



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0024441
(43) 공개일자 2021년03월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/85 (2006.01) A61K 35/17 (2014.01)
A61K 39/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07K 14/725 (2006.01) C12N 15/86 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 15/85 (2013.01)
A61K 35/17 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7029512
(22) 출원일자(국제) 2019년03월27일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년10월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/024441
(87) 국제공개번호 WO 2019/191339
국제공개일자 2019년10월03일
(30) 우선권주장
62/649,499 2018년03월28일 미국(US)

(71) 출원인
세로 테라퓨틱스, 인코포레이티드
미국, 캘리포니아 94080, 사우스 샌프란시스코,
279 이 그랜드 애비뉴 스위트 410
(72) 발명자
코리 다니엘 마크
미국, 캘리포니아 94025, 멘로 파크, 668 파트리
지 애비뉴
이바라 잉그리드
미국, 캘리포니아 94080, 사우스 샌프란시스코, 3
플로어, 329 오이스터 포인트 블러바드
(74) 대리인
특허법인한일

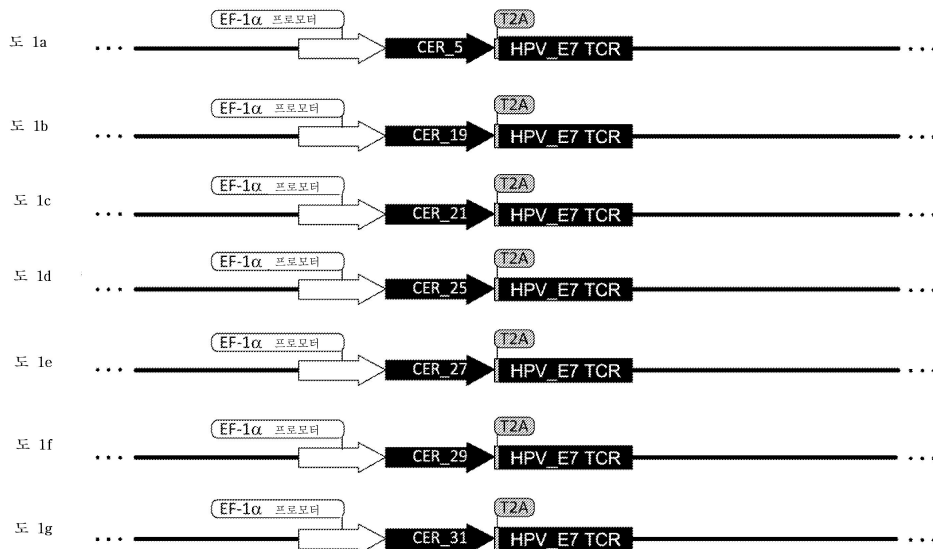
전체 청구항 수 : 총 46 항

(54) 발명의 명칭 키메라 포식작용 수용체를 위한 발현 벡터, 유전적으로 변형된 숙주 세포, 및 그의 용도

(57) 요약

본 개시내용은 키메라 포식작용 수용체 분자 및 키메라 항원 수용체/또는 T 세포 수용체 결합 단백질을 코딩하는
탠덤 발현 카세트, 탠덤 발현 카세트를 포함하도록 변형된 숙주 세포, 및 상기 수용체 분자 및 변형된 세포를 제
조 및 사용하는 방법에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 14/7051 (2013.01)

C12N 15/86 (2013.01)

C12N 5/0636 (2013.01)

A61K 2039/5156 (2013.01)

A61K 2039/5158 (2013.01)

C07K 2319/02 (2013.01)

C07K 2319/03 (2013.01)

C12N 2510/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

(a) 제1 표적 항원에 결합하는 결합 도메인(binding domain)을 포함하는 세포외 도메인;

포식작용 신호전달 도메인;

세포외 도메인과 포식작용 신호전달 도메인 사이에 위치하고, 그 둘을 연결하는 막관통(transmembrane) 도메인을 포함하는 키메라 포식작용 수용체 (CER)를 코딩하는(encoding) 폴리뉴클레오티드; 및

(b) 제2 표적 항원에 결합하는 결합 도메인을 포함하는 세포외 도메인;

세포내 신호전달 도메인; 및

세포외 도메인과 세포내 신호전달 도메인 사이에 위치하고, 그 둘을 연결하는 막관통 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 카세트(expression cassette).

청구항 2

(a) 제1 표적 항원에 결합하는 결합 도메인을 포함하는 세포외 도메인;

포식작용 신호전달 도메인;

세포외 도메인과 포식작용 신호전달 도메인 사이에 위치하고, 그 둘을 연결하는 막관통 도메인을 포함하는 키메라 포식작용 수용체 (CER)를 코딩하는 폴리뉴클레오티드;

(b) TCR 베타 가변 영역 및 TCR 베타 불변 영역을 포함하는 재조합 T 세포 수용체 (TCR) 결합 단백질 베타쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드; 및

(c) TCR 알파 가변 영역 및 TCR 알파 불변 영역을 포함하는 재조합 TCR 알파쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 카세트.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, CER 결합 도메인이 scFv, 수용체 엑토도메인(ectodomain), 또는 리간드를 포함하는 것인 발현 카세트.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, CER 세포외 도메인이 스페이서 도메인을 추가로 포함하는 것인 발현 카세트.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, CER 막관통 도메인이 Tim1, Tim4, Tim3, FcR, CD8, CD28, MERTK, Ax1, Tyro3, BAI1, CD4, DAP12, MRC1, FcR, TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, 또는 TLR9 막관통 도메인을 포함하는 것인 발현 카세트.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, CER 포식작용 신호전달 도메인이 MERTK, Tyro3, ItgB5, MRC1, BAI1, ELMO, Ax1, Syk, MyD88, Zap70, Fc γ R1, Fc γ R2A, Fc γ R2B2, Fc γ R2C, Fc γ R3A, Fc ϵ R1, Fc α R1, BAFF-R, DAP12, NFAM1, CD79b, TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, Traf6, Traf2, 또는 Traf3 신호전달 도메인을 포함하는 것인 발현 카세트.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, CER 포식작용 신호전달 도메인이 제1 포식작용 신호전달 도메인 및

제2 포식작용 신호전달 도메인을 포함하는 것인 발현 카세트.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, CER 제1 및 제2 포식작용 신호전달 도메인이 상이한 것인 발현 카세트.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, CER 제1 및 제2 포식작용 신호전달 도메인이 각각 독립적으로 MERTK, Tyro3, ItgB5, MRC1, BAI1, ELMO, Ax1, Syk, MyD88, Zap70, Fc γ R1, Fc γ R2A, Fc γ R2B2, Fc γ R2C, Fc γ R3A, Fc ϵ R1, Fc α R1, BAFF-R, DAP12, NFAM1, CD79b, TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, Traf6, Traf2, 및 Traf3 신호전달 도메인으로부터 선택되는 것인 발현 카세트.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, CER의 제1 표적 항원이 전-포식 마커(pro-engulfment marker), 중앙 항원, 바이러스 항원, 또는 기생충 항원인 것인 발현 카세트.

청구항 11

제10항에 있어서, 전-포식 마커가 포스파티딜세린인 것인 발현 카세트.

청구항 12

제11항에 있어서, CER 결합 도메인이 포스파티딜세린에 결합하는 Tim4 결합 도메인을 포함하는 것인 발현 카세트.

청구항 13

제1항 및 제3항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, CAR 결합 도메인이 scFv를 포함하는 것인 발현 카세트.

청구항 14

제1항 및 제3항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, CAR 세포외 도메인이 스페이스 도메인을 추가로 포함하는 것인 발현 카세트.

청구항 15

제1항 및 제3항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, CAR 막관통 도메인이 CD28, CD2, CD4, CD8, CD3 ϵ , CD3 δ , CD3 ζ , CD25, CD27, CD40, CD79A, CD79B, CD80, CD86, CD95 (Fas), CD134 (OX40), CD137 (4-1BB), CD150 (SLAMF1), CD152 (CTLA4), CD200R, CD223 (LAG3), CD270 (HVEM), CD272 (BTLA), CD273 (PD-L2), CD274 (PD-L1), CD278 (ICOS), CD279 (PD-1), CD300, CD357 (GITR), A2aR, DAP10, FcR α , FcR β , FcR γ , Fyn, GAL9, KIR, Lck, LAT, LRP, NKG2D, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, NOTCH4, PTCH2, ROR2, Ryk, Slp76, SIRP α , pT α , TCR α , TCR β , TIM3, TRIM, LPA5, 또는 Zap70 막관통 도메인을 포함하는 것인 발현 카세트.

청구항 16

제1항 및 제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, CAR 세포내 신호전달 도메인이 CD3 ζ , CD3 γ , CD3 δ , CD3 ϵ , CD5, CD22, CD79a, CD278 (ICOS), DAP10, DAP12, CD79b, FcR, 및 CD66d 신호전달 도메인으로부터 선택되는 ITAM-함유 활성화 신호전달 도메인을 포함하는 것인 발현 카세트.

청구항 17

제1항 및 제3항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, CAR 세포내 신호전달 도메인이 CD27, CD28, 4-1BB, OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능 연관 항원-1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, 및 B7-H3 신호전달 도메인으로부터 선택되는 제1 공자극성 신호전달 도메인을 포함하는 것인 발현 카세트.

청구항 18

제1항 및 제3항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, CAR 세포내 신호전달 도메인이 CD27, CD28, 4-1BB, OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능 연관 항원-1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, 및 B7-H3 신호전달 도메인으로부터 선택되는 제2 공자극성 신호전달 도메인을 포함하는 것인 발현 카세트.

청구항 19

제1항 및 제3항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, CAR이 제1 세대 CAR, 제2 세대 CAR, 제3 세대 CAR, 또는 TCR-CAR인 것인 발현 카세트.

청구항 20

제1항 및 제3항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, CAR의 제2 표적 항원이 종양 항원, 바이러스 항원, 또는 기생충 항원인 것인 발현 카세트.

청구항 21

제20항에 있어서, CAR의 제2 표적 항원이 CD138, CD38, CD33, CD123, CD72, CD79a, CD79b, 메소텔린, PSMA, BCMA, ROR1, MUC-16, L1CAM, CD22, CD19, CD20, CD23, CD24, CD37, CD30, CA125, CD56, c-Met, EGFR, GD-3, HPV E6, HPV E7, MUC-1, HER2, 폴레이트 수용체 α , CD97, CD171, CD179a, CD44v6, WT1, VEGF- α , VEGFR1, IL-13R α 1, IL-13R α 2, IL-11R α , PSA, FcRH5, NKG2D 리간드, NY-ESO-1, TAG-72, CEA, 에프린 A2, 에프린 B2, 루이스 A 항원, 루이스 Y 항원, MAGE, MAGE-A1, RAGE-1, 폴레이트 수용체 β , EGFRviii, VEGFR-2, LGR5, SSX2, AKAP-4, FLT3, 푸코실 GM1, GM3, o-아세틸-GD2, 또는 GD2로부터 선택되는 종양 항원인 것인 발현 카세트.

청구항 22

제2항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 재조합 TCR의 제2 표적 항원이 WT-1, 메소텔린, MART-1, NY-ESO-1, MAGE-A3, HPV E7, 서바이빈(survivin), α 태아단백, 또는 종양 신생항원인 것인 발현 카세트.

청구항 23

제2항 내지 제12항 및 제22항 중 어느 한 항에 있어서, TCR 알파쇄가 12, 14, 및 15번 위치에 LVL 치환을 포함하는 것인 발현 카세트.

청구항 24

제2항 내지 제12항, 제22항 및 제23항 중 어느 한 항에 있어서, TCR 베타쇄 불변 영역이 56번 위치에 시스테인 치환을 포함하거나, TCR 알파쇄 불변 영역이 48번 위치에 시스테인 치환을 포함하거나, 또는 그 둘 모두인 것인 발현 카세트.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, CER을 코딩하는 폴리뉴클레오티드가 CAR 또는 TCR을 코딩하는 폴리뉴클레오티드의 상부(upstream)에 위치하는 것인 발현 카세트.

청구항 26

제1항, 제3항 내지 제21항, 및 제25항 중 어느 한 항에 있어서, CER을 코딩하는 폴리뉴클레오티드와 CAR을 코딩하는 폴리뉴클레오티드 사이에 IRES 요소 또는 2A 펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 추가로 포함하는 발현 카세트.

청구항 27

제2항 내지 제12항, 제22항 내지 제24항, 및 제25항 중 어느 한 항에 있어서, CER, TCR 알파쇄, 및 TCR 베타쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드가 IRES 요소 또는 2A 펩티드를 코딩하는 제1 폴리뉴클레오티드 및 IRES 요소 또는 2A 펩티드를 코딩하는 제2 폴리뉴클레오티드에 의해 서로 분리되어 있는 것인 발현 카세트.

청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서, 2A 펩티드가 T2A, P2A, E2A, 또는 F2A 펩티드를 포함하는 것인 발현 카세트.

청구항 29

제2항에 있어서,

- (a) CER이 표 1에 열거된 서열 번호 중의 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하고;
- (b) TCR이 서열번호: 90의 아미노산 서열을 포함하는 것인 발현 카세트.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 발현 카세트에 작동가능하게 연결된 프로모터를 추가로 포함하는 발현 카세트.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 발현 카세트를 포함하는 벡터(vector).

청구항 32

제31항에 있어서, 벡터가 바이러스 벡터인 것인 벡터.

청구항 33

제32항에 있어서, 바이러스 벡터가 레트로바이러스 벡터 또는 렌티바이러스 벡터인 것인 벡터.

청구항 34

제31항 내지 제33항 중 어느 한 항의 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 35

제34항에 있어서, 숙주 세포가 T 세포인 것인 숙주 세포.

청구항 36

제35항에 있어서, T 세포가 CD4 T 세포, CD8 T 세포, 또는 그 둘 모두인 것인 숙주 세포.

청구항 37

제35항 또는 제36항에 있어서, T 세포가 나이브(naive) T 세포, 중앙 기억 T 세포, 효과기(effector) T 세포, 또는 그의 임의 조합인 것인 숙주 세포.

청구항 38

제34항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 숙주 세포가 인간인 것인 숙주 세포.

청구항 39

제34항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 숙주 세포가 CAR 또는 TCR에 의해 표적화되는 항원을 발현하는 세포에 대해 세포용해 활성을 나타내고, CER에 의해 표적화되는 항원을 발현하는 세포에 대해 식세포 활성을 나타내는 것인 숙주 세포.

청구항 40

유효량의 제34항 내지 제39항 중 어느 한 항의 숙주 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 질환을 치료하는 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 질환이 암, 바이러스 감염, 박테리아 감염, 또는 기생충 감염인 것인 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 암이 고형 종양, 흑색종, 비소세포 폐암, 신장 세포 암종, 신장암, 혈액암, 전립선암, 거세 저항성 전립선암, 결장암, 직장암, 위암, 식도암, 방광암, 두부경부암, 갑상선암, 유방암, 삼중 음성 유방암, 난소암, 자궁경부암, 폐암, 요로상피세포암, 췌장암, 교모세포종, 간세포암, 골수종, 다발성 골수종, 백혈병, 호지킨 림프종(Hodgkin's lymphoma), 비-호지킨 림프종, 골수 형성이상 증후군, 뇌암, CNS 암, 또는 악성 뇌교종인 것인 방법.

청구항 43

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 숙주 세포가 대상체에 대해 자가(autologous) 또는 또는 동종이계인 것인 방법.

청구항 44

제39항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 숙주 세포가 추가의 치료제와 함께 조합하여 대상체에게 투여되는 것인 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 추가의 치료제가 항체, 방사선 요법, 화학요법제, 소분자 요법, 세포 면역요법, 종양세포용해 바이러스, 전기 펄스 요법(electropulse therapy), UV 광 요법, 고주파 초음파 요법, 항생제, 항진균제, 또는 항바이러스제인 것인 방법.

청구항 46

제44항 또는 제45항에 있어서, 추가의 치료제가 치료량 이하인 용량(subtherapeutic dose)으로 투여되는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 서열 목록에 관한 설명

[0002] 본 출원과 관련된 서열 목록은 서류 사본 대신에 텍스트 형식으로 제공되며, 본원에서 참조로 본 명세서 내에 포함된다. 서열 목록을 포함하는 텍스트 파일명은 200265_406WO_SEQUENCE_LISTING.txt이다. 텍스트 파일은 539 KB이고, 2019년 3월 26일자로 작성되었고, EFS-Web을 통해 전자적으로 제출되었다.

배경 기술

[0003] 암 항원을 표적화하도록 유전적으로 조작된 수용체를 갖는 변형된 T 세포 사용이 악성 혈액암에서 임상적 성공을 입증하였다 (예컨대, 백혈병에서 CD19 특이적 키메라 항원 수용체 요법). 몇 가지 예만 들면, CEA, GD2, 메소텔린, IL13R α , HER2, FAP, 및 L1CAM을 표적화하는 조작된 수용체를 이용하여, 고형 종양의 치료에서 입양 세포 면역요법에 대한 임상 시험이 현재 진행되고 있다. 조작된 수용체로는 키메라 항원 수용체 (CAR) 및 친화성이 증강된 T 세포 수용체 (TCR)를 포함한다. 그러나, 고형 종양 치료는 종양 부위로의 수송(trafficking), 종양 미세환경에 대한 물리적 장벽, 스트레스가 많은 대사 환경, 및 면역억제성 기전 (예컨대, 면역 체크포인트 분자의 발현, 억제성 사이토카인의 생산)을 비롯한 고유의 도전 과제를 제시한다. 면역요법 칩에서 T 세포 지속성 및 활성을 증강시키고자 하는 노력이 계속되고 있다.

도면의 간단한 설명

[0004] 도면의 간단한 설명

도 1a-g는 예시적인 탠덤 발현 카세트(tandem expression cassette)에 대한 벡터 맵(vector map)을 보여주는 것이다. 탠덤 발현 카세트는 종양 (예컨대, 자궁경부) 특이적 세포용해 반응을 유도하는 인간 유두종 바이러스 16 (HPV16) E7 단백질 특이적 TCR, 및 세포용해-유도 포스포티딜세린 노출시 종양 특이적 식세포 활성화(phagocytic activity)를 유도하는 포스포티딜세린 특이적 키메라 포식작용 수용체(chimeric engulfment receptor)(CER), 둘 모두를 보유한다. 도 1a는 키메라 포식작용 수용체 5 (CER5) 구조물을 코딩하는(encoding) 폴리뉴클레오타이드 및 HPV16 E7 특이적 TCR을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 예시적인 탠덤

발현 카세트를 보여주는 것이다. CER5는 HPV16 E7 특이적 TCR의 상부(upstream)에 위치한다. CER5 및 HPV16 E7 TCR을 코딩하는 서열은 EF-1 α 프로모터에 작동가능하게 연결되어 있고, T2A 펩티드에 의해 분리되어 있다. CER5는 Tim4 결합 도메인, Tim4 막관통 도메인, 및 TLR4 포식작용 신호전달 도메인을 포함한다. **도 1b**는 CER19 구축물을 코딩하는 폴리뉴클레오티드 및 HPV16 E7 특이적 TCR을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 예시적인 탠덤 발현 카세트를 보여주는 것이다. CER19는 HPV16 E7 특이적 TCR의 상부에 위치한다. CER19 및 HPV16 E7 TCR을 코딩하는 서열은 EF-1 α 프로모터에 작동가능하게 연결되어 있고, T2A 펩티드에 의해 분리되어 있다. CER19는 Tim4 결합 도메인, Tim4 막관통 도메인, 및 TLR5 신호전달 도메인을 포함한다. **도 1c**는 CER21 구축물을 코딩하는 폴리뉴클레오티드 및 HPV16 E7 특이적 TCR을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 예시적인 탠덤 발현 카세트를 보여주는 것이다. CER21은 HPV16 E7 특이적 TCR의 상부에 위치한다. CER21 및 HPV16 E7 TCR을 코딩하는 서열은 EF-1 α 프로모터에 작동가능하게 연결되어 있고, T2A 펩티드에 의해 분리되어 있다. CER21은 Tim4 결합 도메인, Tim4 막관통 도메인, 및 TLR8 신호전달 도메인을 포함한다. **도 1d**는 CER25 구축물을 코딩하는 폴리뉴클레오티드 및 HPV16 E7 특이적 TCR을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 예시적인 탠덤 발현 카세트를 보여주는 것이다. CER25는 HPV16 E7 특이적 TCR의 상부에 위치한다. CER25 및 HPV16 E7 TCR을 코딩하는 서열은 EF-1 α 프로모터에 작동가능하게 연결되어 있고, T2A 펩티드에 의해 분리되어 있다. CER25는 Tim4 결합 도메인, Tim4 막관통 도메인, 및 NFAM1 신호전달 도메인을 포함한다. **도 1e**는 CER27 구축물을 코딩하는 폴리뉴클레오티드 및 HPV16 E7 특이적 TCR을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 예시적인 탠덤 발현 카세트를 보여주는 것이다. CER27은 HPV16 E7 특이적 TCR의 상부에 위치한다. CER27 및 HPV16 E7 TCR을 코딩하는 서열은 EF-1 α 프로모터에 작동가능하게 연결되어 있고, T2A 펩티드에 의해 분리되어 있다. CER27은 Tim4 결합 도메인, Tim4 막관통 도메인, 및 TLR2 신호전달 도메인을 포함한다. **도 1f**는 CER29 구축물을 코딩하는 폴리뉴클레오티드 및 HPV16 E7 특이적 TCR을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 예시적인 탠덤 발현 카세트를 보여주는 것이다. CER29는 HPV16 E7 특이적 TCR의 상부에 위치한다. CER29 및 HPV16 E7 TCR을 코딩하는 서열은 EF-1 α 프로모터에 작동가능하게 연결되어 있고, T2A 펩티드에 의해 분리되어 있다. CER29는 Tim4 결합 도메인, Tim4 막관통 도메인, 및 Traf6 신호전달 도메인을 포함한다. **도 1g**는 CER31 구축물을 코딩하는 폴리뉴클레오티드 및 HPV16 E7 특이적 TCR을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 예시적인 탠덤 발현 카세트를 보여주는 것이다. CER31은 HPV16 E7 특이적 TCR의 상부에 위치한다. CER31 및 HPV16 E7 TCR을 코딩하는 서열은 EF-1 α 프로모터에 작동가능하게 연결되어 있고, T2A 펩티드에 의해 분리되어 있다. CER31은 Tim4 결합 도메인, Tim4 막관통 도메인, 및 Traf3 신호전달 도메인을 포함한다.

도 2는 CER21-HPV16 E7 TCR을 포함하는 탠덤 발현 구축물로 변형된 인간 1차 CD8+ T 세포의 세포독성을 보여주는 것이다. 영상은 다양한 시점 (2 hr, 4 hr, 및 6 hr)에 촬영된 HPV16 E7+ 두부정부 평편 세포 암종 (SCC152) 세포로부터 방출된 카스파제 3/7 형광 지시약 염료를 보여주는 것이다. SCC152 세포와 일정 시간 동안의 공동 배양 실험에서 CER21-HPV16 E7 TCR 탠덤 발현 카세트로 형질도입된 CD8+ T 세포 (위 행)를 HPV16 E7 TCR 단독으로 형질도입된 CD8+ T 세포 (아래 행)과 비교하였다. 탠덤 발현 구축물은 CD8+ T 세포에서 세포용해 및 식세포 활성, 둘 모두를 부여하고, 사멸 능력을 증강시킨다. 효과기(effector) CD8+ T 세포: 표적 SCC152 세포를 1:1 비율로 인큐베이션시켰다.

도 3은 T2A 서열에 의해 분리되어 있는 탠덤 카세트 HPV16 E7 TCR 및 키메라 포식작용 수용체 21 (CER21)을 포함하는 렌티바이러스 벡터로 형질도입된 인간 1차 CD8+ T 세포와의 공동 배양시 HPV16 E7+ SCC152 세포에서의 시간 경과에 따른 카스파제 3/7 유도를 보여주는 직선 그래프이다. HPV16 E7 TCR만을 단독으로 포함하는 숙주 CD8+ T 세포와 비교하여 HPV16 E7 TCR 및 CER21을 코딩하는 탠덤 발현 구축물은 숙주 CD8+ T 세포에 표적 세포 사멸 능력을 부여한다. 효과기 CD8+ T 세포는 표적 SCC152 세포와 1:1 비율로 인큐베이션시켰다. 전체 카스파제 3/7 형광을 시간 경과에 따라 정량화하였다.

도 4는 T2A 서열에 의해 분리되어 있는 탠덤 카세트 HPV16 E7 TCR 및 CER을 포함하는 렌티바이러스 벡터로 형질도입된 CD8+ T 세포와의 공동 배양시 HPV16 E7+ SCC152 세포에서의 카스파제 3/7 유도를 보여주는 막대 그래프이다. 모의 형질도입된 세포를 음성 대조군으로 사용하였다. 인큐사이트(IncuCyte)® 카스파제 3/7 레드 아포토시스 시약으로 SCC152 세포를 표지함으로써 아포토시스된 세포 (레드 형광)를 검출할 수 있다. 탠덤 CER-HPV16 E7 TCR 카세트로 형질도입된 CD8+ T 세포를 HPV16 E7 TCR 대조군이 형질도입된 CD8+ T 세포와 비교하는 공동 배양 실험으로부터 시간 경과에 따라 측정하였다.

도 5는 공동 배양 개시 후 6 hr째에 촬영된 HPV+ 두부정부 평편 세포 암종 (SCC152) 세포로부터 방출된 카스파제 3/7 형광 지시약 염료의 영상을 보여주는 것이다. CER-HPV16 E7 TCR 탠덤 발현 카세트로 형질도입된 CD8+ T 세포와의 공동 배양물을 HPV16 E7 TCR만이 단독으로 형질도입된 CD8+ T 세포와의 공동 배양물 (위에서부터 2번

제)을 비교하였다. CER-HPV16 E7 TCR 탠덤 발현 카세트로 형질도입된 CD8+ T 세포는 대조군 CD8+ T 세포보다 더 높은 카스파제 유도를 보인다.

도 6은 HPV16 E7 TCR, CER21-HPV16 E7 TCR 탠덤 발현 카세트, CER29-HPV16 E7 TCR 탠덤 발현 카세트, 또는 CER31-HPV16 E7 TCR 탠덤 발현 카세트에 형질도입된 CD8+ T 세포의 6시간의 공동 배양 후 식작용(phagocytosis)의 정량화를 나타내는 막대 그래프이다. 식작용 정량화는 키엔스(Keyence) BZ-X710 영상화 시스템에서 하이브리드 포착 소프트웨어에 의해 수행하였고, 여기서, 식작용(%)은 블루로 염색된 효과기 세포 내부의 레드 형광 표적(SCC152 세포)의 개수(CER-HPV16 E7 TCR 탠덤 발현 카세트에 형질도입된 셀 트레이스 바이올렛(cell trace violet) 표지된 CD8+ T 세포 - 내재화된 레드의 개수/블루의 개수) x 100을 확인함으로써 측정하였다.

도 7은 CER21-HPV16 E7 TCR 탠덤 발현 카세트에 형질도입된 CD8+ T 세포(바이올렛 색상)가 SCC152 표적 세포(pHrodo 레드 표지됨)를 포식하는 것을 보여주는 형광 현미경 사진이다. CER21-HPV16 E7 TCR 탠덤 발현 카세트에 형질도입된 CD8+ T 세포 대 SCC152 표적 세포의 1:1 혼합물을 6시간 동안 공동 배양한 후, 영상화하였다. 화살표 표시는 바이올렛 색상의 CD8+ T 세포 엔도솜 구획 내의 SCC152 세포(레드)의 내재화의 대표적인 영상을 나타내는 것이다(좌측 영상 = 명시야 오버레이, 우측 영상 = 형광 오버레이). 탠덤 카세트에 조작된 CD8+ T 세포는 뚜렷이 SCC152 중앙 세포주를 포식한다.

도 8은 CER21-HPV16 E7 TCR 탠덤 발현 카세트에 형질도입된 CD8+ T 세포가 Rac1에 의존하는 방식으로 표적 세포에 대해 식작용을 일으킨다는 것을 보여주는 것이다. 작은 GTPase Rac1의 활성화 및 막 동원이 포식작용을 일으킨다. 좌측 영상은 CER21-HPV16 E7 TCR로 형질도입된 블루 표지된 CD8+ 세포 내부의 pHrodo 레드 표지된 표적 세포에 대해 포식작용을 일으킨다는 것을 보여주는 것이다. Rac1 억제제 NSC23766 (50 μM)을 공동 배양 실험에 첨가하고(우측 영상), 시험관내 식작용/포식작용(phagocytosis/engulfment)을 정량화하였다. 형광 현미경 사진은 소분자에 의한 Rac1 억제가 CER21-HPV16 E7 TCR 탠덤 발현 카세트에 형질도입된 CD8+ T 세포에서 시험관내 포식작용을 폐기시킨다는 것을 보여주는 것이다(우측).

도 9는 CER29-HPV16 E7 TCR 탠덤 발현 카세트에 형질도입된 CD8+ T 세포가 Rac1에 의존하는 방식으로 표적 세포에 대해 포식작용을 일으킨다는 것을 보여주는 것이다. 작은 GTPase Rac1의 활성화 및 막 동원이 식작용을 일으킨다. 좌측 영상은 CER29-HPV16 E7 TCR로 형질도입된 청색 표지된 CD8+ 세포 내부의 pHrodo 레드 표지된 표적 세포의 포식작용을 보여주는 것이다. Rac1 억제제 NSC23766 (50 μM)을 공동 배양 실험에 첨가하고(우측 영상), 시험관내 식작용을 정량화하였다. 형광 현미경 사진은 소분자에 의한 Rac1 억제가 CER29-HPV16 E7 TCR 탠덤 발현 카세트에 형질도입된 CD8+ T 세포에서 시험관내 식작용을 폐기시킨다는 것을 보여주는 것이다(우측).

도 10은 CER31-HPV16 E7 TCR 탠덤 발현 카세트에 형질도입된 CD8+ T 세포가 Rac1에 의존하는 방식으로 표적 세포에 대해 포식작용을 일으킨다는 것을 보여주는 것이다. 작은 GTPase Rac1의 활성화 및 막 동원이 식작용을 일으킨다. 좌측 영상은 CER31-HPV16 E7 TCR로 형질도입된 블루 표지된 CD8+ 세포 내부의 pHrodo 레드 표지된 표적 세포의 포식작용을 보여주는 것이다. Rac1 억제제 NSC23766 (50 μM)을 공동 배양 실험에 첨가하고(우측), 시험관내 식작용을 정량화하였다. 형광 현미경 사진은 소분자에 의한 Rac1 억제가 CER31-HPV16 E7 TCR 탠덤 발현 카세트에 형질도입된 CD8+ T 세포에서 시험관내 식작용/포식작용을 폐기시킨다는 것을 보여주는 것이다(우측).

도 11은 CER21-HPV16 E7 TCR을 포함하는 탠덤 발현 카세트에 형질도입된 CD8+ T 세포가 이중 세포용해 및 식세포 기능성을 갖는다는 것을 보여주는 것이다. CER21-HPV16 E7 TCR로 형질도입된 CD8+ T 세포는 시험관내에서 포스파티딜세린-코팅된 비드의 식세포성 흡수를 보인다. 스트렙타비딘 코팅된 라텍스 비드를 비오틴-포스파티딜세린과 결합시키고, 식작용 검정법에 사용하였다. 30분 동안 인큐베이션시킨 후, CER21-HPV16 E7 TCR로 형질도입된 CD8+ T 세포는 포스파티딜세린 코팅된 비드의 흡수를 나타내었다(흰색 화살표 표시가 포식작용 이벤트의 대표적인 영상을 보여주는 것이다).

도 12는 시험관내에서의 포스파티딜세린 코팅된 비드의 식세포성 흡수를 나타내는 CER21-HPV16 E7 TCR로 형질도입된 CD8+ T 세포의 고배율 영상을 보여주는 것이다.

도 13은 인큐베이션 후 30분째의 포스파티딜세린으로 코팅된 라텍스 비드와 함께 공동 배양된 HPV16 E7 TCR로 형질도입된 CD8+ T 세포의 광학 현미경 사진을 보여주는 것이다. HPV16 E7 TCR만인 단독으로 형질도입된 CD8+ T 세포는 포스파티딜세린으로 코팅된 라텍스 비드의 흡수를 보이지 않았다.

도 14는 CER21-HPV16 E7 TCR 탠덤 발현 카세트 또는 HPV16 E7 TCR 단독으로 형질도입되고, SCC152 표적 세포와 공동 배양된 CD8+ T 세포의 사이토카인 분비 패턴을 보여주는 3D 막대 그래프이다. 사이토카인 분비 패턴을 측정하기 위해, CER21-HPV16 E7 TCR 변형 CD8+ T 세포를 SCC152 표적 세포와 함께 공동 배양하였다. 항원 특이적 사이토카인 분비를 중간규모(mesoscale) 다중-검정 사이토카인 플레이트를 사용하는 각각의 공동 배양물로부터의 세포 상청액 중의 사이토카인 농도를 측정함으로써 측정하였다. 하기 사이토카인을 검정법에서 측정하였다: IFN γ , IL-2, TNF α , IL-4, IL-6, IL-12b, IL-13, IL-1b, 및 IL-10. CER21-HPV16 E7 TCR 탠덤 발현 카세트에 형질도입된 CD8+ T 세포는 예컨대, IFN γ 와 같은, 사이토카인 분비에 의해 나타난 바와 같이 항원 특이적인 효과기 기능을 나타낸다.

도 15a-15b는 T 세포의 식세포 활성이 CER에 의해 특이적으로 유도된다는 것을 보여주는 것이다. 도 15a는 식작용 검정법의 FACS 분석을 보여주는 것이다. 셀트레이스-바이올렛 표지된 모의 형질도입된, HPV E7-TCR 형질도입된 T 세포, 및 HPV E7-TCR/CER29 탠덤 발현 카세트 형질도입된 T 세포를 pHrodo-레드 표지된 HPV+ SCC152 두부경부 암 세포와 함께 공동 배양하였다. 도 15b는 FACS 데이터의 정량화를 보여주는 것으로서, 이는 모의 형질도입된 T 세포와 E7 TCR 형질도입된 T 세포 사이에는 식작용에 있어 차이가 없음을 나타내는 것이다. T 세포에서 E7 TCR과 함께 CER29를 공동 발현한 T 세포는 식세포 활성을 보였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0005]

상세한 설명

[0006]

한 측면에서, 본 개시내용은 동일한 숙주 세포에서의, 제1 입양 면역요법 분자를 코딩하는 제1 트랜스진, 및 제2 입양 면역요법 분자를 코딩하는 제2 트랜스진의 공동 발현을 위한 탠덤 발현 카세트를 제공한다. 본원에 기술된 탠덤 발현 카세트의 실시양태는 키메라 포식작용 수용체 (CER)를 코딩하는 폴리뉴클레오티드; 및 키메라 항원 수용체 (CAR) 또는 재조합 T 세포 수용체 (TCR)를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 본 개시내용의 탠덤 발현 카세트는 동일한 숙주 세포에서 탠덤 세포용해 및 포식작용 표현형을 부여하는 데 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 표적 항원에 대해 특이적인 CAR 또는 TCR의 세포독성 활성화는 제1 표적 항원을 발현하는 표적 세포의 아포토시스를 유도하여 제2 표적 항원을 노출시키고; 제2 표적 항원에 특이적인, 공동 발현된 CER은 제2 표적 항원을 발현하는 표적 세포 또는 입자의 포식작용을 유도한다. 상기 상호작용은 정의된 종양 또는 종양 세포와 상이한 상호작용을 보이는 동일한 세포로부터의 표적 세포의 포식작용과 연관된 환경/포스트타일세린 발현을 생성하는 유전적으로 조작된 세포를 분리시키는 것과 관련이 있을 수 있다.

[0007]

추가로, 본 개시내용의 탠덤 발현 카세트를 발현하도록 변형된 세포 및 상기 변형된 세포를 그를 필요로 하는 대상체에게로 전달하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다.

[0008]

본 개시내용을 더욱 상세히 설명하기 전에, 본원에 사용되는 특정 용어의 정의를 제공하는 것이 그의 이해에 도움이 될 수 있다.

[0009]

본 기재내용에서, 임의의 농도 범위, 백분율 범위, 비율 범위 또는 정수 범위는 달리 지정되지 않는 한, 열거된 범위 내의 임의의 정수 값, 적합한 경우, 그 분율 (예컨대, 정수의 1/10 및 1/100)을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 중합체 하위단위, 크기 또는 두께와 같은 임의의 물리적 특징과 관련하여 본원에 열거된 임의의 수치 범위는 달리 지정되지 않는 한, 열거된 범위 내의 임의의 정수를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "약"은 달리 지정되지 않는 한, 지정된 범위, 값 또는 구조의 $\pm 20\%$ 를 의미한다. 본원에 사용되는 용어 단수형태("a" 및 "an")는 열거된 성분 중 "하나 이상"을 지칭하는 것으로 이해되어야 한다. 양자택일 (예컨대, "또는")의 사용은 양자택일 중 하나, 둘 모두 또는 이들의 임의의 조합을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "~를 포함하다," "~를 갖다" 및 "~를 포괄하다"는 동의어로 사용되며, 이들 용어 및 변이형은 비-제한적인 것으로 해석되는 것으로 의도된다.

[0010]

항체 기술 분야의 당업자가 이해하는 용어는 본원에서 다르게 명시적으로 정의되지 않는 한, 각각 당업계에서 획득된 의미를 갖는다. 용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 사용되며, 폴리클로날 항체 및 모노클로날 항체를 포함한다. "항체"는 이화화물 결합에 의해 상호 연결된 적어도 2개의 중쇄 (H) 및 2개의 경쇄 (L)를 포함하는 완전 항체 뿐만 아니라, 표적 분자에 결합하는 능력을 가지거나 보유하는 완전 항체의 항원-결합부 (또는 항원-결합 도메인(antigen-binding domain))를 지칭할 수 있다. 항체는 면역글로불린, 예를 들어, 인트라바디, 펩티바디, 나노바디, 단일 도메인 항체, SMIP, 다중 특이적 항체 (예컨대, 이중 특이적 항체, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 탠덤 디-scFv, 탠덤 트리-scFv, ADAPTIR)의 자연적으로 발생되거나, 재조합에 의해 생성되거나, 유전자 조작되거나, 변형된 형태일 수 있다. 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합부는 비-인간, 키메라,

인간화, 또는 인간, 바람직하게는 인간화 또는 인간일 수 있다. 면역글로불린 구조 및 기능은, 예를 들어, 문헌 [Harlow *et al.*, Eds., *Antibodies: A Laboratory Manual*, Chapter 14(Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, 1988)]에서 검토되어 있다. 완전 항체의 "항원-결합부" 또는 "항원-결합 도메인"은 완전 항체의 일부분을 나타내고, 완전 항체의 항원 결정 가변 영역 또는 상보성 결정 영역을 지칭하는 "항체 단편"을 포괄하는 것을 의미한다. 항체 단편의 예는, 이에 제한되는 것은 아니나, 항체 단편으로부터 형성된 Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv 단편, Fab'-SH, F(ab')₂, 디아바디, 선형 항체, scFv 항체, VH, 및 다중 특이적 항체를 포함한다. "Fab"(단편 항원 결합)은 항원에 결합하는 항체의 일부분이며,쇄 간 이황화물 결합을 통해 경쇄에 연결된 중쇄의 가변 영역 및 CH1을 포함한다. 항체는 IgG 및 그 하위 부위(IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄), IgM, IgE, IgA, 및 IgD를 포함하는 임의의 부류 또는 하위 부류일 수 있다.

[0011] 항체의 맥락에서, 용어 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 항원에 대한 항체의 결합에 관여하는 항체 중쇄 또는 경쇄의 도메인을 지칭한다. 천연 항체의 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인(각각 VH 및 VL)은 일반적으로, 각각의 도메인이 4개의 보존된 프레임워크 영역(FR) 및 3개의 CDR을 포함하는 유사한 구조를 갖는다 (예컨대, 문헌 [Kindt *et al.* *Kuby Immunology*, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91(2007)] 참조). 단일 VH 또는 VL 도메인은 항원-결합 특이성을 부여하기에 충분할 수 있다. 추가로, 특수한 항원에 결합하는 항체는 항원에 결합하는 항체로부터의 VH 또는 VL 도메인을 사용하여 단리함으로써 각각 상보성 VL 또는 VH 도메인의 라이브러리를 스크리닝할 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Portolano *et al.*, *J. Immunol.* 150:880-887(1993); Clarkson *et al.*, *Nature* 352:624-628(1991)]을 참조한다.

[0012] "초가변 영역" 또는 "HVR"과 동의어인, 용어 "상보성 결정 영역" 및 "CDR"은 항원 특이성 및/또는 결합 친화도를 부여하는, 항체 가변 영역 내의 아미노산의 비-인접 서열을 지칭하는 것으로 당업계에 인식되어 있다. 일반적으로, 각각의 중쇄 가변 영역에는 3개의 CDR (HCDR1, HCDR2, HCDR3)이 존재하고, 각각의 경쇄 가변 영역에는 3개의 CDR (LCDR1, LCDR2, LCDR3)이 존재한다.

[0013] 본원에서 사용되는 바, 용어 "결합 도메인," "결합 영역," 및 "결합 모이어티"는 표적 분자 (예컨대, 종양 항원)와 특이적으로 및 비-공유적으로 결합하거나, 회합되거나, 연합하거나, 그를 인식하거나, 그와 조합되는 능력을 보유하는 분자, 예컨대, 펩티드, 올리고펩티드, 폴리펩티드, 또는 단백질을 지칭한다. 결합 도메인은 관심 생물학적 분자 또는 다른 표적의, 자연적으로 발생되거나, 합성이거나, 반합성이거나, 재조합적으로 생성된 임의의 결합 파트너를 포함한다. 일부 실시양태에서, 결합 도메인은 항원-결합 도메인, 예컨대, 항체 또는 그의 기능성 결합 도메인 또는 항원-결합부이다. 예시적 결합 도메인은 생물학적 분자에 결합하는 특이적 능력에 대해 선택된 단일쇄 항체 가변 영역 (예컨대, 도메인 항체, sFv, scFv, Fab), 수용체 엑토도메인 (ectodomain) (예컨대, TNF- α), 리간드 (예컨대, 사이토카인, 케모카인), 또는 합성 폴리펩티드를 포함한다.

[0014] "T 세포 수용체" (TCR)은 일반적으로 주요 조직적합성 복합체 (MHC) 분자에 결합된 항원 인식을 담당하는 T 세포 (이는 또한 T 림프구로도 지칭됨)의 표면 상에서 발견되는 분자를 지칭한다. TCR은 일반적으로 대부분의 T 세포에서 고도의 가변성인 α 및 β 쇄 (이는 각각 TCR α 및 TCR β 로도 공지)로 이루어진 이황화 연결 이중이량체로 구성된다. T 세포의 작은 서브세트에서, TCR은 γ 및 δ 쇄 (이는 각각 TCR γ 및 TCR δ 로도 공지)의 이중이량체로 구성된다. TCR의 각쇄는 면역글로불린 슈퍼패밀리의 구성원이고, 하나의 N-말단 면역글로불린 가변 도메인, 하나의 면역글로불린 불변 도메인, 막관통(transmembrane) 영역, 및 C-말단 단부에 짧은 세포질 테일을 갖는다 (문헌 [Janeway *et al.*, *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*, 3rd Ed., Current Biology Publications, p. 4:33, 1997] 참조). 본 개시내용의 TCR은 인간, 마우스, 래트, 고양이, 개, 염소, 말, 또는 다른 포유동물을 비롯한, 다양한 동물 종으로부터의 것일 수 있다. TCR은 세포 결합형일 수 있거나 (즉, 막관통 영역 또는 도메인을 가질 수 있거나), 또는 가용성 형태일 수 있다. TCR은 예를 들어, scTCR, 가용성 TCR, TCR 융합 구축물 (TRuCTM; 미국 특허 공개 번호 2017/0166622 참조)을 비롯한, 재조합적으로 제조되거나, 유전적으로 조작되거나, 융합 또는 변형된 형태의 TCR을 포함한다.

[0015] TCR α -쇄 (V α) 및 β -쇄 (V β), 또는 γ 및 δ TCR의 경우, V γ 및 V δ 의 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"이라는 용어는 항원에 대한 TCR의 결합에 관여한다. 천연 TCR의 V α 및 V β 는 일반적으로, 각각의 가변 도메인이 4개의 보존된 FR 및 3개의 CDR을 포함하는 유사한 구조를 갖는다. V α 도메인은 별개의 두 DNA 세그먼트인, 가변 유전자 세그먼트 (V 유전자) 및 연결 유전자 세그먼트 (J 유전자)에 의해 코딩되고; V β 도메인은 별개의 세 DNA 세그먼트인, 가변 유전자 세그먼트 (V 유전자), 다양성 유전자 세그먼트 (D 유전자), 및 연결 유전자 세그먼트 (J

유전자)에 의해 코딩된다. 단일 V_a 또는 V_b 도메인은 항원 결합 특이성을 부여하는 데 충분할 수 있다.

- [0016] "주요 조직적합성 복합체 분자" (MHC 분자)는 펩티드 항원을 세포 표면에 전달하는 당단백질을 지칭한다. MHC 클래스 I 분자는 막에 걸쳐 있는 α 쇠 (3개의 α 도메인 포함) 및 비-공유적으로 회합된 $\beta 2$ 마이크로글로불린으로 구성된 이종이량체이다. MHC 클래스 II 분자는, 둘 모두가 막에 걸쳐 있는, 두 막관통 당단백질, α 및 β 로 구성된다. 각 쇠는 2개의 도메인을 갖는다. MHC 클래스 I 분자는 시토솔에서 기원하는 펩티드를 세포 표면으로 전달하고, 여기서, 펩티드:MHC 복합체가 $CD8^+$ T 세포에 의해 인식된다. MHC 클래스 II 분자는 소포 시스템에서 기원하는 펩티드를 세포 표면으로 전달하고, 여기서, 이는 $CD4^+$ T 세포에 의해 인식된다. MHC 분자는 인간, 마우스, 래트, 또는 다른 포유동물을 비롯한, 각종 동물 종으로부터의 것일 수 있다.
- [0017] "키메라 항원 수용체" (CAR)는 2개 이상의 상이한 도메인을 포함하고, 세포의 표면 상에서 발현되었을 때, 수용체로서 작용할 수 있는 키메라 단백질을 지칭한다. CAR은 일반적으로 표적 항원에 결합하는 결합 도메인을 포함하는 세포외 도메인, 임의적 세포외 스페이스 도메인, 막관통 도메인, 및 세포내 신호전달 도메인 (예컨대, 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프 (ITAM)-함유 T 세포 활성화 모티프, 및 임의적으로, 세포내 공자극성 도메인)으로 구성된다. 특정 실시양태에서, CAR의 세포내 신호전달 도메인은 ITAM-함유 T 세포 활성화 도메인 (예컨대, $CD3\zeta$) 및 세포내 공자극성 도메인 (예컨대, $CD28$)을 갖는다. 특정 실시양태에서, CAR은 단일 폴리펩티드 쇠로서 합성되거나, 또는 단일 쇠 폴리펩티드로서 핵산 분자에 의해 코딩된다.
- [0018] 예컨대, 웨스턴 블롯, ELISA, 분석용 초원심분리, 분광법, 표면 플라즈몬 공명 (BIACORE®) 분석, 및 MHC 사량체 분석과 같은 특정 표적에 특이적으로 결합하는 본 개시내용의 결합 도메인을 확인하기 위한 것 뿐만 아니라, 결합 도메인 친화도를 측정하기 위한 각종의 검정법이 공지되어 있다 (또한, 예컨대, 문헌 [[Scatchard *et al.*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 51:660, 1949]; [Wilson, *Science* 295:2103, 2002]; [Wolff *et al.*, *Cancer Res.* 53:2560, 1993]; [Altman *et al.*, *Science* 274:94-96, 1996]; 및 미국 특허 번호 5,283,173, 5,468,614, 또는 등가물 참조). 본원에서 사용되는 바, "특이적으로 결합한다"는 것은 샘플 내의 임의의 다른 분자 또는 성분과는 유의하게 회합 또는 연합하지 않으면서, $10^5 M^{-1}$ 이상인 친화도 또는 K_a (즉, 특정 결합 상호작용의 평형 회합 상수 여기서, 단위는 $1/M$)로 표적 분자에 대한 결합 도메인 또는 그의 융합 단백질의 회합 또는 연합을 지칭한다.
- [0019] 용어 "항원" 및 "Ag"는 면역 반응을 유도할 수 있는 분자를 지칭한다. 유도된 면역 반응은 항체 생성, 면역학적으로 작용하는 (immunologically-competent) 특정 세포의 활성화, 또는 둘 모두를 포함할 수 있다. 단백질, 당단백질 및 당지질을 포함한 거대 분자는 항원으로서 작용할 수 있다. 항원은 재조합 또는 게놈 DNA로부터 유래할 수 있다. 본원에서 고려되는 바와 같이, 항원은 (i) 유전자의 전장 뉴클레오티드 서열에 의해서만 또는 (ii) 전적으로 "유전자"에 의해 코딩될 필요는 없다. 항원은 생성되거나, 합성될 수 있거나, 항원은 생물학적 샘플로부터 유래될 수 있다. 이러한 생물학적 샘플은 조직 샘플, 종양 샘플, 세포 또는 생물학적 유체를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0020] 용어 "에피토프" 또는 "항원 에피토프"는 동족(cognate) 면역 결합 분자, 예컨대 항체 또는 그의 단편 (예컨대, scFv), T 세포 수용체 (TCR), 키메라 포식작용 수용체, 또는 다른 결합 분자, 도메인 또는 단백질에 의해 특이적으로 결합되는 항원 내의 임의의 분자, 구조, 아미노산 서열 또는 단백질 결정기를 포함한다. 에피토프 결정기는 일반적으로 아미노산 또는 당 측쇄와 같은 분자의 화학적으로 활성인 표면 그룹을 포함하고, 특정 전하 특성뿐만 아니라 특정 3차원 구조 특성을 가질 수 있다. 에피토프는 선형 에피토프 또는 입체형태적 에피토프일 수 있다.
- [0021] 본원에서 사용되는 바, "효과기 도메인"은 적절한 신호를 수신하는 경우, 효과기 도메인을 발현하는 세포에서 생물학적 또는 생리학적 반응을 직접 또는 간접적으로 촉진할 수 있는 융합 단백질 또는 수용체의 세포내 부분이다. 특정 실시양태에서, 효과기 도메인은 결합되는 경우, 신호를 수신하는 단백질 또는 단백질 복합체의 일부분이다. 다른 실시양태에서, 효과기 도메인은 이것이 효과기 도메인으로부터 신호를 촉발하는 표적 분자에 직접 결합하는 단백질 또는 단백질 복합체의 일부분이다. 예를 들어, CER과 표적 분자의 결합에 대한 반응으로, 효과기 도메인은 숙주 세포의 내부에 신호를 전달하여, 효과기 기능, 예컨대, 포식작용, 포식리소좀 성숙, 또는 항-염증성 및/또는 면역억제성 사이토카인의 분비를 일으킬 수 있다. 효과기 도메인은 이것이 하나 이상의 신호전달 도메인 또는 모티프를 포함하는 경우, 세포성 반응을 직접적으로 촉진할 수 있다. 다른 실시양태에서, 효과기 도메인은, 세포성 반응을 직접적으로 촉진하는 하나 이상의 다른 단백질과 결합함으로써, 세

포성 반응을 간접적으로 촉진할 것이다.

- [0022] "포식작용 신호전달 도메인"은 숙주 세포에 의해 발현되는 CER의 세포외 도메인에 의해 표적화된 표적 분자 (예컨대, 포스파티딜세린)의 결합시, 구체적인 실시양태에서, 숙주 세포의 세포골격 재배열 및 표적 항원과 결합된 표적 세포 또는 입자의 내재화를 포함하는 포식작용을 유발하는 숙주 세포의 하나 이상의 신호전달 경로를 활성화시키는 세포내 효과기 도메인을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 포식작용 신호전달 도메인은 표적 세포 또는 입자의 식작용을 유발하는 하나 이상의 신호전달 경로를 활성화시킨다. 추가의 실시양태에서, 포식작용 신호전달 도메인은 제1 포식작용 신호전달 도메인 및 제2 포식작용 신호전달 도메인을 포함한다.
- [0023] "연접 아미노산" 또는 "연접 아미노산 잔기"는 폴리펩티드의 2개의 인접 모티프, 영역 또는 도메인 사이의 하나 이상의 (예컨대, 약 2-20개의) 아미노산 잔기를 지칭한다. 연접 아미노산은 키메라 단백질의 구축물 디자인으로부터 생성될 수 있다 (예컨대, 융합 단백질을 코딩하는 핵산 분자의 구축 동안 제한 효소 부위의 사용에 의해 생성되는 아미노산 잔기).
- [0024] "질환"은 대상체가 항상성을 유지할 수 없고, 질환이 호전되지 않으면, 그 후 대상체의 건강은 계속 악화되는 것인, 대상체의 건강 상태이다. 이와 달리, 대상체의 "장애" 또는 "원치않는 병태"는 대상체가 항상성을 유지할 수 있지만, 대상체의 건강 상태가 장애 또는 원치않는 병태의 부재시보다 덜 바람직한 건강 상태이다. 치료하지 않고 방치하는 경우, 장애 또는 원치않는 병태가 반드시 대상체의 건강 상태를 더 저하시키는 것은 아니다.
- [0025] "핵산 분자" 및 "폴리뉴클레오타이드"는 RNA 또는 DNA 형태일 수 있고, 이는 cDNA, 게놈 DNA 및 합성 DNA를 포함한다. 핵산 분자는 자연적으로 발생된 뉴클레오타이드 (예컨대, 테옥시리보뉴클레오타이드 및 리보뉴클레오타이드), 자연적으로 발생된 뉴클레오타이드의 유사체 (예컨대, 자연적으로 발생된 뉴클레오타이드의 α -거울상 이성질체 형태), 또는 그 둘 모두의 조합으로 구성될 수 있다. 변형된 뉴클레오타이드는 당 모이어티, 또는 피리미딘 또는 퓨린 염기 모이어티에 변형 또는 그의 대체를 가질 수 있다. 핵산 단량체는 포스포디에스테르 결합 또는 상기 결합부의 유사체에 의해 연결될 수 있다. 포스포디에스테르 결합부의 유사체로는 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포로셀레노에이트, 포스포로디셀레노에이트, 포스포로아닐로티오에이트, 포스포라닐리데이트, 포스포라미데이트 등을 포함한다. 핵산 분자는 이중 가닥 또는 단일 가닥일 수 있고, 단일 가닥일 경우, 코딩 가닥 또는 비-코딩 (안티-센스 가닥)일 수 있다. 코딩 분자는 당염기에 공지된 코딩 서열과 동일한 코딩 서열을 가질 수 있거나, 상이한 코딩 서열을 가질 수 있고, 이는 유전자 코드의 반복 또는 축퇴성의 결과로서, 또는 스플라이싱에 의해 동일한 폴리펩티드를 코딩할 수 있다.
- [0026] "코딩하는"은 예컨대, DNA, cDNA, 및 mRNA 서열과 같은 특정 폴리뉴클레오타이드 서열이 정의된 뉴클레오타이드 (즉, rRNA, tRNA 및 mRNA) 서열을 갖거나, 정의된 아미노산 서열을 갖는, 생물학적 프로세스에서 다른 중합체 및 거대 분자의 합성을 위한 주형으로서 작용하는 고유한 특성 및 이로부터 유발되는 생물학적 특성을 지칭한다. 따라서, 폴리뉴클레오타이드에 상응하는 mRNA의 전사 및 번역이 세포 또는 다른 생물학적 시스템에서 단백질을 생성하는 경우, 폴리뉴클레오타이드는 단백질을 코딩한다. 코딩 가닥 및 비-코딩 가닥, 둘 모두는 단백질 또는 폴리뉴클레오타이드의 다른 생성물을 코딩하는 것으로 지칭될 수 있다. 달리 언급되지 않는 한, "아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열"은 서로의 축퇴 버전이고, 동일한 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열 모두를 포함한다.
- [0027] 본원에서 사용되는 바, 용어 "내인성" 또는 "천연"은 유전자, 단백질, 화합물, 분자, 또는 활성의 자연적으로 발생된 변이체를 비롯한, 일반적으로 숙주 또는 숙주 세포에 존재하는 유전자, 단백질, 화합물, 분자, 또는 활성을 지칭한다.
- [0028] 본원에서 사용되는 바, "상동성" 또는 "상동체"는 가계에 의해 제2 유전자 또는 활성과 관련이 있는 숙주 세포로부터, 예컨대, 동일한 숙주 세포로부터, 상이한 숙주 세포로부터, 상이한 유기체로부터, 상이한 계통으로부터, 상이한 종으로부터의 분자 또는 활성을 지칭한다. 예를 들어, 이중성 분자 또는 상기 분자를 코딩하는 이중성 유전자는 각각 천연 숙주 세포 분자 또는 상기 분자를 코딩하는 유전자와 상동성일 수 있고, 임의적으로, 변경된 구조, 서열, 발현 수준 또는 그의 임의의 조합을 가질 수 있다.
- [0029] 본원에서 사용되는 바, "이중성" 핵산 분자, 구축물 또는 서열은 숙주 세포에 천연의 것은 아니지만, 숙주 세포로부터의 핵산 분자 또는 핵산 분자의 일부와 상동성일 수 있는, 핵산 분자 또는 핵산 분자의 일부를 지칭한다. 이중성 핵산 분자, 구축물 또는 서열의 공급원은 상이한 숙 또는 종으로부터의 것일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이중성 핵산 분자는 자연적으로 발생된 것이 아니다. 특정 실시양태에서, 이중성 핵산 분자는 예를 들어,

접합, 형질전환, 형질감염, 형질도입, 전기천공 등에 의해 숙주 세포 또는 숙주 계놈 내로 부가되고(즉, 내인성 또는 천연이 아님), 여기서, 부가된 분자는 숙주 세포 계놈 내로 통합될 수 있거나, 또는 염색체의 유전 물질로서 (예컨대, 플라스미드 또는 다른 형태의 자기-복제 벡터로서) 존재할 수 있고, 다중 카피로 존재할 수 있다. 추가로, "이종성"은 심지어 숙주 세포가 상동성 단백질 또는 활성을 코딩하는 경우라도, 숙주 세포 내로 도입된 비-내인성 핵산 분자에 의해 코딩된 비-천연 효소, 단백질 또는 다른 활성을 지칭한다.

[0030] 본원에서 사용되는 바, 용어 "조작된," "재조합," "변형된" 또는 "비-자연적"은 이종성 핵산 분자의 도입에 의해 변형된 유기체, 미생물, 세포, 핵산 분자, 또는 벡터를 지칭하거나, 또는 인간 개입에 의해 유전적으로 조작된, 즉, 이종성 핵산 분자의 도입에 의해 변형된 세포 또는 미생물을 지칭하거나, 또는 내인성 핵산 분자 또는 유전자의 발현이 제어, 탈조절 또는 구성적인 되도록 변경된 세포 또는 미생물로서, 여기서, 상기 변경 또는 변형은 유전자 조작에 의해 도입된 것인 것을 지칭한다. 인간에 의해 생성된 유전자 변경은 예를 들어, 하나 이상의 단백질, 키메라 수용체, 또는 효소를 코딩하는 핵산 분자 (이는 발현 제어 요소, 예컨대, 프로모터를 포함할 수 있다)를 도입하는 변형, 또는 다른 핵산 분자 부가, 결실, 치환, 또는 세포의 유전 물질의 다른 기능적 파괴, 또는 그에의 부가를 포함할 수 있다. 예시적인 변형은 참조 또는 모체 분자로부터의 이종성 또는 상동성 폴리펩티드를 코딩 영역 또는 그의 기능적 단편 중의 것을 포함한다. 추가의 예시적인 변형은 예를 들어, 변형이 유전자 또는 오페론의 발현을 변경시키는 비-코딩 조절 영역 중의 변형을 포함한다.

[0031] 본원에서 사용되는 바, 용어 "트랜스진"이란, 그의 발현이 숙주 세포에서 요구되고, 유전자 조작 기술에 의해 세포 내로 전달된, 관심 단백질 (예컨대, CER, CAR, TCR)을 코딩하는 유전자 또는 폴리뉴클레오타이드를 지칭한다. 트랜스진은 관심 치료 단백질 뿐만 아니라, 리포터, 태그, 마커, 자살 단백질 등인 단백질도 코딩할 수 있다. 트랜스진은 천연 공급원, 천연 유전자의 변형, 또는 재조합 또는 합성 분자로부터의 것일 수 있다. 특정 실시양태에서, 트랜스진은 벡터의 성분이다.

[0032] 항원의 "과다발현된" 또는 "과다발현"이란 용어는 세포에서의 비정상적으로 높은 수준의 항원 발현을 지칭한다. 과다발현된 항원 또는 항원의 과다발현은 종종 악성 혈액암 및 대상체의 특정 조직 또는 기관 내에 고형 종양을 형성하는 세포와 같은 질환 상태와 연관된다. 종양 항원의 과다발현을 특징으로 하는 고형 종양 또는 악성 혈액암은 당 업계에 공지된 표준 분석에 의해 결정될 수 있다.

[0033] 본원에서 사용되는 바, 용어 "펩티드," "폴리펩티드" 및 "단백질"은 상호교환적으로 사용되며, 펩티드 결합에 의해 공유결합적으로 연결된 아미노산 잔기로 구성된 화합물을 지칭한다. 단백질의 또는 아미노산의 서열을 포함할 수 있는 최대 아미노산의 수에는 제한이 없다. 폴리펩티드는 서로 펩티드 결합에 의해 연결된 2개 이상의 아미노산을 포함하는 임의의 펩티드 또는 단백질을 포함한다. 본원에서 사용되는 바, 이러한 용어는 또한 당 업계에서 통상적으로, 예를 들어, 펩티드, 올리고펩티드 및 올리고머로서 지칭되는 짧은쇄, 및 당 업계에서 일반적으로, 다수의 유형이 존재하는 단백질로서 지칭되는 더 긴쇄 둘 모두를 지칭한다. "폴리펩티드"는, 예를 들어, 특히, 생물학적으로 활성인 단편, 실질적으로 상동성인 폴리펩티드, 올리고펩티드, 동종이량체, 이종이량체, 폴리펩티드의 변이체, 변형된 폴리펩티드, 유도체, 유사체, 융합 단백질을 포함한다. 폴리펩티드는 천연 펩티드, 재조합 펩티드, 합성 펩티드, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0034] 본원에서 사용되는 바, 용어 "성숙 폴리펩티드" 또는 "성숙 단백질"은 세포 막 또는 특정 세포 기관 (예컨대, 소포체, 골지체 또는 엔도솜) 내부에 분비되거나, 국제화되고, N-말단 신호 펩티드를 포함하지 않는 단백질 또는 폴리펩티드를 지칭한다.

[0035] 또한 "신호 서열", "리더 서열", "리더 펩티드", "국제화 신호" 또는 "국제화 서열"로 지칭되는 "신호 펩티드"는 분비 경로로 지정되는 새롭게 합성된 단백질의 N-말단에 존재하는 짧은 펩티드(일반적으로 길이가 15 내지 30개 아미노산임)이다. 신호 펩티드는 통상적으로 N-말단에 짧은 길이의 친수성의 양전하를 띤 아미노산, 중앙 부분의 5 내지 15개의 잔기의 소수성 도메인 및 신호 펩티다제의 절단 부위를 갖는 C-말단 영역을 포함한다. 진핵생물에서, 신호 펩티드는 소포체로의 새롭게 합성된 단백질의 이동을 촉진하고, 여기서, 이는 신호 펩티다제에 의해 절단되어, 성숙 단백질을 생성한 후, 적합한 목적지로 진행된다.

[0036] 2개 이상의 핵산 또는 아미노산 서열 사이의 "동일성 퍼센트"는 2개 이상의 서열의 정렬을 최적화하기 위해, 도입될 필요가 있는 갭의 수 및 각각의 갭의 길이를 고려한, 서열에 의해 공유되는 동일한 위치의 수의 함수이다 (즉, 동일성 % = 동일한 위치의 수/위치의 총 개수 x 100). 2개 이상의 서열 사이의 서열의 비교 및 동일성 퍼센트의 결정은 그의 디폴트 매개변수에서의 수학적 알고리즘, 예컨대 BLAST 및 Gapped BLAST 프로그램을 사용하여 달성할 수 있다 (예컨대, 문헌 [Altschul et al., J. Mol. Biol. 215:403, 1990]; 또한 www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST의 BLASTN 참조).

- [0037] "보존적 치환"은 당 업계에서, 하나의 아미노산이 유사한 특성을 가진 또 다른 아미노산으로 치환된 것으로서 인식되어 있다. 예시적인 보존적 치환은 당 업계에 잘 인식되어 있다 (예컨대, 1997년 3월 13일자로 공개된 WO 97/09433의 10 페이지; 문헌 [Lehninger, Biochemistry, Second Edition; Worth Publishers, Inc. NY:NY(1975), pp.71-77]; [Lewin, Genes IV, Oxford University Press, NY and Cell Press, Cambridge, MA(1990), p. 8] 참조).
- [0038] 용어 "키메라"는 내인성이 아니며, 자연 상태에서 정상적으로는 함께 결합되거나, 연결되어 존재하지 않는, 함께 결합되거나, 연결된 서열을 포함하는 임의의 핵산 분자 또는 단백질을 지칭한다. 예를 들어, 키메라 핵산 분자는 상이한 공급원으로부터 유래한 조절 서열 및 코딩 서열, 또는 동일한 공급원으로부터 유래하지만, 자연 상태에 존재하는 것과 상이한 방식으로 정렬된 조절 서열 및 코딩 서열을 포함할 수 있다.
- [0039] 본원에서 사용되는 바, 용어 "프로모터"는 폴리뉴클레오티드 서열의 특이적 전사를 개시하는 데 필요한, 세포의 합성 기전 또는 도입된 합성 기전에 의해 인식되는 DNA 서열로서 정의된다.
- [0040] 본원에서 사용되는 바, 용어 "프로모터/조절 서열"은 프로모터/조절 서열에 작동 가능하게 연결된 유전자 생성물의 발현에 필요한 핵산 서열을 의미한다. 일부 경우, 이 서열은 핵심 프로모터 서열일 수 있고, 다른 경우, 이 서열은 또한 유전자 생성물의 발현에 필요한 인핸서 서열 및 다른 조절 요소를 포함할 수 있다. 프로모터/조절 서열은, 예를 들어, 조직 특이적 방식으로 유전자 생성물을 발현하는 서열일 수 있다.
- [0041] "구성적" 프로모터는 유전자 생성물을 코딩하거나, 특정하는 폴리뉴클레오티드와 작동 가능하게 연결된 경우, 세포의 대부분 또는 모든 생리적 조건하에서 유전자 생성물이 세포에서 생성되도록 하는 뉴클레오티드 서열이다.
- [0042] "유도성" 프로모터는 유전자 생성물을 코딩하거나, 특정하는 폴리뉴클레오티드와 작동 가능하게 연결된 경우, 실질적으로, 프로모터에 해당하는 유도인자가 세포 내에 존재할 때에만, 유전자 생성물이 세포에서 생성되도록 하는 뉴클레오티드 서열이다.
- [0043] "조직 특이적" 프로모터는 유전자를 코딩하거나, 이에 의해 특정된 폴리뉴클레오티드와 작동 가능하게 연결된 경우, 실질적으로, 세포가 프로모터에 상응하는 조직 유형의 세포인 경우에만, 유전자 생성물이 세포에서 생성되도록 하는 뉴클레오티드 서열이다.
- [0044] 본원에서 사용되는 바, "전사 제어하에" 또는 "작동 가능하게 연결된"이라는 어구는 프로모터가 RNA 폴리머라제에 의한 전사 개시 및 폴리뉴클레오티드의 발현을 제어하기 위해, 폴리뉴클레오티드와 연관하여 정확한 위치 및 배향으로 존재함을 의미한다.
- [0045] "벡터"는 또 다른 핵산을 운반할 수 있는 핵산 분자이다. 벡터는, 예를 들어, 플라스미드, 코스미드, 바이러스 또는 파지일 수 있다. 이 용어는 또한 세포로의 핵산의 전달을 촉진하는 비-플라스미드 및 비-바이러스 화합물을 포함하는 것으로 해석되어야 한다. "발현 벡터"는 적합한 환경에 존재하는 경우, 벡터에 의해 운반되는 하나 이상의 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 발현을 지시할 수 있는 벡터이다.
- [0046] 특정 실시양태에서, 벡터는 바이러스 벡터이다. 바이러스 벡터의 예는, 이에 제한되는 것은 아니나, 아데노바이러스 벡터, 아데노-연관 바이러스 벡터, 레트로바이러스 벡터, 감마레트로바이러스 벡터, 및 렌티바이러스 벡터를 포함한다. "레트로바이러스"는 RNA 게놈을 갖는 바이러스이다. "감마레트로바이러스"는 레트로바이러스과의 속을 지칭한다. 감마레트로바이러스의 예는 마우스 줄기세포 바이러스, 뮌친 백혈병 바이러스, 고양이과 백혈병 바이러스, 고양이과 육종 바이러스, 및 조류 세망내피증 바이러스를 포함한다. "렌티바이러스"는 분열 및 비-분열 세포를 감염시킬 수 있는 레트로바이러스의 속을 지칭한다. 렌티바이러스의 예는, 이에 제한되는 것은 아니나, HIV 1형 및 HIV 2형을 포함하는 HIV (인간 면역결핍 바이러스), 말과 감염성 빈혈 바이러스, 고양이과 면역결핍 바이러스 (FIV), 소과 면역 결핍 바이러스 (BIV), 및 원숭이 면역결핍 바이러스 (SIV)를 포함한다.
- [0047] 다른 실시양태에서, 벡터는 비-바이러스 벡터이다. 비-바이러스 벡터의 예는 지질 기반 DNA 벡터, 변형된 mRNA(modRNA), 자가 증폭 mRNA, 폐쇄 말단 선형 이중가닥(CELiD) DNA, 및 트랜스포존-매개 유전자 전달(피기백(PiggyBac), 슬리핑 뷰티(Sleeping Beauty))를 포함한다. 비-바이러스 전달 시스템이 사용되는 경우, 전달 비히클은 리포솜일 수 있다. 지질 제형은 시험관내, 생체외 또는 생체내에서 핵산을 숙주 세포에 도입시키는 데 사용될 수 있다. 핵산은 리포솜의 내부에 캡슐화되거나, 리포솜의 지질 이중층 내에 산재되거나, 미셀에 포함되거나, 그와 복합체화된 리포솜 및 핵산 둘 모두와 결합된 연결 분자를 통해, 리포솜에 결합되거나, 그렇지 않

으면 지질과 결합될 수 있다.

- [0048] 본원에서 사용되는 바, 용어 "발현 카세트"는 적어도 하나의 트랜스진 및 숙주 세포에서 그의 발현을 제어하는 조절 서열 (예컨대, 프로모터, 3'UTR)을 포함하는 벡터 핵산의 상이한 성분을 지칭한다. 탠덤 발현 카세트는 적어도 2개의 트랜스진의 탠덤 발현을 위해 조절 서열의 동일한 세트의 제어하에 적어도 2개의 트랜스진을 포함하는 벡터 핵산의 성분을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트는 동일한 프로모터의 제어하에 적어도 2개의 트랜스진을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제1 트랜스진 및 제2 트랜스진은 단일 mRNA로부터 두 단백질이 공동으로 발현될 수 있도록 허용하기 위해 내부 리보솜 진입 부위 (IRES), 퓨린 절단 부위, 또는 자기 절단 바이러스 2A 펩티드에 의해 분리되어 있다.
- [0049] "입자"는 직경이 적어도 10 nm 내지 최대 50 μm 인 세포 또는 작은 객체의 단편을 지칭한다. 입자는 살아있는 세포 또는 유기체, 환경, 또는 합성으로부터 유래된 것일 수 있다. 입자는 바이러스 입자, 프리온 입자, 단백질 입자, 합성 입자, 작은 무기물 입자, 또는 세포 파편일 수 있다.
- [0050] 본원에서 사용되는 바, 용어 "포식작용(engulfment)"은 직경이 10 nm 초과인 내인성 또는 외인성 세포 또는 입자가 식세포 또는 본 개시내용의 숙주 세포에 의해 내재화되는 수용체-매개 프로세스를 지칭한다. 포식작용은 전형적으로 다단계로 구성된다: (1) 직접 또는 간접적으로 (가교 분자를 통해) 표적 세포 또는 입자 상의 전-포식 마커(pro-engulfment marker) 또는 항원 마커와 포식작용 수용체의 결합을 통한 표적 세포 또는 입자의 고정; 및 (2) 전체 표적 세포 또는 입자, 또는 그의 일부분의 내재화 또는 포식작용. 특정 실시양태에서, 식세포 또는 숙주 세포의 세포골격 재배열을 통해 내재화가 이루어짐으로써, 내재화된 표적을 포함하는 막-결합 구획인 포식소체를 형성할 수 있다. 포식작용은 포식소체의 성숙을 추가로 포함할 수 있으며, 포식소체는 점차로 산성화되고, 리소좀과 융합되고 (포식리소좀 형성), 그 결과 포식된 표적이 분해된다(예컨대, "식작용"). 대안적으로, 포식소체-리소좀 융합은 포식작용에서 관찰되지 않을 수 있다. 추가의 또 다른 실시양태에서, 포식소체는 완전한 분해 전에 세포의 환경으로 그 내용물을 역류시키거나, 방출할 수 있다. 일부 실시양태에서, 포식작용은 식작용(phagocytosis)을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 포식작용은 본 개시내용의 숙주 세포의 식세포에 의한 표적 세포 또는 입자의 고정을 포함하나, 내재화는 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 포식작용은 본 개시내용의 숙주 세포의 식세포에 의한 표적 세포 또는 입자의 고정 및 표적 세포 또는 입자의 일부의 내재화를 포함한다.
- [0051] 본원에서 사용되는 바, 용어 "식작용"은 표적 세포 또는 입자의 고정, 표적 세포 또는 입자의 포식작용, 및 내재화된 표적 세포 또는 입자의 분해가 일어나는 세포 또는 큰 입자($\geq 0.5 \mu\text{m}$)의 포식작용 프로세스를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 식작용은 포식소체의 형성을 포함하고, 리소좀과 내재화된 표적 세포 또는 입자 및 포식소체 융합을 포함하여, 포식리소좀을 형성하며, 여기서, 내부의 내용물이 분해된다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 숙주 세포 상에 발현된 CER과 표적 세포 또는 입자에 의해 발현된 표적 항원의 결합 후, 식세포 시냅스가 형성되고; 액틴이 풍부한 식세포 컵이 식세포 시냅스에 생성되고; 식세포 아암이 세포골격 재배열을 통해 표적 세포 또는 입자 주위로 확장되며; 결국, 표적 세포 또는 입자가 운동 단백질에 의해 생성되는 힘을 통해 식세포 또는 숙주 세포로 견인된다. 본원에서 사용되는 바, "식작용"은 구체적으로는 비-염증 방식의 아포토시스 또는 괴사 세포의 식작용을 지칭하는 "탐식작용(efferocytosis)" 프로세스를 포함한다.
- [0052] 용어 "면역계 세포" 또는 "면역 세포"란, 골수에서 조혈 줄기 세포로부터 기원하는 면역계의 임의의 세포를 의미한다. 조혈 줄기 세포는 2개의 주요 계통: (골수 세포, 예컨대, 단핵구, 대식세포, 수지상 세포, 거대핵세포 및 과립구를 생기게 하는) 골수 전구 세포 및 (림프 세포, 예컨대, T 세포, B 세포 및 자연 살해 (NK) 세포를 생기게 하는) 림프 전구 세포를 일으킨다. 예시적인 면역계 세포로는 CD4⁺ T 세포, CD8⁺ T 세포, CD4⁺ CD8⁻ 이중 음성 T 세포, $\gamma \delta$ T 세포, 조절 T 세포, 자연 살해 세포, 및 수지상 세포를 포함한다. 대식세포 및 수지상 세포 또한, 펩티드와 복합체를 형성한 APC의 표면 상의 주요 조직적합성 복합체 (MHC) 수용체가 T 세포의 표면 상의 TCR과 상호작용할 때, T 세포를 활성화시킬 수 있는 분화된 세포인, "항원 제시 세포" 또는 "APC"로도 지칭될 수 있다.
- [0053] 용어 "T 세포"는 T 세포 계통의 세포를 지칭한다. "T 세포 계통의 세포"는 세포를 다른 림프 세포 및 적혈구 또는 골수 계통의 세포와 구별하는 T 세포 또는 그의 전구체 또는 전구세포의 적어도 하나의 표현형 특성을 나타내는 세포를 지칭한다. 이러한 표현형 특성은 T 세포에 특이적인 하나 이상의 단백질 (예컨대, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺), 또는 T 세포에 특이적인 생리학적, 형태학적, 기능적 또는 면역학적 특징의 발현을 포함할 수 있다. 예를 들어, T 세포 계통의 세포는 T 세포 계통으로 결정된 전구세포 또는 전구체 세포; CD25⁺ 불활성화된 미성숙

T 세포; CD4 또는 CD8 계통으로 수입된 세포; $CD4^+CD8^+$ 이중 양성 흉선세포 전구 세포; 단일 양성 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$; TCR $\alpha\beta$ 또는 TCR $\gamma\delta$; 또는 기능성이거나, 활성화된 성숙 T 세포일 수 있다. 용어 "T 세포"는 나이브 (naive) T 세포 ($CD45^{RA+}$, $CCR7^+$, $CD62L^+$, $CD27^+$, $CD45RO^-$), 중앙 기억 T 세포 ($CD45RO^+$, $CD62L^+$, $CD8^+$), 효과기 기억 T 세포 ($CD45RA^+$, $CD45RO^-$, $CCR7^-$, $CD62L^-$, $CD27^-$), 점막-연관 불변 T (MAIT) 세포, Treg, 자연 살해 T 세포, 및 조직 상재 T 세포를 포함한다.

[0054] 용어 "B 세포"는 B 세포 계통의 세포를 지칭한다. "B 세포 계통의 세포"는 세포를 다른 림프 세포 및 적혈구 또는 골수 계통의 세포와 구별하는 B 세포 또는 그의 전구체 또는 전구세포의 적어도 하나의 표현형 특성을 나타내는 세포를 지칭한다. 이러한 표현형 특성은 B 세포에 특이적인 하나 이상의 단백질 (예컨대, $CD19^+$, $CD72^+$, $CD24^+$, $CD20^+$), 또는 B 세포에 특이적인 생리학적, 형태학적, 기능적 또는 면역학적 특징의 발현을 포함할 수 있다. 예를 들어, B 세포 계통의 세포는 B 세포 계통으로 결정된 전구세포 또는 전구체 세포 (예컨대, 프리-프로-B 세포, 프로-B 세포, 및 프리-B 세포); 불활성화된 미성숙 B 세포 또는 기능성이거나, 활성화된 성숙 B 세포일 수 있다. 따라서, "B 세포"는 나이브 B 세포, 형질 세포, 조절 B 세포, 변연부 B 세포, 여포성 B 세포, 림프형질세포양 세포, 형질모세포 세포, 및 기억 B 세포 ($CD27^+$, IgD^-)를 포함한다.

[0055] 그 표면 상에 면역 수용체 (예컨대, TCR)을 발현하는 세포 (예컨대, T 세포)와 관련하여 "세포용해 활성"으로도 지칭되는 "세포독성 활성"이라는 용어는 항원 특이적 신호전달시 (예컨대, TCR을 통해) 세포는 표적 세포의 아포토시스를 유도한다. 일부 실시양태에서, 세포독성 세포는 과립으로부터의 세포독소, 예컨대, 퍼포린, 그랜자임, 그라눌리신의 방출을 통해 표적 세포에서 아포토시스를 유도할 수 있다. 퍼포린은 표적 세포 막 내로 삽입되고, 물 및 염이 빠르게 표적 세포 내로 진입할 수 있도록 허용하는 포어를 형성한다. 그랜자임은 표적 세포에서 아포토시스를 유도하는 세린 프로테아제이다. 그라눌리신은 또한 표적 세포 막에서 포어를 형성할 수 있고, 염증유발성 분자이다. 일부 실시양태에서, 세포독성 세포는 항원 특이적 신호전달 후 T 세포 상에서 상향조절되는 Fas 리간드와, 표적 세포 상에서 발현되는 Fas 분자와의 상호작용을 통해 표적 세포에서 아포토시스를 유도할 수 있다. Fas는 상이한 상이한 세포의 표면 상의 아포토시스-신호전달 수용체 분자이다.

