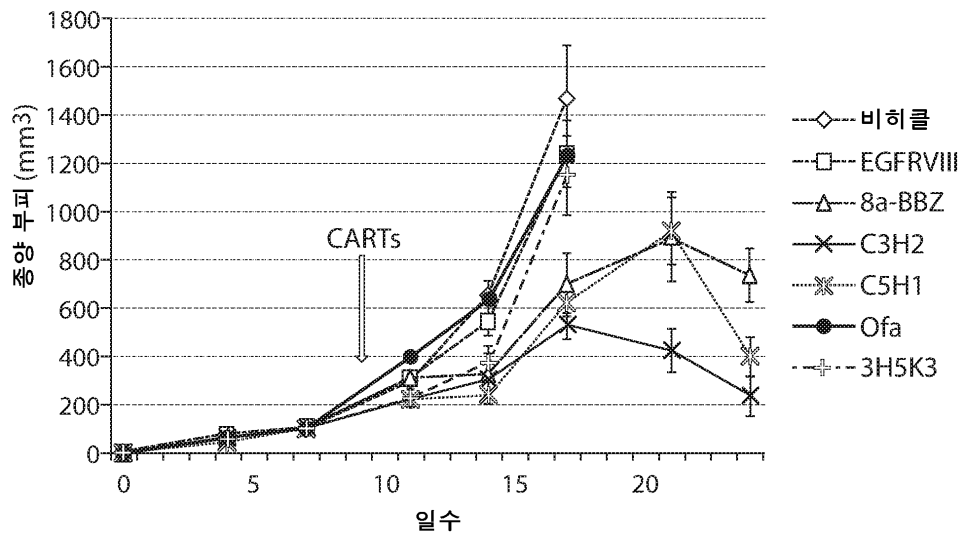
도면10a



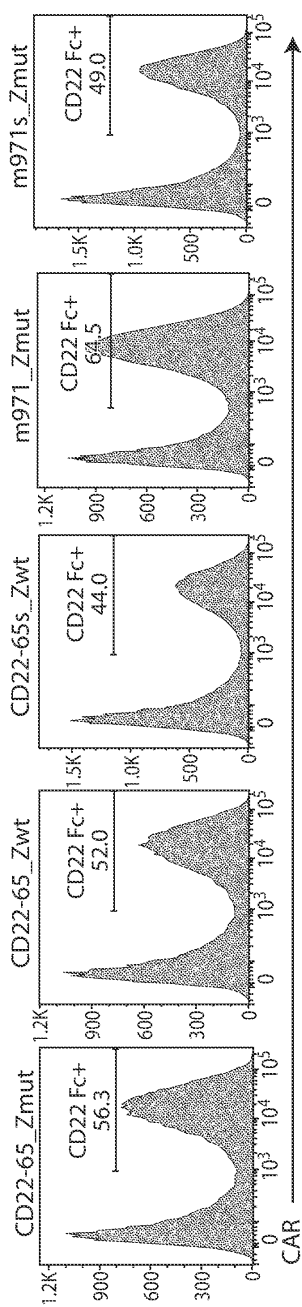
도면10b



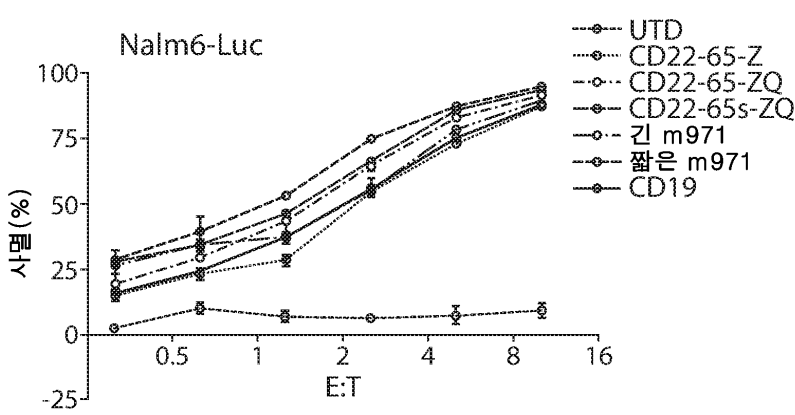
도면11



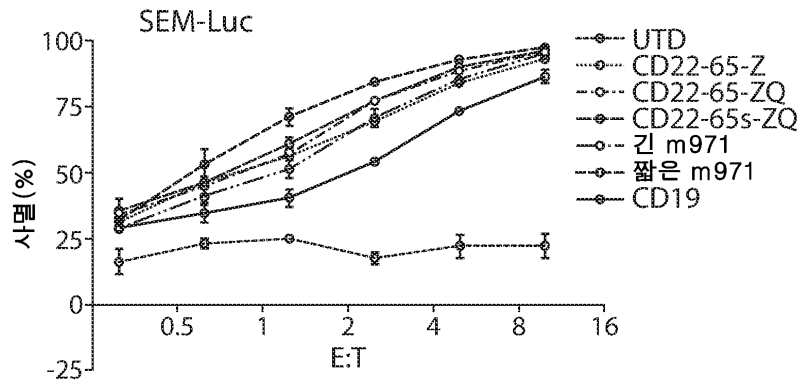
도면12



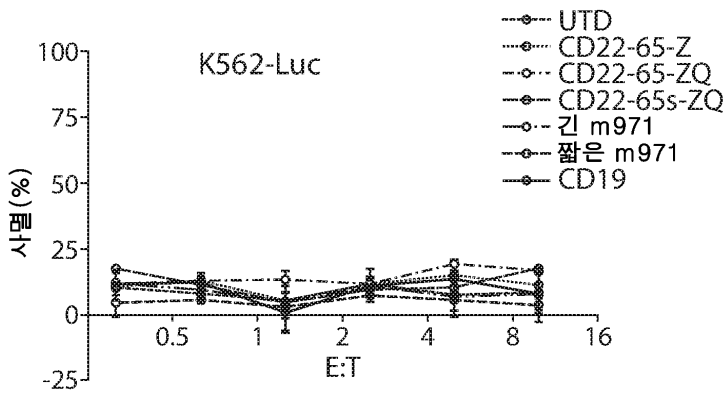
도면13a



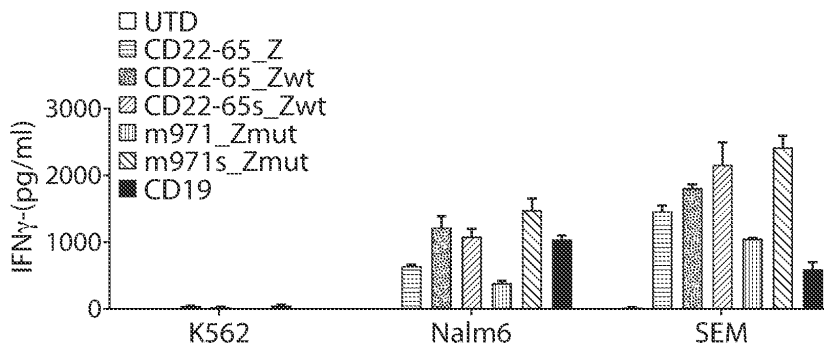
도면13b



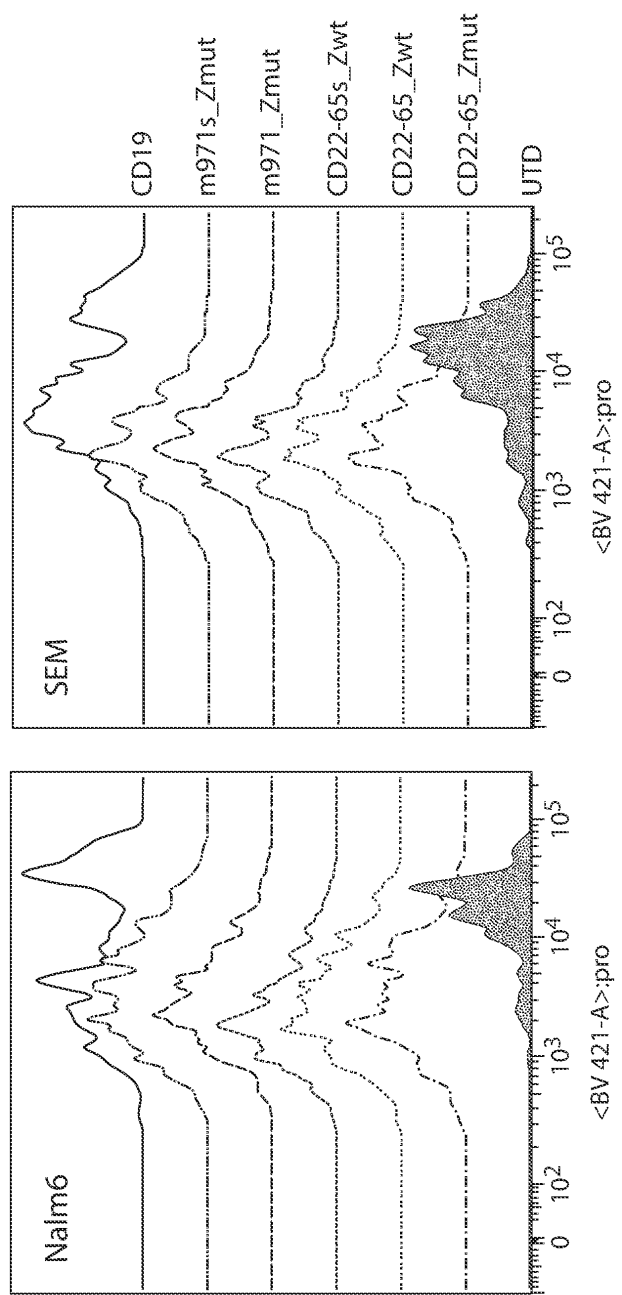
도면13c



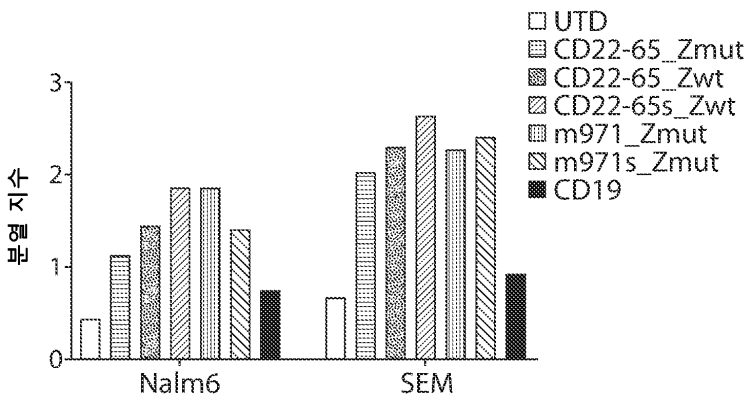
도면14



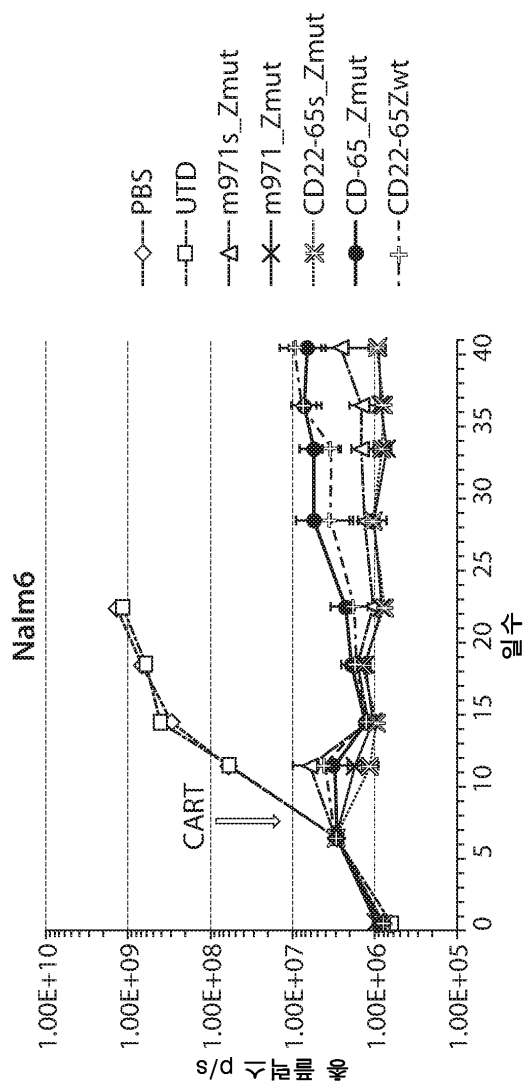
도면15a



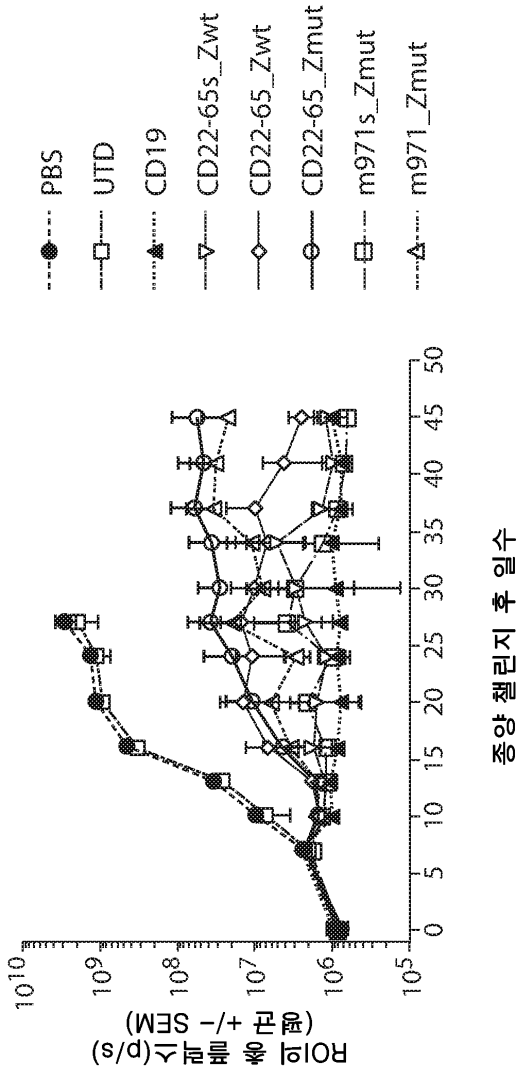
도면15b



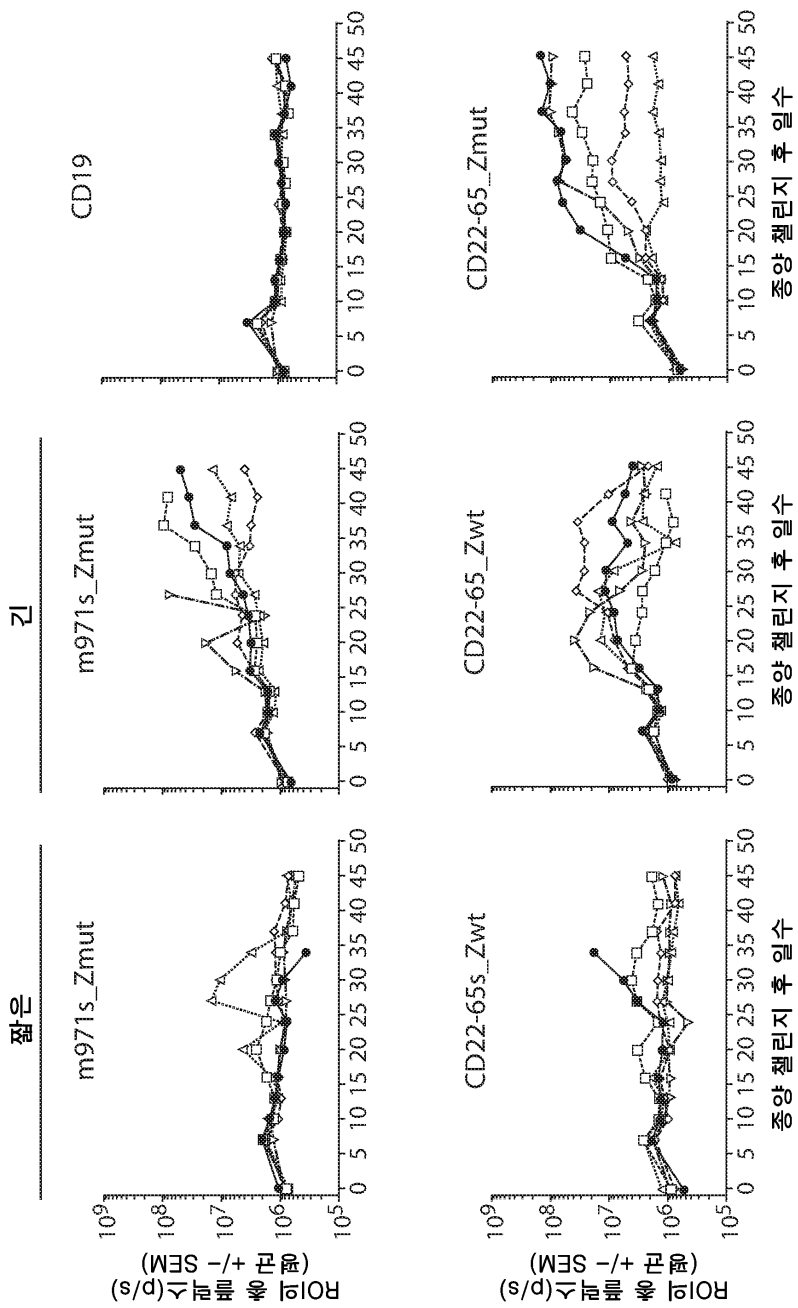
도면16



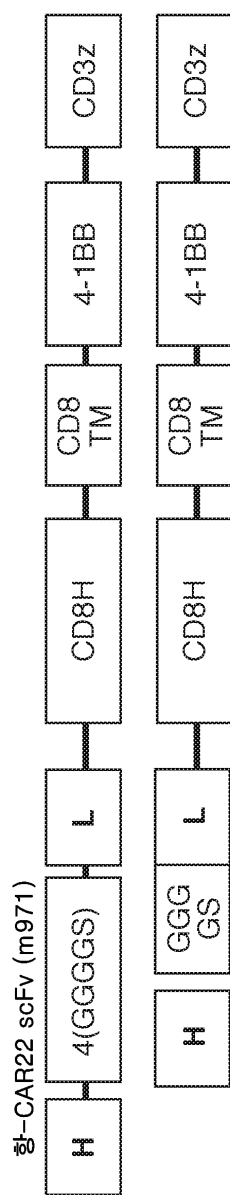
도면17a



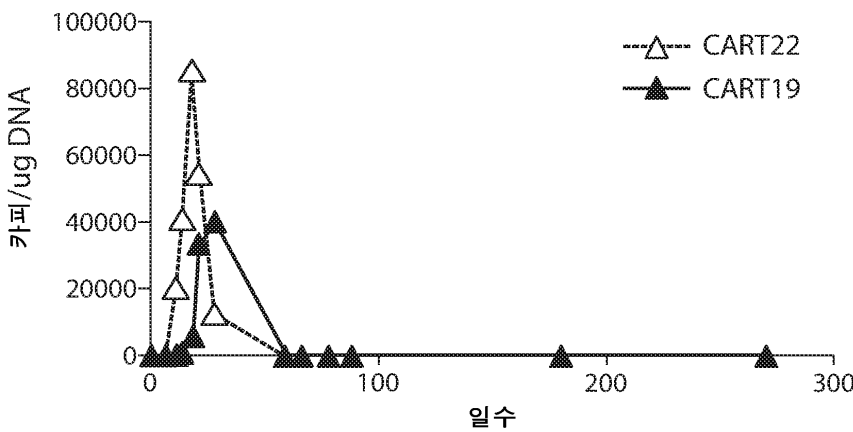
도면17b



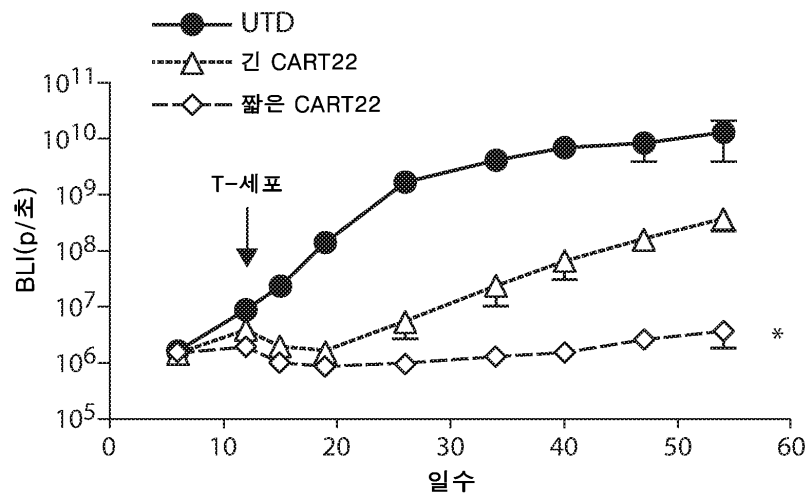
도면18



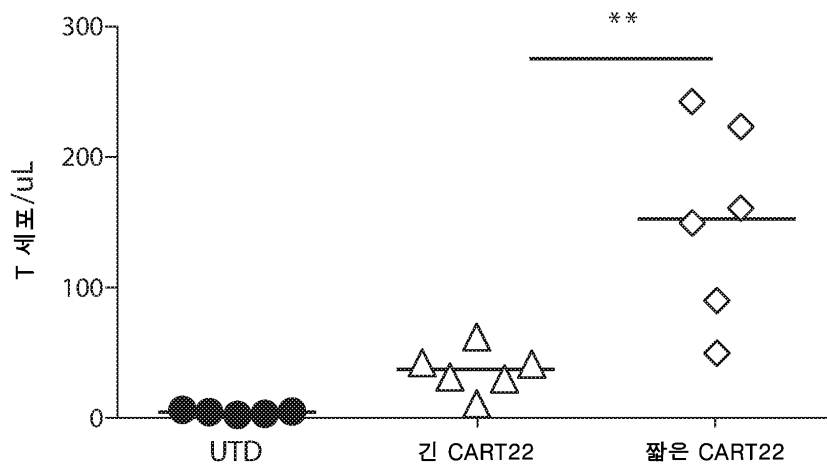
도면19



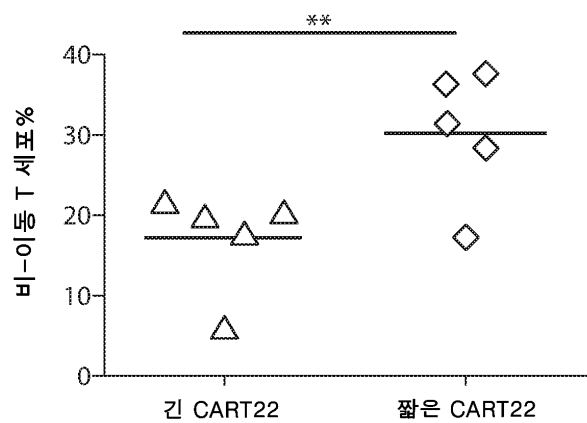
도면20



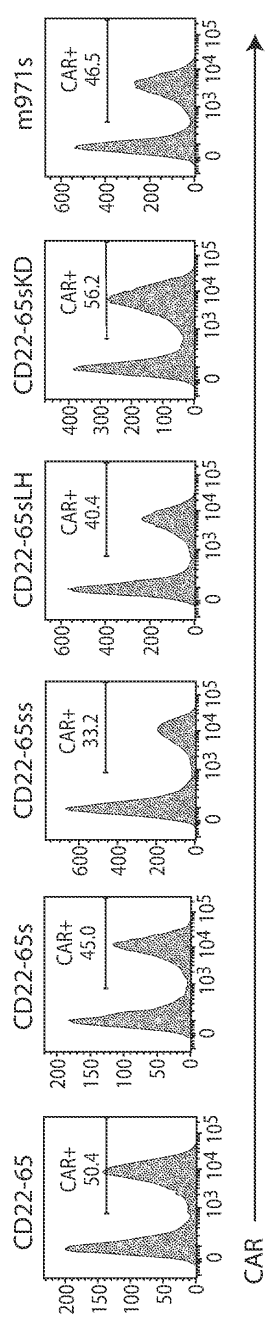
도면21



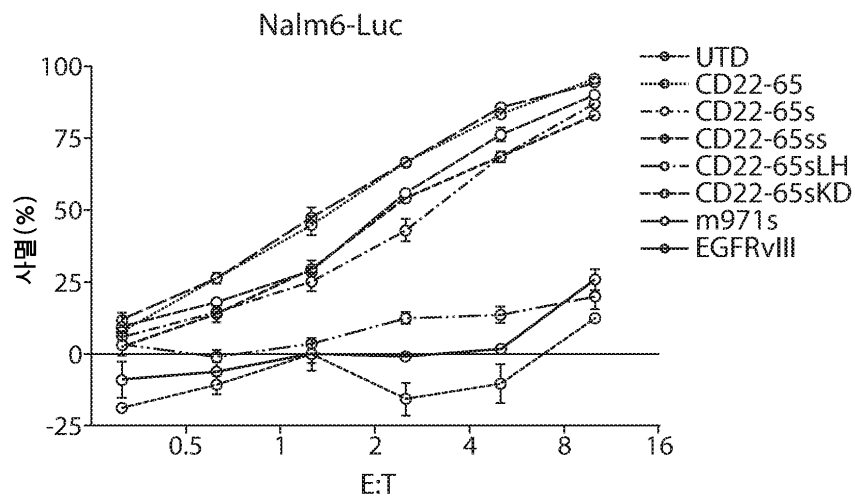
도면22



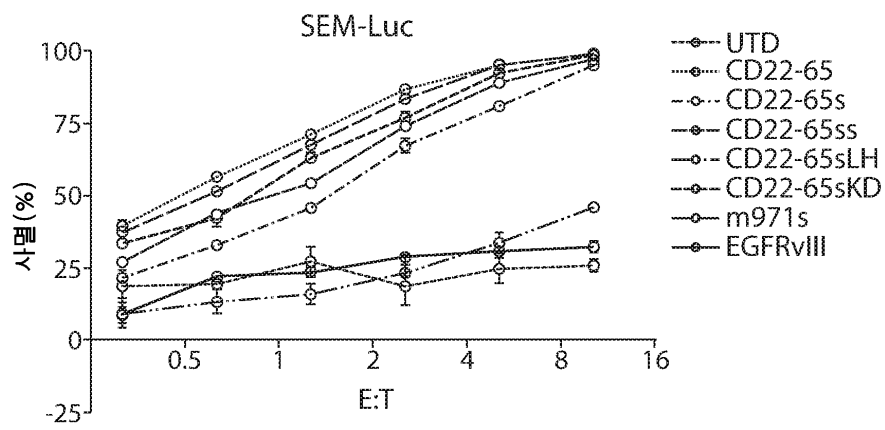
도면23



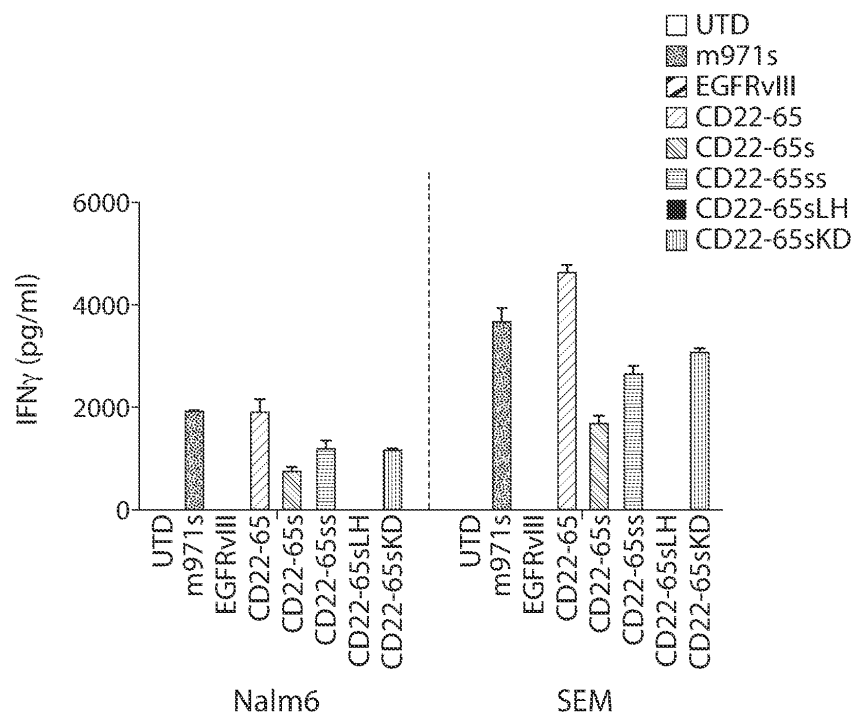
도면24a



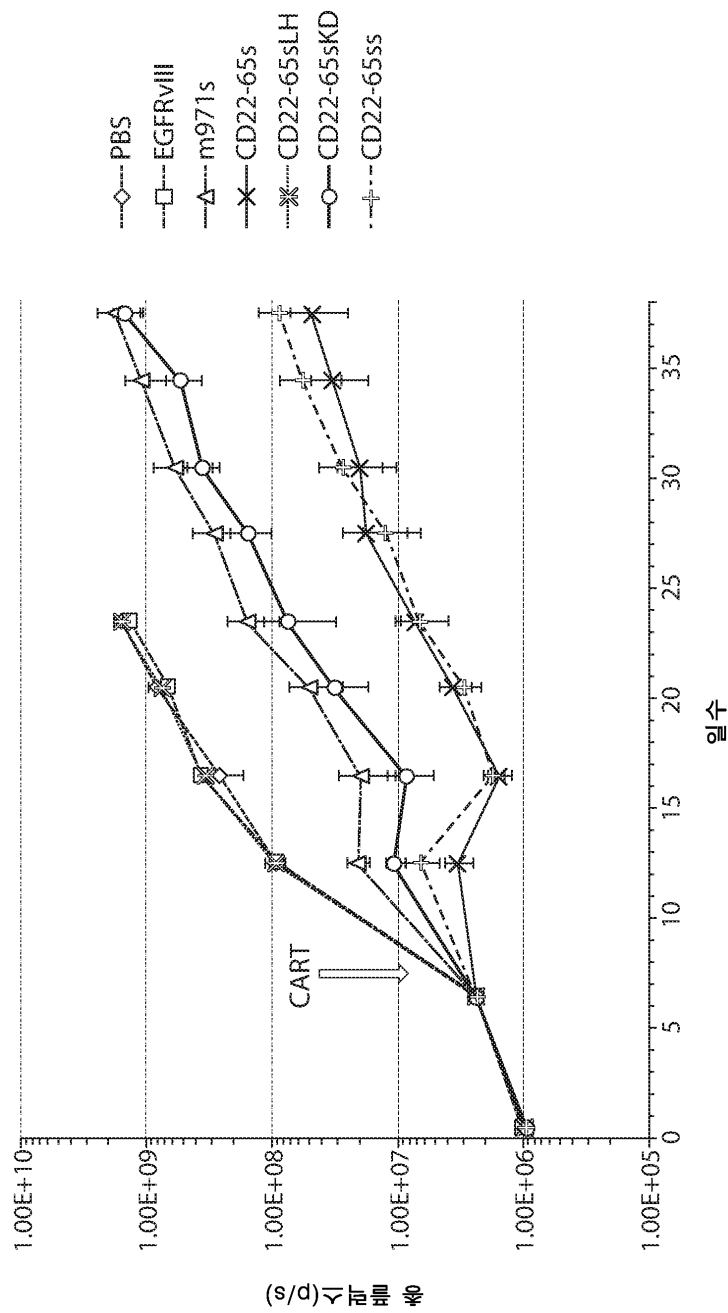
도면24b



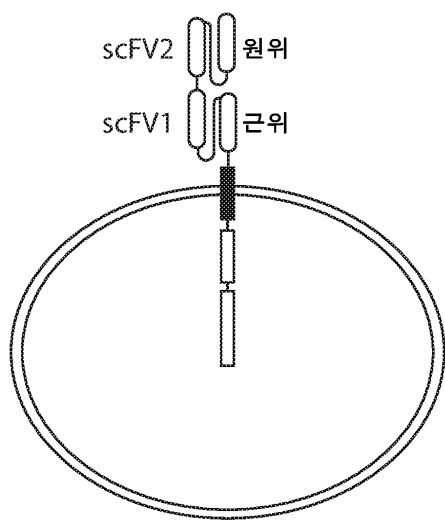
도면25



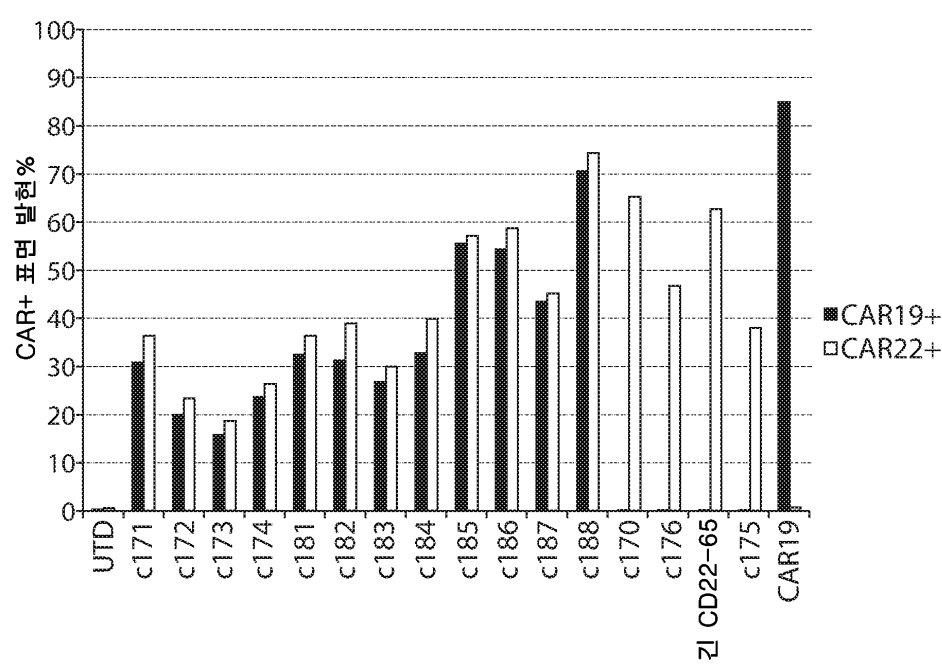
도면26



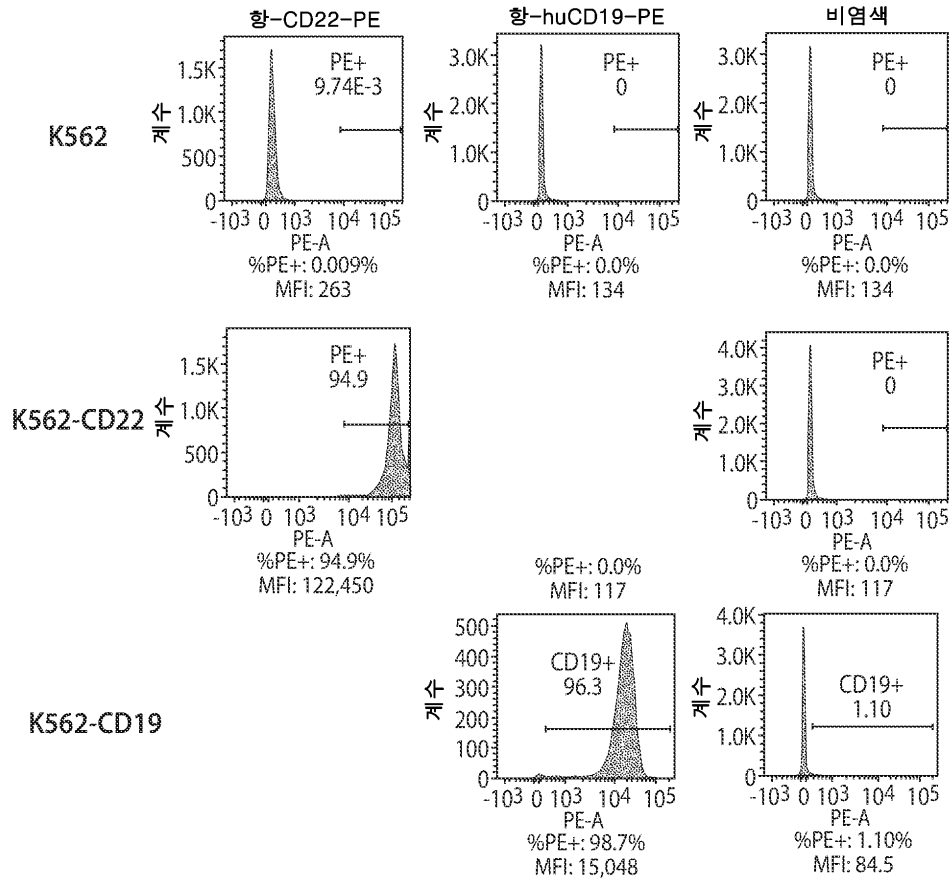
도면27



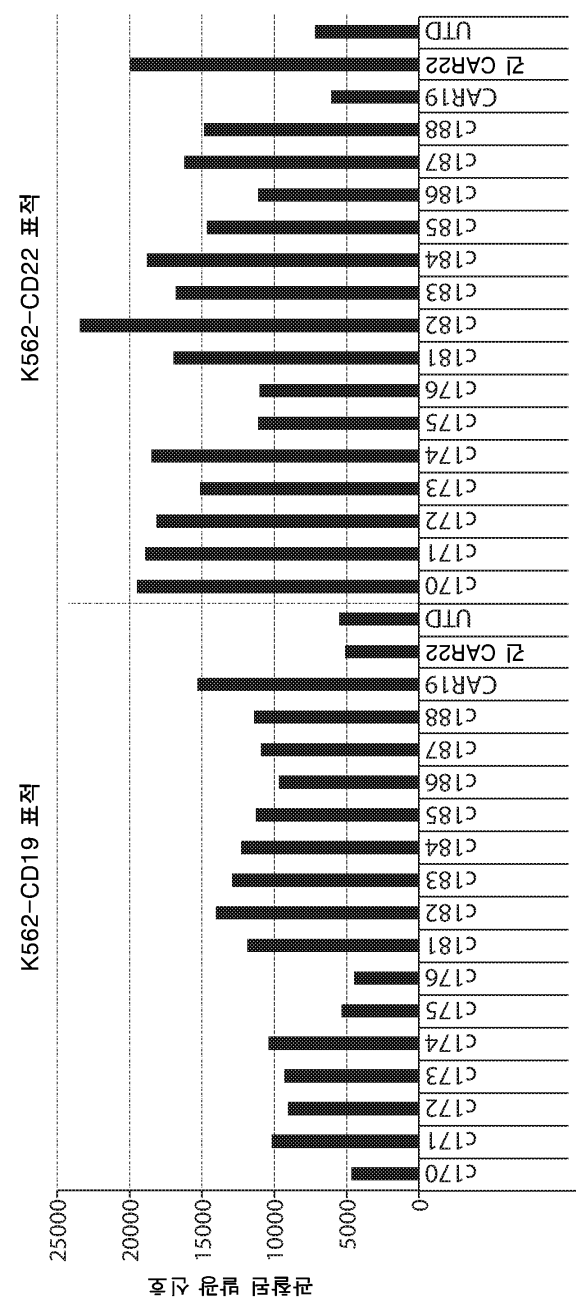
도면28



도면29



도면30



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> NOVARTIS AG

THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA

<120> TREATMENT OF CANCER USING CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS

<130> N2067-7121W0

<140> PCT/US2017/055627

<141> 2017-10-06

<150> 62/405,520
 <151> 2016-10-07
 <160> 1103
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1
 Asn Tyr Trp Met His
 1 5

<210> 2
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 2
 Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Asp

<210> 3
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 3

Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 4

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 4

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

1 5

<210> 5

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 5

Thr Pro Thr Thr Gly Tyr

1 5

<210> 6

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 6

Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 7

<211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 7
 Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp
 1 5

<210> 8

<211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 8
 Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro
 1 5

<210> 9

<211> 15

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 9
 Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr
 1 5 10 15

<210> 10

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 10

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 11

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 11

caagtgaac tcgtccagtc cgggtgcagaa gtcaagaaac caggcgcac cgtgaaagtc 60

tcctgcaaag cctccggcta cacattcact aactattgga tgcattgggt ggcgcaggcc 120

ccgggacagg ggcctggagtg gatggggttc attacccta ccaccggcta ccctgagtac 180

aaccagaagt tcaaggatag ggtcaccatg accgctgaca agtccacctc caccgcgtac 240

atggaactgt catcgctccg gtccgaggat accgcggtgt actactgcgc cggagaaaa 300
gtcggaaagg gagtgtatta cgccttggac tactggggac aggggactac cgtgaccgtg 360
tcgagc 366

<210> 12

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 12

Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 13

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 13

Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp

1 5

<210> 14

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 14

Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 15

Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr

1 5

<210> 16

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 16

Asn Thr Lys

1

<210> 17

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 17

Phe Trp Ser Ser Pro Trp

1 5

<210> 18

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 18

Gly Asn Ile His Asn Tyr

1 5

<210> 19

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 19

Asn Thr Lys

1

<210> 20

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 20

Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 21

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 21

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 22

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 22

gacatccaga tgaccagtc cccgtcaagc cttagcgctt ccgtgggcga ccgcgtgacc 60

attacttgtc gggcgctcggg aaacatccac aactacctcg cctggtacca gcagaagccg 120

ggaaaggtec ccaagctgct gatctacaat accaagactc tggccgacgg agtgccttec 180

cgcttttccg gttcgggaag cgggactgac tacacctga ctatctctc gctgcaaccc 240

gaagatgtgg ctacgtacta ctgccagcac ttctggtcct ctccttgac cttcggcggt 300

ggcactaagg tcgagattaa g 321

<210> 23

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 23

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 24

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 24

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
130 135 140

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala
165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asn
180 185 190

Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 25

<211> 747

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 25

caagtgaac tcgtccagtc cgggtcagaa gtcaagaaac caggcgcata cgtgaaagtc 60
tcctgcaaag cctccggcta cacattcact aactattgga tgcatagggt gcgccaggcc 120

ccgggacagg ggctggagtg gatggggttc attacccta ccaccgcta cctgagtag 180
aaccagaagt tcaaggatag ggatccatg accgtgaca agtccacct caccgcgtac 240
atggaactgt catcgctccg gtccgaggat accgcggtgt actactgcgc ccggagaaaa 300
gtcggaaagg gagggtatga cgccttgac tactggggac aggggactac cgtgaccgtg 360
tcgagcgggt gaggcggctc cggcggagga ggaagcggg gaggcgggtc agggggcgga 420
ggaagcgaca tccagatgac ccagtcctcg tcaagccta gcgcctcgt gggcgaccgc 480

gtgaccatta ctgtcgggc gtcgggaaac atccacaact acctcgctg gtaccagcag 540

aagccgggaa aggtcccca gctgctgac tacaatacca agactctggc cgacggagtg 600

ctttcccgct ttcccggttc gggaagcggg actgactaca cctgactat ctctcgctg 660

caaccgaag atgtggctac gtactactgc cagcacttct ggtcctctcc ctggaccttc 720

ggcgggtggca ctaaggtcga gattaag 747

<210> 26

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 26

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45

Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu

65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser

85 90 95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr

115 120 125

Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly

130 135 140

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

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

 260 265 270
 Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
 275 280 285
 Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
 290 295 300
 Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
 305 310 315 320
 Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr

 325 330 335
 Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
 340 345 350
 Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
 355 360 365
 Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
 370 375 380
 Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln

385 390 395 400
 Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
 405 410 415
 Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
 420 425 430
 Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
 435 440 445
 Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly

450 455 460
 Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
 465 470 475 480
 Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485 490

<210> 27

<211> 1479

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 27

atggccctcc ctgtaccgc cctgtgctt ccgtggctc ttctgtcca cgccgtcgg	60
ccccaagtgc aactcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga aaccaggcgc atccgtgaaa	120
gtctcctgca aagcctccgg ctacacattc actaactatt ggatgcattg ggtgcgccag	180
gccccgggac aggggctgga gtggatgggg ttcatcacc ctaccaccgg ctaccctgag	240
tacaaccaga agttcaagga tagggtcacc atgaccgtg acaagtccac ctccaccgcg	300
tacatggaac tgtcatcgct ccggtccgag gataccgcgg tgtactactg cgcccggaga	360
aaagtcgga agggagtgtg ttacgccttg gactactggg gacaggggac taccgtgacc	420
gtgtcgagcg gtggaggcgg ctccggcgga ggaggaagcg ggggaggcgg ttcagggggc	480
ggaggaagcg acatccagat gaccagtc ccgtcaagcc ttagcgcctc cgtgggcgac	540
cgcgtgacca ttacttgtcg ggcgtcgga aacatccaca actacctgc ctggtaccag	600
cagaagccgg gaaaggtccc caagctgtg atctacaata ccaagactct ggccgacgga	660

gtgccttccc gcttttcggg ttccgggaagc gggactgact acaccctgac tatctcctcg 720
ctgcaacccg aagatgtggc tacgtactac tgccagcact tctggctctc tccttgacc 780
ttcggcggtg gactaaggt cgagattaag accactaccc cagcaccgag gccacccacc 840
ccggctccta ccatcgctc ccagcctctg tcctgcgtc cggaggcatg tagaccgca 900

gctgggtggg ccgtgcatac ccgggtctt gacttcgct gcgatatcta catttgggcc 960
cctctggctg gtacttggg ggtctctgtg ctttactcg tgatcactct ttactgtaag 1020
cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact 1080
actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa 1140
ctgcgcgtga aattcagccg cagcgagat gctccagcct accagcagg gcagaaccag 1200
ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga 1260
ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac 1320

aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa 1380
cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg taccaggac tcagcaccgc caccaaggac 1440
acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg ccgcctcgg 1479

<210> 28

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 28

Asn Tyr Trp Met His

1 5

<210> 29

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 29

Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 30

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 30

Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 31

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 31

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

1 5

<210> 32

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 32

Thr Pro Thr Thr Gly Tyr

1 5

<210> 33

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 33

Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 34

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 34

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp

1 5

<210> 35

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 35

Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro

1 5

<210> 36

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 36

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 37

<211> 122

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 37

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 38

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 38

caagtccaac tcgtccaatc aggagcagaa gtcaagaagc ccggaagctc tgtcaaagtg	60
tcctgcaagg cctccggtta caccttcacc aactattgga tgcaactgggt cagacaggcc	120
ccgggacagg gcttggaatg gatgggtttc atcactcaa ccaccggtta cccggagtac	180
aaccagaagt ttaaggaccg cgtgaccatt actgccgaca agtcacagag caccgcttac	240
atggaactta gcagcctgcg gtccgaggac actgccgtgt attactgcgc gcggaggaag	300
gtcggaaagg gagtgtacta cgcaactggac tactggggcc agggaaccac cgtgactgtg	360
tcctcc	366

<210> 39

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 39

Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala

1	5	10

<210> 40

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 40

Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp

1 5

<210> 41

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 41

Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 42

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 42

Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr

1 5

<210> 43

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 43

Asn Thr Lys

1

<210> 44

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 44
 Phe Trp Ser Ser Pro Trp
 1 5

<210> 45

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 45
 Gly Asn Ile His Asn Tyr
 1 5

<210> 46

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 46
 Asn Thr Lys

1

<210> 47

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 47

Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 48

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 48

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 49

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 49
gatattcaga tgaccagtc ccttcatcc ctgagcgct cagtggcgga tagagtgacc 60
atcacttgtc ggcctcggg caatatccac aactacctcg cctggtacca gcagaagccg 120

ggaaaagtgc ctaagctgct gatctacaac actaagaccc tggcggatgg agtgcccagc 180
cggttctccg gctccggcag cggcacagac tacaccctca ccatctctc gctgcaacca 240
gaggacgtgg ctacctacta ctgccagcat ttctggtcgt cccctggac ttctggaggg 300
gggaccaaag tggagattaa g 321

<210> 50

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 50

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser
20

<210> 51

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 51

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

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

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

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

 Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr Phe
 225 230 235 240
 Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 245

<210> 52

<211> 747

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 52

caagtccaac tcgtccaatc aggagcagaa gtcaagaagc ccggaagctc tgtcaaagtg 60
tcctgcaagg cctccgggta caccttcacc aactattgga tgcactgggt cagacaggcc 120

ccgggacagg gcttggaatg gatgggtttc atcactccaa ccaccgggta cccggagtac 180
aaccagaagt ttaaggaccg cgtgaccatt actgccgaca agtccacgag caccgcttac 240
atggaactta gcagcctcgc gtccgaggac actgccgtgt attactgcgc gcggaggaag 300
gtcggaaagg gagtgtacta cgcaactggac tactggggcc aggggaaccac cgtgactgtg 360
tcctccgggt gcggagggtc gggagggggg ggctcgggag gaggagggtc cgggggcggt 420
ggctcagata ttcagatgac ccagtcacct tcacccctga gcgcctcagt gggcgataga 480
gtgaccatca ctgtcgcgc ctcgggcaat atccacaact acctcgctg gtaccagcag 540

aagccgggaa aagtcctaa gctgctgac tacaacacta agaccctggc ggatggagtg 600
cccagccggt tcctccgctc cggcagcggc acagactaca ccctcaccat ctcctcgctg 660
caaccagagg acgtggctac ctactactgc cagcatttct ggctgtcccc ctggactttc 720
ggagggggga ccaaagtga gattaag 747

<210> 53

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 53

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

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

Gly Leu Glu Trp Met Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu

65 70 75 80

Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser

85 90 95

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr

115 120 125

Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

145 150 155 160

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala

165 170 175

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

180 185 190

His Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys

195 200 205

Leu Leu Ile Tyr Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg

210 215 220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr

260 265 270

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

275 280 285

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala

290 295 300

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala

305 310 315 320
Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr

 325 330 335
Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln

 340 345 350
Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser

 355 360 365
Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys

 370 375 380
Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln

385 390 395 400
Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu

 405 410 415
Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg

 420 425 430
Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met

 435 440 445
Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly

 450 455 460
Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp

465 470 475 480
Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

 485 490

<210> 54

<211> 1479

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 54

atggccctcc ctgtcacgc cctgtgtcct ccgtggctc ttctgtcca cgccgtcgg 60

ccccaaagtc aactcgtcca atcaggagca gaagtcaaga agcccgaag ctctgtcaaa 120

gtgtcctgca aggcctccgg ttacaccttc accaactatt ggatgactg ggtcagacag 180

gccccgggac agggcttggg atggatgggt ttcatcactc caaccaccgg ttaccggag 240

tacaaccaga agtttaagga ccgctgacc attactgccg acaagtcac gagcaccgt 300

tacatggaac ttagcagcct gcggtcgag gacactgccg tgtattactg cgcgcggagg 360

aaggtcggaa agggagtgtg ctacgcactg gactactggg gccagggaac caccgtgact 420

gtgtcctccg gtggcggagg gtcgggaggg gggggctcgg gaggaggagg gtccgggggc 480

ggtggctcag atattcagat gaccagtc ccttcacccc tgagcgcctc agtgggcgat 540

agagtacca tcaattgtcg cgcctcgggc aatatccaca actacctgc ctggtaccag 600

cagaagccgg gaaaagtgc taagctgtg atctacaaca ctaagacctt ggccgatgga 660

gtgcccgcc gggtctccgg ctccggcagc ggcacagact acacctcac catctctcg 720

ctgcaaccag aggacgtggc tacctactac tgccagcatt tctggtcgtc cccctggact 780

ttcggagggg ggaccaaagt ggagattaa accactacce cagcacggag gccacccacc 840

ccggctccta ccatgcctc ccagcctctg tcctgcgtc cggaggcatg tagaccgca 900

gctgggtggg ccgtgcatac cgggggtctt gacttcgct gcgatatcta catttgggc 960

cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgtcg ctttactcg tgatcactct ttactgtaag 1020

cgcggtcggg agaagctgt gtacatcttt aagcaacct tcatgaggcc tgtgcagact 1080

actcaagagg aggacgctg ttcatgccgg ttcccagagg aggaggaagg cggctcggaa 1140

ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat gctccagcct accagcaggg gcagaaccag 1200

ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga 1260

ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac 1320

aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa 1380

cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg taccagggac tcagcaccgc caccaaggac 1440

acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg ccgcctcgg 1479

<210> 55

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

        peptide"
<400> 55
Asn Tyr Trp Met His
1             5
<210> 56
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 56
Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1             5             10             15
Asp

<210> 57
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 57
Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr
1             5             10

<210> 58
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"

```

<400> 58

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

1 5

<210> 59

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 59

Thr Pro Thr Thr Gly Tyr

1 5

<210> 60

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 60

Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 61

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 61

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp

1 5

<210> 62

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 62

Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro

1 5

<210> 63

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 63

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 64

<211> 122

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 64

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

peptide"

<400> 66

Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 67

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 67

Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp

1 5

<210> 68

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 68

Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 69

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 69

Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr

1 5

<210> 70

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 70

Asn Thr Lys

1

<210> 71

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 71

Phe Trp Ser Ser Pro Trp

1 5

<210> 72

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 72

Gly Asn Ile His Asn Tyr

1 5

<210> 73

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 73

Asn Thr Lys

1

<210> 74

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 74

Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 75

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 75

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ala Lys Ala Pro Lys Leu Phe Ile

35 40 45

Tyr Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 76

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 76

gcgatccgca tgaccagag cccgttctcc ctgtccgct ccgtggggga ccgctgact 60
atcacgtgtc gggcctccgg gaacatccac aactacctg catggtacca gcagaagccg 120

gccaaggccc ctaagttgtt catctacaac accaagactc ttgccgacgg agtgccgtcc 180
cggtttagcg gaagcgggtc cggcaccgac tacacctga ctatctcgag cctgcaacca 240
gaagatttcg ccacttacta ctgccagcac ttctggtcgt ccccttgac attcggcggc 300
ggcaccaagg tcgagattaa g 321

<210> 77

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 77

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 78

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 78

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ile

130 135 140

Arg Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg

145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala

165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ala Lys Ala Pro Lys Leu Phe Ile Tyr Asn

180 185 190

Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 195 200 205
 Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
 210 215 220

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr Phe
 225 230 235 240
 Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 245

<210> 79

<211> 747

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 79

caagtccaac tcgtccagtc cggatcagaa gtcaagaaac ccggagcttc cgtgaaagtg 60
 tcctgcaaag cctccggtta cacctttacg aactactgga tgcattgggt gcgccaggcc 120

ccgggacagg ggctggaatg gatgggcttc attaccccca ccaccggata ccccagtagc 180
 aatcagaagt tcaaggaccg ggtcaccatg accgccgaca agtcaacctc tactgcttac 240
 atggagctgt ccagcctgcg gtcggaagat accgccgtgt attactgcgc gagaaggaaa 300
 gtcggaagg gagtgtacta tgccctggac tactggggac aggggaccac tgtgactgtg 360
 tcaagcggag gcggaggctc ggggggcgga ggttcgggcg gaggaggatc agggggcggc 420
 gggtccgcga tccgcatgac ccagagcccg ttctccctgt ccgcgtccgt gggggaccgc 480
 gtgactatca cgtgtcgggc ctccgggaac atccacaact acctcgcatg gtaccagcag 540

aagccggcca agggccctaa gttgttcac tacaacacca agactcttgc cgacggagtg 600
 ccgtcccggt ttagcgaag cggttccggc accgactaca cctgactat ctgcagcctg 660
 caaccagaag atttcgccac ttactactgc cagcacttct ggtcgtcccc ttggacattc 720
 ggccggcggca ccaaggtcga gattaag 747

<210> 80

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 80

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

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

20 25 30
Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45
Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu

65 70 75 80
Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser

85 90 95
Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr

100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr

115 120 125
Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly

130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

145 150 155 160
Gly Gly Ser Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Leu Ser Ala

165 170 175
Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile

180 185 190
His Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ala Lys Ala Pro Lys

195 200 205

Leu Phe Ile Tyr Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg
 210 215 220
 Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser
 225 230 235 240
 Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser
 245 250 255
 Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr
 260 265 270
 Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
 275 280 285
 Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
 290 295 300
 Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
 305 310 315 320
 Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
 325 330 335
 Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
 340 345 350
 Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
 355 360 365
 Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
 370 375 380
 Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
 385 390 395 400
 Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
 405 410 415
 Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
 420 425 430
 Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
 435 440 445
 Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly

450 455 460
 Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
 465 470 475 480
 Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485 490
 <210> 81
 <211> 1479
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"
 <400> 81
 atggccctcc ctgtaccgc cctgtgtctt ccgttgctc ttctgtcca cgccgtcgg 60

 ccccaagtcc aactcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga aaccgggagc ttccgtgaaa 120
 gigtctctga aagcctccgg ttacaccttt acgaactact ggatgcattg ggtgcgccag 180
 gccccgggac aggggctgga atggatgggc ttcatcacc ccaccaccgg ataccccgag 240
 tacaatcaga agttcaagga ccgggtcacc atgaccgccg acaagtcaac ctctactgct 300
 tacatggagc tgtccagcct gcggtcggaa gataccgccg tgtattactg cgcgagaagg 360
 aaagtcgga agggagtgt ctatgccctg gactactggg gacaggggac cactgtgact 420
 glgtcaagcg gaggcggagg ctcggggggc ggagggttcgg gcggaggagg atcagggggc 480

 ggcggttccg cgatccgcat gaccagagc ccgttctccc tgtccgcgtc cgtgggggac 540
 cgcgtgacta tcacgtgtcg ggcctccggg aacatccaca actacctcgc atggtaccag 600
 cagaagccgg ccaaggcccc taagtgttc atctacaaca ccaagactct tgccgacgga 660
 gtgccgtccc ggtttagcgg aagcggttcc ggcaccgact acacctgac tatctcgagc 720
 ctgcaaccag aagatttcgc cacttactac tgccagcact tctggtcgtc cccttgaca 780
 ttcggcggcg gcaccaaggt cgagattaag accactacc cagcaccgag gccaccacc 840
 ccggtccta ccacgcctc ccagcctctg tcctgcgtc cggaggcatg tagaccgca 900

 gctggtgggg ccgtgcatac ccgggtctt gacttcgct gcgatatcta catttgggcc 960
 cctctggctg gtacttgccg ggtctgtctg ctttactcg tgatcactct ttactgtaag 1020
 cgcggtcggga agaagctgct gtacatcttt aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact 1080
 actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa 1140

ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat gctccagcct accagcaggg gcagaaccag 1200
ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga 1260
ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg cgagaaaaga atccccaaga gggcctgtac 1320

aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa 1380
cgagaagag gcaaaggcca cgacggactg taccaggacgac tcagcaccgc caccaaggac 1440
acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg ccgcctcgg 1479

<210> 82

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 82

Asn Tyr Trp Met His

1 5

<210> 83

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 83

Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 84

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 84

Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 85

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 85

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

1 5

<210> 86

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 86

Thr Pro Thr Thr Gly Tyr

1 5

<210> 87

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 87

Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 88

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 88

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp

1 5

<210> 89

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 89

Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro

1 5

<210> 90

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 90

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 91

<211> 122

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 91

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 92

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 92

caagtccaac tcgtccaaag cgggtcagaa gtcaagaagc ccggttcctc cgtgaaagtg 60

tcctgcaaag cctcgggcta caccttact aattactgga tgcattgggt ccgccaggcg 120

cccggacagg gattggaatg gatgggggttc atcacgccga ccaccggata cccggagtac 180
 aaccagaagt tcaaggacag agtgaccatt accgccgata agtccacctc caccgcttac 240

 atggagctct cctcactcgc gtccgaagat acagccgtgt actattgtgc tcgccggaaa 300
 gtcggaaagg gagtgtacta cgccctggac tattggggcc agggcaccac cgtgaccgtg 360
 tcctcg 366

 <210> 93
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 93
 Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala
 1 5 10
 <210> 94
 <211> 7

 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 94
 Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp
 1 5
 <210> 95
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 95

Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 96

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 96

Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr

1 5

<210> 97

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 97

Asn Thr Lys

1

<210> 98

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 98

Phe Trp Ser Ser Pro Trp

1 5

<210> 99


```

<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 99
Gly Asn Ile His Asn Tyr
1             5
<210> 100
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 100
Asn Thr Lys
1
<210> 101
<211> 9
<212>
> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 101
Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr
1             5
<210> 102
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

```

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 102

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ala Lys Ala Pro Lys Leu Phe Ile

35 40 45

Tyr Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 103

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 103

gccattagga tgactcagtc ccccttctcc ctctccgca gcgtgggcga ccgcgtgacg 60

atcacttgcc gggcctcggg gaacattcac aactacctgg cctggtacca gcagaagccg 120

gccaaggccc ctaagctgtt catctacaac accaagaccc ttgcggacgg agtgccatcg 180

agattttccg gctcgggctc tgggaccgat tacactctga ctatctcaag cctgcaacct 240

gaggacttcg ccacttacta ctgccagcac ttctggagca gcccttgac ttctcgtggc 300

gggaccaagg tcgaaatcaa g 321

<210> 104

<211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 104
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15
 Gly Gly Gly Ser
 20

<210> 105
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 105
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp

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

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

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr Phe
 225 230 235 240
 Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 245

<210> 106

<211> 747

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 106

caagtccaac tcgtccaaag cgggtcagaa gtcaagaagc cgggttcctc cgtgaaagtg 60

tcctgcaaag cctcgggcta caccctcact aattactgga tgcatgggtt cgcgcaggcg 120

cccgacagg gattggaatg gatgggggtt atcacgccga ccaccggata cccggagtac 180

aaccagaagt tcaaggacag agtgaccatt accgccgata agtccacctc caccgcttac 240

atggagctct cctcactgcg gtccgaagat acagccgtgt actattgtgc tcgccggaaa 300

gtcggaaagg gagtgtacta cgccctggac tattggggcc agggcaccac cgtgaccgtg 360
tcctcgggag gaggggggttc gggcggaggc ggctccggtg gaggcggaag cggagggggc 420
ggatcagcca ttaggatgac tcagtcacct ttctccctct ccgcgagcgt gggcgaccgc 480
gtgacgatca ctigccgggc ctccgggaac attcacaact acctggcctg gtaccagcag 540

aagccggcca agggccctaa gctgttcac tacaacacca agacccttgc ggacggagtg 600
ccatcgagat ttccggctc gggctctggg accgattaca ctctgactat ctcaagcctg 660
caacctgagg acttcggcac ttactactgc cagcacttct ggagcagccc ctggactttc 720
ggtggcggga ccaaggtcga aatcaag 747

<210> 107

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 107

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

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

20 25 30
Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45
Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu

65 70 75 80
Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser

85 90 95
Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr

100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr

115 120 125

Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly

130

135

140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

145

150

155

160

Gly Gly Ser Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Leu Ser Ala

165

170

175

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

180

185

190

His Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ala Lys Ala Pro Lys

195

200

205

Leu Phe Ile Tyr Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg

210

215

220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser

225

230

235

240

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser

245

250

255

Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr

260

265

270

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

275

280

285

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala

290

295

300

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala

305

310

315

320

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr

325

330

335

Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln

340

345

350

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser

355

360

365

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

370 375 380
Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln

385 390 395 400
Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu

405 410 415
Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg

420 425 430
Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met

435 440 445
Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly

450 455 460
Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp

465 470 475 480
Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 108

<211> 1479

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 108

atggccctcc ctgtaccgc cctgtgtctt ccgtggctc ttctgtcca cgcgctcgg 60

ccccaaagtc aactcgtcca aagcgggtgca gaagtcaaga agcccggttc ctccgtgaaa 120

gtgtcctgca aagcctcggg ctacaccttc actaattact ggatgcattg ggtccgccag 180

gcgcccgagc agggattgga atggatgggg ttcacacgc cgaccaccgg ataccggag 240

tacaaccaga agttcaagga cagagtgacc attaccgccg ataagtcac ctccaccgt 300

tacatggagc tctcctcact gcggtccgaa gatacagccg tgtactattg tgctcgccgg 360

aaagtcgga agggagtgtg ctacgccctg gactattggg gccagggcac caccgtgacc 420

gtgtcctcgg gaggaggggg ttccggcgga ggcggctcgg gtggaggcgg aagcggaggg 480

ggcggatcag ccattaggat gactcagtcc cctttctccc tctccgcgag cgtgggcgac 540
 cgcgtgacga tcaattgccg ggcctcgggg aacattcaca actacctggc ctggtaccag 600
 cagaagccgg ccaagggccc taagctgttc atctacaaca ccaagaccct tgcggacgga 660
 gtgccatcga gattttccgg ctccggctct gggaccgatt acactctgac tatctcaagc 720
 ctgcaacctg aggacttcgc cacttactac tgccagcact tctggagcag cccctggact 780
 ttcggtggcg ggaccaaggt cgaaatcaag accactacce cagcaccgag gccacccacc 840
 ccggctccta ccatcgctc ccagcctctg tcctgcgtc cggaggcatg tagaccgca 900

gctggtgggg ccgtgcatac ccgggtctt gacttcgct gcgatatcta catttgggcc 960
 cctctggctg gtacttgccg ggtctctctg ctttactcg tgatcactct ttactgtaag 1020
 cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact 1080
 actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg tcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa 1140
 ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat gctccagcct accagcagg gcagaaccag 1200
 ctctacaac aactcaatct tggtcggaga gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga 1260
 ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac 1320

aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa 1380
 cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg taccaggagc tcagcaccgc caccaaggac 1440
 acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg ccgcctcgg 1479

<210> 109

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 109

Asn Tyr Asn Leu His

1 5

<210> 110

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 110

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 111

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 111

Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 112

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 112

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

1 5

<210> 113

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 113

Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp

1 5

<210> 114

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 114

Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 115

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 115

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Asn

1 5

<210> 116

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 116

Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr

1 5

<210> 117

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 117

Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 118

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 118

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 119

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 119

caagtccaac tcgtccaatc cgggtgcagaa gtcaagaaac ccggtgcatc cgtgaaagtg 60

tcatgcaaag cctccgggta caccttcaact aactacaacc tccactgggt ccgccaggcc 120

ccgggacagg gactggagtg gatggggggc atctaccgg gaaactacga cacttcatac 180

aaccagaagt tcaagggcag agtgaccatg actgccgaca agagcacatc gaccgcctac 240

atggaactca gtcacctgcg ctccgaggat actgccgtct actactgtgc ccgggtggac 300

ttcggccact cccggtattg gtatttcgat gtctggggac aggggaaccac cgtgactgtg 360

tccagc 366

<210> 120

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 120

Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met Asn

1

5

10

<210> 121

<211> 7

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

        peptide"
<400> 121
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1             5
<210> 122
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 122
Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr
1             5
<210> 123
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 123
Thr Ser Ser Val Ser Ser
1             5
<210> 124
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 124
Ala Thr Ser
1

```

<210> 125
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 125
 Trp Thr Phe Asn Pro Pro
 1 5
 <210> 126
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 126
 Ser Ser Val Ser Ser
 1 5
 <210> 127
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 127
 Ala Thr Ser
 1
 <210> 128
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 128

Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 129

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 129

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile His

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 130

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 130

gaaatcgtgc tgaccagtc ccctgcgact ctgagcctga gccctgggga acgcgccact 60

ttgtcatgcc gggccacetc ctccgtgtcc tccatgaact ggtaccagca gaagcccga 120

caggctccgc ggccgctgat ccatgccacc tccaacctgg ccagcggcat tcccgcgagg 180

ttttccggct cgggctctgg taccgactac accctgacca tctcgagcct tgagccagaa 240

gatgctgcgg tgtactactg ccaacagtgg accttcaatc cgcctacgtt cggacagggg 300

accaagctgg agattaag 318

<210> 131

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 131

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 132

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 132

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

[illegible]

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

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

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 133

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 133

caagtccaac tcgtccaatc cgggtgcagaa gtcaagaaac ccggtgcatc cgtgaaagtg 60
tcatgcaaag cctccgggta caccttcact aactacaacc tccactgggt ccgccaggcc 120

ccgggacagg gactggagtg gatgggggcc atctaccggg gaaactacga cacttcatac 180
aaccagaagt tcaagggcag agtgaccatg actgccgaca agagcacatc gaccgcctac 240
atggaactca gtcctctgcg ctccgaggat actgccgtct actactgtgc ccgggtggac 300
ttcggccact cccggtattg gtatttcgat gtctggggac aggggaaccac cgtgactgtg 360
tccagcgggg gcggaggatc ggggtggcgga ggttcggggg gaggaggatc aggcggcggc 420
ggatcggaat tcgtgctgac ccagtcacct gcgactctga gcctgagccc tggggaacgc 480
gccactttgt catgccgggc cacctcctcc gtgtcctcca tgaactggta ccagcagaag 540

cccggacagg ctccgcgccc gctgatccat gccacctcca acctggccag cggcattccc 600
gcgaggtttt ccggctcggg ctctggtacc gactacacce tgaccatctc gagccttgag 660
ccagaagatg ctgcggtgta ctactccaa cagtggacct tcaatccgcc tacgttcgga 720
caggggacca agctggagat taag 744

<210> 134

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 134

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1	5	10	15
His	Ala	Ala	Arg
Pro	Gln	Val	Gln
Leu	Val	Gln	Ser
Gly	Ala	Glu	Val
20	25	30	
Lys	Lys	Pro	Gly
Ala	Ser	Val	Lys
Val	Ser	Cys	Lys
Ala	Ser	Gly	Tyr

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

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

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

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

 260 265 270
 Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
 275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu

325 330 335
Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu

385 390 395 400
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys

450 455 460
Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 135

<211> 1476

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 135

atggccctcc ctgtaccgc cctgtgtctt ccgtggctc ttctgtcca cgccgtcgg	60
ccccaagtcc aactcgtcca atccggtgca gaagtcaaga aaccgggtgc atccgtgaaa	120
gtgtcatgca aagcctccgg gtacaccttc actaactaca acctccactg ggtccgccag	180
gccccgggac agggactgga gtggatgggg gccatctacc cgggaaacta cgacacttca	240
tacaaccaga agttcaaggg cagagtgacc atgactgccg acaagagcac atcgaccgcc	300
tacatggaac tcagctccct gcgtccgag gatactgccg tctactactg tgccgggtg	360
gacttcggcc actccccgta ttggtatttc gatgtctggg gacagggaac caccgtgact	420
gtgtccagcg ggggcggagg atcgggtggc ggaggttcgg ggggaggagg atcaggcggc	480
ggcggatcgg aaatcgtgct gaccagtc cctgcgactc tgagcctgag ccctggggaa	540
cgcgccactt tgcatgccg ggccacctcc tccgtgtcct ccatgaactg gtaccagcag	600
aagcccgac aggtccgcg gccgtgatc catgccacct ccaacctggc cagcggcatt	660
cccgcgaggt ttccggctc gggctctggt accgactaca ccctgacctc ctcgacctt	720
gagccagaag atgtcgggt gtactactgc caacagtga ccttcaatcc gcctacttc	780
ggacagggga ccaagctgga gattaagacc actacccag caccaggcc accaccccg	840
gtcctacca tcgctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcattgag acccgagct	900
ggtggggccg tgcatacccg gggctttgac ttgcctgcg atatctacat ttggccctt	960
ctggctggta cttgcgggt cctgtgtctt tcaactctga tcaactctta ctgtaagcg	1020
ggtcggaaga agctgtgta catctttaag caaccctca tgaggcctgt gcagactact	1080
caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg	1140
cgcgtgaaat tcagccgag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc	1200
tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gactacgacg tgctggacaa gcggagagga	1260
cgggaccagc aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac	1320
gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc	1380
agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc	1440
tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg	1476

<210> 136

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 136

Asn Tyr Asn Leu His

1 5

<210> 137

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 137

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 138

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 138

Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 139

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 139

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

1 5

<210> 140

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 140

Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp

1 5

<210> 141

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 141

Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 142

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 142

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Asn

1 5

<210> 143

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 143

Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr

1 5

<210> 144

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 144

Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 145

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 145

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 146

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 146

caagtccaac tcgtccagtc cgggtgcagaa gtcaagaaac ctggagcatc cgtgaaagtg	60
tcttgcaaag cctccggcta caccttcacc aactacaacc tccattgggt cagacaggcc	120
cccggacaag gactcgaatg gatgggagcg atctaccggg gaaactacga caccagctac	180
aaccagaagt tcaagggccg cgtgactatg accgccgata agagcacctc caccgcctac	240

atggaactgt cctcgtgag gtccgaggac actgcggtgt actactgcgc ccgcgtggac	300
ttcggacact cacggtattg gtacttcgac gtctggggac agggcactac cgtgaccgtg	360
tcgagc	366

<210> 147

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 147

Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met Asn

1 5 10

<210> 148

<211> 7

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 148

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 149

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 149

Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 150

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 150

Thr Ser Ser Val Ser Ser

1 5

<210> 151

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 151

Ala Thr Ser

1

<210> 152

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 152

Trp Thr Phe Asn Pro Pro

1 5

<210> 153

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 153

Ser Ser Val Ser Ser

1 5

<210> 154

<211> 3

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 154

Ala Thr Ser

1

<210> 155

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 155

Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 156

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 156

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met

20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile His

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
 65 70 75 80
 Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 157
 <211> 318
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"
 <400> 157
 gatatccagc tgactcagtc cccgtcattc ctgtccgcct ccgtgggaga cagagtgacc 60
 atcacctgtc gggccaattc ctccgtgtca agcatgaact ggtatcagca gaagcccggg 120
 aaggcccaaa agccgctgat tcacgcgacg tccaacctgg cttccggcgt gccgagccgg 180
 ttctccggct cggggagcgg gactgagtac accctgacta tttcctcgct tcaaccgag 240
 gactttgcta cctactactg ccaacagtgg accttcaatc ctccgacatt cggacagggt 300
 accaagttgg aaatcaag 318
 <210> 158
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 158
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5 10 15
 Gly Gly Gly Ser

20

<210> 159

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 159

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile

130 135 140

Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg

145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met Asn Trp

165 170 175

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

180 185 190
 Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 195 200 205
 Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
 210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly
 225 230 235 240
 Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 245

<210> 160

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 160

caagtccaac tcgtccagtc cgggtcagaa gtcaagaaac ctggagcatc cgtgaaagtg 60
 tcttgcaaag cctccggcta caccctcacc aactacaacc tccattgggt cagacaggcc 120

cccggacaag gactcgaatg gatgggagcg atctaccggg gaaactacga caccagctac 180
 aaccagaagt tcaagggcgg cgtgactatg accgccgata agagcacctc caccgcctac 240
 atggaactgt cctcgtgag gtccaggac actgcggtgt actactgcgc ccgcgtggac 300
 ttcggacact cacggtattg gtacttcgac gtctggggac agggcactac cgtgaccgtg 360
 tcgagcggcg gaggaggttc gggagggggc ggatcagggg gcggcggcag cggaggagg 420
 ggctcggata tcagctgac tcagtcctcg tcattcctgt ccgcctccgt gggagacaga 480
 gtgaccatca cctgtcgggc cacttcctcc gtgtcaagca tgaactggta tcagcagaag 540

cccgggaagg ccccaaagcc gctgattcac gcgacgtcca acctggcttc cggcgtgccg 600
 agccggttct ccggctcggg gagcgggact gactacaccc tgactatttc ctgcgttcaa 660
 cccgaggact ttgctaccta ctactgcaa cagtggacct tcaatcctcc gacattcgga 720
 cagggtacca agttggaat caag 744

<210> 161

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 161

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

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

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

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

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

 260 265 270
 Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
 275 280 285
 Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
 290 295 300
 His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
 305 310 315 320
 Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu

 325 330 335
 Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
 340 345 350
 Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
 355 360 365
 Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
 370 375 380
 Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu

 385 390 395 400
 Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
 405 410 415
 Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
 420 425 430
 Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
 435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys

450

455

460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr

465

470

475

480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

490

<210> 162

<211> 1476

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 162

atggccctcc ctgtcacgc cctgtgtctt ccgtggctc ttctgtcca cgccgtcgg 60

ccccaagtcc aactgtcca gtccgtgca gaagtcaaga aacctggagc atccgtgaaa 120

gtgtcttgca aagcctccgg ctacaccttc accaactaca acctccattg ggtcagacag 180

gccccggac aaggactcga atggatggga gcatctacc cgggaaacta cgacaccagc 240

tacaaccaga agttcaaggg ccgctgact atgaccgccg ataagagcac ctccaccgcc 300

tacatggaac tgcctcgtt gaggtccgag gacctgcgg tgtactactg cgcccgctg 360

gacttcggac actcacgga ttggtacttc gacgtctggg gacagggcac taccgtgacc 420

gtgtcgagcg gcggaggagg ttccggaggg ggcggatcag ggggcggcgg cagcgtgga 480

gggggctcgg atatccagct gactcagtc ccgtcattcc tgtccgcctc cgtgggagac 540

agagtgaaca tcacctgtcg ggccacttcc tccgtgtcaa gcatgaactg gtatcagcag 600

aagcccgga agccccaaa gccctgatt cagcgacgt ccaacctggc ttccggcgtg 660

ccgagccggt tctccggctc ggggagcggg actgagtaca cctgactat ttctcgtt 720

caaccggagg actttgtac ctactactgc caacagtga cttcaatcc tccgacattc 780

ggacagggtta ccaagttgga aatcaagacc actacccag caccgaggcc accaccccg 840

gtcctacca tcgctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcattag accgcagct 900

ggtggggcgg tgcatacccg ggtcttgac ttgcctgcg atatctacat ttgggccct 960

ctggctggta ctgcggggt cctgtgtctt tcaactgtga tcaactctta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080
 caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140
 cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200
 tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gactacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260
 cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380
 agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440
 tatgacgtc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 163