[0056] "질환"은 대상체가 항상성을 유지할 수 없고, 질환이 개선되지 않으면, 그 후 대상체의 건강은 계속 악화되는 대상체의 건강 상태이다. 이와 달리, 대상체의 "장애" 또는 "원치않는 병태"는 대상체가 항상성을 유지할 수 있지만, 대상체의 건강 상태가 장애 또는 원치않는 병태의 부재시보다 덜 바람직한 건강 상태이다. 치료하지 않고 방치하는 경우, 장애 또는 원치않는 병태가 반드시 대상체의 건강 상태를 더 저하시키는 것은 아니다.

[0057] 본원에서 사용되는 바, 용어 "암"은 이상 세포의 제어되지 않는 고속 성장을 특징으로 하는 질환으로 정의된다. 이상 세포는 고형 종양을 형성하거나, 악성 혈액암을 구성할 수 있다. 암 세포는 국소적으로 또는 혈류 및 림프계를 통해 신체의 다른 부위로 확산될 수 있다. 다양한 암의 예로는 유방암, 전립선암, 난소암, 자궁경부암, 피부암, 췌장암, 결장직장암, 신장암, 간암, 뇌암, 림프종, 백혈병, 폐암 등을 포함한다.

[0058] 용어 "대상체," "환자" 및 "개체"는 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 면역 반응이 유도될 수 있는 살아 있는 유기체 (예컨대, 포유동물)를 포함하는 것으로 의도된다. 대상체의 예는 인간, 영장류, 소, 말, 염소, 양, 개, 고양이, 마우스, 래트, 토끼, 기니아 피그, 돼지, 및 그의 트랜스제닉 종을 포함한다.

[0059] "입양 세포 면역요법" 또는 "입양 면역요법"은 자연적으로 발생된 또는 유전적으로 조작된 질환 항원 특이적 면역 세포 (예컨대, T 세포)의 투여를 지칭한다. 입양 세포 면역요법은 자가(autologous) (면역 세포가 수용자로부터의 것), 동종이계(allogeneic) (면역 세포가 동일한 종의 공여자로부터의 것), 또는 동계(syngeneic) (면역 세포가 수용자와 유전적으로 동일한 공여자로부터의 것)일 수 있다.

[0060] "자가"는 추후에 재도입될 동일한 대상체로부터 유래된 이식편 (예컨대, 기관 조직, 세포)를 지칭한다.

[0061] "동종이계"는 동일한 종의 상이한 대상체로부터 유래된 이식편을 지칭한다.

[0062] 본 개시내용의 키메라 단백질 또는 키메라 단백질을 발현하는 세포(예컨대, 탠덤 발현 카세트 또는 탠덤 발현 카세트를 발현하는 세포)의 "치료 유효량" 또는 "유효량"은 치료할 질환, 장애, 또는 원치않는 병태의 하나 이상의 증상의 호전시키는 데 충분한 단백질 또는 세포의 양을 지칭한다. 단독으로 투여되는, 개별 활성 성분 또는 단일 활성 성분을 발현하는 세포를 지칭하는 경우, 치료 유효량은 그 성분 또는 성분을 발현하는 세포의 효과를 지칭한다. 조합을 지칭하는 경우, 치료 유효량은 연속적으로 또는 동시에 투여되는지와 상관없이, 치료 효과를 야기하는 활성 성분 만을 발현하는 세포와 활성 성분 또는 조합된 부가적 활성 성분의 조합된 양을 지칭

한다.

[0063] "치료하다" 또는 "치료" 또는 "호전되다"는 대상체의 질환, 장애, 또는 원치않는 병태의 의료적 관리를 지칭한다. 일반적으로, 본 개시내용의 키메라 단백질질을 발현하는 숙주 세포를 포함하는 적절한 용량 또는 치료 용법은 치료적 또는 예방적 이점을 유도하기에 충분한 양으로 투여된다. 치료적 또는 예방적/방지적 이점은 개선된 임상 결과; 질환, 장애, 또는 원치않는 병태와 연관된 증상의 감소 또는 완화; 저하된 증상 발생률; 개선된 삶의 질; 연장된 무질환 상태; 질환, 장애, 또는 원치않는 병태의 정도의 감소; 질환 상태의 안정화; 질환 진행의 지연; 관해; 생존; 연장된 생존; 또는 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0064] "항-종양 효과"는 종양 용적의 감소, 종양 세포의 수의 감소, 전이 횟수 감소, 기대 수명의 증가, 또는 암성 병태와 연관된 다양한 생리학적 증상의 호전으로 나타낼 수 있는 생물학적 효과를 지칭한다. "항-종양 효과"는 또한 악성 혈액암 또는 종양 형성의 예방에 의해서도 나타날 수 있다.

[0065] 추가의 정의가 본 개시내용 전역에 걸쳐 제공된다.

[0066] 트랜스진

[0067] 본 개시내용의 탠덤 발현 카세트는 키메라 포식작용 수용체 (CER) 및 키메라 항원 수용체 (CAR)/또는 T 세포 수용체 (TCR)를 코딩하는 적어도 2개의 트랜스진을 포함한다. 본원에서 제공되는 탠덤 발현 카세트의 특정 실시양태는 (a) 표적 항원에 결합하는 결합 도메인을 포함하는 세포의 도메인; 포식작용 신호전달 도메인; 및 세포의 도메인과 포식작용 신호전달 도메인 사이에 위치하고, 그 둘을 연결하는 막관통 도메인을 포함하는 CER을 코딩하는 폴리뉴클레오티드; 및 (b) 표적 항원에 결합하는 결합 도메인을 포함하는 세포의 도메인; 세포내 신호전달 도메인; 및 세포의 도메인과 세포내 신호전달 도메인 사이에 위치하고, 그 둘을 연결하는 막관통 도메인을 포함하는 CAR을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 본원에서 제공되는 탠덤 발현 카세트의 다른 실시양태는 (a) 표적 항원에 결합하는 결합 도메인을 포함하는 세포의 도메인; 포식작용 신호전달 도메인; 및 세포의 도메인과 포식작용 신호전달 도메인 사이에 위치하고, 그 둘을 연결하는 막관통 도메인을 포함하는 CER을 코딩하는 폴리뉴클레오티드; 및 (b) 재조합 TCR 결합 단백질질을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 특정 실시양태에서, CER을 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 CAR 또는 TCR을 코딩하는 폴리뉴클레오티드에 대해 5'에 위치한다. 다른 실시양태에서, CER을 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 CAR 또는 TCR을 코딩하는 폴리뉴클레오티드에 대해 3'에 위치한다.

[0068] 트랜스진 및 그의 코딩된 세포 면역요법 분자의 추가 측면은 하기에서 제공한다.

[0069] I. 키메라 포식작용 수용체 (CER)

[0070] 본 개시내용의 탠덤 발현 카세트는 CER을 코딩하는 적어도 하나의 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 키메라 포식작용 수용체는 일반적으로 (a) 표적 항원에 결합하는 결합 도메인을 포함하는 세포의 도메인, (b) 포식작용 신호전달 도메인; 및 (c) 세포의 도메인과 포식작용 신호전달 도메인 사이에 위치하고, 그 둘을 연결하는 막관통 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 키메라 포식작용 수용체의 세포의 도메인은 임의적으로 결합 도메인과 막관통 도메인 사이에 위치하고, 그 둘을 연결하는 세포의 스페이서 도메인을 포함한다.

[0071] 본원에 기술된 키메라 포식작용 수용체는 상기 키메라 포식작용 수용체를 발현하도록 변형된 숙주 세포에 표적 항원에 대하여 특이적인 포식작용 표현형을 부여할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 CER의 발현은 자연적으로는 포식작용 표현형을 나타내지 않는 숙주 세포에 포식작용 표현형을 부여한다. 특정 실시양태에서, 포식작용 활성화는 식세포 활성화이다. 본 개시내용의 CER은 포식작용 특이성을 표적화된 항원을 발현하는 표적 세포로 재지시하는 데 사용될 수 있다.

[0072] 세포외 도메인

[0073] 본원에 기술된 바와 같이, CER은 표적 항원에 특이적인 세포외 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 세포외 도메인은 표적 항원(예컨대, 포스파티딜세린)에 특이적으로 결합하는 결합 도메인을 포함한다. 결합 도메인에 의한 표적 분자의 결합은 표적 분자 (예컨대, 수용체 또는 리간드)와 또 다른 분자 사이의 상호작용을 차단할 수 있고, 예를 들어, 표적 분자의 특정 기능 (예컨대, 신호 전달)을 방해, 감소 또는 제거할 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적 분자의 결합은 특정 생물학적 경로를 유도할 수 있거나, 또는 제거를 위한, 표적 분자 또는 표적 분자를 발현하는 세포를 확인할 수 있다.

[0074] 본 개시내용의 CER에서 사용하는 데 적합한 결합 도메인은 관심 표적 분자, 예컨대, 포스파티딜세린에 특이적으로 결합하는 임의의 폴리펩티드 또는 펩티드일 수 있다. 결합 도메인의 공급원으로는 수용체의 세포외 도메인,

세포 표면 수용체 또는 분자에 대한 리간드, 및 항체 또는 항원 결합부, 예컨대, 다양한 종으로부터의 항체 가변 영역을 포함한다. 예를 들어, 결합 도메인은 sFv, scFv, Fab, scFv-기반 그라바바디, VH 도메인, VL 도메인, 단일 도메인 낙타과 항체 (VHH), 또는 도메인 항체를 포함할 수 있다. 결합 도메인은 인간, 영장류, 설치류, 조류, 또는 양으로부터 유래된 것일 수 있다. 결합 도메인의 추가 공급원으로는 다른 종, 예컨대, 낙타과 (낙타, 단봉 낙타 또는 라마로부터의 것; 문헌 [Ghahroudi *et al.*, *FEBS Lett.* 414:521, 1997]; [Vincke *et al.*, *J. Biol. Chem.* 284:3273, 2009]; [Hamers-Casterman *et al.*, *Nature* 363:446, 1993] 및 [Nguyen *et al.*, *J. Mol. Biol.* 275:413, 1998]), 수염 상어 (문헌 [Roux *et al.*, *Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA)* 95:11804, 1998]), 점무늬 은상어 (문헌 [Nguyen *et al.*, *Immunogen.* 54:39, 2002]), 또는 칠성장어 (문헌 [Herrin *et al.*, *Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA)* 105:2040, 2008] 및 [Alder *et al.* *Nat. Immunol.* 9:319, 2008])로부터의 항체의 가변 영역을 포함한다. 이들 항체는 오직 중쇄 가변 영역만을 사용하여, 항원 결합 영역을 형성할 수 있으며, 즉, 이들 기능성 항체는 중쇄만의 동종이량체이다 ("중쇄 항체"로 지칭됨) (문헌 [Jespers *et al.*, *Nat. Biotechnol.* 22:1161, 2004]; [Cortez-Retamozo *et al.*, *Cancer Res.* 64:2853, 2004]; [Baral *et al.*, *Nature Med.* 12:580, 2006]; 및 [Barthelemy *et al.*, *J. Biol. Chem.* 283:3639, 2008]). 특정 실시양태에서, 결합 도메인은 뮌린, 키메라, 인간, 또는 인간화 결합 도메인이다.

[0075] 특정 실시양태에서, CER 결합 도메인은 표적 질환 항원에 특이적인 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 예컨대, VH 및 VL 영역을 포함하는 단일 쇄 Fv 단편 (scFv)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 키메라, 인간, 또는 인간화 항체 또는 항원 결합 단편이다. 추가의 실시양태에서, V_H 및 V_L 영역은 인간 또는 인간화 V_H 및 V_L 영역이다.

[0076] 본 개시내용의 CER의 세포외 도메인에 의해 결합되는 표적 분자는 관심 세포 ("표적 세포") 상에서 발견되거나, 또는 그와 연관이 있는 것일 수 있다. 예시적인 표적 세포로는 암 세포, 자가면역 질환 또는 장애 또는 염증성 질환 또는 장애와 연관된 세포, 및 감염성 미생물 (예컨대, 박테리아, 바이러스, 또는 진균), 또는 감염 세포 (예컨대, 바이러스-감염 세포)를 포함한다. 감염성 유기체, 예컨대 포유동물 기생충의 세포 또한 표적 세포로서 고려된다.

[0077] 특정 실시양태에서, 세포외 도메인은 전-포식 마커에 결합한다. 본원에서 사용되는 바, 전-포식 마커는 이에 의해, 각각 비-아포토시스, 비-괴사, 비-파이로토시스(pyroptosis), 종양, 또는 비감염 세포와 구별되는 것으로, 아포토시스, 괴사, 파이로토시스, 또는 감염 세포가 그 표면 상에 나타내는 모이어티 (예컨대, 단백질, 지질, 또는 다당류)이다. 전-포식 마커는 아포토시스 또는 괴사 세포에서 표면 노출되는 세포내 모이어티, 아포토시스 또는 괴사 세포에서 변경된 당리코실화 또는 변경된 표면 전하를 갖는 모이어티, 또는 아포토시스, 괴사, 파이로토시스, 또는 종양 세포와 결합하는 혈청 모이어티일 수 있다. 아포토시스 세포의 전-포식 마커의 예로는 포스파티딜세린 (PtdSer), ICAM-3, 산화된 저 밀도 지질단백질, 칼레티쿨린, 아넥신 I, 보체 C1q, 및 트롬보스폰딘을 포함한다. 괴사, 종양, 및 파이로토시스 세포는 또한 세포 표면 상에 PtdSer 전-포식 마커를 노출시킨다. 포식작용 수용체는 전-포식 마커와 결합하는 중간체로서 가용성 가교 분자를 사용하여, 간접적으로 또는 직접적으로 표적 세포 (예컨대, 손상, 감염, 아포토시스, 괴사, 파이로토시스, 또는 종양 세포) 상의 전-포식 마커를 검출 (또는 결합)할 수 있다. 상기 특정 실시양태에서, 세포외 도메인에 의해 표적화되는 전-포식 마커는 포스파티딜세린 (PtdSer), ICAM-3, 산화된 저 밀도 지질단백질, 칼레티쿨린, 아넥신 I, 보체 C1q, 또는 트롬보스폰딘이다. 포스파티딜세린에 결합하는 예시적인 Tim4 결합 도메인으로는 서열번호: 91, 서열번호: 96, 서열번호: 91의 아미노산 23-279, 또는 서열번호: 96의 아미노산 25-314를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0078] 특정 실시양태에서, 세포외 도메인은 종양 항원에 결합한다. 예시적인 종양 항원은 CD138, CD38, CD33, CD123, CD72, CD79a, CD79b, 메소텔린, PSMA, BCMA, ROR1, MUC-16, L1CAM, CD22, CD19, CD20, CD23, CD24, CD37, CD30, CA125, CD56, c-Met, EGFR, GD-3, HPV E6, HPV E7, MUC-1, HER2, 폴레이트(folate) 수용체 α, CD97, CD171, CD179a, CD44v6, WT1, VEGF-α, VEGFR1, IL-13R α1, IL-13R α2, IL-11R α, PSA, FcRH5, NKG2D 리간드, NY-ESO-1, TAG-72, CEA, 에프린 A2, 에프린 B2, 루이스 A 항원, 루이스 Y 항원, MAGE, MAGE-A1, RAGE-1, 폴레이트 수용체 β, EGFRviii, VEGFR-2, LGR5, SSX2, AKAP-4, FLT3, 푸코실 GM1, GM3, o-아세틸-GD2, 및 GD2를 포함한다.

[0079] 특정 실시양태에서, 세포외 도메인은 바이러스 항원, 박테리아 항원, 진균 항원, 원생동물 항원, 또는 기생충 항원에 결합한다.

[0080] 특정 실시양태에서, 세포외 도메인은 임의적으로 세포외, 비-신호전달 스페이스 또는 링커 도메인을 포함한다.

포함하는 경우, 상기 스페이스 또는 링커 도메인은 추가로 적절한 세포 대 세포 접촉, 결합, 및 활성화가 이루어질 수 있도록 하기 위해 숙주 세포 표면으로부터 떨어진 위치에 결합 도메인을 배치시킬 수 있다. 세포의 스페이스 도메인은 일반적으로 CER의 세포의 결합 도메인과 막관통 도메인 사이에 위치한다. 세포의 스페이스의 길이는 표적 분자 결합을 최적화시키기 위해 선택된 표적 분자, 선택된 결합 에피토프, 결합 도메인 크기 및 친화성에 기초하여 달라질 수 있다 (예컨대, 문헌 [Guest *et al.*, *J. Immunother.* 28:203-11, 2005]; PCT 공개 번호 WO 2014/031687 참조). 특정 실시양태에서, 세포의 스페이스 도메인은 면역글로불린 힌지 영역 (예컨대, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgD)이다. 면역글로불린 힌지 영역은 야생형 면역글로불린 힌지 영역 또는 변경된 야생형 면역글로불린 힌지 영역일 수 있다. 변경된 IgG₄ 힌지 영역은 PCT 공개 번호 WO 2014/031687에 기술되어 있고, 힌지 영역은 그 전체가 본원에서 참조로 포함된다. 특정 실시양태에서, 세포의 스페이스 도메인은 ESKYGPPCPPCP (서열번호: 63)의 아미노산 서열을 갖는 변형된 IgG₄ 힌지 영역을 포함한다.

[0081] 본원에 기술된 CER에서 사용될 수 있는 힌지 영역의 다른 예로는 예컨대, CD8a, CD4, CD28 및 CD7과 같은, 1형 막 단백질의 세포의 영역으로부터의 힌지 영역을 포함하며, 이는 야생형 또는 그의 변이체일 수 있다. 추가의 실시양태에서, 세포의 스페이스 도메인은 CH1 도메인, CH2 도메인, CH3 도메인, 또는 그의 조합으로부터 선택되는 면역글로불린 Fc 도메인의 전체 또는 그의 일부를 포함한다 (예컨대, PCT 공개 WO2014/031687 참조 (스페이스는 그 전체가 본원에서 참조로 포함된다)). 추가의 다른 실시양태에서, 세포의 스페이스 도메인은 II형 C-렉틴의 스토크 영역(stalk region) (C-유형 렉틴 도메인과 막관통 도메인 사이에 위치하는 세포의 도메인)을 포함할 수 있다. II형 C-렉틴은 CD23, CD69, CD72, CD94, NKG2A, 및 NKG2D를 포함한다. 추가의 다른 실시양태에서, 세포의 스페이스 도메인은 톨-유사 수용체 (TLR) 인접막(juxtamembrane) 도메인으로부터 유래된 것일 수 있다. TLR 인접막 도메인은 TLR의 류신이 풍부한 반복부 (LRR)와 막관통 도메인 사이에 위치하는 산성 아미노산을 포함한다. 특정 실시양태에서, TLR 인접막 도메인은 TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, 또는 TLR9 인접막 도메인이다. 예시적인 TLR 인접막 도메인은 서열번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 TLR4 인접막 도메인이다.

[0082] 세포의 도메인은 인간, 영장류, 소, 말, 염소, 양, 개, 고양이, 마우스, 래트, 토끼, 기니아 피그, 돼지, 및 그의 트랜스제닉 종을 비롯한, 임의의 포유동물 종으로부터 유래된 것일 수 있다. 특정 실시양태에서, 세포의 도메인은 뮌린, 키메라, 인간, 또는 인간화 세포의 도메인이다.

[0083] 포식작용 신호전달 도메인

[0084] CER의 포식작용 신호전달 도메인은 세포내 효과기 도메인이고, CER의 세포의 도메인의 표적 분자에의 결합에 대한 반응으로 세포에 기능성 신호를 전달할 수 있다. 포식작용 신호전달 도메인은 충분한 신호전달 활성을 유지하는 포식작용 신호전달 분자의 임의의 일부분일 수 있다. 일부 실시양태에서, 포식작용 신호전달 분자의 전장 또는 전장 세포내 성분이 사용된다. 일부 실시양태에서, 포식작용 신호전달 분자 또는 포식작용 신호전달 분자의 세포내 성분의 말단절단된 부분이 사용되되, 단, 말단절단된 부분이 충분한 신호전달 활성을 유지하는 한 그러하다. 추가의 실시양태에서, 포식작용 신호전달 도메인은 전체 포식작용 신호전달 분자, 또는 포식작용 신호전달 분자의 말단절단된 부분의 변이체이되, 단, 변이체가 충분한 신호전달 활성을 유지하는 한 (즉, 변이체가 기능성 변이체인 경우에) 그러하다.

[0085] CER에서 사용될 수 있는 예시적인 포식작용 신호전달 도메인으로서는 MRC1 신호전달 도메인, MERTK 신호전달 도메인, Tyro3 신호전달 도메인, Ax1 신호전달 도메인, ELMO 신호전달 도메인, Traf6 신호전달 도메인, Syk 신호전달 도메인, MyD88 신호전달 도메인, PI3K 신호전달 도메인, FcR 신호전달 도메인 (예컨대, Fc γ R1, Fc γ R2A, Fc γ R2C, Fc γ R2B2, Fc γ R3A, Fc γ R2C, Fc γ R3A, Fc ϵ R1, 또는 Fc α R1 신호전달 도메인), B-세포 활성화 인자 수용체 (BAFF-R) 신호전달 도메인, DAP12 (이는 또한 TYRO 단백질 티로신 키나제 결합 단백질 (TYROBP)로도 지칭됨) 신호전달 도메인, ITAM 모티프 1 신호전달 도메인을 지닌 NFAT 활성화 단백질 (NFAM1), CD79b 신호전달 도메인, TLR 신호전달 도메인 (예컨대, TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, 또는 TLR9 신호전달 도메인), Traf2 신호전달 도메인, 또는 Traf3 신호전달 도메인을 포함한다.

[0086] 특정 실시양태에서, 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 MRC1 신호전달 도메인, 서열번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 MERTK 신호전달 도메인, 서열번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 Tyro3 신호전달 도메인, 서열번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 Ax1 신호전달 도메인, 서열번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 ELMO 신호전달 도메인, 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Traf6 신호전달 도메인, 서열번호: 9의 아미노산 서열을 포함하는 Syk 신호전달 도메인, 서열번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 MyD88 신호전달 도메인, 서열번호: 11의 아미노산 서열을 포함하는 PI3K 신호전달 도메인, 서열번호: 12의 아미노산 서열을 포함하는 FcR 신호전달 도메인, 서열번호: 13의 아미노산 서열을 포함하는 Fc γ R1 신호전달 도메인, 서열번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는 Fc γ R2A 신호전달 도메인, 서열번호: 15의 아미노산 서열을 포함하는 Fc γ R2C 신호전달 도메인, 서열번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 Fc γ R2B2 신호전달 도메인, 서열번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 Fc γ R3A 신호전달 도메인, 서열번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 Fc ϵ R1 신호전달 도메인, 또는 서열번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 Fc α R1 신호전달 도메인을 포함한다.

노산 서열을 포함하는 Fc ϵ RI γ 신호전달 도메인, 서열번호: 13의 아미노산 서열을 포함하는 Fc γ R1 신호전달 도메인, 서열번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는 Fc γ R2A 신호전달 도메인, 서열번호: 15의 아미노산 서열을 포함하는 Fc γ R2C 신호전달 도메인, 서열번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 Fc γ R3A 신호전달 도메인, 서열번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 BAFF-R 신호전달 도메인, 서열번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 DAP12 신호전달 도메인, 서열번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 NFAM1 신호전달 도메인, 서열번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 CD79b 신호전달 도메인, 서열번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 TLR1 신호전달 도메인, 서열번호: 23의 아미노산 서열을 포함하는 TLR2 신호전달 도메인, 서열번호: 24의 아미노산 서열을 포함하는 TLR3 신호전달 도메인, 서열번호: 25의 아미노산 서열을 포함하는 TLR4 신호전달 도메인, 서열번호: 26의 아미노산 서열을 포함하는 TLR5 신호전달 도메인, 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 TLR6 신호전달 도메인, 서열번호: 28의 아미노산 서열을 포함하는 TLR7 신호전달 도메인, 서열번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 TLR8 신호전달 도메인, 서열번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 TLR9 신호전달 도메인, 서열번호: 31의 아미노산 서열을 포함하는 Traf2 신호전달 도메인, 또는 서열번호: 32의 아미노산 서열을 포함하는 Traf3 신호전달 도메인과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 또는 100%의 동일성을 갖는 서열을 포함할 수 있다.

[0087]

일부 실시양태에서, 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 2의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 MRC1 신호전달 도메인, 서열번호: 3의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 MERTK 신호전달 도메인, 서열번호: 5의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 Tyro3 신호전달 도메인, 서열번호: 6의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 Ax1 신호전달 도메인, 또는 서열번호: 7의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 ELMO 신호전달 도메인, 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 Traf6 신호전달 도메인, 서열번호: 9의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 Syk 신호전달 도메인, 서열번호: 10의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 MyD88 신호전달 도메인, 서열번호: 11의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 PI3K 신호전달 도메인, 서열번호: 12의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 Fc ϵ RI γ 신호전달 도메인, 서열번호: 13의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 Fc γ R1 신호전달 도메인, 서열번호: 14의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 Fc γ R2A 신호전달 도메인, 서열번호: 15의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 Fc γ R2C 신호전달 도메인, 서열번호: 16의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 Fc γ R3A 신호전달 도메인, 서열번호: 17의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 BAFF-R 신호전달 도메인, 서열번호: 18의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 DAP-12 신호전달 도메인, 서열번호: 19의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 NFAM1 신호전달 도메인, 서열번호: 21의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 CD79b 신호전달 도메인, 서열번호: 22의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 TLR1 신호전달 도메인, 서열번호: 23의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 TLR2 신호전달 도메인, 서열번호: 24의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 TLR3 신호전달 도메인, 서열번호: 25의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 TLR4 신호전달 도메인, 서열번호: 26의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 TLR5 신호전달 도메인, 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 TLR6, 신호전달 도메인, 서열번호: 28의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 TLR7 신호전달 도메인, 서열번호: 29의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 TLR8 신호전달 도메인, 서열번호: 30의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 TLR9 신호전달 도메인, 서열번호: 31의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 Traf2 신호전달 도메인, 또는 서열번호: 32의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 Traf3 신호전달 도메인이다.

[0088]

말단절단된 포식작용 신호전달 도메인은 그의 N-말단, 그의 C-말단, N-말단 및 C-말단, 둘 모두에서 말단절단된 것일 수 있다. 특정 실시양태에서, MRC1 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 2의 아미노산 서열에 상응하는 그의 N-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; MERTK 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 3의 아미노산 서열에 상응하는 그의 N-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; Tyro3 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 5의 아미노산 서열에 상응하는 그의 N-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; Ax1 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 6의 아미노산 서열에 상응하는 그의 N-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; ELMO는 서열번호: 7의 아미노산 서열에 상응하는 그의 N-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; Traf6 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 8의 아미노산 서열에 상응하는 그의 N-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; Syk 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 9의 아미노산 서열에 상응하는 그의 N-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; MyD88 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 10의 아미노산 서열에 상응하는 그의 N-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; PI3K 포

[illegible]

[0089]

특정 실시양태에서, MRC1 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 2의 아미노산 서열에 상응하는 그의 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; MERTK 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 3의 아미노산 서열에 상응하는 그의 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; Tyro3 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 5의 아미노산 서열에 상응하는 그의 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; Ax1 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 6의 아미노산 서열에 상응하는 그의 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; ELMO는 서열번호: 7의 아미노산 서열에 상응하는 그의 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; Traf6 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 8의 아미노산 서열에 상응하는 그의 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; Syk 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 9의 아미노산 서열에 상응하는 그의 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; MyD88 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 10의 아미노산 서열에 상응하는 그의 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; PI3K 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 11의 아미노산 서열에 상응하는 그의 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; FcεRIγ 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 12의 아미노산 서열에 상응하는 그의 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; FcγR1 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 13의 아미노산 서열에 상응하는 그의 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; FcγR2A 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 14의 아미노산 서열에 상응하는 그의 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; FcγR2C 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 15의 아미노산 서열에 상응하는 그의 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; FcγR3A 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 16의 아미노산 서열에 상응하는 그의 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; BAFF-R 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 17의 아미노산 서열에 상응하는 그의 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; DAP-12 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 18의 아미

노산 서열에 상응하는 그의 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; NFAM1 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 19의 아미노산 서열에 상응하는 그의 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; CD79b 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 21의 아미노산 서열에 상응하는 그의 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; TLR1 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 22의 아미노산 서열에 상응하는 그의 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; TLR2 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 23의 아미노산 서열에 상응하는 그의 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; TLR3 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 24의 아미노산 서열에 상응하는 그의 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; TLR4 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 25의 아미노산 서열에 상응하는 그의 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; TLR5 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 26의 아미노산 서열에 상응하는 그의 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; TLR6 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 27의 아미노산 서열에 상응하는 그의 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; TLR7 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 28의 아미노산 서열에 상응하는 그의 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; TLR8 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 29의 아미노산 서열에 상응하는 그의 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; TLR9 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 30의 아미노산 서열에 상응하는 그의 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; Traf2 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 31의 아미노산 서열에 상응하는 그의 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이고; 또는 Traf3 포식작용 신호전달 도메인은 서열번호: 32의 아미노산 서열에 상응하는 그의 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산이 말단절단된 것이다.

[0090] 특정 실시양태에서, 말단절단된 MyD88 포식작용 신호전달 도메인은 사멸 도메인을 포함하지만, 톨/인터류킨-1 수용체 (TIR) 상동성 도메인은 포함하지 않는다. 상기 말단절단된 MyD88 포식작용 신호전달 도메인의 예는 서열번호: 33의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 말단절단된 MyD88 포식작용 신호전달 도메인은 TIR 도메인을 포함한다. TIR 도메인을 포함하는 말단절단된 MyD88 포식작용 신호전달 도메인의 예는 서열번호: 106의 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 말단절단된 Traf6 신호전달 도메인은 서열번호: 34의 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 말단절단된 NFAM1 신호전달 도메인은 서열번호: 35의 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 말단절단된 CD79b 신호전달 도메인은 서열번호: 20의 아미노산 서열을 포함한다.

[0091] 특정 실시양태에서, CER은 제1 포식작용 신호전달 도메인 및 제2 포식작용 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, CER은 동일한 분자로부터의 것인 제1 포식작용 신호전달 도메인 및 제2 포식작용 신호전달 도메인을 포함한다. 다른 실시양태에서, 제1 포식작용 신호전달 도메인 및 제2 포식작용 신호전달 도메인은 상이한 분자로부터의 것이다.

[0092] 포식작용 신호전달 도메인은 인간, 영장류, 소, 말, 염소, 양, 개, 고양이, 마우스, 래트, 토끼, 기니아 피그, 돼지, 및 그의 트랜스제닉 종을 비롯한, 임의의 포유동물 종으로부터 유래된 것일 수 있다.

[0093] 막관통 도메인

[0094] 본 개시내용의 CER은 세포외 도메인과 포식작용 신호전달 도메인을 연결하고, 그 사이에 위치하는 막관통 도메인을 포함한다. 막관통 도메인은 숙주 세포 막을 가로지르는 소수성 알파 나선이고, 숙주 세포 막에 CER을 고정시킨다. 막관통 도메인은 결합 도메인에, 또는 존재할 경우, 세포외 스페이스 도메인에 직접 융합될 수 있다. 특정 실시양태에서, 막관통 도메인은 완전한 막 단백질 (예컨대, 수용체, 분화 클러스터 (CD) 분자, 효소, 수송체, 세포 부착 분자 등)로부터 유래된 것이다. 막관통 도메인은 세포외 도메인 또는 포식작용 신호전달 도메인과 동일한 분자로부터 선택될 수 있다 (예컨대, TLR4 포식작용 신호전달 도메인 및 TLR4 막관통 도메인을 포함하는 CER 또는 Tim4 결합 도메인 및 Tim4 막관통 도메인을 포함하는 CER). 특정 실시양태에서, 막관통 도메인 및 세포외 도메인은 각각 상이한 분자로부터 선택된다. 다른 실시양태에서, 막관통 도메인과 포식작용 신호전달 도메인은 각각 상이한 분자로부터 선택된다. 추가의 다른 실시양태에서, 막관통 도메인, 세포외 도메인, 및 포식작용 신호전달 도메인은 각각 상이한 분자로부터 선택된다.

[0095] 특정 실시양태에서, 막관통 도메인은 Tim1, Tim4, Tim3, FcR (예컨대, Fc γ R1, Fc γ R2A, Fc γ R2B2, Fc γ R2C, Fc γ R3A, Fc ϵ R1, 또는 Fc α R1), CD8a, CD28, MERTK, Axl, Tyro3, CD4, DAP12, MRC1, TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, 또는 TLR9 막관통 도메인을 포함한다.

[0096] 특정 실시양태에서, 막관통 도메인은 서열번호: 36의 아미노산 서열을 포함하는 Tim1 막관통 도메인, 서열번호: 37 또는 38의 아미노산 서열을 포함하는 Tim4 막관통 도메인, 서열번호: 39의 아미노산 서열을 포함하는 Tim3

막관통 도메인, 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 Fc γ R1 막관통 도메인, 서열번호: 41의 아미노산 서열을 포함하는 Fc γ R2A 막관통 도메인, 서열번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 Fc γ R2B2 막관통 도메인, 서열번호: 43의 아미노산 서열을 포함하는 Fc γ R2C 막관통 도메인, 서열번호: 44의 아미노산 서열을 포함하는 Fc γ R3A 막관통 도메인, 서열번호: 45의 아미노산 서열을 포함하는 Fc ϵ R1 막관통 도메인, 서열번호: 46의 아미노산 서열을 포함하는 Fc α R1 막관통 도메인, 서열번호: 47의 아미노산 서열을 포함하는 CD8a 막관통 도메인, 서열번호: 107의 아미노산 서열을 포함하는 CD28 막관통 도메인, 서열번호: 48의 아미노산 서열을 포함하는 MERTK 막관통 도메인, 서열번호: 49의 아미노산 서열을 포함하는 Ax1 막관통 도메인, 서열번호: 50의 아미노산 서열을 포함하는 Tyro3 막관통 도메인, 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하는 CD4 막관통 도메인, 서열번호: 52의 아미노산 서열을 포함하는 DAP12 막관통 도메인, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 MRC1 막관통 도메인, 서열번호: 54의 아미노산 서열을 포함하는 TLR1 막관통 도메인, 서열번호: 55의 아미노산 서열을 포함하는 TLR2 막관통 도메인, 서열번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 TLR3 막관통 도메인, 서열번호: 57의 아미노산 서열을 포함하는 TLR4 막관통 도메인, 서열번호: 58의 아미노산 서열을 포함하는 TLR5 막관통 도메인, 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함하는 TLR6 막관통 도메인, 서열번호: 60의 아미노산 서열을 포함하는 TLR7 막관통 도메인, 서열번호: 61의 아미노산 서열을 포함하는 TLR8 막관통 도메인, 또는 서열번호: 62의 아미노산 서열을 포함하는 TLR9 막관통 도메인과 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 또는 100%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0097] 특정 실시양태에서, 막관통 도메인은 서열번호: 36의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 Tim1 막관통 도메인, 서열번호: 37 또는 38의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 Tim4 막관통 도메인, 서열번호: 39의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 Tim3 막관통 도메인, 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 Fc γ R1 막관통 도메인, 서열번호: 41의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 Fc γ R2A 막관통 도메인, 서열번호: 42의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 Fc γ R2B2 막관통 도메인, 서열번호: 43의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 Fc γ R2C 막관통 도메인, 서열번호: 44의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 Fc γ R3A 막관통 도메인, 서열번호: 45의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 Fc ϵ R1 막관통 도메인, 서열번호: 46의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 Fc α R1 막관통 도메인, 서열번호: 47의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 CD8a 막관통 도메인, 서열번호: 107의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 CD28 막관통 도메인, 서열번호: 48의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 MERTK 막관통 도메인, 서열번호: 49의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 Ax1 막관통 도메인, 서열번호: 50의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 Tyro3 막관통 도메인, 서열번호: 51의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 CD4 막관통 도메인, 서열번호: 52의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 DAP12 막관통 도메인, 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 MRC1 막관통 도메인, 서열번호: 54의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 TLR1 막관통 도메인, 서열번호: 55의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 TLR2 막관통 도메인, 서열번호: 56의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 TLR3 막관통 도메인, 서열번호: 57의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 TLR4 막관통 도메인, 서열번호: 58의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 TLR5 막관통 도메인, 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 TLR6 막관통 도메인, 서열번호: 60의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 TLR7 막관통 도메인, 서열번호: 61의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 TLR8 막관통 도메인, 또는 서열번호: 62의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 그로 구성된 TLR9 막관통 도메인이다.

[0098] 막관통 도메인은 인간, 영장류, 소, 말, 염소, 양, 개, 고양이, 마우스, 래트, 토끼, 기니아 피그, 돼지, 및 그의 트랜스제닉 종을 비롯한, 임의의 포유동물 종으로부터 유래된 것일 수 있다.

[0099] 특정 실시양태에서, 키메라 포식작용 수용체는 인간, 영장류, 소, 말, 염소, 양, 개, 고양이, 마우스, 래트, 토끼, 기니아 피그, 돼지, 그의 트랜스제닉 종, 또는 그의 임의 조합을 비롯한, 임의의 포유동물 종으로부터 유래된 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 키메라 포식작용 수용체는 뮤린, 키메라, 인간, 또는 인간화 키메라 포식작용 수용체이다.

[0100] 본원에 기술된 CER의 또 다른 도메인에의 한 도메인의 직접적인 융합은 개재 연결 아미노산의 존재를 막는 것으로 이해된다. 연결 아미노산은 자연적이거나, 비-자연적 (예컨대, 키메라 단백질의 구축 디자인로부터 생성)일 수 있다.

[0101] 본 개시내용의 탠덤 발현 카세트에서의 사용을 위한 CER의 실시양태는 하기 표 1에 제공되어 있고, 이는 또한 PCT 출원 번호 PCT/2017/053553 및 PCT/US2018/52297 (상기 문헌은 각각 그 전문이 참조로 포함된다)에서 기술

되어 있다.

표 1

예시적인 키메라 포식작용 수용체

CER 명칭	결합 도메인	막관통 도메인	제 1 포식작용 신호전달 도메인	제 2 포식작용 신호전달 도메인	예시적인 아미노산 서열
CER1	Tim4	Tim4	MERTK		서열번호:109
CER5	Tim4	Tim4	TLR4		서열번호:97
CER6	Tim4	TLR4	TLR4		서열번호:110
CER7	Tim4 + TLR 인접막 도메인	TLR4	TLR4		서열번호:111
CER8	Tim4	Tim4	Tyro3		서열번호:112

[0102]

CER 명칭	결합 도메인	막관통 도메인	제 1 포식작용 신호전달 도메인	제 2 포식작용 신호전달 도메인	예시적인 아미노산 서열
CER9	Tim4	Tim4	DAP12		서열번호:113
CER10	Tim4	DAP12	DAP12		서열번호:114
CER11	Tim4	Tim4	Axl		서열번호:115
CER12	Tim4	Tim4	FcRg		서열번호:116
CER13	Tim4	FcεR1	FcRg		서열번호:117
CER15	Tim4	Tim4	MyD88		서열번호:118
CER16	Tim4	Tim4	MyD88 TIR		서열번호:119
CER17	Tim4	Tim4	TLR_3		서열번호:120
CER18	Tim4	TLR_3	TLR_3		서열번호:121
CER19	Tim4	Tim4	TLR_5		서열번호:98
CER20	Tim4	TLR_5	TLR_5		서열번호:122
CER21	Tim4	Tim4	TLR_8		서열번호:99
CER22	Tim4	TLR_8	TLR_8		서열번호:123
CER23	Tim4	Tim4	TLR_9		서열번호:124
CER24	Tim4	TLR_9	TLR_9		서열번호:125
CER25	Tim4	Tim4	NFAM		서열번호:100
CER26	Tim4	Tim4	TLR_1		서열번호:126
CER27	Tim4	Tim4	TLR_2		서열번호:101
CER28	Tim4	Tim4	TLR_7		서열번호:127
CER29	Tim4	Tim4	TRAF6		서열번호:102
CER30	Tim4	Tim4	TRAF2		서열번호:128
CER31	Tim4	Tim4	TRAF3		서열번호:103
CER85	Tim4	Tim4	MyD88	Baff-R	서열번호:129
CER86	Tim4	Tim4	MyD88	DAP12	서열번호:130
CER87	Tim4	Tim4	Baff-R	MyD88	서열번호:131
CER88	Tim4	Tim4	DAP12	MyD88	서열번호:132

[0103]

CER 명칭	결합 도메인	막관통 도메인	제 1 포식작용 신호전달 도메인	제 2 포식작용 신호전달 도메인	예시적인 아미노산 서열
CER89	Tim4	Tim4	MyD88	CD79b (185-229)	서열번호:133
CER90	Tim4	Tim4	MyD88	NFAM1	서열번호:134
CER91	Tim4	Tim4	MyD88	P2A-Rab	서열번호:135
CER92	Tim4	Tim4	MERTK	MyD88	서열번호:136
CER93	Tim4	Tim4	MERTK	Baff-R	서열번호:137
CER94	Tim4	Tim4	MERTK	DAP12	서열번호:138
CER95	Tim4	Tim4	MERTK	CD79b (185-229)	서열번호:139
CER96	Tim4	Tim4	MERTK	NFAM1	서열번호:140
CER97	Tim4	Tim4	AXL	Dap12	서열번호:141
CER98	Tim4	Tim4	AXL	CD79b	서열번호:142
CER99	Tim4	Tim4	AXL	NFAM1	서열번호:143
CER102	Tim4	Tim4	TLR8	NFAM1	서열번호:144
CER103A	Tim4	Tim4	TLR8	CD79b (185-229)	서열번호:145
CER103B	Tim4	Tim4	TLR8	CD79b (185-213)	서열번호:146
CER104	Tim4	Tim4	TLR8	DAP12	서열번호:147
CER105	Tim4	Tim4	TLR8	Baff-R	서열번호:148
CER106	Tim4	Tim4	NFAM1	TLR8	서열번호:149
CER107	Tim4	Tim4	CD79b (185-213)	TLR8	서열번호:150
CER108	Tim4	Tim4	DAP12	TLR8	서열번호:151
CER109	Tim4	Tim4	Baff-R	TLR8	서열번호:152
CER110	Tim4	Tim4	TRAF6	DAP12	서열번호:153
CER111A	Tim4	Tim4	TRAF6	CD79b (185-229)	서열번호:154
CER111B	Tim4	Tim4	TRAF6	CD79b (185-213)	서열번호:155
CER112	Tim4	Tim4	TRAF6	NFAM1	서열번호:156
CER113	Tim4	Tim4	TRAF6	Baff-R	서열번호:157
CER114	Tim4	Tim4	TRAF6	MERTK	서열번호:158

[0104]

CER 명칭	결합 도메인	막관통 도메인	제 1 포식작용 신호전달 도메인	제 2 포식작용 신호전달 도메인	예시적인 아미노산 서열
CER115	Tim4	Tim4	MERTK	TRAF6	서열번호:159
CER116	Tim4	Tim4	TRAF6	TLR8	서열번호:160
CER117	Tim4	Tim4	TLR8	TRAF6	서열번호:161
CER118	Tim4	Tim4	TLR1	NFAM1	서열번호:162
CER119A	Tim4	Tim4	TLR1	CD79b (185-229)	서열번호:183
CER119B	Tim4	Tim4	TLR1	CD79b (185-213)	서열번호:163
CER120	Tim4	Tim4	TLR1	DAP12	서열번호:164
CER121	Tim4	Tim4	TLR1	TRAF6	서열번호:165
CER122	Tim4	Tim4	TLR2	DAP12	서열번호:171
CER123	Tim4	Tim4	TLR2	TRAF6	서열번호:172
CER124	Tim4	Tim4	TLR2	NFAM1	서열번호:173
CER125A	Tim4	Tim4	TLR2	CD79b (185-229)	서열번호:174
CER125B	Tim4	Tim4	TLR2	CD79b (185-213)	서열번호:175
CER126	Tim4	Tim4	TLR2	TRAF2	서열번호:184
CER127	Tim4	Tim4	TRAF2	TLR2	서열번호:185
CER128	Tim4	Tim4	TRAF2	TLR8	서열번호:186
CER129	Tim4	Tim4	TLR8	TRAF2	서열번호:187
hCER21	Tim4	Tim4	TLR8		서열번호:188
hCER29	Tim4	Tim4	TRAF6		서열번호:189
hCER104	Tim4	Tim4	TLR8	Dap12	서열번호:190
hCER116	Tim4	Tim4	TRAF6	TLR8	서열번호:191
hCER117	Tim4	Tim4	TLR8	TRAF6	서열번호:192
hCER122	Tim4	Tim4	TLR2	Dap12	서열번호:193
hCER123	Tim4	Tim4	TLR2	TRAF6	서열번호:194
hCER126	Tim4	Tim4	TLR2	TRAF2	서열번호:195

[0105]

[0106]

II. 키메라 항원 수용체

[0107]

특정 실시양태에서, 본 개시내용의 탠덤 발현 카세트는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 코딩하는 트랜스진을 포함한다. 키메라 항원 수용체는 일반적으로 표적 항원에 결합하는 결합 도메인을 포함하는 세포외 도메인; 세포내 신호전달 도메인, 및 세포외 도메인과 세포내 신호전달 도메인 사이에 위치하고, 그 둘을 연결하는 막관통 도메인을 포함하는 재조합 수용체이다.

[0108]

본 개시내용의 CAR에서 사용하기에 적합한 결합 도메인은 임의의 항원-결합 폴리펩티드를 포함한다. 결합 도메인은 항체, 또는 예를 들어, 전장 중쇄, Fab 단편, Fab', F(ab')₂, sFv, VH 도메인, VL 도메인, dAb, VHH, CDR, 및 scFv를 비롯한 그의 항원 결합 단편을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, CAR 결합 도메인은 무린, 키메라, 인간, 또는 인간화 CAR 결합 도메인이다.

[0109]

특정 실시양태에서, 본 개시내용에 제공된 CAR의 세포외 도메인은 임의적으로 세포외, 비-신호전달 스페이스 또는 링커 도메인을 포함한다. 포함하는 경우, 상기 스페이스 또는 링커 도메인은 추가로 적절한 세포 대 세포 접촉, 결합, 및 활성화가 이루어질 수 있도록 하기 위해 숙주 세포 표면으로부터 떨어진 위치에 결합 도메인을 배치시킬 수 있다. 세포외 스페이스 도메인은 일반적으로 CAR의 세포외 결합 도메인과 막관통 도메인 사이에 위치한다. 세포외 스페이스의 길이는 표적 분자 결합을 최적화시키기 위해 선택된 표적 분자, 선택된 결합 에피토프, 결합 도메인 크기 및 친화성에 기초하여 달라질 수 있다 (예컨대, 문헌 [Guest *et al.*, *J. Immunother.* 28:203-11, 2005]; PCT 공개 번호 WO 2014/031687 참조). 특정 실시양태에서, 세포외 스페이스 도메인은 면역글로불린 힌지 영역 (예컨대, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgD)이다. 면역글로불린 힌지 영역은 야생형 면역글로불린 힌지 영역 또는 변경된 야생형 면역글로불린 힌지 영역일 수 있다. 변경된 IgG₄ 힌지 영역은 PCT

공개 번호 WO 2014/031687에 기술되어 있고, 힌지 영역은 그 전체가 본원에서 참조로 포함된다. 특정 실시양태에서, 세포의 스페이서 도메인은 ESKYGPPCPPCP (서열번호: 63)의 아미노산 서열을 갖는 변형된 IgG₄ 힌지 영역을 포함한다.

[0110] 본원에 기술된 CAR에서 사용될 수 있는 힌지 영역의 다른 예로는 예컨대, CD8a, CD4, CD28 및 CD7과 같은, 1형 막 단백질의 세포외 영역으로부터의 힌지 영역을 포함하며, 이는 야생형 또는 그의 변이체일 수 있다. 추가의 실시양태에서, 세포의 스페이서 도메인은 CH1 도메인, CH2 도메인, CH3 도메인, 또는 그의 조합으로부터 선택되는 면역글로불린 Fc 도메인의 전체 또는 그의 일부를 포함한다 (예컨대, PCT 공개 W02014/031687 참조 (스페이서는 그 전체가 본원에서 참조로 포함된다)). 추가의 다른 실시양태에서, 세포의 스페이서 도메인은 II형 C-렉틴의 스톡 영역 (C-유형 렉틴 도메인과 막관통 도메인 사이에 위치하는 세포의 도메인)을 포함할 수 있다. II형 C-렉틴은 CD23, CD69, CD72, CD94, NKG2A, 및 NKG2D를 포함한다.

[0111] 본 개시내용의 CAR은 세포의 도메인과 세포내 신호전달 도메인을 연결하고, 그 사이에 위치하는 막관통 도메인을 포함한다. 막관통 도메인은 숙주 세포 막을 가로지르는 소수성 알파 나선이고, 숙주 세포 막에 CAR을 고정시킨다. 막관통 도메인은 결합 도메인에, 또는 존재할 경우, 세포의 스페이서 도메인에 직접 융합될 수 있다. 특정 실시양태에서, 막관통 도메인은 완전한 막 단백질 (예컨대, 수용체, 분화 클러스터 (CD) 분자, 효소, 수송체, 세포 부착 분자 등)로부터 유래된 것이다. 막관통 도메인은 세포의 도메인 또는 세포내 신호전달 도메인과 동일한 분자로부터 선택될 수 있다 (예컨대, CD28 공자극성 신호전달 도메인 및 CD28 막관통 도메인을 포함하는 CAR). 특정 실시양태에서, 막관통 도메인 및 세포의 도메인은 각각 상이한 분자로부터 선택된다. 다른 실시양태에서, 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인은 각각 상이한 분자로부터 선택된다. 추가의 다른 실시양태에서, 막관통 도메인, 세포의 도메인, 및 세포내 신호전달 도메인은 각각 상이한 분자로부터 선택된다.

[0112] 본 개시내용의 CAR에서 사용하기 위한 예시적인 막관통 도메인은 CD28, CD2, CD3 ϵ , CD3 δ , CD3 ζ , CD25, CD27, CD40, CD79A, CD79B, CD80, CD86, CD95 (Fas), CD134 (OX40), CD137 (4-1BB), CD150 (SLAMF1), CD152 (CTLA4), CD200R, CD223 (LAG3), CD270 (HVEM), CD272 (BTLA), CD273 (PD-L2), CD274 (PD-L1), CD278 (ICOS), CD279 (PD-1), CD300, CD357 (GITR), A2aR, DAP10, FcR α , FcR β , FcR γ , Fyn, GAL9, KIR, Lck, LAT, LRP, NKG2D, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, NOTCH4, PTCH2, ROR2, Ryk, Slp76, SIRP α , pT α , TCR α , TCR β , TIM3, TRIM, LPA5, 및 Zap70을 포함한다. 예시적인 CD28 막관통 도메인은 서열번호: 107의 아미노산 서열을 포함한다.

[0113] CAR의 세포내 신호전달 도메인은 세포내 효과기 도메인이고, CAR의 세포의 도메인의 표적 분자에의 결합에 대한 반응으로 세포에 기능성 신호를 전달할 수 있다. 세포내 신호전달 도메인은 충분한 신호전달 활성을 유지하는 세포내 신호전달 분자의 임의의 일부분일 수 있다. 일부 실시양태에서, 세포내 신호전달 분자의 전장 또는 전장 세포내 성분이 사용된다. 일부 실시양태에서, 세포내 신호전달 분자 또는 세포내 신호전달 분자의 세포내 성분의 말단절단된 부분이 사용되되, 단, 말단절단된 부분이 충분한 신호전달 활성을 유지하는 한 그러하다. 추가의 실시양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 전체 세포내 신호전달 분자, 또는 세포내 신호전달 분자의 말단절단된 부분의 변이체가 되, 단, 변이체가 충분한 신호전달 활성을 유지하는 한 (즉, 변이체가 기능성 변이체인 경우에) 그러하다.

[0114] 특정 실시양태에서, CAR의 세포내 신호전달 도메인은 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프 (ITAM) 함유 신호전달 도메인을 포함한다. ITAM 함유 신호전달 도메인은 일반적으로 적어도 하나의 (1, 2, 3, 4개 이상의) ITAM을 함유하고, 이는 YXXL/I-X₆₋₈-YXXL/I의 보존되는 모티프라고 지칭된다. ITAM 함유 신호전달 도메인은 항원 결합 또는 리간드 부착 후 T 세포 활성화 신호전달을 개시할 수 있다. ITAM-신호전달 도메인은 예를 들어, CD3 γ , CD3 δ , CD3 ϵ , CD3 ζ , CD5, CD22, CD79a, CD278 (ICOS), DAP10, DAP12, 및 CD66d의 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 본 개시내용의 CAR에서 사용될 수 있는 예시적인 CD3 ζ 신호전달 도메인은 서열번호: 166 또는 167의 아미노산 서열을 포함한다.

[0115] CAR 세포내 신호전달 도메인은 임의적으로 1차 또는 고전적 (예컨대, ITAM-구동) 활성화 신호와 함께 활성화될 때, T 세포 반응, 예컨대, T 세포 활성화, 사이토카인 생산, 증식, 분화, 생존, 효과기 기능, 또는 그의 조합을 촉진 또는 증진시키는 공자극성 신호전달 도메인을 포함한다. CAR에서 사용하기 위한 공자극성 신호전달 도메인으로는 예를 들어, CD27, CD28, CD40L, GITR, NKG2C, CARD1, CD2, CD7, CD27, CD30, CD40, CD54 (ICAM), CD83, CD134 (OX-40), CD137 (4-1BB), CD150 (SLAMF1), CD152 (CTLA4), CD223 (LAG3), CD226, CD270 (HVEM), CD273 (PD-L2), CD274 (PD-L1), CD278 (ICOS), DAP10, LAT, LFA-1, LIGHT, NKG2C, SLP76, TRIM, ZAP70, 또는 그의 임의 조합을 포함한다. 특정 실시양태에서, 공자극성 신호전달 도메인은 OX40, CD2, CD27, CD28, ICAM-1,

LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 또는 4-1BB (CD137) 신호전달 도메인을 포함한다. 본 개시내용의 CAR에서 사용될 수 있는 예시적인 CD28 공자극성 신호전달 도메인은 서열번호: 169 또는 170의 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 4-1BB 공자극성 신호전달 도메인은 서열번호: 168의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, CAR은 1, 2개 이상의 공자극성 신호전달 도메인을 포함한다.

[0116] 특정 실시양태에서, 키메라 항원 수용체는 인간, 영장류, 소, 말, 염소, 양, 개, 고양이, 마우스, 래트, 토끼, 기니아 피그, 돼지, 그의 트랜스제닉 종, 또는 그의 임의 조합을 비롯한, 임의의 포유동물 종으로부터 유래된 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 키메라 항원 수용체는 무린, 키메라, 인간, 또는 인간화 키메라 항원 수용체이다.

[0117] 특정 실시양태에서, CAR은 제1 세대 CAR, 제2 세대 CAR, 또는 제3 세대 CAR이다. 제1 세대 CAR은 일반적으로 CD3 ζ , Fc γ RI, 또는 T 세포 활성화 신호를 제공하는 다른 ITAM-함유 활성화 도메인의 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 갖는다. 제2 세대 CAR은 공자극성 신호전달 도메인 (예컨대, 내인성 T 세포 공자극성 수용체로부터의 공자극성 신호전달 도메인, 예컨대, CD28, 4-1BB, 또는 ICOS)을 추가로 포함한다. 제3 세대 CAR은 ITAM-함유 활성화 도메인, 제1 공자극성 신호전달 도메인 및 제2 공자극성 신호전달 도메인을 포함한다.

[0118] 특정 실시양태에서, CAR은 T 세포 수용체-기반 키메라 항원 수용체 (TCR-CAR)이다. TCR-CAR은 일반적으로 가용성 TCR (V α 도메인 및 C α 도메인을 포함하는 폴리펩티드 쇄 및 V β 도메인 및 C β 도메인을 포함하는 폴리펩티드 쇄)을 포함하고, 여기서, V β C β 폴리펩티드 쇄는 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 성분 (예컨대, ITAM-함유 활성화 도메인 및 임의적으로, 공자극성 신호전달 도메인)에 연결되는 것인 이중이량체 융합 단백질이다 (예컨대, 문헌 [Walseng *et al.*, 2017 Scientific Reports 7:10713] 참조).

[0119] 본 개시내용의 CAR은 바이러스 항원, 박테리아 항원, 진균 항원, 기생충 항원, 종양 항원, 자가면역 질환 항원을 비롯한, 다양한 항원을 표적화할 수 있다. CAR이 표적화할 수 있는 예시적인 종양 항원으로는 CD138, CD38, CD33, CD123, CD72, CD79a, CD79b, 메소텔린, PSMA, BCMA, ROR1, MUC-16, L1CAM, CD22, CD19, CD20, CD23, CD24, CD37, CD30, CA125, CD56, c-Met, EGFR, GD-3, HPV E6, HPV E7, MUC-1, HER2, 플레이트 수용체 α , CD97, CD171, CD179a, CD44v6, WT1, VEGF- α , VEGFR1, IL-13R α 1, IL-13R α 2, IL-11R α , PSA, FcRH5, NKG2D 리간드, NY-ESO-1, TAG-72, CEA, 에프린 A2, 에프린 B2, 루이스 A 항원, 루이스 Y 항원, MAGE, MAGE-A1, RAGE-1, 플레이트 수용체 β , EGFRviii, VEGFR-2, LGR5, SSX2, AKAP-4, FLT3, 푸코실 GM1, GM3, o-아세틸-GD2, 및 GD2를 포함한다.

[0120] III. T 세포 수용체 결합 단백질

[0121] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 탠덤 발현 카세트는 재조합 TCR 결합 단백질을 코딩하는 트랜스진을 포함한다. 재조합 TCR 결합 단백질은 예를 들어, 단일 쇄 TCR, 단일 도메인 TCR, 가용성 TCR 융합 TCR 단백질, 및 TCR 융합 구축물 (TRuCTM)을 비롯한, α 쇄 폴리펩티드 및 β 쇄 폴리펩티드로 이루어진 이중이량체 또는 γ 쇄 폴리펩티드 및 δ 쇄 폴리펩티드로 이루어진 이중이량체로 구성된 "전통적인" TCR, 그의 결합 단편 및 융합 단백질을 포함한다. 특정 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트는 TCR 베타 가변 영역 및 TCR 베타 불변 영역을 포함하는 재조합 TCR 베타 쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 TCR 알파 가변 영역 및 TCR 알파 불변 영역을 포함하는 재조합 TCR 알파 쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 특정 실시양태에서, 재조합 TCR은 친화성이 증강된 TCR이다.

[0122] 특정 실시양태에서, 재조합 TCR 결합 단백질은 가용성 링커에 의해 V β 에 연결된 V α 를 포함하는 단일 쇄 TCR (scTCR)이다. 일부 실시양태에서, scTCR은 V α -링커-V β 폴리펩티드를 포함한다. 다른 실시양태에서, scTCR은 V β -링커-V α 폴리펩티드를 포함한다.

[0123] 특정 실시양태에서, 재조합 TCR 결합 단백질은 단일 도메인 TCR (예컨대, V β)이다.

[0124] 특정 실시양태에서, 재조합 TCR 결합 단백질은 단일 쇄 TCR (scTCR) 융합 단백질이다. scTCR 융합 단백질은 scTCR (TCR V β 도메인에 연결된 TCR V α 도메인), 임의적 세포외 스페이스, 막관통 도메인, 및 CD3 ζ ITAM-함유 활성화 도메인 및 임의적으로 공자극성 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 결합 도메인을 포함한다 (문헌 [Aggen *et al.*, 2012, Gene Ther. 19:365-374]; [Stone *et al.*, Cancer Immunol. Immunother. 2014, 63:1163-76] 참조).

[0125] 특정 실시양태에서, 재조합 TCR 결합 단백질은 TCR 융합 구축물 (TRuCTM 구축물)이다 (미국 특허 공개 번호

2017/0166622 참조). TRuC™ 구축물은 TCR 복합체의 적어도 하나의 성분 (CD3 γ , CD3 ϵ , 또는 CD3 δ)에 융합되어 TCR 복합체 성분 융합 단백질을 형성하는 항원 특이적 결합 도메인 (예컨대, scFv)을 포함한다. 인간 TCR 복합체는 CD3 ϵ 폴리펩티드, CD3 γ 폴리펩티드, CD3 δ 폴리펩티드, CD3 ζ 폴리펩티드, TCR α 채 폴리펩티드, 및 TCR β 채 폴리펩티드를 포함한다. TCR 복합체 성분 융합 단백질은 TCR 복합체의 다른 성분과 회합하여 기능성 완전 TCR 융합 복합체를 형성할 수 있다. TCR과 달리, TRuC™ 구축물은 MHC 비의존적인 방식으로 표적 항원에 결합할 수 있다.

[0126] 특정 실시양태에서, TCR 결합 단백질은 인간, 영장류, 소, 말, 염소, 양, 개, 고양이, 마우스, 래트, 토끼, 기니아 피그, 돼지, 그의 트랜스제닉 종, 또는 그의 임의 조합을 비롯한, 임의의 포유동물 종으로부터 유래된 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, TCR 결합 단백질은 무린, 키메라, 인간, 또는 인간화 TCR 결합 단백질이다.

[0127] 본 개시내용의 TCR 결합 단백질은 종양 항원, 바이러스 항원, 박테리아 항원, 진균 항원, 기생충 항원, 및 자가면역 질환 항원을 비롯한 다양한 항원에 결합할 수 있다. 재조합 TCR 결합 단백질이 표적화할 수 있는 예시적인 종양 항원으로는 WT-1, 메소텔린, MART-1, NY-ESO-1, MAGE-A3, HPV E7, 서바이빈(survivin), α 태아단백, 및 종양 특이적 신생항원을 포함한다. 본 개시내용의 탠덤 발현 카세트에서 사용될 수 있는 예시적인 HPV16 E7 특이적 TCR은 PCT 공개 출원 번호 W02015/184228 (그 전문이 본원에서 참조로 포함된다)에 제공되어 있다. 특정 실시양태에서, HPV16 E7 특이적 TCR은 서열번호: 90의 아미노산 서열을 포함한다. 서열번호: 90의 아미노산 서열은 TCR β 채 서열과 TCR α 채 서열 사이에 P2A 자기 절단 펩티드를 함유하고, 이는 숙주 세포에서 절단되어 2개의 폴리펩티드 채를 형성하게 될 것이다. 따라서, 특정 실시양태에서, 서열번호: 90에 의해 제시된 TCR은 이량체화하여 $\alpha\beta$ TCR을 형성할 수 있는 별개의 TCR β 및 TCR α 폴리펩티드 채를 포함한다. 특정 실시양태에서, HPV16 E7 특이적 TCR은 서열번호: 92의 아미노산 서열을 포함하는 V β 를 포함한다. 특정 실시양태에서, HPV16 E7 특이적 TCR은 서열번호: 94의 아미노산 서열을 포함하는 V α 를 포함한다. 추가의 실시양태에서, HPV16 특이적 E7 TCR은 서열번호: 92의 아미노산 서열을 포함하는 V β 및 서열번호: 94의 아미노산 서열을 포함하는 V α 를 포함한다.

[0128] 특정 실시양태에서, TCR C α 도메인, C β 도메인, 또는 그 둘 모두는 시스테인 치환을 포함하여 두 불변 도메인 시스테인 잔기 사이에 채간 이황화 결합을 생성하는데, 이는 비변형 TCR에는 존재하지 않는 것이다. 상기 변형된 TCR은 더욱 안정적인 이종이량체를 형성할 수 있다. 특정 실시양태에서, C α 도메인은 야생형 단백질 서열의 48번 위치에 Thr→Cys 치환을 포함하고, C β 도메인은 야생형 단백질 서열의 56번 위치에 Ser→Cys 치환을 포함한다 (PCT 공개 출원 번호 W02015/184228 참조). 예시적인 시스테인 변형된 TCR C β 불변 영역은 서열번호: 93의 아미노산 서열을 포함한다.

[0129] 특정 실시양태에서, TCR은 막관통 도메인의 소수성을 증가시키기 위해 α 및 β 채 중 하나 또는 그 둘 모두의 불변 영역의 막관통 도메인 중 1, 2, 또는 3개의 아미노산을 소수성 아미노산으로 치환하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, TCR α 채의 Ser112, Met114, 및 Gly115로부터 선택되는 잔기 중 1, 2, 또는 3개는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp로 치환된다. 예시적인 시스테인 변형된, "LVL" 치환된 TCR C α 영역은 서열번호: 95의 아미노산 서열을 포함한다.

[0130] 특정 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트에 의해 발현된 CER 및 CAR/또는 TCR 결합 단백질은 동일한 항원을 표적화한다. 다른 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트에 의해 발현된 CER 및 CAR/또는 TCR 결합 단백질은 각각 상이한 항원을 표적화한다.

[0131] 폴리뉴클레오티드, 발현 카세트, 벡터, 및 변형된 숙주 세포

[0132] 특정 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기술된 수용체 (예컨대, CER, CARs, 및 TCR 결합 단백질) 중 하나 이상의 것을 코딩하는 핵산 분자를 제공한다. 핵산은 단일 또는 이중 가닥 DNA, cDNA, 또는 RNA를 지칭할 수 있고, 안티센스 DNA, cDNA, 및 RNA를 비롯한 서로 상호적인 핵산의 (+) 및 (-) 가닥을 포함한다. 핵산은 자연적으로 발생 또는 합성 형태의 DNA 또는 RNA일 수 있다. 원하는 수용체를 코딩하는 핵산 서열은 당업계에 표준 기술을 사용하여, 예컨대, 원하는 서열 또는 그의 일부를 발현하는 세포로부터 라이브러리를 스크리닝함으로써, 상기의 것을 포함하는 것으로 공지된 벡터로부터 서열을 유도시킴으로써, 또는 예를 들어, 문헌 [Sambrook *et al.* (1989 and 2001 editions; *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY)] 및 [Ausubel *et al.* (Current Protocols in Molecular Biology, 2003)]에 기술된 바와 같이 동일한 것을 함유하는 세포 또는 조직으로부터 서열 또는 그의 일부를 직접 단리시킴으로써 공지된 재조합 방법을 사용하여

수득되고, 제조될 수 있다. 대안적으로 관심 서열은 클로닝보다는 합성에 의해 제조될 수 있다.

- [0133] 본원에서 제공되는 수용체 조성물을 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 임의의 동물, 예컨대, 인간, 영장류, 소, 말, 양, 개, 고양이, 마우스, 래트, 토끼, 기니아 피그, 돼지, 또는 그의 조합으로부터 유래될 수 있다. 특정 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트에 함유된 적어도 하나의 수용체 또는 그 둘 모두의 수용체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 폴리뉴클레오티드가 삽입되는 숙주 세포와 동일한 동물 종으로부터의 것이다.
- [0134] 특정 실시양태에서, 수용체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 5'-말단에 분비 경로로의 전구체 단백질의 표적화를 위한 신호 펩티드 (이는 또한 리더 펩티드 또는 신호 서열로 지칭됨)를 코딩하는 서열을 포함한다. 신호 펩티드는 임의적으로 숙주 세포 막으로의 수용체의 세포 프로세싱 및 국제화 동안 세포의 도메인의 N 말단으로부터 절단된다. 신호 펩티드 서열이 절단되거나, 제거된 폴리펩티드는 또한 소위 성숙 폴리펩티드라고 명명될 수 있다. 본 개시내용의 수용체에 사용될 수 있는 신호 펩티드의 예로는, 예컨대, GM-CSF (서열 번호: 64의 아미노산 서열), Tim4 (서열 번호: 65의 아미노산 서열을 포함하는 내인성으로 분비된 단백질로부터 유래된 신호 펩티드를 포함한다. 본원에서 사용되는 바, 본원에서 제공되는 수용체, 예컨대, CER, CAR, 또는 TCR 결합 단백질의 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 서열에 대한 언급은 신호 서열을 포함하거나, 또는 배제시킬 수 있다. 신호 펩티드 서열을 포함하는 본원에 개시된 서열의 경우, 신호 펩티드 서열은 코딩된 단백질을 세포의 막으로 수송할 수 있는 또 다른 신호 펩티드로 대체될 수 있음을 당업자는 이해한다.
- [0135] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 수용체 코딩 폴리뉴클레오티드는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 표적 숙주 세포에서 효율적인 발현을 위해 최적화된 코돈이다 (예컨대, 문헌 [Scholten *et al.*, *Clin. Immunol.* 119:135-145 (2006)] 참조). 본원에서 사용되는 바, "코돈 최적화된" 폴리뉴클레오티드는 숙주 관심 세포에 tRNA의 존재에 상응하는 침묵 돌연변이를 갖도록 변형된 코돈을 갖는 이중성 폴리뉴클레오티드를 포함한다.
- [0136] 본원에서 제공된 적어도 2개의 트랜스진 (예컨대, CER 및 CAR, CER 및 TCR 결합 단백질)을 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 탠덤 발현 카세트를 구성하는 데 사용될 수 있다. 탠덤 발현 카세트는 적어도 2개의 트랜스진의 탠덤 또는 공동 발현을 위한 동일한 조절 서열 세트의 제어하에, 또는 그에 작동적으로 연결된 적어도 2개의 트랜스진을 포함하는 벡터 핵산의 성분을 지칭한다. 본 개시내용의 탠덤 발현 카세트에서 사용될 수 있는 조절 서열은 적절한 전사 개시, 종결, 프로모터 및 인핸서 서열; 효율적인 RNA 프로세싱 신호, 예컨대, 스플라이싱 및 폴리아데닐화 신호; 세포질 mRNA를 안정화시키는 서열; 번역물을 증진시키는 서열 (즉, 코작(Kozak) 공통 서열); 단백질 안정성을 증진시키는 서열; 단백질 분비를 증진시키는 서열, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다.
- [0137] 특정 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트는 공간 및 시간 제어가 최적화되도록 구축될 수 있다. 예를 들어, 탠덤 발현 카세트는 공간 및 시간 제어를 최적화시키는 프로모터 요소를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트는 종양 또는 감염 조직과 같은 기관, 세포 유형 (예컨대, 면역 세포), 또는 또는 병적 미세 환경으로의 탠덤 발현 카세트의 특이적 유도를 가능하게 하는 조직 특이적 프로모터 또는 인핸서를 포함한다. "인핸서"는 전사를 활성화시키기 위해 협력적으로 또는 독립적으로 작용할 수 있는 추가적인 프로모터 요소이다. 특정 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트는 구성적 프로모터를 포함한다. 본 개시내용의 탠덤 발현 카세트에서 사용하기 위한 예시적인 구성적 프로모터는 EF-1 α 프로모터이다. 특정 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트는 유도성 프로모터를 포함한다. 특정 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트는 조직 특이적 프로모터를 포함한다.
- [0138] 탠덤 발현 카세트 내에 함유된 적어도 2개의 트랜스진은 임의 순서로 존재할 수 있다. 예를 들어, CER을 코딩하는 폴리뉴클레오티드 및 CAR을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 탠덤 발현 카세트는 5'에서 3'으로 배열될 수 있다: CER-CAR, 또는 CAR-CER. 또 다른 예에서, CER을 코딩하는 폴리뉴클레오티드 및 TCR을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 탠덤 발현 카세트는 5'에서 3'으로 배열될 수 있다: CER-TCR, 또는 TCR-CER.
- [0139] 특정 실시양태에서, 회합되어 다량체 또는 복합체를 형성하는 2개 이상의 폴리펩티드 쌍을 포함하는 수용체는 탠덤 발현 구축물 내의 2개 이상의 폴리뉴클레오티드 분자에 의해 코딩될 수 있다. 본 개시내용의 탠덤 발현 구축물에서 발현을 위해 고려되는 예시적인 다량체 수용체로는 다중쇄 CAR, TCR, TCR-CAR, 및 TRuC™ 구축물을 포함한다. 따라서, CER 및 TCR을 코딩하는 예시적인 탠덤 발현 카세트 실시양태는 CER을 코딩하는 폴리뉴클레오티드, TCR α 쇠 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 TCR β 쇠 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다.
- [0140] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 탠덤 발현 카세트는 내부 리보솜 진입 부위 (IRES) 또는 펩티드 절단 부위, 예컨대, 단일 mRNA로부터 다중 단백질의 공동 발현을 허용하기 위해 탠덤 발현 카세트 내에 함유된 각 폴리뉴클레오티드 사이에 배치되어 있는 퓨린 절단 부위 또는 바이러스 2A 펩티드를 포함할 수 있다. 예를 들어, IRES,

퓨린 절단 부위, 또는 바이러스 2A 펩티드는 탠덤 발현 카세트 내의 CER을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드 및 CAR을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드 사이에 배치될 수 있다. 또 다른 예에서, IRES, 퓨린 절단 부위, 또는 바이러스 2A 펩티드는 각각의 CER을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드, TCR α 쇠 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드 및 TCR β 쇠 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드 사이에 배치될 수 있다. 특정 실시양태에서, 바이러스 2A 펩티드는 돼지 테스코바이러스-1 (P2A), 토세아 아사이나(*Thosea asigna*) 바이러스 (T2A), 말 비염 A 바이러스 (E2A), 구제역 바이러스 (F2A), 또는 그의 변이체이다. 예시적인 T2A 펩티드는 서열번호: 67, 68, 69 및 75 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 P2A 펩티드는 서열번호: 70 또는 71의 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 E2A 펩티드 서열은 서열번호: 72의 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 F2A 펩티드 서열은 서열번호: 73의 아미노산 서열을 포함한다.

[0141] 본 개시내용의 탠덤 발현 카세트의 특정 실시양태는 표적 항원(예컨대, 종양 항원)에 특이적인 CAR/또는 TCR을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드 및 전-포식 마커 (예컨대, 아포토시스 마커, 예컨대, 포스파티딜세린)에 결합하는 CER을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. CAR/또는 TCR에 의해 표적 항원을 발현하는 표적 세포와의 결합 시, 상기 탠덤 발현 카세트를 발현하도록 변형된 세포는 표적 세포의 아포토시스를 유도한다. 아포토시스는 표적 세포 상의 전-포식 마커, 예컨대, 포스파티딜세린의 노출을 유도하고, 이어서, CER에 의한 포식작용을 위해 손상된 세포 또는 아포토시스 세포를 표적화할 수 있다.

[0142] 본 개시내용의 예시적인 탠덤 발현 카세트는 (a) 포스파티딜세린에 결합하는 Tim4 결합 도메인을 포함하는 세포 외 도메인; TLR4 포식작용 신호전달 도메인; 세포외 도메인과 포식작용 신호전달 도메인 사이에 위치하고, 그 둘을 연결하는 Tim4 막관통 도메인을 포함하는 CER을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드; (b) TCR 베타 가변 영역 및 TCR 베타 불변 영역을 포함하는 HPV-E7 특이적 재조합 T 세포 수용체 (TCR) 베타 쇠를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드; 및 (c) TCR 알파 가변 영역 및 TCR 알파 불변 영역을 포함하는 HPV-E7 특이적 재조합 TCR 알파 쇠를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다 (도 1a 참조). 특정 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트는 CER을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드, TCR β 쇠를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드, 및 TCR α 쇠를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드 사이에 산재하는 2A 펩티드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트는 CER 및 TCR 폴리뉴클레오타이드에 작동가능하게 연결된 EF-1 α 프로모터를 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 예시적인 탠덤 발현 카세트 ("CER5-HPV16 E7 TCR")는 서열번호: 97의 아미노산 서열을 포함하는 CER5 및 서열번호: 90의 아미노산 서열을 포함하는 HPV16 E7 TCR을 포함한다.

[0143] 본 개시내용의 또 다른 예시적인 본 개시내용의 탠덤 발현 카세트는 (a) 포스파티딜세린에 결합하는 Tim4 결합 도메인을 포함하는 세포외 도메인; TLR5 포식작용 신호전달 도메인; 세포외 도메인과 포식작용 신호전달 도메인 사이에 위치하고, 그 둘을 연결하는 Tim4 막관통 도메인을 포함하는 CER을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드; (b) TCR 베타 가변 영역 및 TCR 베타 불변 영역을 포함하는 HPV-E7 특이적 재조합 T 세포 수용체 (TCR) 베타 쇠를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드; 및 (c) TCR 알파 가변 영역 및 TCR 알파 불변 영역을 포함하는 HPV-E7 특이적 재조합 TCR 알파 쇠를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다 (도 1b 참조). 특정 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트는 CER을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드, TCR β 쇠를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드, 및 TCR α 쇠를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드 사이에 산재하는 2A 펩티드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트는 CER 및 TCR 폴리뉴클레오타이드에 작동가능하게 연결된 EF-1 α 프로모터를 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 예시적인 탠덤 발현 카세트 ("CER19-HPV16 E7 TCR")는 서열번호: 98의 아미노산 서열을 포함하는 CER19 및 서열번호: 90의 아미노산 서열을 포함하는 HPV16 E7 TCR을 포함한다.

[0144] 본 개시내용의 또 다른 예시적인 탠덤 발현 카세트는 (a) Tim4 결합 도메인을 포함하는 세포외 도메인; TLR8 포식작용 신호전달 도메인; 세포외 도메인과 포식작용 신호전달 도메인 사이에 위치하고, 그 둘을 연결하는 Tim4 막관통 도메인을 포함하는 CER을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드; (b) TCR 베타 가변 영역 및 TCR 베타 불변 영역을 포함하는 HPV-E7 특이적 재조합 T 세포 수용체 (TCR) 베타 쇠를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드; 및 (c) TCR 알파 가변 영역 및 TCR 알파 불변 영역을 포함하는 HPV-E7 특이적 재조합 TCR 알파 쇠를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다 (도 1c 참조). 특정 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트는 CER을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드, TCR β 쇠를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드, 및 TCR α 쇠를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드 사이에 산재하는 2A 펩티드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트는 CER 및 TCR 폴리뉴클레오타이드에 작동가능하게 연결된 EF-1 α 프로모터를 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 예시적인 탠덤 발현 카세트 ("CER21-HPV16 E7 TCR")는 서열번호: 99의 아미노산 서열을 포함하는 CER21 및 서열번호: 90의 아미노산 서열을 포함하는 HPV16 E7 TCR을 포함한다.

[0145] 본 개시내용의 또 다른 예시적인 본 탠덤 발현 카세트는 (a) 포스파티딜세린에 결합하는 Tim4 결합 도메인을 포

합하는 세포의 도메인; NFAM1 포식작용 신호전달 도메인; 세포의 도메인과 포식작용 신호전달 도메인 사이에 위치하고, 그 둘을 연결하는 Tim4 막관통 도메인을 포함하는 CER을 코딩하는 폴리뉴클레오티드; (b) TCR 베타 가변 영역 및 TCR 베타 불변 영역을 포함하는 HPV-E7 특이적 재조합 T 세포 수용체 (TCR) 베타쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드; 및 (c) TCR 알파 가변 영역 및 TCR 알파 불변 영역을 포함하는 HPV-E7 특이적 재조합 TCR 알파쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다 (도 1d 참조). 특정 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트는 CER을 코딩하는 폴리뉴클레오티드, TCR β 쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 TCR α 쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 사이에 산재하는 2A 펩티드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트는 CER 및 TCR 폴리뉴클레오티드에 작동가능하게 연결된 EF-1 α 프로모터를 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 예시적인 탠덤 발현 카세트 ("CER25-HPV16 E7 TCR")는 서열번호: 100의 아미노산 서열을 포함하는 CER25 및 서열번호: 90의 아미노산 서열을 포함하는 HPV16 E7 TCR을 포함한다.

[0146] 본 개시내용의 또 다른 예시적인 본 탠덤 발현 카세트는 (a) 포스파티딜세린에 결합하는 Tim4 결합 도메인을 포함하는 세포의 도메인; TLR2 포식작용 신호전달 도메인; 세포의 도메인과 포식작용 신호전달 도메인 사이에 위치하고, 그 둘을 연결하는 Tim4 막관통 도메인을 포함하는 CER을 코딩하는 폴리뉴클레오티드; (b) TCR 베타 가변 영역 및 TCR 베타 불변 영역을 포함하는 HPV-E7 특이적 재조합 T 세포 수용체 (TCR) 베타쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드; 및 (c) TCR 알파 가변 영역 및 TCR 알파 불변 영역을 포함하는 HPV-E7 특이적 재조합 TCR 알파쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다 (도 1e 참조). 특정 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트는 CER을 코딩하는 폴리뉴클레오티드, TCR β 쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 TCR α 쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 사이에 산재하는 2A 펩티드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트는 CER 및 TCR 폴리뉴클레오티드에 작동가능하게 연결된 EF-1 α 프로모터를 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 예시적인 탠덤 발현 카세트 ("CER27-HPV16 E7 TCR")는 서열번호: 101의 아미노산 서열을 포함하는 CER27 및 서열번호: 90의 아미노산 서열을 포함하는 HPV16 E7 TCR을 포함한다.

[0147] 본 개시내용의 또 다른 예시적인 탠덤 발현 카세트는 (a) 포스파티딜세린에 결합하는 Tim4 결합 도메인을 포함하는 세포의 도메인; Traf6 포식작용 신호전달 도메인; 세포의 도메인과 포식작용 신호전달 도메인 사이에 위치하고, 그 둘을 연결하는 Tim4 막관통 도메인을 포함하는 CER을 코딩하는 폴리뉴클레오티드; (b) TCR 베타 가변 영역 및 TCR 베타 불변 영역을 포함하는 HPV-E7 특이적 재조합 T 세포 수용체 (TCR) 베타쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드; 및 (c) TCR 알파 가변 영역 및 TCR 알파 불변 영역을 포함하는 HPV-E7 특이적 재조합 TCR 알파쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다 (도 1f 참조). 특정 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트는 CER을 코딩하는 폴리뉴클레오티드, TCR β 쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 TCR α 쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 사이에 산재하는 2A 펩티드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트는 CER 및 TCR 폴리뉴클레오티드에 작동가능하게 연결된 EF-1 α 프로모터를 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 예시적인 탠덤 발현 카세트 ("CER29-HPV16 E7 TCR")는 서열번호: 102의 아미노산 서열을 포함하는 CER29 및 서열번호: 90의 아미노산 서열을 포함하는 HPV16 E7 TCR을 포함한다.

[0148] 본 개시내용의 추가의 또 다른 예시적인 탠덤 발현 카세트는 (a) 포스파티딜세린에 결합하는 Tim4 결합 도메인을 포함하는 세포의 도메인; Traf3 포식작용 신호전달 도메인; 세포의 도메인과 포식작용 신호전달 도메인 사이에 위치하고, 그 둘을 연결하는 Tim4 막관통 도메인을 포함하는 CER을 코딩하는 폴리뉴클레오티드; (b) TCR 베타 가변 영역 및 TCR 베타 불변 영역을 포함하는 HPV-E7 특이적 재조합 T 세포 수용체 (TCR) 베타쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드; 및 (c) TCR 알파 가변 영역 및 TCR 알파 불변 영역을 포함하는 HPV-E7 특이적 재조합 TCR 알파쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다 (도 1g 참조). 특정 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트는 CER을 코딩하는 폴리뉴클레오티드, TCR β 쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 TCR α 쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 사이에 산재하는 2A 펩티드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트는 CER 및 TCR 폴리뉴클레오티드에 작동가능하게 연결된 EF-1 α 프로모터를 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 예시적인 탠덤 발현 카세트 ("CER31-HPV16 E7 TCR")는 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 CER31 및 서열번호: 90의 아미노산 서열을 포함하는 HPV16 E7 TCR을 포함한다.

[0149] 원하는 탠덤 발현 카세트를 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 숙주 관심 세포 (예컨대, 면역 세포) 내로의 도입을 위해 적절한 벡터, 예컨대, 바이러스 벡터, 비-바이러스 플라스미드 벡터, 및 비-바이러스 벡터, 예컨대, 지질 기반 DNA 벡터, 변형된 mRNA (modRNA), 자가 증폭 mRNA, CELiD, 및 트랜스포존-매개 유전자 전달 (피기백, 슬리핑 뷰티)에 삽입될 수 있다. 본 개시내용의 탠덤 발현 카세트를 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 임의의 적절한 벡터, 예컨대, 발현 벡터, 복제 벡터, 프로브 생성 벡터, 또는 서열분석 벡터로 클로닝될 수 있다. 특정 실시양태에서, CER을 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 CAR 또는 TCR 결합 단백질 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 단

일 폴리뉴클레오티드로 함께 연결된 후, 이어서, 벡터 내로 삽입된다. 다른 실시양태에서, CER을 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 CAR 또는 TCR 결합 단백질을 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 별개로 벡터 내로 삽입될 수 있고, 이로써, 발현된 아미노산 서열은 기능성 CER 및 CAR/또는 TCR을 생성한다. 탠덤 발현 카세트를 코딩하는 벡터는 본원에서 "탠덤 발현 벡터"로 지칭된다.

[0150] 특정 실시양태에서, 벡터는 탠덤 발현 카세트를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 특정 실시양태에서, 벡터는 CER 및 CAR/또는 TCR 결합 단백질을 코딩하는 탠덤 발현 카세트를 포함한다.

[0151] 특정 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트의 장기적인 통합 및 딸 세포로의 증식을 가능하게 하는 벡터가 사용된다. 바이러스 벡터의 예로는 예컨대, 아데노바이러스, 아데노-연관 바이러스, 우두 바이러스, 헤르페스 바이러스, 사이토메갈로바이러스, 수두 바이러스 또는 레트로바이러스 벡터, 예컨대, 렌티바이러스 벡터를 포함한다. 렌티바이러스로부터 유래한 벡터가 장기적인 유전자 전달을 달성하는 데 사용될 수 있으며, 예컨대, 간세포와 같은 비-증식성 세포를 형질도입시키는 능력 및 낮은 면역원성을 포함하는 벡터에 비해 추가된 이점을 갖는다.

[0152] 특정 실시양태에서, 여전히 그대로 예피솜에 있는 비-통합 벡터는 본 개시내용의 탠덤 발현 카세트를 위해 사용된다. 비-통합 바이러스 벡터의 예로는 아데노바이러스 벡터 및 비-통합, 예컨대, 비-통합 렌티바이러스 벡터 및 비-통합 거품형성 바이러스 벡터로 돌연변이화된 통합 바이러스 벡터를 포함한다.

[0153] 코어 바이러스를 코딩하는 벡터는 본원에서 "바이러스 벡터"로 지칭된다. 인간 유전자 요법 적용을 위해 확인된 것을 포함하여, 본 개시내용의 조성물과 사용하기에 적합한 이용가능한 바이러스 벡터가 다수 존재한다 (문헌 [Pfeifer and Verma, *Ann. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2:177, 2001] 참조). 적합한 바이러스 벡터는 RNA 바이러스를 기반으로 한 벡터, 예컨대, 레트로바이러스-유래 벡터, 예컨대, 몰로니 뮤린 백혈병 바이러스 (MLV)-유래 벡터를 포함하며, 복합 레트로바이러스-유래 벡터, 예컨대, 렌티바이러스-유래 벡터를 포함한다. HIV-1-유래 벡터가 이 범주에 속한다. 다른 예는 HIV-2, FIV, 말과 감염성 빈혈 바이러스, SIV, 및 매디-비스나 바이러스(Maedi-Visna virus) (양의 렌티바이러스)로부터 유래한 렌티 바이러스 벡터를 포함한다. 레트로바이러스 및 렌티바이러스 바이러스 벡터를 사용하여, 키메라 수용체 트랜스진을 포함하는 바이러스 입자에 의한 포유동물 숙주 세포의 형질도입을 위해, 세포를 패키징하는 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어, 미국 특허 8,119,772; [Walchli *et al.*, *PLoS One* 6:327930, 2011]; [Zhao *et al.*, *J. Immunol.* 174:4415, 2005]; [Engels *et al.*, *Hum. Gene Ther.* 14:1155, 2003]; [Frecha *et al.*, *Mol. Ther.* 18:1748, 2010]; [Verhoeven *et al.*, *Methods Mol. Biol.* 506:97, 2009]에 앞서 기술되어 있다. 레트로바이러스 및 렌티바이러스 벡터 구축물 및 발현 시스템 또한 상업적으로 이용가능하다.

[0154] 특정 실시양태에서, 바이러스 벡터는 탠덤 발현 카세트를 코딩하는 비-내인성 폴리뉴클레오티드를 숙주 세포 내로 도입시키는 데 사용된다. 바이러스 벡터는 레트로바이러스 벡터 또는 렌티바이러스 벡터일 수 있다. 바이러스 벡터는 또한 형질도입에 대한 마커를 코딩하는 핵산 서열을 포함할 수 있다. 바이러스 벡터에 대한 형질도입 마커는 당업계에 공지되어 있고, 약물 내성을 부여할 수 있는 선별 마커, 또는 검출가능한 마커, 예컨대, 형광성 마커 또는 예컨대, 유세포 분석법과 같은 방법에 의해 검출될 수 있는 세포 표면 단백질을 포함한다. 특정 실시양태에서, 바이러스 벡터는 형광성 단백질 (예컨대, 녹색, 황색), 인간 CD2의 세포외 도메인, 또는 말단절단된 인간 EGFR (EGFRt 또는 tEGFR; 문헌 [Wang *et al.*, *Blood* 118:1255, 2011] 참조)을 포함하는 형질도입용 유전자 마커를 추가로 포함한다. 예시적인 tEGFR 서열은 서열번호: 82의 아미노산 서열을 포함한다.

[0155] 예를 들어, 아데노바이러스-기반 벡터 및 아데노-연관 바이러스 (AAV)-기반 벡터를 포함하는 DNA 바이러스 벡터; 앰플리콘 벡터, 복제-결핍 HSV 및 약독화된 HSV를 포함하는 단순 포진 바이러스 (HSV)로부터 유래한 벡터를 포함하는 다른 바이러스 벡터가 또한 폴리뉴클레오티드 전달에 사용될 수 있다(문헌 [Krisky *et al.*, *Gene Ther.* 5: 1517, 1998]).

[0156] 최근 유전자 요법용으로 개발된 다른 바이러스 벡터가 또한 본 개시내용의 조성 및 방법으로 사용될 수 있다. 이러한 벡터는 바콜로바이러스 및 α -바이러스로부터 유래한 벡터 (문헌 [Jolly, D J. 1999. *Emerging Viral Vectors*. pp 209-40 in Friedmann T. ed. *The Development of Human Gene Therapy*. New York: Cold Spring Harbor Lab]), 또는 플라스미드 벡터 (예컨대, 슬리핑 뷰티(sleeping beauty) 또는 다른 트랜스포존 벡터)를 포함한다.

[0157] 일시적 제어가 요구되는 경우, 탠덤 발현 카세트 벡터는 형질도입된 세포의 유도성 고갈을 가능하게 하는 요소를 포함할 수 있다. 예를 들어, 이러한 벡터는 유도성 자살 유전자를 포함할 수 있다. 자살 유전자는 아포토시스 유전자 또는 작용제 (예컨대, 약물)에 대해 감응성을 부여하는 유전자일 수 있다. 예시적인 자살 유전자

는 화학적으로 유도 가능한 카스파제 9(iCASP9) (미국 특허 공개 번호 2013/0071414), 화학적으로 유도 가능한 Fas 또는 단순 헤르페스 바이러스 티미딘 키나제 HSV-TK (간사이클로비르(ganciclovir)에 대한 감응성을 부여함)를 포함한다. 추가의 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트 벡터는 관련 항체의 주입시 형질도입된 세포의 고갈을 가능하게 하는 공지된 세포 표면 항원을 발현하도록 디자인될 수 있다. 형질도입된 세포의 고갈에 사용될 수 있는 세포 표면 항원 및 그의 관련 항체의 예는 CD20 및 리툽시맙, RQR8(CD34 및 CD20 에피토프 조합, CD34 선택 및 항 CD20 결실을 가능하게 함) 및 리툽시맙 및 EGFR 및 세툽시맙을 포함한다.

[0158] 독시사이클린으로 트랜스진 발현을 활성화시키는 테트라사이클린(Tet)-On 벡터 시스템과 같은 유도성 벡터 시스템(문헌 [Heinz et al., Hum. Gene Ther. 2011, 22:166-76])이 또한 탠덤 발현 카세트의 유도성 발현에 사용될 수 있다. 소분자 반응성 전사 인자 또한 발현을 조절하는 데 사용될 수 있다. 탠덤 발현 카세트의 유도성 발현은 또한 후크(hook)을 통해 소포체의 막에 고정된 스트렙타비딘 및 CER 및 CAR/또는 TCR 구조로 도입된 스트렙타비딘 결합 단백질을 기반으로 한 선택적 후크 (RUSH) 시스템을 사용한 점유를 통해 달성될 수 있으며, 여기서, 시스템에의 비오틴의 첨가에 의해, 소포체로부터의 CER 및 CAR/또는 TCR의 방출이 유발된다 (문헌 [Agaugue et al., 2015, Mol. Ther. 23(Suppl. 1):S88]).

[0159] 특정 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트 변형된 숙주 세포는 또한 하나 이상의 작은 GTPase를 공동 발현하도록 변형될 수 있다. 작은 (~21 kDa) 신호전달 G 단백질 패밀리고, Ras 슈퍼패밀리의 서브패밀리인 Rho GTPase는 다양한 세포 유형에서 액틴 세포골격 조직화를 조절하고, 식작용 동안 위축 신장 및 포식소체 폐쇄를 촉진시킨다 (예컨대, 문헌 [Castellano et al., 2000, J. Cell Sci. 113:2955-2961] 참조). 포식작용은 막 확장을 통해 세포 또는 입자 내재화를 일으키기 위해서 연결된 세포 또는 입자 아래로 F-액틴 동원 및 F-액틴 재배열을 필요로 한다. RhoGTPase는 RhoA, Rac1, Rac2, RhoG, 및 CDC42를 포함한다. 다른 작은 GTPase, 예컨대, Rap1은 보체 매개 식작용 조절에 관여한다. 작은 GTPase와 CER을 코딩하는 탠덤 발현 카세트의 공동 발현이 숙주 세포에 의한 표적 세포 또는 입자 내재화 및/또는 포식소체 형성을 촉진 또는 증진시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, GTPase를 코딩하는 재조합 핵산 분자는 탠덤 발현 카세트 함유 벡터와는 별개의 벡터 상에서 코딩된다. 다른 실시양태에서, GTPase를 코딩하는 재조합 핵산 분자는 탠덤 발현 카세트와 동일한 벡터 상에서 코딩된다. GTPase 및 탠덤 발현은 동일한 벡터 상에서 상이한 프로모터의 조절하에 (예컨대, 상이한 다중 클로닝 부위에서) 발현될 수 있다. 대안적으로, 탠덤 발현 카세트 및 GTPase는 다중시스템 벡터 중 한 프로모터의 조절하에서 발현될 수 있다.

[0160] 탠덤 발현 카세트와 공동 발현될 수 있는 GTPase의 예로는 Rac1, Rac2, Rab5 (Rab5a로도 지칭), Rab7, Rap1, RhoA, RhoG, CDC42, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 구체적인 실시양태에서, GTPase는 서열번호: 83의 Rac1 아미노산 서열, 서열번호: 84의 Rab5 아미노산 서열, 서열번호: 85의 Rab7 아미노산 서열, 서열번호: 86의 Rap1 아미노산 서열, 서열번호: 87의 RhoA 아미노산 서열, 서열번호: 108의 CDC42 아미노산 서열, 또는 그의 임의의 조합과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 또는 100% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 그러한 서열이다. 특정 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트에 의해 코딩된 CER이 그의 표적 항원에 결합하기 위한 충분한 시간 후, GTPase의 발현이 작동될 수 있도록 GTPase의 발현은 숙주 세포에서 유도 또는 조절된다. 추가의 실시양태에서, GTPase의 발현은 CER 매개의 표적 항원을 발현하는 세포의 포식작용을 위한 충분한 시간이 경과한 후에는 작동이 정지될 수 있다.

[0161] 특정 실시양태에서, 대상체로부터 획득된 세포, 예컨대, 면역 세포는 본원에 기술된 탠덤 발현 카세트를 도입함으로써 비-천연 또는 재조합 세포 (예컨대, 비-천연 또는 재조합 면역 세포)로 유전적으로 변형될 수 있고, 이로써, 세포는 세포 표면에 국제화된 CER 및 CAR/또는 TCR을 발현한다. 특정 실시양태에서, 숙주 세포는 면역 세포, 예컨대, 골수 전구 세포 또는 림프 전구 세포이다. 탠덤 발현 카세트, 또는 탠덤 발현 카세트를 포함하는 벡터를 포함하도록 변형될 수 있는 예시적인 면역 세포로는 T 세포, 자연 살해 세포, B 세포, 림프 전구체 세포, 항원 제시세포, 수지상 세포, 랑게르한스 세포, 골수 전구체 세포, 성숙한 골수 세포, 단핵구, 또는 대식 세포를 포함한다.

[0162] 특정 실시양태에서, B 세포는 본 개시내용의 탠덤 발현 카세트를 발현하도록 유전적으로 변형된다. B 세포는 염증 부위로의 수송, 항원 내재화 및 제시 가능, T 세포 공자극 가능, 고도의 증식성 및 자가-재생 (일생동안 지속됨)을 포함하여, 숙주 세포로서 유리할 수 있는 특정한 특성들을 보유한다. 특정 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트 변형된 B 세포는 포식된 표적 세포 또는 포식된 표적 입자를 더 작은 펩티드로 분해하고, MHC 분자를 통해, 이를 T 세포에 제시할 수 있다. 탠덤 발현 카세트 변형된 B 세포에 의한 항원 제시는 비-표적화된 항원으로서의 항원 면역 반응 확산에 기여할 수 있다. B 세포는 B 세포 계통으로 결정된 전구세포 또는 전구체 세포

(예컨대, 프리-프로-B 세포, 프로-B 세포, 및 프리-B 세포); 미성숙 및 불활성화된 B 세포; 또는 성숙 및 기능성 또는 활성화된 B 세포를 포함한다. 특정 실시양태에서, B 세포는 나이브 B 세포, 형질 세포, 조절 B 세포, 변연부 B 세포, 여포성 B 세포, 림프형질세포양 세포, 형질모세포 세포, 기억 B 세포, 또는 그의 임의의 조합일 수 있다. 기억 B 세포는 나이브 B 세포에 부재하는 CD27의 발현에 의해, 나이브 B 세포와 구별될 수 있다. 특정 실시양태에서, B 세포는 인간, 마우스, 래트, 또는 다른 포유동물로부터 유래하는 1차 세포 또는 세포주일 수 있다. B 세포주는 당업계에 널리 공지되어 있다. 포유동물로부터 획득하는 경우, B 세포는 혈액, 골수, 비장, 림프절, 또는 다른 조직 또는 유체를 포함하여 다양한 공급원으로부터 수득될 수 있다. B 세포 조성물은 농축되거나, 정제될 수 있다.

[0163] 특정 실시양태에서, T 세포는 본 개시내용의 탠덤 발현 카세트를 발현하도록 유전적으로 변형된다. 예시적인 T 세포로는 $CD4^+$ 헬퍼, $CD8^+$ 효과기 (세포독성), 나이브 ($CD45^{RA+}$, $CCR7^+$, $CD62L^+$, $CD27^+$, $CD45RO^-$), 중앙 기억 ($CD45RO^+$, $CD62L^+$, $CD8^+$), 효과기 기억 ($CD45RA^+$, $CD45RO^-$, $CCR7^-$, $CD62L^-$, $CD27^-$), T 기억 줄기, 조절, 점막-연관 불변 (MAIT), $\gamma\delta$ (gd), 조직 상재 T 세포, 자연 살해 T 세포, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 특정 실시양태에서, T 세포는 인간, 마우스, 래트, 또는 다른 포유동물로부터 유래하는 1차 세포 또는 세포주일 수 있다. 포유동물로부터 획득하는 경우, T 세포는 혈액, 골수, 림프절, 흉선, 또는 다른 조직 또는 유체를 포함하여, 다양한 공급원으로부터 수득될 수 있다. T 세포 조성물은 농축되거나, 정제될 수 있다. T 세포주는 당업계에 널리 공지되어 있고, 그 중 일부는 문헌 [Sandberg *et al.*, *Leukemia* 21:230, 2000]에 기술되어 있다. 특정 실시양태에서, T 세포에는 TCR α 유전자, TCR β 유전자, 또는 그 둘 모두의 내인성 발현이 부재한다. 상기 T 세포에는 자연적으로 TCR α 및 β 쌍의 내인성 발현이 부재할 수 있거나, 발현이 차단되거나 (예컨대, TCR α 및 β 쌍의 발현이 억제되도록 조작된, TCR α 및 β 쌍 또는 세포를 발현하지 않는 트랜스제닉 마우스로부터의 T 세포), TCR α 쌍, TCR β 쌍, 또는 그 둘 모두가 녹아웃되도록 변형될 수 있다.

[0164] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 탠덤 발현 카세트를 발현하는 숙주 세포는 T 세포 또는 T 세포 계통의 세포도 아니라, 전구 세포, 줄기 세포, 또는 세포 표면 항-CD3을 발현하도록 변형된 세포이다.

[0165] 특정 실시양태에서, 유전자 편집 방법은 숙주 세포 계통을 본 개시내용의 탠덤 발현 카세트를 포함하도록 변형시키는 데 사용된다. 유전자 편집, 또는 게놈 편집은 유전적으로 조작된 엔도뉴클레아제를 사용하여, DNA를 숙주 세포의 게놈으로 삽입하거나, 대체하거나, 그로부터 제거하는 유전자 조작 방법이다. 뉴클레아제는 게놈 내의 표적화된 유전자좌에 특이적 이중-가닥 파단을 생성한다. 숙주 세포의 내인성 DNA 수복 경로는 그 후, 예를 들어, 비-상동성 말단 결합(NHEJ) 및 상동성 재조합에 의해 유도된 파단(들)을 수복시킨다. 유전자 편집에 유용한 예시적 엔도뉴클레아제는 아연 핑거 뉴클레아제(ZFN), 전사 활성인자-유사 효과기(TALE) 뉴클레아제, 일정한 간격을 두고 주기적으로 분포하는 짧은 회문 반복(clustered regularly interspaced short palindromic repeat)(CRISPR)/Cas 뉴클레아제 시스템 (예컨대, CRISPR-Cas9), 메가뉴클레아제, 또는 그의 조합을 포함한다. 유전자 편집 엔도뉴클레아제를 사용하여, B 세포 및 T 세포를 포함하는 면역 세포에서 유전자 또는 유전자 발현을 파괴하는 방법이 당업계에 널리 공지되어 있고, 예를 들어, PCT 공개 번호 WO 2015/066262; WO 2013/074916; WO 2014/059173; 문헌 [Cheong *et al.*, *Nat. Comm.* 2016 7:10934]; [Chu *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2016 113:12514-12519]에 기술되어 있고; 상기 각 문헌으로부터의 방법은 그 전체가 본원에서 참조로 포함된다.

[0166] 특정 실시양태에서, 숙주 세포의 내인성 유전자의 발현을 억제하거나, 녹다운시키거나, 녹아웃시킨다. B 세포에서 억제되거나, 녹다운되거나, 녹아웃될 수 있는 내인성 유전자의 예는 IGH, IG κ , IG λ , 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. T 세포에서 억제되거나, 녹다운되거나, 녹아웃될 수 있는 내인성 유전자의 예는 TCR 유전자 (TRA 또는 TRB), HLA 유전자 (HLA 클래스 I 유전자 또는 HLA 클래스 II 유전자), 면역 체크포인트 분자 (PD-L1, PD-L2, CD80, CD86, B7-H3, B7-H4, HVEM, 아테노신, GAL9, VISTA, CEACAM-1, CEACAM-3, CEACAM-5, PVRL2, PD-1, CTLA-4, BTLA, KIR, LAG3, TIM3, A2aR, CD244/2B4, CD160, TIGIT, LAIR-1, 또는 PVRIG/CD112R), 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 내인성 유전자의 발현은 유전자 수준, 전사 수준, 번역 수준, 또는 그의 조합에서 억제되거나, 녹다운되거나, 녹아웃될 수 있다. 내인성 유전자를 억제, 녹다운 또는 녹아웃하는 방법은, 예를 들어, RNA 간섭 체제 (예컨대, siRNA, shRNA, miRNA 등) 또는 조작된 엔도뉴클레아제 (예컨대, CRISPR/Cas 뉴클레아제 시스템, 아연 핑거 뉴클레아제(ZFN), 전사 활성인자 유사 효과기 뉴클레아제(TALEN), 메가뉴클레아제), 또는 그의 임의의 조합에 의해 달성될 수 있다. 특정 실시양태에서, 내인성 B 세포 유전자 (예컨대, IGH, IG κ , 또는 IG λ)는 예컨대, 조작된 엔도뉴클레아제를 통해, 본 개시내용의 탠덤 발현 카세트의 내인성 B 세포 유전자의 유전자좌로의 삽입에 의해 녹아웃된다. 특정 실시양태에서, 내인성 T 세포 유전자 (예컨대, TCR 유전

자, HLA 유전자, 또는 면역 체크포인트 분자 유전자)는 예컨대, 조작된 엔도뉴클레아제를 통해, 본 개시내용의 탠덤 발현 카세트를 코딩하는 폴리뉴클레오티드의 내인성 T 세포 유전자의 유전자좌로의 삽입에 의해 녹아웃된다.

[0167] 본 개시내용은 또한 탠덤 발현 카세트 변형된 숙주 세포 집단을 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트 변형된 숙주 세포 집단은 B 세포 집단, T 세포 집단, 자연 살해 세포 집단, 림프 전구체 세포 집단, 항원 제시 세포 집단, 수지상 세포 집단, 랑게르한스 세포 집단, 골수 전구체 세포 집단, 성숙한 골수 세포 집단, 또는 그의 임의의 조합일 수 있다. 추가로, 특정 세포 유형의 탠덤 발현 카세트 변형된 숙주 세포 집단은 하나 이상의 서브타입으로 구성될 수 있다. 예를 들어, B 세포 집단은 탠덤 발현 카세트 변형된 나이트 B 세포, 형질 세포, 조절 B 세포, 변연부 B 세포, 여포성 B 세포, 림프형질세포양 세포, 형질모세포 세포, 기억 B 세포, 또는 그의 임의의 조합으로 구성될 수 있다. 또 다른 예에서, T 세포 집단은 탠덤 발현 카세트 변형된 $CD4^+$ 헬퍼 T 세포, $CD8^+$ 효과기 (세포독성) T 세포, 나이트 ($CD45^{RA+}$, $CCR7^+$, $CD62L^+$, $CD27^+$, $CD45RO^-$) T 세포, 중앙 기억 ($CD45RO^+$, $CD62L^+$, $CD8^+$) T 세포, 효과기 기억 ($CD45RA^+$, $CD45RO^-$, $CCR7^-$, $CD62L^-$, $CD27^-$) T 세포, T 기억 줄기 세포, 조절 T 세포, 점막-연관 불변 T 세포 (MAIT), $\gamma \delta$ (gd), 조직 상재 T 세포, 자연 살해 T 세포, 또는 그의 임의의 조합으로 구성될 수 있다.

[0168] 특정 실시양태에서, 숙주 세포 집단은 각각이 동일한 탠덤 발현 카세트를 발현하는 세포로 구성된다. 다른 실시양태에서, 숙주 세포 집단은 숙주 세포의 2개 이상의 서브집단의 혼합물로 구성되며, 여기서, 각 서브집단은 상이한 탠덤 발현 카세트를 발현한다.

[0169] 특정 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트 변형된 숙주 세포, 예컨대, B 세포 또는 T 세포의 제조시, 숙주 세포, 예컨대, B 세포 또는 T 세포의 증식을 촉진하는 하나 이상의 성장 인자 사이토카인을 세포 배양물에 첨가할 수 있다. 사이토카인은 인간 또는 비-인간의 것일 수 있다. T 세포 증식을 촉진하는 데 사용될 수 있는 예시적 성장 인자 사이토카인은 IL-2, IL-15 등을 포함한다. B 세포 증식을 촉진하는 데 사용될 수 있는 예시적 성장 인자 사이토카인은 CD40L, IL-2, IL-4, IL-15, IL-21, BAFF 등을 포함한다.

[0170] 탠덤 발현 카세트 벡터에 의한 숙주 세포의 유전자 변형 전에, 숙주 세포의 공급원 (예컨대, T 세포, B 세포, 자연 살해 세포 등)을 대상체 (예컨대, 전혈, 말초혈 단핵 세포, 골수, 림프절 조직, 체대혈, 흉선 조직, 감염 부위로부터의 조직, 복수, 흉막 삼출액, 비장 조직)로부터 수득하여, 이로부터의 숙주 세포를 당업계에 공지된 방법을 사용하여 분리한다. 특정 숙주 세포 서브세트를 공지된 기술에 따라 수집하여, 항체와의 친화도 결합, 유세포 분석 및/또는 면역자성 선택과 같은 공지된 기술에 의해 농축시키거나, 고갈시킬 수 있다. 농축 및/또는 고갈 단계 및 탠덤 발현 카세트의 도입 후, 필요한 변형된 숙주 세포의 시험관내 확장을 당업자에 자명한 공지된 기술 또는 그의 변형 예에 따라 수행할 수 있다.

[0171] 숙주 세포 상의 탠덤 발현 카세트에 의해 코딩되는 수용체의 발현은 T 세포 결합 측정, T 세포의 활성화 또는 유도 및 항원 특이적 T 세포 반응의 측정을 비롯한, 숙주 세포 (예컨대, T 세포) 활성을 검정하는 방법으로서, 당업계에서 허용되는 수개의 방법들 중 임의의 것에 따라 기능적으로 특징화될 수 있다. 예로 T 세포 증식, T 세포 사이토카 방출, 항원 특이적 T 세포 자극, CTL 활성 (예컨대, 프로-로딩된 표적 세포로부터의 ^{51}Cr 또는 유로피움 방출, 표적 세포에서 카스파제 활성화 유도, 표적 세포에 의한 락테이트 데히드로게나제의 세포의 방출의 검출에 의한 것), T 세포 표면현 마커 발현 변화 측정, 및 다른 T 세포 기능의 측정을 포함한다. 이들 및 유사한 검정법을 수행하는 방법은 예를 들어, 문헌 [Lefkovits (*Immunology Methods Manual: The Comprehensive Sourcebook of Techniques*, 1998)]에서 살펴볼 수 있다. 또한, 문헌 [Current Protocols in Immunology]; [Weir, *Handbook of Experimental Immunology*, Blackwell Scientific, Boston, MA (1986)]; [Mishell and Shigii (eds.) *Selected Methods in Cellular Immunology*, Freeman Publishing, San Francisco, CA (1979)]; [Green and Reed, *Science* 281:1309 (1998)] 및 상기 문헌에서 인용된 참고문헌을 참조한다. 사이토카인 수준은 예를 들어, ELISA, ELISPOT, 세포내 사이토카인 염색, 유세포 분석법, 및 그의 임의의 조합 (예컨대, 세포내 사이토카인 염색 및 유세포 분석법)을 비롯한, 당업계에 공지된 방법에 따라 측정될 수 있다. 항원 특이적 유도 또는 면역 반응의 자극으로부터 발생하는 면역 세포 증식 및 클론 확장은 말초 혈액 세포 또는 림프절로부터의 샘플 중 순환 림프구와 같은 림프구를 단리시킴으로써, 세포를 항원으로 자극시킴으로써, 및 사이토카인 측정, 세포 증식 및/또는 세포 생존능을 특정함으로써, 예컨대, 삼중수소화 티미딘 또는 비-방사성 검정법, 예컨대, MTT 검정법 등을 도입하여 측정될 수 있다.

[0172] 특정 실시양태에서, CER을 포함하는 탠덤 발현 카세트 변형된 숙주 세포는 표적 세포에 대해 약 20 내지 약

1,500의 식작용 지수를 갖는다. "식작용 지수"는 배지 중 표적 세포 또는 입자 및 탠덤 발현 카세트 변형된 숙주 세포의 현탁액의 한 세트 기간의 인큐베이션 동안 탠덤 발현 카세트 변형된 숙주 세포 세포당 섭취된 표적 세포 또는 입자의 개수를 계수함으로써 결정되는 바와 같은 형질도입된 숙주 세포의 식세포 활성의 측정치이다. 식작용 지수는 [포식된 표적 세포의 총 개수/계수된 탠덤 발현 카세트 변형된 세포의 총 개수 (예컨대, 식세포 빈도)] x [탠덤 발현 카세트+ 세포 당 표적 세포 또는 입자 염색의 평균 영역 x 100 (예컨대, 하이브리드 포착)] 또는 [포식된 입자의 총 개수/계수된 탠덤 발현 카세트 변형된 숙주 세포의 총 개수] x [포식된 입자를 포함하는 탠덤 발현 카세트 변형된 숙주 세포의 개수/계수된 탠덤 발현 카세트⁺ 세포의 총 개수] x 100에 의해 계산할 수 있다. 특정 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트 변형된 세포의 식작용 지수는 약 30 내지 약 1,500; 약 40 내지 약 1,500; 약 50 내지 약 1,500; 약 75 내지 약 1,500; 약 100 내지 약 1,500; 약 200 내지 약 1,500; 약 300 내지 약 1,500; 약 400 내지 약 1,500; 약 500 내지 약 1,500; 약 20 내지 약 1,400; 약 30 내지 약 1,400; 약 40 내지 약 1,400; 약 50 내지 약 1,400; 약 100 내지 약 1,400; 약 200 내지 약 1,400; 약 300 내지 약 1,400; 약 400 내지 약 1,400; 약 500 내지 약 1,400; 약 20 내지 약 1,300; 약 30 내지 약 1,300; 약 40 내지 약 1,300; 약 50 내지 약 1,300; 약 100 내지 약 1,300; 약 200 내지 약 1,300; 약 300 내지 약 1,300; 약 400 내지 약 1,300; 약 500 내지 약 1,300; 약 20 내지 약 1,200; 약 30 내지 약 1,200; 약 40 내지 약 1,200; 약 50 내지 약 1,200; 약 100 내지 약 1,200; 약 200 내지 약 1,200; 약 300 내지 약 1,200; 약 400 내지 약 1,200; 약 500 내지 약 1,200; 약 20 내지 약 1,100; 약 30 내지 약 1,100; 약 40 내지 약 1,100; 약 50 내지 약 1,100; 약 100 내지 약 1,100; 약 200 내지 약 1,100; 약 300 내지 약 1,100; 약 400 내지 약 1,100; 또는 약 500 내지 약 1,100; 약 20 내지 약 1,000; 약 30 내지 약 1,000; 약 40 내지 약 1,000; 약 50 내지 약 1,000; 약 100 내지 약 1,000; 약 200 내지 약 1,000; 약 300 내지 약 1,000; 약 400 내지 약 1,000; 또는 약 500 내지 약 1,000; 약 20 내지 약 750; 약 30 내지 약 750; 약 40 내지 약 750; 약 50 내지 약 750; 약 100 내지 약 750; 약 200 내지 약 750; 약 300 내지 약 750; 약 400 내지 약 750; 또는 약 500 내지 약 750; 약 20 내지 약 500; 약 30 내지 약 500; 약 40 내지 약 500; 약 50 내지 약 500; 약 100 내지 약 500; 약 200 내지 약 500; 또는 약 300 내지 약 500이다. 추가의 실시양태에서, 인큐베이션 시간은 약 2시간 동안 내지 약 4시간, 예컨대, 약 2시간, 약 3시간 또는 약 4시간이다. 추가의 다른 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트 변형된 세포는 말단절단된 EGFR 대조군으로 형질도입된 세포보다 통계적으로 유의하게 더 높은 식작용 지수를 나타낸다. 식작용 지수는 유세포 분석법 또는 형광 현미경 검사에 의한 정량화를 포함하여, 당업계에 공지된 방법을 사용하여 및 실시예 및 PCR 출원 번호 PCT/US2017/053553 (상기 문헌 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다)에 추가로 기재된 바와 같이 계산될 수 있다.

[0173] 숙주 세포는 동물, 예컨대, 인간, 영장류, 소, 말, 양, 개, 고양이, 마우스, 래트, 토끼, 기니아 피그, 돼지, 또는 그의 조합으로부터의 것일 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 동물은 인간이다. 숙주 세포는 건강한 대상체, 또는 항원의 발현 또는 과다발현과 연관된 질환을 앓는 대상체로부터 획득될 수 있다.

[0174] 사용 방법

[0175] 한 측면에서, 본 개시내용은 숙주 세포 내로 본원에 기술된 실시양태 중 임의의 것에 따른 탠덤 발현 카세트를 도입하는 단계; 및 숙주 세포에서 CER 및 CAR/또는 TCR 결합 단백질을 발현시키는 단계를 포함하는, 항원 특이적 세포용해 활성 및 포식작용 활성을 세포에 부여하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, CER 및 CAR/또는 TCR 결합 단백질은 동일한 표적 항원에 결합한다. 일부 실시양태에서, CER 및 CAR/또는 TCR은 상이한 표적 항원에 결합한다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 탠덤 발현 카세트에 변형된 숙주 세포는 표적 세포 또는 표적 세포의 일부에 대해 포식작용을 일으킬 수 있다. 따라서, 본 개시내용의 탠덤 발현 카세트 변형된 세포는 다중 방식: 표적 세포의 세포용해, 전체 표적 세포의 포식작용, 표적 세포의 일부의 포식작용, 또는 그의 임의의 조합을 통해 표적화된 사멸 능력을 가질 수 있다.

[0176] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 숙주 세포 내로 본원에 기술된 실시양태 중 임의의 것에 따른 탠덤 발현 카세트를 도입하는 단계; 및 숙주 세포에서 CER 및 CAR/또는 TCR 결합 단백질을 발현시키는 단계를 포함하고, 여기서, 탠덤 발현 카세트의 발현은 CAR/또는 TCR 결합 단백질을 단독으로 발현하는 숙주 세포와 비교하였을 때, 숙주 세포의 세포독성 활성을 증진시키는 것인, 세포의 항원 특이적 세포독성 활성을 증진시키는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 숙주 세포의 세포독성 활성은 CAR/또는 TCR을 단독으로 발현하는 숙주 세포와 비교하였을 때, 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200% 이상 증가시킨다. 추가의 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트는 시너지성 세포독성 반응을 부여한다. 일부 실시양태에서, 숙주 세포는 T 세포 또는 NK 세포이다. 숙주 세포, 특히, 면역 세포, 예컨대, T 세포 및 NK 세포의 세포독성 활성을 측정하는 방법

은 크롬 (⁵¹Cr)-방출 검정법, β-gal 또는 반딧불이 루시페라제 방출 검정법, 표적 세포 사멸 및 효과기 세포 활성을 측정하는 유세포 분석 방법을 포함한다 (예컨대, 문헌 [Expert Rev. Vaccines, 2010, 9:601-616] 참조). 특정 실시양태에서, 숙주 세포의 세포독성 활성은 예컨대, 카스파제 3/7 활성, 락테이트 데히드로게나제 방출과 같이, 숙주 세포에의 노출 후 표적 세포 아포토시스를 검출함으로써 측정될 수 있다.

[0177] 또 다른 측면에서, 본원에서 제공되는 실시양태 중 임의의 것에 따른 탠덤 발현 카세트는 질환, 장애 또는 원치 않는 병태를 앓는 대상체를 치료하는 방법에서 사용될 수 있다. 이들 방법의 실시양태는 대상체에게 치료 유효량의 하나 이상의 탠덤 발현 카세트를 포함하는 제약 조성물, 하나 이상의 탠덤 발현 카세트를 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 하나 이상의 탠덤 발현 카세트를 포함하는 벡터, 또는 본 발명에 따른 하나 이상의 탠덤 발현 카세트를 발현하도록 유전적으로 변형된 숙주 집단을 투여하는 단계를 포함한다.

[0178] 본 개시내용에 제공된 탠덤 발현 카세트를 발현하는 세포로 치료될 수 있는 질환으로는 암, 자가면역 질환, 및 감염성 질환 (바이러스, 박테리아, 진균, 원생동물 감염)을 포함한다. 입양 면역 및 유전자 요법은 다양한 유형의 암 (문헌 [Morgan *et al.*, *Science* 314:126, 2006]; [Schmitt *et al.*, *Hum. Gene Ther.* 20:1240, 2009]; [June, *J. Clin. Invest.* 117:1466, 2007]) 및 감염성 질환 (문헌 [Kitchen *et al.*, *PLoS One* 4:38208, 2009]; [Rossi *et al.*, *Nat. Biotechnol.* 25:1444, 2007]; [Zhang *et al.*, *PLoS Pathog.* 6:e1001018, 2010]; [Luo *et al.*, *J. Mol. Med.* 89:903, 2011])을 위한 유망한 치료법이다.

[0179] 고형 종양 및 백혈병을 비롯한 매우 다양한 암이 본원에서 제공되는 탠덤 발현 카세트 조성물을 사용하여 쉽게 치료될 수 있다. 본원에 기술된 수용체, 변형된 숙주 세포, 및 조성물을 이용하여 치료될 수 있는 예시적인 암으로는 유방, 전립선 및 결장의 선암종; 모든 형태의 폐 기관지 암종; 골수성 백혈병; 흑색종; 간암; 신경모세포종; 유두종; 아푸도마(apudoma); 분리종(choristoma); 아가미종(branchioma); 악성 카시노이드 증후군 (carcinoid syndrome); 카시노이드성 심장병; 및 암종 (예컨대, 워커(Walker), 기저 세포, 기저편평, 브라운-페어스 (Brown-Pearce), 췌관, 에를리히 종양(Ehrlich tumor), 크렙스 2(Krebs 2), 메르켈 세포(Merkel cell), 점액성 비소세포 폐, 귀리 세포, 유두, 경성암, 기관지, 기관지원성, 편평상피 세포, 및 이행 세포)를 포함한다. 본원에 기술된 수용체, 변형된 숙주 세포, 및 조성물을 이용하여 치료될 수 있는 추가의 암 유형으로는 조직구 장애; 악성 조직구증; 백혈병; 호지킨병(Hodgkin's disease); 면역증식성 소(immunoproliferative small); 비-호지킨 림프종; 형질세포종; 다발성 골수종; 형질세포종; 세망내피증; 흑색종; 연골모세포종; 연골종; 연골육종; 섬유종; 섬유육종; 거대 세포 종양; 조직구종; 지방종; 지방육종; 중피종; 점액종; 점액육종; 골종; 골육종; 척색종; 두개인두종; 미분화세포종; 과오종; 중간엽종; 증식종; 근육육종; 에나멜모세포종 (ameloblastoma); 시멘트종; 치아종; 기형종; 흉선종; 영양막 종양을 포함한다. 추가로, 하기 유형의 암 또한 본원에 기술된 수용체, 변형된 숙주 세포, 및 조성물을 이용하여 치료될 수 있는 것으로 고려된다: 선종; 담관종; 진주종; 원주종; 낭포선암종; 낭선종; 과립막 세포 종양; 음양모세포종; 간암; 한관종; 도세포종(islet cell tumor); 라이디히 세포 종양(Leydig cell tumor); 유두종; 세르톨리 세포종(sertoli cell tumor); 난포막 세포종; 평활근종; 평활근육종; 근육모세포종; 근종; 근육육종; 횡문근종; 횡문근육종; 뇌실막세포종; 신경절세포종; 신경교종; 수모세포종; 신경초종; 신경섬유초종; 신경모세포종; 신경상피종; 신경섬유종; 신경종; 부신결정종; 비크롬친화성부신결절종. 치료될 수 있는 암 유형으로는 또한 피각혈관종; 호산구 증가증 동반 혈관림프구 과다형성; 경화성 혈관종; 혈관종증; 사구종양; 혈관내피종; 혈관종; 혈관 주위 세포종; 혈관육종; 림프관종; 림프관근종; 림프관육종; 송과체종; 암육종; 연골육종; 엽상낭상육종; 섬유육종; 혈관육종; 평활근육종; 백육종; 지방육종; 림프관육종; 근육육종; 점액육종; 난소 암종; 횡문근육종; 육종; 신생물; 신섬유종증; 및 자궁경부 이형성을 포함한다.

[0180] 본원에 기술된 탠덤 발현 카세트 조성물을 사용하는 요법으로 치료될 수 있는 과증식성 장애의 예로는 B 세포 림프종 (예컨대, 다양한 형태의 호지킨병, 비-호지킨 림프종 (NHL) 또는 중추신경계 림프종)을 포함하는 B 세포 암, 백혈병 (예컨대, 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 모 세포 백혈병, 만성 골수성 백혈병의 B 세포 아구화전환) 및 골수종 (예컨대, 다수의 골수종)을 포함한다. 본원에 기술된 수용체, 변형된 숙주 세포, 및 조성물을 이용하여 치료될 수 있는 추가의 B 세포 암으로는 소 림프구 림프종, B 세포 림프아구 백혈병, 림프형질세포성 림프종, 비장 변연부 림프종, 형질세포 골수종, 골의 고립성 형질세포종, 골의 형질세포종, 점막-연관(MALT) 림프성 조직의 결절의 변연부 B 세포 림프종, 결절성 변연부 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 맨틀 세포 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 종격동(흉선) 거대 B 세포 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, 원발성 유흥성 림프종, 버킷 림프종/백혈병(Burkitt's lymphoma/leukemia), 불특정 악성 잠재성 B 세포 증식, 림프종양육아종증, 이식 후 림프증식성 장애를 포함한다.

- [0181] 감염성 질환은 감염원과 연관된 질환을 포함하며, 임의의 다양한 박테리아 (예컨대, 병원성 이. 콜라이(*E. coli*), 에스. 티피무리움(*S. typhimurium*), 피. 아에루기노사(*P. aeruginosa*), 비. 안트라시스(*B. anthracis*), 씨. 보툴리눔(*C. botulinum*), 씨. 디피실레(*C. difficile*), 씨. 페르프링엔스(*C. perfringens*), 에이치. 필로리(*H. pylori*), 브이. 콜레라(*V. cholerae*), 리스테리아 종(*Listeria spp.*), 리케트시아 종(*Rickettsia spp.*), 플라미디아 종(*Chlamydia spp.*) 등), 마이코박테리아, 및 기생충 (임의의 공지된 원생동물의 기생충을 포함)을 포함한다. 감염성 바이러스는 진핵생물성 바이러스, 예컨대, 아데노바이러스, 분야바이러스, 헤르페스바이러스, 파포바바이러스, 파필로마바이러스 (예컨대, HPV), 파리믹소바이러스, 피코르나바이러스, 라브도바이러스 (예컨대, 라비에스), 오르토믹소바이러스 (예컨대, 인플루엔자), 폭스바이러스 (예컨대, 우두증), 레오바이러스, 레트로바이러스, 렌티바이러스 (예컨대, HIV), 플라비바이러스 (예컨대, HCV, HBV) 등을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용에 따른 탠덤 발현 카세트를 포함하는 조성물은 대상체에서 지속적인 감염을 확립할 수 있는 미생물에 의한 감염의 치료에 사용된다.
- [0182] 대상체를 치료하는 방법은 유효량의 탠덤 발현 카세트 변형된 세포 (즉, 탠덤 발현 카세트를 발현하는 재조합 세포)를 투여하는 단계를 포함한다. 탠덤 발현 카세트 변형된 세포는 대상체에 대해 이종성, 동계, 동종이계, 또는 자가 세포일 수 있다.
- [0183] 탠덤 발현 카세트 변형된 세포를 포함하는 제약 조성물은 의료 분야의 당업자에 의해 결정된 바와 같이, 치료 (또는 예방)될 질환 또는 상태에 적절한 방식으로 투여될 수 있다. 조성물의 적절한 투여량, 적합한 지속시간, 및 투여빈도는 환자의 상태, 크기, 체중, 신체 표면적, 연령, 성별, 질환의 유형 및 중증도, 투여될 특정 요법, 활성 구성요소의 특정 형태, 투여 시간 및 방법, 및 공동으로 투여되는 다른 약물과 같은 인자에 의해 결정될 것이다. 본 개시내용은 탠덤 발현 카세트 변형된 세포 및 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 적합한 부형제는 물, 식염수, 텍스트로스, 글리세롤 등 및 이들의 조합을 포함한다. 다른 적합한 주입 매질은 식염수, 노르모솔 R(Normosol R) (애보트(Abbott)), 플라즈마-라이트 A(Plasma-Lyte A) (박스터(Baxter)), 물 중의 5% 텍스트로스 또는 링거 락테이트를 포함하는 임의의 등장성 매질 제제일 수 있다.
- [0184] 제약 조성물 중 세포의 치료 유효량은 적어도 하나의 세포 (예를 들어, 하나의 탠덤 발현 카세트 변형된 T 세포)이거나, 또는 더욱 전형적으로, 10^2 개 초과인 세포, 예를 들어, 최대 10^6 개, 최대 10^7 개, 최대 10^8 개의 세포, 최대 10^9 개의 세포, 최대 10^{10} 개의 세포, 또는 최대 10^{11} 개의 세포 이상이다. 특정 실시양태에서, 세포는 약 10^6 내지 약 10^{10} 개의 세포/ m^2 범위, 바람직하게, 약 10^7 내지 약 10^9 개의 세포/ m^2 범위로 투여된다. 구체적인 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트 변형된 세포는 적어도 약 1×10^6 개의 세포, 2×10^6 개의 세포, 3×10^6 개의 세포, 4×10^6 개의 세포, 5×10^6 개의 세포, 6×10^6 개의 세포, 7×10^6 개의 세포, 8×10^6 개의 세포, 9×10^6 개의 세포, 1×10^7 개의 세포, 2×10^7 개의 세포, 3×10^7 개의 세포, 4×10^7 개의 세포, 5×10^7 개의 세포, 6×10^7 개의 세포, 7×10^7 개의 세포, 8×10^7 개의 세포, 9×10^7 개의 세포, 1×10^8 개의 세포, 2×10^8 개의 세포, 3×10^8 개의 세포, 4×10^8 개의 세포, 5×10^8 개의 세포, 6×10^8 개의 세포, 7×10^8 개의 세포, 8×10^8 개의 세포, 9×10^8 개의 세포, 1×10^9 개의 세포, 2×10^9 개의 세포, 3×10^9 개의 세포, 4×10^9 개의 세포, 5×10^9 개의 세포, 6×10^9 개의 세포, 7×10^9 개의 세포, 8×10^9 개의 세포, 9×10^9 개의 세포, 1×10^{10} 개의 세포, 2×10^{10} 개의 세포, 3×10^{10} 개의 세포, 4×10^{10} 개의 세포, 5×10^{10} 개의 세포, 6×10^{10} 개의 세포, 7×10^{10} 개의 세포, 8×10^{10} 개의 세포, 9×10^{10} 개의 세포, 1×10^{11} 개의 세포, 2×10^{11} 개의 세포, 3×10^{11} 개의 세포, 4×10^{11} 개의 세포, 5×10^{11} 개의 세포, 6×10^{11} 개의 세포, 7×10^{11} 개의 세포, 8×10^{11} 개의 세포, 또는 9×10^{11} 개의 세포인 양으로 투여된다. 세포의 개수는 그에 포함된 세포의 유형 뿐만 아니라, 의도된 조성물의 궁극적 용도에 의존하게 될 것이다. 예를 들어, 탠덤 발현 카세트를 포함하도록 변형된 세포를 포함하는 조성물은 약 5% 내지 약 95% 이상의 상기 세포를 포함하는 세포 집단을 포함할 것이다. 특정 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트 변형된 세포를 포함하는 조성물은 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상의 상기 세포를 포함하는 세포 집단을 포함한다. 본 명세서에 제공되는 용도를 위해, 세포는 일반적으로 1 l 이하, 500 ml 이하, 250 ml 이하, 또는 100 ml 이하의 부피로 존재한다. 그러므로, 원하는 세포의 밀도는 전형적으로 10^4 세포/ml 초과이고, 일반적으로, 10^7 세포/ml 초과, 일반적으로, 10^8 세포/ml 이상

이다. 세포는 다양한 시간 동안 단일 주입 또는 다회 주입으로 투여될 수 있다. 질환 또는 질환 활성의 경과가 존재하는 경우, 탠덤 발현 카세트 변형된 세포의 반복 주입은 수일, 수주, 수개월 또는 심지어 수년의 간격을 두고 이루어질 수 있다. 임상적으로 관련된 면역 세포의 개수가 다회 주입으로 분배될 수 있으며, 이는 누적되어, 10^6 , 10^7 , 10^8 , 10^9 , 10^{10} , 또는 10^{11} 개 이상의 세포이다. 본원에 기술된 바와 같은 제조법 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포의 투여를 위한 바람직한 투여 용량은 약 10^7 세포/ m^2 , 약 5×10^7 세포/ m^2 , 약 10^8 세포/ m^2 , 약 5×10^8 세포/ m^2 , 약 10^9 세포/ m^2 , 약 5×10^9 세포/ m^2 , 약 10^{10} 세포/ m^2 , 약 5×10^{10} 세포/ m^2 , 또는 약 10^{11} 세포/ m^2 이다.

[0185] 본원에 기술된 탠덤 발현 카세트를 포함하는 조성물, 탠덤 발현 카세트를 포함하는 벡터, 또는 탠덤 발현 카세트 변형된 세포는 정맥내로, 복강내로, 비내로, 종양내로, 골수내로, 림프절 내로, 및/또는 뇌척수액 내로 투여될 수 있다.

[0186] 탠덤 발현 카세트 조성물은 대상체에게 하나 이상의 추가 치료제와 함께 조합하여 투여될 수 있다. 본 기술내용에 따른 탠덤 발현 카세트 조성물과 함께 조합하여 투여될 수 있는 치료제의 예로는 방사선 요법, 유전적으로 조작된 세포 면역요법 (예컨대, T 세포, 수지상 세포, 자연 살해 세포, 대식세포, 키메라 항원 수용체 요법), 항체 요법, 면역 체크포인트 분자 억제제 요법, UV 광 요법, 전기 펄스 요법(electropulse therapy), 고강도 집중된 초음파 요법, 종양세포용해 바이러스 요법, 또는 제약 요법, 예컨대, 화학요법제, 치료용 펩티드, 호르몬, 압타머, 항생제, 항바이러스제, 항진균제, 항염증성제, 소분자 요법을 포함한다.

[0187] 방사선 요법으로는 외부 빔 방사선 요법 (예컨대, 종래 외부 빔 방사선 요법, 정위 방사선, 3차원 정합 방사선 요법, 강도 조절 방사선 요법, 체적 조절 회전 요법, 입자 요법, 양자선 요법, 및 오거(auger) 요법), 근접치료, 전신 방사성 동위 원소 요법, 수술 중 방사선요법, 또는 그의 임의 조합을 포함한다.

[0188] 본원에 기술된 탠덤 발현 카세트 조성물과 함께 사용할 수 있는 항체의 예로는 리툭스맙, 페르투주맙, 트라스투주맙, 알렘투주맙, 이브리투모맙 티옥세탄, 브렌톡시맙 베도틴, 세툽시맙, 베바시주맙, 압식시맙, 아달리무맙, 알레파셉트, 바실릭시맙, 벨리무맙, 베즐로투수맙, 카나키누맙, 세톨리주맙 페골, 다클리주맙, 데노수맙, 에팔리주맙, 골리무맙, 올라라투맙, 팔리비주맙, 파니투무맙, 및 토실리주맙을 포함한다.

[0189] 본원에 기술된 탠덤 발현 카세트 조성물과 함께 사용할 수 있는 면역 체크포인트 분자의 억제제의 예로는 PD-L1, PD-L2, CD80, CD86, B7-H3, B7-H4, HVEM, 아테노신, GAL9, VISTA, CEACAM-1, CEACAM-3, CEACAM-5, PVRL2, PD-1, CTLA-4, BTLA, KIR, LAG3, TIM3, A2aR, CD244/2B4, CD160, TIGIT, LAIR-1, PVRIG/CD112R, 또는 그의 임의 조합을 표적화하는 체크포인트 억제제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 항체, 펩티드, RNAi 작용제, 또는 소분자일 수 있다. CTLA-4에 대해 특이적인 항체는 이필리무맙 또는 트레멜리무맙이다. PD-1에 대해 특이적인 항체는 피달리주맙, 니볼루맙, 또는 펌볼리주맙일 수 있다. PD-L1에 대해 특이적인 항체는 더발루맙, 아테졸리주맙, 또는 아벨루맙일 수 있다.

[0190] 화학요법제는 유사분열 또는 세포 분열을 억제하는 비-특이적인 세포독성제 뿐만 아니라, 종양 성장, 진행, 및 전이 (예컨대, 종양유전자)에 관여하는 특정 분자를 표적화함으로써 암 세포의 성장 및 확산을 차단하는 분자적으로 표적화된 요법을 포함한다. 본원에 기술된 탠덤 발현 카세트 조성물과 함께 사용하기 위한 예시적인 비-특이적인 화학요법제로는 알킬화제, 백금계 제제, 세포독성제, 크로마틴 기능의 억제제, 토포이소머라제 억제제, 미세소관 억제 약물, DNA 손상제, 대사길항제 (예컨대, 플레이트 길항제, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체, 및 당-변형된 유사체), DNA 합성 억제제, DNA 상호작용 제제 (예컨대, 삽입성 제제), 및 DNA 수복 억제제를 포함할 수 있다.

[0191] 본원에서 고려된 조합 요법에서 사용하기 위한 것으로 고려되는 화학요법제의 예로는 베무라페닙(vemurafenib), 다브라페닙(dabrafenib), 트라메티닙(trametinib), 코비메티닙(cobimetinib), 아나스트로졸(anastrozole) (아리미덱스(Arimidex)®), 비칼루타미드(bicalutamide) (카소텍스(Casodex)®), 블레오마이신 술페이트(bleomycin sulfate) (블레녹산(Blenoxane)®), 부숴판(busulfan) (밀레란(Myleran)®), 부숴판 주사(부숴펙스(Busulfex)®), 카페시타빈(capecitabine) (젤로다(Xeloda)®), N4-펜톡시카보닐-5-데옥시-5-플루오로시티딘, 카보플라틴(carboplatin) (파라플라틴(Paraplatin)®), 카무스틴(carmustine) (BiCNU®), 클로람부실(chlorambucil) (레우케란(Leukeran)®), 시스플라틴(cisplatin) (플라티놀(Platinol)®), 클라드리빈(cladribine) (레우스타틴(Leustatin)®), 사이클로포스파미드 (시톡산(Cytosan)® 또는 네오사르(Neosar)®), 시타라빈(cytarabine), 시토신 아라비노사이드(cytosine arabinoside) (시토사르-U(Cytosar-U)®), 시타라빈 리포솜 주사(데포시트(DepoCyt)®), 다카바진(dacarbazine) (DTIC-Dome®), 닥티노마이신(dactinomycin) (악티노

마이신 D(엑티노마이신 D), 코스메간(Cosmegen)), 다우노루비신 히드로클로라이드(daunorubicin hydrochloride) (세루비딘(Cerubidine®)), 다우노루비신 시트레이트(daunorubicin citrate) 리포솜 주사(다우녹숨(DaunoXome®), 텍사메타손(dexametasone), 도세탁셀(docetaxel) (탁소테레(Taxotere®)), 독소루비신 히드로클로라이드(doxorubicin hydrochloride) (아드리아마이신(Adriamycin®), 루벡스(Rubex®), 에토포시드(etoposide) (베페시드(Vepesid®)), 플루다라빈 포스페이트(fludarabine phosphate) (플루다라(Fludara®)), 5-플루오로우라실(아드루실(Adrucil®), 에푸텍스(Efudex®), 플루타미드(flutamide) (에올렉신(Eulexin®), 테자시티빈(tezacitibine), 겐시타빈(디플루오로데옥시시티딘), 히드록시우레아(히드록시urea) (하이드레아(Hydrea®)), 이다루비신(Idarubicin) (이다마이신(Idamycin®)), 이포스파미드(ifosfamide) (IFEX®), 이리노테칸(irinotecan) (캄프토사르(Camptosar®)), L-아스파라기나제(L-asparaginase) (ELSPAR®), 레우코보린 칼슘(leucovorin calcium), 멜팔란(melphalan) (알케란(Alkeran®)), 6-메르캅토프린(6-mercaptapurine) (푸리네톨(Purinethol®)), 메토프렉세이트(methotrexate) (폴렉스(Folex®)), 미톡산트론(mitoxantrone) (노반트론(Novantrone®)), 밀로타르그(mylotarg), 파클리탁셀(탁솔(Taxol®)), 포에닉스(phoenix) (이트리움 90(Yttrium90)/MX-DTPA), 펜토스타틴(pentostatin), 카무스틴 임플란트(carmustine implant) 함유 폴리페프로산 20(polifeprosan 20) (글리아델(Gliadel®)), 프다브라(fdabra) 타목시펜 시트레이트(tamoxifen citrate) (놀바덱스(Nolvadex®)), 테니포시드(teniposide) (부몬(Vumon®)), 6-티오구아닌(6-thioguanine), 티오테파(thiotepa), 티라파자민(tirapaz아민) (티라존(Tirazone®)), 주사용 토포테칸 히드로클로라이드(topotecan hydrochloride) (하이캄프틴(Hycamptin®)), 빈블라스틴(vinblastine) (벨반(Velban®)), 빈크리스틴(vincristine) (온코빈(Oncovin®)), 이브루티닙(ibrutinib), 베네토클락스(venetoclax), 크리조티닙(crizotinib), 알렉티닙(alectinib), 브리가티닙(brigatinib), 세리티닙(ceritinib), 및 비노렐빈(vinorelbine) (나벨빈(Navelbine®))을 포함한다.

[0192]

본원에서 고려된 조합 요법에서 사용하기 위한 것으로서 알킬화제의 예로는 질소 머스타드(nitrogen mustard), 에틸렌이민 유도체, 알킬 술포네이트, 니트로소우레아스(nitrosoureas) 및 트리아제네스(triazenes): 우라실 머스타드(아미노우라실 머스타드(아미노uracil Mustard®), 클로레타미나실(Chlorethaminacil®), 데메틸도판(De메틸dopan®), 데스메틸도판(Des메틸dopan®), 하에만타민(Haemanth아민®), 노르도판(Nordopan®), 우라실 질소 머스타드®, 우라실로스트(Uracillost®), 우라실모스타자(Uracilmostaza®), 우라무스틴(Uramustine®), 우라무스틴(Uramustine®), 클로르메틴(chlormethine) (무스타르겐(Mustargen®)), 사이클로포스파미드 (시톡산(Cytoxan®), 네오사르(Neosar®), 클라펜(Clafen®), 엔독산(Endoxan®), 프로시톡스(Procytox®), 레브이뮌(Revimmune™), 이포스파미드(ifosfamide) (미톡사나(Mitoxana®)), 멜팔란(melphalan) (알케란(Alkeran®)), 클로람부실(Chlorambucil) (레우케란(Leukeran®)), 피포브로만(pipobroman) (아메델(Amedel®), 베르시테(Vercyte®), 트리에틸렌멜라민(헤멜(Hemel®), 헥살렌(헥사len®), 헥사스트트(헥사stat®), 트리에틸렌티오포스포라민, 테모졸로미드(Temozolomide) (테모다르(Temodar®), 티오테파(thiotepa) (티오폴렉스(Thioplex®), 부숴판(부실백스(Busilvex®), 밀레란(Myleran®), 카무스틴(BiCNU®), 로무스틴(lomustine) (CeeNU®), 스트렙토조신(streptozocin) (자노사르(Zanosar®), 및 다카르바진(Dacarbazine) (DTIC-Dome®)을 포함한다. 본원에서 고려된 조합 요법에서 사용하기 위한 것으로서 알킬화제의 추가 예로는 제한 없이, 옥살리플라틴(엘록사틴(Eloxatin®); 테모졸로미드(Temozolomide) (테모다르(Temodar®) 및 테모달(Temodal®); 닥티노마이신(또한 약티노마이신-D(엑티노마이신-D)로도 공지, 코스메겐(Cosmegen®); 멜팔란(Melphalan) (또한 L-PAM, L-사르콜리신(L-sarcolysin), 및 페닐알라닌 머스타드로도 공지, 알케란(Alkeran®); 알트레타민(Altret아민) (또한 헥사메틸멜라민(HMM)으로도 공지, 헥살렌(헥사len®); 카무스틴(Carmustine) (BiCNU®); 벤다무스틴(Bendamustine) (트레안다(Treanda®); 부숴판 (부숴팩스(Busulfex® 및 밀레란(Myleran®); 카보플라틴(Carboplatin) (파라플라틴(Paraplatin®); 로무스틴(Lomustine) (또한 CCNU로도 공지, CeeNU®); 시스플라틴(또한 CDDP로도 공지, 플라티놀(Platinol® 및 플라티놀®-AQ); 클로람부실(Chlorambucil) (류케란(Leukeran®); 사이클로포스파미드(시톡산(Cytoxan® 및 네오사르(Neosar®); 다카르바진(Dacarbazine) (또한 DTIC, DIC 및 이미다졸 카복사미드로도 공지, DTIC-Dome®); 알트레타민(Altret아민) (또한 헥사메틸멜라민(HMM)으로도 공지, 헥살렌(헥사len®); 이포스파미드(Ifosfamide) (이펙스(Ifex®); 프레드누무스틴(Prednumustine); 프로카바진(Procarbazine) (마툴란(Matulane®); 메클로레타민(Mechloreth아민) (또한 질소 머스타드, 무스틴 및 메클로로에타민 히드로클로라이드로도 공지, 무스타르겐(Mustargen®); 스트렙토조신(Streptozocin) (자노사르(Zanosar®); 티오테파(Thiotepa) (또한 티오포스포아미드, TSPA 및 TSPA로도 공지, 티오폴렉스(Thioplex®); 사이클로포스파미드(엔독산®, 시톡산®, 네오사르®, 프로시톡스®, 레브이뮌®); 및 벤다무스틴 HCl(Bendamustine HCl) (트레안다(Treanda®))를 포함한다.

- [0193] 본원에서 고려된 조합 요법에서 사용하기 위한 것으로서 백금계 제제의 예로는 카보플라틴(carboplatin), 시스플라틴(cisplatin), 옥살리플라틴, 네다플라틴(nedaplatin), 피코플라틴(picoplatin), 사트라플라틴(satraplatin), 페난트리플라틴(phenanthriplatin), 및 트리플라틴 테트라니트레이트(triplatin tetranitrate)를 포함한다.
- [0194] 본원에 기술된 탠덤 발현 카세트 조성물과 함께 사용하기 위한 분자적으로 표적화된 억제제의 예로는 암 세포 성장 및 생존에 관여하는 분자를 표적화하는 소분자, 예를 들어, 호르몬 길항제, 신호 전달 억제제, 유전자 발현 억제제 (예컨대, 번역 억제제), 아포토시스 유전자, 혈관신생 억제제 (예컨대, VEGF 경로 억제제), 티로신 키나제 억제제 (예컨대, EGF/EGFR 경로 억제제), 성장 인자 억제제, GTPase 억제제, 세린/트레오닌 키나제 억제제, 전사 인자 억제제, 암과 연관된 드라이버 돌연변이 억제제, B-Raf 억제제, MEK 억제제, mTOR 억제제, 아데노신 경로 억제제, EGFR 억제제, PI3K 억제제, BCL2 억제제, VEGFR 억제제, MET 억제제, MYC 억제제, BCR-ABL 억제제, HER2 억제제, H-RAS 억제제, K-RAS 억제제, PDGFR 억제제, ALK 억제제, ROS1 억제제, 및 BTK 억제제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 분자적으로 표적화된 요법의 사용은 분자 표적에 특이적인 분자적으로 표적화된 요법을 분자 표적 (예컨대, 드라이버 종양유전자)을 갖는 종양을 갖는 것으로 확인된 대상체에게 수행하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 분자 표적은 활성화 돌연변이를 갖는다. 특정 실시양태에서, 분자적으로 표적화된 억제제와 함께 조합하여 탠덤 발현 카세트 변형된 세포를 사용하는 것은 항종양 반응의 규모, 항종양 반응의 내구성, 또는 그 둘 모두를 증가시킨다. 특정 실시양태에서, 분자적으로 표적화된 요법의 전형적인 용량보다 더 낮은 용량이 탠덤 발현 카세트 변형된 세포와 함께 조합하여 사용된다.
- [0195] 본원에 기술된 탠덤 발현 카세트 조성물과 함께 사용하기 위한 혈관신생 억제제의 예로는 제한없이, A6 (안스트롬 파마슈티칼즈(Angstrom Pharmaceuticals)), ABT-510(아보트 라보라토리즈(Abbott Laboratories)), ABT-627 (아트라센탄(Atrasentan)) (아보트 라보라토리즈/진라이(Xinlay)), ABT-869 (아보트 라보라토리즈), 악티미드(Actimid) (CC4047, 포말리도미드(Pomalidomide)) (셀젠 코포레이션(Celgene Corporation)), AdGVPDF.11D (진백(GenVec)), ADH-1 (엑스헤린(Exherin)) (아드헤렉스 테크놀로지스(Adherex Technologies)), AEE788 (노파르티스(Novartis)), AG-013736(악시티닙(Axitinib)) (화이자(Pfizer)), AG3340 (프리노마스타트(Prinomastat)) (아고우론 파마슈티칼즈(Agouron Pharmaceuticals)), AGX1053 (안지오제넥스(AngioGenex)), AGX51 (안지오제넥스), ALN-VSP(ALN-VSP 02) (알닐람 파마슈티칼즈(Alnylam Pharmaceuticals)), AMG 386 (암젠(Amgen)), AMG706 (암젠), 아파티닙(Apatinib) (YN968D1) (지안구수 행루이 메디슨(Jiangsu Hengrui Medicine)), AP23573 (리다포롤리무스(Ridaforolimus)/MK8669) (아리아드 파마슈티칼즈(Ariad Pharmaceuticals)), AQ4N(노바베아(Novavea)), ARQ 197 (아쿨(ArQule)), ASA404(노파르티스/안티소마(Antisoma)), 아티프리모드(Atiprimod) (칼리스트로 파마슈티칼즈(Callisto Pharmaceuticals)), ATN-161 (아테누온(Attenuon)), AV-412 (아베오 파마슈티칼즈(Aveo Pharmaceuticals)), AV-951 (아베오 파마슈티칼즈), 아바스틴(Avastin) (베바시주맙(Bevacizumab)) (제넨테크(Genentech)), AZD2171 (세디라닙(Cediranib)/레센틴(Recentin)) (아스트라제네카(AstraZeneca)), BAY 57-9352 (텔라티닙(Telatinib)) (바이엘(Bayer)), BEZ235 (노파르티스), BIBF1120 (베링거 인겔헤임 파마슈티칼즈(Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals)), BIBW 2992 (베링거 인겔헤임 파마슈티칼즈), BMS-275291 (브리스톨-마이어스 스킵(Bristol-Myers Squibb)), BMS-582664 (브리바닙(Brivinib)) (브리스톨-마이어스 스킵), BMS-690514 (브리스톨-마이어스 스킵), 칼시트리올(Calcitriol), CCI-779 (토리셀(Torisel)) (와이어쓰(Wyeth)), CDP-791 (임클론 시스템즈(ImClone Systems)), 세플라토닌(Ceflatonin) (호모하링토닌(Homoharringtonine)/HHT) (ChemGenex 테라퓨틱스), 셀레브렉스(Celebrex) (셀레코십(Celecoxib)) (화이자), CEP-7055 (케팔론(Cephalon)/사노피(Sanofi)), CHIR-265 (키론 코포레이션(Chiron Corporation)), NGR-TNF, COL-3 (메타스타트(Metastat)) (콜라게넥스 파라세우티칼즈(Collagenex Pharmaceuticals)), 콤브레타스타틴(Combretastatin) (옥시젠(Oxigene)), CP-751,871 (피기투무맙(Figitumumab)) (화이자), CP-547,632 (화이자), CS-7017 (다이이치 산키오 파르마(Daiichi Sankyo Pharma)), CT-322 (안지오셉트(Angiocept)) (아드넥수스(Adnexus)), 쿠르쿠민 (Curcumin), 달테파린(Dalteparin) (프라그민(Fragmin)) (화이자), 디숄피람(Disulfiram) (안타부세(Antabuse)), E7820 (에이사이 리미티드(Eisai Limited)), E7080 (에이사이 리미티드), EMD 121974 (실렌지티드(Cilengitide)) (EMD 파마슈티칼즈(EMD Pharmaceuticals)), ENMD-1198 (엔트레메드(EntreMed)), ENMD-2076 (엔트레메드), 엔도스타르(엔도스타(Endostar)) (심세레(Simcere)), 에르비투스(Erbitux) (임클론(ImClone)/브리스톨-마이어스 스킵(Bristol-Myers Squibb)), EZN-2208 (엔존 파마슈티칼즈(Enzon Pharmaceuticals)), EZN-2968 (엔존 파마슈티칼즈), GC1008 (젠자임(Genzyme)), 게니스테인(Genistein), GSK1363089 (포레티닙(Foretinib)) (글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline)), GW786034 (파조파닙(Pazopanib)) (글락소스미스클라인), GT-111 (바스쿨러 바이오제닉스 리미티드(Vascular Biogenics Ltd.)), IMC-1121B (라무시루맙(Ramucirumab)) (임클론 시스템), IMC-18F1 (임클론 시스템즈), IMC-3G3 (임클론

LLC(ImClone LLC)), INCB007839 (인시테 코포레이션(Incyte Corporation)), INGN 241 (인트로젠 테라퓨틱스(Introgen Therapeutics)), 이레사(Iressa) (ZD1839/게피티닙(Gefitinib)), LBH589 (파리다스(Faridak)/파노비노스트스트(Panobinostat)) (노파르티스), 루센티스(Lucentis) (라니비주맴(Ranibizumab)) (게넨테크(Genentech)/노파르티스), LY317615(엔자스타우린(Enzastaurin)) (엘리 릴리 앤드 컴퍼니(Eli Lilly and Company)), 마쿠젠(Macugen) (페가프타닙(Pegaptanib)) (화이자), MEDI522 (아베그린(Abegrin)) (메디이문(Medimmune)), MLN518 (탄두티닙(Tandutinib)) (밀레니엄(Millennium)), 네오바스타트(Neovastat) (AE941/베네펜(Benefin)) (아에테르나 젠타리스(Aeterna Zentaris)), 넥사바르(Nexavar) (바이어(Bayer)/오닉스(Onyx)), NM-3 (젠자임 코포레이션(Genzyme Corporation)), 노스카핀(Noscapine) (코우가르 바이오테크놀로지(Cougar Biotechnology)), NPI-2358(네레우스 파마슈티칼즈(Nereus Pharmaceuticals)), OSI-930(OSI), 팔로미드 529(Palomid 529) (팔로마 파마세니칼스, 인크.(Paloma Pharmaceuticals, Inc.)), 판젼 캡슐스(Panzem Capsules) (2ME2) (엔트레메드(EntreMed)), 판젼 NCD(2ME2) (엔트레메드), PF-02341066 (화이자), PF-04554878 (화이자), PI-88 (프로젠 인더스트리스(Progen Industries)/메디젠 바이오테크놀로지(Medigen Biotechnology)), PKC412(노파르티스), 폴리페논 E(polyphenon E) (그린 티 엑스트랙트(Green Tea Extract)) (폴리페논 E 인터네셔널, 인크.(polyphenon E International, Inc)), PPI-2458 (프라에시스 파마슈티칼즈(Praecis Pharmaceuticals)), PTC299 (PTC 테라퓨틱스), PTK787 (바탈라닙(Vatalanib)) (노파르티스), PXD101 (벨리노스타트(Belinostat)) (큐라젠 코포레이션(CuraGen Corporation)), RAD001 (에베롤리무스(Everolimus)) (노파르티스), RAF265 (노파르티스), 로제라페닙 (레고라페닙(Regorafenib)) (BAY73-4506) (바이엘), 레블리미드(Revlimid) (켈젠), 레타안(Retaane) (알콘 리서치(Alcon Research)), SN38(리포소멀(Liposomal)) (네오팜(Neopharm)), SNS-032 (BMS-387032) (수네시스(Sunesis)), SOM230 (파시레오티드(Pasireotide)) (노파르티스), 스쿠알라민(Squalamine) (게네라(Genaera)), 수라민(Suramin), 수텐트(Sutent) (화이자), 타세바(Tarceva) (게넨테크(Genentech)), TB-403 (트롬보게닉스 (Thrombogenics)), 템포스타틴(Tempostatin) (콜라드 바이오파마슈티칼즈 (Collard Biopharmaceuticals)), 테트라티오몰리브데이트(Tetrathiomolybdate) (시그마-알드리치(Sigma-Aldrich)), TG100801 (타게젠(TargeGen)), 탈리도미드(Thalidomide) (켈젠 코포레이션), 틴자파린 소듐(Tinzaparin Sodium), TKI258 (노파르티스), TRC093 (트라콘 파마슈티칼즈 인크.(Tacon Pharmaceuticals Inc.)), VEGF Trap (아플리버셉트(Aflibercept)) (레제네론 파마슈티칼즈(Regeneron Pharmaceuticals)), VEGF Trap-Eye(레제네론 파마슈티칼즈), 베글린(Veglin) (바스젠 테라퓨틱스(VasGene Therapeutics)), 보테조밋(Bortezomib) (밀레니엄(Millennium)), XL184(엑셀릭시스(Exelixis)), XL647 (엑셀릭시스), XL784 (엑셀릭시스), XL820 (엑셀릭시스), XL999 (엑셀릭시스), ZD6474 (아스트라제네카), 보리노스타트(Vorinostat) (머크(Merck)), 및 ZSTK474를 포함한다.

[0196] 본원에 기술된 탠덤 발현 카세트 조성물과 함께 사용하기 위한 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 수용체 억제제의 예로는 베바시주맴(Bevacizumab) (아바스틴(Avastin)®), 악시티닙(axitinib) (인라이타(Inlyta)®); 브리바닙알라니네이트(Brivnib alaninate) (BMS-582664, (S)-(R)-1-(4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시))-5-메틸피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-6-일옥시)프로판-2-일)-2-아미노프로파노에이트); 소라페닙(Sorafenib) (넥사바르(Nexavar)®); 파조파닙(Pazopanib) (보트리엔트(Votrient)®); 수니티닙 말레이트(Sunitinib malate) (수텐트(Sutent)®); 세디라닙(Cediranib) (AZD2171, CAS 288383-20-1); 바르가테프(Vargatef) (BIBF1120, CAS 928326-83-4); 포레티닙(Foretinib) (GSK1363089); 텔라티닙(Telatinib) (BAY57-9352, CAS 332012-40-5); 아파티닙(Apatinib) (YN968D1, CAS 811803-05-1); 이마티닙(Imatinib) (글레벡(Gleevec)®); 포나티닙(Ponatinib) (AP24534, CAS 943319-70-8); 티보자닙(Tivozanib) (AV951, CAS 475108-18-0); 레고라페닙(Regorafenib) (BAY73-4506, CAS 755037-03-7); 바탈라닙 디히드로클로라이드(Vatalanib dihydrochloride) (PTK787, CAS 212141-51-0); 브리바닙(Brivnib) (BMS-540215, CAS 649735-46-6); 반데타닙(Vandetanib) (카프렐사(Caprelsa)® 또는 AZD6474); 모테사닙 디포스페이트(Motesanib diphosphate) (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-디히드로-3,3-디메틸-1H-인돌-6-일)-2-[(4-피리디닐메틸)아미노]-3-피리딘카복사미드, PCT 공보 WO 02/066470에 기재되어 있음); 도비티닙 디락트산(Dovitinib dilactic acid) (TKI258, CAS 852433-84-2); 린파닙(Linfanib) (ABT869, CAS 796967-16-3); 카보잔티닙(Cabozantinib) (XL184, CAS 849217-68-1); 레스타우르티닙(Lestaurtinib) (CAS 111358-88-4); N-[5-[[[5-(1,1-디메틸에틸)-2-옥사졸릴]메틸]티오]-2-티아졸릴]-4-피페리딘카복사미드(BMS38703, CAS 345627-80-7); (3R,4R)-4-아미노-1-((4-((3-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)메틸)피페리딘-3-올(BMS690514); N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-6-메톡시-7-[[[(3a α , 5 β , 6a α)-옥타히드로-2-메틸사이클로헥사[c]피롤-5-일]메톡시]-4-퀴나졸린아민(XL647, CAS 781613-23-8); 4-메틸-3-[[1-메틸-6-(3-피리디닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노]-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-벤즈아미드(BHG712, CAS 940310-85-0); 및 아플리버셉트 (에일리아(Eylea)®)를 포함할 수 있지만, 이에

제한되지 않는다.