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 163

Asn Tyr Asn Leu His

1 5

<210> 164

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 164

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 165

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 165

Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 166

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 166

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

1 5

<210> 167

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 167

Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp

1 5

<210> 168

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

        peptide"
<400> 168
Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1             5             10
<210> 169
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 169
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Asn
1             5
<210> 170
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 170
Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr
1             5
<210> 171
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 171
Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1             5             10             15

```

<210> 172

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 172

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 173

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 173

caagtccaac tcgtccagtc gggagcagaa gtcaagaagc ccggatcatc cgtgaaagtg 60
 tcctgcaaag cctcaggcta cacctttacc aactacaact tgcactgggt cagacaggcc 120
 ccgggacagg gcctggagtg gatgggcgcc atctaccccg gaaactatga cacctcgtac 180
 aaccagaagt tcaagggtcg cgtgactatc acggctgaca agtcactag caccgcgtac 240

atggaacttt cctcactcgc gtccgaggat actgcggtgt actactgcgc ccgggtggac 300
 ttccggacact cgagatatg gtacttcgat gtctggggac aggggaccac cgtgactgtg 360
 tcctcc 366

<210> 174

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 174

Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met Asn

1 5 10

<210> 175

<211> 7

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 175

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 176

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 176

Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 177

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 177

Thr Ser Ser Val Ser Ser

1 5

<210> 178

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 178

Ala Thr Ser

1

<210> 179

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 179

Trp Thr Phe Asn Pro Pro

1 5

<210> 180

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 180

Ser Ser Val Ser Ser

1 5

<210> 181

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 181

Ala Thr Ser

1

<210> 182

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 182

Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 183

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 183

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ala Lys Ala Pro Lys Leu Phe Ile

35 40 45

Tyr Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 184

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 184

gaaattgtgc tgaccagtc tccgcaacc ctgtccctga gccctggaga gcgcgccacc 60

ctgtcctgcc gggccacatc ctccgtgtcg tccatgaact ggtaccagca gaagcccggc 120

caagccccga ggcctctgat tcatgctacc tcaaatctgg ccagcggaaat cccggcgcgc 180

ttctccggct cgggcagcgg tactgactac actctacca tctcgtccct cgaaccggag 240

gacgccgcgc tctactactg tcagcagtgg accttcaacc cacctacttt cggacaaggg 300

accaagctgg agatcaag

318

<210> 185

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 185

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Ser

<210> 186

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 186

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ile

130 135 140

Arg Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg

145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala

165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ala Lys Ala Pro Lys Leu Phe Ile Tyr Asn

180 185 190

Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly

195 200 205

Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp

210 215 220

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

225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

245

<210> 187

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 187

caagtccaac tcgtccagtc gggagcagaa gtcaagaagc ccggatcatc cgtgaaagtg 60

tcctgcaaag cctcaggcta cacctttacc aactacaact tgcactgggt cagacaggcc 120

ccgggacagg gcctggagtg gatgggcgcc atctaccccg gaaactatga cacctcgtac 180
aaccagaagt tcaagggtcg cgtgactatc acggctgaca agtccactag caccgcgtac 240
atggaacttt cctcactcgc gtccgaggat actgcggtgt actactgcgc ccgggtggac 300
ttcggacact cgagatatig gtacttcgat gtctggggac aggggaccac cgtgactgtg 360
tcctccgggg gcggtggcag cgggggaggc ggaagcggcg gagggggttc cgggggtgga 420
ggaagcgaaa ttgtgctgac ccagtctccc gcaacctgt ccctgagccc tggagagcgc 480
gccacctgt cctgccgggc cacatcctcc gtgtcgtcca tgaactggtg ccagcagaag 540

cccggccaag ccccgaggcc tetgattcat gctacctcaa atctggccag cggaatcccg 600
gcgcgtttct ccggtcggg cagcggtact gactacactc tcaccatctc gtccctcgaa 660
ccggaggacg ccgccgtcta ctactgtcag cagtggacct tcaaccacc tactttcgga 720
caagggacca agctggagat caag 744

<210> 188

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 188

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1	5	10	15
His	Ala	Ala	Arg
Pro	Gln	Val	Gln
Leu	Val	Gln	Ser
Gly	Ala	Glu	Val
20	25	30	
Lys	Lys	Pro	Gly
Ser	Ser	Val	Lys
Val	Ser	Cys	Lys
Ala	Ser	Gly	Tyr
35	40	45	
Thr	Phe	Thr	Asn
Tyr	Asn	Leu	His
Trp	Val	Arg	Gln
Ala	Pro	Gly	Gln
50	55	60	
Gly	Leu	Glu	Trp
Met	Gly	Ala	Ile
Tyr	Pro	Gly	Asn
Tyr	Asp	Thr	Ser
65	70	75	80
Tyr	Asn	Gln	Lys
Phe	Lys	Gly	Arg
Val	Thr	Ile	Thr
Ala	Asp	Lys	Ser
85	90	95	
Thr	Ser	Thr	Ala
Tyr	Met	Glu	Leu
Ser	Ser	Leu	Arg
Ser	Glu	Asp	Thr

100	105	110	
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp			
115	120	125	
Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly			
130	135	140	
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly			
145	150	155	160
Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu			
165	170	175	
Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val			
180	185	190	
Ser Ser Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro			
195	200	205	
Leu Ile His Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe			
210	215	220	
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu			
225	230	235	240
Glu Pro Glu Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn			
245	250	255	
Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr			
260	265	270	
Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro			
275	280	285	
Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val			
290	295	300	
His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro			
305	310	315	320
Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu			
325	330	335	
Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro			
340	345	350	

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu

385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys

450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 189

<211> 1476

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 189

atggccctcc ctgtaccgc cctgtgctt ccgtggctc ttctgtcca cgccgtcgg 60

ccccaagtcc aactgtcca gtcgggagca gaagtcaaga agcccgatc atccgtgaaa 120

gtgtcctgca aagcctcagg ctacaccttt accaactaca acttgactg ggtagacag 180

gccccgggac agggcctgga gtggatgggc gccatctacc ccgaaacta tgacacctcg 240

tacaaccaga agttcaaggg tcgctgact atcacggctg acaagtccac tagcaccgcg 300

tacatggaac tttcctcact gcggtccgag gatactgcgg tgtactactg cgccccgggtg 360

gacttcggac actcgagata ttggtacttc gatgtctggg gacaggggac caccgtgact 420
 gtgtcctccg ggggcggtgg cagcggggga ggcggaagcg gcggaggggg ttccgggggt 480

ggaggaagcg aaattgtgct gaccagctct ccgcaaccc tgtccctgag ccctggagag 540
 cgcgccacc tgctctgccc ggccacatcc tccgtgtcgt ccatgaactg gtaccagcag 600
 aagccccgcc aagccccgag gcctctgatt catgtacct caaatctggc cagcgggaatc 660
 ccggcgcgct tctccggctc gggcagcggg actgactaca ctctcaccat ctctccctc 720
 gaaccggagg acgcccgcgt ctactactgt cagcagtga ccttcaaccc acctactttc 780
 ggacaaggga ccaagctgga gatcaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccg 840
 gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggctctgac ttgcctgcg atatctacat ttgggccctt 960
 ctggctggta cttgcggggg cctgtctgtt tcaactgtga tcaactttta ctgtaagcgc 1020
 ggtcgggaaga agctgtctga catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080
 caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140
 cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200
 tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gactacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260
 cgggaccagc aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380
 agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440
 tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 190
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 190
 Asn Tyr Asn Leu His
 1 5
 <210> 191
 <211> 17
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 191

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 192

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 192

Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 193

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 193

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

1 5

<210> 194

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 194
 Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp
 1 5
 <210> 195
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 195
 Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10
 <210> 196
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 196
 Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Asn
 1 5
 <210> 197
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 197

Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr

1 5

<210> 198

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 198

Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 199

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 199

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 200

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 200

caagtccaac tcgtccagtc gggagcagaa gtcaagaagc ccggatcatc cgtgaaagtg 60
 tcctgcaaag cctcaggcta cacctttacc aactacaact tgcaactgggt cagacaggcc 120
 ccgggacagg gcctggagtg gatgggcgcc atctaccccg gaaactatga cacctcgtac 180
 aaccagaagt tcaagggtcg cgtgactatc acggctgaca agtcactag caccgcgtac 240

atggaacttt cctcactcgc gtccaggat actgcggtgt actactgcgc ccgggtggac 300
 ttcggacact cgagatatgt gtacttcgat gtctggggac aggggaccac cgtgactgtg 360
 tcctcc 366

<210> 201

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 201

Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met Asn
 1 5 10

<210> 202

<211> 7

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 202

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 203

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 203

Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 204

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 204

Thr Ser Ser Val Ser Ser

1 5

<210> 205

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 205
 Ala Thr Ser
 1
 <210> 206
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 206
 Trp Thr Phe Asn Pro Pro
 1 5
 <210> 207
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 207
 Ser Ser Val Ser Ser
 1 5
 <210> 208
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 208
 Ala Thr Ser
 1
 <210> 209

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 209

Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 210

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 210

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile His

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 211

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 211

gaaattgtgc tgaccagtc tcccgcaacc ctgtccctga gccctggaga ggcgcccacc 60

ctgtcctgcc gggccacatc ctccgtgtcg tccatgaact ggtaccagca gaagcccggc 120

caagccccga ggcctctgat tcatgtctacc tcaaattctgg ccagcggaat cccggcgcgc 180

ttctccggct cgggcagcgg tactgactac actctcacca tctcgtccct cgaaccggag 240

gacgcgcgcc tctactactg tcagcagtgg accttcaacc cacctacttt cggacaaggg 300

accaagctgg agatcaag 318

<210> 212

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 212

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 213

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 213

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

245

<210> 214

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 214

caagtccaac tcgtccaatc cggcgcagaa gtcaagaaac caggatcgtc cgtgaaagtg 60
tcctgcaagg cgtccgggta cactttcact aattacaacc tccactgggt cagacaggcc 120

ccaggacagg gcctggaatg gatgggcgcc atctaccctg gaaactacga tacctcgtac 180
aaccagaagt tcaagggccg cgtgactatt accgccgaca agagcacctc caccgcctat 240
atggaactgt cgtccctcgc gtccgaggac actgccgtgt actactgtgc aagggtggac 300
ttcggtcact cccggtattg gtacttcgac gtctggggac aggggaccac tgtgaccgtg 360
tcgtcgggag gcggtggaag cggcgggtggc ggaagcggag gcggcggatc agggggcggga 420
ggaagcgaca ttcagcttac ccagtcaccg tccttctctga gcgcctccgt gggagatcgc 480
gtgaccatca catgccgcgc cacttctctg gtgtcctcca tgaactggta ccagcagaag 540

cccggaaagg ctcttaagcc tetgatecat gcgacctcca acttggtctc cggggtgccg 600
tcacggttca gcggcagcgg ttcaggaact gactacaccc tgactattag ctctctccaa 660
cccaggagact tcgccaccta ctactgccag cagtggacct tcaaccgcc cacgtttggg 720
cagggtacca agctggagat caag 744

<210> 215

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 215

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1

5

10

15

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

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

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

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

260 265 270
Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285
Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300
His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320
Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu

325 330 335
Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350
Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365
Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380
Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu

385 390 395 400
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415
Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430
Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445
Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys

450 455 460
Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480
Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 216

<211> 1476

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 216

atggccctcc ctgtcaccgc cctgtctgctt ccgttggtc tttctgtcca cggcgtcgg 60

ccccaagtcc aactcgtcca atccggcgca gaagtcaaga aaccaggatc gtccgtgaaa 120

gtgtcctgca aggcgtccgg gtacaccttc actaattaca acctccactg ggtcagacag 180

gccccaggac agggcctgga atggatgggc gccatctacc ctggaaacta cgataacctg 240

tacaaccaga agttcaaggg ccgctgtgact attaccgccg acaagagcac ctccaccgcc 300

tatatggaac tgtctccctt gcggtccgag gacactgccg tgtactactg tgcaagggtg 360

gacttcggtc actccccgta ttggtacttc gacgtctggg gacaggggac cactgtgacc 420

gtgtcgtcgg gaggcggtgg aagcggcggg ggcggaagcg gaggcggcgg atcagggggc 480

ggaggaagcg acattcagct taccagtca ccgtccttcc tgagcgctc cgtgggagat 540

cgcgtgacca tcacatgccg cgccacttcc tcggtgtcct ccatgaactg gtaccagcag 600

aagcccggaa aggtctctaa gcctctgac catgcgacct ccaacttgge ttccggggtg 660

ccgtcacggt tcagcggcag cgggttcagga actgagtaca cctgactat tagctctctc 720

caaccgagg acttcgccac ctactactgc cagcagtga cttcaacct gccacgttt 780

gggcagggtg ccaagctgga gatcaagacc actacccag caccgaggcc accaccccg 840

gtcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcattgag accgcagct 900

ggtggggcgg tgcatacccg gggctttgac ttgcctgcg atatctacat ttgggccct 960

ctggctggta cttgcggggt cctgtctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcgggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gactacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggaccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc ccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 217

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 217

Ser Tyr Asn Met His

1 5

<210> 218

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 218

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 219

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 219

Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 220

<211> 7

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 220
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 1 5
 <210> 221
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 221
 Tyr Pro Gly Asn Gly Asp
 1 5
 <210> 222
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 222
 Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10
 <210> 223
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 223

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn

1 5

<210> 224

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 224

Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr

1 5

<210> 225

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 225

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 226

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 226

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

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

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

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 227

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 227

caagtgcagc tcgtccagtc cgggtgcagaa gtcaagaaac ccggtgcttc agtgaaagtg 60
 tcctgcaagg cctccgggta caccttcacc tctacaaca tgcaactgggt ccgccaagcc 120
 ccgggccagg gactcgaatg gatgggagcc atctaccctg gcaacgggga cacctcatac 180
 aaccctaagt tcaagggcag agtgaccatg actgcggaca agtccactag aacagcgtac 240

atggagctga gcagcctgcg gtccgaggat actgccgtgt actactgcgc ccgctcctac 300
 ttctacggaa gctcgtcgtg gtacttcgat gtctggggac agggcaccac tgtgactgtg 360
 tcctcc 366

<210> 228

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 228

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His

1 5 10

<210> 229

<211> 7

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 229

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 230

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 230

Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 231

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 231

Ser Ser Ser Val Ser Ser

1 5

<210> 232

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 232

Ala Thr Ser

1

<210> 233

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 233

Trp Ile Phe Asn Pro Pro

1 5

<210> 234

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 234

Ser Ser Val Ser Ser

1 5

<210> 235

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 235

Ala Thr Ser

1

<210> 236

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 236

Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 237

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 237

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 238

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 238

gaaattgtgc tgactcagag ccccgccacc ctgagcttgt ccccgggga aagggaacg 60

ctgtcatgcc gcgcctcgtc atccgtgtcc tccatgcatt ggtaccagca gaagccggga 120

caggccctc ggccgtgat ctccgccacc tccaatctcg ctccggcat tccggcccg 180

ttctcgggaa gcgggtcggg gaccgactat accctgacca tctctagcct tgaacctgag 240

gacgcgcggg tgiactattg tcaacagtgg atctttaacc cccaacctt cggtaggagc 300

accaaagtgg agattaag 318

<210> 239

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 239

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 240

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 240

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Arg Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile

130 135 140

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

145 150 155 160

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

 165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile Phe Ala Thr

 180 185 190

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

 195 200 205

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

 210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly

225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

 245

<210> 241

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 241

caagtgcagc tcgtccagtc cgggtgcagaa gtcaagaaac cgggtgcttc agtgaaagtg 60

tcctgcaagg cctccggtta caccttcacc tcctacaaca tgcactgggt cgccaagcc 120

ccgggccagg gactcgaatg gatgggagcc atctaccctg gcaacgggga cacctcatac 180

aaccctaagt tcaagggcag agtgaccatg actgaggaca agtcactag aacagcgtag 240

atggagctga gcagcctgcg gtccgaggat actgccgtgt actactgcgc ccgtcctac 300

ttctacggaa gctcgtcgtg gtacttcgat gtctggggac agggcaccac tgtgactgtg 360

tcctccggtg gcggaggctc gggcgagggc ggaagcggcg gcgggggatc gggaggagga 420

gggtccgaaa ttgtgctgac tcagagcccc gccaccctga gcttgcccc cggggaaagg 480

gcaacgctgt catgccgcgc ctcgtcatcc gtgtcctcca tgcattggtg ccagcagaag 540

ccgggacagg ccctcggcc gctgatcttc gccacctcca atctcgcttc cggcattccg 600

gccccgttct cgggaagcgg gtcggggacc gactataccc tgaccatctc tagccttgaa 660
cctgaggacg ccgcggtgta ctattgtcaa cagtggatct ttaaccccc aaccttcggt 720
ggaggcacca aagtggagat taag 744

<210> 242

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 242

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

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

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

130	135	140
Gly	Gly	Gly
Ser	Gly	Gly
Gly	Gly	Gly
Ser	Gly	Gly
Gly	Gly	Ser
Gly	Gly	Gly
145	150	155
160		
Gly	Gly	Ser
Glu	Ile	Val
Leu	Thr	Gln
Ser	Pro	Ala
Thr	Leu	Ser
Leu		

165 170 175
 Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val
 180 185 190
 Ser Ser Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro

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

 260 265 270
 Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
 275 280 285
 Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
 290 295 300
 His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
 305 310 315 320
 Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu

 325 330 335
 Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
 340 345 350
 Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
 355 360 365
 Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
 370 375 380
 Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu

 385 390 395 400
 Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
 405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
 420 425 430
 Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
 435 440 445
 Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys

450 455 460
 Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
 465 470 475 480
 Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485 490

<210> 243

<211> 1476

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 243

atggccctcc ctgtcaccgc cctgtctgctt ccgttggttc ttctgtcca cgcctctcgg 60

ccccaagtgc agctcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga aaccgggtgc ttcagtgaag 120

gtgtcctgca aggcctccgg ttacaccttc acctctaca acatgcactg ggtccgcca 180

gccccgggcc agggactcga atggatggga gccatctacc ctggcaacgg ggacacctca 240

tacaacccta agttcaaggg cagagtgacc atgactgcgg acaagtccac tagaacagcg 300

tacatggagc tgagcagcct gcggtccgag gatactccg tgtactactg cccccgtcc 360

tacttctacg gaagctcgtc gtggtacttc gatgtctggg gacagggcac cactgtgact 420

gtgtcctccg gtggcggagg ctgggaggga ggcggaagcg gcggcggggg atcgggagga 480

ggagggtccg aaattgtgct gactcagagc cccgccaccc tgagcttgct ccccggggaa 540

agggaacgc tgcatgccc gcctcgtca tccgtgtcct ccatgcattg gtaccagcag 600

aagccgggac agggccctcg gccgtgatc ttgccacct ccaatctcgc ttccggcatt 660

ccggccccgt tctcgggaag cgggtcgggg accgactata cctgaccat ctctagcctt 720

gaacctgagg acgcccgggt gtactattgt caacagtga tctttaacc cccaaccttc 780

ggtggaggca ccaaagtga gattaagacc actacccag caccgaggcc accaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgagct 900

ggtagggccg tgcatacccg gggctctgac ttgcctgcg atatctacat ttgggccct 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcaactcgtga tcaactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gactacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggaccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggcctgccc cctcgg 1476

<210> 244

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 244

Ser Tyr Asn Met His

1 5

<210> 245

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 245

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 246
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 246
 Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10

<210> 247
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 247
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 1 5

<210> 248
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 248
 Tyr Pro Gly Asn Gly Asp
 1 5

<210> 249
 <211> 13
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 249

Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 250

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 250

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn

1 5

<210> 251

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 251

Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr

1 5

<210> 252

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 252

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 253

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 253

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Arg Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 254

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 254

caagtccaac tcgtccagtc aggagcagaa gtcaagaaac ctggagcttc cgtgaaagtg	60
tcgtgcaagg cctccggcta cacttcacc tcttacaaca tgcaactgggt cagacaggcc	120
cctgggtcaag gactggaatg gatgggagcg atctaccgg gcaacggaga cacttcgtac	180
aacccaagt tcaagggacg ggtcactatg accgccgata agagcacgcg caccgcgtac	240
atggaactga gcagcctgcg ctccgaggac actgccgtgt attactgcgc gaggagctac	300
ttctacggat catcgctcgtg gtacttcgac gtctggggcc agggcaccac cgtgaccgtg	360
tcatcc	366

<210> 255

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 255

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His

1	5	10

<210> 256

<211> 7

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 256

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1	5

<210> 257

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 257

Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 258

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 258

Ser Ser Ser Val Ser Ser

1 5

<210> 259

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 259

Ala Thr Ser

1

<210> 260

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 260

Trp Ile Phe Asn Pro Pro

1 5

<210> 261

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 261

Ser Ser Val Ser Ser

1 5

<210> 262

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 262

Ala Thr Ser

1

<210> 263

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 263

Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 264

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 264

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Phe

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu

65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 265

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 265

gatattcagc tgaccagag cccgtcattc ctgtccgcct ccgtgggaga cagagtgacc 60

atcacttgtc gggccagctc ctcggtgtcc tccatgcatt ggtatcagca gaagcctggg 120

aaggctccca agccctcat ctccgccaca tcaaattctg cctccgggt gccagccgg 180

ttctccggga ggggtccgg tactgagtac actctgacca ttctctctt gcaaccgag 240

gactttgcca cctactactg ccagcagtgg atctttaacc cgccgacctt cggaggagga 300

accaaagtgg agatcaag 318

<210> 266

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 266

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 267

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 267

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe

50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Arg Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

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

 Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly
 225 230 235 240
 Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 245

 <210> 268
 <211> 744
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 268

caagtccaac tcgtccagtc aggagcagaa gtcaagaaac ctggagcttc cgtgaaagtg	60
tcgtgcaagg cctccggcta cacttcacc tcttacaaca tgcactgggt cagacaggcc	120
cctggtaag gactggaatg gatgggagcg atctaccgg gcaacggaga cacttcgtac	180
aacccaagt tcaaggagcg ggtcactatg accgccgata agagcacgcg caccgcgtac	240
atggaactga gcagcctgcg ctccgaggac actgccgtgt attactgcgc gaggagctac	300
ttctacggat catcgtcgtg gtacttcgac gtctggggcc agggcaccac cgtgaccgtg	360
tcatccggtg gcggaggatc ggggggaggga ggaagcggcg gggggggctc cggcgggtgga	420
ggctcggata ttcagctgac ccagagcccg tcattcctgt ccgcctccgt gggagacaga	480
gtgaccatca ctgtcgggc cagctcctcg gtgtcctcca tgcatggta tcagcagaag	540
cctgggaagg ctccaagcc cctcatcttc gccacatcaa atcttgctc cggggtgcca	600
agccggttct ccgggagcgg ctccggtact gactacactc tgaccatttc ctcttgcaa	660
cccaggagact ttgccaccta ctactgccag cagtggatct ttaaccgcc gaccttcgga	720
ggaggaacca aagtggagat caag	744

<210> 269

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 269

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

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

65						70						75						80	
Tyr	Asn	Pro	Lys	Phe	Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser				
					85					90					95				
Thr	Arg	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr				
					100					105					110				
Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Tyr	Phe	Tyr	Gly	Ser	Ser	Ser	Trp				
					115					120					125				
Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly				
					130					135					140				
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly				
145					150					155					160				
Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Phe	Leu	Ser	Ala				
					165					170					175				
Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Ser	Ser	Val				
					180					185					190				
Ser	Ser	Met	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Pro				
					195					200					205				
Leu	Ile	Phe	Ala	Thr	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe				
210					215					220									
Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu				
225					230					235					240				
Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Ile	Phe	Asn				
					245					250					255				
Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Thr	Thr				
					260					265					270				
Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro				
275					280					285									
Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val				
290					295					300									
His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro				
305					310					315					320				

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu

325 330 335
Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro

340 345 350
Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys

355 360 365
Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe

370 375 380
Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu

385 390 395 400
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp

405 410 415
Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys

420 425 430
Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala

435 440 445
Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys

450 455 460
Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr

465 470 475 480
Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 270

<211> 1476

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 270

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg

60

ccccaaagtc aactcgcca gtcaggagca gaagtcaaga aacctggagc ttccgtgaaa 120
 gtgtcgtgca aggcctccgg ctacaccttc acctcttaca acatgcactg ggtagacag 180
 gcccctggtc aaggactgga atggatggga gcatctacc cgggcaacgg agacacttcg 240
 tacaacccca agttcaaggg acgggtcact atgaccgccg ataagagcac gcgcaccgcg 300
 tacatggaac tgagcagcct gcgctccgag gacactgccg tgtattactg cgcgaggagc 360
 tactttctacg gatcatcgtc gtgggtacttc gacgtctggg gccagggcac caccgtgacc 420
 gtgtcatccg gtggcggagg atcggggggc ggaggaagcg gcgggggggg ctccggcggg 480

ggaggctcgg atattcagct gaccagagc ccgtcattcc tgtccgcctc cgtgggagac 540
 agagtacca tcaattgtcg ggccagctcc tcgggtgcct ccatgcattg gtatcagcag 600
 aagcctggga aggcctccaa gcccctcatt ttcgccacat caaatcttgc ctccgggggtg 660
 ccaagccggt tctccgggag cggctccggt actgagtaca ctctgacat ttcctccttg 720
 caaccgagg actttgccac ctactactgc cagcagtgga tctttaacct gccgaccttc 780
 ggaggaggaa ccaaagtgga gatcaagacc actacccag caccgaggcc accaccccg 840
 gctctacca tcgctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatttag accgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggctttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggccct 960
 ctggctggta cttgcggggg cctgtctgtt tcaactgtga tcaactctta ctgtaagcgc 1020
 ggtcggaaga agctgtgtga catctttaag caaccctca tgaggcctgt gcagactact 1080
 caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140
 cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200
 tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gactacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260
 cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc ccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380
 agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440
 tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 271

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 271

Ser Tyr Asn Met His

1 5

<210> 272

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 272

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 273

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 273

Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 274

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 274

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

1 5

<210> 275

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 275

Tyr Pro Gly Asn Gly Asp

1 5

<210> 276

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 276

Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 277

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 277

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn

1 5

<210> 278

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 278

Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr

1 5

<210> 279

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 279

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 280

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 280

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe

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

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 281

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 281

caagtgaac tcgtccagtc cgggtgcagaa gtcaagaagc ctggttcatc ggtgaaagtg 60
 tcctgcaaag cgtcgggcta caccttcacc tcgtacaaca tgcactgggt ccgccaggcc 120
 cccggacaag gactggaatg gatgggtgct atctaccccg gaaacggaga taccagctac 180
 aacccaagt tcaaggacg cgtgaccatt actgccgaca agtccacaag aaccgcctac 240

atggaactgt ccagcctgag atccgaggac actgcggtgt actactgtgc gaggtcctac 300
 ttctacgggt cctcctcttg gtacttcgac gtctggggac agggcactac tgtgaccgtg 360
 tccagc 366

<210> 282

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 282

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His

1	5	10

<210> 283

<211> 7

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 283

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1	5

<210> 284

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 284

Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

1	5

<210> 285

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 285

Ser Ser Ser Val Ser Ser

1	5

<210> 286

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 286

Ala Thr Ser

1

<210> 287

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 287

Trp Ile Phe Asn Pro Pro

1 5

<210> 288

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 288

Ser Ser Val Ser Ser

1 5

<210> 289

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 289

Ala Thr Ser

1

<210> 290

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 290

Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 291

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 291

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile Phe

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

85

90

95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 292

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 292

gagatcgtgc tgacgcagtc gccggccacc ctgagccttt caccgggaga acgcgccact 60

ctgtcatgcc ggccagcag ctccgtgtcc tccatgcatt ggtaccagca gaagccgggg 120

caggccccgc ggcctctcat cttcgccacc tccaatctgg cctccggcat ccctgctcgg 180

tttagcggaa gcggcagcgg aactgactat acctgacca tctcctcgct ggaaccagag 240

gatgcagcgg tgtactattg ccagcagtgg atcttcaacc cgccaacctt cggcggcggc 300

accaaggtcg agattaag 318

<210> 293

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 293

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1

5

10

15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 294

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 294

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Arg Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile Phe Ala Thr

180 185 190

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

195 200 205

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

210

215

220

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly

225

230

235

240

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

245

<210> 295

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 295

caagtgaac tcgtccagtc cgggtgcagaa gtcaagaagc ctggttcacg ggtgaaagtg 60

tcctgcaaag cgtcgggcta caccttcacc tcgtacaaca tgcactgggt cgcgcaggcc 120

cccggacaag gactggaatg gatgggtgct atctaccccg gaaacggaga taccagctac 180

aacccaagt tcaaggagcg cgtgaccatt actgccgaca agtcacaaag aaccgcctac 240

atggaactgt ccagcctgag atccgaggac actgcggtgt actactgtgc gaggtcctac 300

ttctacgggt cctcctcttg gtacttcgac gtctggggac agggcactac tgtgaccgtg 360

tccagcgggg gaggcggtag cgggggggggt ggatcgggag gcggcggatc aggaggagga 420

gggtccgaga tcgtgctgac gcagtcgccg gccaccctga gcctttcacc gggagaacgc 480

gccactctgt catgccgggc cagcagctcc gtgtcctcca tgcattggtg ccagcagaag 540

ccggggcagg ccccgcgccc tctcatcttc gccacctcca atctggcctc cggcatccct 600

gtcgtgttta gcggaagcgg cagcgggaact gactatacct tgaccatctc ctgctggaa 660

ccagaggatg cagccgtgta ctattgccag cagtggatct tcaacccgcc aaccttcggc 720

ggcggcacca aggtcgagat taag 744

<210> 296

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 296

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

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

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

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

195 200 205
Leu Ile Phe Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe
 210 215 220
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

225 230 235 240
 Glu Pro Glu Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn
 245 250 255
 Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr

 260 265 270
 Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
 275 280 285
 Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
 290 295 300
 His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
 305 310 315 320
 Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu

 325 330 335
 Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
 340 345 350
 Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
 355 360 365
 Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
 370 375 380
 Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu

 385 390 395 400
 Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
 405 410 415
 Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
 420 425 430
 Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
 435 440 445
 Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys

 450 455 460
 Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
 465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

490

<210> 297

<211> 1476

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 297

atggccctcc ctgtaccgc cctgtgtctt ccgttgctc ttctgtcca cgcctcgg 60

ccccaaagtc aactcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga agcctggttc atcggtagaa 120

gtgtcctgca aagcgtcggg ctacaccttc acctcgtaca acatgcactg ggtccgccag 180

gcccccgac aaggactgga atggatgggt gctatctacc ccggaacgg agataccagc 240

tacaacccca agttcaaggg acgcgtgacc attactgccg acaagtccac aagaaccgcc 300

tacatggaac tgtccagcct gagatccag gacactgcgg tgtactactg tgcgaggtcc 360

tactttctacg ggtcctcttc ttggtacttc gacgtctggg gacagggcac tactgtgacc 420

gtgtccacgc ggggaggcgg tagcgggggg ggtggatcgg gcggcggcgg atcaggagga 480

ggagggtccg agatcgtgct gacgcagtcg ccggccaccc tgagcctttc accgggagaa 540

cgcgccactc tgcatgccg ggccagcagc tccgtgtcct ccatgcattg gtaccagcag 600

aagccggggc agggcccgcg gcctctcatc ttgccacct ccaatctggc ctccggcatc 660

cctgtctcgt ttagcgaag cggcagcggg actgactata ccttgaccat ctctcgtcgt 720

gaaccagagg atgcagccgt gtactattgc cagcagtggg tcttcaacc gccaaccttc 780

ggcggcggca ccaaggtcga gattaagacc actacccag caccgaggcc accaccccg 840

gtctctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatttag accgcagct 900

ggtggggcgg tgcatacccg gggctttgac ttgcctgcg atatctacat ttgggccctt 960

ctggctggta cttgcggggt cctgtgtctt tctcgtga tctcttcta ctgtaagcgc 1020

ggtcgggaaga agctgtgtga catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gactacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggcctgccg cctcgg 1476

<210> 298

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 298

Ser Tyr Asn Met His

1 5

<210> 299

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 299

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 300

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 300

Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 301

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 301

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

1 5

<210> 302

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 302

Tyr Pro Gly Asn Gly Asp

1 5

<210> 303

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 303

Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 304
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 304
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn
 1 5

<210> 305
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 305
 Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr
 1 5

<210> 306
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 306
 Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10 15

<210> 307
 <211> 122
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 307

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Arg Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 308

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 308

caagtgaac tcgtccagtc cgggtcagaa gtcaagaagc caggttcctc ggtgaaagtg 60

tcctgcaaag cctcgggtta caccttcacc tcgtacaata tgcactgggt ccgccaagct 120

ccgggacaag gcctggaatg gatgggagcg atctaccccg gaaacggcga cacgtcctac 180

aacccgaagt tcaagggaag agtgaccatc accgccgaca agtccaccgc caccgcgtac 240

atggagctta gcagcctgcg gagcgaggac actgccgtgt attactgcgc ccggtcctac 300

ttctatggat catcctcgtg gtacttcgat gtctggggcc aggggaccac cgtgaccgtg 360

tccagc 366

<210> 309

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 309

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His

1 5 10

<210> 310

<211> 7

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 310

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 311

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 311

Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 312

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 312

Ser Ser Ser Val Ser Ser

1 5

<210> 313

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 313

Ala Thr Ser

1

<210> 314

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 314

Trp Ile Phe Asn Pro Pro

1 5

<210> 315

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 315

Ser Ser Val Ser Ser

1 5

<210> 316

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 316

Ala Thr Ser

1

<210> 317

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 317

Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 318

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 318

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Phe

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu

65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 319

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 319

gatatccagc tgaccagag cccctccttc ctgtccgctt ccgtgggaga cagagtcact 60

attacttgtc gggcctcttc atccgtgtca tccatgcact ggtaccagca gaagccggga 120

aaggcccaaa agcccttgat ctttgccact tccaacctgg catccggcgt gccctcgagg 180

ttctccggga gcggttcagg gaccgagtag actctgacca ttagcagcct ccagcctgag 240

gactttgcca cctactactg ccagcagtgg attttcaacc cgcctacatt cggagggggc 300

actaaggtcg aaatcaag 318

<210> 320

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 320

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 321

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 321

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Arg Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
 130 135 140
 Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
 145 150 155 160

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

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly
 225 230 235 240
 Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 245

<210> 322

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 322

caagtgaac tcgtccagtc cgggtgcagaa gtcaagaagc caggttcctc ggtgaaagtg 60

tcctgcaaag cctcgggtta caccttcacc tcgtacaata tgcactgggt ccgccaagct 120

ccgggacaag gcctggaatg gatgggagcg atctaccccg gaaacggcga cacgtcctac 180

aaccggaagt tcaagggaag agtgaccatc accgccgaca agtccaccg caccgcgtac 240

atggagctta gcagcctgcg gagcaggagac actgccgtgt attactgcgc ccggtcctac 300

ttctatggat catcctcgtg gtacttcgat gtctggggcc aggggaccac cgtgaccgtg 360

tccagcgggtg gcggaggcag cggcggagga gggctctggag gaggcggctc ggggggaggg 420
ggctcggata tccagctgac ccagagccct tccttcctgt ccgcttccgt gggagacaga 480
gtcactatta cttgtcgggc ctctcatcc gtgtcatcca tgcactggta ccagcagaag 540

ccgggaaagg ccccaaagcc cttgatcttt gccacttcca acctggcatc cggcgtgccc 600
tcgaggttct ccgggagcgg ttcagggacc gattacactc tgaccattag cagcctccag 660
cctgaggact ttgccaceta ctactgccag cagtggattt tcaaccgcc tacattcgga 720
gggggcacta aggtcgaaat caag 744

<210> 323

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 323

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

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

20 25 30
Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45
Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser

65 70 75 80
Tyr Asn Pro Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser

85 90 95
Thr Arg Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr

100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp

115 120 125

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

130

135

140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

145

150

155

160

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

165

170

175

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val

180

185

190

Ser Ser Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro

195

200

205

Leu Ile Phe Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

210

215

220

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

225

230

235

240

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn

245

250

255

Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr

260

265

270

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

275

280

285

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

290

295

300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro

305

310

315

320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu

325

330

335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro

340

345

350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys

355

360

365

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

370 375 380
Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu

385 390 395 400
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp

405 410 415
Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys

420 425 430
Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala

435 440 445
Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys

450 455 460
Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr

465 470 475 480
Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 324
<211> 1476
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 324
atggccctcc ctgtaccgc cctgtgtctt ccgttgctc ttctgtcca ccccgtcgg 60

ccccaaagtgc aactcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga agccaggttc ctccgtgaaa 120
gtgtcctgca aagcctcggg ttacaccttc acctcgtaca atatgcactg ggtccgcca 180
gtcctcgggac aaggcctgga atggatggga gcatctacc ccggaacgg cgacacgtcc 240
tacaaccga agttcaaggg aagagtgacc ataccgccg acaagtccac ccgcaccgcg 300
tacatggagc ttagcagcct gcggagcgag gacactgccg tgtattactg cggccgtcc 360
tacttctatg gatcatctc gtggtacttc gatgtctggg gccaggggac caccgtgacc 420
gtgtccagcg gtggcggagg cagcggcgga ggagggtctg gaggaggcgg ctccggggga 480

gggggctcgg atatccagct gacccagagc ccttccttcc tgtccgcttc cgtgggagac 540
 agagtacta ttacttgcg ggcctcctca tccgtgtcat ccatgcactg gtaccagcag 600
 aagccgggaa aggccccaaa gcccttgatc ttggccactt ccaacctggc atccggcgtg 660
 ccctcgaggt tctccgggag cgggttcaggg accgagtaca ctctgacat tagcagcctc 720
 cagcctgagg actttgccac ctactactgc cagcagtgga ttttcaacc gcctacattc 780
 ggagggggca ctaaggtcga aatcaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccg 840
 gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggctttgac ttgcctgcg atatctacat ttgggccct 960
 ctggctggta ctggcgggt cctgtctgtt tcaactctga tcaactctta ctgtaagcg 1020
 ggtcgggaga agctgtctga catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080
 caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140
 cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200
 tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gactacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260
 cgggaccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380
 agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440
 tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 325

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 325

Arg Tyr Asn Met His

1 5

<210> 326

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 326

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 327

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 327

Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 328

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 328

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

1 5

<210> 329

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 329

Tyr Pro Gly Asn Gly Asp

1 5

<210> 330

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 330

Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 331

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 331

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Asn

1 5

<210> 332

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 332

Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr

1 5

<210> 333

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 333

Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 334

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 334

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 335

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 335

caagtccaac tcgtccagtc aggagcagaa gtcaagaaac caggagcatc cgtgaaagtg	60
tcgtgcaaag cctctggcta caccttcacc cggtaacaac tgcactgggt cagacaggcc	120
ccgggacagc ggctcgagtg gatgggtgcc atctaccccg gcaacgggga cacctcctac	180
tcccaaaagt tcaagggtcg cgtgaccatc acggcggata agtcggccag cactgcgtac	240

atggaattgt catccctgcg ctccgaggat accgccgtgt attactgcgc gcggtccttc	300
ttctacggct cctccgattg gtacttcgac gtctggggac aggggaactac cgtgaccgtg	360
tcctcc	366

<210> 336

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 336

Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met His

1

5

10

<210> 337

<211> 7

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

        peptide"
<400> 337
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1           5
<210> 338
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 338
Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
1           5
<210> 339
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 339
Ser Ser Ser Val Asn Asn
1           5
<210> 340
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 340
Ala Thr Ser
1

```


<210> 341
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 341
 Trp Ile Phe Asn Pro Pro
 1 5
 <210> 342
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 342
 Ser Ser Val Asn Asn
 1 5
 <210> 343
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 343
 Ala Thr Ser
 1
 <210> 344
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 344

Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 345

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 345

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile Tyr

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 346

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 346

gaaatcgtgc tgactcagtc gccggacttc caaagcgtga ccccaaagga gaaggtcacc 60

atcacctgta gagcctcatc gtccgtgaac aatatgcact ggtaccagca gaagccggac 120

cagtccccta agccccctgat ctacgccact tccaacctgg cctccggcgt gccgtcgagg 180

ttcagcggct cgggcagcgg gaccgactac accctgacca tcaacagcct tgaagctgag 240

gacgcgccta cctactactg ccagcagtgg attttcaacc ctccacatt tggacagggc 300

actaagctgg agattaag 318

<210> 347

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 347

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 348

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 348

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20	25	30
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met		
35	40	45
Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe		
50	55	60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp		
100	105	110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly		
115	120	125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile		
130	135	140
Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys		
145	150	155
Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met His Trp		
165	170	175
Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Ala Thr		
180	185	190
Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser		
195	200	205
Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala		
210	215	220
Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly		
225	230	235
Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
245		
<210> 349		
<211> 744		

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 349

caagtccaac tcgtccagtc aggagcagaa gtcaagaaac caggagcatc cgtgaaagtg 60
tcgtgcaaag cctctggcta caccttcacc cggtaacaac tgcactgggt cagacaggcc 120

ccgggacagc ggctcgagtg gatgggtgcc atctaccccg gcaacgggga cacctcctac 180
tcccaaaagt tcaagggtcg cgtgaccatc acggcggata agtcggccag cactgcgtac 240
atggaattgt catccctcgc ctccaggat accgccgtgt attactgcgc gcggtccttc 300
ttctacggct cctccgattg gtacttcgac gtctggggac agggaaactac cgtgaccgtg 360
tcctccgggg gtggcgggag cggagggggc ggaagcgggg gtggaggatc aggaggcggg 420
ggctccgaaa tcgtgctgac tcagtcgccg gacttcaaaa gcgtgacccc aaaggagaag 480
gtcaccatca cctgtagagc ctcatcgtcc gtgaacaata tgcactggta ccagcagaag 540

ccggaccagt ccctaagcc cctgatctac gccacttcca acctggcctc cggcgtgccg 600
tcgaggttca ggggtcggg cagcgggacc gactacacce tgaccatcaa cagccttgaa 660
gctgaggacg ccgtaccta ctactgccag cagtggattt tcaaccctcc cacatttgga 720
cagggcacta agctggagat taag 744

<210> 350

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 350

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1	5	10	15
His	Ala	Ala	Arg
Pro	Gln	Val	Gln
Leu	Val	Gln	Ser
Gly	Ala	Glu	Val
20	25	30	
Lys	Lys	Pro	Gly
Ala	Ser	Val	Lys
Val	Ser	Cys	Lys
Ala	Ser	Gly	Tyr

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

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

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

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

 260 265 270
 Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
 275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
 290 295 300
 His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
 305 310 315 320
 Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
 325 330 335
 Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
 340 345 350
 Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
 355 360 365
 Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
 370 375 380
 Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
 385 390 395 400
 Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
 405 410 415
 Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
 420 425 430
 Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
 435 440 445
 Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
 450 455 460
 Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
 465 470 475 480
 Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485 490
 <210> 351
 <211> 1476
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 351

atggccctcc ctgtaccgc cctgtgtctt ccgtggctc ttctgtcca cgccgtcgg	60
ccccaagtcc aactcgtcca gtcaggagca gaagtcaaga aaccaggagc atccgtgaaa	120
gtgtcgtgca aagcctctgg ctacaccttc acccgttaca acatgcactg ggtcagacag	180
gccccgggac agcggctcga gtggatgggt gccatctacc ccggcaacgg ggacacctcc	240
tactcccaaa agttcaaggg tcgctgtacc atcacggcgg ataagtcggc cagcactgcg	300
tacatggaat tgtcatccct gcgctccgag gataccgccg tgtattactg cgcgcggtcc	360
ttcttctacg gctcctccga ttggctactt gacgtctggg gacagggaac taccgtgacc	420
gtgtcctccg ggggtggcgg gagcggaggg ggcggaagcg ggggtggagg atcaggaggc	480
ggaggtccg aaatcgtgct gactcagtcg ccggacttcc aaagcgtgac cccaaaggag	540
aaggtcacca tcacctgtag agcctcatcg tccgtgaaca atatgcactg gtaccagcag	600
aagccggacc agtcccctaa gcccctgac tacgccactt ccaacctggc ctccgctg	660
ccgtcgaggt tcagcggctc gggcagcggg accgactaca cctgacat caacagcctt	720
gaagctgagg acgccgtac ctactactgc cagcagtgga ttttcaacc tcccacattt	780
ggacagggca ctaagctgga gattaagacc actacccag caccaggcc accaccccg	840
gctcctacca tcgctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcattgag acccgagct	900
ggtggggccg tgcatacccg gggctttgac ttgcctgcg atatctacat ttggccct	960
ctggctggta cttgcgggt cctgtgtctt tcaactgtga tcaacttta ctgtaagcgc	1020
ggtcggaaga agctgtgta catctttaag caaccctca tgaggcctgt gcagactact	1080
caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg	1140
cgcgtgaaat tcagccgag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc	1200
tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gactacgacg tgctggacaa gcggagagga	1260
cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac	1320
gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc	1380
agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc	1440
tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg	1476

<210> 352

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 352

Arg Tyr Asn Met His

1 5

<210> 353

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 353

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 354

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 354

Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 355

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 355

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

1 5

<210> 356

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 356

Tyr Pro Gly Asn Gly Asp

1 5

<210> 357

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 357

Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 358

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 358

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Asn

1 5

<210> 359

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 359

Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr

1 5

<210> 360

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 360

Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 361

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 361

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 362

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 362

caagtgaac tcgtccaatc cggcgcggaa gtcaaaaagc ctggagcctc cgtcaaagtg	60
tcctgcaagg cctccggtta cactttcact cgtacaaca tgcatgggt gcggcaggcc	120
ccgggacagc gcctggaatg gatgggcgca atctaccccg gcaacggaga cacctcctat	180
tcccaaaagt tcaagggaag ggtcacaatc acggccgaca agagcgcctc aactgcctac	240

atggagctga gcagcctcag atccgaagat accgcggtgt actactgcgc ccggagcttc	300
ttctacggtt cgtctgattg gtactttgac gtctggggcc agggaaccac cgtgaccgtg	360
tcgtcc	366

<210> 363

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 363

Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met His

1 5 10

<210> 364

<211> 7

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 364

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 365

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 365

Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 366

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 366

Ser Ser Ser Val Asn Asn

1 5

<210> 367

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 367

Ala Thr Ser

1

<210> 368

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 368

Trp Ile Phe Asn Pro Pro

1 5

<210> 369

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 369

Ser Ser Val Asn Asn

1 5

<210> 370

<211> 3

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 370

Ala Thr Ser

1

<210> 371

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 371

Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 372

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 372

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met

20 25 30

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

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
 65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
 85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 373
 <211> 318
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"
 <400> 373

gacatccagc ttaccagtc gccatcattc ctgtccgcat cagtgggtga tcgcgtgacc 60
 attacctgtc gggcgtcctc ctccgtgaac aacatgcact ggtaccagca gaagccgggg 120

aaggctccca agcctctgat ctacgccact agcaatttgg ccagcggcgt gccttcgaga 180
 ttctcgggggt cgggctcagg aaccgagtat accctgacca tttcctccct ccaaccggag 240
 gactttgcta ctactactg ccagcagtgg attttcaacc ccccgacttt cggacagggc 300
 accaagctgg aaatcaag 318

<210> 374
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 374

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15
 Gly Gly Gly Ser

20

<210> 375

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 375

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile

130 135 140

Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg

145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met His Trp

165 170 175

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

180 185 190
 Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 195 200 205
 Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
 210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly
 225 230 235 240
 Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 245

<210> 376

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 376

caagtgaac tcgtccaatc cggcgcgga gtcaaaaagc ctggagcctc cgtcaaagtg 60
 tcctgcaagg cctccgggta cactttcact cgctacaaca tgcattgggt gcggcaggcc 120

ccgggacagc gcctggaatg gatgggcgca atctaccccg gcaacggaga cacctcctat 180
 tcccaaaagt tcaagggaag ggtcacaatc acggccgaca agagcgcctc aactgcctac 240
 atggagctga gcagcctcag atccgaagat accgcggtgt actactgcgc ccggagcttc 300
 ttctacgggtt cgctgattg gtactttgac gtctggggcc aggggaaccac cgtgaccgtg 360
 tcgtccgggtg gcggaggagg cggtggagga ggctccgggg gaggaggcag cggcggggga 420
 ggcagcgaca tcagcttac ccagtcgcca tcattcctgt ccgcatcagt gggatgatgc 480
 gtgaccatta cctgtcgggc gtcctcctcc gtgaacaaca tgcactggta ccagcagaag 540

ccggggaagg ctccaagcc tetgatctac gccactagca atttggccag cggcgtgcct 600
 tcgagattct cggggtcggg ctcaggaacc gagtataccc tgaccatttc ctccctccaa 660
 ccggaggact ttgctactta ctactgccag cagtggattt tcaaccccc gactttcgga 720
 cagggcacca agctggaat caag 744