[0197] 본원에 기술된 탠덤 발현 카세트 조성물과 함께 사용하기 위한 EGF 경로 억제제의 예로는 제한없이, 티르포스틴 46, EKB-569, 에로티닙(erlotinib) (타르세바(Tarceva)®), 게피티닙 (이레사(Iressa)®), 에르비투스, 니모투주맵, 라파티닙(Lapatinib)(타이커브(Tykerb)®), 세톡시맵 (항-EGFR mAb), ¹⁸⁸Re-표지 니모투주맵(항-EGFR mAb), 및 WO 97/02266, EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0 520 722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, 미국 특허 번호 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 및 WO 96/33980에 일반적으로 및 구체적으로 개시된 화합물을 포함할 수 있다. 예시적인 EGFR 항체로는 세톡시맵(에르비투스(Erbitux)®); 파니투무맵(벡티빅스(Vectibix)®); 마투주맵(EMD-72000); 트라스투주맵(허셉틴(Herceptin)®); 니모투주맵(hR3); 잘루투무맵; TheraCIM h-R3; MDX0447 (CAS 339151-96-1); 및 ch806 (mAb-806, CAS 946414-09-1)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 예시적인 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 억제제로는 오시머티닙 (타그리스(Tagrisso)®), 에로티닙 히드로클로라이드 (타르세바(Tarceva)®), 게피티닙 (이레사(Iressa)®); N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[[("S")-테트라히드로-3-푸라닐]옥시]-6-퀴나졸리닐]-4(디메틸아미노)-2-부텐아미드, 토복(Tovok)®); 반데타닙(Vandetanib) (카프렐사®); 라파티닙 (타이커브®); (3R,4R)-4-아미노-1-((4-((3-메톡시페닐)아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)메틸)피페리딘-3-올 (BMS690514); 카네르티닙 디히드로클로라이드 (CI-1033); 6-[4-[(4-에틸-1-피페라지닐)메틸]페닐]-N-[(1R)-1-페닐에틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (AEE788, CAS 497839-62-0); 무브리티닙 (TAK165); 펠리티닙 (EKB569); 아파티닙 (BIBW2992); 네라티닙 (HKI-272); N-[4-[[1-[(3-플루오로페닐)메틸]-1H-인다졸-5-일]아미노]-5-메틸피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-6-일]-카르바산, (3S)-3-모르폴리닐메틸 에스테르 (BMS599626); N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-6-메톡시-7-[[("3a α , 5 β , 6a α)-옥타히드로-2-메틸사이클로펜타[c]피롤-5-일]메톡시]-4-퀴나졸린아민 (XL647, CAS 781613-23-8); 및 4-[4-[(1R)-1-페닐에틸]아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-페놀 (PKI166, CAS 187724-61-4)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0198] 본원에 기술된 탠덤 발현 카세트 조성물과 함께 사용하기 위한 mTOR 억제제의 예로는 제한없이, 라파마이신 (라파뮌(Rapamune)®), 및 그의 유사체 및 유도체; SDZ-RAD; 템시롤리무스(Temsirolimus) (토리셀(Torisel)®); 또한 CCI-779로도 공지); 리다포롤리무스(Ridaforolimus) (공식적으로는 데페롤리무스(deferolimus)로도 공지, (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-디히드록시-19,30-디메톡시-15,17,21,23,29,35-헥사메틸-2,3,10,14,20-펜타옥소-11,36-디옥소-4-아자트리사이클로[30.3.1.0^{4,9}]헥사헥사트리아콘타-16,24,26,28-테트라엔-12-일]프로필]-2-메톡시사이클로헥실 디메틸포스포네이트 (AP23573 및 MK8669로도 공지, 및 PCT 공개 번호 WO 03/064383에 기술되어 있음); 에베롤리무스 (아피니토르(Afinitor)® 또는 RAD001); 라파마이신 (AY22989, 시롤리무스(Sirolimus)®); 시마피모드(Simipimod) (CAS 164301-51-3); (5-{2,4-비스[(3S)-3-메틸모르폴린-4-일]피리도[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-메톡시페닐)메탄올 (AZD8055); 2-아미노-8-[트랜스-4-(2-히드록시메톡시)사이클로헥실]-6-(6-메톡시-3-피리디닐)-4-메틸-피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (PF04691502, CAS 1013101-36-4); 및 N²-[1,4-디옥소-[[4-(4-옥소-8-페닐-4H-1-벤조피란-2-일)모르폴리늄-4-일]메톡시]부틸]-L-아르기닐글리실-L- α -아스파르트릴-세린-, 내부 염 (SF1126, CAS 936487-67-1)을 포함할 수 있다.

[0199] 본원에 기술된 탠덤 발현 카세트 조성물과 함께 사용하기 위한 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K) 억제제의 예로는 4-[2-(1H-인다졸-4-일)-6-[[4-(메틸술포닐)피페라진-1-일]메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]모르폴린 (GDC 0941로도 공지 및 PCT 공개 번호 WO 09/036082 및 WO 09/055730에 기술되어 있음); 2-메틸-2-[4-[3-메틸-2-옥소-8-(퀴놀린-3-일)-2,3-디히드로이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]페닐]프로피오니트릴 (BEZ 235 또는 NVP-BEZ 235로도 공지 및 PCT 공개 번호 WO 06/122806에 기술되어 있음); 4-(트리플루오로메틸)-5-(2,6-디모르폴리노피리미딘-4-일)피리딘-2-아민 (BKM120 또는 NVP-BKM120로도 공지 및 PCT 공개 번호 WO2007/084786에 기술되어 있음); 토바세르티브(Tozasertib) (VX680 또는 MK-0457, CAS 639089-54-6); (5Z)-5-[[4-(4-피리디닐)-6-퀴놀리닐]메틸렌]-2,4-티아졸리디네디온 (GSK1059615, CAS 958852-01-2); (1E,4S,4aR,5R,6aS,9aR)-5-(아세틸옥시)-1-[(디-2-프로페닐아미노)메틸렌]-4,4a,5,6,6a,8,9,9a-옥타히드로-11-히드록시-4-(메톡시메틸)-4a,6a-디메틸-사이클로펜타[5,6]나프토[1,2-c]피란-2,7,10(1H)-트리온 (PX866, CAS 502632-66-8); 및 8-페닐-2-(모르폴린-4-일)-크로멘-4-온 (LY294002, CAS 154447-36-6)을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 예시적인 단백질 키나제 B (PKB) 또는 AKT 억제제로는 8-[4-(1-아미노사이클로부틸)페닐]-9-페닐-1,2,4-트리아졸로[3,4-f][1,6]나프티리딘-3(2H)-온 (MK-2206, CAS 1032349-93-1); 페리포신(Perifosine) (KRX0401); 4-도데실-N-1,3,4-티아디아졸-2-일-벤젠술폰아미드 (PHT-427, CAS 1191951-57-1); 4-

[2-(4-아미노-1,2,5-옥사디아졸-3-일)-1-에틸-7-[(3S)-3-피페리딘-1-메톡시]-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일]-2-메틸-3-부틴-2-올 (GSK690693, CAS 937174-76-0); 8-(1-히드록시에틸)-2-메톡시-3-[(4-메톡시페닐)메톡시]-6H-디벤조[b,d]피란-6-온 (팔로미드 529, P529, 또는 SG-00529); 트리시르빈(Tricirbine) (6-아미노-4-메틸-8-(β-D-리보푸라노실)-4H,8H-피롤로[4,3,2-de]피리미도[4,5-c]피리다진); (αS)-α-[[[5-(3-메틸-1H-인다졸-5-일)-3-피리디닐]옥시]메틸]-벤젠에탄아민 (A674563, CAS 552325-73-2); 4-[(4-클로로페닐)메틸]-1-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-4-피페리딘아민 (CCT128930, CAS 885499-61-6); 4-(4-클로로페닐)-4-[4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-피페리딘 (AT7867, CAS 857531-00-1); 및 아르헉신(Archexin) (RX-0201, CAS 663232-27-7)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0200] 특정 실시양태에서, CER 변형된 세포와 함께 조합하여 사용되는 티로신 키나제 억제제는 역형성 림프종 키나제 (ALK) 억제제이다. 예시적인 ALK 억제제로는 크리조티닙, 세리티닙, 알렉티닙, 브리가티닙, 달란테르셉트, 엔트렉티닙, 및 로를라티닙을 포함한다.

[0201] 탠덤 발현 카세트 변형된 세포가 하나 이상의 추가 요법과 함께 투여되는 특정 실시양태에서, 하나 이상의 추가 요법은 단일요법으로서 투여된다면 치료량 이하(subtherapeutic)인 것으로 간주될 수 있는 용량으로 투여될 수 있다. 상기 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트는 상가 또는 시너지 효과를 제공할 수 있으며, 이로써, 하나 이상의 추가 요법은 저 낮은 저용량으로 투여될 수 있다. 조합 요법은 추가 요법 이전에 (예컨대, 추가 요법 이전 1일 내지 30일 이상인 시점에), 추가 요법과 동시에 (당일에), 또는 추가 요법 이후에 (예컨대, 추가 요법 후 1일 - 30일 이상인 시점에) 본원에 기술된 탠덤 발현 카세트 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트 변형된 세포는 하나 이상의 추가 요법 투여 후에 투여된다. 추가의 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트 변형된 세포는 하나 이상의 추가 요법 투여 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30일인 시점에 투여된다. 추가의 다른 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트 변형된 세포는 하나 이상의 추가 요법 투여 후 4주 이내, 3주 이내, 2주 이내, 또는 1주 이내에 투여된다. 하나 이상의 추가 요법이 다회 투약을 포함하는 경우, 탠덤 발현 카세트 변형된 세포는 하나 이상의 추가 요법의 초기 투약 후, 하나 이상의 추가 요법의 최종 투약 후, 또는 하나 이상의 추가 요법의 다회 투약 사이에 투여될 수 있다.

[0202] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 고갈 단계를 포함한다. 대상체로부터 탠덤 발현 카세트 변형된 세포를 제거하는 고갈 단계는 대상체에 대한 독성을 완화시키기 위해, 치료 효과에 충분한 시간 후에 진행될 수 있다. 상기 실시양태에서, 탠덤 발현 카세트를 포함하는 벡터는 유도성 자살 유전자, 예컨대, iCASP9, 유도성 Fas, 또는 HSV-TK를 포함할 수 있다. 유사하게, 벡터는 연관된 모노클로날 항체 (mAb), 예를 들어, CD20의 경우 리툭시맙, 또는 EGFR의 경우 세툭시맙의 주입을 통해 형질도입된 세포의 고갈을 촉진하는 공지된 세포 표면 항원, 예컨대, CD20 또는 말단절단된 EGFR (서열번호: 82)의 발현을 위해 디자인될 수 있다. 성숙 림프구의 표면에 존재하는 CD52를 표적화하는 알렘투주맙(alemtuzumab) 또한 형질도입된 B 세포, T 세포, 또는 자연 살해 세포를 고갈시키는 데 사용될 수 있다.

[0203] 본 개시내용의 조성물 및 방법에 의해 치료될 수 있는 대상체로는 동물, 예컨대, 인간, 영장류, 소, 말, 양, 개, 고양이, 마우스, 래트, 토끼, 기니아 피그, 또는 돼지를 포함한다. 대상체는 수컷 또는 암컷일 수 있고, 유아, 아동, 청소년, 성인, 및 노인 대상체를 포함하여, 임의의 적절한 연령일 수 있다.

[0204] 실시예

[0205] 실시예 1: 탠덤 발현 카세트 구축

[0206] 포스파티딜세린 결합 단백질 Tim4의 세포외 도메인 및 Tim4 막관통 도메인을 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 TLR4의 세포내 신호전달 도메인에 융합시켜 서열번호: 97의 아미노산 서열을 코딩하는 키메라 포식작용 수용체 "CER5"를 생성하였다. 포스파티딜세린 결합 단백질 Tim4의 세포외 도메인 및 Tim4 막관통 도메인을 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 TLR5의 세포내 신호전달 도메인에 융합시켜 서열번호: 98의 아미노산 서열을 코딩하는 키메라 포식작용 수용체 "CER19"를 생성하였다. 포스파티딜세린 결합 단백질 Tim4의 세포외 도메인 및 Tim4 막관통 도메인을 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 TLR8 세포내 신호전달 도메인에 융합시켜 서열번호: 99의 아미노산 서열을 코딩하는 키메라 포식작용 수용체 "CER21"을 생성하였다. 포스파티딜세린 결합 단백질 Tim4의 세포외 도메인 및 Tim4 막관통 도메인을 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 NFAM1의 세포내 신호전달 도메인에 융합시켜 서열번호: 100의 아미노산 서열을 코딩하는 키메라 포식작용 수용체 "CER25"를 생성하였다. 포스파티딜세린 결합 단백질 Tim4의 세포외 도메인 및 Tim4 막관통 도메인을 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 TLR2의 세포내 신호전달 도메인에 융합시켜 서열번호: 101의 아미노산 서열을 코딩하는 키메라 포식작용 수용체 "CER27"을 생성하였다.

포스파티딜세린 결합 단백질 Tim4의 세포외 도메인 및 Tim4 막관통 도메인을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 Traf6의 세포내 신호전달 도메인에 융합시켜 서열번호: 102의 아미노산 서열을 코딩하는 키메라 포식작용 수용체 "CER29"를 생성하였다. 포스파티딜세린 결합 단백질 Tim4의 세포외 도메인 및 Tim4 막관통 도메인을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 Traf3의 세포내 신호전달 도메인에 융합시켜 서열번호: 103의 아미노산 서열을 코딩하는 키메라 포식작용 수용체 "CER31"을 생성하였다.

[0207]

HPV16 E7 특이적 TCR (PCT 공개 번호 W02015/184228 참조)의 TCR β 쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 및 TCR α 를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 그 사이의 P2A 자기 절단 펩티드에 대한 서열을 사용하여 융합시켰다. TCR V α 도메인은 서열번호: 94의 아미노산 서열을 포함하고, TCR V β 영역은 서열번호: 92의 아미노산 서열을 포함한다. C α 도메인은 12, 14, 및 15번 위치에 시스테인 치환 및 LVL 치환을 포함하고, 서열번호: 95의 아미노산 서열을 포함한다. C β 는 또한 시스테인 치환을 포함하고, 서열번호: 93의 아미노산 서열을 포함한다. 코딩된 HPV16 E7 특이적 TCR은 서열번호: 90의 아미노산 서열을 포함한다. 본 실시예에 기술된 탠덤 발현 구축물에 대한 아미노산 서열을 하기 표 2에 제공되어 있다.

표 2

예시적인 텐덤 발현 카세트

명칭	아미노산 서열	서열 번호:
CER5_T2A_HPV16 E7 TCR	MSKGLLLLWLVTLEWWLYLTPAASEDTIIGF LGQPVTLPCHYLSWSQSRNSMCWGKGSCP SKCNAELLRTDGTIRSRKSTKYTLGKVQFG EVSLTISNTNRGDSGVYCCRIEVPWFNDVK KNVRLELRRATTTKKPTTTTRPTTTPYVTTT PELLPTTVMTTSVLPTTTPQTLATTAFASTAV TTCPTTPGSFSQETTKGSAFTTESETLPASNH SQRSMMTISTDIAVLRPTGSGNPILPSTSQLTT QKTTLTTSSESLQKTTKSHQINSRQTILIIACCV GFVLMVLLFLAFLKFYFHLMLLAGCIKYGRG ENIYDAFVIYSSQDEWVRNELVKNLEEGVP PFQLCLHYRDFIPGVAIAANIIHEGFHKSRKVI VVVSQHFIQSRWCIFEYEAQTWQFLSSRAGI IFIVLQKVEKTLLRQQVELYRLLSRNTYLEW EDSVLGRHIFWRRLRKALLDGKSWNPEGTV GTGCNWQEATSILEGGGEGRGSLTTCGDVEE NPGMPAPGLLCWALLCLLGAGLVDAGVTQS PTHLIKTRGQQVTLRCSPKSGHDTVSWYQQ ALGQGPQFIFQYEEEEERQGNFPDRFSGHQ FPNYSSELNVNALLGDSALYLCASSLGWRG GRYNEQFFGPGTRTLTVLEDLRNVTTPKVSLF EPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSW WVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSR LRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKW PEGSPKPVTONISAEAWGRADCGITSASYQQ GVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAM VKRKNSRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEEN PGPMPWGVFLLYVSMKMGTTGQNDQPTTE MTATEGAIVQINCTYQTSGFNGLFWYQQHA GEAPTFLSYNVLDGLEEKGRFSSFLSRKGYG YLLLKELQMKDSASYLCASVDGNNRLAFGK GNQVVVIPNIQNPEPAVYQLKDPQRSQDSTLC LFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKA MDSKSNGAIAWSNQTSTFCQDIFKETNATYP SSDVPCDATLTEKSFETDMNLFQNLVIVL RILLKLVAGFNLLMTLRLWSS	서열 번호: 176
CER19_T2A_HPV16 E7 TCR	MSKGLLLLWLVTLEWWLYLTPAASEDTIIGF LGQPVTLPCHYLSWSQSRNSMCWGKGSCP SKCNAELLRTDGTIRSRKSTKYTLGKVQFG EVSLTISNTNRGDSGVYCCRIEVPWFNDVK KNVRLELRRATTTKKPTTTTRPTTTPYVTTT PELLPTTVMTTSVLPTTTPQTLATTAFASTAV TTCPTTPGSFSQETTKGSAFTTESETLPASNH SQRSMMTISTDIAVLRPTGSGNPILPSTSQLTT QKTTLTTSSESLQKTTKSHQINSRQTILIIACCV GFVLMVLLFLAFLTKFRGFCFCYKTAQRLV FKDHQPGTEPDYKYDAYLCFSSKDFTWVQ NALLKHLDTQYSDQNRFNLCFEERDFVPGEN RIANIQDAIWNSRKIVCLVSRHFLRDGWCLE AFSYAQGRCLSDLNSALIMVVVGSLSQYQL MKHQSIRGFVQKQYLRWPEDFQDVGWFL HKLSQQLKKEKEKKKDNPLQTVATISLEG GGEGRGSLTTCGDVEENPGMPAPGLLCWAL LCLLGAGLVDAGVTQSPTHLIKTRGQQVTLR CSPKSGHDTVSWYQQALGQGPQFIFQYEEEE ERQGNFPDRFSGHQFPNYSSELNVNALLG	서열 번호: 177

[0208]

명칭	아미노산 서열	서열 번호:
	DSALYLCASSLGWRGGRYNEQFFGPGTRLT VLEDLRNVTTPPKVSLFEPKAEIANKQKATL VCLARGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVCT DPQAYKESNYSYCLSSRLRVSAFVHNPRN HFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTONISA EAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLG KATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNRAKRSRSG SGATNFSLLKQAGDVEENPGPMWGVFLLYV SMKMGTTGQNDQPTMTATEGAIVQINCT YQTSGFNGLFWYQQHAGEAPTFLSYNVLDG LEEKGRFSSFLSRKGYSYLLKELQMKDSA SYLCASVDGNNRLAFGKGNQVVIPNIQNPE PAVYQLKDPQRSQDSTLCCLFTDFDSQINVPKT MESGTFITDKCVLDMKAMDKSNGAIAWSN QTSFTCDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKS FETDMNLNFQNLVIVLRILLKLVAGFNLLM TLRLWSS	
CER21_T2A_HPV16 E7 TCR	MSKGLLLLWLVTCLWWLYLTPAASEDTIIGF LGQPVTLPCHYLSWSQSRNSMCWGKGSCPN SKCNAELLRTDGTIRISRKSTKYTLGKVQFG EVSLTISNTNRGDSGVYCCRIEVPWFNDVK KNRVLELRRATTTKKPTTTTRPTTPYVTTTT PELLPTTVMTTSLPTTTPPQTLATTAFTAV TTCPTTPGSFSQETTKGSAFTTESETLPASNH SQRSMMTISTDIAVLRPTGSNGILPSTSQLTT QKTTLTTSLSLQKTKSHQINSRQTLIIACCV GFVLMVLLFLAFLHLLFYWDVWFIYVCLLA KVKGYRSLSTSQTFFDAYISYDTKASVTD WVINELRYHLEESRDKNVLLCLEERDWDPG LAIDNLMQSINQSKKTVFVLTKKYAKSWNF KTAFLYALQRLMDENMDVHIFILLEPVLQHS QYLRRLRQRICKSSILQWPDNPKAEGFWQTL RNVVLTENDSRYNMYVDSIKQYLEGGGEG RGSLTTCGDVEENPGMAPGLLCWALLCLL GAGLVDAVGTQSPHLLIKTRGQVTLRCSPK SGHDTVSWYQQALGQGPQFIFQYEEEEERQ RGNFPDRFSGHQFPNYSSELNVNALLLGDSA LYLCASSLGWRGGRYNEQFFGPGTRLTVLE DLNRNVTTPPKVSLFEPKAEIANKQKATLVCL ARGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVCTDPQ AYKESNYSYCLSSRLRVSAFVHNPRNHFR CQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTONISAEAW GRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATL YAVLVSTLVVMAMVKRKNRAKRSRSGGAT NFSLLKQAGDVEENPGPMWGVFLLYVSMK MGGTTGQNDQPTMTATEGAIVQINCTYQT YQTSGFNGLFWYQQHAGEAPTFLSYNVLDGLEE KGRFSSFLSRKGYSYLLKELQMKDSASYL CASVDGNNRLAFGKGNQVVIPNIQNPEPAV YQLKDPQRSQDSTLCCLFTDFDSQINVPKTMES GTFITDKCVLDMKAMDKSNGAIAWSNQTS FTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFET DMNLNFQNLVIVLRILLKLVAGFNLLMTLR LWSS	서열 번호: 178

[0209]

명칭	아미노산 서열	서열 번호:
CER25_T2A_HP16 E7 TCR	MSKGLLLLWLVTTELWWLYLTPAASEDTIGF LGQPVTLPCHYLSWSQSRNSMCWGKGSCPN SKCNAELLRTDGTIRSRKSTKYTLGKVQFG EVSLTISNTNRGDSGVYCCRIEVPWFNDVK KNVRELELRATTTKKPTTTTRPTTTPYVTTTT PELLPTTVMTTSVLPTTTPPQTLATTAFASTAV TTCPSTTPGSFSQETTKGSAFTTESETLPASNH SQRSMMTISTDIAVLRPTGSNPGILPSTSQLTT QKTTLTTSESLQKTTKSHQINSRQTILIIACCV GFVLMVLLFLAFLWNNKMRMRGPGKDPTRK CPDPRSASSPKQHPSESVYTALQRRETEVYA CIENEDGSSPTAKQSPLSQERPHRFEDDGELN LVYENLLEGGGEGRGSLLTCGDVEENPGPM APGLLCWALLCCLGAGLVDAAGVTQSPHLLIK TRGQQVTLRCSPKSGHDTVSWYQQALGQGP QFIFQYEEEEERQGRNFPDRFSGHQFPNYSSE LNVNALLGDSALYLCASSLGWRGGRYNEQ FFGPGTRLTVLEDLRNVTPPKVSLFEPKAEI ANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWVWNGK EVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSAT FWHNPРНHFRQVQVFHGLSEEDKWPEGSPK PVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSAT ILYEILLGKATLYAVLVSTLVMMAMVKRKN SRAKRSKSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMW GVFLLYVSMKMGTTGQNDQPTMTATEG AIVQINCTYQTSGFNGLFWYQQHAGEAPTFL SYNVLDGLEEKGRFSSFLSRKGYSYLLKE LQMKDSASYLCASVDGNRLAFGKGNQVV VIPNIQNPEPAVYQLKDPQSQDSTLCCLFTDFD SQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSN GAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPC DATLTEKSFETDMNLFQNLVIVLRILLKVA AGFNLLMTLRLWSS	서열 번호: 179
CER27_T2A_HP16 E7 TCR	MSKGLLLLWLVTTELWWLYLTPAASEDTIGF LGQPVTLPCHYLSWSQSRNSMCWGKGSCPN SKCNAELLRTDGTIRSRKSTKYTLGKVQFG EVSLTISNTNRGDSGVYCCRIEVPWFNDVK KNVRELELRATTTKKPTTTTRPTTTPYVTTTT PELLPTTVMTTSVLPTTTPPQTLATTAFASTAV TTCPSTTPGSFSQETTKGSAFTTESETLPASNH SQRSMMTISTDIAVLRPTGSNPGILPSTSQLTT QKTTLTTSESLQKTTKSHQINSRQTILIIACCV GFVLMVLLFLAFLHFRHGLWYMKMMWAW LQAKRKPRKAPSRNICYDAFVSYSERDAYW VENLMVQELFNPPFKLCLHKRDFIPGWII DNIIDSIEKSHKTVFVLSNFVKSEWCKYELD FSHFRLFDENNDAAIILLEPIEKKAIPORFCK LRKIMNTKTYLEWPMDEAQREGFWVNLRA AIKSLEGGGEGRGSLLTCGDVEENPGPMAPG LLCWALLCCLGAGLVDAAGVTQSPHLLIKTRG QQVTLRCSPKSGHDTVSWYQQALGQGPQFIF QYEEEEERQGRNFPDRFSGHQFPNYSSELNV NALLGDSALYLCASSLGWRGGRYNEQFFG PGTRLTVLEDLRNVTPPKVSLFEPKAEIANK	서열 번호: 180

[0210]

명칭	아미노산 서열	서열 번호:
	QKATLVCLARGFFPDHVELSWVNGKEVHS GVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSA TFWHNPRNHFRQCQVQFHGLSEEDKW PEGSPKPVTONISAEAWGRADCGITS ASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVL VSTLVVMAMVVKRKNRAKRS GSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMW GVFLLYVSMKMGTTGQNI DQPTMTATEGAIVQINCTYQTS GFNGLFWYQQHAGEAPTFLSYN VLDGLEEKGRFSSFLSRKGY SYLLKELQMKDSASYLCASV DGNRLAFGKGNQVVIPNI QNPEPAVYQLKDPRSQDSTL CLFTDFDSQINVPKTMESG TFITDKCVLDMKAMDSK SNGAIAWSNQTSTFTCQDIF KETNATYPSSDVPCDATL TEKSFETDMNLFQNL LVIVLRILLKLVAGF NLLMTLRLWSS	
CER29_T2A_HP V16 E7 TCR	MSKGLLLWLVT ELWWLYLTPAASE DTIIGFLGQPVTL PCHYLSWSQSR NSMCWKGSCPN SKCNAELLRTD GTRIISRKSTK YTLLGKVQFG EVSLTISNTNR GDSGVYCCRIE VPGWFNDVK KNVRELELRAT TTTKKPTTTTR PTTTPYVTTTT PELLPTTVMTT SVLPTTTPQTL ATTAFASTAV TTCPSTTPGS FSQETTKGSA FTTESETLPAS NHQSRSMMTIS TDIAVLRPTGS NPGILPSTSQL TTQKTTLTTS ESLQKTTKSHQ INSRQTILIIAC CVGFVLMVLL FLAFLMSLLNC ENSQSGSSQSE SDCCVAMASSC SAVTKDDSVGG TASTGNLSSSF MEEIQGYDVE FDPPLESKYEC PICLMALREA VQTPCGHRFC KACIIKSIRDAG HKCPVDNEIL LENQLFPDNFA KREILSLMVKCP NEGCLHKMEL RHLLEDHQAHC EFALMDCPQCQ RPFQKFHI NIHILKDCPRR QVSCDNCAASMA FEDKEIHD QNCPLANVICE YCNILIREQMPN HYDLDCPTA PICTFSTFGCHE KMQRNHLARHL QENTQSHMRML ALEGGGEGRGS LLTCGDVEENP GPMAPGLLCWA LLCLLGAGLVDA GVTQSPTHLIK TRGQQVTLRC SPKSGHDTVSW YQQALGQGPQF IFQYEEEEERQ RGNFPDRFSGH QFPNYSSELNV NALLGDSALYL CASSLGWRGG RYNEQFFGPG TRLTVLEDLRN VTPPKVSLFEP SKAEIANKQKA TLVCLARGFFPD HVELSWVNGKE VHSGVCTDPQA YKESNYSYCLSS RLRVSA TFWHNPRNHFR CQVQFHGLSEED KWPEGSPKPVTO NISAEAWGRADCG ITSASYQQGVLSA TILYEILLGKA TLYAVLVSTLVV MAMVVKRKNRA KRS GSGATNFSLLKQ AGDVEENPGPM WGVFLLYVSMK MGTTGQNI DQPTMTATEGA IVQINCTYQTS GFNGLFWYQQH AGEAPTFLSYN VLDGLEEKGRF SSFLSRKGY SYLLKELQMKD SASYLCASVDG NNRLAFGKGNQ VVIPNIQNPEPA VYQLKDPRSQD STLCLFTDFDS QINVPKTMESG TFITDKCVLDM KAMDSK SNGAIAWSNQT STFTCQDIFKE TNATYPSSDV PCDATLTEKSF ETDMNLFQNL LVIVLRILLKLV AGFNLLMTLRL WSS	서열 번호: 181

[0211]

명칭	아미노산 서열	서열 번호:
CER31_T2A_HP16 E7 TCR	MSKGLLLWLVTTELWWLYLTPAASEDTIIGF LGQPVTLPCHYLSWSQSRNSMCWKGSCPN SKCNAELLRTDGTIRISRKSTKYTLGKVQFG EVLSTISNTNRGDSGVYCCRIEVPWFNDVK KNVRELELRATTTKKPTTTTTPPTTPYVTTTT PELLPTTVMTTSVLPTTTPPQTLATTAFASTAV TTCPTTPGFSQETTKGSAFTTESETLPASNH SQRSMMTISTDIAVLRPTGSNPGLPSTSQLTT QKTTLTTSSELQKTTKSHQINSRQTILJIACCV GFVLMVLLFLAFLMESSKKMDSGALQTNPP LKLHTRDSAGTPVFVPEQGGYKEKFVKTV DKYKCEKCHLVLCSPKQTECGHRFCESMA ALLSSSSPKCTACQESIVKDKVFKDNCKREI LALQIYCRNESRGCAEQLMLGHLLVHLKND CHFEELPCVRPDCKEKVLRKDLRDHVEKAC KYREATCSHCKSQVPMIALQKHEDTDCPCV VVSCPHKCSVQTLRLSELSAHLSECVNAPST CSFKRYGCVFQGTNQIKAHEASSAVQHV LLKEWSNSLEKKVLEGGGEGRGSLLTCGDV EENPGPMAPGLLCWALLCLLGLVDAAGVT QSPTHLIKTRGQVTLRCSPKSGHDTVSWYQ QALGQGPQFIFQYEEERQGRNFPDRFSGH QFPNYSSELNVNALLGDSALYLCASSLGWR GGRYNEQFFGPGTRLTVLEDLRNVTPPKVSL FEPKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELS WWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLS SRLRVSAFWHNPFRNHFRCQVQFHGLSEED KWPEGSPKPVTONISAEAWGRADCGITSASY QQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVM AMVVRKNSRAKRSRSGGATNFSLLKQAGDVE ENPGPMWGVFLLYVSMKMGGTGQNDQPT EMTATEGAIVQINCTYQTSGFNGLFWYQQH AGEAPTFLSYNVLDGLEEKGRFSSFLSRSG YSYLLKELQMKDSASYLCASVDGNNRLAF GKGNQVVVIPNIQNPEPAVYQLKDPQRSQDST LCFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDM KAMDSKSNAGIAWSNQTSTFCQDIFKETNAT YPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVI VLRILLKVAGFNLLMTLRLWSS	서열 번호: 182

[0212]

[0213]

선택된 CER 폴리뉴클레오티드 및 HPV16 E7 TCR 폴리뉴클레오티드를 동일한 pLenti 렌티바이러스 벡터 내로 삽입하고, (서열번호: 68의 아미노산 서열을 코딩하는) T2A 서열도 함께 그 사이에 삽입하였다 (도 1a-1g 참조). 인간 공여자로부터 정맥 천자에 의해 말초 혈액을 수집하고, 인간 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 림프구 분리 매질을 사용하여 밀도 구배 원심분리에 의해 분리시켰다. 상업적으로 이용가능한 분리 키트를 이용하여 PBMC로부터 CD8+ T 세포를 농축시키고, 완전 세포 성장 배지 중에서 항-CD3 및 항-CD28로 활성화시켰다. CER-HPV16 E7 TCR 조합을 발현하는 50 μ l의 바이러스 벡터를 0.5 ml 완전 세포 성장 배지 중에 희석시키고, CD8+ T 세포에 첨가하였다. 이어서, 형질도입된 CD8+ T 세포를 32°C 미리 가온된 원심분리기에서 1시간 동안 270 x g rpm으로 원심분리시켰다. CD8+ T 세포를 37°C에서 24시간 동안 인큐베이션시켰다. T 세포를 완전 세포 성장 배지 중에서 추가로 72시간 동안 확장시키고, 비드를 제거하고, 기능 검정법을 위해 사용하기 전 5일 동안 확장시켰다.

[0214]

실시예 2: CER-TCR 탠덤 발현 카세트가 형질도입된 CD8 T 세포는 항원 특이적 세포용해 및 식세포 활성을 나타낸다

[0215]

탠덤 발현 카세트에 형질도입된 CD8+ T 세포의 세포독성 활성은 절단시 형광을 내는 레드 시약과 활성화된 카스파제 3/7 인식 모티프를 커플링하는 카스파제 3/7 아포토시스 시약 (인큐사이트®)를 이용하여 검출하였다. 형광 현미경법을 이용하여 형광 신호를 측정하였다. 형질도입된 CD8+ T 세포를 HPV16 E7+ 두부경부 평편 세포 암종 세포 (SCC152)와 1:1 비율로 공동 배양하고, 카스파제 3/7 아포토시스 시약을 공동 배양물에 첨가하였다. CER21-HPV16 E7 TCR 탠덤 발현 카세트를 포함하는 CD8+ T 세포는 SCC152 세포에 대해 세포독성 활성을 나타낸다 (도 2 참조). CER21-HPV16 E7 TCR 탠덤 발현 카세트에 형질도입된 CD8+ T 세포에 의한 세포독성 반응은 6시간까지 HPV16 E7 TCR만을 단독으로 포함하는 CD8+ T 세포보다 지수적으로 더 높은 것으로 보인다 (도 3 참조). CER21-HPV16 E7 TCR 탠덤 발현 카세트, CER29-HPV16 E7 TCR 탠덤 발현 카세트, 또는 CER31-HPV16 E7 TCR 탠덤 발현 카세트에 형질도입된 CD8+ T 세포를 SCC152 세포와 1:1의 표적:효과기 세포 비로 공동 배양하였다. 카스파제 3/7 아포토시스를 공동 배양물에 첨가하고, 형광을 측정하여 세포독성 활성을 측정하였다 (도 4 및 5 참조). 대조군 샘플은 HPV16 E7 TCR이 단독으로 형질도입된 CD8+ T 세포 또는 모의 형질도입된 T 세포였다.

[0216]

탠덤 발현 카세트에 형질도입된 CD8+ T 세포를 SCC152 세포와 함께 1:1 비율로 6시간 동안 공동 배양함으로써 탠덤 발현 카세트에 형질도입된 CD8+ T 세포의 식세포 활성을 검출하였다. 식세포 이벤트를 가시화하고,

KEYENCE BZ-X710 형광 현미경, 20X 대물렌즈 및 하이브리드 포착 소프트웨어를 사용하여 정량화하였다. CER21-HPV16 E7 TCR, CER29-HPV16 E7 TCR, 또는 CER31-HPV16 E7 TCR 탠덤 카세트에 형질도입된 CD8+ T 세포는 SCC152 세포에 대해 식작용을 할 수 있다 (도 6 및 7 참조). Rac1 억제제 NSC23766 (50 μ M) 또한 공동 배양물 실험에 첨가하고, 시험관내 식작용을 측정하였다. Rac1 억제제 처리 결과, CER21-HPV16 E7 TCR, CER29-HPV16 E7 TCR, 또는 CER31-HPV16 E7 TCR이 형질도입된 T 세포에 의해 SCC152 세포의 포식작용은 Rac1에 의존하는 방식으로 발생하였다 (도 8-10 참조). 도 11 및 12는 CER21-HPV16 E7 TCR 탠덤 발현 카세트에 형질도입된 CD8+ T 세포는 스트렙타비딘 코팅된 라텍스 비드, 여기에 비오틴-접합된 포스파티딜세린으로 코팅된 것을 포식하였다. 약 30분 동안 인큐베이션시킨 후, 포스파티딜세린 코팅된 비드가 CER21-HPV16 E7 TCR+ T 세포 내부에서 시각화될 수 있다.

[0217] CER21-HPV16 E7 TCR 탠덤 발현 카세트에 형질도입된 CD8+ T 세포의 사이토카인 반응은 세포 상청액을 샘플링함으로써 SCC152 세포와의 공동 배양 실험 동안 측정하였고, CER21-HPV16 E7 TCR+ T 세포는 IFN γ 반응에 의해 측정된 바, 항원 특이적 효과기 기능을 보이는 것으로 나타났다 (도 14 참조).

[0218] 실시예 3: CER에 의해 특이적으로 유도된 T 세포의 식세포 활성

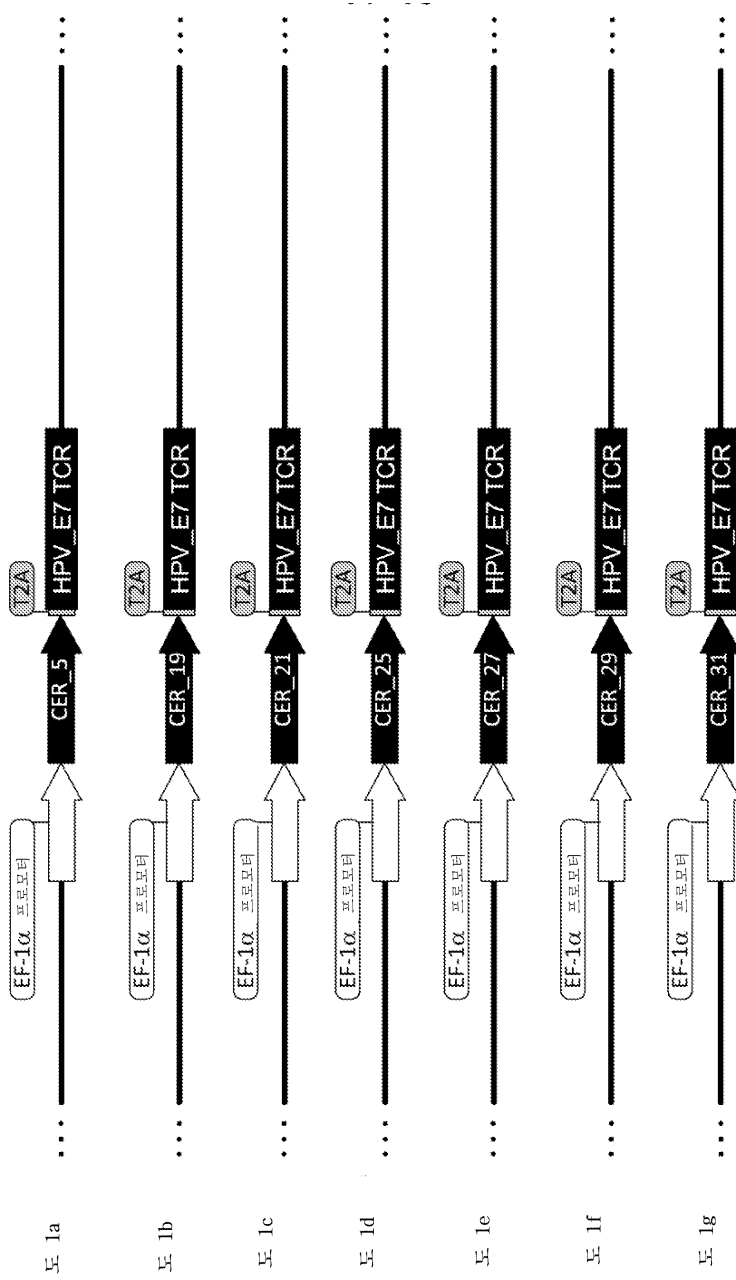
[0219] 표적 세포를 포식하고, 포식작용-신호전달 이벤트를 반복 재현할 수 있는 CER 변형된 T 세포의 능력을 공동 배양 검정법에서 평가하였다. T 세포를 HPV E7 특이적 TCR (서열번호: 158을 포함하는 폴리펩티드 서열)을 코딩하는 핵산, 또는 HPV E7 특이적 TCR + CER29 (서열번호: 169를 포함하는 폴리펩티드 서열) 폴리펩티드를 코딩하는 탠덤 발현 카세트에 형질도입시켰다. pHrodo-표지된 HPV+ SCC152 두부경부 암 세포를 모의 형질도입된 T 세포, HPV E7 TCR이 형질도입된 T 세포, 또는 HPV E7 TCR/CER29로 형질도입된 T 세포와 함께 공동으로 인큐베이션시켰다. FACS에 의해 식작용을 분석하였고, 그 결과, 셀-트레이스 바이올렛 표지된 E7 TCR/CER29-T 세포의 다수가 pHrodo 양성으로 염색된 것으로 나타났다 (도 15 a 참조). FACS 데이터 정량화 결과, 모의 형질도입된 T 세포와 E7 TCR이 형질도입된 T 세포 사이에는 어떤 차이도 없는 것으로 나타났다 (도 15b 참조).

[0220] 상기 기술한 다양한 실시양태를 조합하여 추가의 실시양태를 제공할 수 있다. 본 명세서에 지칭되고/거나 미국 가특허원 제62/563,615호, 제62/649,529호, 및 제62/652,822호를 포함하나, 이에 한정되지 않는 출원정보 요약서에 열거된 미국 특허, 미국 특허 출원 공보, 미국 특허 출원, 외국 특허, 외국 특허 출원 및 2018년 3월 28일 공개된 비-특허 공보 모두는 그의 전문이 본원에서 참조로 포함된다. 실시양태의 측면은 필요한 경우, 다양한 특허, 출원 및 공보의 개념을 사용하여 다른 추가의 실시양태를 제공하기 위해 변형될 수 있다.

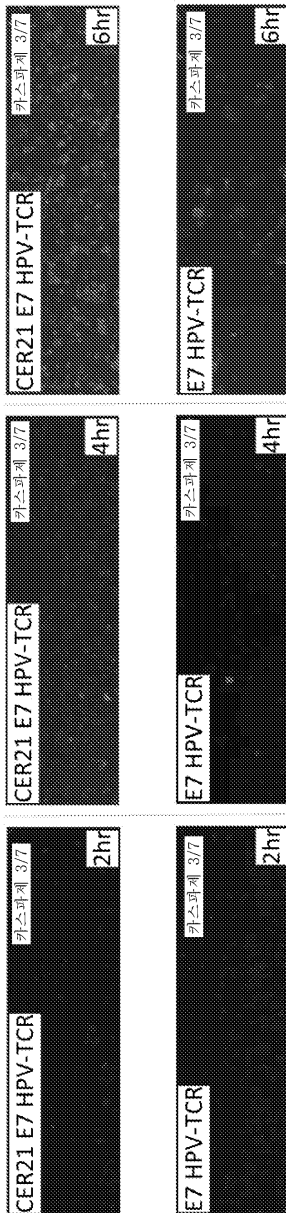
[0221] 상기 및 다른 변화는 상기 상세한 설명에 비추어 실시양태에 대해 이루어질 수 있다. 일반적으로, 하기 청구범위에서, 사용된 용어는 청구범위를 명세서 및 청구범위에 개시된 특정 실시양태로 한정하는 것으로 해석되지 않아야 하며, 이러한 청구범위가 자격을 부여하는 전 범주의 등가물과 함께 가능한 모든 실시양태를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 따라서, 청구범위는 개시내용에 의해 제한되지 않는다.

도면

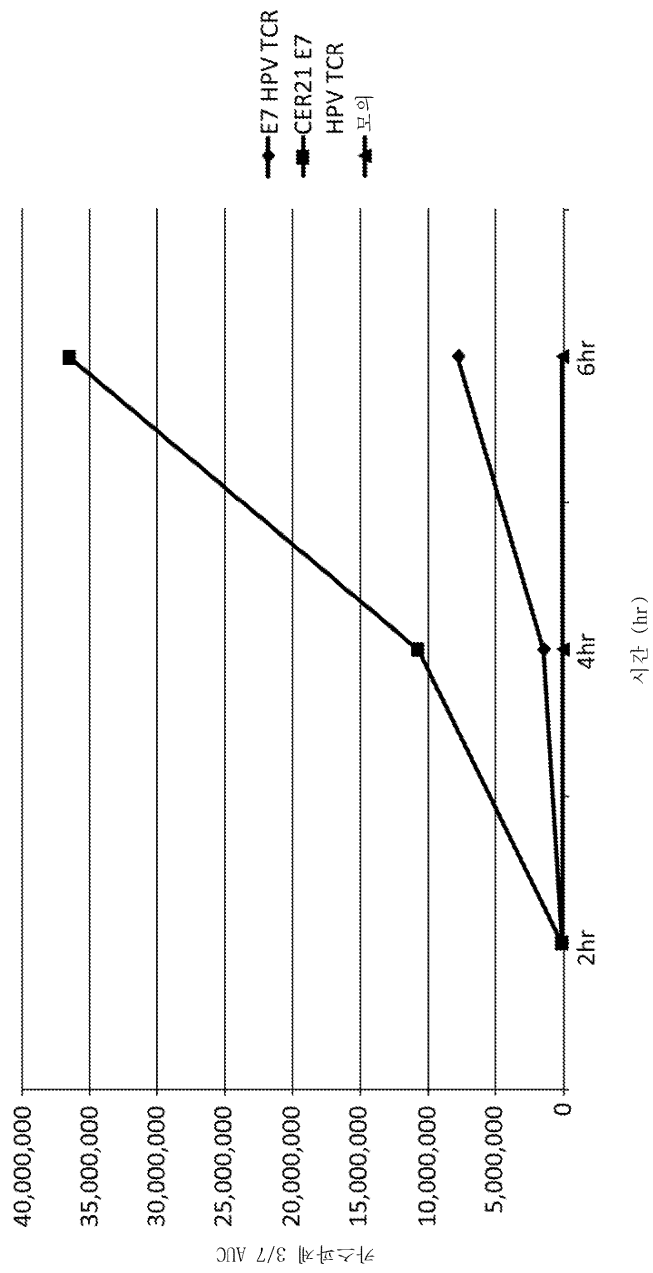
도면1



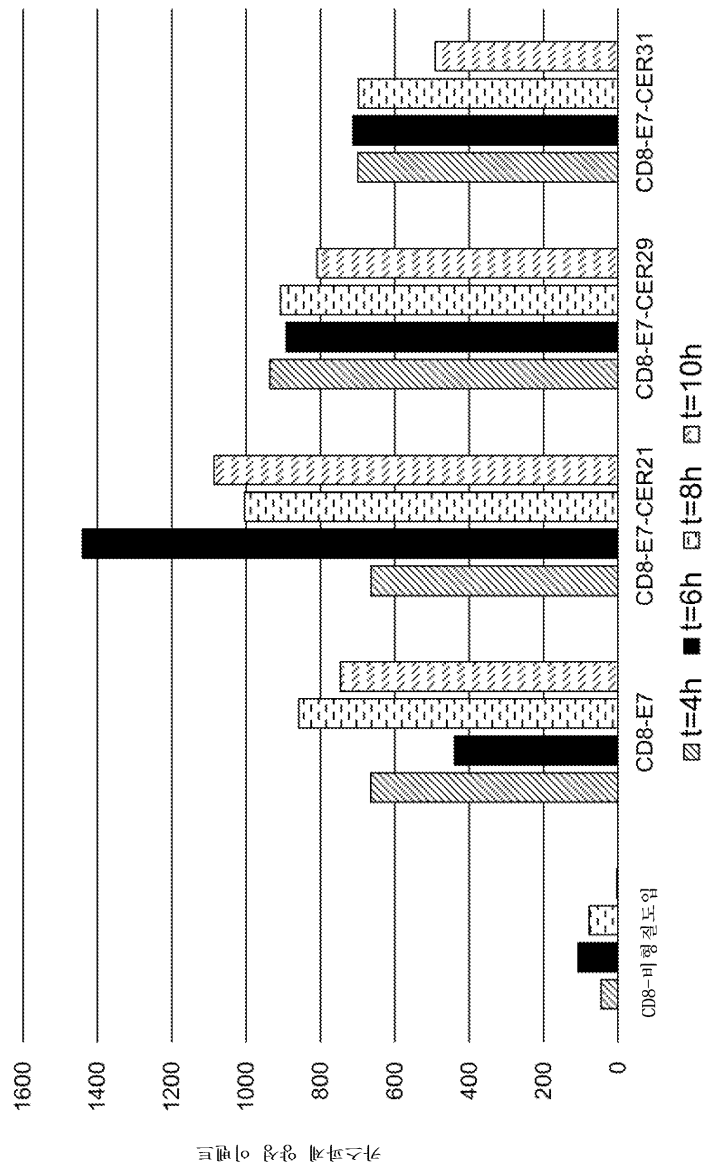
도면2



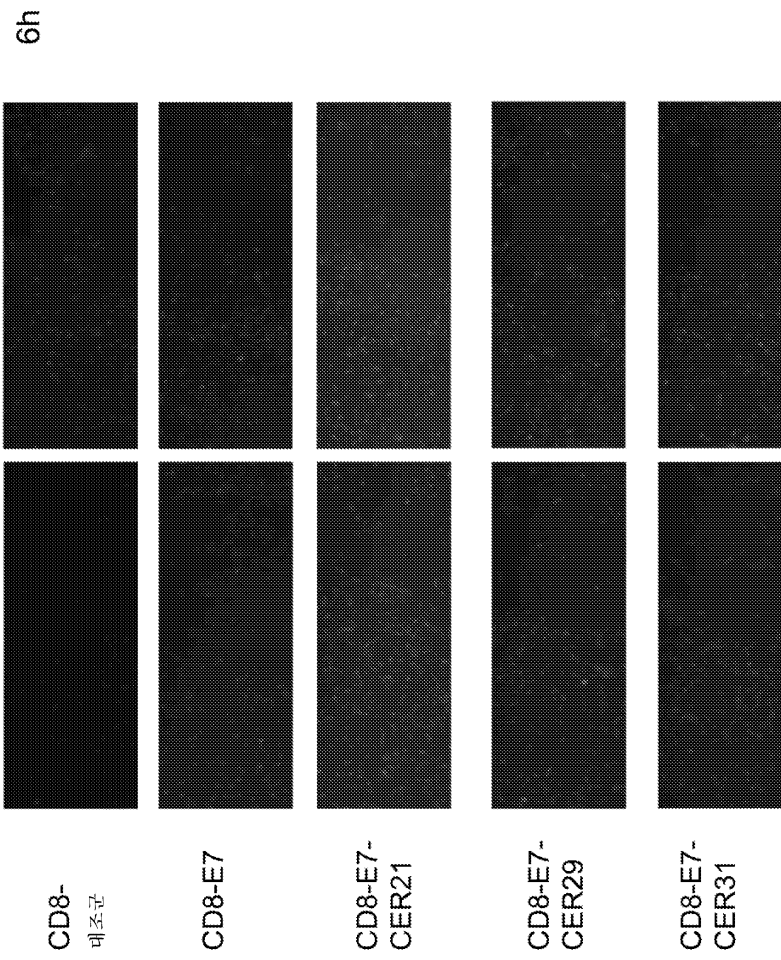
도면3



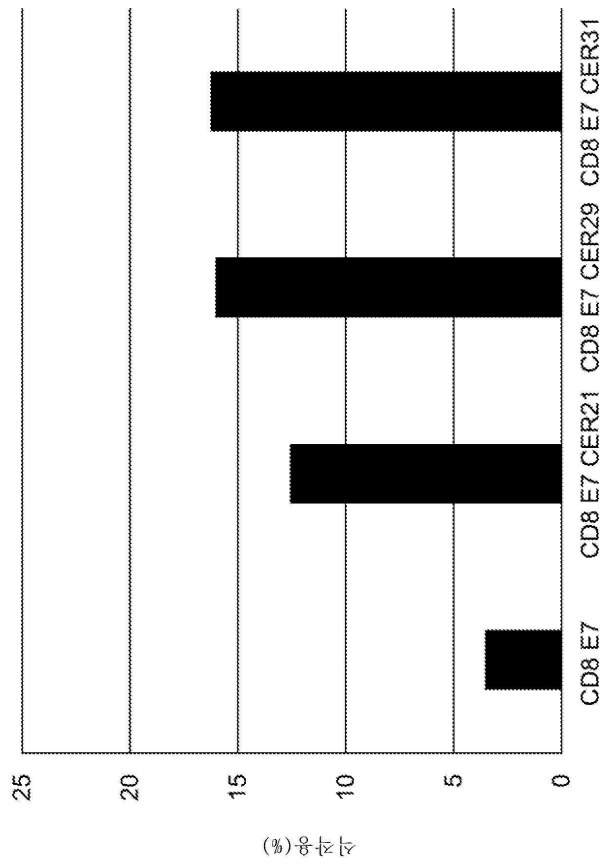
도면4



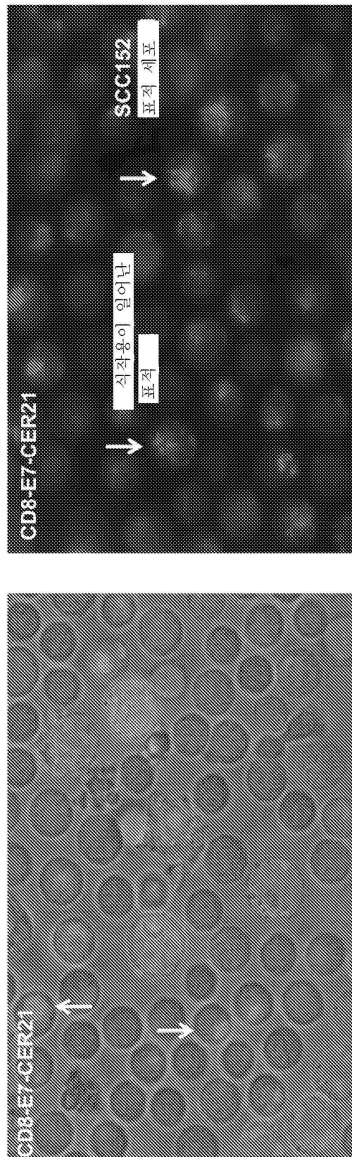
도면5



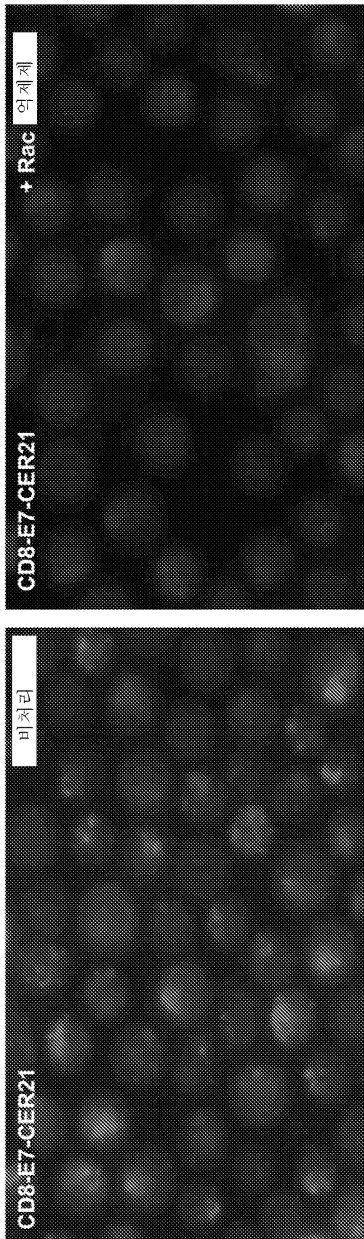
도면6



도면7

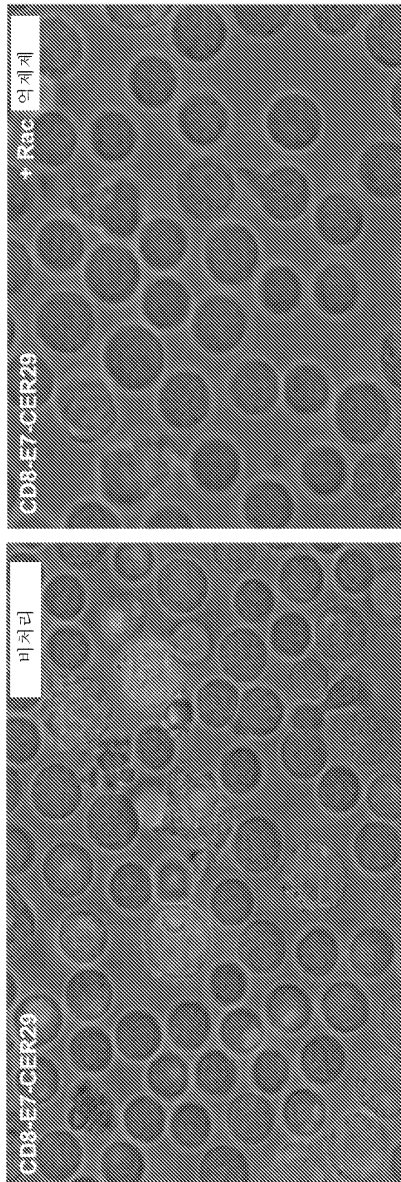


도면8



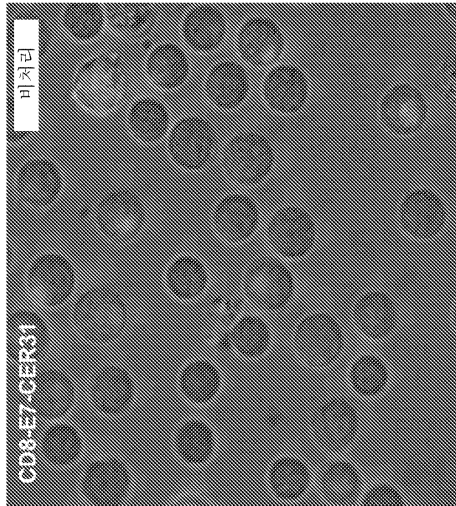
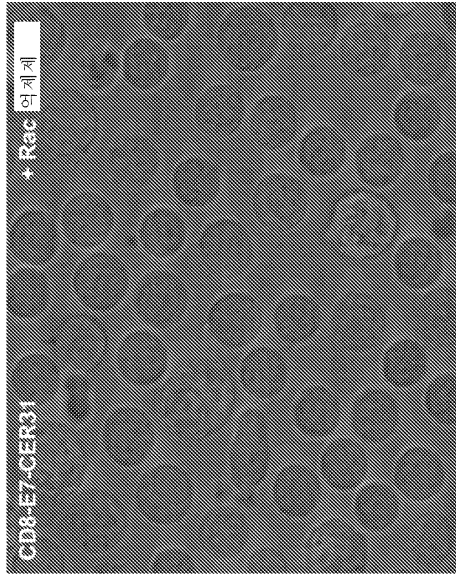
도면9

CD8-E7-CER29

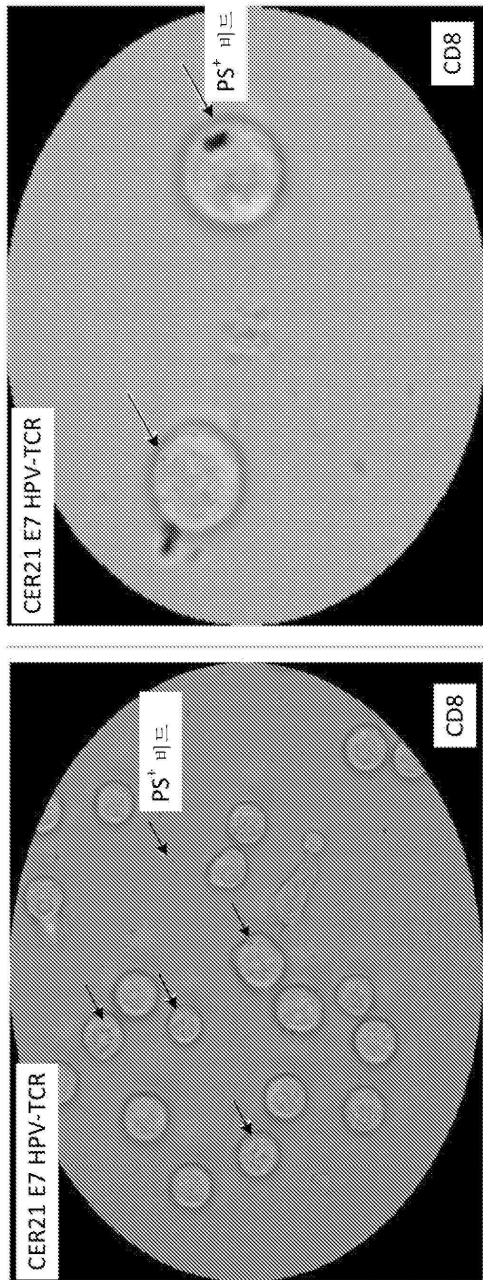


도면10

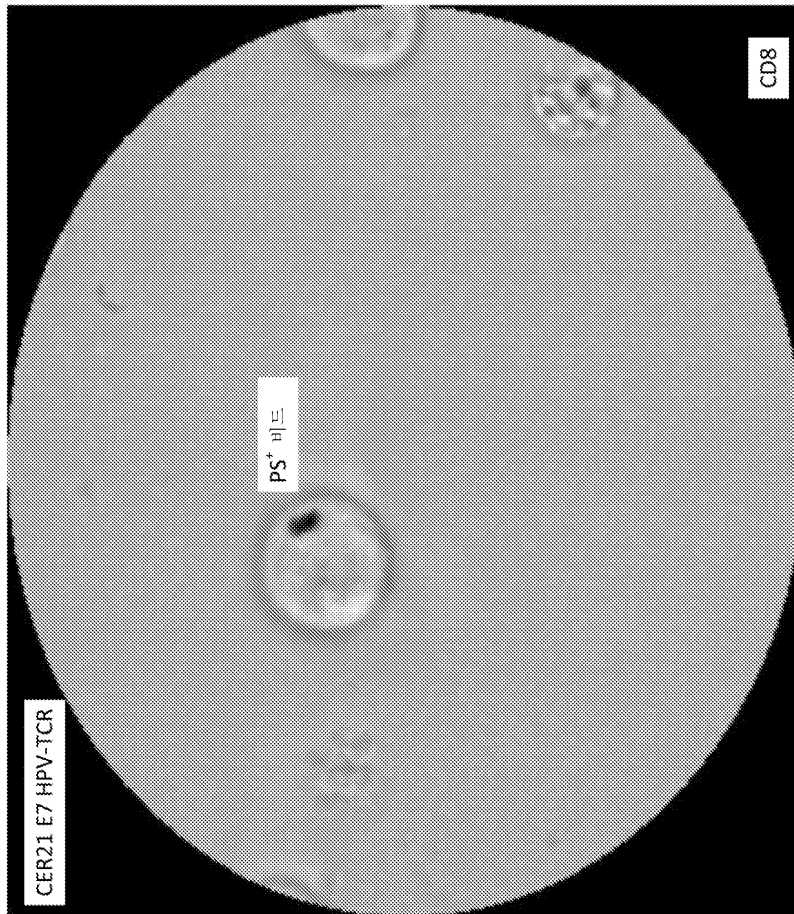
CD8-E7-CER31



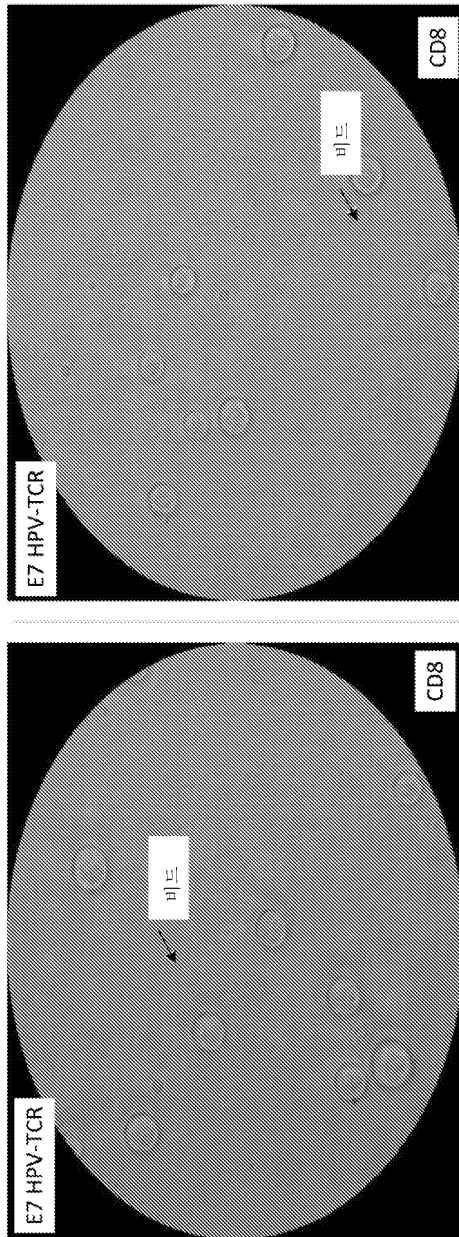
도면11



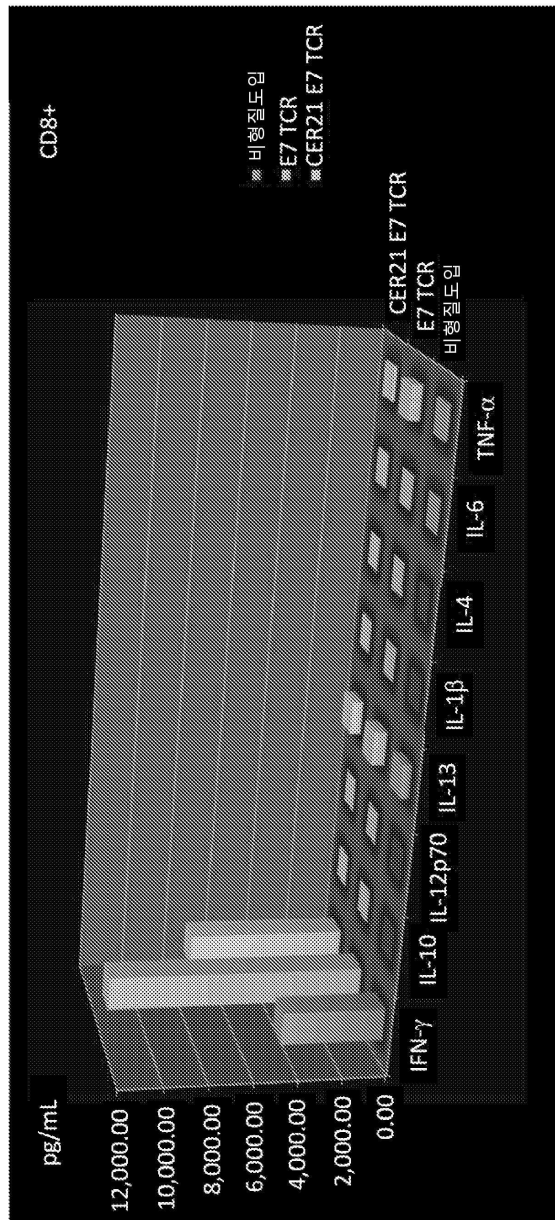
도면12



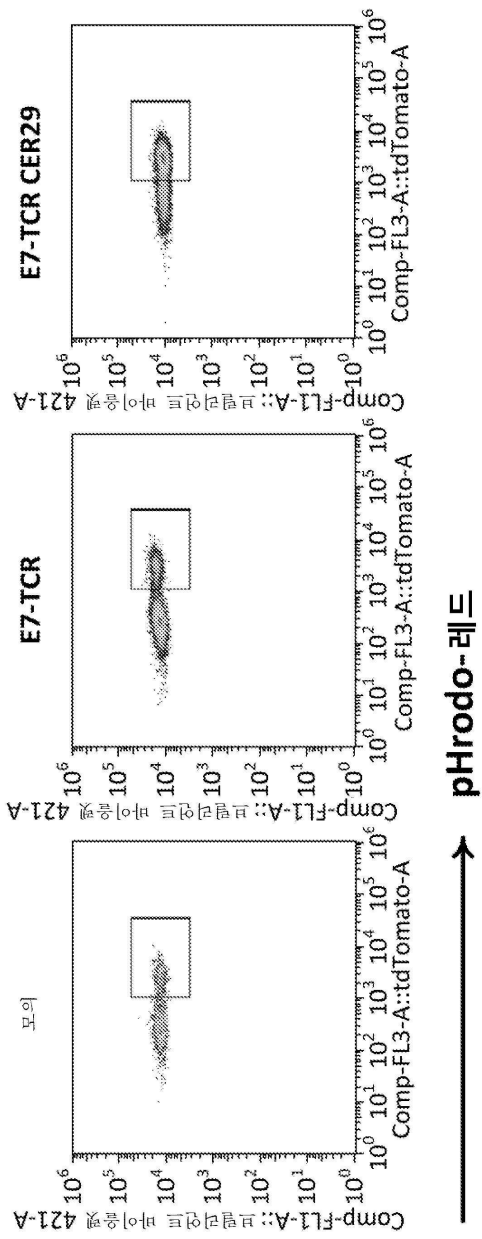
도면13



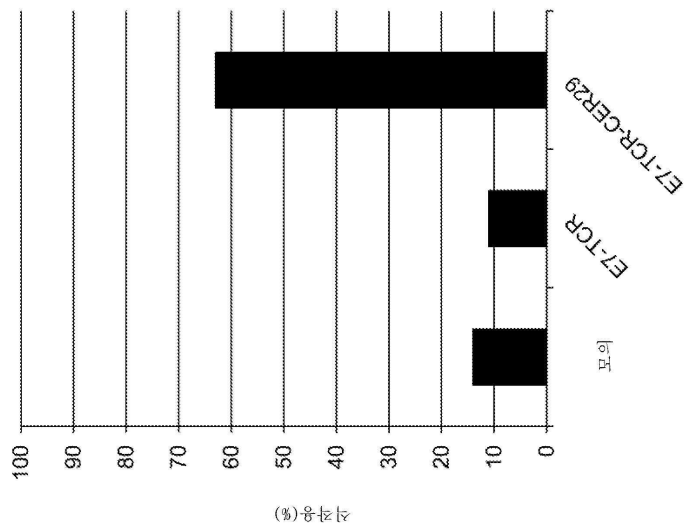
도면14



도면15a



도면15b



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> CERO Therapeutics, Inc.

Corey, Daniel Mark

Ibarra, Ingrid

<120> EXPRESSION VECTORS FOR CHIMERIC ENGULFMENT
RECEPTORS, GENETICALLY MODIFIED HOST CELLS,
AND USES THEREOF

<130> IPA201170-US

<140> PCT

<141> 2019-03-27

<150> US 62/649,499

<151> 2018-03-28

<160> 195

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> TLR4 juxtamembrane domain

<400> 1

Pro Val Leu Ser Leu Asn Ile Thr Cys Gln Met Asn Lys

1 5 10

<210> 2

<211> 46

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> MRC1 signaling domain

<400> 2

Tyr Lys Lys Arg Arg Val His Leu Pro Gln Glu Gly Ala Phe Glu Asn

1 5 10 15

Thr Leu Tyr Phe Asn Ser Gln Ser Ser Pro Gly Thr Ser Asp Met Lys

20 25 30

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

35 40 45

<210> 3

<211>

> 473

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MERTK signaling domain

<400> 3

Lys Arg Val Gln Glu Thr Lys Phe Gly Asn Ala Phe Thr Glu Glu Asp

1 5 10 15

Ser Glu Leu Val Val Asn Tyr Ile Ala Lys Lys Ser Phe Cys Arg Arg

20 25 30

Ala Ile Glu Leu Thr Leu His Ser Leu Gly Val Ser Glu Glu Leu Gln

35 40 45

Asn Lys Leu Glu Asp Val Val Ile Asp Arg Asn Leu Leu Ile Leu Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85	90	95	
Leu Asp Asn Ser Ser Gln Arg Glu Ile Glu Glu Phe Leu Ser Glu Ala			
100	105	110	
Ala Cys Met Lys Asp Phe Ser His Pro Asn Val Ile Arg Leu Leu Gly			
115	120	125	
Val Cys Ile Glu Met Ser Ser Gln Gly Ile Pro Lys Pro Met Val Ile			
130	135	140	
Leu Pro Phe Met Lys Tyr Gly Asp Leu His Thr Tyr Leu Leu Tyr Ser			
145	150	155	160
Arg Leu Glu Thr Gly Pro Lys His Ile Pro Leu Gln Thr Leu Leu Lys			
165	170	175	
Phe Met Val Asp Ile Ala Leu Gly Met Glu Tyr Leu Ser Asn Arg Asn			
180	185	190	
Phe Leu His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu Arg Asp Asp			
195	200	205	
Met Thr Val Cys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ser Lys Lys Ile Tyr Ser			
210	215	220	
Gly Asp Tyr Tyr Arg Gln Gly Arg Ile Ala Lys Met Pro Val Lys Trp			
225	230	235	240
Ile Ala Ile Glu Ser Leu Ala Asp Arg Val Tyr Thr Ser Lys Ser Asp			
245	250	255	
Val Trp Ala Phe Gly Val Thr Met Trp Glu Ile Ala Thr Arg Gly Met			
260	265	270	
Thr Pro Tyr Pro Gly Val Gln Asn His Glu Met Tyr Asp Tyr Leu Leu			
275	280	285	
His Gly His Arg Leu Lys Gln Pro Glu Asp Cys Leu Asp Glu Leu Tyr			
290	295	300	
Glu Ile Met Tyr Ser Cys Trp Arg Thr Asp Pro Leu Asp Arg Pro Thr			
305	310	315	320
Phe Ser Val Leu Arg Leu Gln Leu Glu Lys Leu Leu Glu Ser Leu Pro			
325	330	335	

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

340 345 350
 Glu Ser Ser Glu Gly Leu Ala Gln Gly Ser Thr Leu Ala Pro Leu Asp
 355 360 365
 Leu Asn Ile Asp Pro Asp Ser Ile Ile Ala Ser Cys Thr Pro Arg Ala
 370 375 380
 Ala Ile Ser Val Val Thr Ala Glu Val His Asp Ser Lys Pro His Glu
 385 390 395 400
 Gly Arg Tyr Ile Leu Asn Gly Gly Ser Glu Glu Trp Glu Asp Leu Thr
 405 410 415

Ser Ala Pro Ser Ala Ala Val Thr Ala Glu Lys Asn Ser Val Leu Pro
 420 425 430
 Gly Glu Arg Leu Val Arg Asn Gly Val Ser Trp Ser His Ser Ser Met
 435 440 445
 Leu Pro Leu Gly Ser Ser Leu Pro Asp Glu Leu Leu Phe Ala Asp Asp
 450 455 460
 Ser Ser Glu Gly Ser Glu Val Leu Met
 465 470

<210> 4

<211> 476

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<223> MERTK signaling domain

<400> 4

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

50				55				60							
Val	Leu	Gly	Lys	Val	Leu	Gly	Glu	Gly	Glu	Phe	Gly	Ser	Val	Met	Glu
65				70				75				80			
Gly	Asn	Leu	Lys	Gln	Glu	Asp	Gly	Thr	Ser	Gln	Lys	Val	Ala	Val	Lys
85				90				95							
Thr	Met	Lys	Leu	Asp	Asn	Phe	Ser	Gln	Arg	Glu	Ile	Glu	Glu	Phe	Leu
100				105				110							
Ser	Glu	Ala	Ala	Cys	Met	Lys	Asp	Phe	Asn	His	Pro	Asn	Val	Ile	Arg
115				120				125							
Leu	Leu	Gly	Val	Cys	Ile	Glu	Leu	Ser	Ser	Gln	Gly	Ile	Pro	Lys	Pro
130				135				140							
Met	Val	Ile	Leu	Pro	Phe	Met	Lys	Tyr	Gly	Asp	Leu	His	Thr	Phe	Leu
145				150				155				160			
Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Asn	Thr	Gly	Pro	Lys	Tyr	Ile	His	Leu	Gln	Thr
165				170				175							
Leu	Leu	Lys	Phe	Met	Met	Asp	Ile	Ala	Gln	Gly	Met	Glu	Tyr	Leu	Ser
180				185				190							
Asn	Arg	Asn	Phe	Leu	His	Arg	Asp	Leu	Ala	Ala	Arg	Asn	Cys	Met	Leu
195				200				205							
Arg	Asp	Asp	Met	Thr	Val	Cys	Val	Ala	Asp	Phe	Gly	Leu	Ser	Lys	Lys
210				215				220							
Ile	Tyr	Ser	Gly	Asp	Tyr	Tyr	Arg	Gln	Gly	Arg	Ile	Ala	Lys	Met	Pro
225				230				235				240			
Val	Lys	Trp	Ile	Ala	Ile	Glu	Ser	Leu	Ala	Asp	Arg	Val	Tyr	Thr	Ser
245				250				255							
Lys	Ser	Asp	Val	Trp	Ala	Phe	Gly	Val	Thr	Met	Trp	Glu	Ile	Thr	Thr
260				265				270							
Arg	Gly	Met	Thr	Pro	Tyr	Pro	Gly	Val	Gln	Asn	His	Glu	Met	Tyr	Asp
275				280				285							
Tyr	Leu	Leu	His	Gly	His	Arg	Leu	Lys	Gln	Pro	Glu	Asp	Cys	Leu	Asp
290				295				300							

Glu Leu Tyr Asp Ile Met Tyr Ser Cys Trp Ser Ala Asp Pro Leu Asp
305 310 315 320
Arg Pro Thr Phe Ser Val Leu Arg Leu Gln Leu Glu Lys Leu Ser Glu
325 330 335
Ser Leu Pro Asp Ala Gln Asp Lys Glu Ser Ile Ile Tyr Ile Asn Thr
340 345 350
Gln Leu Leu Glu Ser Cys Glu Gly Ile Ala Asn Gly Pro Ser Leu Thr
355 360 365
Gly Leu Asp Met Asn Ile Asp Pro Asp Ser Ile Ile Ala Ser Cys Thr
370 375 380
Pro Gly Ala Ala Val Ser Val Val Thr Ala Glu Val His Glu Asn Asn
385 390 395 400
Leu Arg Glu Glu Arg Tyr Ile Leu Asn Gly Gly Asn Glu Glu Trp Glu
405 410 415
Asp Val Ser Ser Thr Pro Phe Ala Ala Val Thr Pro Glu Lys Asp Gly
420 425 430
Val Leu Pro Glu Asp Arg Leu Thr Lys Asn Gly Val Ser Trp Ser His
435 440 445
His Ser Thr Leu Pro Leu Gly Ser Pro Ser Pro Asp Glu Leu Leu Phe
450 455 460
Val Asp Asp Ser Leu Glu Asp Ser Glu Val Leu Met
465 470 475
<210> 5
<211> 440
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Tyro3 signaling domain
<400> 5
Leu Arg Lys Arg Arg Lys Glu Thr Arg Phe Gly Gln Ala Phe Asp Ser
1 5 10 15
Val Met Ala Arg Gly Glu Pro Ala Val His Phe Arg Ala Ala Arg Ser

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

 85 90 95
 Val Ala Val Lys Met Leu Lys Ala Asp Ile Ile Ala Ser Ser Asp Ile
 100 105 110
 Glu Glu Phe Leu Arg Glu Ala Ala Cys Met Lys Glu Phe Asp His Pro
 115 120 125
 His Val Ala Lys Leu Val Gly Val Ser Leu Arg Ser Arg Ala Lys Gly
 130 135 140
 Arg Leu Pro Ile Pro Met Val Ile Leu Pro Phe Met Lys His Gly Asp
 145 150 155 160

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

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

275 280 285
 Ala Glu Ile Tyr Asn Tyr Leu Ile Gly Gly Asn Arg Leu Lys Gln Pro
 290 295 300

 Pro Glu Cys Met Glu Asp Val Tyr Asp Leu Met Tyr Gln Cys Trp Ser
 305 310 315 320
 Ala Asp Pro Lys Gln Arg Pro Ser Phe Thr Cys Leu Arg Met Glu Leu
 325 330 335
 Glu Asn Ile Leu Gly Gln Leu Ser Val Leu Ser Ala Ser Gln Asp Pro
 340 345 350
 Leu Tyr Ile Asn Ile Glu Arg Ala Glu Glu Pro Thr Ala Gly Gly Ser
 355 360 365
 Leu Glu Leu Pro Gly Arg Asp Gln Pro Tyr Ser Gly Ala Gly Asp Gly

 370 375 380
 Ser Gly Met Gly Ala Val Gly Gly Thr Pro Ser Asp Cys Arg Tyr Ile
 385 390 395 400
 Leu Thr Pro Gly Gly Leu Ala Glu Gln Pro Gly Gln Ala Glu His Gln
 405 410 415
 Pro Glu Ser Pro Leu Asn Glu Thr Gln Arg Leu Leu Leu Leu Gln Gln
 420 425 430
 Gly Leu Leu Pro His Ser Ser Cys
 435 440

 <210> 6

 <
 211> 422
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Axl signaling domain
 <400> 6
 His Arg Arg Lys Lys Glu Thr Arg Tyr Gly Glu Val Phe Glu Pro Thr
 1 5 10 15
 Val Glu Arg Gly Glu Leu Val Val Arg Tyr Arg Val Arg Lys Ser Tyr
 20 25 30

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

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

340 345 350
Asp Glu Gly Gly Gly Tyr Pro Glu Pro Pro Gly Ala Ala Gly Gly Ala
355 360 365
Asp Pro Pro Thr Gln Pro Asp Pro Lys Asp Ser Cys Ser Cys Leu Thr
370 375 380
Ala Ala Glu Val His Pro Ala Gly Arg Tyr Val Leu Cys Pro Ser Thr
385 390 395 400
Thr Pro Ser Pro Ala Gln Pro Ala Asp Arg Gly Ser Pro Ala Ala Pro
405 410 415

Gly Gln Glu Asp Gly Ala

420

<210> 7

<211> 727

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> ELMO signaling domain

<400> 7

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

Phe Ala Leu Gln His Ala Asp Ser Ser Asn Phe Tyr Ile Thr Glu Lys
 50 55 60
 Asn Arg Asn Glu Ile Lys Asn Gly Thr Ile Leu Arg Leu Thr Thr Ser
 65 70 75 80
 Pro Ala Gln Asn Ala Gln Gln Leu His Glu Arg Ile Gln Ser Ser Ser
 85 90 95
 Met Asp Ala Lys Leu Glu Ala Leu Lys Asp Leu Ala Ser Leu Ser Arg
 100 105 110
 Asp Val Thr Phe Ala Gln Glu Phe Ile Asn Leu Asp Gly Ile Ser Leu
 115 120 125
 Leu Thr Gln Met Val Glu Ser Gly Thr Glu Arg Tyr Gln Lys Leu Gln
 130 135 140
 Lys Ile Met Lys Pro Cys Phe Gly Asp Met Leu Ser Phe Thr Leu Thr
 145 150 155 160
 Ala Phe Val Glu Leu Met Asp His Gly Ile Val Ser Trp Asp Thr Phe
 165 170 175
 Ser Val Ala Phe Ile Lys Lys Ile Ala Ser Phe Val Asn Lys Ser Ala
 180 185 190
 Ile Asp Ile Ser Ile Leu Gln Arg Ser Leu Ala Ile Leu Glu Ser Met
 195 200 205
 Val Leu Asn Ser His Asp Leu Tyr Gln Lys Val Ala Gln Glu Ile Thr
 210 215 220
 Ile Gly Gln Leu Ile Pro His Leu Gln Gly Ser Asp Gln Glu Ile Gln
 225 230 235 240
 Thr Tyr Thr Ile Ala Val Ile Asn Ala Leu Phe Leu Lys Ala Pro Asp
 245 250 255
 Glu Arg Arg Gln Glu Met Ala Asn Ile Leu Ala Gln Lys Gln Leu Arg
 260 265 270
 Ser Ile Ile Leu Thr His Val Ile Arg Ala Gln Arg Ala Ile Asn Asn
 275 280 285
 Glu Met Ala His Gln Leu Tyr Val Leu Gln Val Leu Thr Phe Asn Leu
 290 295 300

Leu Glu Asp Arg Met Met Thr Lys Met Asp Pro Gln Asp Gln Ala Gln
 305 310 315 320
 Arg Asp Ile Ile Phe Glu Leu Arg Arg Ile Ala Phe Asp Ala Glu Ser
 325 330 335

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

 405 410 415
 Ser Ile Glu Leu Thr Lys Met Leu Cys Glu Ile Leu Lys Val Gly Glu
 420 425 430
 Leu Pro Ser Glu Thr Cys Asn Asp Phe His Pro Met Phe Phe Thr His
 435 440 445
 Asp Arg Ser Phe Glu Glu Phe Phe Cys Ile Cys Ile Gln Leu Leu Asn
 450 455 460
 Lys Thr Trp Lys Glu Met Arg Ala Thr Ser Glu Asp Phe Asn Lys Val
 465 470 475 480

 Met Gln Val Val Lys Glu Gln Val Met Arg Ala Leu Thr Thr Lys Pro
 485 490 495
 Ser Ser Leu Asp Gln Phe Lys Ser Lys Leu Gln Asn Leu Ser Tyr Thr
 500 505 510
 Glu Ile Leu Lys Ile Arg Gln Ser Glu Arg Met Asn Gln Glu Asp Phe
 515 520 525
 Gln Ser Arg Pro Ile Leu Glu Leu Lys Glu Lys Ile Gln Pro Glu Ile
 530 535 540
 Leu Glu Leu Ile Lys Gln Gln Arg Leu Asn Arg Leu Val Glu Gly Thr

545 550 555 560
 Cys Phe Arg Lys Leu Asn Ala Arg Arg Arg Gln Asp Lys Phe Trp Tyr
 565 570 575
 Cys Arg Leu Ser Pro Asn His Lys Val Leu His Tyr Gly Asp Leu Glu
 580 585 590
 Glu Ser Pro Gln Gly Glu Val Pro His Asp Ser Leu Gln Asp Lys Leu
 595 600 605
 Pro Val Ala Asp Ile Lys Ala Val Val Thr Gly Lys Asp Cys Pro His
 610 615 620

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

 690 695 700
 Gln Ile Pro Asp Ala Pro Pro Pro Ile Pro Lys Glu Pro Ser Asn Tyr
 705 710 715 720
 Asp Phe Val Tyr Asp Cys Asn
 725

 <210> 8
 <211> 522
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Traf6 signaling domain - full length
 <400> 8
 Met Ser Leu Leu Asn Cys Glu Asn Ser Cys Gly Ser Ser Gln Ser Glu
 1 5 10 15

Ser Asp Cys Cys Val Ala Met Ala Ser Ser Cys Ser Ala Val Thr Lys

20 25 30

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

35 40 45

Phe Met Glu Glu Ile Gln Gly Tyr Asp Val Glu Phe Asp Pro Pro Leu

50 55 60

Glu Ser Lys Tyr Glu Cys Pro Ile Cys Leu Met Ala Leu Arg Glu Ala

65 70 75 80

Val Gln Thr Pro Cys Gly His Arg Phe Cys Lys Ala Cys Ile Ile Lys

85 90 95

Ser Ile Arg Asp Ala Gly His Lys Cys Pro Val Asp Asn Glu Ile Leu

100 105 110

Leu Glu Asn Gln Leu Phe Pro Asp Asn Phe Ala Lys Arg Glu Ile Leu

115 120 125

Ser Leu Met Val Lys Cys Pro Asn Glu Gly Cys Leu His Lys Met Glu

130 135 140

Leu Arg His Leu Glu Asp His Gln Ala His Cys Glu Phe Ala Leu Met

145 150 155 160

Asp Cys Pro Gln Cys Gln Arg Pro Phe Gln Lys Phe His Ile Asn Ile

165 170 175

His Ile Leu Lys Asp Cys Pro Arg Arg Gln Val Ser Cys Asp Asn Cys

180 185 190

Ala Ala Ser Met Ala Phe Glu Asp Lys Glu Ile His Asp Gln Asn Cys

195 200 205

Pro Leu Ala Asn Val Ile Cys Glu Tyr Cys Asn Thr Ile Leu Ile Arg

210 215 220

Glu Gln Met Pro Asn His Tyr Asp Leu Asp Cys Pro Thr Ala Pro Ile

225 230 235 240

Pro Cys Thr Phe Ser Thr Phe Gly Cys His Glu Lys Met Gln Arg Asn

245 250 255

His Leu Ala Arg His Leu Gln Glu Asn Thr Gln Ser His Met Arg Met

260 265 270
 Leu Ala Gln Ala Val His Ser Leu Ser Val Ile Pro Asp Ser Gly Tyr
 275 280 285
 Ile Ser Glu Val Arg Asn Phe Gln Glu Thr Ile His Gln Leu Glu Gly
 290 295 300
 Arg Leu Val Arg Gln Asp His Gln Ile Arg Glu Leu Thr Ala Lys Met

 305 310 315 320
 Glu Thr Gln Ser Met Tyr Val Ser Glu Leu Lys Arg Thr Ile Arg Thr
 325 330 335
 Leu Glu Asp Lys Val Ala Glu Ile Glu Ala Gln Gln Cys Asn Gly Ile
 340 345 350
 Tyr Ile Trp Lys Ile Gly Asn Phe Gly Met His Leu Lys Cys Gln Glu
 355 360 365
 Glu Glu Lys Pro Val Val Ile His Ser Pro Gly Phe Tyr Thr Gly Lys
 370 375 380

 Pro Gly Tyr Lys Leu Cys Met Arg Leu His Leu Gln Leu Pro Thr Ala
 385 390 395 400
 Gln Arg Cys Ala Asn Tyr Ile Ser Leu Phe Val His Thr Met Gln Gly
 405 410 415
 Glu Tyr Asp Ser His Leu Pro Trp Pro Phe Gln Gly Thr Ile Arg Leu
 420 425 430
 Thr Ile Leu Asp Gln Ser Glu Ala Pro Val Arg Gln Asn His Glu Glu
 435 440 445
 Ile Met Asp Ala Lys Pro Glu Leu Leu Ala Phe Gln Arg Pro Thr Ile

 450 455 460
 Pro Arg Asn Pro Lys Gly Phe Gly Tyr Val Thr Phe Met His Leu Glu
 465 470 475 480
 Ala Leu Arg Gln Arg Thr Phe Ile Lys Asp Asp Thr Leu Leu Val Arg
 485 490 495
 Cys Glu Val Ser Thr Arg Phe Asp Met Gly Ser Leu Arg Arg Glu Gly
 500 505 510
 Phe Gln Pro Arg Ser Thr Asp Ala Gly Val

515 520

<210

> 9

<211> 261

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Syk signaling domain

<400> 9

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

1 5 10 15

Lys Gly Tyr Tyr Gln Met Lys Lys Val Val Lys Thr Val Ala Val Lys

20 25 30

Ile Leu Lys Asn Glu Ala Asn Asp Pro Ala Leu Lys Asp Glu Leu Leu

35 40 45

Ala Glu Ala Asn Val Met Gln Gln Leu Asp Asn Pro Tyr Ile Val Arg

50 55 60

Met Ile Gly Ile Cys Glu Ala Glu Ser Trp Met Leu Val Met Glu Met

65 70 75 80

Ala Glu Leu Gly Pro Leu Asn Lys Tyr Leu Gln Gln Asn Arg His Val

85 90 95

Lys Asp Lys Asn Ile Ile Glu Leu Val His Gln Val Ser Met Gly Met

100 105 110

Lys Tyr Leu Glu Glu Ser Asn Phe Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg

115 120 125

Asn Val Leu Leu Val Thr Gln His Tyr Ala Lys Ile Ser Asp Phe Gly

130 135 140

Leu Ser Lys Ala Leu Arg Ala Asp Glu Asn Tyr Tyr Lys Ala Gln Thr

145 150 155 160

His Gly Lys Trp Pro Val Lys Trp Tyr Ala Pro Glu Cys Ile Asn Tyr

165 170 175

Tyr Lys Phe Ser Ser Lys Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Met

180 185 190

Trp Glu Ala Phe Ser Tyr Gly Gln Lys Pro Tyr Arg Gly Met Lys Gly

195 200 205
Ser Glu Val Thr Ala Met Leu Glu Lys Gly Glu Arg Met Gly Cys Pro
210 215 220
Ala Gly Cys Pro Arg Glu Met Tyr Asp Leu Met Asn Leu Cys Trp Thr
225 230 235 240
Tyr Asp Val Glu Asn Arg Pro Gly Phe Ala Ala Val Glu Leu Arg Leu
245 250 255
Arg Asn Tyr Tyr Tyr
260

<210> 10

<211> 296

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MyD88 signaling domain

<400> 10

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

Glu Thr Gln Ala Asp Pro Thr Gly Arg Leu Leu Asp Ala Trp Gln Gly
65 70 75 80
Arg Pro Gly Ala Ser Val Gly Arg Leu Leu Glu Leu Leu Thr Lys Leu
85 90 95
Gly Arg Asp Asp Val Leu Leu Glu Leu Gly Pro Ser Ile Glu Glu Asp
100 105 110
Cys Gln Lys Tyr Ile Leu Lys Gln Gln Gln Glu Glu Ala Glu Lys Pro

115 120 125
Leu Gln Val Ala Ala Val Asp Ser Ser Val Pro Arg Thr Ala Glu Leu

130 135 140
Ala Gly Ile Thr Thr Leu Asp Asp Pro Leu Gly His Met Pro Glu Arg
145 150 155 160
Phe Asp Ala Phe Ile Cys Tyr Cys Pro Ser Asp Ile Gln Phe Val Gln

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

195 200 205

Ser Glu Leu Ile Glu Lys Arg Cys Arg Arg Met Val Val Val Val Ser
210 215 220

Asp Asp Tyr Leu Gln Ser Lys Glu Cys Asp Phe Gln Thr Lys Phe Ala
225 230 235 240

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala His Gln Lys Arg Leu Ile Pro Ile Lys
245 250 255

Tyr Lys Ala Met Lys Lys Glu Phe Pro Ser Ile Leu Arg Phe Ile Thr
260 265 270

Val Cys Asp Tyr Thr Asn Pro Cys Thr Lys Ser Trp Phe Trp Thr Arg

275 280 285
Leu Ala Lys Ala Leu Ser Leu Pro

290 295

<210> 11

<400> 11

000

<210> 12

<211> 42

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> FcepsilonRlgamma signaling domain

<400> 12

Arg Leu Lys Ile Gln Val Arg Lys Ala Ala Ile Thr Ser Tyr Glu Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Thr Leu Lys His Glu Lys Pro Pro Gln

35 40

<210> 13

<211> 61

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> FcγR1 signaling domain

<400> 13

Arg Lys Glu Leu Lys Arg Lys Lys Lys Trp Asp Leu Glu Ile Ser Leu

1 5 10 15

Asp Ser Gly His Glu Lys Lys Val Ile Ser Ser Leu Gln Glu Asp Arg

20 25 30

His Leu Glu Glu Glu Leu Lys Cys Gln Glu Gln Lys Glu Glu Gln Leu

35 40 45

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

50 55 60

<210> 14

<211> 77

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> FcγR2A signaling domain

<400> 14

Cys Arg Lys Lys Arg Ile Ser Ala Asn Ser Thr Asp Pro Val Lys Ala

1 5 10 15

Ala Gln Phe Glu Pro Pro Gly Arg Gln Met Ile Ala Ile Arg Lys Arg

20 25 30

Gln Leu Glu Glu Thr Asn Asn Asp Tyr Glu Thr Ala Asp Gly Gly Tyr

35

40

45

Met Thr Leu Asn Pro Arg Ala Pro Thr Asp Asp Asp Lys Asn Ile Tyr

50

55

60

Leu Thr Leu Pro Pro Asn Asp His Val Asn Ser Asn Asn

65

70

75

<210> 15

<211> 77

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Fcγ2c signaling domain

<400> 15

Cys Arg Lys Lys Arg Ile Ser Ala Asn Ser Thr Asp Pro Val Lys Ala

1

5

10

15

Ala Gln Phe Glu Pro Pro Gly Arg Gln Met Ile Ala Ile Arg Lys Arg

20

25

30

Gln Pro Glu Glu Thr Asn Asn Asp Tyr Glu Thr Ala Asp Gly Gly Tyr

35

40

45

Met Thr Leu Asn Pro Arg Ala Pro Thr Asp Asp Asp Lys Asn Ile Tyr

50

55

60

Leu Thr Leu Pro Pro Asn Asp His Val Asn Ser Asn Asn

65

70

75

<210> 16

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Fcγ3A signaling domain

<400> 16

Lys Thr Asn Ile Arg Ser Ser Thr Arg Asp Trp Lys Asp His Lys Phe

1

5

10

15

Lys Trp Arg Lys Asp Pro Gln Asp Lys

20

25

<210> 17

<211> 85

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> BAFF-R signaling domain

<400> 17

Ser Trp Arg Arg Arg Gln Arg Arg Leu Arg Gly Ala Ser Ser Ala Glu

1

5

10

15

Ala Pro Asp Gly Asp Lys Asp Ala Pro Glu Pro Leu Asp Lys Val Ile

20

25

30

Ile Leu Ser Pro Gly Ile Ser Asp Ala Thr Ala Pro Ala Trp Pro Pro

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

Gly Pro Glu Gln Gln

85

<210> 18

<211> 52

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> DAP12 signaling domain

<400> 18

Tyr Phe Leu Gly Arg Leu Val Pro Arg Gly Arg Gly Ala Ala Glu Ala

1

5

10

15

Ala Thr Arg Lys Gln Arg Ile Thr Glu Thr Glu Ser Pro Tyr Gln Glu

20

25

30

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

35 40 45

Pro Tyr Tyr Lys

50

<210> 19

<211> 86

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> NFAM1 signaling domain

<400> 19

Leu Trp Asn Lys Lys Arg Met Arg Gly Pro Gly Lys Asp Pro Thr Arg

1 5 10 15

Lys Cys Pro Asp Pro Arg Ser Ala Ser Ser Pro Lys Gln His Pro Ser

20 25 30

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

35 40 45

Cys Ile Glu Asn Glu Asp Gly Ser Ser Pro Thr Ala Lys Gln Ser Pro

50 55 60

Leu Ser Gln Glu Arg Pro His Arg Phe Glu Asp Asp Gly Glu Leu Asn

65 70 75 80

Leu Val Tyr Glu Asn Leu

85

<210> 20

<211> 29

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> CD79b signaling domain (amino acids 185-229)

<400> 20

Asp Ser Lys Ala Gly Met Glu Glu Asp His Thr Tyr Glu Gly Leu Asp

1 5 10 15

Ile Asp Gln Thr Ala Thr Tyr Glu Asp Ile Val Thr Leu

20 25

<210> 21

<211> 45

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> CD79b signaling domain (amino acids 185-213)

<400> 21

Asp Ser Lys Ala Gly Met Glu Glu Asp His Thr Tyr Glu Gly Leu Asp

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

<210> 22

<211> 185

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> TLR1 signaling domain

<400> 22

Ser Tyr Leu Asp Leu Pro Trp Tyr Leu Arg Met Val Cys Gln Trp Thr

1	5	10	15
Gln Thr Arg Arg Arg Ala Arg Asn Ile Pro Leu Glu Glu Leu Gln Arg			
20	25	30	
Asn Leu Gln Phe His Ala Phe Ile Ser Tyr Ser Gly His Asp Ser Phe			
35	40	45	
Trp Val Lys Asn Glu Leu Leu Pro Asn Leu Glu Lys Glu Gly Met Gln			
50	55	60	
Ile Cys Leu His Glu Arg Asn Phe Val Pro Gly Lys Ser Ile Val Glu			
65	70	75	80
Asn Ile Ile Thr Cys Ile Glu Lys Ser Tyr Lys Ser Ile Phe Val Leu			

85	90	95

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

Lys Ser Lys Arg Gly Leu Phe Trp Ala Asn Leu Arg Ala Ala Ile Asn
165 170 175
Ile Lys Leu Thr Glu Gln Ala Lys Lys
180 185

<210> 23

<211> 175

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> TLR2 signaling domain

<400> 23

His Arg Phe His Gly Leu Trp Tyr Met Lys Met Met Trp Ala Trp Leu
1 5 10 15
Gln Ala Lys Arg Lys Pro Arg Lys Ala Pro Ser Arg Asn Ile Cys Tyr
20 25 30

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

100 105 110
 Phe Arg Leu Phe Asp Glu Asn Asn Asp Ala Ala Ile Leu Ile Leu Leu
 115 120 125
 Glu Pro Ile Glu Lys Lys Ala Ile Pro Gln Arg Phe Cys Lys Leu Arg
 130 135 140
 Lys Ile Met Asn Thr Lys Thr Tyr Leu Glu Trp Pro Met Asp Glu Ala
 145 150 155 160
 Gln Arg Glu Gly Phe Trp Val Asn Leu Arg Ala Ala Ile Lys Ser
 165 170 175

<210> 24

<211> 179

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> TLR3 signaling domain

<400> 24

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

50 55 60
 Glu Arg Asp Phe Glu Ala Gly Val Phe Glu Leu Glu Ala Ile Val Asn
 65 70 75 80
 Ser Ile Lys Arg Ser Arg Lys Ile Ile Phe Val Ile Thr His His Leu
 85 90 95
 Leu Lys Asp Pro Leu Cys Lys Arg Phe Lys Val His His Ala Val Gln
 100 105 110
 Gln Ala Ile Glu Gln Asn Leu Asp Ser Ile Ile Leu Val Phe Leu Glu
 115 120 125

Glu Ile Pro Asp Tyr Lys Leu Asn His Ala Leu Cys Leu Arg Arg Gly
130 135 140
Met Phe Lys Ser His Cys Ile Leu Asn Trp Pro Val Gln Lys Glu Arg
145 150 155 160
Ile Gly Ala Phe Arg His Lys Leu Gln Val Ala Leu Gly Ser Lys Asn
165 170 175
Ser Val His
<210> 25
<211> 187
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> TLR4 signaling domain
<400> 25
Lys Phe Tyr Phe His Leu Met Leu Leu Ala Gly Cys Ile Lys Tyr Gly
1 5 10 15
Arg Gly Glu Asn Ile Tyr Asp Ala Phe Val Ile Tyr Ser Ser Gln Asp
20 25 30
Glu Asp Trp Val Arg Asn Glu Leu Val Lys Asn Leu Glu Glu Gly Val
35 40 45
Pro Pro Phe Gln Leu Cys Leu His Tyr Arg Asp Phe Ile Pro Gly Val
50 55 60
Ala Ile Ala Ala Asn Ile Ile His Glu Gly Phe His Lys Ser Arg Lys
65 70 75 80
Val Ile Val Val Val Ser Gln His Phe Ile Gln Ser Arg Trp Cys Ile
85 90 95
Phe Glu Tyr Glu Ile Ala Gln Thr Trp Gln Phe Leu Ser Ser Arg Ala
100 105 110
Gly Ile Ile Phe Ile Val Leu Gln Lys Val Glu Lys Thr Leu Leu Arg
115 120 125
Gln Gln Val Glu Leu Tyr Arg Leu Leu Ser Arg Asn Thr Tyr Leu Glu
130 135 140

Trp Glu Asp Ser Val Leu Gly Arg His Ile Phe Trp Arg Arg Leu Arg

145 150 155 160

Lys Ala Leu Leu Asp Gly Lys Ser Trp Asn Pro Glu Gly Thr Val Gly

165 170 175

Thr Gly Cys Asn Trp Gln Glu Ala Thr Ser Ile

180 185

<210> 26

<211> 198

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> TLR5 signaling domain

<400> 26

Thr Lys Phe Arg Gly Phe Cys Phe Ile Cys Tyr Lys Thr Ala Gln Arg

1 5 10 15

Leu Val Phe Lys Asp His Pro Gln Gly Thr Glu Pro Asp Met Tyr Lys

20 25 30

Tyr Asp Ala Tyr Leu Cys Phe Ser Ser Lys Asp Phe Thr Trp Val Gln

35 40 45

Asn Ala Leu Leu Lys His Leu Asp Thr Gln Tyr Ser Asp Gln Asn Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ala Asn Ile Gln Asp Ala Ile Trp Asn Ser Arg Lys Ile Val Cys

85 90 95

Leu Val Ser Arg His Phe Leu Arg Asp Gly Trp Cys Leu Glu Ala Phe

100 105 110

Ser Tyr Ala Gln Gly Arg Cys Leu Ser Asp Leu Asn Ser Ala Leu Ile

115 120 125

Met Val Val Val Gly Ser Leu Ser Gln Tyr Gln Leu Met Lys His Gln

130 135 140

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

145 150 155 160
Asp Phe Gln Asp Val Gly Trp Phe Leu His Lys Leu Ser Gln Gln Ile

165 170 175
Leu Lys Lys Glu Lys Glu Lys Lys Lys Asp Asn Asn Ile Pro Leu Gln

180 185 190
Thr Val Ala Thr Ile Ser

195

<210> 27

<211> 189

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> TLR6 signaling domain

<400> 27

Tyr Leu Asp Leu Pro Trp Tyr Leu Arg Met Val Cys Gln Trp Thr Gln

1 5 10 15

Thr Arg Arg Arg Ala Arg Asn Ile Pro Leu Glu Glu Leu Gln Arg Asn

20 25 30
Leu Gln Phe His Ala Phe Ile Ser Tyr Ser Glu His Asp Ser Ala Trp

35 40 45
Val Lys Ser Glu Leu Val Pro Tyr Leu Glu Lys Glu Asp Ile Gln Ile

50 55 60
Cys Leu His Glu Arg Asn Phe Val Pro Gly Lys Ser Ile Val Glu Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

His His Asn Leu Phe His Glu Gly Ser Asn Asn Leu Ile Leu Ile Leu

115 120 125

Leu Glu Pro Ile Pro Gln Asn Ser Ile Pro Asn Lys Tyr His Lys Leu

130 135 140

Lys Ala Leu Met Thr Gln Arg Thr Tyr Leu Gln Trp Pro Lys Glu Lys
 145 150 155 160
 Ser Lys Arg Gly Leu Phe Trp Ala Asn Ile Arg Ala Ala Phe Asn Met

165 170 175
 Lys Leu Thr Leu Val Thr Glu Asn Asn Asp Val Lys Ser
 180 185

<210> 28

<211> 189

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> TLR7 signaling domain

<400> 28

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

35 40 45
 Leu Ala Glu Leu Val Ala Lys Leu Glu Asp Pro Arg Glu Lys His Phe
 50 55 60
 Asn Leu Cys Leu Glu Glu Arg Asp Trp Leu Pro Gly Gln Pro Val Leu
 65 70 75 80
 Glu Asn Leu Ser Gln Ser Ile Gln Leu Ser Lys Lys Thr Val Phe Val
 85 90 95
 Met Thr Asp Lys Tyr Ala Lys Thr Glu Asn Phe Lys Ile Ala Phe Tyr
 100 105 110

Leu Ser His Gln Arg Leu Met Asp Glu Lys Val Asp Val Ile Ile Leu
 115 120 125
 Ile Phe Leu Glu Lys Pro Phe Gln Lys Ser Lys Phe Leu Gln Leu Arg
 130 135 140
 Lys Arg Leu Cys Gly Ser Ser Val Leu Glu Trp Pro Thr Asn Pro Gln

145 150 155 160
 Ala His Pro Tyr Phe Trp Gln Cys Leu Lys Asn Ala Leu Ala Thr Asp
 165 170 175
 Asn His Val Ala Tyr Ser Gln Val Phe Lys Glu Thr Val

 180 185

<210> 29

<211> 193

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> TLR8 signaling domain

<400> 29

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

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

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

Lys Ala Glu Gly Leu Phe Trp Gln Thr Leu Arg Asn Val Val Leu Thr
165 170 175

Glu Asn Asp Ser Arg Tyr Asn Asn Met Tyr Val Asp Ser Ile Lys Gln
180 185 190

Tyr

<210> 30

<211> 193

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> TLR9 signaling domain

<400> 30

Gly Trp Asp Leu Trp Tyr Cys Phe His Leu Cys Leu Ala Trp Leu Pro
1 5 10 15

Trp Arg Gly Arg Gln Ser Gly Arg Asp Glu Asp Ala Leu Pro Tyr Asp
20 25 30

Ala Phe Val Val Phe Asp Lys Thr Gln Ser Ala Val Ala Asp Trp Val
35 40 45

Tyr Asn Glu Leu Arg Gly Gln Leu Glu Glu Cys Arg Gly Arg Trp Ala

50 55 60

Leu Arg Leu Cys Leu Glu Glu Arg Asp Trp Leu Pro Gly Lys Thr Leu
65 70 75 80

Phe Glu Asn Leu Trp Ala Ser Val Tyr Gly Ser Arg Lys Thr Leu Phe
85 90 95

Val Leu Ala His Thr Asp Arg Val Ser Gly Leu Leu Arg Ala Ser Phe
100 105 110

Leu Leu Ala Gln Gln Arg Leu Leu Glu Asp Arg Lys Asp Val Val Val
115 120 125

Leu Val Ile Leu Ser Pro Asp Gly Arg Arg Ser Arg Tyr Val Arg Leu
130 135 140

Arg Gln Arg Leu Cys Arg Gln Ser Val Leu Leu Trp Pro His Gln Pro
145 150 155 160

Ser Gly Gln Arg Ser Phe Trp Ala Gln Leu Gly Met Ala Leu Thr Arg
165 170 175

Asp Asn His His Phe Tyr Asn Arg Asn Phe Cys Gln Gly Pro Thr Ala
180 185 190

Glu

<210> 31

<211> 303

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> TRAF2 signaling domain

<400> 31

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

Pro Gly Phe Ser Lys Thr Leu Leu Gly Thr Lys Leu Glu Ala Lys Tyr
20 25 30

Leu Cys Ser Ala Cys Arg Asn Val Leu Arg Arg Pro Phe Gln Ala Gln
35 40 45

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

50 55 60

Gly Pro Gln Asn Cys Ala Ala Cys Val His Glu Gly Ile Tyr Glu Glu
65 70 75 80

Gly Ile Ser Ile Leu Glu Ser Ser Ser Ala Phe Pro Asp Asn Ala Ala
85 90 95

Arg Arg Glu Val Glu Ser Leu Pro Ala Val Cys Pro Ser Asp Gly Cys
100 105 110

Thr Trp Lys Gly Thr Leu Lys Glu Tyr Glu Ser Cys His Glu Gly Arg
115 120 125

Cys Pro Leu Met Leu Thr Glu Cys Pro Ala Cys Lys Gly Leu Val Arg
130 135 140

Leu Gly Glu Lys Glu Arg His Leu Glu His Glu Cys Pro Glu Arg Ser
145 150 155 160

Leu Ser Cys Arg His Cys Arg Ala Pro Cys Cys Gly Ala Asp Val Lys
 165 170 175
 Ala His His Glu Val Cys Pro Lys Phe Pro Leu Thr Cys Asp Gly Cys
 180 185 190
 Gly Lys Lys Lys Ile Pro Arg Glu Lys Phe Gln Asp His Val Lys Thr
 195 200 205
 Cys Gly Lys Cys Arg Val Pro Cys Arg Phe His Ala Ile Gly Cys Leu
 210 215 220
 Glu Thr Val Glu Gly Glu Lys Gln Gln Glu His Glu Val Gln Trp Leu
 225 230 235 240
 Arg Glu His Leu Ala Met Leu Leu Ser Ser Val Leu Glu Ala Lys Pro
 245 250 255
 Leu Leu Gly Asp Gln Ser His Ala Gly Ser Glu Leu Leu Gln Arg Cys
 260 265 270
 Glu Ser Leu Glu Lys Lys Thr Ala Thr Phe Glu Asn Ile Val Cys Val
 275 280 285
 Leu Asn Arg Glu Val Glu Arg Val Ala Met Thr Ala Glu Ala Cys
 290 295 300
 <210> 32
 <211> 274
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> TRAF3 signaling domain
 <400> 32
 Met Glu Ser Ser Lys Lys Met Asp Ser Pro Gly Ala Leu Gln Thr Asn
 1 5 10 15
 Pro Pro Leu Lys Leu His Thr Asp Arg Ser Ala Gly Thr Pro Val Phe
 20 25 30
 Val Pro Glu Gln Gly Gly Tyr Lys Glu Lys Phe Val Lys Thr Val Glu
 35 40 45
 Asp Lys Tyr Lys Cys Glu Lys Cys His Leu Val Leu Cys Ser Pro Lys

50											55											60										
Gln	Thr	Glu	Cys	Gly	His	Arg	Phe	Cys	Glu	Ser	Cys	Met	Ala	Ala	Leu																	
65					70					75					80																	
Leu	Ser	Ser	Ser	Ser	Pro	Lys	Cys	Thr	Ala	Cys	Gln	Glu	Ser	Ile	Val																	
					85					90					95																	
Lys	Asp	Lys	Val	Phe	Lys	Asp	Asn	Cys	Cys	Lys	Arg	Glu	Ile	Leu	Ala																	
100					105					110																						
Leu	Gln	Ile	Tyr	Cys	Arg	Asn	Glu	Ser	Arg	Gly	Cys	Ala	Glu	Gln	Leu																	
115					120					125																						
Met	Leu	Gly	His	Leu	Leu	Val	His	Leu	Lys	Asn	Asp	Cys	His	Phe	Glu																	
130					135					140																						
Glu	Leu	Pro	Cys	Val	Arg	Pro	Asp	Cys	Lys	Glu	Lys	Val	Leu	Arg	Lys																	
145					150					155					160																	
Asp	Leu	Arg	Asp	His	Val	Glu	Lys	Ala	Cys	Lys	Tyr	Arg	Glu	Ala	Thr																	
165					170					175																						
Cys	Ser	His	Cys	Lys	Ser	Gln	Val	Pro	Met	Ile	Ala	Leu	Gln	Lys	His																	
180					185					190																						
Glu	Asp	Thr	Asp	Cys	Pro	Cys	Val	Val	Val	Ser	Cys	Pro	His	Lys	Cys																	
195					200					205																						
Ser	Val	Gln	Thr	Leu	Leu	Arg	Ser	Glu	Leu	Ser	Ala	His	Leu	Ser	Glu																	
210					215					220																						
Cys	Val	Asn	Ala	Pro	Ser	Thr	Cys	Ser	Phe	Lys	Arg	Tyr	Gly	Cys	Val																	
225					230					235					240																	
Phe	Gln	Gly	Thr	Asn	Gln	Gln	Ile	Lys	Ala	His	Glu	Ala	Ser	Ser	Ala																	
245					250					255																						
Val	Gln	His	Val	Asn	Leu	Leu	Lys	Glu	Trp	Ser	Asn	Ser	Leu	Glu	Lys																	
260					265					270																						
Lys Val																																
<210> 33																																
<211> 155																																
<212> PRT																																
<213> Homo sapiens																																

<220>

<223> truncated MyD88 signaling domain without TIR
domain

<400> 33

Met Ala Ala Gly Gly Pro Gly Ala Gly Ser Ala Ala Pro Val Ser Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ser Leu Phe Leu Asn Val Arg Thr Gln Val Ala Ala Asp Trp Thr

35 40 45

Ala Leu Ala Glu Glu Met Asp Phe Glu Tyr Leu Glu Ile Arg Gln Leu

50 55 60

Glu Thr Gln Ala Asp Pro Thr Gly Arg Leu Leu Asp Ala Trp Gln Gly

65 70 75 80

Arg Pro Gly Ala Ser Val Gly Arg Leu Leu Glu Leu Leu Thr Lys Leu

85 90 95

Gly Arg Asp Asp Val Leu Leu Glu Leu Gly Pro Ser Ile Glu Glu Asp

100 105 110

Cys Gln Lys Tyr Ile Leu Lys Gln Gln Gln Glu Glu Ala Glu Lys Pro

115 120 125

Leu Gln Val Ala Ala Val Asp Ser Ser Val Pro Arg Thr Ala Glu Leu

130 135 140

Ala Gly Ile Thr Thr Leu Asp Asp Pro Leu Gly

145 150 155

<210> 34

<211> 274

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> truncated TRAF6 signaling domain

<400> 34

Met Ser Leu Leu Asn Cys Glu Asn Ser Cys Gly Ser Ser Gln Ser Glu

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

 50 55 60
 Glu Ser Lys Tyr Glu Cys Pro Ile Cys Leu Met Ala Leu Arg Glu Ala
 65 70 75 80
 Val Gln Thr Pro Cys Gly His Arg Phe Cys Lys Ala Cys Ile Ile Lys
 85 90 95
 Ser Ile Arg Asp Ala Gly His Lys Cys Pro Val Asp Asn Glu Ile Leu
 100 105 110
 Leu Glu Asn Gln Leu Phe Pro Asp Asn Phe Ala Lys Arg Glu Ile Leu
 115 120 125

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

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

260 265 270

Leu Ala

<210> 35

<211> 29

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> truncated NFAM1 signaling domain

<400> 35

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

1 5 10 15

Arg Arg Glu Thr Glu Val Tyr Ala Cys Ile Glu Asn Glu

20 25

<210> 36

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Tim1 transmembrane domain

<400> 36

Ile Tyr Ala Gly Val Cys Ile Ser Val Leu Val Leu Leu Ala Leu Leu

1 5 10 15

Gly Val Ile Ile Ala

20

<210> 37

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Tim4 transmembrane domain

<400> 37

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

1 5 10 15

Phe Val Ala Phe Leu

20

<210> 38

<211> 21

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<223> Tim4 transmembrane domain

<400> 38

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

1

5

10

15

Phe Leu Ala Phe Leu

20

<210> 39

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Tim3 transmembrane domain

<400> 39

Ile Tyr Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Gly Leu Ala Leu Ala Leu Ile

1

5

10

15

Phe Gly Ala Leu Ile

20

<210> 40

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> FcγRI transmembrane domain

<400> 40

Val Leu Phe Tyr Leu Ala Val Gly Ile Met Phe Leu Val Asn Thr Val

1

5

10

15

Leu Trp Val Thr Ile

20

<210> 41

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> FcgammaR2A transmembrane domain

<400> 41

Ile Ile Val Ala Val Val Ile Ala Thr Ala Val Ala Ala Ile Val Ala

1 5 10 15

Ala Val Val Ala Leu Ile Tyr

20

<210> 42

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> FcgammaR2B2 transmembrane domain

<400> 42

Ser Ser Ser Pro Met Gly Ile Ile Val Ala Val Val Thr Gly Ile Ala

1 5 10 15

Val Ala Ala Ile Val Ala Ala

20

<210> 43

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> FcgammaR2C transmembrane domain

<400> 43

Ile Ile Val Ala Val Val Thr Gly Ile Ala Val Ala Ala Ile Val Ala

1 5 10 15

Ala Val Val Ala Leu Ile Tyr

20

<210> 44

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> FcgammaR3A transmembrane domain

<400> 44

Val Ser Phe Cys Leu Val Met Val Leu Leu Phe Ala Val Asp Thr Gly

1 5 10 15

Leu Tyr Phe Ser Val

20

<210> 45

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> FcepsilonR1 transmembrane domain

<400> 45

Leu Cys Tyr Ile Leu Asp Ala Ile Leu Phe Leu Tyr Gly Ile Val Leu

1 5 10 15

Thr Leu Leu Tyr Cys

20

<210> 46

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> FcalphaR1 transmembrane domain

<400> 46

Leu Ile Arg Met Ala Val Ala Gly Leu Val Leu Val Ala Leu Leu Ala

1 5 10 15

Ile Leu Val

<210> 47

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> CD8 transmembrane domain

<400> 47

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

20

<210> 48

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MERTK transmembrane domain

<400> 48

Phe Gly Cys Phe Cys Gly Phe Ile Leu Ile Gly Leu Ile Leu Tyr Ile

1 5 10 15

Ser Leu Ala Ile Arg

20

<210> 49

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Axl transmembrane domain

<400> 49

Tyr Val Leu Leu Gly Ala Val Val Ala Ala Ala Cys Val Leu Ile Leu

1 5 10 15

Ala Leu Phe Leu Val

20

<210> 50

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Tyro3 transmembrane domain

<400> 50

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

1 5 10 15

Leu Ala Leu Ile Leu

20

<210> 51

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> CD4 transmembrane domain

<400> 51

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

1 5 10 15

Gly Leu Gly Ile Phe Phe

20

<210> 52

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> DAP12 transmembrane domain

<400> 52

Gly Val Leu Ala Gly Ile Val Met Gly Asp Leu Val Leu Thr Val Leu

1 5 10 15

Ile Ala Leu Ala Val

20

<210> 53

<211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> MRC1 transmembrane domain
 <400> 53
 Gly Val Val Ile Ile Val Ile Leu Leu Ile Leu Thr Gly Ala Gly Leu
 1 5 10 15

Ala Ala Tyr Phe Phe
 20

<210> 54
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> TLR1 transmembrane domain
 <400> 54
 Leu Leu Ile Val Thr Ile Val Ala Thr Met Leu Val Leu Ala Val Thr

1 5 10 15
 Val Thr Ser Leu Cys
 20

<210> 55
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> TLR2 transmembrane domain
 <400> 55

Ala Leu Val Ser Gly Met Cys Cys Ala Leu Phe Leu Leu Ile Leu Leu
 1 5 10 15
 Thr Gly Val Leu Cys
 20

<210> 56
 <211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> TLR3 Transmembrane domain

<400> 56

Phe Phe Met Ile Asn Thr Ser Ile Leu Leu Ile Phe Ile Phe Ile Val

1 5 10 15

Leu Leu Ile His Phe

20

<210> 57

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> TLR4 transmembrane domain

<400> 57

Thr Ile Ile Gly Val Ser Val Leu Ser Val Leu Val Val Ser Val Val

1 5 10 15

Ala Val Leu Val Tyr

20

<210> 58

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> TLR5 transmembrane domain

<400> 58

Phe Ser Leu Phe Ile Val Cys Thr Val Thr Leu Thr Leu Phe Leu Met

1 5 10 15

Thr Ile Leu Thr Val

20

<210> 59

<211> 21

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> TLR6 transmembrane domain
 <400> 59
 Ala Leu Val Ser Gly Met Cys Cys Ala Leu Phe Leu Leu Ile Leu Leu
 1 5 10 15
 Thr Gly Val Leu Cys
 20

<210> 60
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> TLR7 transmembrane domain
 <400> 60
 Leu Ile Leu Phe Ser Leu Ser Ile Ser Val Ser Leu Phe Leu Met Val

1 5 10 15
 Met Met Thr Ala Ser
 20

<210> 61
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> TLR8 transmembrane domain
 <400> 61
 Ala Val Ile Leu Phe Phe Phe Thr Phe Phe Ile Thr Thr Met Val Met
 1 5 10 15
 Leu Ala Ala Leu Ala
 20

<210> 62
 <211> 21
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> TLR9 transmembrane domain

<400> 62

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

1 5 10 15

Leu His His Leu Cys

20

<210> 63

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> modified IgG4 hinge

<400> 63

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro

1 5 10

<210> 64

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> GM-CSF signal peptide

<400> 64

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro

1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ile Pro

20

<210> 65

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Tim4 signal peptide

<400> 65

Met Ser Lys Glu Pro Leu Ile Leu Trp Leu Met Ile Glu Phe Trp Trp

1 5 10 15

Leu Tyr Leu Thr Pro Val Thr Ser

20

<210> 66

<211> 22

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<223> Tim4 signal peptide

<400> 66

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1 5 10 15

Leu Tyr Leu Thr Pro Ala

20

<210> 67

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> T2A self-cleaving peptide

<400> 67

Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro

1 5 10 15

Gly Pro

<210> 68

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> T2A self-cleaving peptide variant

<400> 68

Leu Glu Gly Gly Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp
1 5 10 15

Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 69

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> T2A self-cleaving peptide variant

<400> 69

Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro
1 5 10 15

Gly Pro Arg

<210> 70

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> P2A self-cleaving peptide

<400> 70

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

Pro Gly Pro

<210> 71

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> P2A self-cleaving peptide variant

<400> 71

Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys
1 5 10 15

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro

20

25

<210> 72

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> E2A self-cleaving peptide

<400> 72

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

1

5

10

15

Asn Pro Gly Pro

20

<210> 73

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> F2A self-cleaving peptide

<400> 73

Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val

1

5

10

15

Glu Ser Asn Pro Gly Pro

20

<210> 74

<400> 74

000

<210> 75

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> T2A self-cleaving peptide variant

<400> 75

Leu Glu Gly Gly Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp

1 5 10 15

Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Arg

20

<210> 76

<400> 76

000

<210> 77

<400> 77

000

<210> 78

<400> 78

000

<210> 79

<400> 79

000

<210> 80

<400> 80

000

<210> 81

<400> 81

000

<210> 82

<211> 285

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> truncated EGFR

<400> 82

Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu

1 5 10 15

Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile

20 25 30

Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe
35 40 45

Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr
50 55 60

Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn
65 70 75 80

Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg
85 90 95

Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile
100 105 110

Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val
115 120 125

Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp
130 135 140

Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn
145 150 155 160

Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu
165 170 175

Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser
180 185 190

Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu
195 200 205

Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln
210 215 220

Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly
225 230 235 240

Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro
245 250 255

His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr
260 265 270

Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His
275 280 285

<210> 83

<211> 192

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Rac1

<400> 83

Met Gln Ala Ile Lys Cys Val Val Val Gly Asp Gly Ala Val Gly Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Pro Thr Val Phe Asp Asn Tyr Ser Ala Asn Val Met Val Asp Gly

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Cys Phe Ser Leu Val Ser Pro Ala Ser Phe Glu Asn Val Arg Ala Lys

85 90 95

Trp Tyr Pro Glu Val Arg His His Cys Pro Asn Thr Pro Ile Ile Leu

100 105 110

Val Gly Thr Lys Leu Asp Leu Arg Asp Asp Lys Asp Thr Ile Glu Lys

115 120 125

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

130 135 140

Met Ala Lys Glu Ile Gly Ala Val Lys Tyr Leu Glu Cys Ser Ala Leu

145 150 155 160

Thr Gln Arg Gly Leu Lys Thr Val Phe Asp Glu Ala Ile Arg Ala Val

165 170 175

Leu Cys Pro Pro Pro Val Lys Lys Arg Lys Arg Lys Cys Leu Leu Leu

180 185 190

<210> 84

<211> 215

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Rab5

<

400> 84

Met Ala Ser Arg Gly Ala Thr Arg Pro Asn Gly Pro Asn Thr Gly Asn

1 5 10 15

Lys Ile Cys Gln Phe Lys Leu Val Leu Leu Gly Glu Ser Ala Val Gly

20 25 30

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

35 40 45

Gln Glu Ser Thr Ile Gly Ala Ala Phe Leu Thr Gln Thr Val Cys Leu

50 55 60

Asp Asp Thr Thr Val Lys Phe Glu Ile Trp Asp Thr Ala Gly Gln Glu

65 70 75 80

Arg Tyr His Ser Leu Ala Pro Met Tyr Tyr Arg Gly Ala Gln Ala Ala

85 90 95

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

100 105 110

Asn Trp Val Lys Glu Leu Gln Arg Gln Ala Ser Pro Asn Ile Val Ile

115 120 125

Ala Leu Ser Gly Asn Lys Ala Asp Leu Ala Asn Lys Arg Ala Val Asp

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Thr Ser Ala Lys Thr Ser Met Asn Val Asn Glu Ile Phe Met Ala

165 170 175

Ile Ala Lys Lys Leu Pro Lys Asn Glu Pro Gln Asn Pro Gly Ala Asn

180 185 190

Ser Ala Arg Gly Arg Gly Val Asp Leu Thr Glu Pro Thr Gln Pro Thr

195 200 205

Arg Asn Gln Cys Cys Ser Asn

210

215

<210> 85

<211> 207

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Rab7

<400> 85

Met Thr Ser Arg Lys Lys Val Leu Leu Lys Val Ile Ile Leu Gly Asp

1

5

10

15

Ser Gly Val Gly Lys Thr Ser Leu Met Asn Gln Tyr Val Asn Lys Lys

20

25

30

Phe Ser Asn Gln Tyr Lys Ala Thr Ile Gly Ala Asp Phe Leu Thr Lys

35

40

45

Glu Val Met Val Asp Asp Arg Leu Val Thr Met Gln Ile Trp Asp Thr

50

55

60

Ala Gly Gln Glu Arg Phe Gln Ser Leu Gly Val Ala Phe Tyr Arg Gly

65

70

75

80

Ala Asp Cys Cys Val Leu Val Phe Asp Val Thr Ala Pro Asn Thr Phe

85

90

95

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

100

105

110

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

115

120

125

Leu Glu Asn Arg Gln Val Ala Thr Lys Arg Ala Gln Ala Trp Cys Tyr

130

135

140

Ser Lys Asn Asn Ile Pro Tyr Phe Glu Thr Ser Ala Lys Glu Ala Ile

145

150

155

160

Asn Val Glu Gln Ala Phe Gln Thr Ile Ala Arg Asn Ala Leu Lys Gln

165

170

175

Glu Thr Glu Val Glu Leu Tyr Asn Glu Phe Pro Glu Pro Ile Lys Leu

180 185 190
Asp Lys Asn Asp Arg Ala Lys Ala Ser Ala Glu Ser Cys Ser Cys

195 200 205
<210> 86
<211> 184
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Rap1
<400> 86
Met Arg Glu Tyr Lys Leu Val Val Leu Gly Ser Gly Gly Val Gly Lys
1 5 10 15
Ser Ala Leu Thr Val Gln Phe Val Gln Gly Ile Phe Val Glu Lys Tyr
20 25 30
Asp Pro Thr Ile Glu Asp Ser Tyr Arg Lys Gln Val Glu Val Asp Cys
35 40 45
Gln Gln Cys Met Leu Glu Ile Leu Asp Thr Ala Gly Thr Glu Gln Phe

50 55 60
Thr Ala Met Arg Asp Leu Tyr Met Lys Asn Gly Gln Gly Phe Ala Leu
65 70 75 80
Val Tyr Ser Ile Thr Ala Gln Ser Thr Phe Asn Asp Leu Gln Asp Leu
85 90 95
Arg Glu Gln Ile Leu Arg Val Lys Asp Thr Glu Asp Val Pro Met Ile
100 105 110
Leu Val Gly Asn Lys Cys Asp Leu Glu Asp Glu Arg Val Val Gly Lys
115 120 125

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

Lys Lys Lys Ser Cys Leu Leu Leu

180

<210> 87

<211> 193

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> RhoA

<400> 87

Met Ala Ala Ile Arg Lys Lys Leu Val Ile Val Gly Asp Gly Ala Cys

1 5 10 15

Gly Lys Thr Cys Leu Leu Ile Val Phe Ser Lys Asp Gln Phe Pro Glu

20 25 30

Val Tyr Val Pro Thr Val Phe Glu Asn Tyr Val Ala Asp Ile Glu Val

35 40 45

Asp Gly Lys Gln Val Glu Leu Ala Leu Trp Asp Thr Ala Gly Gln Glu

50 55 60

Asp Tyr Asp Arg Leu Arg Pro Leu Ser Tyr Pro Asp Thr Asp Val Ile

65 70 75 80

Leu Met Cys Phe Ser Ile Asp Ser Pro Asp Ser Leu Glu Asn Ile Pro

85 90 95

Glu Lys Trp Thr Pro Glu Val Lys His Phe Cys Pro Asn Val Pro Ile

100 105 110

Ile Leu Val Gly Asn Lys Lys Asp Leu Arg Asn Asp Glu His Thr Arg

115 120 125

Arg Glu Leu Ala Lys Met Lys Gln Glu Pro Val Lys Pro Glu Glu Gly

130 135 140

Arg Asp Met Ala Asn Arg Ile Gly Ala Phe Gly Tyr Met Glu Cys Ser

145 150 155 160

Ala Lys Thr Lys Asp Gly Val Arg Glu Val Phe Glu Met Ala Thr Arg

165 170 175

Ala Ala Leu Gln Ala Arg Arg Gly Lys Lys Lys Ser Gly Cys Leu Val

180 185 190

Leu

<210> 88

<400> 88

000

<210> 89

<400> 89

000

<210> 90

<211> 598

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

>

<223> HPV16 E7 TCRbeta chain-P2A-TCRalpha chain

<400> 90

Met Ala Pro Gly Leu Leu Cys Trp Ala Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala

1 5 10 15

Gly Leu Val Asp Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe

50 55 60

Ile Phe Gln Tyr Tyr Glu Glu Glu Glu Arg Gln Arg Gly Asn Phe Pro

65 70 75 80

Asp Arg Phe Ser Gly His Gln Phe Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn

85 90 95

Val Asn Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110

Ser Leu Gly Trp Arg Gly Gly Arg Tyr Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro

115 120 125

Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro

130 135 140
 Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln
 145 150 155 160
 Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val
 165 170 175
 Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys
 180 185 190
 Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser
 195 200 205

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

 275 280 285
 Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys
 290 295 300
 Arg Lys Asn Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe
 305 310 315 320
 Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met
 325 330 335
 Trp Gly Val Phe Leu Leu Tyr Val Ser Met Lys Met Gly Gly Thr Thr
 340 345 350

 Gly Gln Asn Ile Asp Gln Pro Thr Glu Met Thr Ala Thr Glu Gly Ala
 355 360 365
 Ile Val Gln Ile Asn Cys Thr Tyr Gln Thr Ser Gly Phe Asn Gly Leu
 370 375 380
 Phe Trp Tyr Gln Gln His Ala Gly Glu Ala Pro Thr Phe Leu Ser Tyr

385 390 395 400
 Asn Val Leu Asp Gly Leu Glu Glu Lys Gly Arg Phe Ser Ser Phe Leu
 405 410 415
 Ser Arg Ser Lys Gly Tyr Ser Tyr Leu Leu Leu Lys Glu Leu Gln Met

 420 425 430
 Lys Asp Ser Ala Ser Tyr Leu Cys Ala Ser Val Asp Gly Asn Asn Arg
 435 440 445
 Leu Ala Phe Gly Lys Gly Asn Gln Val Val Val Ile Pro Asn Ile Gln
 450 455 460
 Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp
 465 470 475 480
 Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro
 485 490 495

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

 565 570 575
 Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr
 580 585 590
 Leu Arg Leu Trp Ser Ser

595

<210> 91

<211> 279

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<223> Tim4 binding domain, amino acids 1-22 are signal
peptide

<400> 91

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser

35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys

50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys

65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser

85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys

100 105 110

Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg

115 120 125

Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr

130 135 140

Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu

145 150 155 160

Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro

180 185 190

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

195 200 205

Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg

210 215 220

Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly

225						230						235						240
Ser	Asn	Pro	Gly	Ile	Leu	Pro	Ser	Thr	Ser	Gln	Leu	Thr	Thr	Gln	Lys			
					245						250						255	
Thr	Thr	Leu	Thr	Thr	Ser	Glu	Ser	Leu	Gln	Lys	Thr	Thr	Lys	Ser	His			
					260						265						270	
Gln	Ile	Asn	Ser	Arg	Gln	Thr												
					275													
<210> 92																		
<211> 135																		
<212> PRT																		
<213> Artificial Sequence																		
<220>																		
<223> TCR Vbeta region																		
<400> 92																		
Met	Ala	Pro	Gly	Leu	Leu	Cys	Trp	Ala	Leu	Leu	Cys	Leu	Leu	Gly	Ala			
1					5					10					15			
Gly	Leu	Val	Asp	Ala	Gly	Val	Thr	Gln	Ser	Pro	Thr	His	Leu	Ile	Lys			
					20						25						30	
Thr	Arg	Gly	Gln	Gln	Val	Thr	Leu	Arg	Cys	Ser	Pro	Lys	Ser	Gly	His			
					35						40						45	
Asp	Thr	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Ala	Leu	Gly	Gln	Gly	Pro	Gln	Phe			
					50						55						60	
Ile	Phe	Gln	Tyr	Tyr	Glu	Glu	Glu	Glu	Arg	Gln	Arg	Gly	Asn	Phe	Pro			
					65						70						75	80
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	His	Gln	Phe	Pro	Asn	Tyr	Ser	Ser	Glu	Leu	Asn			
					85						90						95	
Val	Asn	Ala	Leu	Leu	Leu	Gly	Asp	Ser	Ala	Leu	Tyr	Leu	Cys	Ala	Ser			
					100						105						110	
Ser	Leu	Gly	Trp	Arg	Gly	Gly	Arg	Tyr	Asn	Glu	Gln	Phe	Phe	Gly	Pro			
					115						120						125	
Gly	Thr	Arg	Leu	Thr	Val	Leu												
					130						135							

<210> 93

<211> 173

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TCR Cbeta region, Cys-substituted

<400> 93

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

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

20 25 30
Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn

35 40 45
Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys

50 55 60
Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala

65 70 75 80

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

His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro
100 105 110

Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly
115 120 125

Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu
130 135 140

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

145 150 155 160
Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser

165 170

<210> 94

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TCR Valpha region

<400> 94

Met Trp Gly Val Phe Leu Leu Tyr Val Ser Met Lys Met Gly Gly Thr

1 5 10 15

Thr Gly Gln Asn Ile Asp Gln Pro Thr Glu Met Thr Ala Thr Glu Gly

20 25 30

Ala Ile Val Gln Ile Asn Cys Thr Tyr Gln Thr Ser Gly Phe Asn Gly

35 40 45

Leu Phe Trp Tyr Gln Gln His Ala Gly Glu Ala Pro Thr Phe Leu Ser

50 55 60

Tyr Asn Val Leu Asp Gly Leu Glu Glu Lys Gly Arg Phe Ser Ser Phe

65 70 75 80

Leu Ser Arg Ser Lys Gly Tyr Ser Tyr Leu Leu Leu Lys Glu Leu Gln

85 90 95

Met Lys Asp Ser Ala Ser Tyr Leu Cys Ala Ser Val Asp Gly Asn Asn

100 105 110

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

115 120 125

<210> 95

<211> 137

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TCR Calpha region, Cys-substituted, LVL

substituted

<400> 95

Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg

1 5 10 15

Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile

20 25 30

Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys
35 40 45

Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala
50 55 60

Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr
65 70 75 80

Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr
85 90 95

Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu
100 105 110

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

Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
130 135

<210> 96

<211> 314

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Tim4 binding domain, amino acids 1-24 signal
peptide

<400> 96

Met Ser Lys Glu Pro Leu Ile Leu Trp Leu Met Ile Glu Phe Trp Trp

1 5 10 15

Leu Tyr Leu Thr Pro Val Thr Ser Glu Thr Val Val Thr Glu Val Leu
20 25 30

Gly His Arg Val Thr Leu Pro Cys Leu Tyr Ser Ser Trp Ser His Asn
35 40 45

Ser Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Asp Gln Cys Pro Tyr Ser Gly Cys
50 55 60

Lys Glu Ala Leu Ile Arg Thr Asp Gly Met Arg Val Thr Ser Arg Lys
65 70 75 80

Ser Ala Lys Tyr Arg Leu Gln Gly Thr Ile Pro Arg Gly Asp Val Ser
 85 90 95
 Leu Thr Ile Leu Asn Pro Ser Glu Ser Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
 100 105 110
 Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Ile Asn Val Arg
 115 120 125
 Leu Asn Leu Gln Arg Ala Ser Thr Thr Thr His Arg Thr Ala Thr Thr
 130 135 140
 Thr Thr Arg Arg Thr Thr Thr Thr Ser Pro Thr Thr Thr Arg Gln Met
 145 150 155 160
 Thr Thr Thr Pro Ala Ala Leu Pro Thr Thr Val Val Thr Thr Pro Asp
 165 170 175
 Leu Thr Thr Gly Thr Pro Leu Gln Met Thr Thr Ile Ala Val Phe Thr
 180 185 190
 Thr Ala Asn Thr Cys Leu Ser Leu Thr Pro Ser Thr Leu Pro Glu Glu
 195 200 205
 Ala Thr Gly Leu Leu Thr Pro Glu Pro Ser Lys Glu Gly Pro Ile Leu
 210 215 220
 Thr Ala Glu Ser Glu Thr Val Leu Pro Ser Asp Ser Trp Ser Ser Val
 225 230 235 240
 Glu Ser Thr Ser Ala Asp Thr Val Leu Leu Thr Ser Lys Glu Ser Lys
 245 250 255
 Val Trp Asp Leu Pro Ser Thr Ser His Val Ser Met Trp Lys Thr Ser
 260 265 270
 Asp Ser Val Ser Ser Pro Gln Pro Gly Ala Ser Asp Thr Ala Val Pro
 275 280 285
 Glu Gln Asn Lys Thr Thr Lys Thr Gly Gln Met Asp Gly Ile Pro Met
 290 295 300
 Ser Met Lys Asn Glu Met Pro Ile Ser Gln
 305 310
 <210> 97
 <211> 487

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER5, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 97

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser

35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys

50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys

65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser

85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys

100 105 110

Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg

115 120 125

Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr

130 135 140

Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu

145 150 155 160

Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro

180 185 190

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

195 200 205

Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg

210 215 220
 Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
 225 230 235 240
 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
 245 250 255

 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Lys Phe Tyr Phe
 290 295 300
 His Leu Met Leu Leu Ala Gly Cys Ile Lys Tyr Gly Arg Gly Glu Asn
 305 310 315 320
 Ile Tyr Asp Ala Phe Val Ile Tyr Ser Ser Gln Asp Glu Asp Trp Val

 325 330 335
 Arg Asn Glu Leu Val Lys Asn Leu Glu Glu Gly Val Pro Pro Phe Gln
 340 345 350
 Leu Cys Leu His Tyr Arg Asp Phe Ile Pro Gly Val Ala Ile Ala Ala
 355 360 365
 Asn Ile Ile His Glu Gly Phe His Lys Ser Arg Lys Val Ile Val Val
 370 375 380
 Val Ser Gln His Phe Ile Gln Ser Arg Trp Cys Ile Phe Glu Tyr Glu
 385 390 395 400

 Ile Ala Gln Thr Trp Gln Phe Leu Ser Ser Arg Ala Gly Ile Ile Phe
 405 410 415
 Ile Val Leu Gln Lys Val Glu Lys Thr Leu Leu Arg Gln Gln Val Glu
 420 425 430
 Leu Tyr Arg Leu Leu Ser Arg Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Glu Asp Ser
 435 440 445
 Val Leu Gly Arg His Ile Phe Trp Arg Arg Leu Arg Lys Ala Leu Leu
 450 455 460

Asp Gly Lys Ser Trp Asn Pro Glu Gly Thr Val Gly Thr Gly Cys Asn

465 470 475 480

Trp Gln Glu Ala Thr Ser Ile

485

<210> 98

<211> 498

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER19, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 98

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser

35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys

50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys

65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser

85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys

100 105 110

Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg

115 120 125

Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr

130 135 140

Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu

145 150 155 160

Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro

165 170 175
Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro

180 185 190
Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala

195 200 205
Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg

210 215 220
Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly

225 230 235 240
Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys

245 250 255
Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His

260 265 270
Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly

275 280 285
Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Thr Lys Phe Arg

290 295 300
Gly Phe Cys Phe Ile Cys Tyr Lys Thr Ala Gln Arg Leu Val Phe Lys

305 310 315 320
Asp His Pro Gln Gly Thr Glu Pro Asp Met Tyr Lys Tyr Asp Ala Tyr

325 330 335
Leu Cys Phe Ser Ser Lys Asp Phe Thr Trp Val Gln Asn Ala Leu Leu

340 345 350
Lys His Leu Asp Thr Gln Tyr Ser Asp Gln Asn Arg Phe Asn Leu Cys

355 360 365
Phe Glu Glu Arg Asp Phe Val Pro Gly Glu Asn Arg Ile Ala Asn Ile

370 375 380
Gln Asp Ala Ile Trp Asn Ser Arg Lys Ile Val Cys Leu Val Ser Arg

385 390 395 400
His Phe Leu Arg Asp Gly Trp Cys Leu Glu Ala Phe Ser Tyr Ala Gln

405 410 415
His Phe Leu Arg Asp Gly Trp Cys Leu Glu Ala Phe Ser Tyr Ala Gln

Gly Arg Cys Leu Ser Asp Leu Asn Ser Ala Leu Ile Met Val Val Val
420 425 430

Gly Ser Leu Ser Gln Tyr Gln Leu Met Lys His Gln Ser Ile Arg Gly
435 440 445

Phe Val Gln Lys Gln Gln Tyr Leu Arg Trp Pro Glu Asp Phe Gln Asp
450 455 460

Val Gly Trp Phe Leu His Lys Leu Ser Gln Gln Ile Leu Lys Lys Glu

465 470 475 480

Lys Glu Lys Lys Lys Asp Asn Asn Ile Pro Leu Gln Thr Val Ala Thr
485 490 495

Ile Ser

<210> 99

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER21, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 99

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp
1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser
35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys
50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys
65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser
85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
100 105 110

Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg
 115 120 125
 Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr
 130 135 140
 Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu
 145 150 155 160
 Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro
 180 185 190
 Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
 195 200 205
 Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
 210 215 220
 Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
 225 230 235 240
 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
 245 250 255
 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu His His Leu Phe
 290 295 300
 Tyr Trp Asp Val Trp Phe Ile Tyr Asn Val Cys Leu Ala Lys Val Lys
 305 310 315 320
 Gly Tyr Arg Ser Leu Ser Thr Ser Gln Thr Phe Tyr Asp Ala Tyr Ile
 325 330 335
 Ser Tyr Asp Thr Lys Asp Ala Ser Val Thr Asp Trp Val Ile Asn Glu
 340 345 350
 Leu Arg Tyr His Leu Glu Glu Ser Arg Asp Lys Asn Val Leu Leu Cys
 355 360 365

Leu Glu Glu Arg Asp Trp Asp Pro Gly Leu Ala Ile Ile Asp Asn Leu
370 375 380

Met Gln Ser Ile Asn Gln Ser Lys Lys Thr Val Phe Val Leu Thr Lys
385 390 395 400

Lys Tyr Ala Lys Ser Trp Asn Phe Lys Thr Ala Phe Tyr Leu Ala Leu
405 410 415

Gln Arg Leu Met Asp Glu Asn Met Asp Val Ile Ile Phe Ile Leu Leu
420 425 430

Glu Pro Val Leu Gln His Ser Gln Tyr Leu Arg Leu Arg Gln Arg Ile
435 440 445

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

450 455 460

Leu Phe Trp Gln Thr Leu Arg Asn Val Val Leu Thr Glu Asn Asp Ser
465 470 475 480

Arg Tyr Asn Asn Met Tyr Val Asp Ser Ile Lys Gln Tyr
485 490

<210> 100

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER25; amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 100

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Thr Pro Ala Ala Ser Glu Asp Thr Ile Ile Gly Phe Leu
20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser
35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys
50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys

65				70				75				80			
Ser	Thr	Lys	Tyr	Thr	Leu	Leu	Gly	Lys	Val	Gln	Phe	Gly	Glu	Val	Ser
				85				90				95			
Leu	Thr	Ile	Ser	Asn	Thr	Asn	Arg	Gly	Asp	Ser	Gly	Val	Tyr	Cys	Cys
100				105				110							
Arg	Ile	Glu	Val	Pro	Gly	Trp	Phe	Asn	Asp	Val	Lys	Lys	Asn	Val	Arg
115				120				125							
Leu	Glu	Leu	Arg	Arg	Ala	Thr	Thr	Thr	Lys	Lys	Pro	Thr	Thr	Thr	Thr
130				135				140							
Arg	Pro	Thr	Thr	Thr	Pro	Tyr	Val	Thr	Thr	Thr	Thr	Pro	Glu	Leu	Leu
145				150				155				160			
Pro	Thr	Thr	Val	Met	Thr	Thr	Ser	Val	Leu	Pro	Thr	Thr	Thr	Pro	Pro
165				170				175							
Gln	Thr	Leu	Ala	Thr	Thr	Ala	Phe	Ser	Thr	Ala	Val	Thr	Thr	Cys	Pro
180				185				190							
Ser	Thr	Thr	Pro	Gly	Ser	Phe	Ser	Gln	Glu	Thr	Thr	Lys	Gly	Ser	Ala
195				200				205							
Phe	Thr	Thr	Glu	Ser	Glu	Thr	Leu	Pro	Ala	Ser	Asn	His	Ser	Gln	Arg
210				215				220							
Ser	Met	Met	Thr	Ile	Ser	Thr	Asp	Ile	Ala	Val	Leu	Arg	Pro	Thr	Gly
225				230				235				240			
Ser	Asn	Pro	Gly	Ile	Leu	Pro	Ser	Thr	Ser	Gln	Leu	Thr	Thr	Gln	Lys
245				250				255							
Thr	Thr	Leu	Thr	Thr	Ser	Glu	Ser	Leu	Gln	Lys	Thr	Thr	Lys	Ser	His
260				265				270							
Gln	Ile	Asn	Ser	Arg	Gln	Thr	Ile	Leu	Ile	Ile	Ala	Cys	Cys	Val	Gly
275				280				285							
Phe	Val	Leu	Met	Val	Leu	Leu	Phe	Leu	Ala	Phe	Leu	Leu	Trp	Asn	Lys
290				295				300							
Lys	Arg	Met	Arg	Gly	Pro	Gly	Lys	Asp	Pro	Thr	Arg	Lys	Cys	Pro	Asp
305				310				315				320			

Pro Arg Ser Ala Ser Ser Pro Lys Gln His Pro Ser Glu Ser Val Tyr
 325 330 335
 Thr Ala Leu Gln Arg Arg Glu Thr Glu Val Tyr Ala Cys Ile Glu Asn
 340 345 350
 Glu Asp Gly Ser Ser Pro Thr Ala Lys Gln Ser Pro Leu Ser Gln Glu
 355 360 365
 Arg Pro His Arg Phe Glu Asp Asp Gly Glu Leu Asn Leu Val Tyr Glu

370 375 380

Asn Leu

385

<210> 101

<211> 475

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER27, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 101

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

35 40 45
 Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys
 50 55 60
 Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys
 65 70 75 80
 Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser
 85 90 95
 Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
 100 105 110

Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg

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

 180 185 190
 Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
 195 200 205
 Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
 210 215 220
 Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
 225 230 235 240
 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
 245 250 255

 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu His Arg Phe His
 290 295 300
 Gly Leu Trp Tyr Met Lys Met Met Trp Ala Trp Leu Gln Ala Lys Arg
 305 310 315 320
 Lys Pro Arg Lys Ala Pro Ser Arg Asn Ile Cys Tyr Asp Ala Phe Val

 325 330 335
 Ser Tyr Ser Glu Arg Asp Ala Tyr Trp Val Glu Asn Leu Met Val Gln
 340 345 350
 Glu Leu Glu Asn Phe Asn Pro Pro Phe Lys Leu Cys Leu His Lys Arg
 355 360 365
 Asp Phe Ile Pro Gly Lys Trp Ile Ile Asp Asn Ile Ile Asp Ser Ile

370 375 380
 Glu Lys Ser His Lys Thr Val Phe Val Leu Ser Glu Asn Phe Val Lys
 385 390 395 400
 Ser Glu Trp Cys Lys Tyr Glu Leu Asp Phe Ser His Phe Arg Leu Phe
 405 410 415
 Asp Glu Asn Asn Asp Ala Ala Ile Leu Ile Leu Leu Glu Pro Ile Glu
 420 425 430
 Lys Lys Ala Ile Pro Gln Arg Phe Cys Lys Leu Arg Lys Ile Met Asn
 435 440 445
 Thr Lys Thr Tyr Leu Glu Trp Pro Met Asp Glu Ala Gln Arg Glu Gly
 450 455 460
 Phe Trp Val Asn Leu Arg Ala Ala Ile Lys Ser

465 470 475
 <210> 102
 <211> 574
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> CER29, amino acids 1-22 are signal peptide
 <400> 102

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp
 1 5 10 15
 Leu Tyr Leu Thr Pro Ala Ala Ser Glu Asp Thr Ile Ile Gly Phe Leu
 20 25 30
 Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser
 35 40 45
 Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys
 50 55 60
 Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys
 65 70 75 80
 Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser
 85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
 100 105 110
 Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg
 115 120 125
 Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr
 130 135 140
 Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu
 145 150 155 160
 Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro
 180 185 190
 Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
 195 200 205
 Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
 210 215 220
 Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
 225 230 235 240
 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
 245 250 255
 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Met Ser Leu Leu
 290 295 300
 Asn Cys Glu Asn Ser Cys Gly Ser Ser Gln Ser Glu Ser Asp Cys Cys
 305 310 315 320
 Val Ala Met Ala Ser Ser Cys Ser Ala Val Thr Lys Asp Asp Ser Val
 325 330 335
 Gly Gly Thr Ala Ser Thr Gly Asn Leu Ser Ser Ser Phe Met Glu Glu

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

405 410 415
 Leu Phe Pro Asp Asn Phe Ala Lys Arg Glu Ile Leu Ser Leu Met Val
 420 425 430
 Lys Cys Pro Asn Glu Gly Cys Leu His Lys Met Glu Leu Arg His Leu
 435 440 445
 Glu Asp His Gln Ala His Cys Glu Phe Ala Leu Met Asp Cys Pro Gln
 450 455 460
 Cys Gln Arg Pro Phe Gln Lys Phe His Ile Asn Ile His Ile Leu Lys
 465 470 475 480

Asp Cys Pro Arg Arg Gln Val Ser Cys Asp Asn Cys Ala Ala Ser Met
 485 490 495
 Ala Phe Glu Asp Lys Glu Ile His Asp Gln Asn Cys Pro Leu Ala Asn
 500 505 510
 Val Ile Cys Glu Tyr Cys Asn Thr Ile Leu Ile Arg Glu Gln Met Pro
 515 520 525
 Asn His Tyr Asp Leu Asp Cys Pro Thr Ala Pro Ile Pro Cys Thr Phe
 530 535 540
 Ser Thr Phe Gly Cys His Glu Lys Met Gln Arg Asn His Leu Ala Arg

545 550 555 560
 His Leu Gln Glu Asn Thr Gln Ser His Met Arg Met Leu Ala
 565 570

<210> 103

<211> 574

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER31, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 103

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser

35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys

50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys

65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser

85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys

100 105 110

Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg

115 120 125

Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr

130 135 140

Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu

145 150 155 160

Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro

180 185 190

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

195 200 205

Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg

210 215 220

Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
225 230 235 240
Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
245 250 255
Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
260 265 270
Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
275 280 285
Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Met Glu Ser Ser
290 295 300
Lys Lys Met Asp Ser Pro Gly Ala Leu Gln Thr Asn Pro Pro Leu Lys
305 310 315 320
Leu His Thr Asp Arg Ser Ala Gly Thr Pro Val Phe Val Pro Glu Gln
325 330 335
Gly Gly Tyr Lys Glu Lys Phe Val Lys Thr Val Glu Asp Lys Tyr Lys
340 345 350
Cys Glu Lys Cys His Leu Val Leu Cys Ser Pro Lys Gln Thr Glu Cys
355 360 365
Gly His Arg Phe Cys Glu Ser Cys Met Ala Ala Leu Leu Ser Ser Ser
370 375 380
Ser Pro Lys Cys Thr Ala Cys Gln Glu Ser Ile Val Lys Asp Lys Val
385 390 395 400
Phe Lys Asp Asn Cys Cys Lys Arg Glu Ile Leu Ala Leu Gln Ile Tyr
405 410 415
Cys Arg Asn Glu Ser Arg Gly Cys Ala Glu Gln Leu Met Leu Gly His
420 425 430
Leu Leu Val His Leu Lys Asn Asp Cys His Phe Glu Glu Leu Pro Cys
435 440 445
Val Arg Pro Asp Cys Lys Glu Lys Val Leu Arg Lys Asp Leu Arg Asp
450 455 460
His Val Glu Lys Ala Cys Lys Tyr Arg Glu Ala Thr Cys Ser His Cys

465 470 475 480
 Lys Ser Gln Val Pro Met Ile Ala Leu Gln Lys His Glu Asp Thr Asp
 485 490 495
 Cys Pro Cys Val Val Val Ser Cys Pro His Lys Cys Ser Val Gln Thr
 500 505 510
 Leu Leu Arg Ser Glu Leu Ser Ala His Leu Ser Glu Cys Val Asn Ala
 515 520 525
 Pro Ser Thr Cys Ser Phe Lys Arg Tyr Gly Cys Val Phe Gln Gly Thr

530 535 540
 Asn Gln Gln Ile Lys Ala His Glu Ala Ser Ser Ala Val Gln His Val
 545 550 555 560
 Asn Leu Leu Lys Glu Trp Ser Asn Ser Leu Glu Lys Lys Val
 565 570

<210> 104

<211> 70

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Fcγ2b2 signaling domain

<400> 104

Val Val Ala Leu Ile Tyr Cys Arg Lys Lys Arg Ile Ser Ala Leu Pro
 1 5 10 15

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

Asp Asp Gln Asn Arg Ile

65 70

<210> 105

<211> 41

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> FcalphaR1 signaling domain

<400>

105
 Glu Asn Trp His Ser His Thr Ala Leu Asn Lys Glu Ala Ser Ala Asp
 1 5 10 15
 Val Ala Glu Pro Ser Trp Ser Gln Gln Met Cys Gln Pro Gly Leu Thr
 20 25 30
 Phe Ala Arg Thr Pro Ser Val Cys Lys
 35 40

<210> 106

<211> 141

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MyD88 TIR domain

<400> 106

His Met Pro Glu Arg Phe Asp Ala Phe Ile Cys Tyr Cys Pro Ser Asp
 1 5 10 15
 Ile Gln Phe Val Gln Glu Met Ile Arg Gln Leu Glu Gln Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Arg Leu Lys Leu Cys Val Ser Asp Arg Asp Val Leu Pro Gly Thr Cys
 35 40 45
 Val Trp Ser Ile Ala Ser Glu Leu Ile Glu Lys Arg Cys Arg Arg Met
 50 55 60
 Val Val Val Val Ser Asp Asp Tyr Leu Gln Ser Lys Glu Cys Asp Phe
 65 70 75 80
 Gln Thr Lys Phe Ala Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala His Gln Lys Arg
 85 90 95
 Leu Ile Pro Ile Lys Tyr Lys Ala Met Lys Lys Glu Phe Pro Ser Ile
 100 105 110
 Leu Arg Phe Ile Thr Val Cys Asp Tyr Thr Asn Pro Cys Thr Lys Ser

115 120 125
 Trp Phe Trp Thr Arg Leu Ala Lys Ala Leu Ser Leu Pro
 130 135 140
 <210> 107
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> CD28 transmembrane domain
 <400>
 107
 Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu
 1 5 10 15
 Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val
 20 25
 <210> 108
 <211> 191
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> CDC42
 <400> 108
 Met Gln Thr Ile Lys Cys Val Val Val Gly Asp Gly Ala Val Gly Lys
 1 5 10 15
 Thr Cys Leu Leu Ile Ser Tyr Thr Thr Asn Lys Phe Pro Ser Glu Tyr
 20 25 30
 Val Pro Thr Val Phe Asp Asn Tyr Ala Val Thr Val Met Ile Gly Gly
 35 40 45
 Glu Pro Tyr Thr Leu Gly Leu Phe Asp Thr Ala Gly Gln Glu Asp Tyr
 50 55 60
 Asp Arg Leu Arg Pro Leu Ser Tyr Pro Gln Thr Asp Val Phe Leu Val
 65 70 75 80
 Cys Phe Ser Val Val Ser Pro Ser Ser Phe Glu Asn Val Lys Glu Lys
 85 90 95

Trp Val Pro Glu Ile Thr His His Cys Pro Lys Thr Pro Phe Leu Leu

100 105 110
Val Gly Thr Gln Ile Asp Leu Arg Asp Asp Pro Ser Thr Ile Glu Lys
115 120 125
Leu Ala Lys Asn Lys Gln Lys Pro Ile Thr Pro Glu Thr Ala Glu Lys
130 135 140
Leu Ala Arg Asp Leu Lys Ala Val Lys Tyr Val Glu Cys Ser Ala Leu
145 150 155 160
Thr Gln Lys Gly Leu Lys Asn Val Phe Asp Glu Ala Ile Leu Ala Ala
165 170 175

Leu Glu Pro Pro Glu Pro Lys Lys Ser Arg Arg Cys Val Leu Leu

180 185 190

<210> 109

<211> 776

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER1, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 109

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

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

100	105	110
Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg		
115	120	125
Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr		
130	135	140
Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu		
145	150	155
Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro		
165	170	175
Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro		
180	185	190
Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala		
195	200	205
Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg		
210	215	220
Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly		
225	230	235
Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys		
245	250	255
Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His		
260	265	270
Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly		
275	280	285
Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Ala Leu Arg Arg		
290	295	300
Arg Val Gln Glu Thr Lys Phe Gly Gly Ala Phe Ser Glu Glu Asp Ser		
305	310	315
Gln Leu Val Val Asn Tyr Arg Ala Lys Lys Ser Phe Cys Arg Arg Ala		
325	330	335
Ile Glu Leu Thr Leu Gln Ser Leu Gly Val Ser Glu Glu Leu Gln Asn		
340	345	350

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

 Asp Asn Phe Ser Gln Arg Glu Ile Glu Glu Phe Leu Ser Glu Ala Ala
 405 410 415
 Cys Met Lys Asp Phe Asn His Pro Asn Val Ile Arg Leu Leu Gly Val
 420 425 430
 Cys Ile Glu Leu Ser Ser Gln Gly Ile Pro Lys Pro Met Val Ile Leu
 435 440 445
 Pro Phe Met Lys Tyr Gly Asp Leu His Thr Phe Leu Leu Tyr Ser Arg
 450 455 460
 Leu Asn Thr Gly Pro Lys Tyr Ile His Leu Gln Thr Leu Leu Lys Phe