<210> 377

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 377

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

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

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

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

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

 260 265 270
 Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
 275 280 285
 Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
 290 295 300
 His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
 305 310 315 320
 Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu

 325 330 335
 Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
 340 345 350
 Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
 355 360 365
 Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
 370 375 380
 Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu

 385 390 395 400
 Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
 405 410 415
 Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
 420 425 430
 Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
 435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys

450 455 460
Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480
Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 378

<211> 1476

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 378

atggccctcc ctgtcacgc cctgtgtctt ccgtggctc ttctgtcca cgccgtcgg	60
ccccaagtgc aactgtcca atccggcgcg gaagtcaaaa agcctggagc ctccgtcaaa	120
gtgtcctgca aggcctccgg ttacactttc actcgtaca acatgcattg ggtgcggcag	180
gccccgggac agcgcctgga atggatgggc gcaatctacc ccggcaacgg agacacctcc	240
tattcccaaa agttcaaggg aagggtcaca atcacggccg acaagagcgc ctcaactgcc	300
tacatggagc tgagcagcct cagatccgaa gataccgagg tgtactactg cgcccggagc	360
ttctttctacg gttcgtctga ttggtacttt gacgtctggg gccagggaac caccgtgacc	420
gtgtcgtccg gtggcggagg gagcgggtga ggaggctccg ggggaggagg cagcggcggg	480
ggaggcagcg acatccagct taccagtcg ccatcattcc tgtccgcac agtgggtgat	540
cgcgtgacca ttacctgtcg ggcgtcctcc tccgtgaaca acatgcactg gtaccagcag	600
aagccgggga aggtcctcaa gcctctgac tacgccacta gcaatttggc cagcggcgtg	660
ccttcgagat tctcggggtc gggctcagga accgagtata ccctgacat ttctccctc	720
caaccggagg actttgtac ttactactgc cagcagtga ttttaaccc cccgactttc	780
ggacagggca ccaagctgga aatcaagacc actacccag caccgaggcc acccaaccg	840
gtcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcattag accgcagct	900
ggtggggcgc tgcataccg gggctttgac ttgcctgcg atatctacat ttgggccct	960
ctggctggta ctgcggggt cctgtgtctt tcaactgtga tcaactctta ctgtaagcgc	1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080
 caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140
 cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200
 tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gactacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260
 cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380
 agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440
 tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 379

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 379

Arg Tyr Asn Met His

1 5

<210> 380

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 380

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 381

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 381

Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 382

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 382

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

1 5

<210> 383

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 383

Tyr Pro Gly Asn Gly Asp

1 5

<210> 384

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 384

Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 385

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 385

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Asn

1 5

<210> 386

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 386

Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr

1 5

<210> 387

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 387

Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 388

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 388

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 389

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 389

caagtgaac tcgtccagtc cgggtgcagaa gtcaagaagc ctggttcctc cgtgaaagtg 60
 tcctgcaaag cgctgggcta caccttcacc cggtaacaata tgcactgggt cagacaggcg 120
 cccggacagg gcctggagtg gatgggggcc atctaccctg ggaacggcga cactagctac 180
 tcccaaaagt tcaagggccg cgtgacgatt accgccgaca agtcaaccag cactgcctat 240

atggagctga gctcgcttcg gagcgaagat accgccgtgt actactgcgc tcggagcttc 300
 ttctacgggt cctcggattg gtacttcgac gtctggggcc aggggactac tgtgaccgtg 360
 tcctcc 366

<210> 390

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 390

Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met His

1 5 10

<210> 391

<211> 7

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 391

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 392

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 392

Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 393

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 393

Ser Ser Ser Val Asn Asn

1 5

<210> 394

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 394

Ala Thr Ser

1

<210> 395

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 395

Trp Ile Phe Asn Pro Pro

1 5

<210> 396

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 396

Ser Ser Val Asn Asn

1 5

<210> 397

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 397

Ala Thr Ser

1

<210> 398

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 398

Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 399

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 399

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile Tyr

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 400

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 400

gaaatcgtgc tgaccacgtc cccggacttt cagtcagtga ctccaagga gaaggtcacc 60

attacttgtc ggcctcttc ctcggtgaac aacatgcact ggtaccagca gaagccggac 120

cagtcctcga agccctgat ctatgctacc tccaacttgg cgtccggcgt gccgtcaagg 180

ttcagcggat cgggttcgg gacagactac accctgacta ttaactcact cgaggccgag 240

gatgccgcca cctactactg ccagcagtgg atcttcaacc ctccaacctt cggacaagga 300

accaagctgg aaatcaag

318

<210> 401

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 401

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 402

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 402

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile

130 135 140

Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys

145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met His Trp

165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Ala Thr

180 185 190

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

195 200 205

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala

210 215 220

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly

225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

245

<210> 403

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 403

caagtgaac tcgtccagtc cgggtgcagaa gtcaagaagc ctggttcctc cgtgaaagtg 60

tcctgcaaag cgcttggeta caccttcacc cggtaacaata tgcactgggt cagacaggcg 120

cccggacagg gcctggagtg gatgggggcc atctaccctg ggaacggcga cactagctac 180
tcccaaaagt tcaagggccg cgtgacgatt accgccgaca agtcaaccag cactgcctat 240
atggagctga gctcgcttcg gagcgaagat accgccgtgt actactgcgc tcggagcttc 300
ttctacgggt cctcggattg gtacttcgac gtctggggcc aggggactac tgtgaccgtg 360
tcctccgggg gaggaggatc gggcggaggc ggttcgggag gcggcgggaag cggaggcggga 420
ggttcagaaa tcgtgctgac ccagtccccg gactttcagt cagtgactcc caaggagaag 480
gtcaccatta ctgtcgcgc ctctcctcgt gtgaacaaca tgcactggta ccagcagaag 540

ccggaccagt cccgaagcc cctgatctat gctacctcca acttggcgtc cggcgtgccg 600
tcaagttca gcggatcggg ttccgggaca gactacccc tgactattaa ctcactcgag 660
gccgaggatg ccgccaccta ctactgccag cagtggatct tcaaccctcc aaccttcgga 720
caaggaacca agctggaaat caag 744

<210> 404

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 404

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

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

20 25 30
Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45
Thr Phe Thr Arg Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser

65 70 75 80
Tyr Ser Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser

85 90 95
Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr

100	105	110	
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp			
115	120	125	
Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly			
130	135	140	
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly			
145	150	155	160
Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val			
165	170	175	
Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val			
180	185	190	
Asn Asn Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Pro			
195	200	205	
Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe			
210	215	220	
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu			
225	230	235	240
Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn			
245	250	255	
Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr			
260	265	270	
Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro			
275	280	285	
Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val			
290	295	300	
His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro			
305	310	315	320
Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu			
325	330	335	
Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro			
340	345	350	

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu

385 390 395 400
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys

450 455 460
Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 405

<211> 1476

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 405

atggccctcc ctgtaccgc cctgtgctt ccgtggctc ttctgtcca cgcgctcgg 60

ccccaagtgc aactcgtcca gtccggtgca gaagtcaaga agcctggttc ctccgtgaaa 120

gtgtcctgca aagcgtctgg ctacaccttc acccgttaca atatgcactg ggtcagacag 180

gcgcccgagc agggcctgga gtggatgggg gccatctacc ctgggaacgg cgacactagc 240

tactccaaa agttcaaggg ccgcgtgacg attaccgccg acaagtcaac cagcactgcc 300

tatatggagc tgagctcgct tcggagcgaa gataccgccg tgtactactg cgctcggagc 360

ttctttctacg ggicctcggg ttggtacttc gacgtctggg gccaggggac tactgtgacc 420
 gtgtcctccg ggggaggagg atcgggcgga ggcgggttcgg gaggcggcgg aagcggaggc 480

ggaggttcag aaatcgtgct gaccagtc ccggactttc agtcagtgc tcccaaggag 540
 aaggtcacca ttacttgtcg cgcctcctcc tcggtgaaca acatgcactg gtaccagcag 600
 aagccggacc agtccccgaa gccctgatc tatgtacct ccaacttggc gtccggcgtg 660
 ccgtcaaggt tcagcggatc gggttccggg acagactaca cctgactat taactcactc 720
 gaggccgagg atgccgccac ctactactgc cagcagtga tcttcaacc tccaaccttc 780
 ggacaaggaa ccaagctgga aatcaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccg 840
 gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcattgag accgcagct 900

ggtggggcgg tgcatacccg gggctctgac ttgcctgcg atatctacat ttgggccctt 960
 ctggctggta cttgcggggt cctgtctgtt tcaactgtga tcaactctta ctgtaagcgc 1020
 ggtcgggaaga agctgtgtga catctttaag caaccctca tgaggcctgt gcagactact 1080
 caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140
 cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgtc ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200
 tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gactacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260
 cgggaccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380
 agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440
 tatgacgtc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 406
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 406
 Arg Tyr Asn Met His
 1 5
 <210> 407
 <211> 17
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 407

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 408

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 408

Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 409

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 409

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

1 5

<210> 410

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 410
 Tyr Pro Gly Asn Gly Asp
 1 5
 <210> 411
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 411
 Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10
 <210> 412
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 412
 Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Asn
 1 5
 <210> 413
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 413

Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr

1 5

<210> 414

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 414

Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 415

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 415

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 416

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 416

caagtccaac tcgtccagtc tggcgcagaa gtcaagaagc ccggaagctc cgtgaaagtg 60
 tcctgcaaag cgtcgggtta cactttcacc cgtacaaca tgcactgggt cagacaggcc 120
 cctggacaag gactggagtg gatgggtgcc atctaccctg gaaacggaga tacctcctac 180
 tcccaaaagt tcaaggggag agtgaccatt accgccgaca agtcaacttc caccgcttac 240

atggagctca gtcctctgcg gtccgaagat actgcggtgt actattgcgc tcgctcattt 300
 ttctacggct catcgattg gtacttcgac gtctggggac agggaactac cgtgaccgtg 360
 tcctcg 366

<210> 417

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 417

Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met His
 1 5 10

<210> 418

<211> 7

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 418

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 419

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 419

Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 420

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 420

Ser Ser Ser Val Asn Asn

1 5

<210> 421

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 421
 Ala Thr Ser
 1
 <210> 422
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 422
 Trp Ile Phe Asn Pro Pro
 1 5
 <210> 423
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 423
 Ser Ser Val Asn Asn
 1 5
 <210> 424
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 424
 Ala Thr Ser
 1
 <210> 425

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 425

Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 426

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 426

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met

20 25 30

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

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu

65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 427

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 427

gacatccagc tgactcagtc cccgtccttc ctgtccgcct ccgtggggga ccgcgtgacg 60

attacttgtc gggcctcctc atccgtgaac aacatgcatt ggtaccagca gaagccagga 120

aaggcaccga agccgcttat ctatgccacc tcgaatctgg ccagcggagt gccttcgagg 180

tttagcggct ccggctccgg caccgagtac actttgacca ttagcagcct ccagccggag 240

gacttcgcca catactactg ccagcagtgg atcttcaacc cccccacctt cggccaagga 300

accaagctgg aaatcaag 318

<210> 428

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 428

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 429

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 429

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

245

<210> 430

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 430

caagtccaac tcgtccagtc tggcgcagaa gtcaagaagc ccggaagctc cgtgaaagtg 60
tcctgcaaag cgtcgggtta cactttcacc cgtacaaca tgcactgggt cagacaggcc 120

ccctggacaag gactggagtg gatgggtgcc atctaccctg gaaacggaga tacctcctac 180
tcccaaaagt tcaaggggag agtgaccatt accgccgaca agtcaacttc caccgcttac 240
atggagctca gtcctctcgc gtccgaagat actgcggtgt actattgcgc tcgctcattt 300
ttctacggct catcggattg gtacttcgac gtctggggac aggggaactac cgtgaccgtg 360
tcctcggggg gaggaggatc gggcggaggc ggttcgggag gcggcggaag cggaggcgga 420
ggttcagaca tcagctgac tcagtcctcg tccttctctgt ccgcctccgt gggggaccgc 480
gtgacgatta ctgtcgggc ctctcatcc gtgaacaaca tgcattggta ccagcagaag 540

ccaggaaagg caccgaagcc gcttatctat gccacctga atctggccag cggagtgcct 600
tcgaggttta gcggctccgg ctccggcacc gactacactt tgaccattag cagcctccag 660
ccggaggact tcgccacata ctactgccag cagtggatct tcaaccccc caccttcggc 720
caaggaacca agctggaaat caag 744

<210> 431

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 431

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1

5

10

15

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

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

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

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

260 265 270
Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285
Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300
His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320
Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu

325 330 335
Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350
Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365
Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380
Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu

385 390 395 400
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415
Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430
Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445
Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys

450 455 460
Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480
Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 432

<211> 1476

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 432

atggccctcc ctgtaccgc cctgtctgtt ccgtggctc ttctgtcca cggcgtcgg 60

ccccaagtcc aactcgtcca gtctggcgca gaagtcaaga agcccggaag ctccgtgaaa 120

gtgtcctgca aagcgtcggg ttacactttc acccgttaca acatgcactg ggtcagacag 180

gccccctggac aaggactgga gtggatgggt gccatctacc ctggaaacgg agatacctcc 240

tactcccaaa agttcaaggg gagagtgacc attaccgccg acaagtcaac ttccaccgt 300

tacatggagc tcagctccct gcggtccgaa gatactcggg tgtactattg cgtcgtcga 360

ttttctacg gtcacatcga ttggtacttc gacgtctggg gacagggaaac taccgtgacc 420

gtgtcctcgg ggggaggggg gagcggcgga gggggctcgg gcggtggagg aagcggaggc 480

ggcgggttcgg acatccagct gactcagtc ccgtccttcc tgtccgcctc cgtgggggac 540

cgcgtgacga ttacttgtcg ggcctcctca tccgtgaaca acatgcattg gtaccagcag 600

aagccaggaa aggcaccgaa gccgtttatc tatgccacct cgaatctggc cagcggagt 660

ccttcgaggt ttagcggtc cggtccggc accgagtaca ctttgacct tagcagcctc 720

cagccggagg acttcgccac atactactgc cagcagtggg tcttcaacc cccaccttc 780

ggccaaggaa ccaagctgga aatcaagacc actacccag caccgaggcc accaccccg 840

gtcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcattgtag acccgagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggctttgac ttgcctgcg atatctacat ttgggccct 960

ctggctggta cttgcgggt cctgtctgtt tcaactcgtga tcaactctta ctgtaagcg 1020

ggtcgggaaga agctgtgtga catctttaag caaccctca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gactacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggaccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 433

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 433

Gln Val His Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 434

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 434

caagtgcac tgcagcagtc gggggccgaa ctggcaaagc caggcgccag cgtgaagatg 60

agctgcaagg cctccgggta caccttcacc aactactgga tgcactgggt caagcagcgc 120
ccgggccagg gactcgagtg gatcgggttc atcacgccga ctaccggcta cccggagtat 180
aaccagaagt tcaaggacaa ggccactctg actgccgaca agtcctcgtc taccgcgtac 240
atgcaactgt cctcactgac ttcggaggat tccgctgtgt actactgcgc gcggaggaaa 300
gtcggaaagg gagtgtacta tgccctggac tactggggcc aggggtaccag cgtcactgtg 360
tcctcc 366

<210> 435

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 435

Asp Ile Leu Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Asn Ser Pro Gln Leu Leu Val

35 40 45

Tyr Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Thr

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 436

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 436

gacattctga tgaccagtc cctgcatca ctctccgct ccgtgggaga aaccgtgacc	60
atcacgtgta gagcctccgg caacatccac aactacctgg cctggtacca gcagaagcag	120
ggaaactcgc cccaactgct tgtgtacaac accaagacct tggctgacgg agtgccttcc	180
cggttctcgg gttcgggac aggcacacag tactccctga aaatcaatag cctccagacc	240
gaagattttg gaacctacta ctgccaacac ttctggagct cccctggac ttctggaggc	300

ggtaccaagc tcgagattaa g	321

<210> 437

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 437

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1	5	10	15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20	25	30

Asn Leu His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35	40	45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50	55	60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65	70	75	80

Met Leu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85	90	95

Ala Arg Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100	105	110

Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 438

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 438

caagtgcagc tgcagcagcc tgggtgccgag ctctgtgaagc cgggagcgtc cgtgaagatg 60
agctgcaaag cctcgggcta caccttcacc aattacaact tgcattgggt caagcagacc 120

ccgggccagg gcctcgaatg gatcggagcg atctaccccg ggaactacga tactagctac 180
aaccagaagt tcaagggaag ggccaccctg accgccgata agtcctcacc caccgcctac 240
atgtgtctgt cctcgtgac ttccgaggac tccgtgtgt acttctgcgc ccgcgtggac 300
ttcggacaca gcagatatg gtattttgac gtctggggcg ccgggactac cgtgactgtg 360
tcgtcc 366

<210> 439

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 439

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

50

55

60

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

65

70

75

80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr

85

90

95

Phe Gly Ala Gly Ala Lys Leu Glu Leu Lys

100

105

<210> 440

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 440

caaattgtcc tgagccagag cccggtatc ctgtccgct caccgggcga aaagtcacc	60
atgacttgte gggccacttc ctccgtgtca tccatgaact ggtaccagca gaagcctggc	120
agcttccttc ggccatggat tcacgccacg tcaaacttgg catcgggagt gcccgaagg	180
ttctccgggt ccggcagcgg aacatcctac tccctcacca tctcgcgct ggaagcggag	240
gacgttgcca cctactactg ccaacagtgg accttcaacc cccccacctt tggagcggga	300
gccaagctgg aacttaag	318

<210> 441

<211> 122

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 441

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1

5

10

15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30
 Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

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

Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 442

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 442

caagtgcagc tgcagcagcc gggagcagag ctcgtaagc ctggagcctc agtgaagatg	60
agctgcaagg cctccggtta caccttcacc tctacaaca tgcactgggt caagcagacc	120
cccggacaag gcctggaatg gatcgggccc atctaccgg gaaacgggga cacctcctat	180
aacccaagt tcaagggaag agcaaccctg accggcgaca agtccagcag aactgcctac	240
atccatcttt cctcgctgac gtccgaggat tccgtggtgt actactgtgc ccgctcctac	300
ttctacgggt catcctcgtg gtacttcgat gtctggggcg ctggaaccac cgtgactgtg	360
tcctcc	366

<210> 443

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 443

Gln Ile Ile Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Phe

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Thr Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Ser Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 444

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 444

cagatcattc tgagccagag cccggccatt ctgtctgcct cgcctggaga aaaagtcacc 60

ctcacttgcc gggccagetc ctccgtgtcc tcaatgcact ggtaccagca gaagcctggc 120

tcaagcccga agccctggat cttcgccacc tccaatctgg cgtcaggagt gcccgcgagg 180

ttcactggat cgggggtccgg cacatcgat tcgctcacca tttcccggtt ggaggccgag 240

gacgccccta cttactactg ccaacagtgg atcttcaacc caccgacctt tggcggaggg 300

acttccttgg aaatcaag 318

<210> 445

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 445

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His

20 25 30
Gly Ile Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Arg Lys Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Gly Asp Asp Phe

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Arg Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95
Ala Arg Tyr Gly Asn Tyr Glu Glu Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 446

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 446

caaattcagc tggatgcagtc gggacctgag ctcaagaagc ccggagaaac cgtgaagatc 60
 tcctgcaaga ctccgggta cacttttact tcccacggca tcaactgggt caagcaggca 120
 ccaaggaagg ggcttaagtg gatgggctgg attaacacct acaccggcga acccacctat 180
 ggcatgact tcaaaggacg gtctcgcttc tcctcgaaa cctcagcaag aaccgcgtat 240
 ttgcaaatca acaacctgaa gaacgaggac accgccacct acttctgcgc ccgtacgga 300
 aattacgagg aaccttacgc tatggactac tggggccagg gcacttcctg gactgtgtcg 360
 tcc 363

<210> 447

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 447

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met

20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Phe Pro Arg Pro Trp Ile His

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Ala Gly Ala Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 448

<211> 318

<212>

DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 448

cagatcgtgc tgagccagag ccccgccatc ctgagcgctt ccccgaggaga aaaggtcacc	60
atgacttgcc gggccactag cagcgtgtcc tccatgaact ggtaccagca gaagccgggc	120
tccttccttc gcccttgat tcatgccacc tcaaacctgg ccagcggagt gccagccaga	180
ttctcgggat ctggatcggg gacgtcctac tccctcacca tctcgcgggt ggaggccgaa	240
gatgccgcca catactactg tcaacagtgg accttcaacc cgccgacctt tggagcgggg	300
 gccaagctgg agctgaaa	 318

<210> 449

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 449

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala	
1 5 10 15	
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
20 25 30	
 Asn Ile His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	
35 40 45	
Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe	
50 55 60	
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Phe	
65 70 75 80	
Ile His Phe Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Val Val Tyr Tyr Cys	
85 90 95	
 Ala Arg Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Asp Ser Trp Tyr Phe Asp Val Trp	

100 105 110

Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 450

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 450

caagtgcagc ttcagcagcc tggggccgaa ctctgaagc caggagcctc cgtgaagatg 60

tcatgcaaag cctccggcta cacttttacc tcctacaaca ttcattgggt caagcagaca 120

cctggccagg gcctggaatg gattgggtgca atctaccgg gcaacggaga cacctcgta 180

aaccagaagt ttaaggggaa ggccaccctg accgcggaca agtcaagcac taccgcgttc 240

attcacttct cgtccttgac ctccgaggat agcgtggtgt actactgcgc ccgtcctat 300

ttctacggct ccgattcgtg gtacttcgac gtctggggag ccggaactac cgtgaccgtg 360

tcctcc 366

<210> 451

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 451

Gln Ile Ile Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Phe

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50

55

60

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

65

70

75

80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

85

90

95

Phe Gly Gly Gly Thr Ser Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 452

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 452

caaatcatcc tgagccagag cccgccatc ctgtcggtt caccgggga aaagtcacg	60
ctgacttgcc gggcctctc cggcgtgcca agcctccact ggtaccagca aaagcctggc	120
tcgtcccca aacctggat ttctgccacc tccaacctgg ctagcggagt gccggccaga	180
ttctcgggtt cgggtccgg caccagctat tctctacca tctccgggt cgaggcggag	240
gacgcagcga ctactactg tcaacagtgg atcttcaatc cgccacatt cggcggagga	300
acttcctgg aaatcaag	318

<210> 453

<211> 122

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 453

Gln Val Gln Leu Leu Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1

5

10

15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30
 Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp
 100 105 110

Gly Ala Gly Thr Thr Val Ser Val Ser Ser
 115 120

<210> 454

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 454

caagtgcagc tgctgcagcc cggagccgaa ctctgaagc cgggcgcac cgtgaaaatg 60
 agctgcaagg cgtccggtta caccttact cgtacaaca tgcactgggt caagcagacc 120
 cctggacaag gcctggagtg gattgtgct atctaccgg gaaacggaga cactagctac 180
 tcgcagaaat tcaagggaaa ggccacgtg accgccgata agtcctctc cactgcctac 240

atgcaactca gctcactgac ctacaggac tcggccgtgt actactgcgc gaggtccttc 300
 ttctacgggt cctcggttg gtacttcgac gtctggggcg ccggtaccac cgtgtccgtg 360
 tcatcc 366

<210> 455

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 455

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Thr Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 456

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 456

cagatcgtgc tgagccagtc cccggcgatt ctgtccacct cgcctgggga aaaggtcacc 60

ctgacatgta gagcctcctc ctccgtgaac aatatgcatt ggtatcagca gaagccagga 120

tcaagcccca agccctggat ctatgccact tcgaaccttg cctctggagt gcctcacgg 180

ttctccggct cgggatcggg gaccagctac agcttgacta tctccgggt ggaggtgag 240

gacgcccga cctactactg ccagcaatgg atcttcaacc ctccgacttt tggggccgga 300

accaagctgg aactcaag 318

<210> 457

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 457

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

1	5	10	15
Ser	Leu	Arg	Leu
Ser	Cys	Ala	Ala
Ser	Gly	Phe	Thr
Phe	Arg	Asp	Tyr
20	25	30	
Tyr	Met	Ala	Trp
Val	Arg	Gln	Ala
Pro	Gly	Lys	Gly
Leu	Glu	Trp	Val
35	40	45	
Ala	Ser	Ile	Ser
Tyr	Glu	Gly	Asn
Pro	Tyr	Tyr	Gly
Asp	Ser	Val	Lys
50	55	60	
Gly	Arg	Phe	Thr
Ile	Ser	Arg	Asp
Asn	Ala	Lys	Ser
Thr	Leu	Tyr	Leu
65	70	75	80
Gln	Met	Ser	Ser
Leu	Arg	Ala	Glu
Asp	Thr	Ala	Val
Tyr	Tyr	Cys	Ala
85	90	95	
Arg	His	Asp	His
Asn	Asn	Val	Asp
Trp	Phe	Ala	Tyr
Trp	Gly	Gln	Gly
100	105	110	
Thr	Leu	Val	Thr
Val			
115			

<210> 458

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 458

caagtgcagt tggatggaatc aggaggaggt gtcgtgcaac caggaagatc attgaggctc 60
 tcatgcgccg ccagcggatt caccatttcgg gattactaca tggcctgggt ccgccaggcc 120
 ccggggaagg gactggaatg ggtggcatcc atctcgtacg aagggaaccc ctactatggg 180
 gactccgtga agggacgggt caccatctcc cgggacaacg ccaagtccac cctgtacctt 240
 caaatgtcct cgctgagggc ggaggatact gctgtctact actgtgcccg ccacgaccat 300
 aacaacgtgg actggttcgc ctactggggc cagggaaccc tcgtcacctg gtcctcg 357

<210> 459

<211

> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 459

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gln Pro Val Ser Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

Glu Asn Lys Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys

65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Asn Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 460

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 460

gacattgtga tgacgcagac tccctgtcg ctctccgtga cccctggcca gcccgtgtcg	60
atgtcgtgca agagctccca gtccctgtg tattccgaga acaagaagaa ttaccttgcg	120
tggtacctcc agaagccggg gcagagcccg cagctgctga tttctgggc gtccactaga	180
gagctggag tgcctgaccg gtttagcgga agcggctccg gtactgattt caccctgaaa	240
atctcgcgcg tggaagctga ggacgtgggc gtgtactact gccagcagta ctacaacttc	300

cctactttcg gacaaggaac caagctggaa atcaag	336

<210> 461

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 461

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly	
1 5 10 15	
Gly Gly Gly Ser	
20	

<210> 462

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 462

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

	20		25		30	
Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val						
	35		40		45	
Ala Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys						
	50		55		60	
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr Leu						
65		70		75		80
Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala						
	85		90		95	
Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly						
	100		105		110	
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly						
	115		120		125	
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr						
	130		135		140	
Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Val Ser Met						
145		150		155		160
Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Asn Lys Lys Asn						
	165		170		175	
Tyr Leu Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu						
	180		185		190	
Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser						
	195		200		205	
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu						
	210		215		220	
Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Pro						
225		230		235		240
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys						
	245		250			
<210> 463						
<211> 119						

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 463

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 464

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 464

caagtccaac tcgtccagtc cgggtcagaa gtcaagaaac caggagcttc cgtgaaagtg 60

tcgtgcaaag cttcaggctt caccttcgc gactattaca tggcctgggt ccgccaagcg 120

cccggacagc ggctggagtg gatggggtcc atttcctacg aggggaaccc ctactatgga 180

gattccgtga agggcagagt gacgatcact cgggataact ccgcctccac tctctacatg 240

gaactgtcct cgcttcggag cgaagatacc gcggtgtact actgcgcccg ccacgaccat 300

aacaacgtgg actggttcgc ctactgggga caggggaccc tcgtgaccgt gtcctct 357

<210> 465

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 465

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

Glu Asn Lys Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

35 40 45

Val Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Asn Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 466

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 466

gacattcaga tgaccagtc cccgagctcg ctgtccgcct ccgtgggaga cagagtgaca 60
atcacttgca agagcagcca gtcactgttg tactccgaga acaagaagaa ctacctcgcc 120

tgggtaccagc agaagccggg aaaggtccct aagctgctga tcttctgggc cagcactagg 180
gagtcgggag tgccgtcacg gttcagcgga tcgggatcgg gtaccgactt caccctgact 240
atctctctcc tgcaacctga ggacgtggcc acctactact gtcagcagta ctacaatttt 300
cccaccttcg gccagggtac caagctggaa atcaag 336

<210> 467

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 467

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser
20

<210> 468

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 468

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met

35	40	45	
Gly Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys			
50	55	60	
Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Ala Ser Thr Leu Tyr Met			
65	70	75	80
Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala			
85	90	95	
Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly			
100	105	110	
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly			
115	120	125	
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr			
130	135	140	
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile			
145	150	155	160
Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Asn Lys Lys Asn			
165	170	175	
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu			
180	185	190	
Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser			
195	200	205	
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln			
210	215	220	
Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Pro			
225	230	235	240
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
245	250		
<210> 469			
<211> 119			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><221> source			

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 469

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Gln Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Ile Ser Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 470

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 470

gaagtccaac tggatgcagtc aggagcagaa gtcaaaaaac caggagaaag cctcaagatc 60

agctgcaagg gctcgggttt caccttccgg gactactata tggcctgggt cagacagatg 120

ccgggaaagg gactggaatg gatgggttca atcagctacg agggaaccc ctactacgga 180

gactccgtga aggacaggt cacaatctcc cgggacaact cgatttcac tctgtatctg 240

caatggagct cctcaaggc ctccgacact gcgatgtact actgtgcgcg gcatgaccac 300

aacaatgtgg attggttcgc ctactgggga cagggaaccc tcgtgaccgt gtccagc 357

<210> 471

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 471

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

Glu Asn Lys Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

35 40 45

Val Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Asn Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 472

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 472

gatatccaaa tgaccacgtc gccctcctca ctctccgcct ccgtgggaga tcgcgtgacc 60

attacttgca agagctcgca gtccctgctg tactccgaga acaagaagaa ctacttgccc 120
 tggtagcagc agaagcccgg caaagtgccg aagctgctta tcttttgggc ctgaccagg 180
 gaaagcggag tgccgtcacg cttctccggc tccgggtctg gcaccgactt cactctgact 240
 atttctctcc tgcaacctga ggacgtggct acctactact gccagcagta ctacaacttc 300
 cctaccttcg gccaaggagc gaagctggag atcaag 336

<210> 473

<211

> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 473

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
 20

<210> 474

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 474

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

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

Gly Gln Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Ile Ser Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr

130 135 140

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

145 150 155 160

Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Asn Lys Lys Asn

165 170 175

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu

180 185 190

Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

195 200 205

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

210 215 220

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Pro

225 230 235 240

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

245 250

<210> 475

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 475

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Gln Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Ile Ser Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 476

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 476

gaagtgcagt tggccaatc aggcgcagaa gtgaagaaac ccggagaatc attgaagatt 60

tcgtgcaaag gaagcgggtt cacattccgc gattactaca tggcgtgggt cagacagatg 120

ccgggaaagg gactcgagtg gatgggggtcc atcagctacg aaggaaaccc ttactacggg 180

gactccgtga agggccaggt caccatctcc cgcgacaact caatctccac tctgtatctg 240

caatggtcga gcctcaaggc ctctgatact gcgatgtact actgcgctcg gcatgaccac 300

aacaacgtgg actggttcgc ttactgggga cagggtaccc ttgtgaccgt gtcctcc 357

<210> 477

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 477

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

Glu Asn Lys Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Asn Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 478

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 478

gagatcgtga tgactcagtc cctgccacc ctctcgtgt cccccggga gagggccacg 60

ctgtcctgca agagctccca gtactcgtg tattccgaaa acaagaagaa ctacctcgcc 120

tggtaccaac agaagccggg acaggccccc cggttctga tcttctgggc ctccactcgg 180

gagtcctggca ttccggcccg cttctccggc tcggggagcg gaactgactt caccctgacc 240
atcagcagcc tgcagccaga ggacctcgca gtgtactact gtcaacagta ctacaatttc 300
cccacctttg gccagggtac caagctggag attaag 336

<210> 479

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 479

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 480

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 480

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Gln Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Ile Ser Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr
130 135 140
Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
145 150 155 160
Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Asn Lys Lys Asn
165 170 175
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
180 185 190
Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
195 200 205
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
210 215 220
Pro Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Pro
225 230 235 240
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245 250
<210> 481
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 481
Asp Tyr Ala Met His
1 5

<210> 482
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 482
 Thr Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 483
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 483
 Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10

<210> 484
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 484
 Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr
 1 5

<210> 485

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 485

Ser Trp Asn Ser Gly Ser

1 5

<210> 486

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 486

Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 487

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 487

Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr Ala

1 5

<210> 488

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 488

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile

1 5

<210> 489

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 489

Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 490

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 490

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

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

<210> 491

<211> 366

<212>

DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 491

gaggtgcagc tggtcgagtc ggggggagga ttggtgcagc cgggcagaag cctgcggctc 60
 tcatgtgccg cctccggett caccittaac gactacgcaa tgcactgggt cagacaggct 120
 cctgggaagg gcctggaatg ggtgtccacc atttcctgga actccgggag catcggtac 180
 gctgactccg tgaagggccg cttcacgatt agccgcgata acgcgaaaaa gaggcctgtac 240
 ctccaaatga actccctcgg ggccgaagat accgcccttt actactgcgc gaaggacatt 300

cagtatggaa actactacta cggaatggac gtctggggac aggggaccac agtgaccgtg 360
 tcaagc 366

<210> 492

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 492

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 493

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 493
 Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
 1 5

<210> 494
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 494
 Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile Thr
 1 5

<210> 495
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 495
 Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

1 5

<210> 496
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

```

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 496
Asp Ala Ser
1
<210> 497
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 497
Arg Ser Asn Trp Pro Ile
1           5
<210> 498
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 498
Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1           5
<210> 499
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 499

```

Asp Ala Ser

1

<210> 500

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 500

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile Thr

1 5

<210> 501

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 501

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 502

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 502

gaaatcgtgc tgaccagag cccagccact ttgtactgt cccccggcga aagagccact	60
ctgtcctgcc ggcatcgca gtccgtgtcg tctacctgg cctggtacca gcaaaagccc	120
ggacaagccc ctgccttct catctacgac gcctccaatc gcgcgaccgg aatcccggcc	180
aggttctccg ggagcgggtc aggcactgac ttcacctga ccatctcgtc cctggagccg	240

gaggatttcg ccgtgtatta ctgccagcag cggccaact ggcccatcac cttcggccaa	300
gggactcggc tcgaaatcaa g	321

<210> 503

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 503

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1	5	10	15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 504

<211>

> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 504

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp

180 185 190

Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile Thr Phe

225	230	235	240
Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys			
245			
<210> 505			
<211> 747			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220><221> source			
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"			
<400> 505			
gaggtgcagc tggtcgagtc ggggggagga ttggtgcagc cgggcagaag cctgcggctc			60
tcatgtgccg cctccggctt cacctttaac gactacgcaa tgcactgggt cagacaggct			120
cctgggaagg gcctggaatg ggtgtccacc atttctgga actccgggag catcggctac			180
gctgactccg tgaagggccg cttcacgatt agccgcgata acgcgaaaaa ggcctgtac			240
ctccaaatga actccctgcg ggccgaagat accgcccttt actactgcgc gaaggacatt			300
cagtatggaa actactacta cggaatggac gtctggggac aggggaccac agtgaccgtg			360
tcaagcggcg gtggaggatc tggcggagga ggttccggtg gcggtggatc gggaggggga			420
ggatcggaaa tcgtgctgac ccagagccca gccactttgt cactgtcccc cggcgaaaga			480
gccactctgt cctgccgggc atcgcagtc gtgtcgtcct acctggcctg gtaccagcaa			540
aagcccggac aagcccctcg ctttctcadc tacgacgcct ccaatcgcgc gaccggaatc			600
ccggccaggt tctccgggag cggttcaggc actgacttca ccctgacat ctcgtccctg			660
gagccggagg atttcgccgt gtattactgc cagcagcggc ccaactggcc catcaccttc			720
ggccaaggga ctcggctcga aatcaag			747
<210> 506			
<211> 119			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><221> source			
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"			
<400> 506			

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Asn Pro Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95
Arg His Asp His Asn Asn Val Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 507

<400> 507

000

<210> 508

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 508

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Gln Ala Val Ser Ala Gly

1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30
Glu Asn Lys Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Asn Phe Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 509

<400> 509

000

<210> 510

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 510

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser
20

<210> 511

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 511

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

1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr

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

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

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

 210 215 220
 Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Pro
 225 230 235 240
 Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 245 250

<210> 512

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 512

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30
Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45
Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Asp Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Ser Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Trp Phe Phe Asp Val Trp

100 105 110
Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 513

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 513

gaggtgcaac tgcagcagtc aggagcagaa ctggtcaagc cgggcgcac cgtcaagatg 60
agctgcaagg cctcaggata caccttcaact tcatacaaca tgcactgggt caagcagacg 120
cctgggcagg ggctggagtg gatcggtgcc atctaccccg gaaacggcga cacctcctac 180
aaccagaagt tcaagggaaa ggccaccctc accgctgata agtccagcag caccgcctac 240
atgcaactgt cgtccctgac ttcggaggac agcgtgact actattgcgc ccgtctaat 300
tactacggtt cctcctactg gttcttcgac gtgtggggcg cgggtaccac tgtgactgtc 360
tccagc 366

<210> 514

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 514

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Met

20 25 30

Asp Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 515

<211> 318

<212>

DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 515

gacatcgtgc tcaactcagtc gcccgcatt ctgagcgcta gccccggcga aaaggtcacc	60
atgacctgta gagcgatcatc ctcggtgaac tacatggact ggtaccagaa gaagccggga	120
tcgagcccta agccatggat ctacgccaca tccaatctgg cgtccggcgt gccggcccgg	180
ttcagcggga gcggctcagg cacctcctat tccctacca tctcgagagt ggaggtgag	240
gatgcagcca cgtactactg tcagcagtgg tcgttcaacc cccaacctt tgggtggtgga	300

accaagctgg aaatcaag	318

<210> 516

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 516

Gly Ser Thr Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly	
1 5 10 15	
Ser Ser	

<210> 517

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 517

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly	
1 5 10 15	

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

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

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

 Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser
 195 200 205
 Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asn
 210 215 220
 Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Trp Phe Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr
 225 230 235 240
 Thr Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 518

<211> 738

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 518

gacatcgtgc tcactcagtc gcccgccatt ctgagcgcta gcccgcgcga aaaggtcacc	60
atgacctgta gacggtcatc ctcggtgaac tacatggact ggtaccagaa gaagccggga	120
tcgagcccta agccatggat ctacgccaca tccaatctgg cgtccggcgt gccggcccg	180
ttcagcggga gcggctcagg cacctcctat tcctcacca tctcgagagt ggaggctgag	240
gatgcagcca cgtactactg tcagcagtgg tcgttcaacc cccaacctt tgggtgtgga	300
accaagctgg aaatcaaggg aagcacctcc ggcggagggt ccggaggagg gtccggaggc	360

ggaggcagct ccgagggtgca actgcagcag tcaggagcag aactggtcaa gccgggcgca	420
tccgtcaaga tgagctgcaa ggcctcagga tacaccttca cttcatacaa catgcactgg	480
gtcaagcaga cgctgggca ggggctggag tggatcgggtg ccatctaccc cggaaacggc	540
gacacctct acaaccagaa gttcaaggga aaggccaccc tcaccgctga taagtcagc	600
agcacgcct acatgcaact gtgctccctg acttcggagg acagcgtga ctactattgc	660
gcccgtctta attactcggg ttctctctac tggttcttcg acgtgtgggg gcgggtacc	720
actgtgactg tctccagc	738

<210> 519

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 519

Asn Asn Asn Ala Ala Trp Asn

1 5

<210> 520

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 520

Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asn Asp Tyr Val Gly Ser Val

1 5 10 15

Lys Ser

<210> 521

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 521

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

1 5 10

<210> 522

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 522

Gly Asp Ser Val Ser Asn Asn Asn Ala

1 5

<210> 523

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 523

Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr

1 5

<210> 524

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 524

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

1 5 10

<210> 525

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 525

Gly Asp Ser Val Ser Asn Asn Asn Ala Ala

1 5 10

<210> 526

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 526

Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asn

1 5

<210> 527

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 527

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

1 5 10

<210> 528

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 528

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asn Asp Tyr Val

50 55 60

Gly Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Asp Tyr Gly Asp Tyr Gly Ala Phe Asp

100

105

110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 529

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 529

gaagtccaat tgcaacaatc aggtcccgga ctctgtgaaac cttcccaaac cctctccctc	60
acttgcgcgga tcagcggaga ctccgtgtcc aacaacaatg ctgcctggaa ctggattagg	120
cagagccctt caagaggact ggaatggctg ggacggactt accaccgctc cacctggtac	180
aacgattacg tgggggtccgt caagtcccgg atcaccatta acccggacac ttccaagaat	240
cagttcagcc tgcaacttaa cagcgtgact cccgaggata cgcctgtgta ctactgtgcc	300
cgggaaaccg actacgggga ttacggagcc ttcgacatct ggggacaggg aaccaccgtg	360
accgtgtcct cg	372

<210> 530

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 530

Thr Gly Ser Arg Asn Asp Ile Gly Ala Tyr Glu Ser Val Ser

1

5

10

<210> 531

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 531
 Gly Val Asn Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 532
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 532
 Ser Ser His Thr Thr Thr Ser Thr Leu Tyr Val
 1 5 10

<210> 533
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 533
 Ser Arg Asn Asp Ile Gly Ala Tyr Glu Ser
 1 5 10

<210> 534
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 534
 Gly Val Asn
 1
 <210> 535
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 535
 His Thr Thr Thr Ser Thr Leu Tyr
 1 5
 <210> 536
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221>
 > source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 536
 Arg Asn Asp Ile Gly Ala Tyr Glu Ser
 1 5
 <210> 537
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 537
 Gly Val Asn
 1
 <210> 538

<211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 538
 Ser Ser His Thr Thr Thr Ser Thr Leu Tyr Val
 1 5 10