 465 470 475 480
 Met Met Asp Ile Ala Gln Gly Met Glu Tyr Leu Ser Asn Arg Asn Phe
 485 490 495
 Leu His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu Arg Asp Asp Met
 500 505 510
 Thr Val Cys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ser Lys Lys Ile Tyr Ser Gly
 515 520 525
 Asp Tyr Tyr Arg Gln Gly Arg Ile Ala Lys Met Pro Val Lys Trp Ile
 530 535 540

 Ala Ile Glu Ser Leu Ala Asp Arg Val Tyr Thr Ser Lys Ser Asp Val
 545 550 555 560
 Trp Ala Phe Gly Val Thr Met Trp Glu Ile Thr Thr Arg Gly Met Thr
 565 570 575
 Pro Tyr Pro Gly Val Gln Asn His Glu Met Tyr Asp Tyr Leu Leu His
 580 585 590
 Gly His Arg Leu Lys Gln Pro Glu Asp Cys Leu Asp Glu Leu Tyr Asp
 595 600 605

Ile Met Tyr Ser Cys Trp Ser Ala Asp Pro Leu Asp Arg Pro Thr Phe

610 615 620

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

625 630 635 640

Ala Gln Asp Lys Glu Ser Ile Ile Tyr Ile Asn Thr Gln Leu Leu Glu

645 650 655

Ser Cys Glu Gly Ile Ala Asn Gly Pro Ser Leu Thr Gly Leu Asp Met

660 665 670

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

675 680 685

Val Ser Val Val Thr Ala Glu Val His Glu Asn Asn Leu Arg Glu Glu

690 695 700

Arg Tyr Ile Leu Asn Gly Gly Asn Glu Glu Trp Glu Asp Val Ser Ser

705 710 715 720

Thr Pro Phe Ala Ala Val Thr Pro Glu Lys Asp Gly Val Leu Pro Glu

725 730 735

Asp Arg Leu Thr Lys Asn Gly Val Ser Trp Ser His His Ser Thr Leu

740 745 750

Pro Leu Gly Ser Pro Ser Pro Asp Glu Leu Leu Phe Val Asp Asp Ser

755 760 765

Leu Glu Asp Ser Glu Val Leu Met

770 775

<210> 110

<211> 487

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER6, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 110

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1 5 10 15

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

20 25 30
 Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser

 35 40 45
 Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys
 50 55 60
 Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys
 65 70 75 80
 Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser
 85 90 95
 Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
 100 105 110

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

 180 185 190
 Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
 195 200 205
 Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
 210 215 220
 Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
 225 230 235 240
 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
 245 250 255

 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270

Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Thr Ile Ile Gly Val Ser Val Leu Ser
275 280 285

Val Leu Val Val Ser Val Val Ala Val Leu Val Tyr Lys Phe Tyr Phe
290 295 300

His Leu Met Leu Leu Ala Gly Cys Ile Lys Tyr Gly Arg Gly Glu Asn
305 310 315 320

Ile Tyr Asp Ala Phe Val Ile Tyr Ser Ser Gln Asp Glu Asp Trp Val
325 330 335

Arg Asn Glu Leu Val Lys Asn Leu Glu Glu Gly Val Pro Pro Phe Gln
340 345 350

Leu Cys Leu His Tyr Arg Asp Phe Ile Pro Gly Val Ala Ile Ala Ala
355 360 365

Asn Ile Ile His Glu Gly Phe His Lys Ser Arg Lys Val Ile Val Val
370 375 380

Val Ser Gln His Phe Ile Gln Ser Arg Trp Cys Ile Phe Glu Tyr Glu
385 390 395 400

Ile Ala Gln Thr Trp Gln Phe Leu Ser Ser Arg Ala Gly Ile Ile Phe
405 410 415

Ile Val Leu Gln Lys Val Glu Lys Thr Leu Leu Arg Gln Gln Val Glu
420 425 430

Leu Tyr Arg Leu Leu Ser Arg Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Glu Asp Ser
435 440 445

Val Leu Gly Arg His Ile Phe Trp Arg Arg Leu Arg Lys Ala Leu Leu
450 455 460

Asp Gly Lys Ser Trp Asn Pro Glu Gly Thr Val Gly Thr Gly Cys Asn
465 470 475 480

Trp Gln Glu Ala Thr Ser Ile
485

<210> 111

<211> 500

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER7, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 111

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser

35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys

50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys

65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser

85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys

100 105 110

Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg

115 120 125

Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr

130 135 140

Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu

145 150 155 160

Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro

180 185 190

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

195 200 205

Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg

210 215 220

Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly

225 230 235 240
 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
 245 250 255

 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Pro Val Leu Ser Leu Asn Ile Thr Cys
 275 280 285
 Gln Met Asn Lys Thr Ile Ile Gly Val Ser Val Leu Ser Val Leu Val
 290 295 300
 Val Ser Val Val Ala Val Leu Val Tyr Lys Phe Tyr Phe His Leu Met
 305 310 315 320
 Leu Leu Ala Gly Cys Ile Lys Tyr Gly Arg Gly Glu Asn Ile Tyr Asp

 325 330 335
 Ala Phe Val Ile Tyr Ser Ser Gln Asp Glu Asp Trp Val Arg Asn Glu
 340 345 350
 Leu Val Lys Asn Leu Glu Glu Gly Val Pro Pro Phe Gln Leu Cys Leu
 355 360 365
 His Tyr Arg Asp Phe Ile Pro Gly Val Ala Ile Ala Ala Asn Ile Ile
 370 375 380
 His Glu Gly Phe His Lys Ser Arg Lys Val Ile Val Val Val Ser Gln
 385 390 395 400

 His Phe Ile Gln Ser Arg Trp Cys Ile Phe Glu Tyr Glu Ile Ala Gln
 405 410 415
 Thr Trp Gln Phe Leu Ser Ser Arg Ala Gly Ile Ile Phe Ile Val Leu
 420 425 430
 Gln Lys Val Glu Lys Thr Leu Leu Arg Gln Gln Val Glu Leu Tyr Arg
 435 440 445
 Leu Leu Ser Arg Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Glu Asp Ser Val Leu Gly
 450 455 460
 Arg His Ile Phe Trp Arg Arg Leu Arg Lys Ala Leu Leu Asp Gly Lys

 465 470 475 480

Ser Trp Asn Pro Glu Gly Thr Val Gly Thr Gly Cys Asn Trp Gln Glu
485 490 495

Ala Thr Ser Ile
500

<210> 112

<211> 740

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER8, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 112

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Thr Pro Ala Ala Ser Glu Asp Thr Ile Ile Gly Phe Leu
20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser
35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys
50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys
65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser
85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
100 105 110

Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg
115 120 125

Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr
130 135 140

Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu
145 150 155 160

Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro

165 170 175
 Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro
 180 185 190
 Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
 195 200 205
 Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
 210 215 220
 Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
 225 230 235 240

 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
 245 250 255
 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Leu Arg Lys Arg
 290 295 300
 Arg Lys Glu Thr Arg Phe Gly Gln Ala Phe Asp Ser Val Met Ala Arg

 305 310 315 320
 Gly Glu Pro Ala Val His Phe Arg Ala Ala Arg Ser Phe Asn Arg Glu
 325 330 335
 Arg Pro Glu Arg Ile Glu Ala Thr Leu Asp Ser Leu Gly Ile Ser Asp
 340 345 350
 Glu Leu Lys Glu Lys Leu Glu Asp Val Leu Ile Pro Glu Gln Gln Phe
 355 360 365
 Thr Leu Gly Arg Met Leu Gly Lys Gly Glu Phe Gly Ser Val Arg Glu
 370 375 380

 Ala Gln Leu Lys Gln Glu Asp Gly Ser Phe Val Lys Val Ala Val Lys
 385 390 395 400
 Met Leu Lys Ala Asp Ile Ile Ala Ser Ser Asp Ile Glu Glu Phe Leu
 405 410 415
 Arg Glu Ala Ala Cys Met Lys Glu Phe Asp His Pro His Val Ala Lys

420 425 430
 Leu Val Gly Val Ser Leu Arg Ser Arg Ala Lys Gly Arg Leu Pro Ile
 435 440 445
 Pro Met Val Ile Leu Pro Phe Met Lys His Gly Asp Leu His Ala Phe

450 455 460
 Leu Leu Ala Ser Arg Ile Gly Glu Asn Pro Phe Asn Leu Pro Leu Gln
 465 470 475 480
 Thr Leu Ile Arg Phe Met Val Asp Ile Ala Cys Gly Met Glu Tyr Leu
 485 490 495
 Ser Ser Arg Asn Phe Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met
 500 505 510
 Leu Ala Glu Asp Met Thr Val Cys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ser Arg
 515 520 525

Lys Ile Tyr Ser Gly Asp Tyr Tyr Arg Gln Gly Cys Ala Ser Lys Leu
 530 535 540
 Pro Val Lys Trp Leu Ala Leu Glu Ser Leu Ala Asp Asn Leu Tyr Thr
 545 550 555 560
 Val Gln Ser Asp Val Trp Ala Phe Gly Val Thr Met Trp Glu Ile Met
 565 570 575
 Thr Arg Gly Gln Thr Pro Tyr Ala Gly Ile Glu Asn Ala Glu Ile Tyr
 580 585 590
 Asn Tyr Leu Ile Gly Gly Asn Arg Leu Lys Gln Pro Pro Glu Cys Met

595 600 605
 Glu Asp Val Tyr Asp Leu Met Tyr Gln Cys Trp Ser Ala Asp Pro Lys
 610 615 620
 Gln Arg Pro Ser Phe Thr Cys Leu Arg Met Glu Leu Glu Asn Ile Leu
 625 630 635 640
 Gly Gln Leu Ser Val Leu Ser Ala Ser Gln Asp Pro Leu Tyr Ile Asn
 645 650 655
 Ile Glu Arg Ala Glu Glu Pro Thr Ala Gly Gly Ser Leu Glu Leu Pro
 660 665 670

Gly Arg Asp Gln Pro Tyr Ser Gly Ala Gly Asp Gly Ser Gly Met Gly
675 680 685
Ala Val Gly Gly Thr Pro Ser Asp Cys Arg Tyr Ile Leu Thr Pro Gly
690 695 700
Gly Leu Ala Glu Gln Pro Gly Gln Ala Glu His Gln Pro Glu Ser Pro
705 710 715 720
Leu Asn Glu Thr Gln Arg Leu Leu Leu Leu Gln Gln Gly Leu Leu Pro
725 730 735
His Ser Ser Cys

740

<210> 113

<211> 352

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER9, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 113

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

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

115 120 125
 Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr
 130 135 140
 Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu
 145 150 155 160
 Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro
 180 185 190

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

 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Tyr Phe Leu Gly
 290 295 300
 Arg Leu Val Pro Arg Gly Arg Gly Ala Ala Glu Ala Ala Thr Arg Lys
 305 310 315 320
 Gln Arg Ile Thr Glu Thr Glu Ser Pro Tyr Gln Glu Leu Gln Gly Gln
 325 330 335

 Arg Ser Asp Val Tyr Ser Asp Leu Asn Thr Gln Arg Pro Tyr Tyr Lys
 340 345 350

 <210> 114
 <211> 352
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER10, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 114

```

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

          35           40           45
Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys
          50           55           60
Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys
65           70           75           80
Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser
          85           90           95
Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
          100          105          110

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

          180          185          190
Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
          195          200          205
Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
          210          215          220

```

Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
 225 230 235 240
 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
 245 250 255
 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Gly Val Leu Ala Gly Ile Val Met Gly
 275 280 285
 Asp Leu Val Leu Thr Val Leu Ile Ala Leu Ala Val Tyr Phe Leu Gly
 290 295 300
 Arg Leu Val Pro Arg Gly Arg Gly Ala Ala Glu Ala Ala Thr Arg Lys
 305 310 315 320
 Gln Arg Ile Thr Glu Thr Glu Ser Pro Tyr Gln Glu Leu Gln Gly Gln

325 330 335
 Arg Ser Asp Val Tyr Ser Asp Leu Asn Thr Gln Arg Pro Tyr Tyr Lys
 340 345 350

<210> 115

<211> 722

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER11, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 115

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

Glu Leu Val Val Arg Tyr Arg Val Arg Lys Ser Tyr Ser Arg Arg Thr
 325 330 335
 Thr Glu Ala Thr Leu Asn Ser Leu Gly Ile Ser Glu Glu Leu Lys Glu
 340 345 350
 Lys Leu Arg Asp Val Met Val Asp Arg His Lys Val Ala Leu Gly Lys
 355 360 365
 Thr Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly Ala Val Met Glu Gly Gln Leu Asn
 370 375 380

 Gln Asp Asp Ser Ile Leu Lys Val Ala Val Lys Thr Met Lys Ile Ala
 385 390 395 400
 Ile Cys Thr Arg Ser Glu Leu Glu Asp Phe Leu Ser Glu Ala Val Cys
 405 410 415
 Met Lys Glu Phe Asp His Pro Asn Val Met Arg Leu Ile Gly Val Cys
 420 425 430
 Phe Gln Gly Ser Glu Arg Glu Ser Phe Pro Ala Pro Val Val Ile Leu
 435 440 445
 Pro Phe Met Lys His Gly Asp Leu His Ser Phe Leu Leu Tyr Ser Arg

 450 455 460
 Leu Gly Asp Gln Pro Val Tyr Leu Pro Thr Gln Met Leu Val Lys Phe
 465 470 475 480
 Met Ala Asp Ile Ala Ser Gly Met Glu Tyr Leu Ser Thr Lys Arg Phe
 485 490 495
 Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu Asn Glu Asn Met
 500 505 510
 Ser Val Cys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ser Lys Lys Ile Tyr Asn Gly
 515 520 525

 Asp Tyr Tyr Arg Gln Gly Arg Ile Ala Lys Met Pro Val Lys Trp Ile
 530 535 540
 Ala Ile Glu Ser Leu Ala Asp Arg Val Tyr Thr Ser Lys Ser Asp Val
 545 550 555 560
 Trp Ser Phe Gly Val Thr Met Trp Glu Ile Ala Thr Arg Gly Gln Thr
 565 570 575

Pro Tyr Pro Gly Val Glu Asn Ser Glu Ile Tyr Asp Tyr Leu Arg Gln
580 585 590

Gly Asn Arg Leu Lys Gln Pro Ala Asp Cys Leu Asp Gly Leu Tyr Ala
595 600 605

Leu Met Ser Arg Cys Trp Glu Leu Asn Pro Gln Asp Arg Pro Ser Phe
610 615 620

Thr Glu Leu Arg Glu Asp Leu Glu Asn Thr Leu Lys Ala Leu Pro Pro
625 630 635 640

Ala Gln Glu Pro Asp Glu Ile Leu Tyr Val Asn Met Asp Glu Gly Gly
645 650 655

Gly Tyr Pro Glu Pro Pro Gly Ala Ala Gly Gly Ala Asp Pro Pro Thr
660 665 670

Gln Pro Asp Pro Lys Asp Ser Cys Ser Cys Leu Thr Ala Ala Glu Val
675 680 685

His Pro Ala Gly Arg Tyr Val Leu Cys Pro Ser Thr Thr Pro Ser Pro
690 695 700

Ala Gln Pro Ala Asp Arg Gly Ser Pro Ala Ala Pro Gly Gln Glu Asp
705 710 715 720

Gly Ala
<210> 116
<211> 342
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> CER12, amino acids 1-22 are signal peptide
<400> 116

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Thr Pro Ala Ala Ser Glu Asp Thr Ile Ile Gly Phe Leu
20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser
35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys
 50 55 60
 Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys

 65 70 75 80
 Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser
 85 90 95
 Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
 100 105 110
 Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg
 115 120 125
 Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr
 130 135 140

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

 210 215 220
 Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
 225 230 235 240
 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
 245 250 255
 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285

 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Arg Leu Lys Ile

290 295 300
 Gln Val Arg Lys Ala Ala Ile Thr Ser Tyr Glu Lys Ser Asp Gly Val
 305 310 315 320
 Tyr Thr Gly Leu Ser Thr Arg Asn Gln Glu Thr Tyr Glu Thr Leu Lys
 325 330 335
 His Glu Lys Pro Pro Gln
 340
 <210> 117
 <211> 342
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> CER13, amino acids 1-22 are signal peptide

 <400> 117
 Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp
 1 5 10 15
 Leu Tyr Leu Thr Pro Ala Ala Ser Glu Asp Thr Ile Ile Gly Phe Leu
 20 25 30
 Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser
 35 40 45
 Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys
 50 55 60
 Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys

 65 70 75 80
 Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser
 85 90 95
 Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
 100 105 110
 Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg
 115 120 125
 Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr
 130 135 140

Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu
145 150 155 160
Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro
180 185 190
Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
195 200 205
Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
210 215 220
Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
225 230 235 240
Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
245 250 255
Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
260 265 270
Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Leu Cys Tyr Ile Leu Asp Ala Ile Leu
275 280 285
Phe Leu Tyr Gly Ile Val Leu Thr Leu Leu Tyr Cys Arg Leu Lys Ile
290 295 300
Gln Val Arg Lys Ala Ala Ile Thr Ser Tyr Glu Lys Ser Asp Gly Val
305 310 315 320
Tyr Thr Gly Leu Ser Thr Arg Asn Gln Glu Thr Tyr Glu Thr Leu Lys
325 330 335
His Glu Lys Pro Pro Gln
340
<210> 118
<211> 455
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> CER15, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 118

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser

35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys

50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys

65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser

85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys

100 105 110

Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg

115 120 125

Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr

130 135 140

Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu

145 150 155 160

Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro

180 185 190

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

195 200 205

Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg

210 215 220

Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly

225 230 235 240

Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys

245 250 255
 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285

 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Met Ala Ala Gly
 290 295 300
 Gly Pro Gly Ala Gly Ser Ala Ala Pro Val Ser Ser Thr Ser Ser Leu
 305 310 315 320
 Pro Leu Ala Ala Leu Asn Met Arg Val Arg Arg Arg Leu Ser Leu Phe
 325 330 335
 Leu Asn Val Arg Thr Gln Val Ala Ala Asp Trp Thr Ala Leu Ala Glu
 340 345 350
 Glu Met Asp Phe Glu Tyr Leu Glu Ile Arg Gln Leu Glu Thr Gln Ala

 355 360 365
 Asp Pro Thr Gly Arg Leu Leu Asp Ala Trp Gln Gly Arg Pro Gly Ala
 370 375 380
 Ser Val Gly Arg Leu Leu Glu Leu Leu Thr Lys Leu Gly Arg Asp Asp
 385 390 395 400
 Val Leu Leu Glu Leu Gly Pro Ser Ile Glu Glu Asp Cys Gln Lys Tyr
 405 410 415
 Ile Leu Lys Gln Gln Gln Glu Glu Ala Glu Lys Pro Leu Gln Val Ala
 420 425 430

 Ala Val Asp Ser Ser Val Pro Arg Thr Ala Glu Leu Ala Gly Ile Thr
 435 440 445
 Thr Leu Asp Asp Pro Leu Gly
 450 455

 <210> 119
 <211> 441
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> CER16, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 119

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser

35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys

50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys

65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser

85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys

100 105 110

Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg

115 120 125

Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr

130 135 140

Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu

145 150 155 160

Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro

180 185 190

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

195 200 205

Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg

210 215 220

Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly

225 230 235 240

Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys

245 250 255

Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His

260 265 270

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

275 280 285

Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu His Met Pro Glu

290 295 300

Arg Phe Asp Ala Phe Ile Cys Tyr Cys Pro Ser Asp Ile Gln Phe Val

305 310 315 320

Gln Glu Met Ile Arg Gln Leu Glu Gln Thr Asn Tyr Arg Leu Lys Leu

325 330 335

Cys Val Ser Asp Arg Asp Val Leu Pro Gly Thr Cys Val Trp Ser Ile

340 345 350

Ala Ser Glu Leu Ile Glu Lys Arg Cys Arg Arg Met Val Val Val Val

355 360 365

Ser Asp Asp Tyr Leu Gln Ser Lys Glu Cys Asp Phe Gln Thr Lys Phe

370 375 380

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

385 390 395 400

Lys Tyr Lys Ala Met Lys Lys Glu Phe Pro Ser Ile Leu Arg Phe Ile

405 410 415

Thr Val Cys Asp Tyr Thr Asn Pro Cys Thr Lys Ser Trp Phe Trp Thr

420 425 430

Arg Leu Ala Lys Ala Leu Ser Leu Pro

435 440

<210> 120

<211> 479

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER17, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 120

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser

35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys

50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys

65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser

85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys

100 105 110

Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg

115 120 125

Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr

130 135 140

Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu

145 150 155 160

Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro

180 185 190

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

195 200 205

Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg

210 215 220

Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly

225 230 235 240
 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
 245 250 255
 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285

 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Glu Gly Trp Arg
 290 295 300
 Ile Ser Phe Tyr Trp Asn Val Ser Val His Arg Val Leu Gly Phe Lys
 305 310 315 320
 Glu Ile Asp Arg Gln Thr Glu Gln Phe Glu Tyr Ala Ala Tyr Ile Ile
 325 330 335
 His Ala Tyr Lys Asp Lys Asp Trp Val Trp Glu His Phe Ser Ser Met
 340 345 350
 Glu Lys Glu Asp Gln Ser Leu Lys Phe Cys Leu Glu Glu Arg Asp Phe

 355 360 365
 Glu Ala Gly Val Phe Glu Leu Glu Ala Ile Val Asn Ser Ile Lys Arg
 370 375 380
 Ser Arg Lys Ile Ile Phe Val Ile Thr His His Leu Leu Lys Asp Pro
 385 390 395 400
 Leu Cys Lys Arg Phe Lys Val His His Ala Val Gln Gln Ala Ile Glu
 405 410 415
 Gln Asn Leu Asp Ser Ile Ile Leu Val Phe Leu Glu Glu Ile Pro Asp
 420 425 430

 Tyr Lys Leu Asn His Ala Leu Cys Leu Arg Arg Gly Met Phe Lys Ser
 435 440 445
 His Cys Ile Leu Asn Trp Pro Val Gln Lys Glu Arg Ile Gly Ala Phe
 450 455 460
 Arg His Lys Leu Gln Val Ala Leu Gly Ser Lys Asn Ser Val His
 465 470 475
 <210> 121

<211> 479

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER18, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 121

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1	5	10	15
Leu Tyr Leu Thr	Pro Ala Ala Ser	Glu Asp Thr Ile Ile	Gly Phe Leu
20	25	30	
Gly Gln Pro Val	Thr Leu Pro Cys His	Tyr Leu Ser Trp	Ser Gln Ser
35	40	45	
Arg Asn Ser Met	Cys Trp Gly Lys	Gly Ser Cys Pro	Asn Ser Lys Cys
50	55	60	
Asn Ala Glu Leu	Leu Arg Thr Asp	Gly Thr Arg Ile	Ile Ser Arg Lys
65	70	75	80

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

145	150	155	160
Pro Thr Thr Val	Met Thr Thr Ser	Val Leu Pro Thr	Thr Thr Pro Pro
165	170	175	
Gln Thr Leu Ala	Thr Thr Ala Phe	Ser Thr Ala Val	Thr Thr Cys Pro
180	185	190	
Ser Thr Thr Pro	Gly Ser Phe Ser	Gln Glu Thr Thr	Lys Gly Ser Ala
195	200	205	

Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
210 215 220

Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
225 230 235 240

Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
245 250 255

Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
260 265 270

Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Phe Phe Met Ile Asn Thr Ser Ile Leu
275 280 285

Leu Ile Phe Ile Phe Ile Val Leu Leu Ile His Phe Glu Gly Trp Arg
290 295 300

Ile Ser Phe Tyr Trp Asn Val Ser Val His Arg Val Leu Gly Phe Lys
305 310 315 320

Glu Ile Asp Arg Gln Thr Glu Gln Phe Glu Tyr Ala Ala Tyr Ile Ile
325 330 335

His Ala Tyr Lys Asp Lys Asp Trp Val Trp Glu His Phe Ser Ser Met
340 345 350

Glu Lys Glu Asp Gln Ser Leu Lys Phe Cys Leu Glu Glu Arg Asp Phe
355 360 365

Glu Ala Gly Val Phe Glu Leu Glu Ala Ile Val Asn Ser Ile Lys Arg
370 375 380

Ser Arg Lys Ile Ile Phe Val Ile Thr His His Leu Leu Lys Asp Pro
385 390 395 400

Leu Cys Lys Arg Phe Lys Val His His Ala Val Gln Gln Ala Ile Glu
405 410 415

Gln Asn Leu Asp Ser Ile Ile Leu Val Phe Leu Glu Glu Ile Pro Asp
420 425 430

Tyr Lys Leu Asn His Ala Leu Cys Leu Arg Arg Gly Met Phe Lys Ser
435 440 445

His Cys Ile Leu Asn Trp Pro Val Gln Lys Glu Arg Ile Gly Ala Phe

450 455 460
 Arg His Lys Leu Gln Val Ala Leu Gly Ser Lys Asn Ser Val His
 465 470 475
 <210> 122
 <211> 498
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> CER20, amino acids 1-22 are signal peptide
 <400> 122
 Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp
 1 5 10 15

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

 85 90 95
 Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
 100 105 110
 Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg
 115 120 125
 Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr
 130 135 140
 Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu
 145 150 155 160

 Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro
 165 170 175

Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro
180 185 190

Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
195 200 205

Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
210 215 220

Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly

225 230 235 240

Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
245 250 255

Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
260 265 270

Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Phe Ser Leu Phe Ile Val Cys Thr Val
275 280 285

Thr Leu Thr Leu Phe Leu Met Thr Ile Leu Thr Val Thr Lys Phe Arg
290 295 300

Gly Phe Cys Phe Ile Cys Tyr Lys Thr Ala Gln Arg Leu Val Phe Lys
305 310 315 320

Asp His Pro Gln Gly Thr Glu Pro Asp Met Tyr Lys Tyr Asp Ala Tyr
325 330 335

Leu Cys Phe Ser Ser Lys Asp Phe Thr Trp Val Gln Asn Ala Leu Leu
340 345 350

Lys His Leu Asp Thr Gln Tyr Ser Asp Gln Asn Arg Phe Asn Leu Cys
355 360 365

Phe Glu Glu Arg Asp Phe Val Pro Gly Glu Asn Arg Ile Ala Asn Ile

370 375 380

Gln Asp Ala Ile Trp Asn Ser Arg Lys Ile Val Cys Leu Val Ser Arg
385 390 395 400

His Phe Leu Arg Asp Gly Trp Cys Leu Glu Ala Phe Ser Tyr Ala Gln
405 410 415

Gly Arg Cys Leu Ser Asp Leu Asn Ser Ala Leu Ile Met Val Val Val
420 425 430

Gly Ser Leu Ser Gln Tyr Gln Leu Met Lys His Gln Ser Ile Arg Gly
435 440 445

Phe Val Gln Lys Gln Gln Tyr Leu Arg Trp Pro Glu Asp Phe Gln Asp
450 455 460

Val Gly Trp Phe Leu His Lys Leu Ser Gln Gln Ile Leu Lys Lys Glu
465 470 475 480

Lys Glu Lys Lys Lys Asp Asn Asn Ile Pro Leu Gln Thr Val Ala Thr
485 490 495

Ile Ser

<210> 123

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER22, amino acids 1-22 are signal peptide

<400>

> 123

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Thr Pro Ala Ala Ser Glu Asp Thr Ile Ile Gly Phe Leu
20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser
35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys
50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys

65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser
85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
100 105 110

Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg
115 120 125

Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr
130 135 140

Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu
145 150 155 160

Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro
180 185 190

Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
195 200 205

Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg

210 215 220

Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
225 230 235 240

Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
245 250 255

Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
260 265 270

Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ala Val Ile Leu Phe Phe Phe Thr Phe
275 280 285

Phe Ile Thr Thr Met Val Met Leu Ala Ala Leu Ala His His Leu Phe
290 295 300

Tyr Trp Asp Val Trp Phe Ile Tyr Asn Val Cys Leu Ala Lys Val Lys
305 310 315 320

Gly Tyr Arg Ser Leu Ser Thr Ser Gln Thr Phe Tyr Asp Ala Tyr Ile
325 330 335

Ser Tyr Asp Thr Lys Asp Ala Ser Val Thr Asp Trp Val Ile Asn Glu
340 345 350

Leu Arg Tyr His Leu Glu Glu Ser Arg Asp Lys Asn Val Leu Leu Cys

355 360 365

Leu Glu Glu Arg Asp Trp Asp Pro Gly Leu Ala Ile Ile Asp Asn Leu

370 375 380
 Met Gln Ser Ile Asn Gln Ser Lys Lys Thr Val Phe Val Leu Thr Lys
 385 390 395 400
 Lys Tyr Ala Lys Ser Trp Asn Phe Lys Thr Ala Phe Tyr Leu Ala Leu
 405 410 415
 Gln Arg Leu Met Asp Glu Asn Met Asp Val Ile Ile Phe Ile Leu Leu
 420 425 430

 Glu Pro Val Leu Gln His Ser Gln Tyr Leu Arg Leu Arg Gln Arg Ile
 435 440 445
 Cys Lys Ser Ser Ile Leu Gln Trp Pro Asp Asn Pro Lys Ala Glu Gly
 450 455 460
 Leu Phe Trp Gln Thr Leu Arg Asn Val Val Leu Thr Glu Asn Asp Ser
 465 470 475 480
 Arg Tyr Asn Asn Met Tyr Val Asp Ser Ile Lys Gln Tyr
 485 490

 <210> 124
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> CER23, amino acids 1-22 are signal peptide
 <400> 124
 Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp
 1 5 10 15
 Leu Tyr Leu Thr Pro Ala Ala Ser Glu Asp Thr Ile Ile Gly Phe Leu
 20 25 30
 Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser
 35 40 45
 Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys
 50 55 60

 Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys
 65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser
 85 90 95
 Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
 100 105 110
 Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg
 115 120 125
 Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr
 130 135 140
 Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu
 145 150 155 160
 Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro
 180 185 190
 Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
 195 200 205
 Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
 210 215 220
 Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
 225 230 235 240
 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
 245 250 255
 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Gly Trp Asp Leu
 290 295 300
 Trp Tyr Cys Phe His Leu Cys Leu Ala Trp Leu Pro Trp Arg Gly Arg
 305 310 315 320
 Gln Ser Gly Arg Asp Glu Asp Ala Leu Pro Tyr Asp Ala Phe Val Val
 325 330 335

Phe Asp Lys Thr Gln Ser Ala Val Ala Asp Trp Val Tyr Asn Glu Leu
340 345 350

Arg Gly Gln Leu Glu Glu Cys Arg Gly Arg Trp Ala Leu Arg Leu Cys
355 360 365

Leu Glu Glu Arg Asp Trp Leu Pro Gly Lys Thr Leu Phe Glu Asn Leu
370 375 380

Trp Ala Ser Val Tyr Gly Ser Arg Lys Thr Leu Phe Val Leu Ala His
385 390 395 400

Thr Asp Arg Val Ser Gly Leu Leu Arg Ala Ser Phe Leu Leu Ala Gln
405 410 415

Gln Arg Leu Leu Glu Asp Arg Lys Asp Val Val Val Leu Val Ile Leu

420 425 430
Ser Pro Asp Gly Arg Arg Ser Arg Tyr Val Arg Leu Arg Gln Arg Leu
435 440 445

Cys Arg Gln Ser Val Leu Leu Trp Pro His Gln Pro Ser Gly Gln Arg
450 455 460

Ser Phe Trp Ala Gln Leu Gly Met Ala Leu Thr Arg Asp Asn His His
465 470 475 480

Phe Tyr Asn Arg Asn Phe Cys Gln Gly Pro Thr Ala Glu
485 490

<210> 125

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER24, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 125

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Thr Pro Ala Ala Ser Glu Asp Thr Ile Ile Gly Phe Leu
20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser

35 40 45
 Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys

 50 55 60
 Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys
 65 70 75 80
 Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser
 85 90 95
 Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
 100 105 110
 Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg
 115 120 125

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

 195 200 205
 Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
 210 215 220
 Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
 225 230 235 240
 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
 245 250 255
 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270

 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Phe Ala Leu Ser Leu Leu Ala Val Ala
 275 280 285

Leu Gly Leu Gly Val Pro Met Leu His His Leu Cys Gly Trp Asp Leu
 290 295 300
 Trp Tyr Cys Phe His Leu Cys Leu Ala Trp Leu Pro Trp Arg Gly Arg
 305 310 315 320
 Gln Ser Gly Arg Asp Glu Asp Ala Leu Pro Tyr Asp Ala Phe Val Val
 325 330 335
 Phe Asp Lys Thr Gln Ser Ala Val Ala Asp Trp Val Tyr Asn Glu Leu
 340 345 350
 Arg Gly Gln Leu Glu Glu Cys Arg Gly Arg Trp Ala Leu Arg Leu Cys
 355 360 365
 Leu Glu Glu Arg Asp Trp Leu Pro Gly Lys Thr Leu Phe Glu Asn Leu
 370 375 380
 Trp Ala Ser Val Tyr Gly Ser Arg Lys Thr Leu Phe Val Leu Ala His
 385 390 395 400
 Thr Asp Arg Val Ser Gly Leu Leu Arg Ala Ser Phe Leu Leu Ala Gln
 405 410 415
 Gln Arg Leu Leu Glu Asp Arg Lys Asp Val Val Val Leu Val Ile Leu
 420 425 430
 Ser Pro Asp Gly Arg Arg Ser Arg Tyr Val Arg Leu Arg Gln Arg Leu
 435 440 445
 Cys Arg Gln Ser Val Leu Leu Trp Pro His Gln Pro Ser Gly Gln Arg
 450 455 460
 Ser Phe Trp Ala Gln Leu Gly Met Ala Leu Thr Arg Asp Asn His His
 465 470 475 480
 Phe Tyr Asn Arg Asn Phe Cys Gln Gly Pro Thr Ala Glu
 485 490

<210> 126

<211> 485

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER26, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 126

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser

35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys

50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys

65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser

85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys

100 105 110

Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg

115 120 125

Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr

130 135 140

Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu

145 150 155 160

Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro

180 185 190

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

195 200 205

Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg

210 215 220

Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly

225 230 235 240

Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys

245 250 255
Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His

260 265 270
Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly

275 280 285
Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Ser Tyr Leu Asp

290 295 300
Leu Pro Trp Tyr Leu Arg Met Val Cys Gln Trp Thr Gln Thr Arg Arg

305 310 315 320
Arg Ala Arg Asn Ile Pro Leu Glu Glu Leu Gln Arg Asn Leu Gln Phe

325 330 335

His Ala Phe Ile Ser Tyr Ser Gly His Asp Ser Phe Trp Val Lys Asn
340 345 350

Glu Leu Leu Pro Asn Leu Glu Lys Glu Gly Met Gln Ile Cys Leu His
355 360 365

Glu Arg Asn Phe Val Pro Gly Lys Ser Ile Val Glu Asn Ile Ile Thr
370 375 380

Cys Ile Glu Lys Ser Tyr Lys Ser Ile Phe Val Leu Ser Pro Asn Phe
385 390 395 400

Val Gln Ser Glu Trp Cys His Tyr Glu Leu Tyr Phe Ala His His Asn

405 410 415
Leu Phe His Glu Gly Ser Asn Ser Leu Ile Leu Ile Leu Leu Glu Pro

420 425 430
Ile Pro Gln Tyr Ser Ile Pro Ser Ser Tyr His Lys Leu Lys Ser Leu

435 440 445
Met Ala Arg Arg Thr Tyr Leu Glu Trp Pro Lys Glu Lys Ser Lys Arg

450 455 460
Gly Leu Phe Trp Ala Asn Leu Arg Ala Ala Ile Asn Ile Lys Leu Thr

465 470 475 480

Glu Gln Ala Lys Lys
485

<210> 127

<211> 489

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER28, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 127

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser

35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys

50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys

65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser

85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys

100 105 110

Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg

115 120 125

Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr

130 135 140

Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu

145 150 155 160

Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro

180 185 190

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

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

 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu His Leu Tyr Phe
 290 295 300
 Trp Asp Val Trp Tyr Ile Tyr His Phe Cys Lys Ala Lys Ile Lys Gly
 305 310 315 320
 Tyr Gln Arg Leu Ile Ser Pro Asp Cys Cys Tyr Asp Ala Phe Ile Val
 325 330 335

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

 405 410 415
 Arg Leu Met Asp Glu Lys Val Asp Val Ile Ile Leu Ile Phe Leu Glu
 420 425 430
 Lys Pro Phe Gln Lys Ser Lys Phe Leu Gln Leu Arg Lys Arg Leu Cys
 435 440 445
 Gly Ser Ser Val Leu Glu Trp Pro Thr Asn Pro Gln Ala His Pro Tyr

450 455 460
Phe Trp Gln Cys Leu Lys Asn Ala Leu Ala Thr Asp Asn His Val Ala
465 470 475 480

Tyr Ser Gln Val Phe Lys Glu Thr Val

485

<210> 128

<211> 603

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER30, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 128

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser

35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys

50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys

65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser

85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys

100 105 110

Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg

115 120 125

Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr

130 135 140

Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu

145 150 155 160

Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro
180 185 190

Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
195 200 205

Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
210 215 220

Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
225 230 235 240

Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
245 250 255

Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
260 265 270

Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
275 280 285

Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Met Ala Ala Ala
290 295 300

Ser Val Thr Pro Pro Gly Ser Leu Glu Leu Leu Gln Pro Gly Phe Ser
305 310 315 320

Lys Thr Leu Leu Gly Thr Lys Leu Glu Ala Lys Tyr Leu Cys Ser Ala
325 330 335

Cys Arg Asn Val Leu Arg Arg Pro Phe Gln Ala Gln Cys Gly His Arg
340 345 350

Tyr Cys Ser Phe Cys Leu Ala Ser Ile Leu Ser Ser Gly Pro Gln Asn
355 360 365

Cys Ala Ala Cys Val His Glu Gly Ile Tyr Glu Glu Gly Ile Ser Ile
370 375 380

Leu Glu Ser Ser Ser Ala Phe Pro Asp Asn Ala Ala Arg Arg Glu Val
385 390 395 400

Glu Ser Leu Pro Ala Val Cys Pro Ser Asp Gly Cys Thr Trp Lys Gly

405 410 415
Thr Leu Lys Glu Tyr Glu Ser Cys His Glu Gly Arg Cys Pro Leu Met
420 425 430
Leu Thr Glu Cys Pro Ala Cys Lys Gly Leu Val Arg Leu Gly Glu Lys
435 440 445
Glu Arg His Leu Glu His Glu Cys Pro Glu Arg Ser Leu Ser Cys Arg
450 455 460
His Cys Arg Ala Pro Cys Cys Gly Ala Asp Val Lys Ala His His Glu
465 470 475 480

Val Cys Pro Lys Phe Pro Leu Thr Cys Asp Gly Cys Gly Lys Lys Lys
485 490 495
Ile Pro Arg Glu Lys Phe Gln Asp His Val Lys Thr Cys Gly Lys Cys
500 505 510
Arg Val Pro Cys Arg Phe His Ala Ile Gly Cys Leu Glu Thr Val Glu
515 520 525
Gly Glu Lys Gln Gln Glu His Glu Val Gln Trp Leu Arg Glu His Leu
530 535 540
Ala Met Leu Leu Ser Ser Val Leu Glu Ala Lys Pro Leu Leu Gly Asp

545 550 555 560
Gln Ser His Ala Gly Ser Glu Leu Leu Gln Arg Cys Glu Ser Leu Glu
565 570 575
Lys Lys Thr Ala Thr Phe Glu Asn Ile Val Cys Val Leu Asn Arg Glu
580 585 590
Val Glu Arg Val Ala Met Thr Ala Glu Ala Cys
595 600

<210> 129

<211> 540

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER85, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 129

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Thr Pro Ala Ala Ser Glu Asp Thr Ile Ile Gly Phe Leu
20 25 30
Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser
35 40 45
Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys
50 55 60
Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys
65 70 75 80
Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser
85 90 95
Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
100 105 110
Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg
115 120 125
Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr
130 135 140
Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu
145 150 155 160
Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro
180 185 190
Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
195 200 205
Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
210 215 220
Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
225 230 235 240
Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
245 250 255

Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285

 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Met Ala Ala Gly
 290 295 300
 Gly Pro Gly Ala Gly Ser Ala Ala Pro Val Ser Ser Thr Ser Ser Leu
 305 310 315 320
 Pro Leu Ala Ala Leu Asn Met Arg Val Arg Arg Arg Leu Ser Leu Phe
 325 330 335
 Leu Asn Val Arg Thr Gln Val Ala Ala Asp Trp Thr Ala Leu Ala Glu
 340 345 350
 Glu Met Asp Phe Glu Tyr Leu Glu Ile Arg Gln Leu Glu Thr Gln Ala

 355 360 365
 Asp Pro Thr Gly Arg Leu Leu Asp Ala Trp Gln Gly Arg Pro Gly Ala
 370 375 380
 Ser Val Gly Arg Leu Leu Glu Leu Leu Thr Lys Leu Gly Arg Asp Asp
 385 390 395 400
 Val Leu Leu Glu Leu Gly Pro Ser Ile Glu Glu Asp Cys Gln Lys Tyr
 405 410 415
 Ile Leu Lys Gln Gln Gln Glu Glu Ala Glu Lys Pro Leu Gln Val Ala
 420 425 430

 Ala Val Asp Ser Ser Val Pro Arg Thr Ala Glu Leu Ala Gly Ile Thr
 435 440 445
 Thr Leu Asp Asp Pro Leu Gly Ser Trp Arg Arg Arg Gln Arg Arg Leu
 450 455 460
 Arg Gly Ala Ser Ser Ala Glu Ala Pro Asp Gly Asp Lys Asp Ala Pro
 465 470 475 480
 Glu Pro Leu Asp Lys Val Ile Ile Leu Ser Pro Gly Ile Ser Asp Ala
 485 490 495
 Thr Ala Pro Ala Trp Pro Pro Pro Gly Glu Asp Pro Gly Thr Thr Pro

500 505 510
 Pro Gly His Ser Val Pro Val Pro Ala Thr Glu Leu Gly Ser Thr Glu
 515 520 525
 Leu Val Thr Thr Lys Thr Ala Gly Pro Glu Gln Gln
 530 535 540
 <210> 130
 <211> 507
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> CER86, amino acids 1-22 are signal peptide
 <400> 130
 Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp
 1 5 10 15

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

 85 90 95
 Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
 100 105 110
 Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg
 115 120 125
 Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr
 130 135 140
 Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu
 145 150 155 160

Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro
180 185 190

Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
195 200 205

Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
210 215 220

Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
225 230 235 240

Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
245 250 255

Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
260 265 270

Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
275 280 285

Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Met Ala Ala Gly
290 295 300

Gly Pro Gly Ala Gly Ser Ala Ala Pro Val Ser Ser Thr Ser Ser Leu
305 310 315 320

Pro Leu Ala Ala Leu Asn Met Arg Val Arg Arg Arg Leu Ser Leu Phe
325 330 335

Leu Asn Val Arg Thr Gln Val Ala Ala Asp Trp Thr Ala Leu Ala Glu
340 345 350

Glu Met Asp Phe Glu Tyr Leu Glu Ile Arg Gln Leu Glu Thr Gln Ala
355 360 365

Asp Pro Thr Gly Arg Leu Leu Asp Ala Trp Gln Gly Arg Pro Gly Ala
370 375 380

Ser Val Gly Arg Leu Leu Glu Leu Leu Thr Lys Leu Gly Arg Asp Asp
385 390 395 400

Val Leu Leu Glu Leu Gly Pro Ser Ile Glu Glu Asp Cys Gln Lys Tyr
405 410 415

Ile Leu Lys Gln Gln Gln Glu Glu Ala Glu Lys Pro Leu Gln Val Ala
 420 425 430
 Ala Val Asp Ser Ser Val Pro Arg Thr Ala Glu Leu Ala Gly Ile Thr
 435 440 445

Thr Leu Asp Asp Pro Leu Gly Tyr Phe Leu Gly Arg Leu Val Pro Arg
 450 455 460
 Gly Arg Gly Ala Ala Glu Ala Ala Thr Arg Lys Gln Arg Ile Thr Glu
 465 470 475 480
 Thr Glu Ser Pro Tyr Gln Glu Leu Gln Gly Gln Arg Ser Asp Val Tyr
 485 490 495
 Ser Asp Leu Asn Thr Gln Arg Pro Tyr Tyr Lys
 500 505

<210> 131

<211> 540

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER87, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 131

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

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

100 105 110
 Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg
 115 120 125
 Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr

 130 135 140
 Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu
 145 150 155 160
 Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro
 180 185 190
 Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
 195 200 205

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

 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Ser Trp Arg Arg
 290 295 300
 Arg Gln Arg Arg Leu Arg Gly Ala Ser Ser Ala Glu Ala Pro Asp Gly
 305 310 315 320
 Asp Lys Asp Ala Pro Glu Pro Leu Asp Lys Val Ile Ile Leu Ser Pro
 325 330 335
 Gly Ile Ser Asp Ala Thr Ala Pro Ala Trp Pro Pro Pro Gly Glu Asp
 340 345 350

Pro Gly Thr Thr Pro Pro Gly His Ser Val Pro Val Pro Ala Thr Glu
355 360 365

Leu Gly Ser Thr Glu Leu Val Thr Thr Lys Thr Ala Gly Pro Glu Gln
370 375 380

Gln Met Ala Ala Gly Gly Pro Gly Ala Gly Ser Ala Ala Pro Val Ser
385 390 395 400

Ser Thr Ser Ser Leu Pro Leu Ala Ala Leu Asn Met Arg Val Arg Arg
405 410 415

Arg Leu Ser Leu Phe Leu Asn Val Arg Thr Gln Val Ala Ala Asp Trp
420 425 430

Thr Ala Leu Ala Glu Glu Met Asp Phe Glu Tyr Leu Glu Ile Arg Gln
435 440 445

Leu Glu Thr Gln Ala Asp Pro Thr Gly Arg Leu Leu Asp Ala Trp Gln
450 455 460

Gly Arg Pro Gly Ala Ser Val Gly Arg Leu Leu Glu Leu Leu Thr Lys
465 470 475 480

Leu Gly Arg Asp Asp Val Leu Leu Glu Leu Gly Pro Ser Ile Glu Glu
485 490 495

Asp Cys Gln Lys Tyr Ile Leu Lys Gln Gln Gln Glu Glu Ala Glu Lys
500 505 510

Pro Leu Gln Val Ala Ala Val Asp Ser Ser Val Pro Arg Thr Ala Glu
515 520 525

Leu Ala Gly Ile Thr Thr Leu Asp Asp Pro Leu Gly
530 535 540

<210> 132

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER88, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 132

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1 5 10 15
 Leu Tyr Leu Thr Pro Ala Ala Ser Glu Asp Thr Ile Ile Gly Phe Leu
 20 25 30
 Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser
 35 40 45
 Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys
 50 55 60
 Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys
 65 70 75 80

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

 145 150 155 160
 Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro
 180 185 190
 Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
 195 200 205
 Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
 210 215 220

 Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
 225 230 235 240
 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
 245 250 255
 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His

260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Tyr Phe Leu Gly

 290 295 300
 Arg Leu Val Pro Arg Gly Arg Gly Ala Ala Glu Ala Ala Thr Arg Lys
 305 310 315 320
 Gln Arg Ile Thr Glu Thr Glu Ser Pro Tyr Gln Glu Leu Gln Gly Gln
 325 330 335
 Arg Ser Asp Val Tyr Ser Asp Leu Asn Thr Gln Arg Pro Tyr Tyr Lys
 340 345 350
 Met Ala Ala Gly Gly Pro Gly Ala Gly Ser Ala Ala Pro Val Ser Ser
 355 360 365

 Thr Ser Ser Leu Pro Leu Ala Ala Leu Asn Met Arg Val Arg Arg Arg
 370 375 380
 Leu Ser Leu Phe Leu Asn Val Arg Thr Gln Val Ala Ala Asp Trp Thr
 385 390 395 400
 Ala Leu Ala Glu Glu Met Asp Phe Glu Tyr Leu Glu Ile Arg Gln Leu
 405 410 415
 Glu Thr Gln Ala Asp Pro Thr Gly Arg Leu Leu Asp Ala Trp Gln Gly
 420 425 430
 Arg Pro Gly Ala Ser Val Gly Arg Leu Leu Glu Leu Leu Thr Lys Leu

 435 440 445
 Gly Arg Asp Asp Val Leu Leu Glu Leu Gly Pro Ser Ile Glu Glu Asp
 450 455 460
 Cys Gln Lys Tyr Ile Leu Lys Gln Gln Gln Glu Glu Ala Glu Lys Pro
 465 470 475 480
 Leu Gln Val Ala Ala Val Asp Ser Ser Val Pro Arg Thr Ala Glu Leu
 485 490 495
 Ala Gly Ile Thr Thr Leu Asp Asp Pro Leu Gly
 500 505

<210> 133

<211> 500

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER89, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 133

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser

35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys

50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys

65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser

85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys

100 105 110

Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg

115 120 125

Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr

130 135 140

Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu

145 150 155 160

Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro

180 185 190

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

195 200 205
 Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
 210 215 220
 Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
 225 230 235 240
 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
 245 250 255
 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270

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

 340 345 350
 Glu Met Asp Phe Glu Tyr Leu Glu Ile Arg Gln Leu Glu Thr Gln Ala
 355 360 365
 Asp Pro Thr Gly Arg Leu Leu Asp Ala Trp Gln Gly Arg Pro Gly Ala
 370 375 380
 Ser Val Gly Arg Leu Leu Glu Leu Leu Thr Lys Leu Gly Arg Asp Asp
 385 390 395 400
 Val Leu Leu Glu Leu Gly Pro Ser Ile Glu Glu Asp Cys Gln Lys Tyr
 405 410 415

 Ile Leu Lys Gln Gln Gln Glu Glu Ala Glu Lys Pro Leu Gln Val Ala
 420 425 430
 Ala Val Asp Ser Ser Val Pro Arg Thr Ala Glu Leu Ala Gly Ile Thr
 435 440 445
 Thr Leu Asp Asp Pro Leu Gly Asp Ser Lys Ala Gly Met Glu Glu Asp

450 455 460
His Thr Tyr Glu Gly Leu Asp Ile Asp Gln Thr Ala Thr Tyr Glu Asp
465 470 475 480
Ile Val Thr Leu Arg Thr Gly Glu Val Lys Trp Ser Val Gly Glu His

485 490 495
Pro Gly Gln Glu

500

<210> 134

<211> 541

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER90, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 134

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

35 40 45
Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys
50 55 60
Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys
65 70 75 80
Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser
85 90 95
Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
100 105 110

Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg
115 120 125
Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr
130 135 140

Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu
 145 150 155 160
 Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro
 180 185 190
 Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
 195 200 205
 Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
 210 215 220
 Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
 225 230 235 240
 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
 245 250 255
 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Met Ala Ala Gly
 290 295 300
 Gly Pro Gly Ala Gly Ser Ala Ala Pro Val Ser Ser Thr Ser Ser Leu
 305 310 315 320
 Pro Leu Ala Ala Leu Asn Met Arg Val Arg Arg Arg Leu Ser Leu Phe
 325 330 335
 Leu Asn Val Arg Thr Gln Val Ala Ala Asp Trp Thr Ala Leu Ala Glu
 340 345 350
 Glu Met Asp Phe Glu Tyr Leu Glu Ile Arg Gln Leu Glu Thr Gln Ala
 355 360 365
 Asp Pro Thr Gly Arg Leu Leu Asp Ala Trp Gln Gly Arg Pro Gly Ala
 370 375 380
 Ser Val Gly Arg Leu Leu Glu Leu Leu Thr Lys Leu Gly Arg Asp Asp

385 390 395 400

Val Leu Leu Glu Leu Gly Pro Ser Ile Glu Glu Asp Cys Gln Lys Tyr

405 410 415

Ile Leu Lys Gln Gln Gln Glu Glu Ala Glu Lys Pro Leu Gln Val Ala

420 425 430

Ala Val Asp Ser Ser Val Pro Arg Thr Ala Glu Leu Ala Gly Ile Thr

435 440 445

Thr Leu Asp Asp Pro Leu Gly Leu Trp Asn Lys Lys Arg Met Arg Gly

450 455 460

Pro Gly Lys Asp Pro Thr Arg Lys Cys Pro Asp Pro Arg Ser Ala Ser

465 470 475 480

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

485 490 495

Arg Glu Thr Glu Val Tyr Ala Cys Ile Glu Asn Glu Asp Gly Ser Ser

500 505 510

Pro Thr Ala Lys Gln Ser Pro Leu Ser Gln Glu Arg Pro His Arg Phe

515 520 525

Glu Asp Asp Gly Glu Leu Asn Leu Val Tyr Glu Asn Leu

530 535 540

<210> 135

<211> 692

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> CER91, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 135

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser

35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys

50

55

60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys

65

70

75

80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser

85

90

95

Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys

100

105

110

Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg

115

120

125

Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr

130

135

140

Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu

145

150

155

160

Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro

165

170

175

Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro

180

185

190

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

195

200

205

Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg

210

215

220

Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly

225

230

235

240

Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys

245

250

255

Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His

260

265

270

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

275

280

285

Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Met Ala Ala Gly

290 295 300
 Gly Pro Gly Ala Gly Ser Ala Ala Pro Val Ser Ser Thr Ser Ser Leu
 305 310 315 320
 Pro Leu Ala Ala Leu Asn Met Arg Val Arg Arg Arg Leu Ser Leu Phe
 325 330 335
 Leu Asn Val Arg Thr Gln Val Ala Ala Asp Trp Thr Ala Leu Ala Glu

 340 345 350
 Glu Met Asp Phe Glu Tyr Leu Glu Ile Arg Gln Leu Glu Thr Gln Ala
 355 360 365
 Asp Pro Thr Gly Arg Leu Leu Asp Ala Trp Gln Gly Arg Pro Gly Ala
 370 375 380
 Ser Val Gly Arg Leu Leu Glu Leu Leu Thr Lys Leu Gly Arg Asp Asp
 385 390 395 400
 Val Leu Leu Glu Leu Gly Pro Ser Ile Glu Glu Asp Cys Gln Lys Tyr
 405 410 415

 Ile Leu Lys Gln Gln Gln Glu Glu Ala Glu Lys Pro Leu Gln Val Ala
 420 425 430
 Ala Val Asp Ser Ser Val Pro Arg Thr Ala Glu Leu Ala Gly Ile Thr
 435 440 445
 Thr Leu Asp Asp Pro Leu Gly Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu
 450 455 460
 Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Ala Ser
 465 470 475 480
 Arg Gly Ala Thr Arg Pro Asn Gly Pro Asn Thr Gly Asn Lys Ile Cys

 485 490 495
 Gln Phe Lys Leu Val Leu Leu Gly Glu Ser Ala Val Gly Lys Ser Ser
 500 505 510
 Leu Val Leu Arg Phe Val Lys Gly Gln Phe His Glu Phe Gln Glu Ser
 515 520 525
 Thr Ile Gly Ala Ala Phe Leu Thr Gln Thr Val Cys Leu Asp Asp Thr
 530 535 540
 Thr Val Lys Phe Glu Ile Trp Asp Thr Ala Gly Gln Glu Arg Tyr His

545	550	555	560																
Ser	Leu	Ala	Pro	Met	Tyr	Tyr	Arg	Gly	Ala	Gln	Ala	Ala	Ile	Val	Val				
				565					570					575					
Tyr	Asp	Ile	Thr	Asn	Glu	Glu	Ser	Phe	Ala	Arg	Ala	Lys	Asn	Trp	Val				
				580					585					590					
Lys	Glu	Leu	Gln	Arg	Gln	Ala	Ser	Pro	Asn	Ile	Val	Ile	Ala	Leu	Ser				
				595					600					605					
Gly	Asn	Lys	Ala	Asp	Leu	Ala	Asn	Lys	Arg	Ala	Val	Asp	Phe	Gln	Glu				
				610					615					620					
Ala	Gln	Ser	Tyr	Ala	Asp	Asp	Asn	Ser	Leu	Leu	Phe	Met	Glu	Thr	Ser				
				625					630					635					
Ala	Lys	Thr	Ser	Met	Asn	Val	Asn	Glu	Ile	Phe	Met	Ala	Ile	Ala	Lys				
				645					650					655					
Lys	Leu	Pro	Lys	Asn	Glu	Pro	Gln	Asn	Pro	Gly	Ala	Asn	Ser	Ala	Arg				
				660					665					670					
Gly	Arg	Gly	Val	Asp	Leu	Thr	Glu	Pro	Thr	Gln	Pro	Thr	Arg	Asn	Gln				
				675					680					685					
Cys	Cys	Ser	Asn																
				690															
<210> 136																			
<211> 931																			
<212> PRT																			
<213> Artificial Sequence																			
<220>																			
<223> CER92, amino acids 1-22 are signal peptide																			
<400> 136																			
Met	Ser	Lys	Gly	Leu	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Val	Thr	Glu	Leu	Trp	Trp				
				1					5					10					15
Leu	Tyr	Leu	Thr	Pro	Ala	Ala	Ser	Glu	Asp	Thr	Ile	Ile	Gly	Phe	Leu				
				20					25					30					
Gly	Gln	Pro	Val	Thr	Leu	Pro	Cys	His	Tyr	Leu	Ser	Trp	Ser	Gln	Ser				
				35					40					45					

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys
 50 55 60

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

 130 135 140
 Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu
 145 150 155 160
 Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro
 180 185 190
 Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
 195 200 205

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

 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Ala Leu Arg Arg

290 295 300
 Arg Val Gln Glu Thr Lys Phe Gly Gly Ala Phe Ser Glu Glu Asp Ser
 305 310 315 320
 Gln Leu Val Val Asn Tyr Arg Ala Lys Lys Ser Phe Cys Arg Arg Ala
 325 330 335
 Ile Glu Leu Thr Leu Gln Ser Leu Gly Val Ser Glu Glu Leu Gln Asn
 340 345 350

 Lys Leu Glu Asp Val Val Ile Asp Arg Asn Leu Leu Val Leu Gly Lys
 355 360 365
 Val Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly Ser Val Met Glu Gly Asn Leu Lys
 370 375 380
 Gln Glu Asp Gly Thr Ser Gln Lys Val Ala Val Lys Thr Met Lys Leu
 385 390 395 400
 Asp Asn Phe Ser Gln Arg Glu Ile Glu Glu Phe Leu Ser Glu Ala Ala
 405 410 415
 Cys Met Lys Asp Phe Asn His Pro Asn Val Ile Arg Leu Leu Gly Val

 420 425 430
 Cys Ile Glu Leu Ser Ser Gln Gly Ile Pro Lys Pro Met Val Ile Leu
 435 440 445
 Pro Phe Met Lys Tyr Gly Asp Leu His Thr Phe Leu Leu Tyr Ser Arg
 450 455 460
 Leu Asn Thr Gly Pro Lys Tyr Ile His Leu Gln Thr Leu Leu Lys Phe
 465 470 475 480
 Met Met Asp Ile Ala Gln Gly Met Glu Tyr Leu Ser Asn Arg Asn Phe
 485 490 495

 Leu His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu Arg Asp Asp Met
 500 505 510
 Thr Val Cys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ser Lys Lys Ile Tyr Ser Gly
 515 520 525
 Asp Tyr Tyr Arg Gln Gly Arg Ile Ala Lys Met Pro Val Lys Trp Ile
 530 535 540
 Ala Ile Glu Ser Leu Ala Asp Arg Val Tyr Thr Ser Lys Ser Asp Val

545 550 555 560
 Trp Ala Phe Gly Val Thr Met Trp Glu Ile Thr Thr Arg Gly Met Thr

 565 570 575
 Pro Tyr Pro Gly Val Gln Asn His Glu Met Tyr Asp Tyr Leu Leu His
 580 585 590
 Gly His Arg Leu Lys Gln Pro Glu Asp Cys Leu Asp Glu Leu Tyr Asp
 595 600 605
 Ile Met Tyr Ser Cys Trp Ser Ala Asp Pro Leu Asp Arg Pro Thr Phe
 610 615 620
 Ser Val Leu Arg Leu Gln Leu Glu Lys Leu Ser Glu Ser Leu Pro Asp
 625 630 635 640

 Ala Gln Asp Lys Glu Ser Ile Ile Tyr Ile Asn Thr Gln Leu Leu Glu
 645 650 655
 Ser Cys Glu Gly Ile Ala Asn Gly Pro Ser Leu Thr Gly Leu Asp Met
 660 665 670
 Asn Ile Asp Pro Asp Ser Ile Ile Ala Ser Cys Thr Pro Gly Ala Ala
 675 680 685
 Val Ser Val Val Thr Ala Glu Val His Glu Asn Asn Leu Arg Glu Glu
 690 695 700
 Arg Tyr Ile Leu Asn Gly Gly Asn Glu Glu Trp Glu Asp Val Ser Ser

 705 710 715 720
 Thr Pro Phe Ala Ala Val Thr Pro Glu Lys Asp Gly Val Leu Pro Glu
 725 730 735
 Asp Arg Leu Thr Lys Asn Gly Val Ser Trp Ser His His Ser Thr Leu
 740 745 750
 Pro Leu Gly Ser Pro Ser Pro Asp Glu Leu Leu Phe Val Asp Asp Ser
 755 760 765
 Leu Glu Asp Ser Glu Val Leu Met Met Ala Ala Gly Gly Pro Gly Ala
 770 775 780

 Gly Ser Ala Ala Pro Val Ser Ser Thr Ser Ser Leu Pro Leu Ala Ala
 785 790 795 800

Leu Asn Met Arg Val Arg Arg Arg Leu Ser Leu Phe Leu Asn Val Arg
 805 810 815
 Thr Gln Val Ala Ala Asp Trp Thr Ala Leu Ala Glu Glu Met Asp Phe
 820 825 830
 Glu Tyr Leu Glu Ile Arg Gln Leu Glu Thr Gln Ala Asp Pro Thr Gly
 835 840 845
 Arg Leu Leu Asp Ala Trp Gln Gly Arg Pro Gly Ala Ser Val Gly Arg

 850 855 860
 Leu Leu Glu Leu Leu Thr Lys Leu Gly Arg Asp Asp Val Leu Leu Glu
 865 870 875 880
 Leu Gly Pro Ser Ile Glu Glu Asp Cys Gln Lys Tyr Ile Leu Lys Gln
 885 890 895
 Gln Gln Glu Glu Ala Glu Lys Pro Leu Gln Val Ala Ala Val Asp Ser
 900 905 910
 Ser Val Pro Arg Thr Ala Glu Leu Ala Gly Ile Thr Thr Leu Asp Asp
 915 920 925

 Pro Leu Gly
 930
 <210> 137
 <211> 861
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> CER93, amino acids 1-22 are signal peptide
 <400> 137
 Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp
 1 5 10 15
 Leu Tyr Leu Thr Pro Ala Ala Ser Glu Asp Thr Ile Ile Gly Phe Leu
 20 25 30
 Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser
 35 40 45

 Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys

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

 115 120 125
 Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr
 130 135 140
 Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu
 145 150 155 160
 Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro
 180 185 190

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

 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Ala Leu Arg Arg
 290 295 300
 Arg Val Gln Glu Thr Lys Phe Gly Gly Ala Phe Ser Glu Glu Asp Ser

305 310 315 320
 Gln Leu Val Val Asn Tyr Arg Ala Lys Lys Ser Phe Cys Arg Arg Ala
 325 330 335

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

 405 410 415
 Cys Met Lys Asp Phe Asn His Pro Asn Val Ile Arg Leu Leu Gly Val
 420 425 430
 Cys Ile Glu Leu Ser Ser Gln Gly Ile Pro Lys Pro Met Val Ile Leu
 435 440 445
 Pro Phe Met Lys Tyr Gly Asp Leu His Thr Phe Leu Leu Tyr Ser Arg
 450 455 460
 Leu Asn Thr Gly Pro Lys Tyr Ile His Leu Gln Thr Leu Leu Lys Phe
 465 470 475 480

 Met Met Asp Ile Ala Gln Gly Met Glu Tyr Leu Ser Asn Arg Asn Phe
 485 490 495
 Leu His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu Arg Asp Asp Met
 500 505 510
 Thr Val Cys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ser Lys Lys Ile Tyr Ser Gly
 515 520 525
 Asp Tyr Tyr Arg Gln Gly Arg Ile Ala Lys Met Pro Val Lys Trp Ile
 530 535 540
 Ala Ile Glu Ser Leu Ala Asp Arg Val Tyr Thr Ser Lys Ser Asp Val

 545 550 555 560

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

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

 690 695 700
 Arg Tyr Ile Leu Asn Gly Gly Asn Glu Glu Trp Glu Asp Val Ser Ser
 705 710 715 720
 Thr Pro Phe Ala Ala Val Thr Pro Glu Lys Asp Gly Val Leu Pro Glu
 725 730 735
 Asp Arg Leu Thr Lys Asn Gly Val Ser Trp Ser His His Ser Thr Leu
 740 745 750
 Pro Leu Gly Ser Pro Ser Pro Asp Glu Leu Leu Phe Val Asp Asp Ser
 755 760 765

 Leu Glu Asp Ser Glu Val Leu Met Ser Trp Arg Arg Arg Gln Arg Arg
 770 775 780
 Leu Arg Gly Ala Ser Ser Ala Glu Ala Pro Asp Gly Asp Lys Asp Ala
 785 790 795 800
 Pro Glu Pro Leu Asp Lys Val Ile Ile Leu Ser Pro Gly Ile Ser Asp
 805 810 815

Ala Thr Ala Pro Ala Trp Pro Pro Pro Gly Glu Asp Pro Gly Thr Thr
820 825 830
Pro Pro Gly His Ser Val Pro Val Pro Ala Thr Glu Leu Gly Ser Thr
835 840 845
Glu Leu Val Thr Thr Lys Thr Ala Gly Pro Glu Gln Gln
850 855 860
<210> 138
<211> 828
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> CER94, amino acids 1-22 are signal peptide
<400> 138
Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Thr Pro Ala Ala Ser Glu Asp Thr Ile Ile Gly Phe Leu
20 25 30
Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser
35 40 45
Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys
50 55 60
Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys
65 70 75 80
Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser
85 90 95
Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
100 105 110
Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg
115 120 125
Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr
130 135 140
Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu

145 150 155 160
 Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro
 165 170 175

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

 245 250 255
 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Ala Leu Arg Arg
 290 295 300
 Arg Val Gln Glu Thr Lys Phe Gly Gly Ala Phe Ser Glu Glu Asp Ser
 305 310 315 320

 Gln Leu Val Val Asn Tyr Arg Ala Lys Lys Ser Phe Cys Arg Arg Ala
 325 330 335
 Ile Glu Leu Thr Leu Gln Ser Leu Gly Val Ser Glu Glu Leu Gln Asn
 340 345 350
 Lys Leu Glu Asp Val Val Ile Asp Arg Asn Leu Leu Val Leu Gly Lys
 355 360 365
 Val Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly Ser Val Met Glu Gly Asn Leu Lys
 370 375 380
 Gln Glu Asp Gly Thr Ser Gln Lys Val Ala Val Lys Thr Met Lys Leu

 385 390 395 400

Asp Asn Phe Ser Gln Arg Glu Ile Glu Glu Phe Leu Ser Glu Ala Ala
 405 410 415
 Cys Met Lys Asp Phe Asn His Pro Asn Val Ile Arg Leu Leu Gly Val
 420 425 430
 Cys Ile Glu Leu Ser Ser Gln Gly Ile Pro Lys Pro Met Val Ile Leu
 435 440 445
 Pro Phe Met Lys Tyr Gly Asp Leu His Thr Phe Leu Leu Tyr Ser Arg
 450 455 460

 Leu Asn Thr Gly Pro Lys Tyr Ile His Leu Gln Thr Leu Leu Lys Phe
 465 470 475 480
 Met Met Asp Ile Ala Gln Gly Met Glu Tyr Leu Ser Asn Arg Asn Phe
 485 490 495
 Leu His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu Arg Asp Asp Met
 500 505 510
 Thr Val Cys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ser Lys Lys Ile Tyr Ser Gly
 515 520 525
 Asp Tyr Tyr Arg Gln Gly Arg Ile Ala Lys Met Pro Val Lys Trp Ile

 530 535 540
 Ala Ile Glu Ser Leu Ala Asp Arg Val Tyr Thr Ser Lys Ser Asp Val
 545 550 555 560
 Trp Ala Phe Gly Val Thr Met Trp Glu Ile Thr Thr Arg Gly Met Thr
 565 570 575
 Pro Tyr Pro Gly Val Gln Asn His Glu Met Tyr Asp Tyr Leu Leu His
 580 585 590
 Gly His Arg Leu Lys Gln Pro Glu Asp Cys Leu Asp Glu Leu Tyr Asp
 595 600 605

 Ile Met Tyr Ser Cys Trp Ser Ala Asp Pro Leu Asp Arg Pro Thr Phe
 610 615 620
 Ser Val Leu Arg Leu Gln Leu Glu Lys Leu Ser Glu Ser Leu Pro Asp
 625 630 635 640
 Ala Gln Asp Lys Glu Ser Ile Ile Tyr Ile Asn Thr Gln Leu Leu Glu
 645 650 655

Ser Cys Glu Gly Ile Ala Asn Gly Pro Ser Leu Thr Gly Leu Asp Met
660 665 670

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

675 680 685
Val Ser Val Val Thr Ala Glu Val His Glu Asn Asn Leu Arg Glu Glu
690 695 700

Arg Tyr Ile Leu Asn Gly Gly Asn Glu Glu Trp Glu Asp Val Ser Ser
705 710 715 720

Thr Pro Phe Ala Ala Val Thr Pro Glu Lys Asp Gly Val Leu Pro Glu
725 730 735

Asp Arg Leu Thr Lys Asn Gly Val Ser Trp Ser His His Ser Thr Leu
740 745 750

Pro Leu Gly Ser Pro Ser Pro Asp Glu Leu Leu Phe Val Asp Asp Ser
755 760 765

Leu Glu Asp Ser Glu Val Leu Met Tyr Phe Leu Gly Arg Leu Val Pro
770 775 780

Arg Gly Arg Gly Ala Ala Glu Ala Ala Thr Arg Lys Gln Arg Ile Thr
785 790 795 800

Glu Thr Glu Ser Pro Tyr Gln Glu Leu Gln Gly Gln Arg Ser Asp Val
805 810 815

Tyr Ser Asp Leu Asn Thr Gln Arg Pro Tyr Tyr Lys

820 825

<210> 139

<211> 821

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER95, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 139

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp
1 5 10 15

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

20 25 30
 Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser
 35 40 45

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

 115 120 125
 Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr
 130 135 140
 Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu
 145 150 155 160
 Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro
 180 185 190

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

 260 265 270

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

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

 405 410 415
 Cys Met Lys Asp Phe Asn His Pro Asn Val Ile Arg Leu Leu Gly Val
 420 425 430
 Cys Ile Glu Leu Ser Ser Gln Gly Ile Pro Lys Pro Met Val Ile Leu
 435 440 445
 Pro Phe Met Lys Tyr Gly Asp Leu His Thr Phe Leu Leu Tyr Ser Arg
 450 455 460
 Leu Asn Thr Gly Pro Lys Tyr Ile His Leu Gln Thr Leu Leu Lys Phe
 465 470 475 480

 Met Met Asp Ile Ala Gln Gly Met Glu Tyr Leu Ser Asn Arg Asn Phe
 485 490 495
 Leu His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu Arg Asp Asp Met
 500 505 510
 Thr Val Cys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ser Lys Lys Ile Tyr Ser Gly
 515 520 525

Asp Tyr Tyr Arg Gln Gly Arg Ile Ala Lys Met Pro Val Lys Trp Ile
 530 535 540
 Ala Ile Glu Ser Leu Ala Asp Arg Val Tyr Thr Ser Lys Ser Asp Val

 545 550 555 560
 Trp Ala Phe Gly Val Thr Met Trp Glu Ile Thr Thr Arg Gly Met Thr
 565 570 575
 Pro Tyr Pro Gly Val Gln Asn His Glu Met Tyr Asp Tyr Leu Leu His
 580 585 590
 Gly His Arg Leu Lys Gln Pro Glu Asp Cys Leu Asp Glu Leu Tyr Asp
 595 600 605
 Ile Met Tyr Ser Cys Trp Ser Ala Asp Pro Leu Asp Arg Pro Thr Phe
 610 615 620

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

 690 695 700
 Arg Tyr Ile Leu Asn Gly Gly Asn Glu Glu Trp Glu Asp Val Ser Ser
 705 710 715 720
 Thr Pro Phe Ala Ala Val Thr Pro Glu Lys Asp Gly Val Leu Pro Glu
 725 730 735
 Asp Arg Leu Thr Lys Asn Gly Val Ser Trp Ser His His Ser Thr Leu
 740 745 750
 Pro Leu Gly Ser Pro Ser Pro Asp Glu Leu Leu Phe Val Asp Asp Ser
 755 760 765

 Leu Glu Asp Ser Glu Val Leu Met Asp Ser Lys Ala Gly Met Glu Glu

770 775 780
 Asp His Thr Tyr Glu Gly Leu Asp Ile Asp Gln Thr Ala Thr Tyr Glu
 785 790 795 800
 Asp Ile Val Thr Leu Arg Thr Gly Glu Val Lys Trp Ser Val Gly Glu
 805 810 815
 His Pro Gly Gln Glu
 820
 <210> 140
 <211> 862
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> CER96, amino acids 1-22 are signal peptide

 <400> 140
 Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp
 1 5 10 15
 Leu Tyr Leu Thr Pro Ala Ala Ser Glu Asp Thr Ile Ile Gly Phe Leu
 20 25 30
 Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser
 35 40 45
 Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys
 50 55 60
 Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys

 65 70 75 80
 Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser
 85 90 95
 Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
 100 105 110
 Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg
 115 120 125
 Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr
 130 135 140

Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu
 145 150 155 160
 Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro
 180 185 190
 Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
 195 200 205
 Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
 210 215 220
 Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
 225 230 235 240
 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
 245 250 255
 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Ala Leu Arg Arg
 290 295 300
 Arg Val Gln Glu Thr Lys Phe Gly Gly Ala Phe Ser Glu Glu Asp Ser
 305 310 315 320
 Gln Leu Val Val Asn Tyr Arg Ala Lys Lys Ser Phe Cys Arg Arg Ala
 325 330 335
 Ile Glu Leu Thr Leu Gln Ser Leu Gly Val Ser Glu Glu Leu Gln Asn
 340 345 350
 Lys Leu Glu Asp Val Val Ile Asp Arg Asn Leu Leu Val Leu Gly Lys
 355 360 365
 Val Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly Ser Val Met Glu Gly Asn Leu Lys
 370 375 380
 Gln Glu Asp Gly Thr Ser Gln Lys Val Ala Val Lys Thr Met Lys Leu
 385 390 395 400

Asp Asn Phe Ser Gln Arg Glu Ile Glu Glu Phe Leu Ser Glu Ala Ala
 405 410 415
 Cys Met Lys Asp Phe Asn His Pro Asn Val Ile Arg Leu Leu Gly Val
 420 425 430

 Cys Ile Glu Leu Ser Ser Gln Gly Ile Pro Lys Pro Met Val Ile Leu
 435 440 445
 Pro Phe Met Lys Tyr Gly Asp Leu His Thr Phe Leu Leu Tyr Ser Arg
 450 455 460
 Leu Asn Thr Gly Pro Lys Tyr Ile His Leu Gln Thr Leu Leu Lys Phe
 465 470 475 480
 Met Met Asp Ile Ala Gln Gly Met Glu Tyr Leu Ser Asn Arg Asn Phe
 485 490 495
 Leu His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu Arg Asp Asp Met

 500 505 510
 Thr Val Cys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ser Lys Lys Ile Tyr Ser Gly
 515 520 525
 Asp Tyr Tyr Arg Gln Gly Arg Ile Ala Lys Met Pro Val Lys Trp Ile
 530 535 540
 Ala Ile Glu Ser Leu Ala Asp Arg Val Tyr Thr Ser Lys Ser Asp Val
 545 550 555 560
 Trp Ala Phe Gly Val Thr Met Trp Glu Ile Thr Thr Arg Gly Met Thr
 565 570 575

 Pro Tyr Pro Gly Val Gln Asn His Glu Met Tyr Asp Tyr Leu Leu His
 580 585 590
 Gly His Arg Leu Lys Gln Pro Glu Asp Cys Leu Asp Glu Leu Tyr Asp
 595 600 605
 Ile Met Tyr Ser Cys Trp Ser Ala Asp Pro Leu Asp Arg Pro Thr Phe
 610 615 620
 Ser Val Leu Arg Leu Gln Leu Glu Lys Leu Ser Glu Ser Leu Pro Asp
 625 630 635 640
 Ala Gln Asp Lys Glu Ser Ile Ile Tyr Ile Asn Thr Gln Leu Leu Glu

645	650	655
Ser Cys Glu Gly Ile Ala Asn Gly Pro Ser Leu Thr Gly Leu Asp Met		
660	665	670
Asn Ile Asp Pro Asp Ser Ile Ile Ala Ser Cys Thr Pro Gly Ala Ala		
675	680	685
Val Ser Val Val Thr Ala Glu Val His Glu Asn Asn Leu Arg Glu Glu		
690	695	700
Arg Tyr Ile Leu Asn Gly Gly Asn Glu Glu Trp Glu Asp Val Ser Ser		
705	710	715
		720
Thr Pro Phe Ala Ala Val Thr Pro Glu Lys Asp Gly Val Leu Pro Glu		
725	730	735
Asp Arg Leu Thr Lys Asn Gly Val Ser Trp Ser His His Ser Thr Leu		
740	745	750
Pro Leu Gly Ser Pro Ser Pro Asp Glu Leu Leu Phe Val Asp Asp Ser		
755	760	765
Leu Glu Asp Ser Glu Val Leu Met Leu Trp Asn Lys Lys Arg Met Arg		
770	775	780
Gly Pro Gly Lys Asp Pro Thr Arg Lys Cys Pro Asp Pro Arg Ser Ala		
785	790	795
Ser Ser Pro Lys Gln His Pro Ser Glu Ser Val Tyr Thr Ala Leu Gln		
805	810	815
Arg Arg Glu Thr Glu Val Tyr Ala Cys Ile Glu Asn Glu Asp Gly Ser		
820	825	830
Ser Pro Thr Ala Lys Gln Ser Pro Leu Ser Gln Glu Arg Pro His Arg		
835	840	845
Phe Glu Asp Asp Gly Glu Leu Asn Leu Val Tyr Glu Asn Leu		
850	855	860

<210> 141

<211> 774

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER97, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 141

```

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

        50           55           60
Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys
65           70           75           80
Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser
          85           90           95
Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
        100          105          110
Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg
        115          120          125

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

        195          200          205
Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
        210          215          220
Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
225          230          235          240

```

Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
245 250 255

Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
260 265 270

Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
275 280 285

Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu His Arg Arg Lys
290 295 300

Lys Glu Thr Arg Tyr Gly Glu Val Phe Glu Pro Thr Val Glu Arg Gly
305 310 315 320

Glu Leu Val Val Arg Tyr Arg Val Arg Lys Ser Tyr Ser Arg Arg Thr
325 330 335

Thr Glu Ala Thr Leu Asn Ser Leu Gly Ile Ser Glu Glu Leu Lys Glu
340 345 350

Lys Leu Arg Asp Val Met Val Asp Arg His Lys Val Ala Leu Gly Lys
355 360 365

Thr Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly Ala Val Met Glu Gly Gln Leu Asn
370 375 380

Gln Asp Asp Ser Ile Leu Lys Val Ala Val Lys Thr Met Lys Ile Ala
385 390 395 400

Ile Cys Thr Arg Ser Glu Leu Glu Asp Phe Leu Ser Glu Ala Val Cys
405 410 415

Met Lys Glu Phe Asp His Pro Asn Val Met Arg Leu Ile Gly Val Cys
420 425 430

Phe Gln Gly Ser Glu Arg Glu Ser Phe Pro Ala Pro Val Val Ile Leu
435 440 445

Pro Phe Met Lys His Gly Asp Leu His Ser Phe Leu Leu Tyr Ser Arg
450 455 460

Leu Gly Asp Gln Pro Val Tyr Leu Pro Thr Gln Met Leu Val Lys Phe
465 470 475 480

Met Ala Asp Ile Ala Ser Gly Met Glu Tyr Leu Ser Thr Lys Arg Phe

485 490 495
 Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu Asn Glu Asn Met
 500 505 510
 Ser Val Cys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ser Lys Lys Ile Tyr Asn Gly
 515 520 525
 Asp Tyr Tyr Arg Gln Gly Arg Ile Ala Lys Met Pro Val Lys Trp Ile
 530 535 540
 Ala Ile Glu Ser Leu Ala Asp Arg Val Tyr Thr Ser Lys Ser Asp Val
 545 550 555 560