<210> 539

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 539
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Arg Asn Asp Ile Gly Ala Tyr
 20 25 30

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

Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 540

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 540

cagtcggccc tgactcagcc ggcctccgtg tccggaagcc cgggccagtc catcaccatt	60
tcgtgcactg ggtcgcgcaa cgacatcggc gcctacgaat ccgtgtcgtg gtaccagcag	120
caccccgga acgccccgaa gctgatcatc catggcgtca acaacagacc atccggagtg	180
ttcgaccggt tcagcgtgtc ccagtcggga aacaccgcat ccctgacat tagcggcctg	240
caggcggagg acgaggctga ctattactgc tcctcacaca ccaccacctc tacgtctat	300
gtgtttggga ctggcaccaa ggtcacagtg ctggga	336

<210> 541

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 541

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 542

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 542

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asn Asp Tyr Val

50 55 60

Gly Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Asp Tyr Gly Asp Tyr Gly Ala Phe Asp

100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr

130 135 140

Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser

145 150 155 160

Cys Thr Gly Ser Arg Asn Asp Ile Gly Ala Tyr Glu Ser Val Ser Trp

165 170 175

Tyr Gln Gln His Pro Gly Asn Ala Pro Lys Leu Ile Ile His Gly Val

180 185 190

Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Phe Asp Arg Phe Ser Val Ser Gln Ser

195 200 205

Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu

210 215 220

Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser His Thr Thr Thr Ser Thr Leu Tyr Val

225 230 235 240

Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

245 250

<210> 543

<211> 753

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 543

gaagtcgaat tgcaacaatc aggtcccgga ctctgaaac cttccaaac cctctccctc	60
acttgcgcga tcagcggaga ctccgtgtcc aacaacaatg ctgcctggaa ctggattagg	120
cagagccctt caagaggact ggaatggctg ggacggactt accaccgctc cacctggtac	180
aacgattacg tgggggtccgt caagtcccgg atcaccatta acccggacac ttccaagaat	240

cagttcagcc tgcaacttaa cagcgtgact cccgaggata ccgccgtgta ctactgtgcc	300
cgggaaaccg actacgggga ttacggagcc ttcgacatct ggggacaggg aaccaccgtg	360
accgtgtcct cgggcgggtg tggttcgggc ggccgggggat cagggggcgg aggaagccag	420
tcggccctga ctcagccggc ctccgtgtcc ggaagcccgg gccagtccat caccatttcg	480
tgcactgggt cgcgcaacga catcggcgcc tacgaatccg tgtcgtggta ccagcagcac	540
cccggcaacg ccccgaagct gatcatccat ggcgtaaca acagaccatc cggagtgttc	600
gaccggttca gcgtgtccca gtcgggaaac accgcatccc tgaccattag cggcctgcag	660

gcggaggacg aggtgacta ttactgtctc tcacacacca ccacctctac gctctatgtg	720
tttgggactg gcaccaaggt cacagtgtg gga	753

<210> 544

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 544

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn

1	5

<210> 545

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 545

Arg Thr Phe Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 546

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 546

Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp Val

1 5

<210> 547

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 547

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala

1 5

<210> 548

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 548

Phe Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr

1 5

<210> 549

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 549

Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp Val

1 5

<210> 550

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 550

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala

1 5 10

<210> 551

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 551

Thr Phe Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn

1 5

<210> 552

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 552

Ala Gly Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp Val

1 5 10

<210> 553

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 553

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

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

50 55 60

Val Ser Val Lys Gly Arg Ile Thr Ile Ser Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly

100

105

110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 554

<211> 363

<212> DNA

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 554

gaagtccagt tgcaacagtc aggtcccggc ctcgtcaacc catcccaaac cttttccatt 60

acctgtgcc a ttagcgggga cagcgtgtcc tccaactcgg ccgcttggaa ctggatcaga 120

cagagcccca gccgggggtct ggagtggttg ggacggacct tctaccgctc aaagtggtag 180

aacgactacg cgggtgtccgt gaagggaagg attaccatct ccccgatata atcgaagaat 240

cagttctccc tgcaactgaa ctctgtgacc cctgaggata ccgccgtgta ctactgcgcg 300

ggaggagact actactatgg gctggacgtc tggggccagg gaaccaccgt gactgtgtca 360

agc 363

<210> 555

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 555

Thr Gly Ser Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser

1

5

10

<210> 556

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

```

<220><221
> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      peptide"
<400> 556
Glu Val Ile Asn Arg Pro Ser
1           5
<210> 557
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      peptide"
<400> 557
Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Tyr Val
1           5           10
<210> 558
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      peptide"
<400> 558
Ser Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser
1           5           10
<210> 559
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      peptide"

```

<400> 559
 Glu Val Ile
 1
 <210> 560
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 560
 Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Tyr

1 5
 <210> 561
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 561
 Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser

1 5
 <210> 562
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 562
 Glu Val Ile
 1
 <210> 563

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 563

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Tyr Val

1 5 10

<210> 564

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 564

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Glu Val Ile Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser His Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser

85 90 95

Ser Thr Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105 110

<210> 565

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 565

cagagcgccc tgaccagcc ggccagcgtg tccgggtcgc cgggccagtc gatcaccatc 60

agctgcactg ggtcatcctc cgacgtggga ggctacaact ccgtgtcgtg gtaccagcag 120

cacccgggga aggctcctaa gctgatgata tacgaagtga tcaaccggcc ctccggagtc 180

tcgcatcgct ttcccggttc aaagtccgga aacacggcct ccctgacat ctccggactc 240

caagccgagg atgaagcaga ctattactgc tcctcgtaca ctagtcatac cacttacgtg 300

ttcggaactg gcaccaaagt cactgtgctc 330

<210> 566

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 566

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 567

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 567

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Ile Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Gly Arg Thr Phe Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
 50 55 60
 Val Ser Val Lys Gly Arg Ile Thr Ile Ser Pro Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80
 Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala
 130 135 140
 Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly
 145 150 155 160
 Ser Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln
 165 170 175
 His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Val Ile Asn Arg
 180 185 190
 Pro Ser Gly Val Ser His Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr
 195 200 205
 Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
 210 215 220
 Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Tyr Val Phe Gly Thr Gly
 225 230 235 240
 Thr Lys Val Thr Val Leu
 245
 <210> 568

<211> 738

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 568

gaagtcacgt tgcaacagtc aggtcccgcc ctcgtcaacc catcccaaac cctttccatt 60

acctgtgcca ttagcgggga cagcgtgtcc tccaactcgg ccgcttggaa ctggatcaga 120

cagagcccca gccgggggtct ggagtggctg ggacggacct tctaccgctc aaagtggtag 180

aacgactacg cgggtgtccgt gaagggaagg attaccatct ccccgatac atcgaagaat 240

cagttctccc tgcaactgaa ctctgtgacc cctgaggata ccgccgtgta ctactgcgcg 300

ggaggagact actactatgg gctggacgtc tggggccagg gaaccaccgt gactgtgtca 360

agcggagggg gccggtccgg tggaggaggc tcgggtggcg gcggaagcca gagcgccctg 420

accagccgg ccagcgtgtc cgggtcgccg ggccagtcga tcaccatcag ctgcactggg 480

tcacctcgcg acgtgggagg ctacaactcc gtgtcgtggt accagcagca cccggggaag 540

gtcctaagc tgatgatcta cgaagtgatc aaccggccct ccggagtctc gcatcgcttt 600

tccggttcaa agtccggaaa cacggcctcc ctgaccatct ccggactcca agccgaggat 660

gaagcagact attactgtc ctcgtacact agtcaccca cttacgtgtt cggaactggc 720

accaaagtca ctgtgctc 738

<210> 569

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 569

Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn

1 5

<210> 570

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 570

Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val

1 5 10 15

Arg Gly

<210> 571

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 571

Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 572

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 572

Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp

1 5

<210> 573

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 573
 Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr
 1 5
 <210> 574
 <211> 15
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 574
 Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val
 1 5 10 15
 <210> 575
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 575
 Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr
 1 5 10

<210> 576
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 576

Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp

1 5

<210> 577

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 577

Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp

1 5 10 15

Val

<210> 578

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 578

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala

50 55 60

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

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

85

90

95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp

100

105

110

Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

120

125

<210> 579

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 579

gaagtccaat tgcaacagtc cggctcctggc ctctgtcaagc cctcccaaac cctctccctg 60

acttgcgcca tctccgggga ttccgtgctg agcaactccg acacctggaa ctggattcgg 120

cagagcccgt ccagaggcct ggagtggctg ggcaggacct accaccggag cacttggtac 180

gacgactacg ccagctccgt gcgcggacgc gtgtcaatca atgtggacac ctccaagaac 240

cagtacagcc tgcaacttaa cgctgtgact cccgaggata ctggagtgtg ctattgtgcc 300

cgcgaccggc tgcaggatgg aaacagctgg tccgatgcct tcgatgtctg gggacagggt 360

accatggtca cagtgtccag c 381

<210> 580

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 580

Thr Gly Ser Ser Ser Asp Ile Gly Gly Phe Asn Tyr Val Ser

1

5

10

<210> 581

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 581

Glu Val Thr Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 582

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 582

Ser Ser Tyr Ala Ser Gly Ser Pro Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 583

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 583

Ser Ser Ser Asp Ile Gly Gly Phe Asn Tyr

1 5 10

<210> 584

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 584

Glu Val Thr

1

<210> 585

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 585

Tyr Ala Ser Gly Ser Pro Leu Tyr

1 5

<210> 586

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 586

Ser Ser Asp Ile Gly Gly Phe Asn Tyr

1 5

<210> 587

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 587

Glu Val Thr

1

<210> 588

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 588

Ser Ser Tyr Ala Ser Gly Ser Pro Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 589

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 589

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asp Ile Gly Gly Phe

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Ala Gly Glu Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Glu Val Thr Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Ser Gly

85 90 95

Ser Pro Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100

105

110

<210> 590

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 590

cagtcgcgc tgaccagcc cgcctctgtg tccggatcac cgggacagtc gatcacgac	60
tctgtcactg gtcctatgct cgacattgga ggttttaact acgtgtcgtg gtaccagcag	120
catgcaggag aagccccgaa gtcctatgac tacgaagtga ccaaccggcc ttcgggggtg	180
tcagacagat tctcgggctc caagtcgac aataccgcat ccctgacat tagcggcctg	240
caggcggagg acgaagccga ctactattgc tcctcgtacg cttcgggctc ccctctgtac	300

gtgttcggca ctgggaccaa agtcaccgtg ctc	333

<210> 591

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 591

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 592

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 592

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn
20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala
50 55 60

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
100 105 110

Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser
130 135 140

Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asp Ile Gly Gly Phe Asn Tyr
165 170 175

Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Ala Gly Glu Ala Pro Lys Leu Met Ile
180 185 190

Tyr Glu Val Thr Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly
195 200 205

Ser Lys Ser Asp Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala
210 215 220

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Ser Gly Ser Pro
225 230 235 240

Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

245

250

<210> 593

<211> 759

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 593

gaagtccaat tgcaacagtc cggtcctggc ctcgtaagc cctcccaaac cctctccctg	60
acttgcgcca tctccgggga ttccgtgctg agcaactccg acacctggaa ctggattcgg	120
cagagcccggt ccagaggcct ggagtggtg ggcaggacct accaccggag cacttggtac	180
gacgactacg ccagctccgt gcgcggacgc gtgtcaatca atgtggacac ctccaagaac	240
cagtacagcc tgcaacttaa cgctgtgact cccgaggata ctggagtgtg ctattgtgcc	300
cgcgaccggc tgcaggatgg aaacagctgg tccgatgcct tcgatgtctg gggacagggt	360
accatggtca cagtgtccag cggggggggc ggatcaggcg gcggtggctc cggaggaggg	420
ggttcccagt ccgcgtgac ccagcccgcc tctgtgtccg gatcacggg acagtcgac	480
acgatctcct gactggctc atcgctccgac attggagggt ttaactacgt gtcgtggtac	540
cagcagcatg caggagaagc cccgaagctc atgatctacg aagtaccaa ccggccttcg	600
ggggtgtcag acagattctc gggctccaag tccgacaata ccgcatccct gaccattagc	660
ggcctgcagg cggaggacga agccgactac tattgtcct cgtacgttc gggtccct	720
ctgtacgtgt tcggcactgg gaccaaagtc accgtgctc	759

<210> 594

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 594

Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn

1

5

<210> 595

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 595

Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val

1	5	10	15
Arg Gly			

<210> 596

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 596

Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1	5	10	15

<210> 597

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 597

Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp

1	5

<210> 598

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 598
 Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr
 1 5

<210> 599
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 599

Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val
 1 5 10 15

<210> 600
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 600
 Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr
 1 5 10

<210> 601
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 601

Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp

1 5

<210> 602

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 602

Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp

1 5 10 15

Val

<210> 603

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 603

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala

50

55

60

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn

65

70

75

80

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

85

90

95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp

100

105

110

Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

120

125

<210> 604

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 604

gaagtccaat tgcaacagtc cggctcctggc ctcgtcaagc cctcccaaac cctctccctg 60

acttgcgcca tctccgggga ttccgtgctg agcaactccg acacctggaa ctggattcgg 120

cagagcccggt ccagaggcct ggagtggctg ggcaggacct accaccggag cacttggtac 180

gacgactacg ccagctccgt gcgcgggacgc gtgtcaatca atgtggacac ctccaagaac 240

cagtacagcc tgcaacttaa cgctgtgact cccgaggata ctggagtgtg ctattgtgcc 300

cgcgaccggc tgcaggatgg aaacagctgg tccgatgcct tcgatgtctg gggacagggt 360

accatggtca cagtgtccag c 381

<210> 605

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 605

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
1 5 10
<210> 606
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221
> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 606
Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser
1 5
<210> 607
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 607
Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val
1 5 10
<210> 608
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223>
> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 608
Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10
<210> 609

<211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 609
 Glu Val Ser
 1
 <210> 610
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 610
 Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr
 1 5
 <210> 611
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 611
 Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr Asn Tyr
 1 5
 <210> 612
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 612

Glu Val Ser

1

<210> 613

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 613

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 614

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 614

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Phe Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Thr Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65					70								75								80			
Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Ser	Tyr	Thr	Ser	Ser									
				85								90								95				
Ser	Thr	Leu	Tyr	Val	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu										
				100								105								110				
<210> 615																								
<211> 333																								
<212> DNA																								
<213> Artificial Sequence																								
<220><221> source																								
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"																								
<400> 615																								
cagtcgcgcg tgaccacgcc cgccctctgtg tccggatcac cgggacagtc gatcacgttt																		60						
tctgcactg gcacctcgtc cgacatcgga ggttacaact acgtgtcgtg gtaccagcag																		120						
catccaggaa aggccccgaa gtcctatgac tacgaagtgt caaacccggc ttcgggggtg																		180						
tcaaacagat tctcgggcac caagtccgga aataccgcat ccctgacat tagcggcctg																		240						
caggcggagg acgaagccga ctactattgc tcctcgtaca cctcgagctc cactctgtac																		300						
gtgttcggca ctgggaccaa acttacctg etc																		333						
<210> 616																								
<211> 15																								
<212> PRT																								
<213> Artificial Sequence																								
<220><221> source																								
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"																								
<400> 616																								
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser																								
1				5				10				15												
<210> 617																								
<211> 253																								
<212> PRT																								
<213> Artificial Sequence																								

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 617

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala

50 55 60

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp

100 105 110

Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gln Ser

130 135 140

Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile

180 185 190

Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly

195 200 205

Thr Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala

210 215 220
Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr
225 230 235 240
Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245 250
<210> 618
<211> 759
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 618
gaagtccaat tgcaacagtc cggctctggc ctcgtcaagc cctcccaaac cctctccctg 60

acttgcgcca tctccgggga ttccgtgctg agcaactccg acacctggaa ctggattcgg 120
cagagcccggt ccagaggcct ggagtggctg ggcaggacct accaccggag cacttggtac 180
gacgactacg ccagctccgt gcgcggacgc gtgtcaatca atgtggacac ctccaagaac 240
cagtacagcc tgcaacttaa cgctgtgact cccgaggata ctggagtgtg ctattgtgcc 300
cgcgaccggc tgcaggatgg aaacagctgg tccgatgcct tcgatgtctg gggacagggt 360
accatggtca cagtgtccag cggggggggc ggatcaggcg gcggtggctc cggatcgggg 420
ggttcccagt ccgcgctgac ccagcccgcc tctgtgtccg gatcacggg acagtcgac 480

acgttttctt gcaactggcac ctcgtccgac atcggagggtt acaactacgt gtcgtggtac 540
cagcagcatc caggaaaggc cccgaagctc atgatctacg aagtgtcaaa ccggccttcg 600
ggggtgtcaa acagattctc gggcaccaag tccggaata ccgcatcct gaccattagc 660
ggcctgcagg cggaggacga agccgactac tattgtcct cgtacacctc gagtccact 720
ctgtacgtgt tcggcactgg gaccaaactt accgtgctc 759
<210> 619
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic


```

        peptide"
<400> 619
Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn
1             5
<210> 620
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 620
Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val
1             5             10             15
Arg Gly

<210> 621
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

        peptide"
<400> 621
Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val
1             5             10             15
<210> 622
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 622

```

Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp

1 5

<210> 623

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 623

Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr

1 5

<210> 624

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 624

Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 625

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 625

Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr

1 5 10

<210> 626

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 626

Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp

1 5

<210> 627

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 627

Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp

1 5 10 15

Val

<210> 628

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 628

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

1 5 10 15

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

20

25

30

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

85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
 100 105 110
 Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 629

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 629

caagtccaat tgcaagaatc cggctcctggc ctcgtcaagc cctcccaaac cctctccctg 60

acttgcgcca tctccgggga ttccgtgctg agcaactccg acacctggaa ctggattcgg 120

cagagcccgt ccagaggcct ggagtggtctg ggcaggacct accaccggag cacttggtac 180

gacgactacg ccagctccgt gcgcggacgc gtgtcaatca atgtggacac ctccaagaac 240

cagtacagcc tgcaacttaa cgctgtgact cccgaggata ctggagtgtg ctattgtgcc 300

cgcgaccggc tgcaggatgg aaacagctgg tccgatgcct tcgatgtctg gggacagggt 360

accatggtca cagtgtccag c 381

<210> 630

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 630

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 631

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 631

Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 632

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 632

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 633

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 633

Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 634

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 634

Glu Val Ser

1

<210> 635

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 635

Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr

1 5

<210> 636

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 636

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 637

<211> 3

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 637

Glu Val Ser

1

<210> 638

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 638

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 639

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 639

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
 85 90 95
 Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105 110

<210> 640

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 640

cagtccgcgc tgaccagcc cgcctctgtg tccggatcac cgggacagtc gatacagatc 60

tcttgactgt gcacctgtc cgacgtggga ggttacaact acgtgtcgtg gtaccagcag 120

catccaggaa aggccccgaa gctcatgata tacgaagtgt caaacggcc ttcgggggtg 180

tcaaacagat tctcgggctc caagtccgga aataccgat ccctgacat tagcggcctg 240

caggcggagg acgaagccga ctactattgc tctcgtaca cctcgagctc cactctgtac 300

gtgttcggca ctgggaccaa agtcaccgtg ctc 333

<210> 641

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 641

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 642

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 642

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala

50 55 60

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp

100 105 110

Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gln Ser

130 135 140

Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile

145 150 155 160

Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

165 170 175

Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile

180 185 190

Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly

195 200 205
 Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala
 210 215 220
 Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr
 225 230 235 240

Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 245 250

<210> 643

<211> 759

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 643

caagtccaat tgcaagaatc cggctcctggc ctctgtcaagc cctcccaaac cctctccctg 60

acttgcgcca tctccgggga ttccgtgctg agcaactccg acacctggaa ctggattcgg 120

cagagcccgt ccagaggcct ggagtggctg ggcaggacct accaccggag cacttggtac 180

gacgactacg ccagctccgt gcgcggacgc gtgtcaatca atgtggacac ctccaagaac 240

cagtacagcc tgcaacttaa cgctgtgact cccgaggata ctggagtgtg ctattgtgcc 300

cgcgaccggc tgcaggatgg aaacagctgg tccgatgcct tcgatgtctg gggacagggt 360

accatggtea cagtgtccag cggggggggc ggatcaggcg gcggtggctc cggatcgggg 420

ggttcccagt ccgcgtgac ccagcccgc tctgtgtccg gatcacggg acagtcgatc 480

acgatctcct gactggcac ctctccgac gtgggaggtt acaactacgt gtcgtggtac 540

cagcagcatc caggaaagc cccgaagctc atgatctacg aagtgtcaaa ccggccttcg 600

ggggtgtcaa acagattctc gggctccaag tccgaaata ccgcatcct gaccattagc 660

ggcctgcagg cggaggacga agccgactac tattgtctct cgtacacctc gagctccact 720

ctgtacgtgt tcggcactgg gaccaaagtc accgtgctc 759

<210> 644

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 644

Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn

1 5

<210> 645

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 645

Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val

1 5 10 15

Arg Gly

<210> 646

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 646

Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 647

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 647

Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp

1 5

<210> 648

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 648

Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr

1 5

<210> 649

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 649

Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 650

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 650

Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr

1 5 10

<210> 651

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 651

Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp

1 5

<210> 652

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 652

Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp

1 5 10 15

Val

<210> 653

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 653

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn
20 25 30
Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala
50 55 60
Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80
Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val
85 90 95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp

100 105 110
Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 654

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 654

gaagtccaat tgcaacagtc cggctcctggc ctgctcaagc cctcccaaac cctctccctg 60

acttgcgcca tctccgggga ttccgtgctg agcaactccg acacctggaa ctggattcgg 120

cagagcccgt ccagaggcct ggagtggctg ggcaggacct accaccggag cacttggtac 180

gacgactacg ccagctccgt gcgcggacgc gtgtcaatca atgtggacac ctccaagaac 240

cagtacagcc tgcaacttaa cgctgtgact cccgaggata ctggagtgtg ctattgtgcc 300

cgcgaccggc tgcaggatgg aaacagctgg tccgatgcct tcgatgtctg gggacagggt 360

accatggtca cagtgtccag c 381

<210> 655

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 655
 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
 1 5 10

<210> 656

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 656
 Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 657

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 657
 Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val
 1 5 10

<210> 658

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 658

Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 659

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 659

Asp Val Ser

1

<210> 660

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 660

Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr

1 5

<210> 661

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 661

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1

5

<210> 662

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 662

Asp Val Ser

1

<210> 663

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 663

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val

1

5

10

<210> 664

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 664

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

1

5

10

15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20

25

30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95

Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 665

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 665

cagtccgcgc tgaccagcc cgcctctgtg tccggatcac cgggacagtc gatcacgac 60
tcctgcaactg gcacctcgtc cgacgtggga ggttacaact acgtgtcgtg gtaccagcag 120
catccaggaa aggccccgaa gctcatgac tacgacgtgt caaacggcc ttcgggggtg 180
tcaaacagat tctcgggctc caagtccgga aataccgcat ccctgacat tagcggcctg 240
caggcggagg acgaagccga ctactattgc tcctcgtaca cctcgagctc cactctgtac 300

gtgttcggca ctgggaccaa agtcaccgtg ctc 333

<210> 666

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 666

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 667

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 667

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala

50 55 60

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp

100 105 110

Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser

130 135 140

Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile

145 150 155 160

Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

165 170 175

Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile
180 185 190

Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly
195 200 205

Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala
210 215 220

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr
225 230 235 240

Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
245 250

<210> 668

<211> 759

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 668

gaagtccaat tgcaacagtc cggctcctggc ctcgtcaagc cctcccaaac cctctccctg	60
acttgcgcca tctccgggga ttccgtgctg agcaactccg acacctggaa ctggattcgg	120
cagagcccg tccagaggcct ggagtggctg ggcaggacct accaccggag cacttggtac	180
gacgactacg ccagctccgt gcgcggacgc gtgtcaatca atgtggacac ctccaagaac	240
cagtacagcc tgcaacttaa cgctgtgact cccgaggata ctggagtgtg ctattgtgcc	300
cgcgaccggc tgcaggatgg aaacagctgg tccgatgcct tcgatgtctg gggacagggt	360
accatggcca cagtgtccag cggggggggc ggatcaggcg gcggtggctc cggaggaggg	420
ggttcccagt ccgcgtgac ccagcccgc tctgtgtccg gatcacggg acagtcgac	480
acgatctcct gcactggcac ctcgtccgac gtgggaggtt acaactacgt gtcgtgttac	540
cagcagcatc caggaaaggc cccgaagctc atgatctacg acgtgtcaaa ccggccttcg	600
ggggtgtcaa acagattctc gggctccaag tccggaata cgcgcatcct gaccattagc	660
ggcctgcagg cggaggacga agccgactac tattgtctct cgtacacctc gagctccact	720
ctgtacgtgt tcggcactgg gaccaaagtc accgtgctc	759

<210> 669
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 669
 Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn
 1 5

<210> 670
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 670
 Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val

1 5 10 15
 Arg Gly

<210> 671
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 671
 Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val
 1 5 10 15

<210> 672
 <211> 9

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 672

Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp

1 5

<210> 673

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 673

Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr

1 5

<210> 674

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 674

Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 675

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 675

Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr

1 5 10

<210> 676

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 676

Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp

1 5

<210> 677

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 677

Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp

1 5 10 15

Val

<210> 678

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 678

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala

50 55 60

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp

100 105 110

Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 679

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 679

gaagtccaat tgcaacagtc cggctctggc ctcgtcaagc cctcccaaac cctctccctg 60

acttgcgcca tctccgggga ttccgtgctg agcaactccg acacctggaa ctggattcgg 120

cagagcccg tccagaggcct ggagtggctg ggcaggacct accaccggag cacttggtac 180

gacgactacg ccagctccgt gcgcggacgc gtgtcaatca atgtggacac ctccaagaac 240

cagtacagcc tgcaacttaa cgctgtgact cccgaggata ctggagtgtg ctattgtgcc 300

cgcgaccggc tgcaggatgg aaacagctgg tccgatgcct tcgatgtctg gggacagggt 360
accatggtca cagtgtccag c 381

<210> 680
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 680
Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
1 5 10
<210> 681
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221>
> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 681
Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser
1 5
<210> 682
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 682
Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Ile
1 5 10
<210> 683
<211> 10

```

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223>
> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
    peptide"
<400> 683
Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr
1          5          10
<210> 684
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
    peptide"
<400> 684
Glu Val Ser
1
<210> 685
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
    peptide"
<400> 685
Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr
1          5
<210> 686
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

```

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 686

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 687

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 687

Glu Val Ser

1

<210> 688

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 688

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Ile

1 5 10

<210> 689

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 689

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

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

65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95
Ser Thr Leu Tyr Ile Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 690

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 690

cagtcgcgcg tgaccagcc cgcctctgtg tccggatcac cgggacagtc gatcacgac 60

tcctgcactg gcacctcgtc cgacgtggga ggttacaact acgtgtcgtg gtaccagcag 120

catccaggaa aggccccgaa gctcatgac tacgaagtgt caaaccggcc ttcgggggtg 180

tcaaacagat tctcgggctc caagtcgga aataccgcat ccctgacat tagcggcctg 240

caggcggagg acgaagccga ctactattgc tctcgtaca cctcgagctc cactctgtac 300

atcttcggca ctgggaccaa agtcaccgtg etc 333

<210> 691

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 691

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 692

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 692

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala

50 55 60

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp

100 105 110

Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser

130 135 140

Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile

145 150 155 160

Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

165 170 175

Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile

180 185 190

Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly

195 200 205

Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala

210 215 220

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr

225 230 235 240

Leu Tyr Ile Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

245 250

<210> 693

<211> 759

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 693

gaagtccaat tgcaacagtc cggctcctggc ctgctcaagc cctcccaaac cctctccctg 60

acttgcgcca tctccgggga ttccgtgctg agcaactccg acacctggaa ctggattcgg 120

cagagcccgt ccagaggcct ggagtggctg ggcaggacct accaccggag cacttggtac 180

gacgactacg ccagctccgt gcgcggacgc gtgtcaatca atgtggacac ctccaagaac 240

cagtacagcc tgcaacttaa cgctgtgact cccgaggata ctggagtgtg ctattgtgcc 300

cgcgaccggc tgcaggatgg aaacagctgg tccgatgcct tcgatgtctg gggacagggt 360

accatggtca cagtgtccag cggggggggc ggatcaggcg gcggtggctc cggaggaggg 420

ggttcccagt ccgcgtgac ccagcccgcc tctgtgtccg gatcaccggg acagtcgac 480

acgatctcct gactggcac ctgctccgac gtgggaggtt acaactacgt gtcgtggtac 540

cagcagcatc caggaaaggc cccgaagctc atgatctacg aagtgtcaaa ccggccttcg 600
 ggggtgtcaa acagattctc gggtccaag tccggaata ccgcatccct gaccattagc 660
 ggctgcagg cggaggacga agccgactac tattgctcct cgtacacctc gagctccact 720
 ctgtacattt tcggcactgg gaccaaagtc accgtgctc 759

<210> 694

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 694

Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn

1 5

<210> 695

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 695

Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val

1 5 10 15

Arg Gly

<210> 696

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 696

Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 697

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 697

Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp

1 5

<210> 698

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 698

Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr

1 5

<210> 699

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 699

Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 700

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 700
 Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr
 1 5 10

<210> 701

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 701

Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp
 1 5

<210> 702

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 702

Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp
 1 5 10 15

Val

<210> 703

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 703

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala

50 55 60

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp

100 105 110

Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 704

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 704

gaagtgcagc ttcaacaatc aggacccgga ctcggtcaaac catcgagac cctccctctc 60

acttgcgcca tctccgggga ctccgtgctg tccaactccg acacttgaa ctggattcgg 120

cagagcccggt ccagaggatt ggaatggctg ggaaggacct atcaccggtc cacttggtac 180
gacgattacg cctcgtccgt gcgcggtcgg gtgtccatca acgtggacac ctccaagaac 240
cagtactccc tgcaactgaa cgccgtgacc cctgaggaca ctgggggtgta ctactgtgcg 300
agagtgcggc tgcaggatgg gaactcttgg tccgacgcct tcgatgtctg gggccagggc 360
accatggtca ctgtgtcatc c 381

<210> 705

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 705

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 706

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 706

Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 707

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 707

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 708

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 708

Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 709

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 709

Asp Val Ser

1

<210> 710

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 710

Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr

1 5

<210> 711

<211> 9

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 711
 Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr
 1 5

<210> 712

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 712

Asp Val Ser

1

<210> 713

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 713

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 714

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 714

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser

85 90 95

Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 715

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 715

cagtcggcac tgaccagcc tgcctcagcc tccgggagcc cgggacagtc cgtgaccatt 60

tcctgcaccg ggacctctc cgacgtggga ggctacaact acgtgtcatg gtaccagcag 120

caccccggaaggcaccgaa gctgatgac tacgacgtgt ccaaccgccc gagcgggggtg 180

tcaaatcgct tctcgggctc gaagtcggga aacacagcga gcctgacgat ctcgggactg 240

caagccgaag atgaggctga ctactactgc tcgtctaca ctagctccag caccctctac 300

gtgttcggta ctggtacca gctgaccgtc ctg 333

<210> 716

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 716

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Pro

1 5 10 15

<210> 717

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 717

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala

50 55 60

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp

100 105 110

Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly

115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Pro Gln Ser
 130 135 140
 Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val
 145 150 155 160
 Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr
 165 170 175

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

Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 245 250

<210> 718

<211> 759

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 718

gaagtgcagc ttcaacaatc aggacccgga ctggtcaaac catcgagac ctcctctc	60
acttgccca tctccgggga ctccgtgctg tccaactccg acacttggaa ctggattcgg	120
cagagcccg tccagaggatt ggaatggctg ggaaggacct atcaccggtc cacttggtac	180
gacgattacg cctcgctccg ggcgggtcgg gtgtccatca acgtggacac ctccaagaac	240
cagtactccc tgcaactgaa gcgcgtgacc cctgaggaca ctggggtgta ctactgtgcg	300
agagtgcggc tgcaggatgg gaactcttgg tccgacgcct tcgatgtctg gggccagggc	360
accatggtca ctgtgtcatc cggcgggtgtt ggcagcggcg gaggcggcag cggaggcggga	420

ggacccagct cggcactgac ccagcctgcc tcagcctccg ggagcccggg acagtccgtg 480
accatttcct gcaccgggac ctctccgac gtgggaggct acaactacgt gtcattgtac 540
cagcagcacc ccggaaaggc accgaagctg atgatctacg acgtgtccaa ccgcccagac 600

ggggtgtcaa atcgcttctc gggctcgaag tcgggaaaca cagcagcct gacgatctcg 660
ggactgcaag ccgaagatga ggctgactac tactgctcgt cctacactag ctccagcacc 720
ctctacgtgt tcggtactgg taccagctg accgtcctg 759

<210> 719

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 719

Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn

1 5

<210> 720

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 720

Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val

1 5 10 15

Arg Gly

<210> 721

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 721

Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 722

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 722

Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn Ser Asp

1 5

<210> 723

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 723

Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr

1 5

<210> 724

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 724

Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 725

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 725

Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn Ser Asp Thr

1 5 10

<210> 726

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 726

Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp

1 5

<210> 727

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 727

Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp

1 5 10 15

Val

<210> 728

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 728

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn

20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala

50 55 60

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp

100 105 110

Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 729

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 729

gaagtgcagc ttcaacaatc aggacccgga ctctgtaaac catcgagac cctcagcctc 60
acttgcgcca tctccgggga ctccatgctg tccaactccg acacttggaa ctggattcgg 120

cagagcccggt ccagaggatt ggaatggctg ggaaggacct atcaccggtc cacttggtac 180
gacgattacg cctcgtccgt gcgcggtcgg gtgtccatca acgtggacac ctccaagaac 240
cagtactccc tgcaactgaa cgccgtgacc cctgaggaca ctggggtgta ctactgtgcg 300
agagtgcggc tgcaggatgg gaactcttgg tccgacgcct tcgatgtctg gggccagggc 360
accatggtca ctgtgtcatc c 381

<210> 730

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 730

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 731

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 731

Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 732

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 732

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 733

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 733

Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 734

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 734

Asp Val Ser

1

<210> 735

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 735

Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr

1 5

<210> 736

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 736

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 737

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 737

Asp Val Ser

1

<210> 738

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 738

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 739

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 739

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser

85 90 95

Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 740

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 740

cagtcggcac tgaccagcc tgcctcagcc tccgggagcc cgggacagtc cgtgaccatt 60

tcctgcaccg ggacctcctc cgacgtggga ggctacaact acgtgtcatg gtaccagcag 120

caccccggaaggcaccgaa gctgatgatac tacgacgtgt ccaaccgccc gagcggggtg 180

tcaaatcgct tctcgggctc gaagtcggga aacacagcga gcctgacgat ctcgggactg 240

caagccgaag atgaggctga ctactactgc tcgtcctaca ctagctccag caccctctac 300

gtgttcggta ctggtacca gctgaccgtc ctg 333

<210> 741

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 741

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 742

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 742

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn

20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala

50 55 60

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
100 105 110

Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser
130 135 140

Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val
145 150 155 160

Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr
165 170 175

Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile
180 185 190

Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly
195 200 205

Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala
210 215 220

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr
225 230 235 240

Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
245 250

<210> 743

<211> 759

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 743

gaagtcagc ttcaacaatc aggacccgga ctgctcaaac catcgagac cctcagcctc	60
acttgcgcca tctccgggga ctccatgctg tccaactcgg acacttgga ctggattcgg	120
cagagcccgt ccagaggatt ggaatggctg ggaaggacct atcaccggtc cacttggtac	180
gacgattacg cctcgtccgt gcgcggtcgg gtgtccatca acgtggacac ctccaagaac	240

cagtactccc tgcaactgaa cgccgtgacc cctgaggaca ctgggggtgta ctactgtgcg 300

agagtgcggc tgcaggatgg gaactcttgg tccgacgcct tcgatgtctg gggccagggc 360

accatggtea ctgtgtcatc cggcgggtgtt ggcagcggcg gaggcggcag cggaggcgga 420

ggaagccagt cggcactgac ccagcctgcc tcagcctccg ggagcccggg acagtccgtg 480

accatttctt gcaccgggac ctctctccgac gtgggaggct acaactacgt gtcattgttac 540

cagcagcacc ccggaaaggc accgaagctg atgatctacg acgtgtccaa ccgcccgagc 600

gggggtgtcaa atcgcttctc gggctcgaag tcgggaaaca cagcagcct gacgatctcg 660

ggactgcaag ccgaagatga ggctgactac tactgctcgt cctacactag ctccagcacc 720

ctctacgtgt tcggtactgg taccagctg accgtcctg 759

<210> 744

<211> 497

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 744

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu

20 25 30

Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp

65 70 75 80

Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val

85 90 95

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

100 105 110

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

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

Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile
 225 230 235 240
 Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr
 245 250 255
 Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr
 260 265 270
 Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
 275 280 285

Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
 290 295 300
 Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
 305 310 315 320
 Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
 325 330 335
 Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
 340 345 350

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu

355 360 365
 Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
 370 375 380
 Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln
 385 390 395 400
 Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
 405 410 415

 Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
 420 425 430
 Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
 435 440 445
 Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
 450 455 460
 Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
 465 470 475 480

 Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
 485 490 495
 Arg

<210> 745

<211> 1491

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 745

atggccctec ctgtaccgc cctgtctgtt ccgtggctc ttctgtcca cgccgtcgg	60
cccgaagtgc agcttcaaca atcaggacc ggactcgtca aaccatcgca gaccctcagc	120
ctcacttgcg ccatctccgg ggactccatg ctgtccaact ccgacacttg gaactggatt	180
cggcagagcc cgtccagagg attggaatgg ctgggaagga cctatcacg gtccacttgg	240
tacgacgatt acgcctcgtc cgtgcgcggt cgggtgtcca tcaactgga cacctccaag	300

aaccagtact ccctgcaact gaacgccgtg acccctgagg acactggggt gtactactgt 360
gcgagagtgc ggctgcagga tgggaactct tgggccgacg ccttcgatgt ctggggccag 420
ggcaccatgg tcaactgtgtc atccggcgggt ggtggcagcg gcggaggcgg cagcggaggc 480
ggaggaagcc agtcggcact gacccagcct gcctcagcct ccgggagccc gggacagtcc 540
gtgaccattt cctgcaccgg gacctcctcc gacgtgggag gctacaacta cgtgtcatgg 600

taccagcagc accccggaaa ggcaccgaag ctgatgatct acgacgtgtc caaccgcccg 660
agcggggtgt caaatcgctt ctgggctcg aagtcgggaa acacagcgag cctgacgatac 720
tcgggactgc aagccgaaga tgagctgac tactactgct cgtcctacac tagctccagc 780
accctctacg tgttcggtag tggtagccag ctgaccgtcc tgaccactac cccagcaccg 840
aggccacca ccccggtccc taccatgcc tcccagcctc tgtccttcgc tccggaggca 900
tgtagacccg cagctgtgtg ggccgtgcat acccggggtc ttgacttcgc ctgcgatatc 960
tacatttggg cccctctggc tggtagctgc ggggtcctgc tgctttcact cgtgatcact 1020

ctttactgta agcgcggctg gaagaagctg ctgtacatct ttaagcaacc ctatcatgagg 1080
cctgtgcaga ctactcaaga ggaggacggc tgttcatgcc gggtccaga ggaggaggaa 1140
ggcggctgcg aactgcgcgt gaaattcagc cgcagcgcag atgctccagc ctacaagcag 1200
gggcagaacc agctctacaa cgaactcaat ctgggtcgga gagaggagta cgacgtgctg 1260
gacaagcgga gaggacggga cccagaaatg ggccgggaagc cgcgcagaaa gaatecccaa 1320
gagggcctgt acaacgagct caaaaggat aagatggcag aagcctatag cgagattggt 1380
atgaaagggg aacgcagaag aggcaaaggc cacgacggac tgtaccaggg actcagcacc 1440

gccaccaagg acacctaaga cgctcttcac atgcaggccc tgccgcctcg g 1491

<210> 746

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 746

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn

1 5

<210> 747

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 747

Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Ser Asp Tyr Ala Val Ser Val

1 5 10 15

Lys Ser

<210> 748

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 748

Asp Pro Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Pro Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10 15

<210> 749

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 749

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala

1 5

<210> 750

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 750

Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr

1 5

<210> 751

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 751

Asp Pro Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Pro Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10 15

<210> 752

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 752

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Ser Asp Tyr Ala

50 55 60

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

100 105 110
 Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 753

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 753

gaggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc 60
 acctgtgcc a tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttgaa ctggatcagg 120

cagtcccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat 180
 agtgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240
 cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300
 agagatcctt acgatttttg gagtggttat cctgatgctt ttgatatctg gggccaaggg 360
 acaatggta ccgtctcttc a 381

<210> 754

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 754

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 755

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 755

Glu Val Asn Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 756

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 756

Ser Ser Tyr Thr Ser Gly Arg Thr Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 757

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 757

Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 758

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 758

Glu Val Asn

1

<210> 759

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 759

Tyr Thr Ser Gly Arg Thr Leu Tyr

1 5

<210> 760

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 760

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val

35 40 45

Ile Ile Ser Glu Val Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser His Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65	70	75	80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Gly			
	85	90	95
Arg Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Ser Lys Val Thr Val Leu Gly			
	100	105	110

<210> 761

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 761

cagtcgtccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc	60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggg ggttacaact atgtctcttg gtaccaacag	120
caccaggcca aagcccccaa ggtcataatt tctgaggtca ataatcggcc ctcaggggtt	180
tctcatcgct tctctgggtc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctcctgggtc	240
caggctgagg acgaggctga ttatttctgc agtcatata caagtggcag gactctttat	300
gtcttcggaa ctgggagcaa ggtcaccgtc ctaggt	336

<210> 762

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 762

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 763

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 763

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Ser Asp Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Pro Asp
100 105 110

Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser
130 135 140

Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile
145 150 155 160

Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr
165 170 175

Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Ile Ile
180 185 190

Ser Glu Val Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser His Arg Phe Ser Gly

195 200 205

Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Ser Lys Val Thr Val Leu Gly

245 250

<210> 764

<211> 486

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 764

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

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

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

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

 Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
 260 265 270
 Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
 275 280 285
 Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
 290 295 300
 Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
 305 310 315 320

 Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
 325 330 335
 Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
 340 345 350
 Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
 355 360 365
 Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala

370 375 380

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

385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp

405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu

420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile

435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr

450 455 460

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

465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 765

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 765

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Gly Gly Gly Ser

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Lys Leu Gln Glu

115 120 125

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

130 135 140

Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg

145 150 155 160

Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser

165 170 175

Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile

180 185 190

Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln

195 200 205

Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly

210 215 220

Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val

225 230 235 240

Ser Ser

<210> 766

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 766

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Gln Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys
85 90 95

Ala Arg Lys Thr Ile Ser Ser Val Val Asp Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Leu Thr Gln Ser Pro Lys
130 135 140

Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala
145 150 155 160

Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Ser Ala Thr Tyr Arg Asn Ser Gly
180 185 190

Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Thr Asn Val Gln Ser Lys Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln
210 215 220

Tyr Asn Arg Tyr Pro Tyr Thr Ser Phe Phe Phe Thr Lys Leu Glu Ile
225 230 235 240

Lys Arg Arg Ser

<210> 767

<211> 464

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 767

Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Gln Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys

85 90 95

Ala Arg Lys Thr Ile Ser Ser Val Val Asp Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Leu Thr Gln Ser Pro Lys

130 135 140

Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala

145 150 155 160

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

165 170 175

Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Ser Ala Thr Tyr Arg Asn Ser Gly

180 185 190
Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu

195 200 205
Thr Ile Thr Asn Val Gln Ser Lys Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln

210 215 220
Tyr Asn Arg Tyr Pro Tyr Thr Ser Phe Phe Phe Thr Lys Leu Glu Ile

225 230 235 240
Lys Arg Arg Ser Lys Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp

245 250 255
Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu

260 265 270
Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu

275 280 285
Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val

290 295 300
Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His

305 310 315 320
Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys

325 330 335
His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser

340 345 350
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly

355 360 365
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr

370 375 380
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys

385 390 395 400
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys

405 410 415
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg

420 425 430
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala

435 440 445
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

450 455 460

<210> 768

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 768

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly

100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile

165 170 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn

195 200 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr

210 215 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Glu

245

<210> 769

<211> 439

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 769

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln

65	70	75	80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr			
	85	90	95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly			
	100	105	110
Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys			
	115	120	125
Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser			
	130	135	140
Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser			
145	150	155	160
Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile			
	165	170	175
Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu			
	180	185	190
Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn			
	195	200	205
Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr			
	210	215	220
Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser			
225	230	235	240
Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys			
	245	250	255
Pro Met Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr			
	260	265	270
Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Lys Arg Gly			
	275	280	285
Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val			
	290	295	300
Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Glu Glu Glu			
305	310	315	320

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
325 330 335

Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
340 345 350

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
355 360 365

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
370 375 380

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
385 390 395 400

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
405 410 415

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
420 425 430

Gln Ala Leu Pro Pro Arg Leu
435

<210> 770

<211> 819

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 770

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly

100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile

165 170 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn

195 200 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr

210 215 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Pro Met Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr

260 265 270

Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Lys Arg Gly

275 280 285

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

290 295 300

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Glu Glu Glu

305 310 315 320
 Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala

 325 330 335
 Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
 340 345 350
 Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
 355 360 365
 Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
 370 375 380
 Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile

 385 390 395 400
 Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
 405 410 415
 Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
 420 425 430
 Gln Ala Leu Pro Pro Arg Leu Glu Gly Gly Gly Glu Gly Arg Gly Ser
 435 440 445
 Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Arg Met Leu

 450 455 460
 Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro Ala Phe
 465 470 475 480
 Leu Leu Ile Pro Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe
 485 490 495
 Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn
 500 505 510
 Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg

 515 520 525
 Gly Asp Ser Phe Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp
 530 535 540
 Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala
 545 550 555 560

Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile
 565 570 575
 Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val
 580 585 590
 Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser
 595 600 605
 Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn
 610 615 620
 Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys
 625 630 635 640
 Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val
 645 650 655
 Cys His Ala Leu Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg
 660 665 670
 Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp
 675 680 685
 Lys Cys Asn Leu Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser
 690 695 700
 Glu Cys Ile Gln Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile
 705 710 715 720
 Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr
 725 730 735
 Ile Asp Gly Pro His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly
 740 745 750
 Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys
 755 760 765
 His Leu Cys His Pro Asn Cys Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu
 770 775 780
 Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly
 785 790 795 800
 Met Val Gly Ala Leu Leu Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly

805 810 815

Leu Phe Met

<210> 771

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 771

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly

100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile

165 170 175
Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
195 200 205
Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
210 215 220
Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 772

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221

> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 772

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

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly

100 105 110
 Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys

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

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

 245 250 255
 Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly
 260 265 270
 Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe
 275 280 285
 Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu
 290 295 300
 Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg

 305 310 315 320
 Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro
 325 330 335
 Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala
 340 345 350

Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
355 360 365
Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
370 375 380
Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
385 390 395 400
Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
405 410 415
Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
420 425 430
Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu

435 440 445
Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
450 455 460

Pro Pro Arg

465

<210> 773

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 773

Asp Tyr Gly Val Ser

1 5

<210> 774

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 774

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 775

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 775

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 776

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 776

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 777

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 777

His Thr Ser Arg Leu His Ser

1 5

<210> 778

<211>

> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 778

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 779

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 779

Asp Tyr Gly Val Ser

1 5

<210> 780

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 780

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 781

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 781
 His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

<210> 782
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 782
 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 783
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 783
 His Thr Ser Arg Leu His Ser
 1 5

<210> 784
 <211>
 > 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

        peptide"
<400> 784
Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr
1             5
<210> 785
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 785
Asp Tyr Gly Val Ser
1             5
<210> 786
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 786
Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser
1             5             10             15
<210> 787
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 787
His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

```

1 5 10

<210> 788

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 788

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 789

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 789

His Thr Ser Arg Leu His Ser

1 5

<210> 790

<211

> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 790

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 791

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 791

Asp Tyr Gly Val Ser

1 5

<210> 792

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 792

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 793

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 793

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 794

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 794

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 795

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 795

His Thr Ser Arg Leu His Ser

1 5

<210> 796

<211>

> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 796

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 797

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 797

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro

20

<210> 798

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 798

atggccctcc ctgtcacgc cctgtgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccc 63

<210> 799

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 799

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

1 5 10 15

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly

20 25 30

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp

35 40 45

<210> 800

<211> 135

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 800

accacgacgc cagcgccgcg accaccaaca ccggcgccca ccatcgctc gcagccctg 60

tccttgcgc cagaggcgtg ccggccagcg gcggggggcg cagtgcacac gagggggctg 120

gacttcgcct gtgat 135

<210> 801

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 801

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

1 5 10 15

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys

20

<210> 802

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 802

atctacattt gggcccctct ggctgttact tgcgggtcc tgctgcttc actcgtgatc 60

actctttact gt 72

<210> 803

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 803

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met

1 5 10 15

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe

20 25 30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu

35 40

<210> 804

<211> 126

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 804

aagcgcggtc ggaagaagct gctgtacatc ttttaagcaac cttcatgag gcctgtgcag 60

actactcaag aggaggacgg ctgttcatgc cggttcccag aggaggagga aggcggctgc 120

gaactg 126

<210> 805

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 805

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly

1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr

20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
 35 40 45
 Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
 50 55 60
 Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
 65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
 85 90 95
 Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 100 105 110

<210> 806

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 806

cgcggtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc 60

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gactacgacg tgctggacaa gcggagagga 120

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 180

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 240

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 300

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 336

<210> 807

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 807

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
 1 5 10 15
 Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
 20 25 30
 Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
 35 40 45
 Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
 50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
 65 70 75 80
 Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
 85 90 95
 Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 100 105 110

<210> 808

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 808

agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtacc agcagggcca gaaccagctc	60
tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gactacgatg ttttggacaa gagacgtggc	120
cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat	180
gaactgcaga aagataagat ggcggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc	240
cggaggggca aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc	300
tacgacgcc ttcacatgca ggccctgccc cctcgc	336

<210> 809

<211

> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 809

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr

1 5 10 15

Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro

20 25 30

Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser

35 40

<210> 810

<211> 123

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 810

aggagtaaga ggagcaggct cctgcacagt gactacatga acatgactcc ccgccgcccc 60

gggccccccc gcaagcatta ccagccctat gccccaccac gcgacttcgc agcctatcgc 120

tcc 123

<210> 811

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 811

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Thr Leu

35

<210> 812

<211> 105

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 812

acaaaaaaga agtattcatc cagtgtgcac gaccctaacg gtgaatacat gttcatgaga 60

gcagtgaaca cagccaaaaa atccagactc acagatgtga cccta 105

<210> 813

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 813

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Thr Leu

35

<210> 814

<211> 230

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 814

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

100 105 110

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

115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys Met

225 230

<210> 815

<211> 690

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 815

gagagcaagt acggccctcc ctgccccct tgcctgtccc ccgagttcct gggcggaccc	60
agcgtgttcc tgttcccccc caagcccaag gacaccctga tgatcagccg gacccccgag	120
gtgacctgtg tgggtgtgga cgtgtcccag gaggaccccg aggtccagtt caactggtac	180
gtggacggcg tggaggtgca caacccaag accaagcccc gggaggagca gttcaatagc	240
acctaccggg tgggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaggaa	300
tacaagtgtg aggtgtccaa caagggcctg cccagcagca tcgagaaaac catcagcaag	360
gccaagggcc agcctcggga gccccagggtg tacaccctgc cccctagcca agaggagatg	420
accaagaacc aggtgtccct gacctgcctg gtgaagggt tctaccccag cgacatcgcc	480
gtggagtggg agagcaacgg ccagccccgag aacaactaca agaccacccc cctgtgtctg	540
gacagcgacg gcagcttctt cctgtacagc cggctgaccg tggacaagag cgggtggcag	600
gagggcaacg tctttagctg ctccgtgatg cagcaggccc tgcacaacca ctacaccag	660
aagagcctga gcctgtccct gggcaagatg	690

<210> 816

<211> 282

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 816

Arg	Trp	Pro	Glu	Ser	Pro	Lys	Ala	Gln	Ala	Ser	Ser	Val	Pro	Thr	Ala
1				5				10						15	
Gln	Pro	Gln	Ala	Glu	Gly	Ser	Leu	Ala	Lys	Ala	Thr	Thr	Ala	Pro	Ala
				20				25						30	
Thr	Thr	Arg	Asn	Thr	Gly	Arg	Gly	Gly	Glu	Glu	Lys	Lys	Lys	Glu	Lys

35	40	45
Glu Lys Glu Glu Gln Glu Glu Arg Glu Thr Lys Thr Pro Glu Cys Pro		
50	55	60
Ser His Thr Gln Pro Leu Gly Val Tyr Leu Leu Thr Pro Ala Val Gln		
65	70	75
Asp Leu Trp Leu Arg Asp Lys Ala Thr Phe Thr Cys Phe Val Val Gly		
	85	90
Ser Asp Leu Lys Asp Ala His Leu Thr Trp Glu Val Ala Gly Lys Val		
100	105	110
Pro Thr Gly Gly Val Glu Glu Gly Leu Leu Glu Arg His Ser Asn Gly		
115	120	125
Ser Gln Ser Gln His Ser Arg Leu Thr Leu Pro Arg Ser Leu Trp Asn		
130	135	140
Ala Gly Thr Ser Val Thr Cys Thr Leu Asn His Pro Ser Leu Pro Pro		
145	150	155
Gln Arg Leu Met Ala Leu Arg Glu Pro Ala Ala Gln Ala Pro Val Lys		
	165	170
Leu Ser Leu Asn Leu Leu Ala Ser Ser Asp Pro Pro Glu Ala Ala Ser		
180	185	190
Trp Leu Leu Cys Glu Val Ser Gly Phe Ser Pro Pro Asn Ile Leu Leu		
195	200	205
Met Trp Leu Glu Asp Gln Arg Glu Val Asn Thr Ser Gly Phe Ala Pro		
210	215	220
Ala Arg Pro Pro Pro Gln Pro Gly Ser Thr Thr Phe Trp Ala Trp Ser		
225	230	235
Val Leu Arg Val Pro Ala Pro Pro Ser Pro Gln Pro Ala Thr Tyr Thr		
	245	250
Cys Val Val Ser His Glu Asp Ser Arg Thr Leu Leu Asn Ala Ser Arg		
	260	265
Ser Leu Glu Val Ser Tyr Val Thr Asp His		
275	280	

<210> 817

<211> 847

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 817

```
aggtggcccg aaagtcccaa ggcccaggca tctagtgttc ctactgcaca gcccaggca      60
gaaggcagcc tagccaaagc tactactgca cctgccacta cgcgcaatac tggccgtggc     120
ggggaggaga agaaaaagga gaaagagaaa gaagaacagg aagagaggga gaccaagacc     180
cctgaatgtc catcccatat ccagccgctg ggcgtctatc tcttgactcc cgcagtacag     240
gacttgtggc ttagagataa ggccaccttt acatgtttcg tcgtgggctc tgacctgaag     300
gatgccatt tgacttggga ggttgccgga aaggtacca cagggggggg tgaggaaggg     360
ttgctggagc gccattccaa tggctctcag agccagcact caagactcac cttccgaga     420
```

```
tccctgtgga acgccgggac ctctgtcaca tgtactctaa atcctcctag cctgccccca     480
cagcgtctga tggcccttag agagccagcc gccagggcac cagttaagct tagcctgaat     540
ctgctcgcca gtagtgatcc ccagaggcc gccagctggc tcttatgcga agtgtccggc     600
tttagccgc ccaacatctt gctcatgtgg ctggaggacc agcgagaagt gaacaccagc     660
ggcttcgctc cagcccgccc ccaccccag ccgggttcta ccacattctg ggcctggagt     720
gtcttaaggg tcccagcacc acctagcccc cagccagcca catacacctg tgttgtgtcc     780
catgaagata gcaggaccct gctaaatgct tctaggagtc tggaggtttc ctacgtgact     840
```

```
gaccatt                                           847
```

<210> 818

<211> 48

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 818

Gln Arg Arg Lys Tyr Arg Ser Asn Lys Gly Glu Ser Pro Val Glu Pro

1 5 10 15
Ala Glu Pro Cys Arg Tyr Ser Cys Pro Arg Glu Glu Glu Gly Ser Thr
20 25 30

Ile Pro Ile Gln Glu Asp Tyr Arg Lys Pro Glu Pro Ala Cys Ser Pro
35 40 45

<210> 819

<211> 123

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 819

aggagtaaga ggagcaggt cctgcacagt gactacatga acatgactcc ccgccgcccc 60
gggccccccc gcaagcatta ccagccctat gccccaccac gcgacttcgc agcctatcgc 120
tcc 123

<210> 820

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 820

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

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
65 70 75 80
Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
 85 90 95
Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
 100 105 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
 115 120 125
Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
 130 135 140
Gln Phe Gln Thr Leu Val
145 150

<210> 821

<211> 450

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 821

cccggatggt ttctggactc tccggatcgc ccgtggaatc cccaacatt ctcaccggca 60

ctcttggttg tgactgaggg cgataatgcg accttcacgt gctcgttctc caacacctcc 120
gaatcattcg tgctgaactg gtaccgcatg agccccgtcaa accagaccga caagctcgcc 180
gcgttttcgg aagatcggtc gcaaccggga caggattgtc ggttccgcgt gactcaactg 240
ccgaatggca gagacttcca catgagcgtg gtccgcgcta ggcgaaacga ctccgggacc 300
tacctgtgcg gagccatctc gctggcgcct aaggcccaaa tcaaagagag cttgagggcc 360
gaactgagag tgaccgagcg cagagctgag gtgccaactg cacatccatc cccatcgct 420
cggcctgctg ggcagtttca gacctggtc 450

<210> 822

<211> 373

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 822

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr

1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe

20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr

35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu

50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu

65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn

85 90 95

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

100 105 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg

115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly

130 135 140

Gln Phe Gln Thr Leu Val Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe

180 185 190

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val

195 200 205

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys

210 215 220

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
225 230 235 240

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
245 250 255

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
260 265 270

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
275 280 285

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
290 295 300

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
305 310 315 320

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
325 330 335

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
340 345 350

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
355 360 365

Ala Leu Pro Pro Arg
370

<210> 823

<211> 1119

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 823

cccggatggt ttctggactc tccggatcgc ccgtggaatc cccaacctt ctcaccggca	60
ctcttggttg tgactgaggg cgataatgcg accttcacgt gctcgttctc caacacctcc	120
gaatcattcg tgctgaactg gtaccgcatg agcccgtaa accagaccga caagctcgcc	180

gcgtttccgg aagatcggtc gcaaccggga caggattgtc ggttccgct gactcaactg 240

ccgaatggca gagacttcca catgagcgtg gtccgcgcta ggcgaaacga ctccgggacc 300

tacctgtgcg gagccatctc gctggcgctt aaggcccaaa tcaaagagag cttgagggcc 360

gaactgagag tgaccgagcg cagagctgag gtccaactg cacatccatc cccatcgctt 420

cggcctgcgg ggcagtttca gacctgtgtc acgaccactc cggcgccgcg cccaccgact 480

ccggcccaaa ctatcgcgag ccagccctg tcgctgagge cggaagcatg cgccttgc 540

gccggagggtg ctgtgcatc cgggggattg gacttcgcat gcgacatcta catttgggct 600

cctctcgccg gaacttgtgg cgtgtctctt ctgtccctgg tcaccacct gtactgcaag 660

cggggtcggg aaaagcttct gtacattttc aagcagccct tcatgaggcc cgtgcaaacc 720

acccaggagg aggacggttg ctctgccgg ttccccgaag aggaagaagg aggttgcgag 780

ctgcgcgtga agttctccc gagcgccgac gccccgcct ataagcaggg ccagaaccag 840

ctgtacaacg aactgaacct gggacggcgg gaagagtacg atgtgctgga caagcggcgc 900

ggccgggacc ccgaaatggg cgggaagcct agaagaaaga accctcagga aggcctgtat 960

aacgagctgc agaaggacaa gatggccgag gcctactccg aaattgggat gaagggagag 1020

cggcggaggg gaaaggggca cgacggcctg taccaaggac tgtccaccgc caccaaggac 1080

acatacgatg cctgcacat gcaggccctt cccctcgc 1119

<210> 824

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 824

Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Gly Gly Pro Ser Ser Pro Lys Lys

1 5 10 15

Lys Arg Lys Val Ser Arg Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly

20 25 30

Asp Gly Arg Thr Phe Pro Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr

35 40 45

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

50 55 60
 Asn Lys Pro Phe Lys Phe Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly
 65 70 75 80
 Trp Glu Glu Gly Val Ala Gln Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu
 85 90 95

Thr Ile Ser Pro Asp Tyr Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile
 100 105 110
 Ile Pro Pro His Ala Thr Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Leu
 115 120 125
 Glu Thr Ser Tyr
 130

<210> 825

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 825

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

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

65 70 75 80
 Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro Pro His Ala Thr Leu
 85 90 95
 Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Leu Glu Thr Ser

100 105

<210> 826

<211> 93

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 826

Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg

1	5	10	15
Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu			
20	25	30	
Pro Leu His Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr			
35	40	45	
Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp			
50	55	60	
Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Thr Gln Ala			
65	70	75	80
Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys			
85	90		

<210> 827

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 827

Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Ile Glu Ala Ser Arg

1	5	10	15
Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu			

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

85 90 95
<210> 828
<211> 95
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 828

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

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

<210> 829
<211> 95
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 829

Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg

1 5 10 15

Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu

20 25 30

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

35 40 45

Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp

50 55 60

Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Leu Gln Ala

65 70 75 80

Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys Thr Ser

85 90 95

<210> 830

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (78)..(78)

<223> Any amino acid

<400> 830

Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Xaa Glu Ala Ser Arg

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

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

<210> 831

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 831

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

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

<210> 832

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 832

Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Leu Glu Ala Ser Arg
1 5 10 15

Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu
20 25 30

Pro Leu His Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr
35 40 45

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

Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Leu Gln Ala
65 70 75 80

Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys Thr Ser
85 90 95

<210> 833

<211> 1184

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 833

cgtgaggctc cggcgccgt cagtgggcag agcgcacatc gcccacagtc cccgagaagt 60
tggggggagg ggtcggcaat tgaaccggtg cctagagaag gtggcgcggg gtaaactggg 120
aaagtgatgt cgtgtactgg ctccgccttt ttcccagggg tgggggagaa ccgtatataa 180

gtgcagtagt cgccgtgaac gttctttttc gcaacgggtt tgccgccaga acacaggtaa 240
gtgccgtgtg tggttccgc gggcctggcc tctttacggg ttatggcct tgcgtgcctt 300

gaattacttc cacctggctg cagtacgtga ttcttgatcc cgagcttcgg gttggaagtg 360
 ggtgggagag ttcgaggcct tgcgcttaag gagcccccttc gcctcgtgct tgagttgagg 420
 cctggcctgg gcgctggggc cgccgctgac gaatctgggtg gcaccttcgc gcctgtctcg 480
 ctgctttcga taagtctcta gccatttaaa atttttgatg acctgctgcg acgctttttt 540
 tctggcaaga tagtcttgta aatgcggggc aagatctgca cactggtatt tcggtttttg 600

gggcccgggg cggcgacggg gcccgtgctg cccagcgac atgttcggcg aggcggggcc 660
 tgcgagcgcg gccaccgaga atcgacggg gtagtctca agctggccgg cctgctctgg 720
 tgctggcct cgcgccgccc tgtatgccc cgccctgggc ggcaaggctg gcccggtcgg 780
 caccagtgc gtgagcgga agatggccgc ttcccggccc tgctgcaggg agctcaaaat 840
 ggaggacgcg gcgctcgga gagcgggcgg gtgagtcacc cacacaaagg aaaaggcct 900
 ttccgtctc agccgtcgt tcatgtgact ccacggagta ccgggcgcgg tccaggcacc 960
 tcgattagtt ctcgagcttt tggagtacgt cgtctttagg ttggggggag gggttttatg 1020

cgatggagtt tccccacact gagtgggtgg agactgaagt taggccagct tggcacttga 1080
 tgtaattctc cttggaattt gccctttttg agtttggatc ttggttcatt ctcaagcctc 1140
 agacagtggg tcaaagtttt tttcttccat ttcaggtgtc gtga 1184

<210> 834

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 834

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 835

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 835

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn

20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala

50 55 60

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp

100 105 110

Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys

165 170 175

Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val

180 185 190

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

195 200 205

Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser

210 215 220

Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu

225 230 235 240

Thr Val Leu

<210> 836

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 836

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn

20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala

50 55 60

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp

100 105 110

Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gln

115 120 125

Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser

130 135 140

Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn

145 150 155 160

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met

165 170 175

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

<210> 837

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 837

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

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

Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly
130 135 140
Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp
145 150 155 160
Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Asp His Pro Gly Lys
165 170 175

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

Thr Val Leu

<210> 838

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 838

Leu Ala Glu Ala Ala Ala Lys

1 5

<210> 839

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 839

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn
20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala
50 55 60

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
100 105 110

Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 840

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 840

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Asp His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50

55

60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65

70

75

80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser

85

90

95

Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu

100

105

110

<210> 841

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 841

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1

5

10

15

<210> 842

<400> 842

000

<210> 843

<400> 843

000

<210> 844

<211> 2241

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 844

atggccctcc ctgtcaccgc cctgtgctt ccgtggctc ttctgtcca cgccgtcgg 60

cccgaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

acctgtcttt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcaactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgtgtctta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggg 420

ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact 480

ctttcactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacgggggt gtcttggatc 540

agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact 600

tactaccaat catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag 660

gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag 720

cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc 780

gtgtccagct tggcagaagc cgccgcgaaa gaagtgcagc ttcaacaatc aggaccagga 840

ctcgtcaaac catcacagac cctctccctc acatgtgcca tctccgggga ctccatgttg 900

agcaattccg acacttgga tggattaga caaagcccgt cccgggggtct ggaatggttg 960

ggacgcacct accaccggtc tacttggtag gacgactacg cgtcatccgt gcggggaaga 1020

gtgtccatca acgtggacac ctccaagaac cagtacagcc tgcagcttaa tgccgtgact 1080

cctgaggata cgggcgtcta ctactgcgc cgctccgcc tgcaagacgg gaacagctgg 1140

agcgaigcat tcgatgtctg gggccaggga actatggtca ccgtgtcgtc tgggggcggg 1200

ggatcgggtg gcgggggttc ggggggcggc ggctctcagt ccgctcttac ccaaccggcc 1260

tcagcctcgg ggagccccgg ccagagcgtg accatttctt gcaccggcac ttcacccgac 1320

gtgggcggct acaactacgt gtcttggtag caacagcacc cgggaaaggc ccccaagctc 1380

atgatctacg acgtgtccaa caggccctcg ggagtgtcca accggttctc gggttcgaaa 1440

tcgggaaaca cagccagcct gaccatcagc ggactgcagg ctgaagatga agccgactac 1500

tactgtcctt cctacacctc gtcattccag ctctacgtgt tcggcactgg aactcagctg 1560

actgtgctga ccaactaccc agcaccgagg ccaccaccc cggtcctac catgcctcc 1620

cagcctctgt ccttcgctcc ggaggcatgt agaccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 1680

cggggtcttg acttcgctc cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 1740

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1800

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1860
tcatgccgtt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1920
agcgcagatg ctccagccta ccagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1980
ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 2040
gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggctgtaca acgagctcca aaaggataag 2100
atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 2160
gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 2220

caggccctgc cgcctcggt a 2241

<210> 845

<211> 746

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 845

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
130 135 140

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
145 150 155 160

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
165 170 175

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
180 185 190

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser
195 200 205

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
210 215 220

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
225 230 235 240

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Val
260 265 270

Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu
275 280 285

Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn Ser Asp
290 295 300

Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
305 310 315 320

Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser
325 330 335

Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr
340 345 350

Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr
355 360 365

Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe

370	375	380	
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly			
385	390	395	400
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu			
405	410	415	
Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile			
420	425	430	
Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser			
435	440	445	
Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp			
450	455	460	
Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys			
465	470	475	480
Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp			
485	490	495	
Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr			
500	505	510	
Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala			
515	520	525	
Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser			
530	535	540	
Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr			
545	550	555	560
Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala			
565	570	575	
Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys			
580	585	590	
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met			
595	600	605	
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe			
610	615	620	

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
 625 630 635 640
 Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
 645 650 655
 Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
 660 665 670

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
 675 680 685
 Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
 690 695 700
 Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
 705 710 715 720
 Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
 725 730 735

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 740 745

<210> 846

<211> 2235

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 846

atggccctec ctgtaccgc cctgtgtctt ccgttggtc tttgtctcca cgccgtctcg	60
cccgaaattg tgatgacca gtcacccgcc actcttagcc ttccacccgg tgagcgcgca	120
accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc taaaatacc ttaattggta tcaacagaag	180
cccgacagg ctctctgctt tctgatctac cacaccagcc ggtccattc tggaatccct	240
gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacacc tcactatcag ctactgcag	300
ccagaggact tcgtgtctta tttctgtcag caagggaaca cctgcccta cacctttgga	360
cagggcacca agctcgagat taaagtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcgg	420
ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact	480

ctttcactga ctgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggt gtcttgatc 540
agacacccac cggggaagg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact 600
tactaccaat catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag 660

gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag 720
cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc 780
gtgtccagcg gagggggagg gagtgaagtg cagcttcaac aatcaggacc aggactcgtc 840
aaaccatcac agaccctctc cctcacatgt gccatctccg gggactccat gttgagcaat 900
tccgacactt ggaattggat tagacaaagc ccgtcccggg gtctggaatg gttgggacgc 960
acctaccacc ggctacttg gtacgacgac tacgcgtcat ccgtgcgggg aagagtgtcc 1020
atcaacgtgg acacctcaa gaaccagtac agcctgcagc ttaatgccgt gactcctgag 1080

gatacgggcg tctactactg cgccccgtc cgctgcaag acgggaacag ctggagcgat 1140
gcattcgatg tctggggcca gggaactatg gtcaccgtgt cgtctggggg cgggtggatcg 1200
ggtggcgggg gtctgggggg cggcggctct cagtcgctc ttaccaacc ggccctcagcc 1260
tcggggagcc ccggccagag cgtgaccatt tctgcaccg gcacttcac cgacgtgggc 1320
ggctacaact acgtgtcctg gtaccaacag caccgggaa agggccccc a gctcatgac 1380
tacgacgtgt ccaacaggcc ctccggagtg tccaaccggt tctcgggttc gaaatcgga 1440
aacacagcca gctgacat cagcggactg caggctgaag atgaagccga ctactactgc 1500

tcctctaca cctcgtcatc cacgtctac gtgttcggca ctggaactca gctgactgtg 1560
ctgaccacta cccagcacc gagccaccc acccggctc ctaccatgc ctcccagct 1620
ctgtccctgc gtccggaggc atgtagacc gcagctggtg gggccgtgca taccgggggt 1680
cttgacttcg cctgcgatat ctacatttg gccctctgg ctggtacttg cggggtcctg 1740
ctgctttcac tcgtgatcac tctttactgt aagcgcggtc ggaagaagct gctgtacac 1800
tttaagcaac cctcatgag gcctgtgcag actactcaag aggaggacgg ctgttcatgc 1860
cggttccag aggaggagga aggcggctgc gaactgcgcg tgaaattcag ccgcagcgca 1920

gatgtccag cctaccagca ggggcagaac cagctctaca acgaactcaa tcttggtcgg 1980
agagaggagt acgacgtgt ggacaagcgg agaggacggg acccagaaat gggcgggaag 2040
ccgcgcagaa agaattccca agagggcctg tacaacgagc tccaaaagga taagatggca 2100
gaagcctata gcgagattgg tatgaaagg gaacgcagaa gaggcaaagg ccacgacgga 2160
ctgtaccagg gactcagcac cgccaccaag gacacctatg acgtcttca catgcaggcc 2220
ctgccgcctc ggtaa 2235

<210> 847

<211> 744

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 847

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln

130 135 140

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

180 185 190

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser
195 200 205

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
210 215 220

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
225 230 235 240

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
260 265 270

Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu
275 280 285

Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp
290 295 300

Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg
305 310 315 320

Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val Arg
325 330 335

Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Ser Leu
340 345 350

Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ala
355 360 365

Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val
370 375 380

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
385 390 395 400

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln
405 410 415

Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys
420 425 430

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr

435	440	445	
Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser			
450	455	460	
Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly			
465	470	475	480
Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala			
485	490	495	
Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val Phe			
500	505	510	
Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg			
515	520	525	
Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg			
530	535	540	
Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly			
545	550	555	560
Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr			
565	570	575	
Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg			
580	585	590	
Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro			
595	600	605	
Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu			
610	615	620	
Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala			
625	630	635	640
Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu			
645	650	655	
Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly			
660	665	670	
Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu			
675	680	685	

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
690 695 700
Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
705 710 715 720
Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
725 730 735
His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
740

<210> 848

<211> 2211

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 848

atggccctcc ctgtaccgc cctgtctgtt ccgttggtc tttgtctcca cgccgtcgg	60
cccgaaattg tgatgacca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca	120
accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc taaaaatacc ttaattggtg tcaacagaag	180
cccggacagg ctctctgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct	240
gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcaactatcag ctcaactgcag	300
ccagaggact tcgtgtctta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga	360
cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggg	420
ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact	480
ctttcactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggt gtcttggatc	540
agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact	600
tactaccaat catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag	660
gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag	720
cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc	780
gtgtccagct tggcagaagc cgccgcgaaa gaagtgcagc ttcaacaatc aggaccagga	840
ctcgtcaaac catcacagac cctctccctc acatgtgcca tctccgggga ctccatgttg	900
agcaattccg acacttgga ttggattaga caaagcccgt cccgggggtct ggaatggttg	960

ggacgcacct accaccggtc tacttggtag gacgactacg cgtcatccgt gcggggaaga 1020
 gtgtccatca acgtggacac ctccaagaac cagtacagcc tgcagcttaa tgccgtgact 1080
 cctgaggata cgggcgtcta ctactgcgcc cgcgtccgcc tgcaagacgg gaacagctgg 1140
 agcgaigcat tcgatgtctg gggccaggga actatggtca ccgtgtcgtc tggcggagga 1200

ggctcccagt ccgtctttac ccaaccggcc tcagcctcgg ggagccccgg ccagagcgtg 1260
 accatttccct gcaccggcac ttcatccgac gtgggagggt acaactacgt gtcctggtag 1320
 caacagcacc cgggaaaggc cccaagctc atgatctacg acgtgtccaa caggccctcg 1380
 ggagtgtcca accggttctc gggttcgaaa tcgggaaaca cagccagcct gaccatcagc 1440
 ggactgcagg ctgaagatga agccgactac tactgtcctt cctacacctc gtcattccacg 1500
 ctctacgtgt tcggcactgg aactcagctg actgtgtga ccactacccc agcaccgagg 1560
 ccaccacccc cggtctctac catgcctcc cagcctctgt cctgcgtcc ggaggcatgt 1620

agaccgcag ctggtggggc cgtgcatacc cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac 1680
 atttggggcc ctctggctgg tacttgcggg gtctgtctgc ttctactcgt gatcactctt 1740
 tactgtaagc gcggtcgga gaagctgctg tacatcttta agcaaccctt catgaggcct 1800
 gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt tcatgccggt tcccagagga ggagggaaggc 1860
 ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc agcgcagatg ctccagccta ccagcagggg 1920
 cagaaccagc tctacaacga actcaatctt ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac 1980
 aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc gggaagccgc gcagaaagaa tcccaagag 2040

ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag atggcagaag cctatagcga gattggtatg 2100
 aaagggaac gcagaagagg caaaggccac gacggactgt accagggact cagcaccgcc 2160
 accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg caggccctgc cgcctcggta a 2211

<210> 849

<211> 736

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 849

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

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

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

 Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
 210 215 220
 Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
 225 230 235 240
 His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 245 250 255
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Val

260	265	270
Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu		
275	280	285
Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn Ser Asp		
290	295	300
Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu		
305	310	315
Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser		
325	330	335
Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr		
340	345	350
Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr		
355	360	365
Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe		
370	375	380
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly		
385	390	395
Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro		
405	410	415
Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly		
420	425	430
Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro		
435	440	445
Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn		
450	455	460
Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser		
465	470	475
Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr		
485	490	495
Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val		
500	505	510

Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile

515 520 525

Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala

530 535 540

Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr

545 550 555 560

Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu

565 570 575

Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile

580 585 590

Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp

595 600 605

Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu

610 615 620

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly

625 630 635 640

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr

645 650 655

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys

660 665 670

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys

675 680 685

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg

690 695 700

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala

705 710 715 720

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

725 730 735

<210> 850

<211> 2205

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 850

atggccctcc ctgtaccgc cctgtctgtt ccgttggtc tttgtctcca cggcgtcgg	60
cccgaaattg tgatgacca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcga	120
accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc taaaatacc ttaattggta tcaacagaag	180
cccggacagg ctctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct	240
gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacacc tcactatcag ctcactgcag	300
ccagaggact tcgtgtctt tttctgtcag caagggaaca cctgcccta cacctttgga	360
cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcgg	420
ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact	480
ctttcactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggt gtcttggtac	540
agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact	600
tactaccaat catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag	660
gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag	720
cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc	780
gtgtccagcg gagggggagg gagtgaagtg cagcttcaac aatcaggacc aggactcgtc	840
aaacatcac agaccctctc cctcacatgt gccatctccg gggactccat gttgagcaat	900
tccgacactt ggaattggat tagacaaagc ccgtcccggg gtctggaatg gttgggacgc	960
acctaccacc ggtctacttg gtacgacgac tacgcgtcat ccgtgcgggg aagagtgtcc	1020
atcaacgtgg acacctcaa gaaccagtac agcctgcagc ttaatgccgt gactcctgag	1080
gatacgggcg tctactactg cgcccgcgtc cgctgcaag acgggaacag ctggagcgat	1140
gcattcgatg tctggggcca gggaactatg gtcaccgtgt cgtctggcgg aggaggctcc	1200
cagtcgcgtc ttaccaaac ggctcagcc tcggggagcc ccggccagag cgtgaccatt	1260
tcctgcaccg gcacttcac cgcgtgggc ggctacaact acgtgtcttg gtaccaacag	1320
cacccgggaa agggcccaaa gctcatgac tacgacgtgt ccaacaggcc ctcgggagt	1380
tccaaccggt tctcgggttc gaaatcggga aacacagcca gcctgacat cagcggactg	1440
caggtgaag atgaagccga ctactactgc tctcctaca cctcgtcatc cacgtctac	1500
gtgttcggca ctggaactca gctgactgtg ctgaccacta cccagcacc gaggccacc	1560

accccggctc ctaccatcgc ctcccagcct ctgtccctgc gtccggaggc atgtagaccc 1620
gcagctgggtg gggccgtgca taccgggggt cttgacttcg cctgcgatat ctacatttgg 1680
gcccctctgg ctggtacttg cggggtcctg ctgctttcac tegtatcac tctttactgt 1740
aagcgcggtc ggaagaagct gctgtacatc ttttaagcaac cttcatgag gcctgtgcag 1800
actactcaag aggaggacgg ctgttcatgc cggttcccag aggaggagga aggcggctgc 1860

gaactgcgcg tgaattcag ccgcagcgca gatgtccag cctaccagca ggggcagaac 1920
cagctctaca acgaactcaa tcttggtcgg agagaggagt acgacgtgct ggacaagcgg 1980
agaggacggg acccagaaat gggcgggaag ccgcgcagaa agaatccca agagggcctg 2040
tacaacgagc tccaaaagga taagatggca gaagcctata gcgagattgg tatgaaaggg 2100
gaacgcagaa gaggcaaagg ccacgacgga ctgtaccagg gactcagcac cgccaccaag 2160
gacacctatg acgctcttca catgcaggcc ctgccgcctc ggtaa 2205

<210> 851

<211> 734

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 851

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100	105	110	
Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
115	120	125	
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln			
130	135	140	
Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr			
145	150	155	160
Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly			
165	170	175	
Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly			
180	185	190	
Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser			
195	200	205	
Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys			
210	215	220	
Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys			
225	230	235	240
His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly			
245	250	255	
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu			
260	265	270	
Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu			
275	280	285	
Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp			
290	295	300	
Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg			
305	310	315	320
Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val Arg			
325	330	335	
Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Ser Leu			
340	345	350	

Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ala
355 360 365

Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val
370 375 380

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
385 390 395 400

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
405 410 415

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
420 425 430

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
435 440 445

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
450 455 460

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
465 470 475 480

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
485 490 495

Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Thr
500 505 510

Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
515 520 525

Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
530 535 540

Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
545 550 555 560

Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
565 570 575

Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
580 585 590

Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys

595 600 605
 Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
 610 615 620

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

Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
 690 695 700
 Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
 705 710 715 720
 Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 725 730

<210> 852

<211> 2241

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 852

atggccctcc ctgtcaccgc cctgtgtctt ccgtggctc ttctgtcca cgccgtcgg	60
cccgaaattg tgatgaccca gtcaccgcc actcttagcc ttccaccgg tgagcgcga	120
acctgtctt gcagagctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag	180
cccgacagg ctctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatcct	240
gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcaactgcag	300
ccagaggact tcgtgtctta ttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga	360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggg 420

ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact 480

ctttcactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggt gtcttggatc 540

agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact 600

tactaccaat catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag 660

gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag 720

cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc 780

gtgtccagct tggcagaagc cgccgcgaaa cagtccgctc ttaccaaac ggccctcagc 840

tccggggagcc ccggccagag cgtgaccatt tctgcaccg gcacttcac cgcgtgggc 900

ggctacaact acgtgtcctg gtaccaacag caccgggaa agggcccca gctcatgac 960

tacgacgtgt ccaacagccc ctccggagtg tccaaccggt tctcgggttc gaaatcgga 1020

aacacagcca gcctgacat cagcggactg caggctgaag atgaagccga ctactactgc 1080

tcctcctaca cctcgtcatc cagctctac gtgttcggca ctggaactca gctgactgtg 1140

ctggggggcg gtggatcggg tggcgggggt tcggggggcg gcggtctga agtgcagctt 1200

caacaatcag gaccaggact cgtcaaacca tcacagacc tctccctcac atgtgccac 1260

tccggggact ccatgttgag caattccgac acttggatt ggattagaca aagcccgcc 1320

cggggtcttg aatggttggg acgcacctac caccgtcta cttggtacga cgactacgcg 1380

tcacccgtgc gggaagagt gtccatcaac gtggacacct ccaagaacca gtacagcctg 1440

cagcttaatg ccgtgactcc tgaggatacg ggcgtctact actgcgccg cgtccgctg 1500

caagacggga acagctggag cgatgcattc gatgtctggg gccagggaac tatggtcacc 1560

gtgtcgtcta ccaactaccc agcaccagg ccaccaccc cggtcctac catcgctcc 1620

cagcctctgt cctgcgtcc ggaggcatgt agaccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 1680

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggcc ctctggctgg tacttgcggg 1740

gtctgctgc ttctactct gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1800

tacatcttta agcaaccct catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1860

tcatccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1920

agcgcatg ctccagccta ccagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1980

ggtcggagag aggagtacga cgtgtggac aagcggagag gacgggacc agaaatgggc 2040

gggaagccgc gcagaaagaa tcccaagag ggctgtaca acgagctcca aaagataag 2100

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaagggaac gcagaagagg caaaggccac 2160
gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 2220
caggccctgc cgcctcggt a 2241

<210> 853

<211> 746

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 853

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

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

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80

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

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

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
130 135 140

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
145 150 155 160

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

165	170	175	
Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly			
180	185	190	
Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser			
195	200	205	
Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys			
210	215	220	
Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys			
225	230	235	240
His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly			
245	250	255	
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Ala Glu Ala Ala Ala Lys Gln Ser			
260	265	270	
Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val			
275	280	285	
Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr			
290	295	300	
Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile			
305	310	315	320
Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly			
325	330	335	
Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala			
340	345	350	
Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr			
355	360	365	
Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly			
370	375	380	
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu			
385	390	395	400
Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu			
405	410	415	

Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp
 420 425 430
 Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg
 435 440 445
 Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val Arg
 450 455 460

 Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Ser Leu
 465 470 475 480
 Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ala
 485 490 495
 Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val
 500 505 510
 Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala
 515 520 525

 Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
 530 535 540
 Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
 545 550 555 560
 Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
 565 570 575
 Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
 580 585 590

 Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
 595 600 605
 Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
 610 615 620
 Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
 625 630 635 640
 Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
 645 650 655

 Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg

660 665 670
 Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
 675 680 685
 Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
 690 695 700
 Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
 705 710 715 720

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
 725 730 735
 Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 740 745

<210> 854

<211> 2235

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 854

atggccctcc ctgtaccgc cctgtctgtt ccgtggctc ttctgtcca cgccgtcgg	60
ccgaaattg tgatgacca gtcaccgcc actcttagcc ttccaccgg tgagcgcga	120
acctgtctt gcagagcctc ccaagacatc taaaataacc ttaattgta tcaacagaag	180
cccggacagg ctctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct	240
gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacacc tcactatcag ctactgcag	300
ccagaggact tcgtgtcta tttctgtcag caagggaaca cctgcceta cacctttgga	360
cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcgg	420
ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact	480
ctttcactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacgggt gtcttggatc	540
agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact	600
tactaccaat catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag	660
gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag	720
cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc	780

gtgtccagcg gagggggagg gagtccagtc gctcttaccc aaccggcctc agcctcgggg 840

agccccggcc agagcgtgac catttcctgc accggcactt catccgacgt gggcggtac 900

aactacgtgt cctggtacca acagcacccg ggaaaggccc ccaagtcac gatctacgac 960

gtgtccaaca ggcctcggg agtgtccaac cgttctcgg gtgcgaaac gggaaacaca 1020

gccagcctga ccatcagcgg actgcaggct gaagatgaag ccgactacta ctgctcctcc 1080

tacacctcgt catccacgct ctacgtgttc ggcaactggaa ctcagctgac tgtgctgggg 1140

ggcgggtggat cgggtggcgg ggggtcgggg ggcggcggt ctgaagtgc gcttcaacaa 1200

tcaggaccag gactcgtcaa accatcacag accctctccc tcacatgtgc catctccggg 1260

gactccatgt tgagcaattc cgacacttgg aattggatta gacaaagccc gtcccggggt 1320

ctggaatggt tgggacgcac ctaccaccgg tctacttgg acgacgacta cgcgtcatcc 1380

gtgcggggaa gagtgtccat caactggac acctccaaga accagtacag cctgcagctt 1440

aatgccgtga ctctgagga tacggcgctc tactactgcg cccgcgtccg cctgcaagac 1500

gggaacagct ggagcgtgc attcgtgtc tggggccagg gaactatggt caccgtgtcg 1560

tctaccacta cccagcacc gaggccacc acccggctc ctaccatgc ctcccagct 1620

ctgtccctgc gtccggaggc atgtagacc gcagctggtg gggccgtgca taccgggggt 1680

cttgacttcg cctgcgatat ctacatttgg gcccctctgg ctggtacttg cggggtcctg 1740

ctgctttcac tctggtacac tctttactgt aagcgcggtc ggaagaagct gctgtacac 1800

ttaagcaac cttcatgag gcctgtgcag actactcaag aggaggacgg ctgttcatgc 1860

cgttcccag aggaggagga aggcggctgc gaactgcgcg tgaaattcag ccgcagcgca 1920

gatgctccag cctaccagca ggggcagaa cagctctaca acgaactcaa tcttggtcgg 1980

agagaggagt acgacgtgct ggacaagcgg agaggacggg accagaaat gggcggaag 2040

ccgcgcagaa agaateccca agagggcctg tacaacgagc tccaaaagga taagatggca 2100

gaagcctata gcgagattgg tatgaaagg gaacgcagaa gagcgaagg ccacgacgga 2160

ctgtaccagg gactcagcac cgccaccaag gacacctatg acgtcttca catgcaggcc 2220

ctgccgcctc ggtaa 2235

<210> 855

<211> 744

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 855

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln

130 135 140

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

180 185 190

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser

195 200 205

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys

210 215 220

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys

225 230 235 240
 His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 245 250 255
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu
 260 265 270
 Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile
 275 280 285

 Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
 290 295 300
 Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp
 305 310 315 320
 Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys
 325 330 335
 Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp
 340 345 350

 Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr
 355 360 365
 Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser
 370 375 380
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln
 385 390 395 400
 Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys
 405 410 415

 Ala Ile Ser Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn Trp
 420 425 430
 Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr
 435 440 445
 His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val Arg Gly Arg
 450 455 460
 Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Ser Leu Gln Leu
 465 470 475 480

Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val
 485 490 495
 Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly
 500 505 510
 Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
 515 520 525
 Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
 530 535 540

 Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
 545 550 555 560
 Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
 565 570 575
 Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
 580 585 590
 Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
 595 600 605

 Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
 610 615 620
 Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
 625 630 635 640
 Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
 645 650 655
 Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
 660 665 670

 Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
 675 680 685
 Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
 690 695 700
 Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
 705 710 715 720
 Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu

725

730

735

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

740

<210> 856

<211> 2211

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 856

atggccctcc ctgtcacgc cctgtgtctt ccgtggctc ttctgtcca cgccgtcgg	60
cccgaaattg tgatgacca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca	120
acctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag	180
cccggacagg ctctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct	240
gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcaactatcag ctactgcag	300
ccagaggact tcgtgtcta tttctgtcag caagggaaca cctgcccta cacctttgga	360
cagggcacca agtcgagat taaagtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcgggt	420
ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact	480
ctttcactga ctgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggt gtcttggatc	540
agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact	600
tactaccaat catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag	660
gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag	720
cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc	780
gtgtccagct tggcagaagc cgccgcgaaa cagtccgtc ttaccaacc ggcctcagcc	840
tcggggagcc cggccagag cgtgaccatt tctgcaccg gcacttcac cgacgtgggc	900
ggctacaact acgtgtcctg gtaccaacag caccgggaa agggcccaa gtcatgac	960
tacgacgtgt ccaacagccc ctccggagtg tccaaccggt tctcgggttc gaaatcgga	1020
aacacagcca gcctgacat cagcggactg caggctgaag atgaagccga ctactactgc	1080
tcctctaca cctcgtcatc cacgtctac gtgttcggca ctggaactca gctgactgtg	1140
ctgggcggag gaggtccga agtgcagctt caacaatcag gaccaggact cgtcaacca	1200

tcacagaccc tctccctcac atgtgccatc tccggggact ccatgttgag caattccgac 1260
acttggaatt ggattagaca aagcccgctc cggggtctgg aatggttggg acgcacctac 1320
caccggtcta cttggtacga cgactacgcg tcatccgtgc ggggaagagt gtccatcaac 1380
gtggacacct ccaagaacca gtacagcctg cagcttaatg ccgtgactcc tgaggatacg 1440
ggcgtctact actgcgcccc cgctccgctg caagacggga acagctggag cgatgcattc 1500

gatgtctggg gccagggaaac tatggtcacc gtgtcgtcta ccactacccc agcaccgagg 1560
ccaccacccc cggctcctac catcgctcc cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt 1620
agaccgcag ctggtggggc cgtgcatacc cggggtcttg acttcgctg cgatatctac 1680
atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt 1740
tactgtaagc gcggtcgga gaagctgctg tacatcttta agcaaccctt catgaggcct 1800
gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc 1860
ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc agcgcagatg ctccagccta ccagcagggg 1920

cagaaccagc tctacaacga actcaatctt ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac 1980
aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag 2040
ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag atggcagaag cctatagcga gattggtatg 2100
aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac gacggactgt accagggact cagcaccgcc 2160
accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg caggccctgc cgctcggta a 2211

<210> 857

<211> 736

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 857

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu

20 25 30

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

35 40 45

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

50	55	60	
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro			
65	70	75	80
Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile			
	85	90	95
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly			
	100	105	110
Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
	115	120	125
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln			
	130	135	140
Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr			
145	150	155	160
Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly			
	165	170	175
Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly			
	180	185	190
Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser			
	195	200	205
Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys			
	210	215	220
Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys			
225	230	235	240
His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly			
	245	250	255
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Leu Ala Glu Ala Ala Ala Lys Gln Ser			
	260	265	270
Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val			
	275	280	285
Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr			
	290	295	300

Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile
305 310 315 320

Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly
325 330 335

Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala
340 345 350

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr
355 360 365

Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly
370 375 380

Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro
385 390 395 400

Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Met Leu
405 410 415

Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly
420 425 430

Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp
435 440 445

Tyr Ala Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser
450 455 460

Lys Asn Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr
465 470 475 480

Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp
485 490 495

Ser Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
500 505 510

Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
515 520 525

Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
530 535 540

Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr

545 550 555 560
 Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
 565 570 575

Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile
 580 585 590
 Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp
 595 600 605
 Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
 610 615 620
 Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
 625 630 635 640

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
 645 650 655
 Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
 660 665 670
 Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
 675 680 685
 Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
 690 695 700

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
 705 710 715 720
 Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 725 730 735

<210> 858

<211> 734

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 858

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

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

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

 Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
 210 215 220
 Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
 225 230 235 240
 His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 245 250 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu
260 265 270

Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile
275 280 285

Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
290 295 300

Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp
305 310 315 320

Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys
325 330 335

Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp
340 345 350

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr
355 360 365

Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser
370 375 380

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
385 390 395 400

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn
405 410 415

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
420 425 430

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala
435 440 445

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn
450 455 460

Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val
465 470 475 480

Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
485 490 495

Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Thr

500 505 510
 Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
 515 520 525

Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
 530 535 540
 Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
 545 550 555 560
 Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
 565 570 575
 Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
 580 585 590

Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
 595 600 605
 Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
 610 615 620
 Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
 625 630 635 640
 Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
 645 650 655

Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
 660 665 670
 Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
 675 680 685
 Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
 690 695 700
 Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
 705 710 715 720

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 725 730

<210> 859

<211> 2241

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 859

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttcigtcca cgccgctcgg	60
cccgaagtgc agcttcaaca atcaggacca ggactcgtca aaccatcaca gacctctcc	120
ctcacatgtg ccatctccgg ggactccatg ttgagcaatt ccgacacttg gaattggatt	180
agacaaagcc cgtccccggg tctggaatgg ttgggacgca cctaccaccg gtctacttgg	240
tacgacgact acgctcatc cgtgcgggga agagtgtcca tcaacgtgga cacctccaag	300
aaccagtaca gcctgcagct taatgccgtg actcctgagg atacgggcgt ctactactgc	360
gcccgcgtcc gcctgcaaga cgggaacagc tggagcgatg cattcgatgt ctggggccag	420
ggaactatgg tcaccgtgtc gtctgggggc ggtggatcgg gtggcggggg ttcggggggc	480
ggcggctctc agtccgtctt tacccaaccg gcctcagcct cggggagccc cggccagagc	540
gtgaccattt cctgcaccgg cacttcatcc gacgtgggcg gctacaacta cgtgtcctgg	600
taccaacagc acccgggaaa ggcccccaag ctcatgatct acgacgtgtc caacaggccc	660
tcgggagtgt ccaaccggtt ctcggttcg aaatcgggaa acacagccag cctgaccatc	720
agcggactgc aggtgaaga tgaagccgac tactactgtc cctcctacac ctctcatcc	780
acgtctacg tgttcggcac tggaactcag ctgactgtgc tgttggcaga agccgccgcg	840
aaagaaattg tgatgaccca gtcaccgcc actcttagcc ttccaccgg tgagcgcgca	900
acctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattgta tcaacagaag	960
cccggacagg ctctcgctt tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct	1020
gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacacc tcactatcag ctactgcag	1080
ccagaggact tcgtgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga	1140
cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggg	1200
ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact	1260
ctttcactga ctgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacgggtg gtcttgatc	1320
agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact	1380
tactaccaat catccctcaa gtcacgctc accatctcaa aggacaactc taagaatcag	1440
gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag	1500

cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc 1560
 gtgtccagca ccactacccc agcaccgagg cccccaccc cggtctctac catcgctcc 1620
 cagcctctgt ccttcgctcc ggaggcatgt agaccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 1680
 cggggctctt acttcgctg cgatactac atttggggcc ctttggtgg tacttgcggg 1740
 gtcctgctgc ttctactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1800
 tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1860

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1920
 agcgcagatg ctccagccta ccagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1980
 ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 2040
 gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggctgtaca acgagctcca aaaggataag 2100
 atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 2160
 gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 2220
 caggccctgc cgcctcggt a 2241

<210> 860

<211> 746

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 860

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu

20 25 30

Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp

65 70 75 80

Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val

				85				90				95			
Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Tyr	Ser	Leu	Gln	Leu	Asn	Ala	Val	Thr	Pro
100				105				110							
Glu	Asp	Thr	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Val	Arg	Leu	Gln	Asp	Gly
115				120				125							
Asn	Ser	Trp	Ser	Asp	Ala	Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val
130				135				140							
Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
145				150				155				160			
Gly	Gly	Ser	Gln	Ser	Ala	Leu	Thr	Gln	Pro	Ala	Ser	Ala	Ser	Gly	Ser
165				170				175							
Pro	Gly	Gln	Ser	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Asp	Val
180				185				190							
Gly	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Ala
195				200				205							
Pro	Lys	Leu	Met	Ile	Tyr	Asp	Val	Ser	Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Ser
210				215				220							
Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile
225				230				235				240			
Ser	Gly	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Ser	Tyr
245				250				255							
Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Leu	Tyr	Val	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Gln	Leu	Thr
260				265				270							
Val	Leu	Leu	Ala	Glu	Ala	Ala	Ala	Lys	Glu	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser
275				280				285							
Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys
290				295				300							
Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys
305				310				315				320			
Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	His	Thr	Ser	Arg	Leu	His
325				330				335							

Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
340 345 350

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe
355 360 365

Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
370 375 380

Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
385 390 395 400

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
405 410 415

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu
420 425 430

Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu
435 440 445

Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser
450 455 460

Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln
465 470 475 480

Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr
485 490 495

Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
500 505 510

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala
515 520 525

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
530 535 540

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
545 550 555 560

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
565 570 575

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys

580 585 590
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met

595 600 605
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
610 615 620

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
625 630 635 640

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
645 650 655

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
660 665 670

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
675 680 685

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
690 695 700

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
705 710 715 720

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
725 730 735

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
740 745

<210> 861

<211> 2235

<212>

DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 861

atggccctcc ctgtaccgc cctgtgtctt ccgttggtc ttctgtcca cgccgtcgg	60
cccgaagtgc agcttcaaca atcaggacca ggactcgtca aaccatcaca gaccctctcc	120
ctcacatgtg ccatctccgg ggactccatg ttgagcaatt ccgacacttg gaattggatt	180

agacaaagcc cgtccccggg tctggaatgg ttgggacgca cctaccacg gtctacttgg 240
 tacgacgact acgcgtcatc cgtgcgggga agagtgtcca tcaacgtgga cacctccaag 300

 aaccagtaca gcctgcagct taatgccgtg actcctgagg atacgggctg ctactactgc 360
 gcccgcgtcc gcctgcaaga cgggaacagc tggagcgatg cattcgatgt ctggggccag 420
 ggaactatgg tcaccgtgtc gtctgggggc ggtggatcgg gtggcggggg ttcggggggc 480
 ggcggtcttc agtccgtctt tacccaaccg gcctcagcct cggggagccc cggccagagc 540
 gtgaccattt ccigcaccgg cacttcatcc gacgtgggcg gctacaacta cgtgtcctgg 600
 taccaacagc acccgggaaa ggcccccaag ctcatgatct acgacgtgtc caacaggccc 660
 tcgggagtgt ccaaccggtt ctgggttcg aaatcgggaa acacagccag cctgaccatc 720

 agcggactgc aggtgaaga tgaagccgac tactactgct cctcctacac ctgctcatcc 780
 acgtctacg tgttcggcac tggaaactcag ctgactgtgc tgggaggggg agggagtga 840
 attgtgatga ccagtcacc cgccactctt agcctttcac ccggtgagcg cgcaaccctg 900
 tcttgacag cctcccaaga catctcaaaa taccttaatt ggtatcaaca gaagcccga 960
 caggctcttc gccttctgat ctaccacacc agccggtcc attctggaat ccctgccagg 1020
 ttcagcggta gcggtctgg gaccgactac accctcacta tcagctcact gcagccagag 1080
 gacttcgtg tctatttctg tcagcaaggg aacaccctgc cctacacctt tggacagggc 1140

 accaagctcg agattaaagg tggaggtggc agcggaggag gtgggtccgg cgggtggagga 1200
 agccaggtcc aactccaaga aagcggaccg ggtcttgtga agccatcaga aactctttca 1260
 ctgacttgta ctgtgagcgg agtgtctctc cccgattacg ggggtgtctg gatcagacag 1320
 ccaccgggga aggtcttgga atggattgga gtgatttggg gctctgagac tacttactac 1380
 caatcatccc tcaagtcacg cgtcaccatc tcaaaggaca actctaagaa tcaggtgtca 1440
 ctgaaactgt catctgtgac cgcagccgac accgccgtgt actattgcgc taagcattac 1500
 tattatggcg ggagctacg aatggattac tggggacagg gtactctggt caccgtgtcc 1560

 agcaccacta cccagcacc gaggccaccc acccggctc ctaccatcgc ctcccagcct 1620
 ctgtccctgc gtccggaggc atgtagacc gcagctgggtg gggccgtgca taccgggggt 1680
 cttgacttcg cctgcgatat ctacatttgg gccctcttg ctggtacttg cggggtcctg 1740
 ctgctttcac tcgtgatcac tctttactgt aagcgcggtc ggaagaagct gctgtacatc 1800
 tttaagcaac ccttcatgag gcctgtgcag actactcaag aggaggacgg ctgttcatgc 1860
 cggttcccag aggaggagga aggcggctgc gaactgcgcg tgaaattcag ccgcagcgca 1920

gatgctccag cctaccagca ggggcagaac cagctctaca acgaactcaa tcttggtcgg 1980

agagaggagt acgacgtgct ggacaagcgg agaggacggg acccagaaat gggcgggaag 2040

ccgcgcagaa agaateccca agaggcctg tacaacgagc tccaaaagga taagatggca 2100

gaagcctata gcgagattgg tatgaaaggg gaacgcagaa gaggcaaagg ccacgacgga 2160

ctgtaccagg gactcagcac cgccaccaag gacacctatg acgctcttca catgcaggcc 2220

ctgccgcctc ggtaa 2235

<210> 862

<211> 744

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 862

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu

20 25 30

Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp

65 70 75 80

Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val

130	135	140	
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly			
145	150	155	160
Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser			
	165	170	175
Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val			
	180	185	190
Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala			
	195	200	205
Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser			
	210	215	220
Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile			
225	230	235	240
Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr			
	245	250	255
Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr			
	260	265	270
Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala			
	275	280	285
Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala			
	290	295	300
Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly			
305	310	315	320
Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly			
	325	330	335
Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu			
	340	345	350
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln			
	355	360	365
Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu			
	370	375	380

Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 385 390 395 400
 Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser
 405 410 415
 Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp
 420 425 430
 Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 435 440 445

 Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu
 450 455 460
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser
 465 470 475 480
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 485 490 495
 Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 500 505 510

 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
 515 520 525
 Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
 530 535 540
 Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
 545 550 555 560
 Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
 565 570 575

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

625						630						635						640
Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu			
					645						650						655	
Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly			
					660						665						670	
Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu			
					675						680						685	
Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser			
					690						695						700	

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
705 710 715 720
Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
725 730 735
His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
740

<210> 863

<211> 2211

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 863

atggccctcc ctgtcacgcg cctgctgctt ccgctggctc ttctgtcca cgccgctcgg	60
cccgaagtgc agcttcaaca atcaggacca ggactcgtca aaccatcaca gacctctcc	120
ctcacatgtg ccattctcgg ggactccatg ttgagcaatt ccgacacttg gaattggatt	180
agacaaagcc cgtccccggg tctggaatgg ttgggacgca cctaccaccg gtctacttgg	240
tacgacgact acgcgtcatc cgtgcgggga agagtgtcca tcaacgtgga cacctccaag	300
aaccagtaca gcctgcagct taatgccgtg actcctgagg atacgggcgt ctactactgc	360
gcccgcgtcc gcctgcaaga cgggaacagc tggagcgatg cattcgatgt ctggggccag	420
ggaactatgg tcaccgtgtc gtctggcgga ggaggctccc agtccgctct tacccaaccg	480

gcctcagcct cggggagccc cggccagagc gtgaccattt cctgcaccgg cacttcatcc 540
gacgtgggcg gctacaacta cgtgtcctgg taccaacagc acccgggaaa ggccccaag 600
ctcatgatct acgacgtgtc caacaggccc tcgggagtgt ccaaccggtt ctcgggttcg 660
aaatcgggaa acacagccag cctgaccatc agcggactgc aggtctgaaga tgaagccgac 720
tactactgct cctcctacac ctctcatcc acgctctacg tgttcggcac tggaaactcag 780
ctgactgtgc tgttggcaga agccgccgcg aaagaaattg tgatgacca gtcacccgcc 840

actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc 900
tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag cccggacagg ctctctgcct tctgatctac 960
cacaccagcc ggtccattc tggaatccct gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc 1020
gactacaccc tcatatcag ctactgcag ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag 1080
caagggaaca cctgccta cactttgga cagggcacca agctcgagat taaagtgga 1140
ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggg ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc 1200
ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact ctttactga cttgtactgt gagcggagtg 1260

tctctccccg attacggggt gtcttggatc agacagccac cggggaaggg tctggaatgg 1320
attggagtga ttggggctc tgagactact tactaccaat catccctcaa gtcacgcgtc 1380
accatctcaa aggacaactc taagaatcag gtgtactga aactgtcatc tgtgaccgca 1440
gccgacaccg cgtgtacta ttgcgctaag cattactatt atggcgggag ctacgcaatg 1500
gattactggg gacagggta cctgtgacc gtgtccagca ccactacccc agcaccgagg 1560
ccaccacccc cggtctctac catgcctcc cagcctctgt cctgcgtcc ggaggcatgt 1620
agaccgcag ctggtggggc cgtgcatacc cggggtcttg acttcgctg cgatatctac 1680

atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg gtctgtctgc tttactcgt gatcactctt 1740
tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgtg tacatcttta agcaaccctt catgaggcct 1800
gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc 1860
ggctgcgaac tgcgctgaa attcagccgc agcgcagatg ctccagccta ccagcagggg 1920
cagaaccagc tctacaacga actcaatctt ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac 1980
aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc gggaagccgc gcagaaagaa tcccaagag 2040
ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag atggcagaag cctatagcga gatttggtatg 2100

aaagggaac gcagaagagg caaaggccac gacggactgt accagggact cagcaccgcc 2160
accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg caggccctgc cgcctcggta a 2211

<210> 864

<211> 736

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 864

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu

20 25 30

Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp

65 70 75 80

Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr

165 170 175

Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln

180 185 190

Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn

195 200 205

Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn

210 215 220

Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp

225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly

245 250 255

Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Leu Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu

260 265 270

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu

275 280 285

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu

290 295 300

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

305 310 315 320

His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

325 330 335

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu

340 345 350

Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr

355 360 365

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly

370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln

420 425 430

Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu

435 440 445

Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys

450 455 460
 Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala

 465 470 475 480
 Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly

 485 490 495
 Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

 500 505 510
 Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile

 515 520 525
 Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala

 530 535 540
 Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr

 545 550 555 560
 Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu

 565 570 575
 Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile

 580 585 590
 Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp

 595 600 605
 Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu

 610 615 620
 Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly

 625 630 635 640
 Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr

 645 650 655
 Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys

 660 665 670
 Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys

 675 680 685
 Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg

 690 695 700

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
 705 710 715 720
 Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

725 730 735

<210> 865

<211> 2205

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 865

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg	60
cccgaagtgc agcttcaaca atcaggacca ggactcgtca aaccatcaca gacctctcc	120
ctcacatgtg ccatctccgg ggactccatg ttgagcaatt ccgacacttg gaattggatt	180
agacaaagcc cgtcccgggg tctggaatgg ttgggacgca cctaccaccg gtctacttgg	240
tacgacgact acgcgtcatc cgtgcgggga agagtgtcca tcaacgtgga cacctccaag	300
aaccagtaca gcctgcagct taatgccgtg actcctgagg atacgggcgt ctactactgc	360
gcccgcgtcc gcctgcaaga cgggaacagc tggagcgtat cattcgatgt ctggggccag	420
ggaactatgg tcaccgtgtc gtctggcgga ggaggctccc agtccgctct tacccaaccg	480
gcctcagcct cggggagccc cggccagagc gtgaccattt cctgcaccgg cacttcatcc	540
gacgtgggcg gctacaacta cgtgtcctgg taccaacagc acccgggaaa ggcccccaag	600
ctcatgatct acgacgtgtc caacaggccc tcgggagtgt ccaaccggtt ctcggttcg	660
aaatcgggaa acacagccag cctgaccatc agcggactgc aggtgaaga tgaagccgac	720
tactactgct cctcctacac ctgctcatcc acgctctacg tgttcggcac tggaaactcag	780
ctgactgtgc tgggaggggg agggagtga attgtgatga ccagtcacc cgccactctt	840
agcctttcac ccggtgagcg gcgaacctg tcttcagag cctccaaga catctcaaaa	900
taccttaatt ggtatcaaca gaagcccga caggctctc gccttctgat ctaccacacc	960
agccggctcc attctggaat ccctgccagg ttcagcggta gcggtatctgg gaccgactac	1020
acctcacta tcagctcact gcagccagag gacttcgtg tctatctctg tcagcaaggg	1080
aacaccctgc cctacacctt tggacagggc accaagctcg agattaaagg tggaggtggc	1140

agcggaggag gtgggtccgg cgggtggagga agccagggtcc aactccaaga aagcggaccg 1200
 ggtctttgtga agccatcaga aactctttca ctgacttgta ctgtgagcgg agtgtctctc 1260
 cccgattacg ggggtgtcttg gatcagacag ccaccgggga aggggtctgga atggattgga 1320
 gtgatttggg gctctgagac tacttactac caatcatccc tcaagtcacg cgtcaccatc 1380
 tcaaaggaca actctaagaa tcagggtgtca ctgaaactgt catctgtgac cgcagccgac 1440
 accgccgtgt actattgcgc taagcattac tattatggcg ggagctacgc aatggattac 1500

tggggacagg gtactctggt caccgtgtcc agcaccacta cccagcacc gagggcaccc 1560
 accccggctc ctaccatcgc ctcccagcct ctgtccctgc gtccggaggc atgtagacc 1620
 gcagctgggtg gggccgtgca taccgggggt cttgacttcg cctgcgatat ctacatttgg 1680
 gcccctctgg ctggtaactg cggggctcctg ctgctttcac tcgtgatcac tctttactgt 1740
 aagcgcggtc ggaagaagct gctgtacatc ttttaagcaac ccttcatgag gcctgtgcag 1800
 actactcaag aggaggacgg ctgttcatgc cggttcccag aggaggagga aggcggctgc 1860
 gaactgcgcg tgaattcag ccgcagcgca gatgtccag cctaccagca ggggcagaac 1920

cagctctaca acgaactcaa tcttggtcgg agagaggagt acgacgtgct ggacaagcgg 1980
 agaggacggg acccagaaat gggcgggaag ccgcgcagaa agaatcccca agagggcctg 2040
 tacaacgagc tccaaaagga taagatggca gaagcctata gcgagattgg tatgaaaggg 2100
 gaacgcagaa gaggcaaagg ccacgacgga ctgtaccagg gactcagcac cgccaccaag 2160
 gacacctatg acgctcttca catgcaggcc ctgccgcctc ggtaa 2205

<210> 866

<211> 734

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 866

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu

20 25 30

Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp

35 40 45

Ser Met Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro
50 55 60

Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp
65 70 75 80

Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val
85 90 95

Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro
100 105 110

Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly
115 120 125

Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
130 135 140

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro
145 150 155 160

Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr
165 170 175

Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln
180 185 190

Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn
195 200 205

Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn
210 215 220

Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly
245 250 255

Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
260 265 270

Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
275 280 285

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp

290 295 300
 Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr
 305 310 315 320

 Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 325 330 335
 Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
 340 345 350
 Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
 355 360 365
 Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 370 375 380

 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro
 385 390 395 400
 Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser
 405 410 415
 Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro
 420 425 430
 Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr
 435 440 445

 Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn
 450 455 460
 Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
 465 470 475 480
 Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr
 485 490 495
 Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr
 500 505 510

 Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
 515 520 525
 Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
 530 535 540

Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
 545 550 555 560
 Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
 565 570 575

Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
 580 585 590
 Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
 595 600 605
 Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
 610 615 620
 Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
 625 630 635 640

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
 645 650 655
 Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
 660 665 670
 Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
 675 680 685
 Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
 690 695 700

Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
 705 710 715 720
 Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 725 730

<210> 867

<211> 2241

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 867

atggccctcc ctgtcacgc cctgtgtctt ccgtggctc ttctgtcca cgccgtcgg 60
ccccagtccg ctcttaccca accggcctca gcctcgggga gccccggcca gagcgtgacc 120

atttcctgca cgggcacttc atccgacgtg ggcggctaca actacgtgtc ctggtaccaa 180
cagcaccggg gaaaggcccc caagtcacg atctacgacg tgtccaacag gccctcggga 240
gtgtccaacc ggttctcggg ttcgaaatcg ggaaacacag ccagcctgac catcagcgga 300
ctgcaggctg aagatgaagc cgactactac tgcctcctct acacctcgtc atccacgtc 360
tacgtgttcg gcaactggaac tcagctgact gtgctggggg gcggtggatc ggggtggcggg 420
ggttcggggg gcggcggctc tgaagtgcag cttcaacaat caggaccagg actcgtcaaa 480
ccatcacaga cctctcctct cacatgtgcc atctcggggg actccatgtt gagcaattcc 540

gacacttga attggattag acaaagcccc tcccggggtc tggaatggtt gggacgcacc 600
taccaccggt ctacttgga cgacgactac gcgtcatccg tgcggggaag agtgtccatc 660
aacgtggaca cctccaagaa ccagtacagc ctgcagctta atgccgtgac tcctgaggat 720
acgggcgtct actactgcgc ccgcgtccgc ctgcaagacg ggaacagctg gagcgtgca 780
ttcgtgtctt ggggccaggg aactatggtc accgtgtcgt ctttggcaga agccgccgcg 840
aaagaaattg tgatgacca gtcacccgcc actcttagcc ttccacccgg tgagcgcgca 900
acctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattgga tcaacagaag 960

cccgacagg ctctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 1020
gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacacc tcactatcag ctactgcag 1080
ccagaggact tcgtgtcta tttctgtcag caagggaaca cctgccta cacttttga 1140
cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcgg 1200
ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact 1260
ctttcactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggt gtcttggatc 1320
agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact 1380

tactaccaat catccctcaa gtcacgctc accatctcaa aggacaactc taagaatcag 1440
gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag 1500
cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc 1560
gtgtccagca ccaactaccc agcaccgagg ccaccaccc cggtcctac catcgcctcc 1620
cagcctctgt cctgcgtcc ggaggcatgt agaccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 1680
cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggcc ctctggctgg tacttgcggg 1740

gtcctgctgc tticactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1800

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1860

tcatgccggt tccagagga ggaggaaggc ggtgcgaac tgcgctgaa attcagccgc 1920

agcgcagatg ctccagccta ccagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1980

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 2040

gggaagccgc gcagaaagaa tcccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 2100

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaagggaac gcagaagagg caaaggccac 2160

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 2220

caggccctgc cgcctcggta a 2241

<210> 868

<211> 746

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 868

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser

20 25 30

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

35 40 45

Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly

50 55 60

Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln
115 120 125

Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
145 150 155 160

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Met
165 170 175

Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg
180 185 190

Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp
195 200 205

Asp Tyr Ala Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr
210 215 220

Ser Lys Asn Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp
225 230 235 240

Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser
245 250 255

Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
260 265 270

Ser Ser Leu Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ile Val Met Thr Gln Ser
275 280 285

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
290 295 300

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
305 310 315 320

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His
325 330 335

Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
340 345 350

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe

355	360	365	
Cys Gln Gln Gly Asn Thr	Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys		
370	375	380	
Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly			
385	390	395	400
Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys			
405	410	415	
Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu			
420	425	430	
Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu			
435	440	445	
Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser			
450	455	460	
Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln			
465	470	475	480
Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr			
485	490	495	
Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr			
500	505	510	
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala			
515	520	525	
Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser			
530	535	540	
Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr			
545	550	555	560
Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala			
565	570	575	
Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys			
580	585	590	
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met			
595	600	605	

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
610 615 620
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
625 630 635 640
Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
645 650 655
Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
660 665 670

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
675 680 685
Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
690 695 700
Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
705 710 715 720
Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
725 730 735

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
740 745

<210> 869

<211> 2235

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 869

atggccctcc ctgtaccgc cctgtgctt ccgtggctc ttctgtcca cgccgtcgg	60
ccccagtccg ctcttaccca accggcctca gctcgggga gccccggcca gaggctgacc	120
atttctgca ccggcacttc atccgacgtg ggcggtaca actacgtgtc ctggtaccaa	180
cagcaccggg gaaaggcccc caagtcacg atctacgacg tgtccaacag gccctcggga	240
gtgtccaacc ggttctcggg ttcgaaatcg ggaacacag ccagcctgac catcagcgga	300
ctgcaggctg aagatgaagc cgactactac tgctctcct acacctcgtc atccagctc	360

tacgtgttcg gcactggaac tcagctgact gtgctggggg gcggtggatc gggtagcggg	420
ggttcggggg gggcggtc tgaagtgcag ctcaacaat caggaccagg actcgtcaaa	480
ccatcacaga cctctccct cacatgtgcc atctccggg actccatgtt gagcaattcc	540
gacacttga attgattag acaaagccc tcccggggtc tggaatggtt gggacgcacc	600
taccaccgt ctacttgga cgacgactac gcgtcatccg tgcggggaag agtgtccatc	660
aacgtggaca cctccaagaa ccagtacagc ctgcagctta atgccgtgac tcctgaggat	720
acggcgctct actactgcgc ccgctccgc ctgcaagacg ggaacagctg gagcgatgca	780
ttcgatgtct ggggccagg aactatgtc accgtgtcgt ctggaggggg agggagtga	840
attgtgatga ccagtcacc cgccactctt agcctttcac ccgtgagcg cgcaaccctg	900
tcttgagag cctccaaga catctcaaaa taccttaatt ggtatcaaca gaagcccga	960
caggctctc gcctctgat ctaccacacc agccggtcc attctggaat cctgccagg	1020
ttcagcggta gcggtctgg gaccgactac accctcacta tcagctcact gcagccagag	1080
gacttcgtg tctatttctg tcagcaagg aacacctgc cctacacctt tggacagggc	1140
accaagctcg agattaaagg tggaggtggc agcggaggag gtgggtccg cggtggagga	1200
agccaggtcc aactccaaga aagcggaccg ggtcttgtga agccatcaga aactcttca	1260
ctgacttgta ctgtgagcg agtgtctct cccgattacg ggggtgtctg gatcagacag	1320
ccaccgggga agggcttga atggattgga gtgatttgg gctctgagac tacttactac	1380
caatcatccc tcaagtcacg cgtcaccatc tcaaaggaca actctaagaa tcaggtgtca	1440
ctgaaactgt catctgtgac cgcagccgac accgccgtgt actattgcgc taagcattac	1500
tattatggcg ggagctacg aatggattac tggggacagg gtactctggt caccgtgtcc	1560
agcaccacta cccagcacc gaggccacc accccgctc ctaccatgc ctccagcct	1620
ctgtccctgc gtccggagc atgtagacc gcagctggtg gggccgtgca tacccgggt	1680
cttgacttcg ctgcgatat ctacatttg gccctctgg ctggtacttg ggggtcctg	1740
ctgctttcac tctgatcac tctttactgt aagcgggtc ggaagaagct gctgtacatc	1800
tttaagcaac cttcatgag gcctgtgcag actactcaag aggaggacgg ctgttcatgc	1860
cggttcccag aggaggagga aggcggctgc gaactgcgc tgaattcag ccgcagcgca	1920
gatgtccag cctaccagca ggggcagaac cagctctaca acgaactcaa tcttggtcgg	1980
agagaggagt acgacgtgct ggacaagcgg agaggacggg acccagaaat gggcggaag	2040
ccgcgcagaa agaattccca agaggcctg tacaacgagc tccaaaagga taagatggca	2100
gaagcctata gcgagattgg tatgaaagg gaacgcagaa gaggcaaagg ccacgacgga	2160
ctgtaccagg gactcagcac cgccaccaag gacacctatg acgctcttca catgcaggcc	2220

ctgccgcctc ggtaa

2235

<210> 870

<211> 744

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 870

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser

20 25 30

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

35 40 45

Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly

50 55 60

Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser

100 105 110

Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln

115 120 125

Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Met

165 170 175

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

 Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser
 245 250 255
 Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
 260 265 270
 Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala
 275 280 285
 Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
 290 295 300

 Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 305 310 315 320
 Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly
 325 330 335
 Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln
 355 360 365

 Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
 370 375 380
 Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 385 390 395 400
 Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser
 405 410 415
 Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp

420 Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 435 440 445
 Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu
 450 455 460
 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser
 465 470 475 480
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 485 490 495

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

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

 Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
 625 630 635 640
 Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
 645 650 655
 Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
 660 665 670

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
675 680 685

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
690 695 700

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
705 710 715 720

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
725 730 735

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
740

<210> 871

<211> 2211

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 871

atggccctcc ctgtcaccgc cctgtctgtt ccgttggttc ttctgtcca cgccgtcgg	60
ccccagtccg ctcttaccca accggcctca gcctcgggga gccccggcca gagcgtgacc	120
atttctgca ccggcacttc atccgacgtg ggcggttaca actacgtgtc ctggtaccaa	180
cagcaccggg gaaaggcccc caagtcctatg atctacgacg tgtccaacag gccctcggga	240
gtgtccaacc ggttctcggg ttcgaaatcg ggaacacag ccagcctgac catcagcgga	300
ctgcaggctg aagatgaagc cgactactac tgctctctct acacctcgtc atccacgtc	360
tacgtgttcg gcactggaac tcagctgact gtgctgggcg gaggaggctc cgaagtgcag	420
cttcaacaat caggaccagg actcgtcaaa ccatcacaga cctctccct cacatgtgcc	480
atctccgggg actccatgtt gagcaattcc gacacttga attggattag acaaagcccc	540
tcccggggtc tggaatggtt gggacgcacc taccaccggt ctacttggtg cgacgactac	600
gcgtcatccg tgcggggaag agtgtccatc aacgtggaca cctccaagaa ccagtacagc	660
ctgcagctta atgccgtgac tctgaggat acgggcgtct actactgcgc ccgcgtccgc	720
ctgcaagacg ggaacagctg gagcgatgca ttcgatgtct ggggccaggg aactatggtc	780

accgtgtcgt ctttggcaga agccgccgcg aaagaaattg tgatgacca gtcacccgcc 840

actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc 900

tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag cccggacagg ctctctgcct tctgatctac 960

cacaccagcc gggtccattc tggaatccct gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc 1020

gactacaccc tactatcag ctactgcag ccagaggact tcgtgtctta tttctgtcag 1080

caagggaaca cctgccta cactttgga cagggcacca agctcgagat taaaggtgga 1140

ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggg ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc 1200

ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact ctttactga cttgtactgt gagcggagtg 1260

tctctccccg attacggggt gtcttggatc agacagccac cggggaaggg tctggaatgg 1320

attggagtga tttggggctc tgagactact tactaccaat catccctcaa gtcacgcgtc 1380

accatctcaa aggacaactc taagaatcag gtgtactga aactgtatc tgtgaccgca 1440

gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag cattactatt atggcgggag ctacgcaatg 1500

gattactggg gacagggtag tctggtcacc gtgtccagca ccactacccc agcaccgagg 1560

ccacccaccc cggtctctac catgcctcc cagcctctgt cctgcgtcc ggaggcattg 1620

agaccgcag ctggtggggc cgtgcatacc cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac 1680

atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg gtctgtctgc tttactcgt gatcactctt 1740

tactgtaagc gcggtcgga gaagctgctg tacatcttta agcaaccctt catgaggcct 1800

gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt tcatgccggt tcccagagga ggaggaagcc 1860

ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc agcgcagatg ctccagccta ccagcagggg 1920

cagaaccagc tctacaacga actcaatctt ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac 1980

aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc gggaagccgc gcagaaagaa tccccagag 2040

ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag atggcagaag cctatagcga gattggtatg 2100

aaagggaac gcagaagagg caaaggccac gacggactgt accagggact cagcaccgcc 2160

accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg caggccctgc cgcctcggt a 2211

<210> 872

<211> 736

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 872

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser
20 25 30

Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser
35 40 45

Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly
50 55 60

Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly
65 70 75 80

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

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

Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln
115 120 125

Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser
130 135 140

Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala
145 150 155 160

Ile Ser Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile
165 170 175

Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His
180 185 190

Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val Arg Gly Arg Val
195 200 205

Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn
210 215 220

Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg
225 230 235 240

Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln

245 250 255
 Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Leu Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu
 260 265 270

Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu
 275 280 285

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu
 290 295 300

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
 305 310 315 320

His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 325 330 335

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
 340 345 350

Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr
 355 360 365

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser
 385 390 395 400

Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr
 405 410 415

Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln
 420 425 430

Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu
 435 440 445

Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys
 450 455 460

Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala
 465 470 475 480

Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly
 485 490 495

Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

500 505 510

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

515 520 525

Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala

530 535 540

Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr

545 550 555 560

Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu

565 570 575

Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile

580 585 590

Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp

595 600 605

Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu

610 615 620

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly

625 630 635 640

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr

645 650 655

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys

660 665 670

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys

675 680 685

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg

690 695 700

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala

705 710 715 720

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

725 730 735

<210> 873

<211> 2205

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 873

atggccctcc ctgtaccgc cctgtgtctt ccgttgctc ttctgtcca cgcgctcgg	60
ccccagtccg ctcttaccca accggcctca gcctcgggga gccccggcca gagcgtgacc	120
atttcttgca ccggcacttc atccgacgtg ggcggttaca actacgtgtc ctggtaccaa	180
cagcaccggg gaaaggcccc caagtcctatg atctacgacg tgtccaacag gccctcggga	240
gtgtccaacc ggttctcggg ttgaaatcg ggaacacag ccagcctgac catcagcgga	300
ctgcaggctg aagatgaagc cgactactac tgctctcct acacctcgtc atccacgtc	360
tacgtgttcg gcactggaac tcagctgact gtgtcgggcg gaggaggctc cgaagtgcag	420
cttcaacaat caggaccagg actcgtcaaa ccatcacaga cctctccct cacatgtgcc	480
atctccgggg actccatgtt gagcaattcc gacacttga attggattag acaaagcccg	540
tcccggggtc tggaatggtt gggacgcacc taccaccggt ctacttggtc cgacgactac	600
gcgtcatccg tgcggggaag agtgtccatc aacgtggaca cctccaagaa ccagtacagc	660
ctgcagctta atgccgtgac tctgaggat acgggcgtct actactgcgc ccgcgtccgc	720
ctgcaagacg ggaacagctg gagcgatgca ttcatgtct ggggccaggg aactatggtc	780
accgtgtcgt ctggaggggg agggagtga attgtgatga ccagtcacc cgccactctt	840
agcctttcac ccggtgagcg cgcaacctg tcttgagag cctccaaga catctcaaaa	900
taccttaatt ggtatcaaca gaagcccga caggctctc gccttctgat ctaccacacc	960
agccggctcc attctggaat ccctgccagg ttacgggta gcggtctgg gaccgactac	1020
accctcacta tcagctcact gcagccagag gacttcgtg tctatttttg tcagcaaggg	1080
aacacctgc cctacacctt tggacagggc accaagctcg agattaaagg tggaggtggc	1140
agcggaggag gtgggtccgg cggtggagga agccaggtcc aactccaaga aagcggaccg	1200
ggtcttgtga agccatcaga aactctttca ctgacttgta ctgtgagcgg agtgtctctc	1260
cccgattacg ggggtgtctg gatcagacag ccaccgggga agggctctgga atggattgga	1320
gtgatttggg gctctgagac tacttactac caatcatccc tcaagtcacg cgtcaccatc	1380
tcaaaggaca actctaagaa tcaggtgtca ctgaaactgt catctgtgac cgcagccgac	1440

accgccgtgt actattgcgc taagcattac tattatggcg ggagctacgc aatggattac 1500
 tggggacagg gtactctggt caccgtgtcc agcaccacta ccccgaccagg gaggccaccc 1560
 accccggctc ctaccatcgc ctcccagcct ctgtccctgc gtccggaggc atgtagaccc 1620
 gcagctgggtg gggccgtgca taccgggggt cttgacttcg cctgcgatat ctacatttgg 1680
 gcccctctgg ctggtacttg cggggtcctg ctgctttcac tcgtgatcac tctttactgt 1740
 aagcgcggtc ggaagaagct gctgtacatc ttttaagcaac cttcatgag gcctgtgcag 1800
 actactcaag aggaggacgg ctgttcatgc cggttcccag aggaggagga aggcggctgc 1860

gaactgcgcg tgaattcag ccgcagcgca gatgtccag cctaccagca ggggcagaac 1920
 cagctctaca acgaactcaa tcttggtcgg agagaggagt acgacgtgct ggacaagcgg 1980
 agaggacggg acccagaaat gggcgggaag ccgcgcagaa agaatcccca agagggcctg 2040
 tacaacgagc tccaaaagga taagatggca gaagcctata gcgagattgg tatgaaaggg 2100
 gaacgcagaa gaggcaaagg ccacgacgga ctgtaccagg gactcagcac cgccaccaag 2160
 gacacctatg acgtcttca catgcaggcc ctgccgcctc ggtaa 2205

<210> 874

<211> 734

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 874

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser

20 25 30

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

35 40 45

Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly

50 55 60

Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly

65 70 75 80

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

	85	90	95
Thr	Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser		
	100	105	110
Ser	Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln		
	115	120	125
Leu	Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser		
	130	135	140
Gly	Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala		
145	150	155	160
Ile	Ser Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile		
	165	170	175
Arg	Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His		
	180	185	190
Arg	Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val Arg Gly Arg Val		
	195	200	205
Ser	Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn		
	210	215	220
Ala	Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg		
225	230	235	240
Leu	Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln		
	245	250	255
Gly	Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val		
	260	265	270
Met	Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala		
	275	280	285
Thr	Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp		
	290	295	300
Tyr	Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr		
305	310	315	320
Ser	Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser		
	325	330	335

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
340 345 350

Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
355 360 365

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
370 375 380

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro
385 390 395 400

Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser
405 410 415

Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro
420 425 430

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr
435 440 445

Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn
450 455 460

Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
465 470 475 480

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr
485 490 495

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr
500 505 510

Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
515 520 525

Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
530 535 540

Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
545 550 555 560

Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
565 570 575

Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys

580 585 590
 Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
 595 600 605
 Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
 610 615 620

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

Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
 690 695 700
 Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
 705 710 715 720
 Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 725 730

<210> 875

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 875

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 876

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 876

Leu Ala Glu Ala Ala Ala Lys

1 5

<210> 877

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 877

atggccctcc ctgtcaccgc cctgtgtcct ccgctggctc ttctgtcca cgccgctcgg 60

ccc 63

<210> 878

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 878

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro

20

<210> 879

<211> 726

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<

223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 879

gaaattgtga tgaccagtc acccgccact cttagccttt cacccggtga gcgcgcaacc	60
ctgtcttgca gagcctccca agacatctca aaatacctta attggtatca acagaagccc	120
ggacaggctc ctgccttct gatctaccac accagccggc tccattctgg aatccctgcc	180
aggttcagcg gtagcggatc tgggaccgac tacacctca ctatcagctc actgcagcca	240
gaggacttcg ctgtctatct ctgtcagcaa gggaacaccc tgcctacac ctttggacag	300
ggcaccaagc tcgagattaa aggtggaggt ggcagcggag gaggtgggtc cggcgggtgga	360
ggaagccagg tccaactcca agaaagcggc cgggtcttg tgaagccatc agaaactctt	420
tcactgactt gtactgtgag cggagtgtct ctccccgatt acggggtgtc ttggatcaga	480
cagccaccgg ggaagggctc ggaatggatt ggagtgattt ggggctctga gactacttac	540
taccaatcat cctcaagtc acgcgtcacc atctcaaagg acaactctaa gaatcaggtg	600
tcactgaaac tgtcatctgt gaccgcagcc gacaccgccg tgtactattg cgctaagcat	660
tactattatg gcgggagcta cgcaatggat tactggggac aggttactct ggtcaccgtg	720
tccagc	726

<210> 880

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 880

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

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

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

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

 Ser Ser

<210> 881

<211> 759

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 881

gaagtgcagc ttcaacaatc aggaccagga ctcgtaaac catcacagac cctctccctc	60
acatgtgcc a tctccgggga ctccatgttg agcaattccg acacttggaa ttggattaga	120
caaagcccg t cccgggggtct ggaatggttg ggacgcacct accaccggtc tacttggtag	180
gacgactacg cgtcatccgt gcggggaaga gtgtccatca acgtggacac ctccaagaac	240
cagtacagcc tgcagcttaa tgccgtgact cctgaggata cgggcgtcta ctactgcgcc	300

cgctccgcc	tgcaagacgg	gaacagctgg	agcgatgcat	tcgatgtctg	gggccaggga	360
actatggtca	ccgtgtcgtc	tgggggcggt	ggatcgggtg	gcggggggttc	ggggggcggc	420
ggctctcagt	ccgtctttac	ccaaccggcc	tcagcctcgg	ggagccccgg	ccagagcgtg	480
accatttctt	gcaccggcac	ttcatccgac	gtgggcggct	acaactacgt	gtcctggtac	540
caacagcacc	cgggaaaggc	ccccaaagtc	atgatctacg	acgtgtccaa	caggccctcg	600
ggagtggtcca	accggttctc	gggttcgaaa	tcgggaaaca	cagccagcct	gaccatcagc	660
ggactgcagg	ctgaagatga	agccgactac	tactgtcctt	cctacacctc	gtcatccacg	720

ctctacgtgt tcggcactgg aactcagctg actgtgctg 759

<210> 882

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

882 <400>

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn

20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala

50 55 60

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
100 105 110

Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser
130 135 140

Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val
145 150 155 160

Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr
165 170 175

Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile
180 185 190

Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly
195 200 205

Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala
210 215 220

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr
225 230 235 240

Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
245 250

<210> 883

<211> 729

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 883

gaagtgcagc ttcaacaatc aggaccagga ctgcgtcaaac catcacagac cctctccctc

60

acatgtgcc a tctccgggga ctccatgttg agcaattccg acacttggaa ttggattaga 120

caaagcccg t cccgggggtct ggaatggttg ggacgcacct accaccggtc tacttggtag 180

gacgactacg cgtcatccgt gcggggaaga gtgtccatca acgtggacac ctccaagaac 240

cagtacagcc tgcagcttaa tgccgtgact cctgaggata cgggcgtcta ctactgcgcc 300

cgcgtccgcc tgcaagacgg gaacagctgg agcgtatcat tcgatgtctg gggccaggga 360

actatggtea ccgtgtcgtc tggcggagga ggctcccagt ccgtctttac ccaaccggcc 420

tcagcctcgg ggagccccgg ccagagcgtg accatttctt gcaccggcac ttcacccgac 480

gtgggcggct acaactacgt gtcttggtac caacagcacc cgggaaaggc cccaagctc 540

atgatctacg acgtgtccaa caggccctcg ggagtgtcca accggttctc gggttcgaaa 600

tcgggaaaca cagccagcct gaccatcagc ggactgcagg ctgaagatga agccgactac 660

tactgtctct cctacacctc gtcattccag ctctacgtgt tcggcactgg aactcagctg 720

actgtgctg 729

<210> 884

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 884

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn

20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala

50 55 60

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

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

85 90 95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
100 105 110
Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly

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

195 200 205
Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser
210 215 220
Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu
225 230 235 240
Thr Val Leu

<210> 885

<211> 759

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 885

cagtcgctc ttacccaacc ggcctcagcc tcggggagcc ccggccagag cgtgaccatt	60
tcctgcaccg gcacttcacg cgacgtgggc ggtacaact acgtgtcctg gtaccaacag	120
caccgggaa agggcccaaa gctcatgac tacgacgtgt ccaacaggcc ctcgggagtg	180

tccaaccggt tctcgggttc gaaatcggga aacacagcca gcctgacat cagcggactg 240
caggctgaag atgaagccga ctactactgc tcctctaca cctcgtcatc cacgtctac 300
gtgttcggca ctggaactca gctgactgtg ctggggggcg gtggatcggg tggcgggggt 360
tcggggggcg gcggctctga agtgcagctt caacaatcag gaccaggact cgtcaaacca 420

tcacagacc tctccctcac atgtgccatc tccggggact ccatgttgag caattccgac 480
acttgaatt ggattagaca aagcccgctc cggggtctgg aatggttggg acgcacctac 540
caccggtcta ctggtacga cgactacgcg tcattccgtgc ggggaagagt gtccatcaac 600
gtggacacct ccaagaacca gtacagcctg cagcttaatg cctgactcc tgaggatacg 660
ggcgtctact actgcgcccg cgtccgcctg caagacggga acagctggag cgatgcattc 720
gatgtctggg gccaggaac tatggtcacc gtgtcgtct 759

<210> 886

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 886

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser

85 90 95

Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val

115 120 125

Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu

130 135 140

Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn Ser Asp

145 150 155 160

Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu

165 170 175

Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe

225 230 235 240

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 887

<211> 729

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 887

cagtcgcgtc ttacccaacc ggcctcagcc tcggggagcc ccggccagag cgtgaccatt 60

tcctgcaccg gcacttcac cgcgtgggc ggctacaact acgtgtcctg gtaccaacag 120

caccgggaa aggccccaa gctcatgac tacgacgtgt ccaacaggcc ctccggagt 180

tcacaccgt tctcgggttc gaaatcggga aacacagcca gcctgacat cagcggactg 240

caggctgaag atgaagccga ctactactgc tcctcctaca cctcgtcac cagctctac 300
 ggtttcggca ctggaactca gctgactgtg ctgggcggag gaggtccga agtcagctt 360
 caacaatcag gaccaggact cgtcaaacca tcacagaccc tctccctcac atgtgccac 420
 tccggggact ccatgttgag caattccgac acttggaatt ggattagaca aagcccgtcc 480
 cggggtctgg aatggttggg acgcacctac caccgtcta cttggtacga cgactacgcg 540
 tcatcgtgc ggggaagagt gtccatcaac gtggacacct ccaagaacca gtacagcctg 600

cagcttaatg ccgtgactcc tggagatagc ggcgtctact actgcgccg cgtccgcctg 660
 caagacggga acagctggag cgatgcattc gatgtctggg gccaggaac tatggtcacc 720
 gtgtcgtct 729

<210> 888

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 888

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser

85 90 95

Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val

115 120 125
Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser
130 135 140

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

Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn
210 215 220
Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
225 230 235 240
Val Ser Ser

<210> 889

<211> 207

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 889

accactacc cagcaccgag gccaccacc ccggtccta ccacgcctc ccagcctctg 60

tcctgcgtc cggaggcatg tagaccgca gctggtggg ccgtgcatac ccgggtctt 120

gacttcgct gcgatatcta catttgggcc cctctggctg gtacttgagg ggtcctgctg 180

ctttcactcg tgatcactct ttactgt 207

<210> 890

<211> 69

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 890

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
1 5 10 15

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
20 25 30

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile
35 40 45

Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
50 55 60

Ile Thr Leu Tyr Cys

65

<210> 891

<211> 126

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 891

aagcgcggtc ggaagaagct gctgtacatc tttaagcaac ccttcattgag gcctgtgcag 60

actactcaag aggaggacgg ctgttcattgc cgtttccag aggaggagga aggcggtgc 120

gaactg 126

<210> 892

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400>

892

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met

1 5 10 15

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe

20 25 30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu

35 40

<210> 893

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 893

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctacc agcaggggca gaaccagctc	60
tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gactacgacg tgctggacaa gcggagagga	120
cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac	180
gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc	240
agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc	300
tatgacgtc ttacatgca ggccctgccg cctcggtaa	339

<210> 894

<211> 112

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 894

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly

1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr

20 25 30
 Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
 35 40 45

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

<210> 895

<211> 2205

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 895

atggccctcc ctgtaccgc cctgtgtcct ccgctggctc ttctgtcca cgccgtcgg	60
cccgaaattg tgatgacca gtcaccgcc actcttagcc ttccaccgg tgagcgcga	120
acctgtctt gcagagcctc ccaagacatc taaaataacc ttaattgta tcaacagaag	180
cccggacagg ctctcgctt tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct	240
gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacacc tcactatcag ctactgcag	300
ccagaggact tcgtgtcta tttctgtcag caagggaaca cctgccta cactttgga	360
cagggacca agctcgagat taaagtgga ggtggcagcg gaggagtgg gtccggcgg	420
ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact	480
ctttactga ctgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacgggt gtcttgatc	540
agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact	600
tactaccaat catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag	660
gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag	720

cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc 780
 gtgtccagcg gagggggagg gagtcagtcc gctcttacc aaccggcctc agcctcgggg 840
 agccccggcc agagcgtgac catttctgc accggcactt catccgacgt gggcggtac 900
 aactacgtgt cctggtagca acagcacccg ggaaaggccc ccaagctcat gatctacgac 960
 gtgtccaaca ggcctcggg agtgtccaac cggttctcgg gttcgaaatc gggaaacaca 1020
 gccagcctga ccatcagcgg actgcaggct gaagatgaag ccgactacta ctgctcctcc 1080
 tacacctcgt catccacgct ctacgtgttc ggcaactggaa ctcagctgac tgtgtgggc 1140

ggaggaggct ccgaagtga gcttcaaca tcaggaccag gactcgtcaa accatcacag 1200
 accctctccc tcatatgtgc catctccggg gactccatgt tgagcaattc cgacacttgg 1260
 aattggatta gacaaagccc gtcccggggt ctggaatggt tgggacgcac ctaccaccgg 1320
 tctacttggc acgacacta cgcgtcatcc gtgcggggaa gactgtccat caacgtggac 1380
 acctcaaga accagtacag cctgcagctt aatgccgtga ctctgagga tacgggcgtc 1440
 tactactgcg ccgcgtccg cctgcaagac gggaacagct ggagcgatgc attcgatgc 1500
 tggggccagg gaactatggt caccgtgtcg tctaccacta cccagcacc gaggccacc 1560

accccggtc ctaccatgc ctcccagct ctgtccctgc gtccggaggc atgtagacc 1620
 gcagctggtg gggccgtgca taccgggggt cttgacttcg cctgcgatat ctacatttgg 1680
 gcccctctgg ctggtacttg cggggtcctg ctgctttcac tctgtatcac tctttactgt 1740
 aagcgcggtc ggaagaagct gctgtacatc tttaagcaac cttcatgag gcctgtgcag 1800
 actactcaag aggaggacgg ctgttcatgc cggttcccag aggaggagga aggcggctgc 1860
 gaactgcgcg tgaattcag ccgcagcgca gatgtccag cctaccagca ggggcagaac 1920
 cagctctaca acgaactca tcttggtcgg agagaggagt acgacgtgct ggacaagcgg 1980

agaggacggg acccagaaat gggcgggaag ccgcgcagaa agaatccca agaggcctg 2040
 tacaacgagc tcaaaaagga taagatggca gaagcctata gcgagattgg tatgaaagg 2100
 gaacgcagaa gaggcaaagg ccacgacgga ctgtaccagg gactcagcac cgccaccaag 2160
 gacacctatg acgtcttca catgcaggcc ctgccgcctc ggtaa 2205

<210> 896
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 896

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met His

1 5 10

<210> 897

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 897

Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 898

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 898

Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 899

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 899

Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 900

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 900

Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp

1 5

<210> 901

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 901

Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 902

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 902

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met His

1 5 10

<210> 903

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 903

Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 904

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 904

Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 905

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 905

Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 906

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"
 <400> 906
 Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp
 1 5

<210> 907

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 907
 Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr
 1 5

<210> 908

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 908
 Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met His

1 5 10

<210> 909

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 909

Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 910

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 910

Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 911

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 911

Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 912

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 912

Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp

1 5

<210> 913

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 913

Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 914

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 914

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met His

1 5 10

<210> 915

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 915

Phe Ile Thr Pro Thr Thr Gly Tyr Pro Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 916
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 916
 Arg Lys Val Gly Lys Gly Val Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr
 1 5 10

<210> 917
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 917
 Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala
 1 5 10

<210> 918
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 918
 Asn Thr Lys Thr Leu Ala Asp
 1 5

<210> 919
 <211> 9

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 919
 Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Trp Thr
 1 5

<210> 920
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 920
 Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Asn Leu His

1 5 10

<210> 921
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 921
 Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 922
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 922
 Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10

<210> 923

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 923
 Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met Asn
 1 5 10

<210> 924

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 924
 Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5

<210> 925

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 925

Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 926

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 926

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Asn Leu His

1 5 10

<210> 927

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 927

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 928

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 928

Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10
<210> 929
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 929
Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met Asn
1 5 10
<210> 930
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 930
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5
<210> 931
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 931
Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr
1 5
<210> 932
<211> 10

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 932
 Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met Asn

1 5 10

<210> 933
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 933
 Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 934
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 934
 Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 935
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 935

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Asn Leu His

1 5 10

<210> 936

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 936

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 937

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 937

Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 938

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 938

Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met Asn

1 5 10

<210> 939

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 939

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 940

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 940

Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 941

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 941

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His

1 5 10

<210> 942

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 942

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 943

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 943

Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 944

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 944

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His

1 5 10

<210> 945

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 945
 Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5

<210> 946
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 946
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His
 1 5 10

<210> 947
 <211> 17

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 947
 Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 948
 <211> 13
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 948

Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 949

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 949

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His

1 5 10

<210> 950

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 950

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 951

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 951

Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 952

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 952

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His

1 5 10

<210> 953

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 953

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 954

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 954

Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 955

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 955

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His

1 5 10

<210> 956

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 956

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 957

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 957

Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 958

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 958
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His
 1 5 10

<210> 959
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 959
 Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 960
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 960
 Ser Tyr Phe Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10

<210> 961
 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 961

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Met His

1 5 10

<210> 962

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 962

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 963

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 963

Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 964

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 964

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Asn Met His

1 5 10

<210> 965

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 965

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 966

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 966

Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 967

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 967

Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met His

1 5 10

<210> 968

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 968

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 969

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 969

Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 970

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 970

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Asn Met His

1 5 10

<210> 971
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 971
 Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 972
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 972
 Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10
 <210> 973
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 973
 Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met His
 1 5 10
 <210> 974
 <211> 7

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 974
 Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5
 <210> 975
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 975
 Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

1 5
 <210> 976
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 976
 Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Asn Met His

1 5 10
 <210> 977
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 977

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 978

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 978

Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 979

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 979

Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met His

1 5 10

<210> 980

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 980

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 981

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 981

Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 982

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 982

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Asn Met His

1 5 10

<210> 983

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 983

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ser Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 984

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 984

Ser Phe Phe Tyr Gly Ser Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 985

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 985

Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Asn Met His

1 5 10

<210> 986

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 986

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 987

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 987
 Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
 1 5

<210> 988
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 988
 Gln Gln Trp Ile Phe Asn Pro Pro Thr
 1 5

<210> 989
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 989
 Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asn Asp Tyr Val Gly Ser Val
 1 5 10 15
 Lys Ser

<210> 990
 <211> 12
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 990

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

1 5 10

<210> 991

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 991

Thr Gly Ser Arg Asn Asp Ile Gly Ala Tyr Glu Ser Val Ser

1 5 10

<210> 992

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 992

Gly Val Asn Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 993

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 993

Ser Ser His Thr Thr Thr Ser Thr Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 994

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 994

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn

1 5 10

<210> 995

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 995

Arg Thr Phe Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 996

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 996

Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp Val

1 5

<210> 997

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 997

Thr Gly Ser Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser

1 5 10

<210> 998

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 998

Glu Val Ile Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 999

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 999

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Tyr Val

1 5 10

<210> 1000

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400>

> 1000

Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn

1 5 10

<210> 1001

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1001

Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val

1 5 10 15

Arg Gly

<210> 1002

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221>

source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1002

Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 1003

<211> 14

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 1003
 Thr Gly Ser Ser Ser Asp Ile Gly Gly Phe Asn Tyr Val Ser
 1 5 10

<210> 1004
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 1004
 Glu Val Thr Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 1005
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 1005
 Ser Ser Tyr Ala Ser Gly Ser Pro Leu Tyr Val
 1 5 10

<210> 1006

<211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1006

Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn

1 5 10

<210> 1007

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1007

Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val

1 5 10 15

Arg Gly

<210> 1008

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1008

Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 1009

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1009

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 1010

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1010

Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 1011

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1011

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 1012

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1012

Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn

1 5 10

<210> 1013

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1013

Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val

1	5	10	15
Arg Gly			

<210> 1014

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1014

Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1	5	10	15

<210> 1015

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1015

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1	5	10

<210> 1016

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1016

Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 1017

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1017

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 1018

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1018

Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn

1 5 10

<210> 1019

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1019

Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val

1 5 10 15

Arg Gly

<210> 1020

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1020

Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 1021

<211> 14

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1021

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 1022

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

        peptide"
<400> 1022
Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser
1             5
<210> 1023
<211>
> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 1023
Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val
1             5             10
<210> 1024
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 1024
Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn
1             5             10

<210> 1025
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<400> 1025
Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val

```

1 5 10 15

Arg Gly

<210> 1026

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1026

Asp Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 1027

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1027

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 1028

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1028

Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 1029
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1029
 Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Ile
 1 5 10

<210> 1030
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 1030

Gly Asp Ser Val Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn
 1 5 10

<210> 1031
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 1031

Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val
 1 5 10 15
 Arg Gly

<210> 1032
 <211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1032

Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 1033

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1033

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210>

1034

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1034

Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 1035

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1035

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 1036

<211

> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1036

Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn Ser Asp Thr Trp Asn

1 5 10

<210> 1037

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1037

Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala Ser Ser Val

1 5 10 15

Arg Gly

<210> 1038

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1038

Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp Ala Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 1039

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1039

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 1040

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1040

Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 1041

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1041

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val

1 5 10

<210> 1042

<211> 1458

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 1042

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg	60
ccggacatcc agatgacaca gactacatcc tccctgtctg cctctctggg agacagagtc	120
accatcagtt gcagggaag tcaggacatt agtaaatt taaattggta tcagcagaaa	180
ccagatggaa ctgttaaact cctgatctac catacatcaa gattacactc aggagtccca	240
tcaagttca gtggcagtgg gtctggaaca gattattctc tcaccattag caacctggag	300
caagaagata ttgccactta cttttgccaa cagggttaata cgcttccgta cacgttcgga	360
ggggggacca agctggagat cacaggtggc ggtggctcgg gcggtgggtgg gtcgggtggc	420
ggcggatctg aggtgaaact gcaggagtca ggacctggcc tgggtgggcc ctcacagagc	480
ctgtccgtca catgcactgt ctcaggggtc tcattaccgc actatggtgt aagctggatt	540
cgccagcctc cagaaaagg tctggagtgg ctgggagtaa tatgggtag tgaaaccaca	600
tactataatt cagctctcaa atccagactg accatcatca aggacaactc caagagccaa	660
gttttcttaa aaatgaacag tctgcaaact gatgacacag ccatttacta ctgtgccaaa	720
cattattact acggtggtag ctatgctatg gactactggg gccaaaggaac ctcagtcacc	780
gtctctcaa ccacgacgcc agcgccgcga ccaccaacac cggcgccac catcgctcg	840
cagccctgt ccttcgcccc agagcgctgc cggccagcgg cggggggcgc agtcacacg	900
agggggctgg acttcgctg tgatatctac atctgggcgc ccttggccgg gacttgtggg	960
gtccttctcc tgcactggt tatcacctt tactgcaaac ggggcagaaa gaaactcctg	1020
tatatattca aacaaccatt tatgagacca gtacaaacta ctcaagagga agatggctgt	1080
agctgccgat ttccagaaga agaagaagga ggatgtgaac tgagagtga gttcagcagg	1140
agcgacagc cccccgcta caagcagggc cagaaccagc tctataacga gctcaatcta	1200
ggacgaagag aggagtacga tgttttgac aagagacgtg gccgggaccc tgagatgggg	1260
ggaaagccga gaaggaagaa ccctcaggaa ggcctgtaca atgaactgca gaaagataag	1320
atggcggagg cctacagtga gattgggatg aaaggcgagc gccggagggg caaggggcac	1380

gatggccttt accagggctct cagtacagcc accaaggaca cctacgacgc cttcacatg 1440
caggccctgc cccctcgc 1458

<210> 1043

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1043

Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Gln Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys

85 90 95

Ala Arg Lys Thr Ile Ser Ser Val Val Asp Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

115

<210> 1044

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1044

Glu Leu Val Leu Thr Gln Ser Pro Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Thr Tyr Arg Asn Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Tyr Phe Cys Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro

85 90 95

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

100 105 110

<210> 1045

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1045

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

<210> 1046

<211> 486

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1046

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

245 250 255
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
 260 265 270
 Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
 275 280 285

 Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
 290 295 300
 Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
 305 310 315 320
 Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
 325 330 335
 Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
 340 345 350

 Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
 355 360 365
 Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
 370 375 380
 Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
 385 390 395 400
 Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
 405 410 415

 Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
 420 425 430
 Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
 435 440 445
 Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
 450 455 460
 Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
 465 470 475 480

 Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485

<210> 1047

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1047

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu

115 120 125

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

130 135 140

Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg

145 150 155 160

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

165 170 175

Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser

180 185 190

Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr
 195 200 205
 Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly
 210 215 220
 Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

225 230 235 240
 Ser Ser

<210> 1048

<211> 813

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 1048

atggccctcc ctgtaccgc cctgtctgtt ccgttggtc tttgtctcca cgccgtctgg 60
 cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120
 accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattgta tcaacagaag 180
 cccggacagg ctctctgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctactgcag 300
 ccagaggact tcgtgtctta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360
 cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggg 420
 ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact 480
 ctttctactga ctgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggt gtcttggatc 540
 agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact 600
 tactaccaat catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag 660

gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag 720
 cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc 780
 gtgtccagcc accacatca tcaccatcac cat 813

<210> 1049

<211> 486

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1049

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

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

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80

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

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

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
130 135 140

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
145 150 155 160

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
165 170 175

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
180 185 190

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser

195	200	205
Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys		
210	215	220
Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys		
225	230	235
His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly		
245	250	255
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro		
260	265	270
Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu		
275	280	285
Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp		
290	295	300
Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly		
305	310	315
Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg		
325	330	335
Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln		
340	345	350
Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu		
355	360	365
Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala		
370	375	380
Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu		
385	390	395
Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp		
405	410	415
Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu		
420	425	430
Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile		
435	440	445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 1050

<211> 1458

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 1050

atggccctcc ctgtcacgc cctgtgtctt ccgtggctc ttctgtcca cgccgtcgg 60
cccgaaattg tgatgacca gtcacccgc actcttagcc ttccaccgg tgagcgcga 120

accctgtctt gcagagctc ccaagacatc taaaataacc ttaattggta tcaacagaag 180
cccgacagg ctctcgctt tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240
gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcaactatcag ctcaactgcag 300
ccagaggact tcgtgtcta ttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360
cagggcacca agctcgagat taaagtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggg 420
ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact 480
ctttactga ctgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggg gtcttgatc 540

agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact 600
tactaccaat catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag 660
gtgtactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag 720
cattactatt atggcgggag ctacgaatg gattactggg gacagggtac tctgggtcacc 780
gtgtccagca ccaactaccc agcacccagg ccacccaccc cggtcctac catgcctcc 840
cagcctctgt cctgcgtcc ggaggcatgt agaccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900
cggggtcttg atttcgctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgccgg 960

gtcctgctgc ttactactgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080
tcatgccgtt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140
agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200
ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260
gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320
atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaagggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440
caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 1051

<211> 271

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1051

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
130 135 140
Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
145 150 155 160
Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
165 170 175
Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
180 185 190
Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser
195 200 205
Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
210 215 220
Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
225 230 235 240
His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His His His
260 265 270
<210> 1052
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 1052
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr
20 25 30
Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45
 Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

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

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

Ile Lys

<210> 1053

<211> 486

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1053

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu

20 25 30

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

35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr

65 70 75 80

Ser Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys

85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala

100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met

115 120 125

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

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr

180 185 190

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

195 200 205

Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly

305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg

325 330 335

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

340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp

405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu

420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile

435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr

450 455 460

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

465 470 475 480
Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 1054

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1054

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

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

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln

210 215 220

Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu

225 230 235 240

Ile Lys

<210> 1055

<211> 486

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1055

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu

20 25 30

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

35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr

65 70 75 80

Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys

85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala

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

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

225 230 235 240
Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
245 250 255
Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270
Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285
Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp

290 295 300
Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320
Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335
Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln

340 345 350
Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu

355 360 365
Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala

370 375 380
Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu

385 390 395 400
Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp

405 410 415
Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu

420 425 430
Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile

435 440 445
Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr

450 455 460
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met

465 470 475 480
Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 1056

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1056

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45
 Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
 115 120 125
 Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
 130 135 140
 Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 165 170 175
 Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Leu Lys Ser
 180 185 190
 Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
 195 200 205
 Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
 210 215 220
 His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 225 230 235 240
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245
 <210> 1057
 <211> 491
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1057

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly

180 185 190

Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser

195 200 205

Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn

210 215 220

Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val

225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp

245 250 255

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro

260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu

275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His

290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu

305 310 315 320

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

325 330 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe

340 345 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg

355 360 365

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser

370 375 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr

385 390 395 400

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys

405 410 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn

420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu

435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly

450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr

465 470 475 480
 Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485 490

<210> 1058

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 1058

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

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

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
 115 120 125
 Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
 130 135 140
 Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

165 170 175

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser

180 185 190

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys

195 200 205

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys

210 215 220

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 1059

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1059

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly

180 185 190

Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln

195 200 205

Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn

210 215 220

Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val

225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp

245 250 255

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro

260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu

275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His

290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu

305 310 315 320

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

325 330 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe

340 345 350
Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg

355 360 365
Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser

370 375 380
Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr

385 390 395 400
Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys

405 410 415
Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn

420 425 430
Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu

435 440 445
Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly

450 455 460
His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr

465 470 475 480
Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 1060

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1060

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45
 Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

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

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

 Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 245
 <210> 1061
 <211> 491
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1061

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu

20 25 30

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

35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr

65 70 75 80

Ser Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys

85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala

100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met

115 120 125

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

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys

180 185 190

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

195 200 205

Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser

210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

225 230 235 240

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro

245 250 255

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro

260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu

275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His

290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu

305 310 315 320

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

325 330 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe

340 345 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg

355 360 365

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser

370 375 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr

385 390 395 400

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys

405 410 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn

420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu

435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly

450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr

465 470 475 480
 Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485 490

<210> 1062

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 1062

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

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

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

165 170 175

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

180 185 190

Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

225 230 235 240

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

245

<210> 1063

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1063

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu

20 25 30

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

35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr

65 70 75 80

Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys

85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala

100 105 110
Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met

115 120 125
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

145 150 155 160
Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro

165 170 175
Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys

180 185 190
Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

195 200 205
Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser

210 215 220
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

225 230 235 240
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro

245 250 255
Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro

260 265 270
Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu

275 280 285
Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His

290 295 300
Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu

305 310 315 320
Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr

325 330 335
Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe

340 345 350
Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg

355 360 365
Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser

370 375 380
Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr

385 390 395 400
Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys

405 410 415
Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn

420 425 430
Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu

435 440 445
Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly

450 455 460
His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr

465 470 475 480
Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 1064

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1064

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45
 Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
 115 120 125
 Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
 130 135 140
 Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 165 170 175
 Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser
 180 185 190
 Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
 195 200 205
 Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
 210 215 220
 His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 225 230 235 240
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245
 <210> 1065
 <211> 491
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1065

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly

180 185 190

Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn

195 200 205

Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn

210 215 220

Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val

225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp

245 250 255

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro

260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu

275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His

290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu

305 310 315 320

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

325 330 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe

340 345 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg

355 360 365

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser

370 375 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr

385 390 395 400

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys

405 410 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn

420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu

435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly

450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr

465 470 475 480
 Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485 490

<210> 1066

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 1066

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

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

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

165 170 175

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

180 185 190

Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

225 230 235 240

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

245

<210> 1067

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1067

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly

180 185 190

Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn

195 200 205

Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn

210 215 220

Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val

225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp

245 250 255

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro

260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu

275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His

290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu

305 310 315 320

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

325 330 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe

340 345 350
Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg

355 360 365
Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser

370 375 380
Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr

385 390 395 400
Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys

405 410 415
Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn

420 425 430
Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu

435 440 445
Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly

450 455 460
His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr

465 470 475 480
Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 1068

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1068

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

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

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

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

Ser Ser

<210> 1069

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1069

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu

20 25 30

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

35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr

65 70 75 80

Asn Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys

85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala

100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met

115 120 125

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

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys

180 185 190

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

195 200 205

Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser

210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

225 230 235 240

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro

245 250 255

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro

260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu

275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His

290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu

305 310 315 320

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

325 330 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe

340 345 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg

355 360 365

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser

370 375 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr

385 390 395 400

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys

405 410 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn

420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu

435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly

450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr

465 470 475 480
 Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 485 490

<210> 1070

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 1070

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

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

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln

210 215 220

Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu

225 230 235 240

Ile Lys

<210> 1071

<211> 486

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1071

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln

130 135 140

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

180 185 190

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser

195 200 205

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys

210 215 220

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys

225 230 235 240

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

245 250 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly

305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg

325 330 335

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

340 345 350
Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu

355 360 365
Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala

370 375 380
Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu

385 390 395 400
Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp

405 410 415
Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu

420 425 430
Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile

435 440 445
Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr

450 455 460
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met

465 470 475 480
Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 1072

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1072

atctacatct gggcgccctt ggccgggact tgtggggtcc ttctcctgtc actggttatac 60

accctttact gc 72

<210> 1073

<211> 126

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 1073

aaacggggca gaaagaaact cctgtatata ttcaaacaac catttatgag accagtacaa	60
actactcaag aggaagatgg ctgtagctgc cgatttccag aagaagaaga aggaggatgt	120
gaactg	126

<210> 1074

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 1074

agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtaca agcaggggcca gaaccagctc	60
tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gactacgatg ttttggacaa gagacgtggc	120

cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat	180
gaactgcaga aagataagat ggccggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc	240
cggaggggca aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc	300
tacgacgcc ttcacatgca ggccctgccc cctcgc	336

<210> 1075

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223>

/replace="Gly"

<220><221> VARIANT

<222> (13)..(13)

<223> /replace="Pro"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(17)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<400> 1075

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Tyr Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1	5	10	15

Gly

<210> 1076

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> /replace="Tyr"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Tyr"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Gly"

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(8)

```

<223> /replace="Ser"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations

        for variant positions"

<400> 1076

Val Asp Phe Gly His Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1           5           10

<210> 1077

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> /replace="His"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(10)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no

        preference with respect to those in the annotations

        for variant positions"

<400> 1077

Arg Ala Thr Ser Ser Val Ser Ser Met Asn
1           5           10

<210> 1078

<211> 7

<212> PRT

```

```

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"

<400> 1078

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1             5

<210> 1079

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

        peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Ile"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(9)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"

<400> 1079

Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro Pro Thr
1             5

<210> 1080

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"

<400> 1080

```

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro

20

<210> 1081

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1081

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccc 63

<210> 1082

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(30)

<223> /note="This sequence may encompass 0-6 'Gly Gly Gly Gly Ser'
repeating units"

<400> 1082

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25 30

<210> 1083

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1083
 Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5

<210> 1084

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1084
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

<210> 1085

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1085
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10

<210> 1086

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 1086

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 1087

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1087

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 1088

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1088

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25 30

<210> 1089

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence


```

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      polypeptide"
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(30)
<223> /note="This sequence may encompass 1-6 'Gly Gly Gly Gly Ser'

      repeating units"
<400> 1089
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1           5           10           15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
           20           25           30
<210> 1090
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      peptide"
<400> 1090
Gly Gly Gly Gly Ser
1           5
<210> 1091

<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      peptide"
<400> 1091
Leu Ala Glu Ala Ala Ala Lys
1           5
<210> 1092

```

```

<211> 5000
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polynucleotide"
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(5000)
<223> /note="This sequence may encompass 50-5000 nucleotides"
<220>
<
221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
        substitutions and preferred embodiments"
<400> 1092
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa        60
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa        120
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa        180
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa        240
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa        300

aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa        360
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa        420
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa        480
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa        540
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa        600
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa        660
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa        720

aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa        780
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa        840
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa        900
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa        960
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa       1020
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa       1080

```


[illegible]

```

aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4740
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4800
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4860
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4920

aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4980
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa 5000

<210> 1093
<211> 2000
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polynucleotide"
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(2000)
<223> /note="This sequence may encompass 50-2000 nucleotides"
<400> 1093

aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 60

aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 120
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 180
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 240
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 300
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 360
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 420
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 480

aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 540
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 660
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 720
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 780
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 840

```

aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	900
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	960
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1020
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1080
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1140
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1200
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1260
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1320
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1380
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1440
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1500
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1560
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1620
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1680
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1740
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1800
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1860
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1920
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1980
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa	2000
<210> 1094	
<211> 100	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide"	
<400> 1094	
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt	60
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt	100
<210> 1095	

<211> 5000

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(5000)

<223> /note="This sequence may encompass 50-5000 nucleotides"

<400> 1095

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 60

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 120

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 180

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 240

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 300

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 360

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 420

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 480

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 540

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 600

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 660

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 720

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 780

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 840

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 900

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 960

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1020

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1080

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1140

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1200

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1260

[illegible]

[illegible]

```

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4920
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4980
tttttttttt tttttttttt 5000

```

<210> 1096

<211> 5000

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(5000)

<223> /note="This sequence may encompass 100-5000 nucleotides

<400> 1096

```

aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 60
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 120
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 180
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 240

aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 300
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 360
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 420
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 480
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 540
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 660

aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 720
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 780
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 840
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 900
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 960
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1020

```

[illegible]

[illegible]

```

aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4680
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4740
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4800
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4860

aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4920
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4980
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa 5000

<210> 1097
<211> 465
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polypeptide"
<400> 1097
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1           5           10           15

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

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

```

130	135	140	
Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg			
145	150	155	160
Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser			
	165	170	175
Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile			
	180	185	190
Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln			
	195	200	205
Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly			
	210	215	220
Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val			
225	230	235	240
Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr			
	245	250	255
Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala			
	260	265	270
Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile			
	275	280	285
Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser			
	290	295	300
Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr			
305	310	315	320
Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu			
	325	330	335
Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu			
	340	345	350
Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln			
	355	360	365
Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu			
	370	375	380

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
385 390 395 400

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
405 410 415

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
420 425 430

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
435 440 445

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
450 455 460

Arg

465

<210> 1098

<211> 465

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1098

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Gly Gly Gly Ser

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Lys Leu Gln Glu

115 120 125

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

130 135 140

Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg

145 150 155 160

Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser

165 170 175

Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile

180 185 190

Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln

195 200 205

Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly

210 215 220

Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile

275 280 285

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser

290 295 300

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr

305 310 315 320

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu

325 330 335

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu

340 345 350
Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln

355 360 365
Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu

370 375 380
Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly

385 390 395 400
Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln

405 410 415
Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu

420 425 430
Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr

435 440 445
Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro

450 455 460
Arg

465

<210> 1099

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1099

Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser

1 5 10

<210> 1100

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1100

Gly Asp Ser Val Ser Asn Asn Asn Ala Ala Trp Asn

1 5 10

<210> 1101

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1101

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Met Leu Ser Asn

20 25 30

Ser Asp Thr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr His Arg Ser Thr Trp Tyr Asp Asp Tyr Ala

50 55 60

Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp

100 105 110

Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly

130 135 140

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

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

Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr
 195 200 205
Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser
 210 215 220
Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu
225 230 235 240
Thr Val Leu

<210> 1102

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<

223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1102

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

 50 55 60
Ser Ser Val Arg Gly Arg Val Ser Ile Asn Val Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80
Gln Tyr Ser Leu Gln Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Gly Val

85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Arg Leu Gln Asp Gly Asn Ser Trp Ser Asp
 100 105 110
 Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly
 130 135 140
 Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp
 145 150 155 160
 Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys
 165 170 175
 Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val
 180 185 190
 Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr
 195 200 205
 Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser
 210 215 220
 Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu
 225 230 235 240
 Thr Val Leu

<210> 1103

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1103

Arg Gly Asp Ser

1