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

 625 630 635 640
 Ala Gln Glu Pro Asp Glu Ile Leu Tyr Val Asn Met Asp Glu Gly Gly
 645 650 655
 Gly Tyr Pro Glu Pro Pro Gly Ala Ala Gly Gly Ala Asp Pro Pro Thr
 660 665 670
 Gln Pro Asp Pro Lys Asp Ser Cys Ser Cys Leu Thr Ala Ala Glu Val
 675 680 685
 His Pro Ala Gly Arg Tyr Val Leu Cys Pro Ser Thr Thr Pro Ser Pro
 690 695 700

 Ala Gln Pro Ala Asp Arg Gly Ser Pro Ala Ala Pro Gly Gln Glu Asp
 705 710 715 720
 Gly Ala Tyr Phe Leu Gly Arg Leu Val Pro Arg Gly Arg Gly Ala Ala
 725 730 735
 Glu Ala Ala Thr Arg Lys Gln Arg Ile Thr Glu Thr Glu Ser Pro Tyr

740 745 750
Gln Glu Leu Gln Gly Gln Arg Ser Asp Val Tyr Ser Asp Leu Asn Thr
755 760 765
Gln Arg Pro Tyr Tyr Lys

770
<210> 142
<211> 767
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> CER98, amino acids 1-22 are signal peptide
<400> 142

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

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

115 120 125
Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr
130 135 140
Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu
145 150 155 160

Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro
180 185 190

Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
195 200 205

Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
210 215 220

Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
225 230 235 240

Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
245 250 255

Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
260 265 270

Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
275 280 285

Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu His Arg Arg Lys
290 295 300

Lys Glu Thr Arg Tyr Gly Glu Val Phe Glu Pro Thr Val Glu Arg Gly
305 310 315 320

Glu Leu Val Val Arg Tyr Arg Val Arg Lys Ser Tyr Ser Arg Arg Thr
325 330 335

Thr Glu Ala Thr Leu Asn Ser Leu Gly Ile Ser Glu Glu Leu Lys Glu
340 345 350

Lys Leu Arg Asp Val Met Val Asp Arg His Lys Val Ala Leu Gly Lys
355 360 365

Thr Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly Ala Val Met Glu Gly Gln Leu Asn
370 375 380

Gln Asp Asp Ser Ile Leu Lys Val Ala Val Lys Thr Met Lys Ile Ala
385 390 395 400

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

405 410 415
 Met Lys Glu Phe Asp His Pro Asn Val Met Arg Leu Ile Gly Val Cys
 420 425 430
 Phe Gln Gly Ser Glu Arg Glu Ser Phe Pro Ala Pro Val Val Ile Leu
 435 440 445
 Pro Phe Met Lys His Gly Asp Leu His Ser Phe Leu Leu Tyr Ser Arg
 450 455 460
 Leu Gly Asp Gln Pro Val Tyr Leu Pro Thr Gln Met Leu Val Lys Phe
 465 470 475 480

 Met Ala Asp Ile Ala Ser Gly Met Glu Tyr Leu Ser Thr Lys Arg Phe
 485 490 495
 Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu Asn Glu Asn Met
 500 505 510
 Ser Val Cys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ser Lys Lys Ile Tyr Asn Gly
 515 520 525
 Asp Tyr Tyr Arg Gln Gly Arg Ile Ala Lys Met Pro Val Lys Trp Ile
 530 535 540
 Ala Ile Glu Ser Leu Ala Asp Arg Val Tyr Thr Ser Lys Ser Asp Val

 545 550 555 560
 Trp Ser Phe Gly Val Thr Met Trp Glu Ile Ala Thr Arg Gly Gln Thr
 565 570 575
 Pro Tyr Pro Gly Val Glu Asn Ser Glu Ile Tyr Asp Tyr Leu Arg Gln
 580 585 590
 Gly Asn Arg Leu Lys Gln Pro Ala Asp Cys Leu Asp Gly Leu Tyr Ala
 595 600 605
 Leu Met Ser Arg Cys Trp Glu Leu Asn Pro Gln Asp Arg Pro Ser Phe
 610 615 620

 Thr Glu Leu Arg Glu Asp Leu Glu Asn Thr Leu Lys Ala Leu Pro Pro
 625 630 635 640
 Ala Gln Glu Pro Asp Glu Ile Leu Tyr Val Asn Met Asp Glu Gly Gly
 645 650 655
 Gly Tyr Pro Glu Pro Pro Gly Ala Ala Gly Gly Ala Asp Pro Pro Thr

660 665 670
Gln Pro Asp Pro Lys Asp Ser Cys Ser Cys Leu Thr Ala Ala Glu Val
675 680 685
His Pro Ala Gly Arg Tyr Val Leu Cys Pro Ser Thr Thr Pro Ser Pro

690 695 700
Ala Gln Pro Ala Asp Arg Gly Ser Pro Ala Ala Pro Gly Gln Glu Asp
705 710 715 720
Gly Ala Asp Ser Lys Ala Gly Met Glu Glu Asp His Thr Tyr Glu Gly
725 730 735
Leu Asp Ile Asp Gln Thr Ala Thr Tyr Glu Asp Ile Val Thr Leu Arg
740 745 750
Thr Gly Glu Val Lys Trp Ser Val Gly Glu His Pro Gly Gln Glu
755 760 765

<210> 143

<211> 808

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER99, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 143

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

50 55 60
Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys
65 70 75 80
Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser
85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
 100 105 110
 Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg
 115 120 125

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

 195 200 205
 Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
 210 215 220
 Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
 225 230 235 240
 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
 245 250 255
 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270

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

340 345 350
 Lys Leu Arg Asp Val Met Val Asp Arg His Lys Val Ala Leu Gly Lys
 355 360 365
 Thr Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly Ala Val Met Glu Gly Gln Leu Asn
 370 375 380
 Gln Asp Asp Ser Ile Leu Lys Val Ala Val Lys Thr Met Lys Ile Ala
 385 390 395 400
 Ile Cys Thr Arg Ser Glu Leu Glu Asp Phe Leu Ser Glu Ala Val Cys
 405 410 415

 Met Lys Glu Phe Asp His Pro Asn Val Met Arg Leu Ile Gly Val Cys
 420 425 430
 Phe Gln Gly Ser Glu Arg Glu Ser Phe Pro Ala Pro Val Val Ile Leu
 435 440 445
 Pro Phe Met Lys His Gly Asp Leu His Ser Phe Leu Leu Tyr Ser Arg
 450 455 460
 Leu Gly Asp Gln Pro Val Tyr Leu Pro Thr Gln Met Leu Val Lys Phe
 465 470 475 480
 Met Ala Asp Ile Ala Ser Gly Met Glu Tyr Leu Ser Thr Lys Arg Phe

 485 490 495
 Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu Asn Glu Asn Met
 500 505 510
 Ser Val Cys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ser Lys Lys Ile Tyr Asn Gly
 515 520 525
 Asp Tyr Tyr Arg Gln Gly Arg Ile Ala Lys Met Pro Val Lys Trp Ile
 530 535 540
 Ala Ile Glu Ser Leu Ala Asp Arg Val Tyr Thr Ser Lys Ser Asp Val
 545 550 555 560

 Trp Ser Phe Gly Val Thr Met Trp Glu Ile Ala Thr Arg Gly Gln Thr
 565 570 575
 Pro Tyr Pro Gly Val Glu Asn Ser Glu Ile Tyr Asp Tyr Leu Arg Gln
 580 585 590
 Gly Asn Arg Leu Lys Gln Pro Ala Asp Cys Leu Asp Gly Leu Tyr Ala

595 600 605
 Leu Met Ser Arg Cys Trp Glu Leu Asn Pro Gln Asp Arg Pro Ser Phe
 610 615 620
 Thr Glu Leu Arg Glu Asp Leu Glu Asn Thr Leu Lys Ala Leu Pro Pro

625 630 635 640
 Ala Gln Glu Pro Asp Glu Ile Leu Tyr Val Asn Met Asp Glu Gly Gly
 645 650 655
 Gly Tyr Pro Glu Pro Pro Gly Ala Ala Gly Gly Ala Asp Pro Pro Thr
 660 665 670
 Gln Pro Asp Pro Lys Asp Ser Cys Ser Cys Leu Thr Ala Ala Glu Val
 675 680 685
 His Pro Ala Gly Arg Tyr Val Leu Cys Pro Ser Thr Thr Pro Ser Pro
 690 695 700

Ala Gln Pro Ala Asp Arg Gly Ser Pro Ala Ala Pro Gly Gln Glu Asp
 705 710 715 720
 Gly Ala Leu Trp Asn Lys Lys Arg Met Arg Gly Pro Gly Lys Asp Pro
 725 730 735
 Thr Arg Lys Cys Pro Asp Pro Arg Ser Ala Ser Ser Pro Lys Gln His
 740 745 750
 Pro Ser Glu Ser Val Tyr Thr Ala Leu Gln Arg Arg Glu Thr Glu Val
 755 760 765
 Tyr Ala Cys Ile Glu Asn Glu Asp Gly Ser Ser Pro Thr Ala Lys Gln

770 775 780
 Ser Pro Leu Ser Gln Glu Arg Pro His Arg Phe Glu Asp Asp Gly Glu
 785 790 795 800
 Leu Asn Leu Val Tyr Glu Asn Leu

805

<210> 144

<211> 579

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER102, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 144

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser

35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys

50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys

65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser

85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys

100 105 110

Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg

115 120 125

Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr

130 135 140

Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu

145 150 155 160

Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro

180 185 190

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

195 200 205

Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg

210 215 220

Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly

225 230 235 240
 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
 245 250 255
 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu His His Leu Phe
 290 295 300
 Tyr Trp Asp Val Trp Phe Ile Tyr Asn Val Cys Leu Ala Lys Val Lys

 305 310 315 320
 Gly Tyr Arg Ser Leu Ser Thr Ser Gln Thr Phe Tyr Asp Ala Tyr Ile
 325 330 335
 Ser Tyr Asp Thr Lys Asp Ala Ser Val Thr Asp Trp Val Ile Asn Glu
 340 345 350
 Leu Arg Tyr His Leu Glu Glu Ser Arg Asp Lys Asn Val Leu Leu Cys
 355 360 365
 Leu Glu Glu Arg Asp Trp Asp Pro Gly Leu Ala Ile Ile Asp Asn Leu
 370 375 380

 Met Gln Ser Ile Asn Gln Ser Lys Lys Thr Val Phe Val Leu Thr Lys
 385 390 395 400
 Lys Tyr Ala Lys Ser Trp Asn Phe Lys Thr Ala Phe Tyr Leu Ala Leu
 405 410 415
 Gln Arg Leu Met Asp Glu Asn Met Asp Val Ile Ile Phe Ile Leu Leu
 420 425 430
 Glu Pro Val Leu Gln His Ser Gln Tyr Leu Arg Leu Arg Gln Arg Ile
 435 440 445
 Cys Lys Ser Ser Ile Leu Gln Trp Pro Asp Asn Pro Lys Ala Glu Gly

 450 455 460
 Leu Phe Trp Gln Thr Leu Arg Asn Val Val Leu Thr Glu Asn Asp Ser
 465 470 475 480

Arg Tyr Asn Asn Met Tyr Val Asp Ser Ile Lys Gln Tyr Leu Trp Asn
485 490 495

Lys Lys Arg Met Arg Gly Pro Gly Lys Asp Pro Thr Arg Lys Cys Pro
500 505 510

Asp Pro Arg Ser Ala Ser Ser Pro Lys Gln His Pro Ser Glu Ser Val
515 520 525

Tyr Thr Ala Leu Gln Arg Arg Glu Thr Glu Val Tyr Ala Cys Ile Glu
530 535 540

Asn Glu Asp Gly Ser Ser Pro Thr Ala Lys Gln Ser Pro Leu Ser Gln
545 550 555 560

Glu Arg Pro His Arg Phe Glu Asp Asp Gly Glu Leu Asn Leu Val Tyr
565 570 575

Glu Asn Leu
<210> 145
<211> 538
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> CER103A, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 145

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Thr Pro Ala Ala Ser Glu Asp Thr Ile Ile Gly Phe Leu
20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser
35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys
50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys
65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser
85 90 95

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

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

 210 215 220
 Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
 225 230 235 240
 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
 245 250 255
 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285

 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu His His Leu Phe
 290 295 300
 Tyr Trp Asp Val Trp Phe Ile Tyr Asn Val Cys Leu Ala Lys Val Lys
 305 310 315 320
 Gly Tyr Arg Ser Leu Ser Thr Ser Gln Thr Phe Tyr Asp Ala Tyr Ile
 325 330 335
 Ser Tyr Asp Thr Lys Asp Ala Ser Val Thr Asp Trp Val Ile Asn Glu
 340 345 350

Leu Arg Tyr His Leu Glu Glu Ser Arg Asp Lys Asn Val Leu Leu Cys

355 360 365
 Leu Glu Glu Arg Asp Trp Asp Pro Gly Leu Ala Ile Ile Asp Asn Leu
 370 375 380
 Met Gln Ser Ile Asn Gln Ser Lys Lys Thr Val Phe Val Leu Thr Lys
 385 390 395 400
 Lys Tyr Ala Lys Ser Trp Asn Phe Lys Thr Ala Phe Tyr Leu Ala Leu
 405 410 415
 Gln Arg Leu Met Asp Glu Asn Met Asp Val Ile Ile Phe Ile Leu Leu
 420 425 430

Glu Pro Val Leu Gln His Ser Gln Tyr Leu Arg Leu Arg Gln Arg Ile
 435 440 445
 Cys Lys Ser Ser Ile Leu Gln Trp Pro Asp Asn Pro Lys Ala Glu Gly
 450 455 460
 Leu Phe Trp Gln Thr Leu Arg Asn Val Val Leu Thr Glu Asn Asp Ser
 465 470 475 480
 Arg Tyr Asn Asn Met Tyr Val Asp Ser Ile Lys Gln Tyr Asp Ser Lys
 485 490 495
 Ala Gly Met Glu Glu Asp His Thr Tyr Glu Gly Leu Asp Ile Asp Gln

500 505 510
 Thr Ala Thr Tyr Glu Asp Ile Val Thr Leu Arg Thr Gly Glu Val Lys
 515 520 525
 Trp Ser Val Gly Glu His Pro Gly Gln Glu
 530 535

<210> 146

<211> 522

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER103B, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 146

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1 5 10 15

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

 85 90 95
 Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
 100 105 110
 Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg
 115 120 125
 Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr
 130 135 140
 Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu
 145 150 155 160

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

 225 230 235 240
 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
 245 250 255

Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu His His Leu Phe
 290 295 300

 Tyr Trp Asp Val Trp Phe Ile Tyr Asn Val Cys Leu Ala Lys Val Lys
 305 310 315 320
 Gly Tyr Arg Ser Leu Ser Thr Ser Gln Thr Phe Tyr Asp Ala Tyr Ile
 325 330 335
 Ser Tyr Asp Thr Lys Asp Ala Ser Val Thr Asp Trp Val Ile Asn Glu
 340 345 350
 Leu Arg Tyr His Leu Glu Glu Ser Arg Asp Lys Asn Val Leu Leu Cys
 355 360 365
 Leu Glu Glu Arg Asp Trp Asp Pro Gly Leu Ala Ile Ile Asp Asn Leu

 370 375 380
 Met Gln Ser Ile Asn Gln Ser Lys Lys Thr Val Phe Val Leu Thr Lys
 385 390 395 400
 Lys Tyr Ala Lys Ser Trp Asn Phe Lys Thr Ala Phe Tyr Leu Ala Leu
 405 410 415
 Gln Arg Leu Met Asp Glu Asn Met Asp Val Ile Ile Phe Ile Leu Leu
 420 425 430
 Glu Pro Val Leu Gln His Ser Gln Tyr Leu Arg Leu Arg Gln Arg Ile
 435 440 445

 Cys Lys Ser Ser Ile Leu Gln Trp Pro Asp Asn Pro Lys Ala Glu Gly
 450 455 460
 Leu Phe Trp Gln Thr Leu Arg Asn Val Val Leu Thr Glu Asn Asp Ser
 465 470 475 480
 Arg Tyr Asn Asn Met Tyr Val Asp Ser Ile Lys Gln Tyr Asp Ser Lys
 485 490 495
 Ala Gly Met Glu Glu Asp His Thr Tyr Glu Gly Leu Asp Ile Asp Gln
 500 505 510

Thr Ala Thr Tyr Glu Asp Ile Val Thr Leu

515

520

<210> 147

<211> 545

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER104, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 147

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser

35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys

50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys

65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser

85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys

100 105 110

Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg

115

120

125

Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr

130 135 140

Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu

145 150 155 160

Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro

180	185	190
Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala		
195	200	205
Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg		
210	215	220
Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly		
225	230	235
Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys		
245	250	255
Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His		
260	265	270
Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly		
275	280	285
Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu His His Leu Phe		
290	295	300
Tyr Trp Asp Val Trp Phe Ile Tyr Asn Val Cys Leu Ala Lys Val Lys		
305	310	315
Gly Tyr Arg Ser Leu Ser Thr Ser Gln Thr Phe Tyr Asp Ala Tyr Ile		
325	330	335
Ser Tyr Asp Thr Lys Asp Ala Ser Val Thr Asp Trp Val Ile Asn Glu		
340	345	350
Leu Arg Tyr His Leu Glu Glu Ser Arg Asp Lys Asn Val Leu Leu Cys		
355	360	365
Leu Glu Glu Arg Asp Trp Asp Pro Gly Leu Ala Ile Ile Asp Asn Leu		
370	375	380
Met Gln Ser Ile Asn Gln Ser Lys Lys Thr Val Phe Val Leu Thr Lys		
385	390	395
Lys Tyr Ala Lys Ser Trp Asn Phe Lys Thr Ala Phe Tyr Leu Ala Leu		
405	410	415
Gln Arg Leu Met Asp Glu Asn Met Asp Val Ile Ile Phe Ile Leu Leu		
420	425	430

Glu Pro Val Leu Gln His Ser Gln Tyr Leu Arg Leu Arg Gln Arg Ile
435 440 445

Cys Lys Ser Ser Ile Leu Gln Trp Pro Asp Asn Pro Lys Ala Glu Gly
450 455 460

Leu Phe Trp Gln Thr Leu Arg Asn Val Val Leu Thr Glu Asn Asp Ser
465 470 475 480

Arg Tyr Asn Asn Met Tyr Val Asp Ser Ile Lys Gln Tyr Tyr Phe Leu
485 490 495

Gly Arg Leu Val Pro Arg Gly Arg Gly Ala Ala Glu Ala Ala Thr Arg
500 505 510

Lys Gln Arg Ile Thr Glu Thr Glu Ser Pro Tyr Gln Glu Leu Gln Gly
515 520 525

Gln Arg Ser Asp Val Tyr Ser Asp Leu Asn Thr Gln Arg Pro Tyr Tyr
530 535 540

Lys
545
<210> 148
<
211> 578
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> CER105, amino acids 1-22 are signal peptide
<400> 148

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Thr Pro Ala Ala Ser Glu Asp Thr Ile Ile Gly Phe Leu
20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser
35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys
50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys

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

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

 195 200 205
 Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
 210 215 220
 Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
 225 230 235 240
 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
 245 250 255
 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270

 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu His His Leu Phe
 290 295 300
 Tyr Trp Asp Val Trp Phe Ile Tyr Asn Val Cys Leu Ala Lys Val Lys
 305 310 315 320
 Gly Tyr Arg Ser Leu Ser Thr Ser Gln Thr Phe Tyr Asp Ala Tyr Ile

325 330 335
 Ser Tyr Asp Thr Lys Asp Ala Ser Val Thr Asp Trp Val Ile Asn Glu

 340 345 350
 Leu Arg Tyr His Leu Glu Glu Ser Arg Asp Lys Asn Val Leu Leu Cys
 355 360 365
 Leu Glu Glu Arg Asp Trp Asp Pro Gly Leu Ala Ile Ile Asp Asn Leu
 370 375 380
 Met Gln Ser Ile Asn Gln Ser Lys Lys Thr Val Phe Val Leu Thr Lys
 385 390 395 400
 Lys Tyr Ala Lys Ser Trp Asn Phe Lys Thr Ala Phe Tyr Leu Ala Leu
 405 410 415

 Gln Arg Leu Met Asp Glu Asn Met Asp Val Ile Ile Phe Ile Leu Leu
 420 425 430
 Glu Pro Val Leu Gln His Ser Gln Tyr Leu Arg Leu Arg Gln Arg Ile
 435 440 445
 Cys Lys Ser Ser Ile Leu Gln Trp Pro Asp Asn Pro Lys Ala Glu Gly
 450 455 460
 Leu Phe Trp Gln Thr Leu Arg Asn Val Val Leu Thr Glu Asn Asp Ser
 465 470 475 480
 Arg Tyr Asn Asn Met Tyr Val Asp Ser Ile Lys Gln Tyr Ser Trp Arg

 485 490 495
 Arg Arg Gln Arg Arg Leu Arg Gly Ala Ser Ser Ala Glu Ala Pro Asp
 500 505 510
 Gly Asp Lys Asp Ala Pro Glu Pro Leu Asp Lys Val Ile Ile Leu Ser
 515 520 525
 Pro Gly Ile Ser Asp Ala Thr Ala Pro Ala Trp Pro Pro Gly Glu
 530 535 540
 Asp Pro Gly Thr Thr Pro Pro Gly His Ser Val Pro Val Pro Ala Thr
 545 550 555 560

 Glu Leu Gly Ser Thr Glu Leu Val Thr Thr Lys Thr Ala Gly Pro Glu
 565 570 575

Gln Gln

<210> 149

<211> 579

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER106, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 149

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser

35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys

50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys

65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser

85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys

100 105 110

Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg

115 120 125

Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr

130 135 140

Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu

145 150 155 160

Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro

180 185 190

Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
195 200 205

Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
210 215 220

Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
225 230 235 240

Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
245 250 255

Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
260 265 270

Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
275 280 285

Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Leu Trp Asn Lys
290 295 300

Lys Arg Met Arg Gly Pro Gly Lys Asp Pro Thr Arg Lys Cys Pro Asp
305 310 315 320

Pro Arg Ser Ala Ser Ser Pro Lys Gln His Pro Ser Glu Ser Val Tyr
325 330 335

Thr Ala Leu Gln Arg Arg Glu Thr Glu Val Tyr Ala Cys Ile Glu Asn
340 345 350

Glu Asp Gly Ser Ser Pro Thr Ala Lys Gln Ser Pro Leu Ser Gln Glu
355 360 365

Arg Pro His Arg Phe Glu Asp Asp Gly Glu Leu Asn Leu Val Tyr Glu
370 375 380

Asn Leu His His Leu Phe Tyr Trp Asp Val Trp Phe Ile Tyr Asn Val
385 390 395 400

Cys Leu Ala Lys Val Lys Gly Tyr Arg Ser Leu Ser Thr Ser Gln Thr
405 410 415

Phe Tyr Asp Ala Tyr Ile Ser Tyr Asp Thr Lys Asp Ala Ser Val Thr
420 425 430

Asp Trp Val Ile Asn Glu Leu Arg Tyr His Leu Glu Glu Ser Arg Asp
435 440 445

Lys Asn Val Leu Leu Cys Leu Glu Glu Arg Asp Trp Asp Pro Gly Leu
450 455 460

Ala Ile Ile Asp Asn Leu Met Gln Ser Ile Asn Gln Ser Lys Lys Thr
465 470 475 480

Val Phe Val Leu Thr Lys Lys Tyr Ala Lys Ser Trp Asn Phe Lys Thr
485 490 495

Ala Phe Tyr Leu Ala Leu Gln Arg Leu Met Asp Glu Asn Met Asp Val
500 505 510

Ile Ile Phe Ile Leu Leu Glu Pro Val Leu Gln His Ser Gln Tyr Leu
515 520 525

Arg Leu Arg Gln Arg Ile Cys Lys Ser Ser Ile Leu Gln Trp Pro Asp

530 535 540

Asn Pro Lys Ala Glu Gly Leu Phe Trp Gln Thr Leu Arg Asn Val Val
545 550 555 560

Leu Thr Glu Asn Asp Ser Arg Tyr Asn Asn Met Tyr Val Asp Ser Ile
565 570 575

Lys Gln Tyr

<210> 150

<211> 522

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER107, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 150

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1 5 10 15

Leu Tyr Leu Thr Pro Ala Ala Ser Glu Asp Thr Ile Ile Gly Phe Leu
20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser
35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys
50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys
65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser
85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
100 105 110

Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg
115 120 125

Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr
130 135 140

Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu

145 150 155 160

Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro
180 185 190

Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
195 200 205

Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
210 215 220

Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
225 230 235 240

Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
245 250 255

Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
260 265 270

Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
275 280 285

Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Asp Ser Lys Ala

290 295 300

Gly Met Glu Glu Asp His Thr Tyr Glu Gly Leu Asp Ile Asp Gln Thr

305 310 315 320
 Ala Thr Tyr Glu Asp Ile Val Thr Leu His His Leu Phe Tyr Trp Asp
 325 330 335
 Val Trp Phe Ile Tyr Asn Val Cys Leu Ala Lys Val Lys Gly Tyr Arg
 340 345 350
 Ser Leu Ser Thr Ser Gln Thr Phe Tyr Asp Ala Tyr Ile Ser Tyr Asp
 355 360 365

Thr Lys Asp Ala Ser Val Thr Asp Trp Val Ile Asn Glu Leu Arg Tyr
 370 375 380
 His Leu Glu Glu Ser Arg Asp Lys Asn Val Leu Leu Cys Leu Glu Glu
 385 390 395 400
 Arg Asp Trp Asp Pro Gly Leu Ala Ile Ile Asp Asn Leu Met Gln Ser
 405 410 415
 Ile Asn Gln Ser Lys Lys Thr Val Phe Val Leu Thr Lys Lys Tyr Ala
 420 425 430
 Lys Ser Trp Asn Phe Lys Thr Ala Phe Tyr Leu Ala Leu Gln Arg Leu

 435 440 445
 Met Asp Glu Asn Met Asp Val Ile Ile Phe Ile Leu Leu Glu Pro Val
 450 455 460
 Leu Gln His Ser Gln Tyr Leu Arg Leu Arg Gln Arg Ile Cys Lys Ser
 465 470 475 480
 Ser Ile Leu Gln Trp Pro Asp Asn Pro Lys Ala Glu Gly Leu Phe Trp
 485 490 495
 Gln Thr Leu Arg Asn Val Val Leu Thr Glu Asn Asp Ser Arg Tyr Asn
 500 505 510

Asn Met Tyr Val Asp Ser Ile Lys Gln Tyr
 515 520

<210> 151

<211> 545

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER108, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 151

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser

35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys

50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys

65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser

85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys

100 105 110

Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg

115 120 125

Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr

130 135 140

Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu

145 150 155 160

Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro

180 185 190

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

195 200 205

Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg

210 215 220

Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly

225 230 235 240

Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
245 250 255

Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
260 265 270

Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
275 280 285

Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Tyr Phe Leu Gly
290 295 300

Arg Leu Val Pro Arg Gly Arg Gly Ala Ala Glu Ala Ala Thr Arg Lys
305 310 315 320

Gln Arg Ile Thr Glu Thr Glu Ser Pro Tyr Gln Glu Leu Gln Gly Gln
325 330 335

Arg Ser Asp Val Tyr Ser Asp Leu Asn Thr Gln Arg Pro Tyr Tyr Lys
340 345 350

His His Leu Phe Tyr Trp Asp Val Trp Phe Ile Tyr Asn Val Cys Leu
355 360 365

Ala Lys Val Lys Gly Tyr Arg Ser Leu Ser Thr Ser Gln Thr Phe Tyr
370 375 380

Asp Ala Tyr Ile Ser Tyr Asp Thr Lys Asp Ala Ser Val Thr Asp Trp
385 390 395 400

Val Ile Asn Glu Leu Arg Tyr His Leu Glu Glu Ser Arg Asp Lys Asn
405 410 415

Val Leu Leu Cys Leu Glu Glu Arg Asp Trp Asp Pro Gly Leu Ala Ile
420 425 430

Ile Asp Asn Leu Met Gln Ser Ile Asn Gln Ser Lys Lys Thr Val Phe
435 440 445

Val Leu Thr Lys Lys Tyr Ala Lys Ser Trp Asn Phe Lys Thr Ala Phe
450 455 460

Tyr Leu Ala Leu Gln Arg Leu Met Asp Glu Asn Met Asp Val Ile Ile
465 470 475 480

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

485 490 495
 Arg Gln Arg Ile Cys Lys Ser Ser Ile Leu Gln Trp Pro Asp Asn Pro
 500 505 510
 Lys Ala Glu Gly Leu Phe Trp Gln Thr Leu Arg Asn Val Val Leu Thr
 515 520 525
 Glu Asn Asp Ser Arg Tyr Asn Asn Met Tyr Val Asp Ser Ile Lys Gln
 530 535 540

Tyr

545

<210> 152

<211> 578

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER109, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 152

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

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

115 120 125

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

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

 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Ser Trp Arg Arg
 290 295 300
 Arg Gln Arg Arg Leu Arg Gly Ala Ser Ser Ala Glu Ala Pro Asp Gly
 305 310 315 320
 Asp Lys Asp Ala Pro Glu Pro Leu Asp Lys Val Ile Ile Leu Ser Pro
 325 330 335

 Gly Ile Ser Asp Ala Thr Ala Pro Ala Trp Pro Pro Pro Gly Glu Asp
 340 345 350
 Pro Gly Thr Thr Pro Pro Gly His Ser Val Pro Val Pro Ala Thr Glu
 355 360 365
 Leu Gly Ser Thr Glu Leu Val Thr Thr Lys Thr Ala Gly Pro Glu Gln
 370 375 380

Gln His His Leu Phe Tyr Trp Asp Val Trp Phe Ile Tyr Asn Val Cys
385 390 395 400
Leu Ala Lys Val Lys Gly Tyr Arg Ser Leu Ser Thr Ser Gln Thr Phe
405 410 415
Tyr Asp Ala Tyr Ile Ser Tyr Asp Thr Lys Asp Ala Ser Val Thr Asp
420 425 430
Trp Val Ile Asn Glu Leu Arg Tyr His Leu Glu Glu Ser Arg Asp Lys
435 440 445
Asn Val Leu Leu Cys Leu Glu Glu Arg Asp Trp Asp Pro Gly Leu Ala
450 455 460
Ile Ile Asp Asn Leu Met Gln Ser Ile Asn Gln Ser Lys Lys Thr Val
465 470 475 480
Phe Val Leu Thr Lys Lys Tyr Ala Lys Ser Trp Asn Phe Lys Thr Ala
485 490 495
Phe Tyr Leu Ala Leu Gln Arg Leu Met Asp Glu Asn Met Asp Val Ile
500 505 510
Ile Phe Ile Leu Leu Glu Pro Val Leu Gln His Ser Gln Tyr Leu Arg
515 520 525
Leu Arg Gln Arg Ile Cys Lys Ser Ser Ile Leu Gln Trp Pro Asp Asn
530 535 540
Pro Lys Ala Glu Gly Leu Phe Trp Gln Thr Leu Arg Asn Val Val Leu
545 550 555 560
Thr Glu Asn Asp Ser Arg Tyr Asn Asn Met Tyr Val Asp Ser Ile Lys
565 570 575
Gln Tyr
<210> 153
<211> 626
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> CER110, amino acids 1-22 are signal peptide
<400> 153

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

245 250 255
 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Met Ser Leu Leu
 290 295 300
 Asn Cys Glu Asn Ser Cys Gly Ser Ser Gln Ser Glu Ser Asp Cys Cys

 305 310 315 320
 Val Ala Met Ala Ser Ser Cys Ser Ala Val Thr Lys Asp Asp Ser Val
 325 330 335
 Gly Gly Thr Ala Ser Thr Gly Asn Leu Ser Ser Ser Phe Met Glu Glu
 340 345 350
 Ile Gln Gly Tyr Asp Val Glu Phe Asp Pro Pro Leu Glu Ser Lys Tyr
 355 360 365
 Glu Cys Pro Ile Cys Leu Met Ala Leu Arg Glu Ala Val Gln Thr Pro
 370 375 380

 Cys Gly His Arg Phe Cys Lys Ala Cys Ile Ile Lys Ser Ile Arg Asp
 385 390 395 400
 Ala Gly His Lys Cys Pro Val Asp Asn Glu Ile Leu Leu Glu Asn Gln
 405 410 415
 Leu Phe Pro Asp Asn Phe Ala Lys Arg Glu Ile Leu Ser Leu Met Val
 420 425 430
 Lys Cys Pro Asn Glu Gly Cys Leu His Lys Met Glu Leu Arg His Leu
 435 440 445
 Glu Asp His Gln Ala His Cys Glu Phe Ala Leu Met Asp Cys Pro Gln

 450 455 460
 Cys Gln Arg Pro Phe Gln Lys Phe His Ile Asn Ile His Ile Leu Lys
 465 470 475 480
 Asp Cys Pro Arg Arg Gln Val Ser Cys Asp Asn Cys Ala Ala Ser Met
 485 490 495
 Ala Phe Glu Asp Lys Glu Ile His Asp Gln Asn Cys Pro Leu Ala Asn

500 505 510
Val Ile Cys Glu Tyr Cys Asn Thr Ile Leu Ile Arg Glu Gln Met Pro
515 520 525

Asn His Tyr Asp Leu Asp Cys Pro Thr Ala Pro Ile Pro Cys Thr Phe
530 535 540
Ser Thr Phe Gly Cys His Glu Lys Met Gln Arg Asn His Leu Ala Arg
545 550 555 560
His Leu Gln Glu Asn Thr Gln Ser His Met Arg Met Leu Ala Tyr Phe
565 570 575
Leu Gly Arg Leu Val Pro Arg Gly Arg Gly Ala Ala Glu Ala Ala Thr
580 585 590
Arg Lys Gln Arg Ile Thr Glu Thr Glu Ser Pro Tyr Gln Glu Leu Gln

595 600 605
Gly Gln Arg Ser Asp Val Tyr Ser Asp Leu Asn Thr Gln Arg Pro Tyr
610 615 620

Tyr Lys

625

<210> 154

<211> 619

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER111A, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 154

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Thr Pro Ala Ala Ser Glu Asp Thr Ile Ile Gly Phe Leu

20 25 30
Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser
35 40 45
Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys
50 55 60

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

305 310 315 320
 Val Ala Met Ala Ser Ser Cys Ser Ala Val Thr Lys Asp Asp Ser Val
 325 330 335
 Gly Gly Thr Ala Ser Thr Gly Asn Leu Ser Ser Ser Phe Met Glu Glu
 340 345 350
 Ile Gln Gly Tyr Asp Val Glu Phe Asp Pro Pro Leu Glu Ser Lys Tyr
 355 360 365
 Glu Cys Pro Ile Cys Leu Met Ala Leu Arg Glu Ala Val Gln Thr Pro
 370 375 380

 Cys Gly His Arg Phe Cys Lys Ala Cys Ile Ile Lys Ser Ile Arg Asp
 385 390 395 400
 Ala Gly His Lys Cys Pro Val Asp Asn Glu Ile Leu Leu Glu Asn Gln
 405 410 415
 Leu Phe Pro Asp Asn Phe Ala Lys Arg Glu Ile Leu Ser Leu Met Val
 420 425 430
 Lys Cys Pro Asn Glu Gly Cys Leu His Lys Met Glu Leu Arg His Leu
 435 440 445
 Glu Asp His Gln Ala His Cys Glu Phe Ala Leu Met Asp Cys Pro Gln

 450 455 460
 Cys Gln Arg Pro Phe Gln Lys Phe His Ile Asn Ile His Ile Leu Lys
 465 470 475 480
 Asp Cys Pro Arg Arg Gln Val Ser Cys Asp Asn Cys Ala Ala Ser Met
 485 490 495
 Ala Phe Glu Asp Lys Glu Ile His Asp Gln Asn Cys Pro Leu Ala Asn
 500 505 510
 Val Ile Cys Glu Tyr Cys Asn Thr Ile Leu Ile Arg Glu Gln Met Pro
 515 520 525

 Asn His Tyr Asp Leu Asp Cys Pro Thr Ala Pro Ile Pro Cys Thr Phe
 530 535 540
 Ser Thr Phe Gly Cys His Glu Lys Met Gln Arg Asn His Leu Ala Arg
 545 550 555 560
 His Leu Gln Glu Asn Thr Gln Ser His Met Arg Met Leu Ala Asp Ser

565 570 575
Lys Ala Gly Met Glu Glu Asp His Thr Tyr Glu Gly Leu Asp Ile Asp
580 585 590
Gln Thr Ala Thr Tyr Glu Asp Ile Val Thr Leu Arg Thr Gly Glu Val

595 600 605
Lys Trp Ser Val Gly Glu His Pro Gly Gln Glu

610 615
<210> 155
<211> 603
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> CER111B, amino acids 1-22 are signal peptide
<400> 155

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Thr Pro Ala Ala Ser Glu Asp Thr Ile Ile Gly Phe Leu
20 25 30

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

100 105 110
Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg
115 120 125
Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr
130 135 140

Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu
145 150 155 160
Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro
180 185 190
Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
195 200 205
Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
210 215 220
Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
225 230 235 240
Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
245 250 255
Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
260 265 270
Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
275 280 285
Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Met Ser Leu Leu
290 295 300
Asn Cys Glu Asn Ser Cys Gly Ser Ser Gln Ser Glu Ser Asp Cys Cys
305 310 315 320
Val Ala Met Ala Ser Ser Cys Ser Ala Val Thr Lys Asp Asp Ser Val
325 330 335
Gly Gly Thr Ala Ser Thr Gly Asn Leu Ser Ser Ser Phe Met Glu Glu
340 345 350
Ile Gln Gly Tyr Asp Val Glu Phe Asp Pro Pro Leu Glu Ser Lys Tyr
355 360 365
Glu Cys Pro Ile Cys Leu Met Ala Leu Arg Glu Ala Val Gln Thr Pro
370 375 380
Cys Gly His Arg Phe Cys Lys Ala Cys Ile Ile Lys Ser Ile Arg Asp

385 390 395 400
 Ala Gly His Lys Cys Pro Val Asp Asn Glu Ile Leu Leu Glu Asn Gln
 405 410 415
 Leu Phe Pro Asp Asn Phe Ala Lys Arg Glu Ile Leu Ser Leu Met Val
 420 425 430
 Lys Cys Pro Asn Glu Gly Cys Leu His Lys Met Glu Leu Arg His Leu
 435 440 445
 Glu Asp His Gln Ala His Cys Glu Phe Ala Leu Met Asp Cys Pro Gln
 450 455 460

 Cys Gln Arg Pro Phe Gln Lys Phe His Ile Asn Ile His Ile Leu Lys
 465 470 475 480
 Asp Cys Pro Arg Arg Gln Val Ser Cys Asp Asn Cys Ala Ala Ser Met
 485 490 495
 Ala Phe Glu Asp Lys Glu Ile His Asp Gln Asn Cys Pro Leu Ala Asn
 500 505 510
 Val Ile Cys Glu Tyr Cys Asn Thr Ile Leu Ile Arg Glu Gln Met Pro
 515 520 525
 Asn His Tyr Asp Leu Asp Cys Pro Thr Ala Pro Ile Pro Cys Thr Phe

 530 535 540
 Ser Thr Phe Gly Cys His Glu Lys Met Gln Arg Asn His Leu Ala Arg
 545 550 555 560
 His Leu Gln Glu Asn Thr Gln Ser His Met Arg Met Leu Ala Asp Ser
 565 570 575
 Lys Ala Gly Met Glu Glu Asp His Thr Tyr Glu Gly Leu Asp Ile Asp
 580 585 590
 Gln Thr Ala Thr Tyr Glu Asp Ile Val Thr Leu
 595 600

<210> 156

<211> 660

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER112, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 156

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser

35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys

50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys

65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser

85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys

100 105 110

Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg

115 120 125

Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr

130 135 140

Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu

145 150 155 160

Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro

180 185 190

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

195 200 205

Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg

210 215 220

Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly

225 230 235 240

Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
245 250 255

Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
260 265 270

Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
275 280 285

Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Met Ser Leu Leu
290 295 300

Asn Cys Glu Asn Ser Cys Gly Ser Ser Gln Ser Glu Ser Asp Cys Cys
305 310 315 320

Val Ala Met Ala Ser Ser Cys Ser Ala Val Thr Lys Asp Asp Ser Val
325 330 335

Gly Gly Thr Ala Ser Thr Gly Asn Leu Ser Ser Ser Phe Met Glu Glu
340 345 350

Ile Gln Gly Tyr Asp Val Glu Phe Asp Pro Pro Leu Glu Ser Lys Tyr
355 360 365

Glu Cys Pro Ile Cys Leu Met Ala Leu Arg Glu Ala Val Gln Thr Pro
370 375 380

Cys Gly His Arg Phe Cys Lys Ala Cys Ile Ile Lys Ser Ile Arg Asp
385 390 395 400

Ala Gly His Lys Cys Pro Val Asp Asn Glu Ile Leu Leu Glu Asn Gln
405 410 415

Leu Phe Pro Asp Asn Phe Ala Lys Arg Glu Ile Leu Ser Leu Met Val
420 425 430

Lys Cys Pro Asn Glu Gly Cys Leu His Lys Met Glu Leu Arg His Leu
435 440 445

Glu Asp His Gln Ala His Cys Glu Phe Ala Leu Met Asp Cys Pro Gln
450 455 460

Cys Gln Arg Pro Phe Gln Lys Phe His Ile Asn Ile His Ile Leu Lys
465 470 475 480

Asp Cys Pro Arg Arg Gln Val Ser Cys Asp Asn Cys Ala Ala Ser Met

485 490 495
Ala Phe Glu Asp Lys Glu Ile His Asp Gln Asn Cys Pro Leu Ala Asn
500 505 510
Val Ile Cys Glu Tyr Cys Asn Thr Ile Leu Ile Arg Glu Gln Met Pro
515 520 525
Asn His Tyr Asp Leu Asp Cys Pro Thr Ala Pro Ile Pro Cys Thr Phe
530 535 540
Ser Thr Phe Gly Cys His Glu Lys Met Gln Arg Asn His Leu Ala Arg
545 550 555 560

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

625 630 635 640
Gln Glu Arg Pro His Arg Phe Glu Asp Asp Gly Glu Leu Asn Leu Val
645 650 655
Tyr Glu Asn Leu
660

<210> 157

<211> 659

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER113, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 157

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp
1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser

35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys

50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys

65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser

85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys

100 105 110

Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg

115 120 125

Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr

130 135 140

Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu

145 150 155 160

Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro

180 185 190

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

195 200 205

Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg

210 215 220

Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly

225 230 235 240

Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys

245 250 255

Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His

260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Met Ser Leu Leu
 290 295 300
 Asn Cys Glu Asn Ser Cys Gly Ser Ser Gln Ser Glu Ser Asp Cys Cys

 305 310 315 320
 Val Ala Met Ala Ser Ser Cys Ser Ala Val Thr Lys Asp Asp Ser Val
 325 330 335
 Gly Gly Thr Ala Ser Thr Gly Asn Leu Ser Ser Ser Phe Met Glu Glu
 340 345 350
 Ile Gln Gly Tyr Asp Val Glu Phe Asp Pro Pro Leu Glu Ser Lys Tyr
 355 360 365
 Glu Cys Pro Ile Cys Leu Met Ala Leu Arg Glu Ala Val Gln Thr Pro
 370 375 380

 Cys Gly His Arg Phe Cys Lys Ala Cys Ile Ile Lys Ser Ile Arg Asp
 385 390 395 400
 Ala Gly His Lys Cys Pro Val Asp Asn Glu Ile Leu Leu Glu Asn Gln
 405 410 415
 Leu Phe Pro Asp Asn Phe Ala Lys Arg Glu Ile Leu Ser Leu Met Val
 420 425 430
 Lys Cys Pro Asn Glu Gly Cys Leu His Lys Met Glu Leu Arg His Leu
 435 440 445
 Glu Asp His Gln Ala His Cys Glu Phe Ala Leu Met Asp Cys Pro Gln

 450 455 460
 Cys Gln Arg Pro Phe Gln Lys Phe His Ile Asn Ile His Ile Leu Lys
 465 470 475 480
 Asp Cys Pro Arg Arg Gln Val Ser Cys Asp Asn Cys Ala Ala Ser Met
 485 490 495
 Ala Phe Glu Asp Lys Glu Ile His Asp Gln Asn Cys Pro Leu Ala Asn
 500 505 510
 Val Ile Cys Glu Tyr Cys Asn Thr Ile Leu Ile Arg Glu Gln Met Pro

515 520 525
 Asn His Tyr Asp Leu Asp Cys Pro Thr Ala Pro Ile Pro Cys Thr Phe
 530 535 540
 Ser Thr Phe Gly Cys His Glu Lys Met Gln Arg Asn His Leu Ala Arg
 545 550 555 560
 His Leu Gln Glu Asn Thr Gln Ser His Met Arg Met Leu Ala Ser Trp
 565 570 575
 Arg Arg Arg Gln Arg Arg Leu Arg Gly Ala Ser Ser Ala Glu Ala Pro
 580 585 590
 Asp Gly Asp Lys Asp Ala Pro Glu Pro Leu Asp Lys Val Ile Ile Leu
 595 600 605
 Ser Pro Gly Ile Ser Asp Ala Thr Ala Pro Ala Trp Pro Pro Pro Gly
 610 615 620
 Glu Asp Pro Gly Thr Thr Pro Pro Gly His Ser Val Pro Val Pro Ala
 625 630 635 640
 Thr Glu Leu Gly Ser Thr Glu Leu Val Thr Thr Lys Thr Ala Gly Pro
 645 650 655
 Glu Gln Gln
 <210> 158
 <211> 1050
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 >
 <223> CER114, amino acids 1-22 are signal peptide
 <400> 158
 Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp
 1 5 10 15
 Leu Tyr Leu Thr Pro Ala Ala Ser Glu Asp Thr Ile Ile Gly Phe Leu
 20 25 30
 Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser
 35 40 45
 Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys

50 55 60
 Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys
 65 70 75 80
 Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser
 85 90 95
 Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
 100 105 110
 Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg
 115 120 125
 Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr

 130 135 140
 Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu
 145 150 155 160
 Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro
 180 185 190
 Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
 195 200 205

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

 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Met Ser Leu Leu
 290 295 300

Asn Cys Glu Asn Ser Cys Gly Ser Ser Gln Ser Glu Ser Asp Cys Cys
 305 310 315 320
 Val Ala Met Ala Ser Ser Cys Ser Ala Val Thr Lys Asp Asp Ser Val
 325 330 335
 Gly Gly Thr Ala Ser Thr Gly Asn Leu Ser Ser Ser Phe Met Glu Glu
 340 345 350

 Ile Gln Gly Tyr Asp Val Glu Phe Asp Pro Pro Leu Glu Ser Lys Tyr
 355 360 365
 Glu Cys Pro Ile Cys Leu Met Ala Leu Arg Glu Ala Val Gln Thr Pro
 370 375 380
 Cys Gly His Arg Phe Cys Lys Ala Cys Ile Ile Lys Ser Ile Arg Asp
 385 390 395 400
 Ala Gly His Lys Cys Pro Val Asp Asn Glu Ile Leu Leu Glu Asn Gln
 405 410 415
 Leu Phe Pro Asp Asn Phe Ala Lys Arg Glu Ile Leu Ser Leu Met Val

 420 425 430
 Lys Cys Pro Asn Glu Gly Cys Leu His Lys Met Glu Leu Arg His Leu
 435 440 445
 Glu Asp His Gln Ala His Cys Glu Phe Ala Leu Met Asp Cys Pro Gln
 450 455 460
 Cys Gln Arg Pro Phe Gln Lys Phe His Ile Asn Ile His Ile Leu Lys
 465 470 475 480
 Asp Cys Pro Arg Arg Gln Val Ser Cys Asp Asn Cys Ala Ala Ser Met
 485 490 495

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

His Leu Gln Glu Asn Thr Gln Ser His Met Arg Met Leu Ala Ala Leu

565 570 575

Arg Arg Arg Val Gln Glu Thr Lys Phe Gly Gly Ala Phe Ser Glu Glu

580 585 590

Asp Ser Gln Leu Val Val Asn Tyr Arg Ala Lys Lys Ser Phe Cys Arg

595 600 605

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

610 615 620

Gln Asn Lys Leu Glu Asp Val Val Ile Asp Arg Asn Leu Leu Val Leu

625 630 635 640

Gly Lys Val Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly Ser Val Met Glu Gly Asn

645 650 655

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

660 665 670

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

675 680 685

Ala Ala Cys Met Lys Asp Phe Asn His Pro Asn Val Ile Arg Leu Leu

690 695 700

Gly Val Cys Ile Glu Leu Ser Ser Gln Gly Ile Pro Lys Pro Met Val

705 710 715 720

Ile Leu Pro Phe Met Lys Tyr Gly Asp Leu His Thr Phe Leu Leu Tyr

725 730 735

Ser Arg Leu Asn Thr Gly Pro Lys Tyr Ile His Leu Gln Thr Leu Leu

740 745 750

Lys Phe Met Met Asp Ile Ala Gln Gly Met Glu Tyr Leu Ser Asn Arg

755 760 765

Asn Phe Leu His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu Arg Asp

770 775 780

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

785 790 795 800

Ser Gly Asp Tyr Tyr Arg Gln Gly Arg Ile Ala Lys Met Pro Val Lys

805 810 815
Trp Ile Ala Ile Glu Ser Leu Ala Asp Arg Val Tyr Thr Ser Lys Ser

820 825 830
Asp Val Trp Ala Phe Gly Val Thr Met Trp Glu Ile Thr Thr Arg Gly

835 840 845
Met Thr Pro Tyr Pro Gly Val Gln Asn His Glu Met Tyr Asp Tyr Leu

850 855 860
Leu His Gly His Arg Leu Lys Gln Pro Glu Asp Cys Leu Asp Glu Leu

865 870 875 880
Tyr Asp Ile Met Tyr Ser Cys Trp Ser Ala Asp Pro Leu Asp Arg Pro

885 890 895
Thr Phe Ser Val Leu Arg Leu Gln Leu Glu Lys Leu Ser Glu Ser Leu

900 905 910
Pro Asp Ala Gln Asp Lys Glu Ser Ile Ile Tyr Ile Asn Thr Gln Leu

915 920 925
Leu Glu Ser Cys Glu Gly Ile Ala Asn Gly Pro Ser Leu Thr Gly Leu

930 935 940
Asp Met Asn Ile Asp Pro Asp Ser Ile Ile Ala Ser Cys Thr Pro Gly

945 950 955 960
Ala Ala Val Ser Val Val Thr Ala Glu Val His Glu Asn Asn Leu Arg

965 970 975
Glu Glu Arg Tyr Ile Leu Asn Gly Gly Asn Glu Glu Trp Glu Asp Val

980 985 990
Ser Ser Thr Pro Phe Ala Ala Val Thr Pro Glu Lys Asp Gly Val Leu

995 1000 1005
Pro Glu Asp Arg Leu Thr Lys Asn Gly Val Ser Trp Ser His His Ser

1010 1015 1020
Thr Leu Pro Leu Gly Ser Pro Ser Pro Asp Glu Leu Leu Phe Val Asp

1025 1030 1035 1040
Asp Ser Leu Glu Asp Ser Glu Val Leu Met

1045 1050
<210> 159

<211> 1050

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER115, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 159

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser

35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys

50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys

65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser

85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys

100 105 110

Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg

115 120 125

Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr

130 135 140

Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu

145 150 155 160

Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro

180 185 190

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

195 200 205

Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg

210 215 220

Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly

225 230 235 240

Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys

245 250 255

Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His

260 265 270

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

275 280 285

Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Ala Leu Arg Arg

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Lys Leu Glu Asp Val Val Ile Asp Arg Asn Leu Leu Val Leu Gly Lys

355 360 365

Val Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly Ser Val Met Glu Gly Asn Leu Lys

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Cys Met Lys Asp Phe Asn His Pro Asn Val Ile Arg Leu Leu Gly Val

420 425 430

Cys Ile Glu Leu Ser Ser Gln Gly Ile Pro Lys Pro Met Val Ile Leu

435 440 445

Pro Phe Met Lys Tyr Gly Asp Leu His Thr Phe Leu Leu Tyr Ser Arg

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

 500 505 510
 Thr Val Cys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ser Lys Lys Ile Tyr Ser Gly
 515 520 525
 Asp Tyr Tyr Arg Gln Gly Arg Ile Ala Lys Met Pro Val Lys Trp Ile
 530 535 540
 Ala Ile Glu Ser Leu Ala Asp Arg Val Tyr Thr Ser Lys Ser Asp Val
 545 550 555 560
 Trp Ala Phe Gly Val Thr Met Trp Glu Ile Thr Thr Arg Gly Met Thr
 565 570 575

 Pro Tyr Pro Gly Val Gln Asn His Glu Met Tyr Asp Tyr Leu Leu His
 580 585 590
 Gly His Arg Leu Lys Gln Pro Glu Asp Cys Leu Asp Glu Leu Tyr Asp
 595 600 605
 Ile Met Tyr Ser Cys Trp Ser Ala Asp Pro Leu Asp Arg Pro Thr Phe
 610 615 620
 Ser Val Leu Arg Leu Gln Leu Glu Lys Leu Ser Glu Ser Leu Pro Asp
 625 630 635 640
 Ala Gln Asp Lys Glu Ser Ile Ile Tyr Ile Asn Thr Gln Leu Leu Glu

 645 650 655
 Ser Cys Glu Gly Ile Ala Asn Gly Pro Ser Leu Thr Gly Leu Asp Met
 660 665 670
 Asn Ile Asp Pro Asp Ser Ile Ile Ala Ser Cys Thr Pro Gly Ala Ala
 675 680 685
 Val Ser Val Val Thr Ala Glu Val His Glu Asn Asn Leu Arg Glu Glu
 690 695 700
 Arg Tyr Ile Leu Asn Gly Gly Asn Glu Glu Trp Glu Asp Val Ser Ser

705						710						715						720
Thr	Pro	Phe	Ala	Ala	Val	Thr	Pro	Glu	Lys	Asp	Gly	Val	Leu	Pro	Glu			
725					730					735								
Asp	Arg	Leu	Thr	Lys	Asn	Gly	Val	Ser	Trp	Ser	His	His	Ser	Thr	Leu			
740					745					750								
Pro	Leu	Gly	Ser	Pro	Ser	Pro	Asp	Glu	Leu	Leu	Phe	Val	Asp	Asp	Ser			
755					760					765								
Leu	Glu	Asp	Ser	Glu	Val	Leu	Met	Met	Ser	Leu	Leu	Asn	Cys	Glu	Asn			
770					775					780								
Ser	Cys	Gly	Ser	Ser	Gln	Ser	Glu	Ser	Asp	Cys	Cys	Val	Ala	Met	Ala			
785					790					795					800			
Ser	Ser	Cys	Ser	Ala	Val	Thr	Lys	Asp	Asp	Ser	Val	Gly	Gly	Thr	Ala			
805					810					815								
Ser	Thr	Gly	Asn	Leu	Ser	Ser	Ser	Phe	Met	Glu	Glu	Ile	Gln	Gly	Tyr			
820					825					830								
Asp	Val	Glu	Phe	Asp	Pro	Pro	Leu	Glu	Ser	Lys	Tyr	Glu	Cys	Pro	Ile			
835					840					845								
Cys	Leu	Met	Ala	Leu	Arg	Glu	Ala	Val	Gln	Thr	Pro	Cys	Gly	His	Arg			
850					855					860								
Phe	Cys	Lys	Ala	Cys	Ile	Ile	Lys	Ser	Ile	Arg	Asp	Ala	Gly	His	Lys			
865					870					875					880			
Cys	Pro	Val	Asp	Asn	Glu	Ile	Leu	Leu	Glu	Asn	Gln	Leu	Phe	Pro	Asp			
885					890					895								
Asn	Phe	Ala	Lys	Arg	Glu	Ile	Leu	Ser	Leu	Met	Val	Lys	Cys	Pro	Asn			
900					905					910								
Glu	Gly	Cys	Leu	His	Lys	Met	Glu	Leu	Arg	His	Leu	Glu	Asp	His	Gln			
915					920					925								
Ala	His	Cys	Glu	Phe	Ala	Leu	Met	Asp	Cys	Pro	Gln	Cys	Gln	Arg	Pro			
930					935					940								
Phe	Gln	Lys	Phe	His	Ile	Asn	Ile	His	Ile	Leu	Lys	Asp	Cys	Pro	Arg			
945					950					955					960			

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

Leu Asp Cys Pro Thr Ala Pro Ile Pro Cys Thr Phe Ser Thr Phe Gly
 1010 1015 1020
 Cys His Glu Lys Met Gln Arg Asn His Leu Ala Arg His Leu Gln Glu
 1025 1030 1035 1040
 Asn Thr Gln Ser His Met Arg Met Leu Ala
 1045 1050

<210> 160

<211> 767

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER116, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 160

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1 5 10 15
 Leu Tyr Leu Thr Pro Ala Ala Ser Glu Asp Thr Ile Ile Gly Phe Leu
 20 25 30
 Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser
 35 40 45
 Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys
 50 55 60
 Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys
 65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser
 85 90 95
 Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys

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

 145 150 155 160
 Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro
 180 185 190
 Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
 195 200 205
 Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
 210 215 220

 Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
 225 230 235 240
 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
 245 250 255
 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Met Ser Leu Leu

 290 295 300
 Asn Cys Glu Asn Ser Cys Gly Ser Ser Gln Ser Glu Ser Asp Cys Cys
 305 310 315 320
 Val Ala Met Ala Ser Ser Cys Ser Ala Val Thr Lys Asp Asp Ser Val
 325 330 335
 Gly Gly Thr Ala Ser Thr Gly Asn Leu Ser Ser Ser Phe Met Glu Glu
 340 345 350
 Ile Gln Gly Tyr Asp Val Glu Phe Asp Pro Pro Leu Glu Ser Lys Tyr

355 360 365
 Glu Cys Pro Ile Cys Leu Met Ala Leu Arg Glu Ala Val Gln Thr Pro
 370 375 380
 Cys Gly His Arg Phe Cys Lys Ala Cys Ile Ile Lys Ser Ile Arg Asp
 385 390 395 400
 Ala Gly His Lys Cys Pro Val Asp Asn Glu Ile Leu Leu Glu Asn Gln
 405 410 415
 Leu Phe Pro Asp Asn Phe Ala Lys Arg Glu Ile Leu Ser Leu Met Val
 420 425 430
 Lys Cys Pro Asn Glu Gly Cys Leu His Lys Met Glu Leu Arg His Leu
 435 440 445
 Glu Asp His Gln Ala His Cys Glu Phe Ala Leu Met Asp Cys Pro Gln
 450 455 460
 Cys Gln Arg Pro Phe Gln Lys Phe His Ile Asn Ile His Ile Leu Lys
 465 470 475 480
 Asp Cys Pro Arg Arg Gln Val Ser Cys Asp Asn Cys Ala Ala Ser Met
 485 490 495
 Ala Phe Glu Asp Lys Glu Ile His Asp Gln Asn Cys Pro Leu Ala Asn
 500 505 510
 Val Ile Cys Glu Tyr Cys Asn Thr Ile Leu Ile Arg Glu Gln Met Pro
 515 520 525
 Asn His Tyr Asp Leu Asp Cys Pro Thr Ala Pro Ile Pro Cys Thr Phe
 530 535 540
 Ser Thr Phe Gly Cys His Glu Lys Met Gln Arg Asn His Leu Ala Arg
 545 550 555 560
 His Leu Gln Glu Asn Thr Gln Ser His Met Arg Met Leu Ala His His
 565 570 575
 Leu Phe Tyr Trp Asp Val Trp Phe Ile Tyr Asn Val Cys Leu Ala Lys
 580 585 590
 Val Lys Gly Tyr Arg Ser Leu Ser Thr Ser Gln Thr Phe Tyr Asp Ala
 595 600 605

Tyr Ile Ser Tyr Asp Thr Lys Asp Ala Ser Val Thr Asp Trp Val Ile
 610 615 620
 Asn Glu Leu Arg Tyr His Leu Glu Glu Ser Arg Asp Lys Asn Val Leu
 625 630 635 640
 Leu Cys Leu Glu Glu Arg Asp Trp Asp Pro Gly Leu Ala Ile Ile Asp
 645 650 655

 Asn Leu Met Gln Ser Ile Asn Gln Ser Lys Lys Thr Val Phe Val Leu
 660 665 670
 Thr Lys Lys Tyr Ala Lys Ser Trp Asn Phe Lys Thr Ala Phe Tyr Leu
 675 680 685
 Ala Leu Gln Arg Leu Met Asp Glu Asn Met Asp Val Ile Ile Phe Ile
 690 695 700
 Leu Leu Glu Pro Val Leu Gln His Ser Gln Tyr Leu Arg Leu Arg Gln
 705 710 715 720
 Arg Ile Cys Lys Ser Ser Ile Leu Gln Trp Pro Asp Asn Pro Lys Ala

 725 730 735
 Glu Gly Leu Phe Trp Gln Thr Leu Arg Asn Val Val Leu Thr Glu Asn
 740 745 750
 Asp Ser Arg Tyr Asn Asn Met Tyr Val Asp Ser Ile Lys Gln Tyr
 755 760 765

 <210> 161
 <211> 767
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> CER117, amino acids 1-22 are signal peptide
 <400> 161
 Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp
 1 5 10 15

 Leu Tyr Leu Thr Pro Ala Ala Ser Glu Asp Thr Ile Ile Gly Phe Leu
 20 25 30
 Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser

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

 85 90 95
 Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
 100 105 110
 Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg
 115 120 125
 Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr
 130 135 140
 Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu
 145 150 155 160

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

 225 230 235 240
 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
 245 250 255
 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu His His Leu Phe

290 295 300
 Tyr Trp Asp Val Trp Phe Ile Tyr Asn Val Cys Leu Ala Lys Val Lys
 305 310 315 320
 Gly Tyr Arg Ser Leu Ser Thr Ser Gln Thr Phe Tyr Asp Ala Tyr Ile
 325 330 335
 Ser Tyr Asp Thr Lys Asp Ala Ser Val Thr Asp Trp Val Ile Asn Glu
 340 345 350
 Leu Arg Tyr His Leu Glu Glu Ser Arg Asp Lys Asn Val Leu Leu Cys
 355 360 365
 Leu Glu Glu Arg Asp Trp Asp Pro Gly Leu Ala Ile Ile Asp Asn Leu

 370 375 380
 Met Gln Ser Ile Asn Gln Ser Lys Lys Thr Val Phe Val Leu Thr Lys
 385 390 395 400
 Lys Tyr Ala Lys Ser Trp Asn Phe Lys Thr Ala Phe Tyr Leu Ala Leu
 405 410 415
 Gln Arg Leu Met Asp Glu Asn Met Asp Val Ile Ile Phe Ile Leu Leu
 420 425 430
 Glu Pro Val Leu Gln His Ser Gln Tyr Leu Arg Leu Arg Gln Arg Ile
 435 440 445

 Cys Lys Ser Ser Ile Leu Gln Trp Pro Asp Asn Pro Lys Ala Glu Gly
 450 455 460
 Leu Phe Trp Gln Thr Leu Arg Asn Val Val Leu Thr Glu Asn Asp Ser
 465 470 475 480
 Arg Tyr Asn Asn Met Tyr Val Asp Ser Ile Lys Gln Tyr Met Ser Leu
 485 490 495
 Leu Asn Cys Glu Asn Ser Cys Gly Ser Ser Gln Ser Glu Ser Asp Cys
 500 505 510
 Cys Val Ala Met Ala Ser Ser Cys Ser Ala Val Thr Lys Asp Asp Ser

 515 520 525
 Val Gly Gly Thr Ala Ser Thr Gly Asn Leu Ser Ser Ser Phe Met Glu
 530 535 540

Glu Ile Gln Gly Tyr Asp Val Glu Phe Asp Pro Pro Leu Glu Ser Lys
 545 550 555 560
 Tyr Glu Cys Pro Ile Cys Leu Met Ala Leu Arg Glu Ala Val Gln Thr
 565 570 575
 Pro Cys Gly His Arg Phe Cys Lys Ala Cys Ile Ile Lys Ser Ile Arg
 580 585 590

 Asp Ala Gly His Lys Cys Pro Val Asp Asn Glu Ile Leu Leu Glu Asn
 595 600 605
 Gln Leu Phe Pro Asp Asn Phe Ala Lys Arg Glu Ile Leu Ser Leu Met
 610 615 620
 Val Lys Cys Pro Asn Glu Gly Cys Leu His Lys Met Glu Leu Arg His
 625 630 635 640
 Leu Glu Asp His Gln Ala His Cys Glu Phe Ala Leu Met Asp Cys Pro
 645 650 655
 Gln Cys Gln Arg Pro Phe Gln Lys Phe His Ile Asn Ile His Ile Leu

 660 665 670
 Lys Asp Cys Pro Arg Arg Gln Val Ser Cys Asp Asn Cys Ala Ala Ser
 675 680 685
 Met Ala Phe Glu Asp Lys Glu Ile His Asp Gln Asn Cys Pro Leu Ala
 690 695 700
 Asn Val Ile Cys Glu Tyr Cys Asn Thr Ile Leu Ile Arg Glu Gln Met
 705 710 715 720
 Pro Asn His Tyr Asp Leu Asp Cys Pro Thr Ala Pro Ile Pro Cys Thr
 725 730 735

 Phe Ser Thr Phe Gly Cys His Glu Lys Met Gln Arg Asn His Leu Ala
 740 745 750
 Arg His Leu Gln Glu Asn Thr Gln Ser His Met Arg Met Leu Ala
 755 760 765

 <210> 162
 <211> 571
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER118, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 162

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser

35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys

50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys

65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser

85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys

100 105 110

Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg

115 120 125

Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr

130 135 140

Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu

145 150 155 160

Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro

180 185 190

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

195 200 205

Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg

210 215 220

Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly

225 230 235 240
 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
 245 250 255
 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Ser Tyr Leu Asp
 290 295 300
 Leu Pro Trp Tyr Leu Arg Met Val Cys Gln Trp Thr Gln Thr Arg Arg

 305 310 315 320
 Arg Ala Arg Asn Ile Pro Leu Glu Glu Leu Gln Arg Asn Leu Gln Phe
 325 330 335
 His Ala Phe Ile Ser Tyr Ser Gly His Asp Ser Phe Trp Val Lys Asn
 340 345 350
 Glu Leu Leu Pro Asn Leu Glu Lys Glu Gly Met Gln Ile Cys Leu His
 355 360 365
 Glu Arg Asn Phe Val Pro Gly Lys Ser Ile Val Glu Asn Ile Ile Thr
 370 375 380

 Cys Ile Glu Lys Ser Tyr Lys Ser Ile Phe Val Leu Ser Pro Asn Phe
 385 390 395 400
 Val Gln Ser Glu Trp Cys His Tyr Glu Leu Tyr Phe Ala His His Asn
 405 410 415
 Leu Phe His Glu Gly Ser Asn Ser Leu Ile Leu Ile Leu Leu Glu Pro
 420 425 430
 Ile Pro Gln Tyr Ser Ile Pro Ser Ser Tyr His Lys Leu Lys Ser Leu
 435 440 445
 Met Ala Arg Arg Thr Tyr Leu Glu Trp Pro Lys Glu Lys Ser Lys Arg

 450 455 460
 Gly Leu Phe Trp Ala Asn Leu Arg Ala Ala Ile Asn Ile Lys Leu Thr
 465 470 475 480

Glu Gln Ala Lys Lys Leu Trp Asn Lys Lys Arg Met Arg Gly Pro Gly
485 490 495
Lys Asp Pro Thr Arg Lys Cys Pro Asp Pro Arg Ser Ala Ser Ser Pro
500 505 510
Lys Gln His Pro Ser Glu Ser Val Tyr Thr Ala Leu Gln Arg Arg Glu
515 520 525

Thr Glu Val Tyr Ala Cys Ile Glu Asn Glu Asp Gly Ser Ser Pro Thr
530 535 540
Ala Lys Gln Ser Pro Leu Ser Gln Glu Arg Pro His Arg Phe Glu Asp
545 550 555 560
Asp Gly Glu Leu Asn Leu Val Tyr Glu Asn Leu
565 570

<210> 163

<211> 514

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER119B, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 163

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1 5 10 15
Leu Tyr Leu Thr Pro Ala Ala Ser Glu Asp Thr Ile Ile Gly Phe Leu
20 25 30
Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser
35 40 45
Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys
50 55 60
Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys
65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser
85 90 95
Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys

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

 145 150 155 160
 Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro
 180 185 190
 Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
 195 200 205
 Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
 210 215 220

 Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
 225 230 235 240
 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
 245 250 255
 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Ser Tyr Leu Asp

 290 295 300
 Leu Pro Trp Tyr Leu Arg Met Val Cys Gln Trp Thr Gln Thr Arg Arg
 305 310 315 320
 Arg Ala Arg Asn Ile Pro Leu Glu Glu Leu Gln Arg Asn Leu Gln Phe
 325 330 335
 His Ala Phe Ile Ser Tyr Ser Gly His Asp Ser Phe Trp Val Lys Asn
 340 345 350
 Glu Leu Leu Pro Asn Leu Glu Lys Glu Gly Met Gln Ile Cys Leu His

355 360 365
 Glu Arg Asn Phe Val Pro Gly Lys Ser Ile Val Glu Asn Ile Ile Thr
 370 375 380
 Cys Ile Glu Lys Ser Tyr Lys Ser Ile Phe Val Leu Ser Pro Asn Phe
 385 390 395 400
 Val Gln Ser Glu Trp Cys His Tyr Glu Leu Tyr Phe Ala His His Asn
 405 410 415
 Leu Phe His Glu Gly Ser Asn Ser Leu Ile Leu Ile Leu Leu Glu Pro
 420 425 430
 Ile Pro Gln Tyr Ser Ile Pro Ser Ser Tyr His Lys Leu Lys Ser Leu

 435 440 445
 Met Ala Arg Arg Thr Tyr Leu Glu Trp Pro Lys Glu Lys Ser Lys Arg
 450 455 460
 Gly Leu Phe Trp Ala Asn Leu Arg Ala Ala Ile Asn Ile Lys Leu Thr
 465 470 475 480
 Glu Gln Ala Lys Lys Asp Ser Lys Ala Gly Met Glu Glu Asp His Thr
 485 490 495
 Tyr Glu Gly Leu Asp Ile Asp Gln Thr Ala Thr Tyr Glu Asp Ile Val
 500 505 510

 Thr Leu
 <210> 164
 <211> 537
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> CER120, amino acids 1-22 are signal peptide
 <400> 164
 Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp
 1 5 10 15
 Leu Tyr Leu Thr Pro Ala Ala Ser Glu Asp Thr Ile Ile Gly Phe Leu
 20 25 30
 Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser

35 40 45
 Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys
 50 55 60
 Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys
 65 70 75 80
 Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser
 85 90 95
 Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
 100 105 110
 Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg
 115 120 125
 Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr
 130 135 140
 Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu
 145 150 155 160
 Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro
 180 185 190
 Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
 195 200 205
 Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
 210 215 220
 Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
 225 230 235 240
 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
 245 250 255
 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285

Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Ser Tyr Leu Asp
 290 295 300
 Leu Pro Trp Tyr Leu Arg Met Val Cys Gln Trp Thr Gln Thr Arg Arg
 305 310 315 320
 Arg Ala Arg Asn Ile Pro Leu Glu Glu Leu Gln Arg Asn Leu Gln Phe
 325 330 335

 His Ala Phe Ile Ser Tyr Ser Gly His Asp Ser Phe Trp Val Lys Asn
 340 345 350
 Glu Leu Leu Pro Asn Leu Glu Lys Glu Gly Met Gln Ile Cys Leu His
 355 360 365
 Glu Arg Asn Phe Val Pro Gly Lys Ser Ile Val Glu Asn Ile Ile Thr
 370 375 380
 Cys Ile Glu Lys Ser Tyr Lys Ser Ile Phe Val Leu Ser Pro Asn Phe
 385 390 395 400
 Val Gln Ser Glu Trp Cys His Tyr Glu Leu Tyr Phe Ala His His Asn
 405 410 415
 Leu Phe His Glu Gly Ser Asn Ser Leu Ile Leu Ile Leu Leu Glu Pro
 420 425 430
 Ile Pro Gln Tyr Ser Ile Pro Ser Ser Tyr His Lys Leu Lys Ser Leu
 435 440 445
 Met Ala Arg Arg Thr Tyr Leu Glu Trp Pro Lys Glu Lys Ser Lys Arg
 450 455 460
 Gly Leu Phe Trp Ala Asn Leu Arg Ala Ala Ile Asn Ile Lys Leu Thr
 465 470 475 480

 Glu Gln Ala Lys Lys Tyr Phe Leu Gly Arg Leu Val Pro Arg Gly Arg
 485 490 495
 Gly Ala Ala Glu Ala Ala Thr Arg Lys Gln Arg Ile Thr Glu Thr Glu
 500 505 510
 Ser Pro Tyr Gln Glu Leu Gln Gly Gln Arg Ser Asp Val Tyr Ser Asp
 515 520 525
 Leu Asn Thr Gln Arg Pro Tyr Tyr Lys
 530 535

<210> 165

<211> 759

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER121, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 165

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser

35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys

50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys

65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser

85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys

100 105 110

Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg

115 120 125

Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr

130 135 140

Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu

145 150 155 160

Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro

180 185 190

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

195 200 205
 Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
 210 215 220
 Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
 225 230 235 240
 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
 245 250 255
 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Ser Tyr Leu Asp
 290 295 300
 Leu Pro Trp Tyr Leu Arg Met Val Cys Gln Trp Thr Gln Thr Arg Arg
 305 310 315 320
 Arg Ala Arg Asn Ile Pro Leu Glu Glu Leu Gln Arg Asn Leu Gln Phe
 325 330 335
 His Ala Phe Ile Ser Tyr Ser Gly His Asp Ser Phe Trp Val Lys Asn
 340 345 350
 Glu Leu Leu Pro Asn Leu Glu Lys Glu Gly Met Gln Ile Cys Leu His
 355 360 365
 Glu Arg Asn Phe Val Pro Gly Lys Ser Ile Val Glu Asn Ile Ile Thr
 370 375 380
 Cys Ile Glu Lys Ser Tyr Lys Ser Ile Phe Val Leu Ser Pro Asn Phe
 385 390 395 400
 Val Gln Ser Glu Trp Cys His Tyr Glu Leu Tyr Phe Ala His His Asn
 405 410 415
 Leu Phe His Glu Gly Ser Asn Ser Leu Ile Leu Ile Leu Leu Glu Pro
 420 425 430
 Ile Pro Gln Tyr Ser Ile Pro Ser Ser Tyr His Lys Leu Lys Ser Leu
 435 440 445

Met Ala Arg Arg Thr Tyr Leu Glu Trp Pro Lys Glu Lys Ser Lys Arg
450 455 460

Gly Leu Phe Trp Ala Asn Leu Arg Ala Ala Ile Asn Ile Lys Leu Thr
465 470 475 480

Glu Gln Ala Lys Lys Met Ser Leu Leu Asn Cys Glu Asn Ser Cys Gly
485 490 495

Ser Ser Gln Ser Glu Ser Asp Cys Cys Val Ala Met Ala Ser Ser Cys
500 505 510

Ser Ala Val Thr Lys Asp Asp Ser Val Gly Gly Thr Ala Ser Thr Gly
515 520 525

Asn Leu Ser Ser Ser Phe Met Glu Glu Ile Gln Gly Tyr Asp Val Glu
530 535 540

Phe Asp Pro Pro Leu Glu Ser Lys Tyr Glu Cys Pro Ile Cys Leu Met
545 550 555 560

Ala Leu Arg Glu Ala Val Gln Thr Pro Cys Gly His Arg Phe Cys Lys
565 570 575

Ala Cys Ile Ile Lys Ser Ile Arg Asp Ala Gly His Lys Cys Pro Val
580 585 590

Asp Asn Glu Ile Leu Leu Glu Asn Gln Leu Phe Pro Asp Asn Phe Ala
595 600 605

Lys Arg Glu Ile Leu Ser Leu Met Val Lys Cys Pro Asn Glu Gly Cys
610 615 620

Leu His Lys Met Glu Leu Arg His Leu Glu Asp His Gln Ala His Cys
625 630 635 640

Glu Phe Ala Leu Met Asp Cys Pro Gln Cys Gln Arg Pro Phe Gln Lys
645 650 655

Phe His Ile Asn Ile His Ile Leu Lys Asp Cys Pro Arg Arg Gln Val
660 665 670

Ser Cys Asp Asn Cys Ala Ala Ser Met Ala Phe Glu Asp Lys Glu Ile
675 680 685

His Asp Gln Asn Cys Pro Leu Ala Asn Val Ile Cys Glu Tyr Cys Asn
690 695 700

Thr Ile Leu Ile Arg Glu Gln Met Pro Asn His Tyr Asp Leu Asp Cys

705 710 715 720

Pro Thr Ala Pro Ile Pro Cys Thr Phe Ser Thr Phe Gly Cys His Glu

725 730 735

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

740 745 750

Ser His Met Arg Met Leu Ala

755

<210> 166

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> wildtype CD3zeta signaling domain

<400> 166

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 Gln Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln

50 55 60

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu

65 70 75 80

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr

85 90 95

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro

100 105 110

Arg

<210> 167

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> variant CD3zeta signaling domain

<400> 167

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> 168

<211> 42

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 4-1BB costimulatory signaling domain

<400> 168

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> 169

<211> 41

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> CD28 costimulatory signaling domain variant,
L186G/L187G substitutions with positions in
reference to full length protein

<400> 169

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Gly Gly 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> 170

<211> 41

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> wildtype CD28 costimulatory signaling domain

<400> 170

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> 171

<211> 527

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER122, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 171

```

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

        50           55           60
Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys
65           70           75           80
Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser
          85           90           95
Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
        100          105          110
Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg
        115          120          125

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

        195          200          205
Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
        210          215          220
Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
225          230          235          240

```

Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
245 250 255

Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
260 265 270

Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
275 280 285

Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu His Arg Phe His
290 295 300

Gly Leu Trp Tyr Met Lys Met Met Trp Ala Trp Leu Gln Ala Lys Arg
305 310 315 320

Lys Pro Arg Lys Ala Pro Ser Arg Asn Ile Cys Tyr Asp Ala Phe Val
325 330 335

Ser Tyr Ser Glu Arg Asp Ala Tyr Trp Val Glu Asn Leu Met Val Gln
340 345 350

Glu Leu Glu Asn Phe Asn Pro Pro Phe Lys Leu Cys Leu His Lys Arg
355 360 365

Asp Phe Ile Pro Gly Lys Trp Ile Ile Asp Asn Ile Ile Asp Ser Ile
370 375 380

Glu Lys Ser His Lys Thr Val Phe Val Leu Ser Glu Asn Phe Val Lys
385 390 395 400

Ser Glu Trp Cys Lys Tyr Glu Leu Asp Phe Ser His Phe Arg Leu Phe
405 410 415

Asp Glu Asn Asn Asp Ala Ala Ile Leu Ile Leu Leu Glu Pro Ile Glu
420 425 430

Lys Lys Ala Ile Pro Gln Arg Phe Cys Lys Leu Arg Lys Ile Met Asn
435 440 445

Thr Lys Thr Tyr Leu Glu Trp Pro Met Asp Glu Ala Gln Arg Glu Gly
450 455 460

Phe Trp Val Asn Leu Arg Ala Ala Ile Lys Ser Tyr Phe Leu Gly Arg
465 470 475 480

Leu Val Pro Arg Gly Arg Gly Ala Ala Glu Ala Ala Thr Arg Lys Gln

485 490 495
 Arg Ile Thr Glu Thr Glu Ser Pro Tyr Gln Glu Leu Gln Gly Gln Arg
 500 505 510
 Ser Asp Val Tyr Ser Asp Leu Asn Thr Gln Arg Pro Tyr Tyr Lys
 515 520 525
 <210> 172
 <211> 749
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> CER123, amino acids 1-22 are signal peptide
 <400> 172
 Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp
 1 5 10 15

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

 85 90 95
 Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
 100 105 110
 Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg
 115 120 125
 Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr
 130 135 140
 Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu
 145 150 155 160

Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro
180 185 190

Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
195 200 205

Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
210 215 220

Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
225 230 235 240

Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
245 250 255

Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
260 265 270

Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
275 280 285

Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu His Arg Phe His
290 295 300

Gly Leu Trp Tyr Met Lys Met Met Trp Ala Trp Leu Gln Ala Lys Arg
305 310 315 320

Lys Pro Arg Lys Ala Pro Ser Arg Asn Ile Cys Tyr Asp Ala Phe Val
325 330 335

Ser Tyr Ser Glu Arg Asp Ala Tyr Trp Val Glu Asn Leu Met Val Gln
340 345 350

Glu Leu Glu Asn Phe Asn Pro Pro Phe Lys Leu Cys Leu His Lys Arg
355 360 365

Asp Phe Ile Pro Gly Lys Trp Ile Ile Asp Asn Ile Ile Asp Ser Ile
370 375 380

Glu Lys Ser His Lys Thr Val Phe Val Leu Ser Glu Asn Phe Val Lys
385 390 395 400

Ser Glu Trp Cys Lys Tyr Glu Leu Asp Phe Ser His Phe Arg Leu Phe
405 410 415

Asp Glu Asn Asn Asp Ala Ala Ile Leu Ile Leu Leu Glu Pro Ile Glu
 420 425 430
 Lys Lys Ala Ile Pro Gln Arg Phe Cys Lys Leu Arg Lys Ile Met Asn
 435 440 445
 Thr Lys Thr Tyr Leu Glu Trp Pro Met Asp Glu Ala Gln Arg Glu Gly
 450 455 460
 Phe Trp Val Asn Leu Arg Ala Ala Ile Lys Ser Met Ser Leu Leu Asn
 465 470 475 480
 Cys Glu Asn Ser Cys Gly Ser Ser Gln Ser Glu Ser Asp Cys Cys Val
 485 490 495
 Ala Met Ala Ser Ser Cys Ser Ala Val Thr Lys Asp Asp Ser Val Gly
 500 505 510
 Gly Thr Ala Ser Thr Gly Asn Leu Ser Ser Ser Phe Met Glu Glu Ile
 515 520 525
 Gln Gly Tyr Asp Val Glu Phe Asp Pro Pro Leu Glu Ser Lys Tyr Glu
 530 535 540
 Cys Pro Ile Cys Leu Met Ala Leu Arg Glu Ala Val Gln Thr Pro Cys
 545 550 555 560
 Gly His Arg Phe Cys Lys Ala Cys Ile Ile Lys Ser Ile Arg Asp Ala
 565 570 575
 Gly His Lys Cys Pro Val Asp Asn Glu Ile Leu Leu Glu Asn Gln Leu
 580 585 590
 Phe Pro Asp Asn Phe Ala Lys Arg Glu Ile Leu Ser Leu Met Val Lys
 595 600 605
 Cys Pro Asn Glu Gly Cys Leu His Lys Met Glu Leu Arg His Leu Glu
 610 615 620
 Asp His Gln Ala His Cys Glu Phe Ala Leu Met Asp Cys Pro Gln Cys
 625 630 635 640
 Gln Arg Pro Phe Gln Lys Phe His Ile Asn Ile His Ile Leu Lys Asp
 645 650 655
 Cys Pro Arg Arg Gln Val Ser Cys Asp Asn Cys Ala Ala Ser Met Ala

660 665 670
Phe Glu Asp Lys Glu Ile His Asp Gln Asn Cys Pro Leu Ala Asn Val
675 680 685
Ile Cys Glu Tyr Cys Asn Thr Ile Leu Ile Arg Glu Gln Met Pro Asn
690 695 700
His Tyr Asp Leu Asp Cys Pro Thr Ala Pro Ile Pro Cys Thr Phe Ser
705 710 715 720
Thr Phe Gly Cys His Glu Lys Met Gln Arg Asn His Leu Ala Arg His
725 730 735

Leu Gln Glu Asn Thr Gln Ser His Met Arg Met Leu Ala
740 745

<210> 173

<211> 561

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER124, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 173

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

35 40 45
Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys
50 55 60
Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys
65 70 75 80
Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser
85 90 95
Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
100 105 110

Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg
 115 120 125
 Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr
 130 135 140
 Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu
 145 150 155 160
 Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro
 180 185 190
 Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
 195 200 205
 Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
 210 215 220
 Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
 225 230 235 240
 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
 245 250 255
 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu His Arg Phe His
 290 295 300
 Gly Leu Trp Tyr Met Lys Met Met Trp Ala Trp Leu Gln Ala Lys Arg
 305 310 315 320
 Lys Pro Arg Lys Ala Pro Ser Arg Asn Ile Cys Tyr Asp Ala Phe Val
 325 330 335
 Ser Tyr Ser Glu Arg Asp Ala Tyr Trp Val Glu Asn Leu Met Val Gln
 340 345 350
 Glu Leu Glu Asn Phe Asn Pro Pro Phe Lys Leu Cys Leu His Lys Arg
 355 360 365

Asp Phe Ile Pro Gly Lys Trp Ile Ile Asp Asn Ile Ile Asp Ser Ile
 370 375 380
 Glu Lys Ser His Lys Thr Val Phe Val Leu Ser Glu Asn Phe Val Lys
 385 390 395 400

 Ser Glu Trp Cys Lys Tyr Glu Leu Asp Phe Ser His Phe Arg Leu Phe
 405 410 415
 Asp Glu Asn Asn Asp Ala Ala Ile Leu Ile Leu Leu Glu Pro Ile Glu
 420 425 430
 Lys Lys Ala Ile Pro Gln Arg Phe Cys Lys Leu Arg Lys Ile Met Asn
 435 440 445
 Thr Lys Thr Tyr Leu Glu Trp Pro Met Asp Glu Ala Gln Arg Glu Gly
 450 455 460
 Phe Trp Val Asn Leu Arg Ala Ala Ile Lys Ser Leu Trp Asn Lys Lys

 465 470 475 480
 Arg Met Arg Gly Pro Gly Lys Asp Pro Thr Arg Lys Cys Pro Asp Pro
 485 490 495
 Arg Ser Ala Ser Ser Pro Lys Gln His Pro Ser Glu Ser Val Tyr Thr
 500 505 510
 Ala Leu Gln Arg Arg Glu Thr Glu Val Tyr Ala Cys Ile Glu Asn Glu
 515 520 525
 Asp Gly Ser Ser Pro Thr Ala Lys Gln Ser Pro Leu Ser Gln Glu Arg
 530 535 540

 Pro His Arg Phe Glu Asp Asp Gly Glu Leu Asn Leu Val Tyr Glu Asn
 545 550 555 560
 Leu
 <210> 174
 <211> 520
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> CER125A, amino acids 1-22 are signal peptide
 <400> 174

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

245 250 255
 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu His Arg Phe His
 290 295 300
 Gly Leu Trp Tyr Met Lys Met Met Trp Ala Trp Leu Gln Ala Lys Arg
 305 310 315 320

 Lys Pro Arg Lys Ala Pro Ser Arg Asn Ile Cys Tyr Asp Ala Phe Val
 325 330 335
 Ser Tyr Ser Glu Arg Asp Ala Tyr Trp Val Glu Asn Leu Met Val Gln
 340 345 350
 Glu Leu Glu Asn Phe Asn Pro Pro Phe Lys Leu Cys Leu His Lys Arg
 355 360 365
 Asp Phe Ile Pro Gly Lys Trp Ile Ile Asp Asn Ile Ile Asp Ser Ile
 370 375 380
 Glu Lys Ser His Lys Thr Val Phe Val Leu Ser Glu Asn Phe Val Lys

 385 390 395 400
 Ser Glu Trp Cys Lys Tyr Glu Leu Asp Phe Ser His Phe Arg Leu Phe
 405 410 415
 Asp Glu Asn Asn Asp Ala Ala Ile Leu Ile Leu Leu Glu Pro Ile Glu
 420 425 430
 Lys Lys Ala Ile Pro Gln Arg Phe Cys Lys Leu Arg Lys Ile Met Asn
 435 440 445
 Thr Lys Thr Tyr Leu Glu Trp Pro Met Asp Glu Ala Gln Arg Glu Gly
 450 455 460

 Phe Trp Val Asn Leu Arg Ala Ala Ile Lys Ser Asp Ser Lys Ala Gly
 465 470 475 480
 Met Glu Glu Asp His Thr Tyr Glu Gly Leu Asp Ile Asp Gln Thr Ala
 485 490 495
 Thr Tyr Glu Asp Ile Val Thr Leu Arg Thr Gly Glu Val Lys Trp Ser

500 505 510

Val Gly Glu His Pro Gly Gln Glu

515 520

<210> 175

<211> 504

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER125B, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 175

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser

35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys

50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys

65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser

85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys

100 105 110

Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg

115 120 125

Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr

130 135 140

Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu

145 150 155 160

Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro
180 185 190

Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
195 200 205

Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
210 215 220

Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
225 230 235 240

Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
245 250 255

Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
260 265 270

Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
275 280 285

Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu His Arg Phe His
290 295 300

Gly Leu Trp Tyr Met Lys Met Met Trp Ala Trp Leu Gln Ala Lys Arg
305 310 315 320

Lys Pro Arg Lys Ala Pro Ser Arg Asn Ile Cys Tyr Asp Ala Phe Val
325 330 335

Ser Tyr Ser Glu Arg Asp Ala Tyr Trp Val Glu Asn Leu Met Val Gln
340 345 350

Glu Leu Glu Asn Phe Asn Pro Pro Phe Lys Leu Cys Leu His Lys Arg
355 360 365

Asp Phe Ile Pro Gly Lys Trp Ile Ile Asp Asn Ile Ile Asp Ser Ile
370 375 380

Glu Lys Ser His Lys Thr Val Phe Val Leu Ser Glu Asn Phe Val Lys
385 390 395 400

Ser Glu Trp Cys Lys Tyr Glu Leu Asp Phe Ser His Phe Arg Leu Phe
405 410 415

Asp Glu Asn Asn Asp Ala Ala Ile Leu Ile Leu Leu Glu Pro Ile Glu

420 425 430
 Lys Lys Ala Ile Pro Gln Arg Phe Cys Lys Leu Arg Lys Ile Met Asn
 435 440 445
 Thr Lys Thr Tyr Leu Glu Trp Pro Met Asp Glu Ala Gln Arg Glu Gly
 450 455 460
 Phe Trp Val Asn Leu Arg Ala Ala Ile Lys Ser Asp Ser Lys Ala Gly
 465 470 475 480
 Met Glu Glu Asp His Thr Tyr Glu Gly Leu Asp Ile Asp Gln Thr Ala
 485 490 495

Thr Tyr Glu Asp Ile Val Thr Leu
 500

<210> 176

<211> 1108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER5_T2A_HPVI6 E7 TCR tandem expression cassette

<400> 176

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

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

Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg

115 120 125
Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr

130 135 140
Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu

145 150 155 160
Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro

165 170 175
Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro

180 185 190

Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
195 200 205

Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
210 215 220

Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
225 230 235 240

Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
245 250 255

Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His

260 265 270
Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly

275 280 285
Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Lys Phe Tyr Phe

290 295 300
His Leu Met Leu Leu Ala Gly Cys Ile Lys Tyr Gly Arg Gly Glu Asn

305 310 315 320
Ile Tyr Asp Ala Phe Val Ile Tyr Ser Ser Gln Asp Glu Asp Trp Val

325 330 335

Arg Asn Glu Leu Val Lys Asn Leu Glu Glu Gly Val Pro Pro Phe Gln
340 345 350

Leu Cys Leu His Tyr Arg Asp Phe Ile Pro Gly Val Ala Ile Ala Ala

355 360 365
 Asn Ile Ile His Glu Gly Phe His Lys Ser Arg Lys Val Ile Val Val
 370 375 380
 Val Ser Gln His Phe Ile Gln Ser Arg Trp Cys Ile Phe Glu Tyr Glu
 385 390 395 400
 Ile Ala Gln Thr Trp Gln Phe Leu Ser Ser Arg Ala Gly Ile Ile Phe

 405 410 415
 Ile Val Leu Gln Lys Val Glu Lys Thr Leu Leu Arg Gln Gln Val Glu
 420 425 430
 Leu Tyr Arg Leu Leu Ser Arg Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Glu Asp Ser
 435 440 445
 Val Leu Gly Arg His Ile Phe Trp Arg Arg Leu Arg Lys Ala Leu Leu
 450 455 460
 Asp Gly Lys Ser Trp Asn Pro Glu Gly Thr Val Gly Thr Gly Cys Asn
 465 470 475 480

 Trp Gln Glu Ala Thr Ser Ile Leu Glu Gly Gly Gly Glu Gly Arg Gly
 485 490 495
 Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Ala
 500 505 510
 Pro Gly Leu Leu Cys Trp Ala Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala Gly Leu
 515 520 525
 Val Asp Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys Thr Arg
 530 535 540
 Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His Asp Thr

 545 550 555 560
 Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe Ile Phe
 565 570 575
 Gln Tyr Tyr Glu Glu Glu Glu Arg Gln Arg Gly Asn Phe Pro Asp Arg
 580 585 590
 Phe Ser Gly His Gln Phe Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn Val Asn
 595 600 605
 Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Leu

610 615 620
 Gly Trp Arg Gly Gly Arg Tyr Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr
 625 630 635 640
 Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val
 645 650 655
 Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala
 660 665 670
 Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu
 675 680 685
 Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp

 690 695 700
 Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg
 705 710 715 720
 Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
 725 730 735
 Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu
 740 745 750
 Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly
 755 760 765

 Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu
 770 775 780
 Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr
 785 790 795 800
 Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys
 805 810 815
 Asn Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu
 820 825 830
 Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Trp Gly

 835 840 845
 Val Phe Leu Leu Tyr Val Ser Met Lys Met Gly Gly Thr Thr Gly Gln
 850 855 860

Asn Ile Asp Gln Pro Thr Glu Met Thr Ala Thr Glu Gly Ala Ile Val
 865 870 875 880
 Gln Ile Asn Cys Thr Tyr Gln Thr Ser Gly Phe Asn Gly Leu Phe Trp
 885 890 895
 Tyr Gln Gln His Ala Gly Glu Ala Pro Thr Phe Leu Ser Tyr Asn Val
 900 905 910

 Leu Asp Gly Leu Glu Glu Lys Gly Arg Phe Ser Ser Phe Leu Ser Arg
 915 920 925
 Ser Lys Gly Tyr Ser Tyr Leu Leu Leu Lys Glu Leu Gln Met Lys Asp
 930 935 940
 Ser Ala Ser Tyr Leu Cys Ala Ser Val Asp Gly Asn Asn Arg Leu Ala
 945 950 955 960
 Phe Gly Lys Gly Asn Gln Val Val Val Ile Pro Asn Ile Gln Asn Pro
 965 970 975
 Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr

 980 985 990
 Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr
 995 1000 1005
 Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys
 1010 1015 1020
 Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr
 1025 1030 1035 1040
 Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro
 1045 1050 1055

 Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu
 1060 1065 1070
 Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg
 1075 1080 1085
 Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg
 1090 1095 1100
 Leu Trp Ser Ser
 1105

<210> 177

<211> 1119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER19 _T2A_HP16 E7 TCR tandem expression cassette

<400> 177

```

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

65           70           75           80
Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser
          85           90           95
Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
          100          105          110
Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg
          115          120          125
Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr
          130          135          140

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

```

195 200 205
 Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg

 210 215 220
 Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
 225 230 235 240
 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys

 245 250 255
 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285

 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Thr Lys Phe Arg
 290 295 300
 Gly Phe Cys Phe Ile Cys Tyr Lys Thr Ala Gln Arg Leu Val Phe Lys
 305 310 315 320
 Asp His Pro Gln Gly Thr Glu Pro Asp Met Tyr Lys Tyr Asp Ala Tyr
 325 330 335
 Leu Cys Phe Ser Ser Lys Asp Phe Thr Trp Val Gln Asn Ala Leu Leu
 340 345 350
 Lys His Leu Asp Thr Gln Tyr Ser Asp Gln Asn Arg Phe Asn Leu Cys

 355 360 365
 Phe Glu Glu Arg Asp Phe Val Pro Gly Glu Asn Arg Ile Ala Asn Ile
 370 375 380
 Gln Asp Ala Ile Trp Asn Ser Arg Lys Ile Val Cys Leu Val Ser Arg
 385 390 395 400
 His Phe Leu Arg Asp Gly Trp Cys Leu Glu Ala Phe Ser Tyr Ala Gln
 405 410 415
 Gly Arg Cys Leu Ser Asp Leu Asn Ser Ala Leu Ile Met Val Val Val
 420 425 430

 Gly Ser Leu Ser Gln Tyr Gln Leu Met Lys His Gln Ser Ile Arg Gly
 435 440 445

Phe Val Gln Lys Gln Gln Tyr Leu Arg Trp Pro Glu Asp Phe Gln Asp
 450 455 460
 Val Gly Trp Phe Leu His Lys Leu Ser Gln Gln Ile Leu Lys Lys Glu
 465 470 475 480
 Lys Glu Lys Lys Lys Asp Asn Asn Ile Pro Leu Gln Thr Val Ala Thr
 485 490 495
 Ile Ser Leu Glu Gly Gly Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys
 500 505 510
 Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Ala Pro Gly Leu Leu Cys
 515 520 525
 Trp Ala Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala Gly Leu Val Asp Ala Gly Val
 530 535 540
 Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr
 545 550 555 560
 Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His Asp Thr Val Ser Trp Tyr Gln
 565 570 575
 Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe Ile Phe Gln Tyr Tyr Glu Glu
 580 585 590
 Glu Glu Arg Gln Arg Gly Asn Phe Pro Asp Arg Phe Ser Gly His Gln
 595 600 605
 Phe Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn Val Asn Ala Leu Leu Leu Gly
 610 615 620
 Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Leu Gly Trp Arg Gly Gly
 625 630 635 640
 Arg Tyr Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
 645 650 655
 Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro
 660 665 670
 Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
 675 680 685
 Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
 690 695 700

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys
705 710 715 720

Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala
725 730 735

Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe
740 745 750

His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro
755 760 765

Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly
770 775 780

Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu

785 790 795 800

Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser
805 810 815

Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser Arg Ala Lys
820 825 830

Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly
835 840 845

Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Trp Gly Val Phe Leu Leu Tyr
850 855 860

Val Ser Met Lys Met Gly Gly Thr Thr Gly Gln Asn Ile Asp Gln Pro
865 870 875 880

Thr Glu Met Thr Ala Thr Glu Gly Ala Ile Val Gln Ile Asn Cys Thr
885 890 895

Tyr Gln Thr Ser Gly Phe Asn Gly Leu Phe Trp Tyr Gln Gln His Ala
900 905 910

Gly Glu Ala Pro Thr Phe Leu Ser Tyr Asn Val Leu Asp Gly Leu Glu
915 920 925

Glu Lys Gly Arg Phe Ser Ser Phe Leu Ser Arg Ser Lys Gly Tyr Ser

930 935 940

Tyr Leu Leu Leu Lys Glu Leu Gln Met Lys Asp Ser Ala Ser Tyr Leu

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

Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr
 1010 1015 1020
 Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys
 1025 1030 1035 1040
 Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln
 1045 1050 1055
 Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro
 1060 1065 1070
 Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu

 1075 1080 1085
 Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys
 1090 1095 1100
 Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 1105 1110 1115

<210> 178

<211> 1114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER21_T2A_HPVI6 E7 TCR tandem expression cassette

<400> 178

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Thr Pro Ala Ala Ser Glu Asp Thr Ile Ile Gly Phe Leu
 20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser
 35 40 45
 Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys
 50 55 60
 Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys
 65 70 75 80
 Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser
 85 90 95
 Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
 100 105 110
 Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg
 115 120 125
 Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr
 130 135 140
 Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu
 145 150 155 160
 Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro
 180 185 190
 Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
 195 200 205
 Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
 210 215 220
 Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
 225 230 235 240
 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
 245 250 255
 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285

Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu His His Leu Phe
 290 295 300

 Tyr Trp Asp Val Trp Phe Ile Tyr Asn Val Cys Leu Ala Lys Val Lys
 305 310 315 320
 Gly Tyr Arg Ser Leu Ser Thr Ser Gln Thr Phe Tyr Asp Ala Tyr Ile
 325 330 335
 Ser Tyr Asp Thr Lys Asp Ala Ser Val Thr Asp Trp Val Ile Asn Glu
 340 345 350
 Leu Arg Tyr His Leu Glu Glu Ser Arg Asp Lys Asn Val Leu Leu Cys
 355 360 365
 Leu Glu Glu Arg Asp Trp Asp Pro Gly Leu Ala Ile Ile Asp Asn Leu

 370 375 380
 Met Gln Ser Ile Asn Gln Ser Lys Lys Thr Val Phe Val Leu Thr Lys
 385 390 395 400
 Lys Tyr Ala Lys Ser Trp Asn Phe Lys Thr Ala Phe Tyr Leu Ala Leu
 405 410 415
 Gln Arg Leu Met Asp Glu Asn Met Asp Val Ile Ile Phe Ile Leu Leu
 420 425 430
 Glu Pro Val Leu Gln His Ser Gln Tyr Leu Arg Leu Arg Gln Arg Ile
 435 440 445

 Cys Lys Ser Ser Ile Leu Gln Trp Pro Asp Asn Pro Lys Ala Glu Gly
 450 455 460
 Leu Phe Trp Gln Thr Leu Arg Asn Val Val Leu Thr Glu Asn Asp Ser
 465 470 475 480
 Arg Tyr Asn Asn Met Tyr Val Asp Ser Ile Lys Gln Tyr Leu Glu Gly
 485 490 495
 Gly Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu
 500 505 510
 Asn Pro Gly Pro Met Ala Pro Gly Leu Leu Cys Trp Ala Leu Leu Cys

 515 520 525
 Leu Leu Gly Ala Gly Leu Val Asp Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr

530 535 540
 His Leu Ile Lys Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro
 545 550 555 560
 Lys Ser Gly His Asp Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln
 565 570 575
 Gly Pro Gln Phe Ile Phe Gln Tyr Tyr Glu Glu Glu Glu Arg Gln Arg
 580 585 590

 Gly Asn Phe Pro Asp Arg Phe Ser Gly His Gln Phe Pro Asn Tyr Ser
 595 600 605
 Ser Glu Leu Asn Val Asn Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr
 610 615 620
 Leu Cys Ala Ser Ser Leu Gly Trp Arg Gly Gly Arg Tyr Asn Glu Gln
 625 630 635 640
 Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn
 645 650 655
 Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile

 660 665 670
 Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe
 675 680 685
 Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His
 690 695 700
 Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser
 705 710 715 720
 Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn
 725 730 735

 Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu
 740 745 750
 Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile
 755 760 765
 Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser
 770 775 780
 Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu

Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met

805 810 815

Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly

820 825 830

Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn

835 840 845

Pro Gly Pro Met Trp Gly Val Phe Leu Leu Tyr Val Ser Met Lys Met

850 855 860

Gly Gly Thr Thr Gly Gln Asn Ile Asp Gln Pro Thr Glu Met Thr Ala

865 870 875 880

Thr Glu Gly Ala Ile Val Gln Ile Asn Cys Thr Tyr Gln Thr Ser Gly
885 890 895

Phe Asn Gly Leu Phe Trp Tyr Gln Gln His Ala Gly Glu Ala Pro Thr

900 905 910

Phe Leu Ser Tyr Asn Val Leu Asp Gly Leu Glu Glu Lys Gly Arg Phe

915 920 925

Ser Ser Phe Leu Ser Arg Ser Lys Gly Tyr Ser Tyr Leu Leu Leu Lys

930 935 940

Glu Leu Gln Met Lys Asp Ser Ala Ser Tyr Leu Cys Ala Ser Val Asp

945 950 955 960

Gly Asn Asn Arg Leu Ala Phe Gly Lys Gly Asn Gln Val Val Val Ile

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

980 985 990

Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln

Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys

1010 1015 1020

Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile
1025 1030 1035 1040

Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu
1045 1050 1055
Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu
1060 1065 1070
Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu
1075 1080 1085
Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn

1090 1095 1100
Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

1105 1110

<210> 179

<211> 1007

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER_25_T2A_HPV16 E7 TCR tandem expression cassette

<400> 179

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Thr Pro Ala Ala Ser Glu Asp Thr Ile Ile Gly Phe Leu
20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser
35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys
50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys
65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser
85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys

100 105 110
Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg

115 120 125
 Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr
 130 135 140
 Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu
 145 150 155 160
 Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro
 165 170 175

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

 245 250 255
 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Leu Trp Asn Lys
 290 295 300
 Lys Arg Met Arg Gly Pro Gly Lys Asp Pro Thr Arg Lys Cys Pro Asp
 305 310 315 320

 Pro Arg Ser Ala Ser Ser Pro Lys Gln His Pro Ser Glu Ser Val Tyr
 325 330 335
 Thr Ala Leu Gln Arg Arg Glu Thr Glu Val Tyr Ala Cys Ile Glu Asn
 340 345 350
 Glu Asp Gly Ser Ser Pro Thr Ala Lys Gln Ser Pro Leu Ser Gln Glu
 355 360 365
 Arg Pro His Arg Phe Glu Asp Asp Gly Glu Leu Asn Leu Val Tyr Glu

370 375 380
 Asn Leu Leu Glu Gly Gly Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys

 385 390 395 400
 Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Ala Pro Gly Leu Leu Cys

 405 410 415
 Trp Ala Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala Gly Leu Val Asp Ala Gly Val

 420 425 430
 Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr

 435 440 445
 Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His Asp Thr Val Ser Trp Tyr Gln

 450 455 460

 Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe Ile Phe Gln Tyr Tyr Glu Glu
 465 470 475 480
 Glu Glu Arg Gln Arg Gly Asn Phe Pro Asp Arg Phe Ser Gly His Gln

 485 490 495
 Phe Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn Val Asn Ala Leu Leu Leu Gly

 500 505 510
 Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Leu Gly Trp Arg Gly Gly

 515 520 525
 Arg Tyr Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu

 530 535 540
 Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro
 545 550 555 560
 Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu

 565 570 575
 Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn

 580 585 590
 Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys

 595 600 605

 Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala
 610 615 620

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

 675 680 685
 Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser
 690 695 700
 Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser Arg Ala Lys
 705 710 715 720
 Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly
 725 730 735
 Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Trp Gly Val Phe Leu Leu Tyr
 740 745 750

 Val Ser Met Lys Met Gly Gly Thr Thr Gly Gln Asn Ile Asp Gln Pro
 755 760 765
 Thr Glu Met Thr Ala Thr Glu Gly Ala Ile Val Gln Ile Asn Cys Thr
 770 775 780
 Tyr Gln Thr Ser Gly Phe Asn Gly Leu Phe Trp Tyr Gln Gln His Ala
 785 790 795 800
 Gly Glu Ala Pro Thr Phe Leu Ser Tyr Asn Val Leu Asp Gly Leu Glu
 805 810 815
 Glu Lys Gly Arg Phe Ser Ser Phe Leu Ser Arg Ser Lys Gly Tyr Ser

 820 825 830
 Tyr Leu Leu Leu Lys Glu Leu Gln Met Lys Asp Ser Ala Ser Tyr Leu
 835 840 845
 Cys Ala Ser Val Asp Gly Asn Asn Arg Leu Ala Phe Gly Lys Gly Asn
 850 855 860
 Gln Val Val Val Ile Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr
 865 870 875 880

Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr
885 890 895

Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr
900 905 910

Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys
915 920 925

Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln
930 935 940

Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro
945 950 955 960

Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu

965 970 975

Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys
980 985 990

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
995 1000 1005

<210> 180

<211> 1096

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER_27_T2A_HP V E7 TCR tandem expression cassette

<400> 180

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Thr Pro Ala Ala Ser Glu Asp Thr Ile Ile Gly Phe Leu
20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser
35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys
50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys

65 70 75 80
 Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser

 85 90 95
 Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
 100 105 110
 Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg
 115 120 125
 Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr
 130 135 140
 Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu
 145 150 155 160

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

 225 230 235 240
 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
 245 250 255
 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu His Arg Phe His
 290 295 300

 Gly Leu Trp Tyr Met Lys Met Met Trp Ala Trp Leu Gln Ala Lys Arg
 305 310 315 320

Lys Pro Arg Lys Ala Pro Ser Arg Asn Ile Cys Tyr Asp Ala Phe Val
 325 330 335
 Ser Tyr Ser Glu Arg Asp Ala Tyr Trp Val Glu Asn Leu Met Val Gln
 340 345 350
 Glu Leu Glu Asn Phe Asn Pro Pro Phe Lys Leu Cys Leu His Lys Arg
 355 360 365
 Asp Phe Ile Pro Gly Lys Trp Ile Ile Asp Asn Ile Ile Asp Ser Ile
 370 375 380
 Glu Lys Ser His Lys Thr Val Phe Val Leu Ser Glu Asn Phe Val Lys
 385 390 395 400
 Ser Glu Trp Cys Lys Tyr Glu Leu Asp Phe Ser His Phe Arg Leu Phe
 405 410 415
 Asp Glu Asn Asn Asp Ala Ala Ile Leu Ile Leu Leu Glu Pro Ile Glu
 420 425 430
 Lys Lys Ala Ile Pro Gln Arg Phe Cys Lys Leu Arg Lys Ile Met Asn
 435 440 445
 Thr Lys Thr Tyr Leu Glu Trp Pro Met Asp Glu Ala Gln Arg Glu Gly
 450 455 460
 Phe Trp Val Asn Leu Arg Ala Ala Ile Lys Ser Leu Glu Gly Gly Gly
 465 470 475 480
 Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro
 485 490 495
 Gly Pro Met Ala Pro Gly Leu Leu Cys Trp Ala Leu Leu Cys Leu Leu
 500 505 510
 Gly Ala Gly Leu Val Asp Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu
 515 520 525
 Ile Lys Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser
 530 535 540
 Gly His Asp Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro
 545 550 555 560
 Gln Phe Ile Phe Gln Tyr Tyr Glu Glu Glu Glu Arg Gln Arg Gly Asn
 565 570 575

Phe Pro Asp Arg Phe Ser Gly His Gln Phe Pro Asn Tyr Ser Ser Glu
 580 585 590

Leu Asn Val Asn Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys
 595 600 605

Ala Ser Ser Leu Gly Trp Arg Gly Gly Arg Tyr Asn Glu Gln Phe Phe
 610 615 620

Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr
 625 630 635 640

Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn
 645 650 655

Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp
 660 665 670

His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly
 675 680 685

Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys
 690 695 700

Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg
 705 710 715 720

Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp
 725 730 735

Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala
 740 745 750

Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln
 755 760 765

Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys
 770 775 780

Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met
 785 790 795 800

Val Lys Arg Lys Asn Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr
 805 810 815

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

820 825 830
 Pro Met Trp Gly Val Phe Leu Leu Tyr Val Ser Met Lys Met Gly Gly
 835 840 845
 Thr Thr Gly Gln Asn Ile Asp Gln Pro Thr Glu Met Thr Ala Thr Glu
 850 855 860
 Gly Ala Ile Val Gln Ile Asn Cys Thr Tyr Gln Thr Ser Gly Phe Asn
 865 870 875 880

 Gly Leu Phe Trp Tyr Gln Gln His Ala Gly Glu Ala Pro Thr Phe Leu
 885 890 895
 Ser Tyr Asn Val Leu Asp Gly Leu Glu Glu Lys Gly Arg Phe Ser Ser
 900 905 910
 Phe Leu Ser Arg Ser Lys Gly Tyr Ser Tyr Leu Leu Leu Lys Glu Leu
 915 920 925
 Gln Met Lys Asp Ser Ala Ser Tyr Leu Cys Ala Ser Val Asp Gly Asn
 930 935 940
 Asn Arg Leu Ala Phe Gly Lys Gly Asn Gln Val Val Val Ile Pro Asn

 945 950 955 960
 Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser
 965 970 975
 Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn
 980 985 990
 Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val
 995 1000 1005
 Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp
 1010 1015 1020

 Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn
 1025 1030 1035 1040
 Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu
 1045 1050 1055
 Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val
 1060 1065 1070
 Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu

1075 1080 1085
Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

1090 1095

<210> 181
<211> 1195
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> CER_29_T2A_HPVI6 E7 TCR tandem expression cassette
<400> 181

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp
1 5 10 15
Leu Tyr Leu Thr Pro Ala Ala Ser Glu Asp Thr Ile Ile Gly Phe Leu
20 25 30
Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser
35 40 45
Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys
50 55 60
Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys
65 70 75 80
Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser
85 90 95
Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
100 105 110
Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg

115 120 125
Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr
130 135 140
Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu
145 150 155 160
Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro
180 185 190

Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
195 200 205

Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
210 215 220

Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
225 230 235 240

Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
245 250 255

Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
260 265 270

Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
275 280 285

Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Met Ser Leu Leu
290 295 300

Asn Cys Glu Asn Ser Cys Gly Ser Ser Gln Ser Glu Ser Asp Cys Cys
305 310 315 320

Val Ala Met Ala Ser Ser Cys Ser Ala Val Thr Lys Asp Asp Ser Val
325 330 335

Gly Gly Thr Ala Ser Thr Gly Asn Leu Ser Ser Ser Phe Met Glu Glu
340 345 350

Ile Gln Gly Tyr Asp Val Glu Phe Asp Pro Pro Leu Glu Ser Lys Tyr
355 360 365

Glu Cys Pro Ile Cys Leu Met Ala Leu Arg Glu Ala Val Gln Thr Pro
370 375 380

Cys Gly His Arg Phe Cys Lys Ala Cys Ile Ile Lys Ser Ile Arg Asp
385 390 395 400

Ala Gly His Lys Cys Pro Val Asp Asn Glu Ile Leu Leu Glu Asn Gln
405 410 415

Leu Phe Pro Asp Asn Phe Ala Lys Arg Glu Ile Leu Ser Leu Met Val

420 425 430
 Lys Cys Pro Asn Glu Gly Cys Leu His Lys Met Glu Leu Arg His Leu
 435 440 445
 Glu Asp His Gln Ala His Cys Glu Phe Ala Leu Met Asp Cys Pro Gln
 450 455 460
 Cys Gln Arg Pro Phe Gln Lys Phe His Ile Asn Ile His Ile Leu Lys
 465 470 475 480

 Asp Cys Pro Arg Arg Gln Val Ser Cys Asp Asn Cys Ala Ala Ser Met
 485 490 495
 Ala Phe Glu Asp Lys Glu Ile His Asp Gln Asn Cys Pro Leu Ala Asn
 500 505 510
 Val Ile Cys Glu Tyr Cys Asn Thr Ile Leu Ile Arg Glu Gln Met Pro
 515 520 525
 Asn His Tyr Asp Leu Asp Cys Pro Thr Ala Pro Ile Pro Cys Thr Phe
 530 535 540
 Ser Thr Phe Gly Cys His Glu Lys Met Gln Arg Asn His Leu Ala Arg

 545 550 555 560
 His Leu Gln Glu Asn Thr Gln Ser His Met Arg Met Leu Ala Leu Glu
 565 570 575
 Gly Gly Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu
 580 585 590
 Glu Asn Pro Gly Pro Met Ala Pro Gly Leu Leu Cys Trp Ala Leu Leu
 595 600 605
 Cys Leu Leu Gly Ala Gly Leu Val Asp Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro
 610 615 620

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

675 680 685
Ser Ser Glu Leu Asn Val Asn Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu

690 695 700
Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Leu Gly Trp Arg Gly Gly Arg Tyr Asn Glu
705 710 715 720

Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg
725 730 735

Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu
740 745 750

Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe
755 760 765

Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val
770 775 780

His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr
785 790 795 800

Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His
805 810 815

Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser
820 825 830

Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn

835 840 845
Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala

850 855 860
Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu

865 870 875 880
Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val

885 890 895
Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser

900 905 910

Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu
915 920 925

Asn Pro Gly Pro Met Trp Gly Val Phe Leu Leu Tyr Val Ser Met Lys

930 935 940

Met Gly Gly Thr Thr Gly Gln Asn Ile Asp Gln Pro Thr Glu Met Thr

945 950 955 960

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

965 970 975

Gly Phe Asn Gly Leu Phe Trp Tyr Gln Gln His Ala Gly Glu Ala Pro

980 985 990

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

995 1000 1005

Phe Ser Ser Phe Leu Ser Arg Ser Lys Gly Tyr Ser Tyr Leu Leu Leu

1010 1015 1020

Lys Glu Leu Gln Met Lys Asp Ser Ala Ser Tyr Leu Cys Ala Ser Val

1025 1030 1035 1040

Asp Gly Asn Asn Arg Leu Ala Phe Gly Lys Gly Asn Gln Val Val Val

1045 1050 1055

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

1060 1065 1070

Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser

1075 1080 1085

Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp

1090 1095 1100

Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala

1105 1110 1115 1120

Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys

1125 1130 1135

Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr

1140 1145 1150

Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn

1155 1160 1165

Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe

1170 1175 1180

Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

1185 1190 1195

<210> 182

<211> 1195

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER_31_T2A_HPVI6 E7 TCR tandem expression cassette

<400> 182

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser

35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys

50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys

65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser

85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys

100 105 110

Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg

115 120 125

Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr

130 135 140

Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu

145 150 155 160

Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro

180 185 190
 Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
 195 200 205
 Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
 210 215 220
 Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
 225 230 235 240
 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
 245 250 255
 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Met Glu Ser Ser
 290 295 300
 Lys Lys Met Asp Ser Pro Gly Ala Leu Gln Thr Asn Pro Pro Leu Lys
 305 310 315 320
 Leu His Thr Asp Arg Ser Ala Gly Thr Pro Val Phe Val Pro Glu Gln
 325 330 335
 Gly Gly Tyr Lys Glu Lys Phe Val Lys Thr Val Glu Asp Lys Tyr Lys
 340 345 350
 Cys Glu Lys Cys His Leu Val Leu Cys Ser Pro Lys Gln Thr Glu Cys
 355 360 365
 Gly His Arg Phe Cys Glu Ser Cys Met Ala Ala Leu Leu Ser Ser Ser
 370 375 380
 Ser Pro Lys Cys Thr Ala Cys Gln Glu Ser Ile Val Lys Asp Lys Val
 385 390 395 400
 Phe Lys Asp Asn Cys Cys Lys Arg Glu Ile Leu Ala Leu Gln Ile Tyr
 405 410 415
 Cys Arg Asn Glu Ser Arg Gly Cys Ala Glu Gln Leu Met Leu Gly His
 420 425 430

Leu Leu Val His Leu Lys Asn Asp Cys His Phe Glu Glu Leu Pro Cys
 435 440 445
 Val Arg Pro Asp Cys Lys Glu Lys Val Leu Arg Lys Asp Leu Arg Asp
 450 455 460
 His Val Glu Lys Ala Cys Lys Tyr Arg Glu Ala Thr Cys Ser His Cys
 465 470 475 480

 Lys Ser Gln Val Pro Met Ile Ala Leu Gln Lys His Glu Asp Thr Asp
 485 490 495
 Cys Pro Cys Val Val Val Ser Cys Pro His Lys Cys Ser Val Gln Thr
 500 505 510
 Leu Leu Arg Ser Glu Leu Ser Ala His Leu Ser Glu Cys Val Asn Ala
 515 520 525
 Pro Ser Thr Cys Ser Phe Lys Arg Tyr Gly Cys Val Phe Gln Gly Thr
 530 535 540
 Asn Gln Gln Ile Lys Ala His Glu Ala Ser Ser Ala Val Gln His Val

 545 550 555 560
 Asn Leu Leu Lys Glu Trp Ser Asn Ser Leu Glu Lys Lys Val Leu Glu
 565 570 575
 Gly Gly Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu
 580 585 590
 Glu Asn Pro Gly Pro Met Ala Pro Gly Leu Leu Cys Trp Ala Leu Leu
 595 600 605
 Cys Leu Leu Gly Ala Gly Leu Val Asp Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro
 610 615 620

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

Ser Ser Glu Leu Asn Val Asn Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu

690

695

700

Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Leu Gly Trp Arg Gly Gly Arg Tyr Asn Glu

705

710

715

720

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

725

730

735

Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu

740

745

750

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

755

760

765

Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val

770

775

780

His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr

785

790

795

800

Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His

805

810

815

Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser

820

825

830

Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn

835

840

845

Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala

850

855

860

Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu

865

870

875

880

Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val

885

890

895

Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser

900

905

910

Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu

915

920

925

Asn Pro Gly Pro Met Trp Gly Val Phe Leu Leu Tyr Val Ser Met Lys

930 935 940
 Met Gly Gly Thr Thr Gly Gln Asn Ile Asp Gln Pro Thr Glu Met Thr
 945 950 955 960
 Ala Thr Glu Gly Ala Ile Val Gln Ile Asn Cys Thr Tyr Gln Thr Ser
 965 970 975
 Gly Phe Asn Gly Leu Phe Trp Tyr Gln Gln His Ala Gly Glu Ala Pro

 980 985 990
 Thr Phe Leu Ser Tyr Asn Val Leu Asp Gly Leu Glu Glu Lys Gly Arg
 995 1000 1005
 Phe Ser Ser Phe Leu Ser Arg Ser Lys Gly Tyr Ser Tyr Leu Leu Leu
 1010 1015 1020
 Lys Glu Leu Gln Met Lys Asp Ser Ala Ser Tyr Leu Cys Ala Ser Val
 1025 1030 1035 1040
 Asp Gly Asn Asn Arg Leu Ala Phe Gly Lys Gly Asn Gln Val Val Val
 1045 1050 1055

 Ile Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp
 1060 1065 1070
 Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
 1075 1080 1085
 Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp
 1090 1095 1100
 Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala
 1105 1110 1115 1120
 Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys

 1125 1130 1135
 Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr
 1140 1145 1150
 Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn
 1155 1160 1165
 Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe
 1170 1175 1180
 Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

1185 1190 1195

<210> 183

<211> 530

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER119A, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 183

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser

35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys

50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys

65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser

85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys

100 105 110

Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg

115 120 125

Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr

130 135 140

Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu

145 150 155 160

Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro

180 185 190

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

195 200 205

Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg

210 215 220

Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly

225 230 235 240

Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys

245 250 255

Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His

260 265 270

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

275 280 285

Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Ser Tyr Leu Asp

290 295 300

Leu Pro Trp Tyr Leu Arg Met Val Cys Gln Trp Thr Gln Thr Arg Arg

305 310 315 320

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

325 330 335

His Ala Phe Ile Ser Tyr Ser Gly His Asp Ser Phe Trp Val Lys Asn

340 345 350

Glu Leu Leu Pro Asn Leu Glu Lys Glu Gly Met Gln Ile Cys Leu His

355 360 365

Glu Arg Asn Phe Val Pro Gly Lys Ser Ile Val Glu Asn Ile Ile Thr

370 375 380

Cys Ile Glu Lys Ser Tyr Lys Ser Ile Phe Val Leu Ser Pro Asn Phe

385 390 395 400

Val Gln Ser Glu Trp Cys His Tyr Glu Leu Tyr Phe Ala His His Asn

405 410 415

Leu Phe His Glu Gly Ser Asn Ser Leu Ile Leu Ile Leu Leu Glu Pro

420 425 430

Ile Pro Gln Tyr Ser Ile Pro Ser Ser Tyr His Lys Leu Lys Ser Leu

435 440 445
Met Ala Arg Arg Thr Tyr Leu Glu Trp Pro Lys Glu Lys Ser Lys Arg
450 455 460
Gly Leu Phe Trp Ala Asn Leu Arg Ala Ala Ile Asn Ile Lys Leu Thr
465 470 475 480
Glu Gln Ala Lys Lys Asp Ser Lys Ala Gly Met Glu Glu Asp His Thr

485 490 495
Tyr Glu Gly Leu Asp Ile Asp Gln Thr Ala Thr Tyr Glu Asp Ile Val
500 505 510
Thr Leu Arg Thr Gly Glu Val Lys Trp Ser Val Gly Glu His Pro Gly
515 520 525

Gln Glu

530

<210> 184

<211> 778

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER126, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 184

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1 5 10 15
Leu Tyr Leu Thr Pro Ala Ala Ser Glu Asp Thr Ile Ile Gly Phe Leu
20 25 30
Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser
35 40 45
Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys
50 55 60
Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys
65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser
85 90 95

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

 145 150 155 160
 Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro
 180 185 190
 Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
 195 200 205
 Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
 210 215 220

 Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
 225 230 235 240
 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
 245 250 255
 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu His Arg Phe His

 290 295 300
 Gly Leu Trp Tyr Met Lys Met Met Trp Ala Trp Leu Gln Ala Lys Arg
 305 310 315 320
 Lys Pro Arg Lys Ala Pro Ser Arg Asn Ile Cys Tyr Asp Ala Phe Val
 325 330 335
 Ser Tyr Ser Glu Arg Asp Ala Tyr Trp Val Glu Asn Leu Met Val Gln
 340 345 350

Glu Leu Glu Asn Phe Asn Pro Pro Phe Lys Leu Cys Leu His Lys Arg

355

360

365

Asp Phe Ile Pro Gly Lys Trp Ile Ile Asp Asn Ile Ile Asp Ser Ile

370

375

380

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

385

390

395

400

Ser Glu Trp Cys Lys Tyr Glu Leu Asp Phe Ser His Phe Arg Leu Phe

405

410

415

Asp Glu Asn Asn Asp Ala Ala Ile Leu Ile Leu Leu Glu Pro Ile Glu

420

425

430

Lys Lys Ala Ile Pro Gln Arg Phe Cys Lys Leu Arg Lys Ile Met Asn

435

440

445

Thr Lys Thr Tyr Leu Glu Trp Pro Met Asp Glu Ala Gln Arg Glu Gly

450

455

460

Phe Trp Val Asn Leu Arg Ala Ala Ile Lys Ser Met Ala Ala Ala Ser

465

470

475

480

Val Thr Pro Pro Gly Ser Leu Glu Leu Leu Gln Pro Gly Phe Ser Lys

485

490

495

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

500

505

510

Arg Asn Val Leu Arg Arg Pro Phe Gln Ala Gln Cys Gly His Arg Tyr

515

520

525

Cys Ser Phe Cys Leu Ala Ser Ile Leu Ser Ser Gly Pro Gln Asn Cys

530

535

540

Ala Ala Cys Val His Glu Gly Ile Tyr Glu Glu Gly Ile Ser Ile Leu

545

550

555

560

Glu Ser Ser Ser Ala Phe Pro Asp Asn Ala Ala Arg Arg Glu Val Glu

565

570

575

Ser Leu Pro Ala Val Cys Pro Ser Asp Gly Cys Thr Trp Lys Gly Thr

580

585

590

Leu Lys Glu Tyr Glu Ser Cys His Glu Gly Arg Cys Pro Leu Met Leu

595 600 605
 Thr Glu Cys Pro Ala Cys Lys Gly Leu Val Arg Leu Gly Glu Lys Glu
 610 615 620
 Arg His Leu Glu His Glu Cys Pro Glu Arg Ser Leu Ser Cys Arg His
 625 630 635 640
 Cys Arg Ala Pro Cys Cys Gly Ala Asp Val Lys Ala His His Glu Val
 645 650 655

 Cys Pro Lys Phe Pro Leu Thr Cys Asp Gly Cys Gly Lys Lys Lys Ile
 660 665 670
 Pro Arg Glu Lys Phe Gln Asp His Val Lys Thr Cys Gly Lys Cys Arg
 675 680 685
 Val Pro Cys Arg Phe His Ala Ile Gly Cys Leu Glu Thr Val Glu Gly
 690 695 700
 Glu Lys Gln Gln Glu His Glu Val Gln Trp Leu Arg Glu His Leu Ala
 705 710 715 720
 Met Leu Leu Ser Ser Val Leu Glu Ala Lys Pro Leu Leu Gly Asp Gln

 725 730 735
 Ser His Ala Gly Ser Glu Leu Leu Gln Arg Cys Glu Ser Leu Glu Lys
 740 745 750
 Lys Thr Ala Thr Phe Glu Asn Ile Val Cys Val Leu Asn Arg Glu Val
 755 760 765
 Glu Arg Val Ala Met Thr Ala Glu Ala Cys
 770 775
 <210> 185
 <211> 778
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> CER127, amino acids 1-22 are signal peptide
 <400> 185

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp
 1 5 10 15

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

 65 70 75 80
 Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser
 85 90 95
 Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
 100 105 110
 Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg
 115 120 125
 Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr
 130 135 140

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

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

Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
275 280 285

Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Met Ala Ala Ala
290 295 300

Ser Val Thr Pro Pro Gly Ser Leu Glu Leu Leu Gln Pro Gly Phe Ser
305 310 315 320

Lys Thr Leu Leu Gly Thr Lys Leu Glu Ala Lys Tyr Leu Cys Ser Ala
325 330 335

Cys Arg Asn Val Leu Arg Arg Pro Phe Gln Ala Gln Cys Gly His Arg
340 345 350

Tyr Cys Ser Phe Cys Leu Ala Ser Ile Leu Ser Ser Gly Pro Gln Asn
355 360 365

Cys Ala Ala Cys Val His Glu Gly Ile Tyr Glu Glu Gly Ile Ser Ile
370 375 380

Leu Glu Ser Ser Ser Ala Phe Pro Asp Asn Ala Ala Arg Arg Glu Val
385 390 395 400

Glu Ser Leu Pro Ala Val Cys Pro Ser Asp Gly Cys Thr Trp Lys Gly
405 410 415

Thr Leu Lys Glu Tyr Glu Ser Cys His Glu Gly Arg Cys Pro Leu Met
420 425 430

Leu Thr Glu Cys Pro Ala Cys Lys Gly Leu Val Arg Leu Gly Glu Lys
435 440 445

Glu Arg His Leu Glu His Glu Cys Pro Glu Arg Ser Leu Ser Cys Arg
450 455 460

His Cys Arg Ala Pro Cys Cys Gly Ala Asp Val Lys Ala His His Glu
465 470 475 480

Val Cys Pro Lys Phe Pro Leu Thr Cys Asp Gly Cys Gly Lys Lys Lys
485 490 495

Ile Pro Arg Glu Lys Phe Gln Asp His Val Lys Thr Cys Gly Lys Cys
500 505 510

Arg Val Pro Cys Arg Phe His Ala Ile Gly Cys Leu Glu Thr Val Glu

515 520 525
 Gly Glu Lys Gln Gln Glu His Glu Val Gln Trp Leu Arg Glu His Leu
 530 535 540
 Ala Met Leu Leu Ser Ser Val Leu Glu Ala Lys Pro Leu Leu Gly Asp
 545 550 555 560
 Gln Ser His Ala Gly Ser Glu Leu Leu Gln Arg Cys Glu Ser Leu Glu
 565 570 575

 Lys Lys Thr Ala Thr Phe Glu Asn Ile Val Cys Val Leu Asn Arg Glu
 580 585 590
 Val Glu Arg Val Ala Met Thr Ala Glu Ala Cys His Arg Phe His Gly
 595 600 605
 Leu Trp Tyr Met Lys Met Met Trp Ala Trp Leu Gln Ala Lys Arg Lys
 610 615 620
 Pro Arg Lys Ala Pro Ser Arg Asn Ile Cys Tyr Asp Ala Phe Val Ser
 625 630 635 640
 Tyr Ser Glu Arg Asp Ala Tyr Trp Val Glu Asn Leu Met Val Gln Glu

 645 650 655
 Leu Glu Asn Phe Asn Pro Pro Phe Lys Leu Cys Leu His Lys Arg Asp
 660 665 670
 Phe Ile Pro Gly Lys Trp Ile Ile Asp Asn Ile Ile Asp Ser Ile Glu
 675 680 685
 Lys Ser His Lys Thr Val Phe Val Leu Ser Glu Asn Phe Val Lys Ser
 690 695 700
 Glu Trp Cys Lys Tyr Glu Leu Asp Phe Ser His Phe Arg Leu Phe Asp
 705 710 715 720

 Glu Asn Asn Asp Ala Ala Ile Leu Ile Leu Leu Glu Pro Ile Glu Lys
 725 730 735
 Lys Ala Ile Pro Gln Arg Phe Cys Lys Leu Arg Lys Ile Met Asn Thr
 740 745 750
 Lys Thr Tyr Leu Glu Trp Pro Met Asp Glu Ala Gln Arg Glu Gly Phe
 755 760 765
 Trp Val Asn Leu Arg Ala Ala Ile Lys Ser

770	775
<210>	186
<211>	796
<212>	PRT
<213>	Artificial Sequence
<220>	
<223>	CER128, amino acids 1-22 are signal peptide
<400>	186
Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp	
1 5 10 15	
Leu Tyr Leu Thr Pro Ala Ala Ser Glu Asp Thr Ile Ile Gly Phe Leu	
20 25 30	
Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser	
35 40 45	
Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys	
50 55 60	
Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys	
65 70 75 80	
Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser	
85 90 95	
Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys	
100 105 110	
Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe Asn Asp Val Lys Lys Asn Val Arg	
115 120 125	
Leu Glu Leu Arg Arg Ala Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr	
130 135 140	
Arg Pro Thr Thr Thr Pro Tyr Val Thr Thr Thr Thr Pro Glu Leu Leu	
145 150 155 160	
Pro Thr Thr Val Met Thr Thr Ser Val Leu Pro Thr Thr Thr Pro Pro	
165 170 175	
Gln Thr Leu Ala Thr Thr Ala Phe Ser Thr Ala Val Thr Thr Cys Pro	
180 185 190	

Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
195 200 205

Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
210 215 220

Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
225 230 235 240

Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
245 250 255

Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
260 265 270

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

275 280 285

Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu Met Ala Ala Ala
290 295 300

Ser Val Thr Pro Pro Gly Ser Leu Glu Leu Leu Gln Pro Gly Phe Ser
305 310 315 320

Lys Thr Leu Leu Gly Thr Lys Leu Glu Ala Lys Tyr Leu Cys Ser Ala
325 330 335

Cys Arg Asn Val Leu Arg Arg Pro Phe Gln Ala Gln Cys Gly His Arg
340 345 350

Tyr Cys Ser Phe Cys Leu Ala Ser Ile Leu Ser Ser Gly Pro Gln Asn
355 360 365

Cys Ala Ala Cys Val His Glu Gly Ile Tyr Glu Glu Gly Ile Ser Ile
370 375 380

Leu Glu Ser Ser Ser Ala Phe Pro Asp Asn Ala Ala Arg Arg Glu Val
385 390 395 400

Glu Ser Leu Pro Ala Val Cys Pro Ser Asp Gly Cys Thr Trp Lys Gly
405 410 415

Thr Leu Lys Glu Tyr Glu Ser Cys His Glu Gly Arg Cys Pro Leu Met

420 425 430

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

435 440 445
 Glu Arg His Leu Glu His Glu Cys Pro Glu Arg Ser Leu Ser Cys Arg
 450 455 460
 His Cys Arg Ala Pro Cys Cys Gly Ala Asp Val Lys Ala His His Glu
 465 470 475 480
 Val Cys Pro Lys Phe Pro Leu Thr Cys Asp Gly Cys Gly Lys Lys Lys
 485 490 495

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

 565 570 575
 Lys Lys Thr Ala Thr Phe Glu Asn Ile Val Cys Val Leu Asn Arg Glu
 580 585 590
 Val Glu Arg Val Ala Met Thr Ala Glu Ala Cys His His Leu Phe Tyr
 595 600 605
 Trp Asp Val Trp Phe Ile Tyr Asn Val Cys Leu Ala Lys Val Lys Gly
 610 615 620
 Tyr Arg Ser Leu Ser Thr Ser Gln Thr Phe Tyr Asp Ala Tyr Ile Ser
 625 630 635 640

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

690 695 700
Tyr Ala Lys Ser Trp Asn Phe Lys Thr Ala Phe Tyr Leu Ala Leu Gln
705 710 715 720
Arg Leu Met Asp Glu Asn Met Asp Val Ile Ile Phe Ile Leu Leu Glu
725 730 735
Pro Val Leu Gln His Ser Gln Tyr Leu Arg Leu Arg Gln Arg Ile Cys
740 745 750
Lys Ser Ser Ile Leu Gln Trp Pro Asp Asn Pro Lys Ala Glu Gly Leu
755 760 765
Phe Trp Gln Thr Leu Arg Asn Val Val Leu Thr Glu Asn Asp Ser Arg
770 775 780

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

785 790 795

<210> 187

<211> 796

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CER129, amino acids 1-22 are signal peptide

<400> 187

Met Ser Lys Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Val Thr Glu Leu Trp Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gln Pro Val Thr Leu Pro Cys His Tyr Leu Ser Trp Ser Gln Ser

35 40 45

Arg Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys Gly Ser Cys Pro Asn Ser Lys Cys

50 55 60

Asn Ala Glu Leu Leu Arg Thr Asp Gly Thr Arg Ile Ile Ser Arg Lys

65 70 75 80

Ser Thr Lys Tyr Thr Leu Leu Gly Lys Val Gln Phe Gly Glu Val Ser

85 90 95

Leu Thr Ile Ser Asn Thr Asn Arg Gly Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys
 100 105 110

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

 180 185 190
 Ser Thr Thr Pro Gly Ser Phe Ser Gln Glu Thr Thr Lys Gly Ser Ala
 195 200 205
 Phe Thr Thr Glu Ser Glu Thr Leu Pro Ala Ser Asn His Ser Gln Arg
 210 215 220
 Ser Met Met Thr Ile Ser Thr Asp Ile Ala Val Leu Arg Pro Thr Gly
 225 230 235 240
 Ser Asn Pro Gly Ile Leu Pro Ser Thr Ser Gln Leu Thr Thr Gln Lys
 245 250 255

 Thr Thr Leu Thr Thr Ser Glu Ser Leu Gln Lys Thr Thr Lys Ser His
 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Arg Gln Thr Ile Leu Ile Ile Ala Cys Cys Val Gly
 275 280 285
 Phe Val Leu Met Val Leu Leu Phe Leu Ala Phe Leu His His Leu Phe
 290 295 300
 Tyr Trp Asp Val Trp Phe Ile Tyr Asn Val Cys Leu Ala Lys Val Lys
 305 310 315 320
 Gly Tyr Arg Ser Leu Ser Thr Ser Gln Thr Phe Tyr Asp Ala Tyr Ile

 325 330 335
 Ser Tyr Asp Thr Lys Asp Ala Ser Val Thr Asp Trp Val Ile Asn Glu

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

 Lys Tyr Ala Lys Ser Trp Asn Phe Lys Thr Ala Phe Tyr Leu Ala Leu
 405 410 415
 Gln Arg Leu Met Asp Glu Asn Met Asp Val Ile Ile Phe Ile Leu Leu
 420 425 430
 Glu Pro Val Leu Gln His Ser Gln Tyr Leu Arg Leu Arg Gln Arg Ile
 435 440 445
 Cys Lys Ser Ser Ile Leu Gln Trp Pro Asp Asn Pro Lys Ala Glu Gly
 450 455 460
 Leu Phe Trp Gln Thr Leu Arg Asn Val Val Leu Thr Glu Asn Asp Ser

 465 470 475 480
 Arg Tyr Asn Asn Met Tyr Val Asp Ser Ile Lys Gln Tyr Met Ala Ala
 485 490 495
 Ala Ser Val Thr Pro Pro Gly Ser Leu Glu Leu Leu Gln Pro Gly Phe
 500 505 510
 Ser Lys Thr Leu Leu Gly Thr Lys Leu Glu Ala Lys Tyr Leu Cys Ser
 515 520 525
 Ala Cys Arg Asn Val Leu Arg Arg Pro Phe Gln Ala Gln Cys Gly His
 530 535 540

 Arg Tyr Cys Ser Phe Cys Leu Ala Ser Ile Leu Ser Ser Gly Pro Gln
 545 550 555 560
 Asn Cys Ala Ala Cys Val His Glu Gly Ile Tyr Glu Glu Gly Ile Ser
 565 570 575
 Ile Leu Glu Ser Ser Ser Ala Phe Pro Asp Asn Ala Ala Arg Arg Glu
 580 585 590
 Val Glu Ser Leu Pro Ala Val Cys Pro Ser Asp Gly Cys Thr Trp Lys

595 600 605
Gly Thr Leu Lys Glu Tyr Glu Ser Cys His Glu Gly Arg Cys Pro Leu

610 615 620
Met Leu Thr Glu Cys Pro Ala Cys Lys Gly Leu Val Arg Leu Gly Glu
625 630 635 640

Lys Glu Arg His Leu Glu His Glu Cys Pro Glu Arg Ser Leu Ser Cys
645 650 655

Arg His Cys Arg Ala Pro Cys Cys Gly Ala Asp Val Lys Ala His His
660 665 670

Glu Val Cys Pro Lys Phe Pro Leu Thr Cys Asp Gly Cys Gly Lys Lys
675 680 685

Lys Ile Pro Arg Glu Lys Phe Gln Asp His Val Lys Thr Cys Gly Lys
690 695 700

Cys Arg Val Pro Cys Arg Phe His Ala Ile Gly Cys Leu Glu Thr Val
705 710 715 720

Glu Gly Glu Lys Gln Gln Glu His Glu Val Gln Trp Leu Arg Glu His
725 730 735

Leu Ala Met Leu Leu Ser Ser Val Leu Glu Ala Lys Pro Leu Leu Gly
740 745 750

Asp Gln Ser His Ala Gly Ser Glu Leu Leu Gln Arg Cys Glu Ser Leu

755 760 765
Glu Lys Lys Thr Ala Thr Phe Glu Asn Ile Val Cys Val Leu Asn Arg

770 775 780
Glu Val Glu Arg Val Ala Met Thr Ala Glu Ala Cys

785 790 795

<210> 188

<211> 504

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> hCER21

<400> 188

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

245 250 255
 Gly Ala Ser Asp Thr Ala Val Pro Glu Gln Asn Lys Thr Thr Lys Thr
 260 265 270
 Gly Gln Met Asp Gly Ile Pro Met Ser Met Lys Asn Glu Met Pro Ile
 275 280 285
 Ser Gln Leu Leu Met Ile Ile Ala Pro Ser Leu Gly Phe Val Leu Phe
 290 295 300
 Ala Leu Phe Val Ala Phe Leu His His Leu Phe Tyr Trp Asp Val Trp

 305 310 315 320
 Phe Ile Tyr Asn Val Cys Leu Ala Lys Val Lys Gly Tyr Arg Ser Leu
 325 330 335
 Ser Thr Ser Gln Thr Phe Tyr Asp Ala Tyr Ile Ser Tyr Asp Thr Lys
 340 345 350
 Asp Ala Ser Val Thr Asp Trp Val Ile Asn Glu Leu Arg Tyr His Leu
 355 360 365
 Glu Glu Ser Arg Asp Lys Asn Val Leu Leu Cys Leu Glu Glu Arg Asp
 370 375 380

 Trp Asp Pro Gly Leu Ala Ile Ile Asp Asn Leu Met Gln Ser Ile Asn
 385 390 395 400
 Gln Ser Lys Lys Thr Val Phe Val Leu Thr Lys Lys Tyr Ala Lys Ser
 405 410 415
 Trp Asn Phe Lys Thr Ala Phe Tyr Leu Ala Leu Gln Arg Leu Met Asp
 420 425 430
 Glu Asn Met Asp Val Ile Ile Phe Ile Leu Leu Glu Pro Val Leu Gln
 435 440 445
 His Ser Gln Tyr Leu Arg Leu Arg Gln Arg Ile Cys Lys Ser Ser Ile

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

500

<210> 189

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> hCER29

<400> 189

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

1	5	10	15
Leu Tyr Ser Ser Trp Ser His Asn Ser Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys			
20	25	30	
Asp Gln Cys Pro Tyr Ser Gly Cys Lys Glu Ala Leu Ile Arg Thr Asp			
35	40	45	
Gly Met Arg Val Thr Ser Arg Lys Ser Ala Lys Tyr Arg Leu Gln Gly			
50	55	60	
Thr Ile Pro Arg Gly Asp Val Ser Leu Thr Ile Leu Asn Pro Ser Glu			
65	70	75	80

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

145	150	155	160
Met Thr Thr Ile Ala Val Phe Thr Thr Ala Asn Thr Cys Leu Ser Leu			
165	170	175	
Thr Pro Ser Thr Leu Pro Glu Glu Ala Thr Gly Leu Leu Thr Pro Glu			
180	185	190	

Pro Ser Lys Glu Gly Pro Ile Leu Thr Ala Glu Ser Glu Thr Val Leu
195 200 205

Pro Ser Asp Ser Trp Ser Ser Val Glu Ser Thr Ser Ala Asp Thr Val
210 215 220

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

His Val Ser Met Trp Lys Thr Ser Asp Ser Val Ser Ser Pro Gln Pro
245 250 255

Gly Ala Ser Asp Thr Ala Val Pro Glu Gln Asn Lys Thr Thr Lys Thr
260 265 270

Gly Gln Met Asp Gly Ile Pro Met Ser Met Lys Asn Glu Met Pro Ile
275 280 285

Ser Gln Leu Leu Met Ile Ile Ala Pro Ser Leu Gly Phe Val Leu Phe
290 295 300

Ala Leu Phe Val Ala Phe Leu Met Ser Leu Leu Asn Cys Glu Asn Ser
305 310 315 320

Cys Gly Ser Ser Gln Ser Glu Ser Asp Cys Cys Val Ala Met Ala Ser
325 330 335

Ser Cys Ser Ala Val Thr Lys Asp Asp Ser Val Gly Gly Thr Ala Ser
340 345 350

Thr Gly Asn Leu Ser Ser Ser Phe Met Glu Glu Ile Gln Gly Tyr Asp
355 360 365

Val Glu Phe Asp Pro Pro Leu Glu Ser Lys Tyr Glu Cys Pro Ile Cys
370 375 380

Leu Met Ala Leu Arg Glu Ala Val Gln Thr Pro Cys Gly His Arg Phe
385 390 395 400

Cys Lys Ala Cys Ile Ile Lys Ser Ile Arg Asp Ala Gly His Lys Cys
405 410 415

Pro Val Asp Asn Glu Ile Leu Leu Glu Asn Gln Leu Phe Pro Asp Asn
420 425 430

Phe Ala Lys Arg Glu Ile Leu Ser Leu Met Val Lys Cys Pro Asn Glu

435 440 445
 Gly Cys Leu His Lys Met Glu Leu Arg His Leu Glu Asp His Gln Ala
 450 455 460
 His Cys Glu Phe Ala Leu Met Asp Cys Pro Gln Cys Gln Arg Pro Phe
 465 470 475 480
 Gln Lys Phe His Ile Asn Ile His Ile Leu Lys Asp Cys Pro Arg Arg
 485 490 495
 Gln Val Ser Cys Asp Asn Cys Ala Ala Ser Met Ala Phe Glu Asp Lys
 500 505 510

 Glu Ile His Asp Gln Asn Cys Pro Leu Ala Asn Val Ile Cys Glu Tyr
 515 520 525
 Cys Asn Thr Ile Leu Ile Arg Glu Gln Met Pro Asn His Tyr Asp Leu
 530 535 540
 Asp Cys Pro Thr Ala Pro Ile Pro Cys Thr Phe Ser Thr Phe Gly Cys
 545 550 555 560
 His Glu Lys Met Gln Arg Asn His Leu Ala Arg His Leu Gln Glu Asn
 565 570 575
 Thr Gln Ser His Met Arg Met Leu Ala

580 585

<210> 190

<211> 556

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> hCER104

<400> 190

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

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

50

55

60

Thr Ile Pro Arg Gly Asp Val Ser Leu Thr Ile Leu Asn Pro Ser Glu

65

70

75

80

Ser Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe

85

90

95

Asn Asp Val Lys Ile Asn Val Arg Leu Asn Leu Gln Arg Ala Ser Thr

100

105

110

Thr Thr His Arg Thr Ala Thr Thr Thr Thr Arg Arg Thr Thr Thr Thr

115

120

125

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

130

135

140

Thr Thr Val Val Thr Thr Pro Asp Leu Thr Thr Gly Thr Pro Leu Gln

145

150

155

160

Met Thr Thr Ile Ala Val Phe Thr Thr Ala Asn Thr Cys Leu Ser Leu

165

170

175

Thr Pro Ser Thr Leu Pro Glu Glu Ala Thr Gly Leu Leu Thr Pro Glu

180

185

190

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

195

200

205

Pro Ser Asp Ser Trp Ser Ser Val Glu Ser Thr Ser Ala Asp Thr Val

210

215

220

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

225

230

235

240

His Val Ser Met Trp Lys Thr Ser Asp Ser Val Ser Ser Pro Gln Pro

245

250

255

Gly Ala Ser Asp Thr Ala Val Pro Glu Gln Asn Lys Thr Thr Lys Thr

260

265

270

Gly Gln Met Asp Gly Ile Pro Met Ser Met Lys Asn Glu Met Pro Ile

275

280

285

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

290 295 300
 Ala Leu Phe Val Ala Phe Leu His His Leu Phe Tyr Trp Asp Val Trp
 305 310 315 320
 Phe Ile Tyr Asn Val Cys Leu Ala Lys Val Lys Gly Tyr Arg Ser Leu
 325 330 335
 Ser Thr Ser Gln Thr Phe Tyr Asp Ala Tyr Ile Ser Tyr Asp Thr Lys

 340 345 350
 Asp Ala Ser Val Thr Asp Trp Val Ile Asn Glu Leu Arg Tyr His Leu
 355 360 365
 Glu Glu Ser Arg Asp Lys Asn Val Leu Leu Cys Leu Glu Glu Arg Asp
 370 375 380
 Trp Asp Pro Gly Leu Ala Ile Ile Asp Asn Leu Met Gln Ser Ile Asn
 385 390 395 400
 Gln Ser Lys Lys Thr Val Phe Val Leu Thr Lys Lys Tyr Ala Lys Ser
 405 410 415

 Trp Asn Phe Lys Thr Ala Phe Tyr Leu Ala Leu Gln Arg Leu Met Asp
 420 425 430
 Glu Asn Met Asp Val Ile Ile Phe Ile Leu Leu Glu Pro Val Leu Gln
 435 440 445
 His Ser Gln Tyr Leu Arg Leu Arg Gln Arg Ile Cys Lys Ser Ser Ile
 450 455 460
 Leu Gln Trp Pro Asp Asn Pro Lys Ala Glu Gly Leu Phe Trp Gln Thr
 465 470 475 480
 Leu Arg Asn Val Val Leu Thr Glu Asn Asp Ser Arg Tyr Asn Asn Met

 485 490 495
 Tyr Val Asp Ser Ile Lys Gln Tyr Tyr Phe Leu Gly Arg Leu Val Pro
 500 505 510
 Arg Gly Arg Gly Ala Ala Glu Ala Ala Thr Arg Lys Gln Arg Ile Thr
 515 520 525
 Glu Thr Glu Ser Pro Tyr Gln Glu Leu Gln Gly Gln Arg Ser Asp Val
 530 535 540
 Tyr Ser Asp Leu Asn Thr Gln Arg Pro Tyr Tyr Lys

545

550

555

<210> 191

<211> 778

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> hCER116

<400> 191

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

1 5 10 15

Leu Tyr Ser Ser Trp Ser His Asn Ser Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys

20 25 30

Asp Gln Cys Pro Tyr Ser Gly Cys Lys Glu Ala Leu Ile Arg Thr Asp

35 40 45

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

50 55 60

Thr Ile Pro Arg Gly Asp Val Ser Leu Thr Ile Leu Asn Pro Ser Glu

65 70 75 80

Ser Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe

85 90 95

Asn Asp Val Lys Ile Asn Val Arg Leu Asn Leu Gln Arg Ala Ser Thr

100 105 110

Thr Thr His Arg Thr Ala Thr Thr Thr Thr Arg Arg Thr Thr Thr Thr

115 120 125

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

130 135 140

Thr Thr Val Val Thr Thr Pro Asp Leu Thr Thr Gly Thr Pro Leu Gln

145 150 155 160

Met Thr Thr Ile Ala Val Phe Thr Thr Ala Asn Thr Cys Leu Ser Leu

165 170 175

Thr Pro Ser Thr Leu Pro Glu Glu Ala Thr Gly Leu Leu Thr Pro Glu

180 185 190

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

195 200 205

Pro Ser Asp Ser Trp Ser Ser Val Glu Ser Thr Ser Ala Asp Thr Val

210 215 220

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

225 230 235 240

His Val Ser Met Trp Lys Thr Ser Asp Ser Val Ser Ser Pro Gln Pro

245 250 255

Gly Ala Ser Asp Thr Ala Val Pro Glu Gln Asn Lys Thr Thr Lys Thr

260 265 270

Gly Gln Met Asp Gly Ile Pro Met Ser Met Lys Asn Glu Met Pro Ile

275 280 285

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

290 295 300

Ala Leu Phe Val Ala Phe Leu Met Ser Leu Leu Asn Cys Glu Asn Ser

305 310 315 320

Cys Gly Ser Ser Gln Ser Glu Ser Asp Cys Cys Val Ala Met Ala Ser

325 330 335

Ser Cys Ser Ala Val Thr Lys Asp Asp Ser Val Gly Gly Thr Ala Ser

340 345 350

Thr Gly Asn Leu Ser Ser Ser Phe Met Glu Glu Ile Gln Gly Tyr Asp

355 360 365

Val Glu Phe Asp Pro Pro Leu Glu Ser Lys Tyr Glu Cys Pro Ile Cys

370 375 380

Leu Met Ala Leu Arg Glu Ala Val Gln Thr Pro Cys Gly His Arg Phe

385 390 395 400

Cys Lys Ala Cys Ile Ile Lys Ser Ile Arg Asp Ala Gly His Lys Cys

405 410 415

Pro Val Asp Asn Glu Ile Leu Leu Glu Asn Gln Leu Phe Pro Asp Asn

420 425 430

Phe Ala Lys Arg Glu Ile Leu Ser Leu Met Val Lys Cys Pro Asn Glu

435 440 445
 Gly Cys Leu His Lys Met Glu Leu Arg His Leu Glu Asp His Gln Ala
 450 455 460
 His Cys Glu Phe Ala Leu Met Asp Cys Pro Gln Cys Gln Arg Pro Phe
 465 470 475 480
 Gln Lys Phe His Ile Asn Ile His Ile Leu Lys Asp Cys Pro Arg Arg

 485 490 495
 Gln Val Ser Cys Asp Asn Cys Ala Ala Ser Met Ala Phe Glu Asp Lys
 500 505 510
 Glu Ile His Asp Gln Asn Cys Pro Leu Ala Asn Val Ile Cys Glu Tyr
 515 520 525
 Cys Asn Thr Ile Leu Ile Arg Glu Gln Met Pro Asn His Tyr Asp Leu
 530 535 540
 Asp Cys Pro Thr Ala Pro Ile Pro Cys Thr Phe Ser Thr Phe Gly Cys
 545 550 555 560

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

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

690

695

700

Met Asp Glu Asn Met Asp Val Ile Ile Phe Ile Leu Leu Glu Pro Val

705 710 715 720

Leu Gln His Ser Gln Tyr Leu Arg Leu Arg Gln Arg Ile Cys Lys Ser

725 730 735

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

740 745 750

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

755 760 765

Asn Met Tyr Val Asp Ser Ile Lys Gln Tyr

770

775

<210> 192

<211> 778

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> hCER117

<400> 192

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

1 5 10 15

Leu Tyr Ser Ser Trp Ser His Asn Ser Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys

20 25 30

Asp Gln Cys Pro Tyr Ser Gly Cys Lys Glu Ala Leu Ile Arg Thr Asp

35 40 45

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

50

55

60

Thr Ile Pro Arg Gly Asp Val Ser Leu Thr Ile Leu Asn Pro Ser Glu

65 70 75 80

Ser Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe

85 90 95

Asn Asp Val Lys Ile Asn Val Arg Leu Asn Leu Gln Arg Ala Ser Thr

100 105 110

Thr Thr His Arg Thr Ala Thr Thr Thr Thr Arg Arg Thr Thr Thr Thr
115 120 125

Ser Pro Thr Thr Thr Arg Gln Met Thr Thr Thr Pro Ala Ala Leu Pro
130 135 140

Thr Thr Val Val Thr Thr Pro Asp Leu Thr Thr Gly Thr Pro Leu Gln
145 150 155 160

Met Thr Thr Ile Ala Val Phe Thr Thr Ala Asn Thr Cys Leu Ser Leu
165 170 175

Thr Pro Ser Thr Leu Pro Glu Glu Ala Thr Gly Leu Leu Thr Pro Glu
180 185 190

Pro Ser Lys Glu Gly Pro Ile Leu Thr Ala Glu Ser Glu Thr Val Leu
195 200 205

Pro Ser Asp Ser Trp Ser Ser Val Glu Ser Thr Ser Ala Asp Thr Val
210 215 220

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

His Val Ser Met Trp Lys Thr Ser Asp Ser Val Ser Ser Pro Gln Pro
245 250 255

Gly Ala Ser Asp Thr Ala Val Pro Glu Gln Asn Lys Thr Thr Lys Thr
260 265 270

Gly Gln Met Asp Gly Ile Pro Met Ser Met Lys Asn Glu Met Pro Ile
275 280 285

Ser Gln Leu Leu Met Ile Ile Ala Pro Ser Leu Gly Phe Val Leu Phe
290 295 300

Ala Leu Phe Val Ala Phe Leu His His Leu Phe Tyr Trp Asp Val Trp
305 310 315 320

Phe Ile Tyr Asn Val Cys Leu Ala Lys Val Lys Gly Tyr Arg Ser Leu
325 330 335

Ser Thr Ser Gln Thr Phe Tyr Asp Ala Tyr Ile Ser Tyr Asp Thr Lys
340 345 350

Asp Ala Ser Val Thr Asp Trp Val Ile Asn Glu Leu Arg Tyr His Leu

355 360 365
 Glu Glu Ser Arg Asp Lys Asn Val Leu Leu Cys Leu Glu Glu Arg Asp
 370 375 380
 Trp Asp Pro Gly Leu Ala Ile Ile Asp Asn Leu Met Gln Ser Ile Asn
 385 390 395 400
 Gln Ser Lys Lys Thr Val Phe Val Leu Thr Lys Lys Tyr Ala Lys Ser
 405 410 415

 Trp Asn Phe Lys Thr Ala Phe Tyr Leu Ala Leu Gln Arg Leu Met Asp
 420 425 430
 Glu Asn Met Asp Val Ile Ile Phe Ile Leu Leu Glu Pro Val Leu Gln
 435 440 445
 His Ser Gln Tyr Leu Arg Leu Arg Gln Arg Ile Cys Lys Ser Ser Ile
 450 455 460
 Leu Gln Trp Pro Asp Asn Pro Lys Ala Glu Gly Leu Phe Trp Gln Thr
 465 470 475 480
 Leu Arg Asn Val Val Leu Thr Glu Asn Asp Ser Arg Tyr Asn Asn Met

 485 490 495
 Tyr Val Asp Ser Ile Lys Gln Tyr Met Ser Leu Leu Asn Cys Glu Asn
 500 505 510
 Ser Cys Gly Ser Ser Gln Ser Glu Ser Asp Cys Cys Val Ala Met Ala
 515 520 525
 Ser Ser Cys Ser Ala Val Thr Lys Asp Asp Ser Val Gly Gly Thr Ala
 530 535 540
 Ser Thr Gly Asn Leu Ser Ser Ser Phe Met Glu Glu Ile Gln Gly Tyr
 545 550 555 560

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

610 615 620
Asn Phe Ala Lys Arg Glu Ile Leu Ser Leu Met Val Lys Cys Pro Asn

625 630 635 640
Glu Gly Cys Leu His Lys Met Glu Leu Arg His Leu Glu Asp His Gln

645 650 655
Ala His Cys Glu Phe Ala Leu Met Asp Cys Pro Gln Cys Gln Arg Pro

660 665 670
Phe Gln Lys Phe His Ile Asn Ile His Ile Leu Lys Asp Cys Pro Arg

675 680 685
Arg Gln Val Ser Cys Asp Asn Cys Ala Ala Ser Met Ala Phe Glu Asp

690 695 700

Lys Glu Ile His Asp Gln Asn Cys Pro Leu Ala Asn Val Ile Cys Glu

705 710 715 720

Tyr Cys Asn Thr Ile Leu Ile Arg Glu Gln Met Pro Asn His Tyr Asp

725 730 735

Leu Asp Cys Pro Thr Ala Pro Ile Pro Cys Thr Phe Ser Thr Phe Gly

740 745 750

Cys His Glu Lys Met Gln Arg Asn His Leu Ala Arg His Leu Gln Glu

755 760 765

Asn Thr Gln Ser His Met Arg Met Leu Ala

770 775

<210> 193

<211> 538

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> hCER122

<400> 193

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

1 5 10 15

Leu Tyr Ser Ser Trp Ser His Asn Ser Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys

20 25 30

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

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

 340 345 350
 Asp Ala Tyr Trp Val Glu Asn Leu Met Val Gln Glu Leu Glu Asn Phe
 355 360 365
 Asn Pro Pro Phe Lys Leu Cys Leu His Lys Arg Asp Phe Ile Pro Gly
 370 375 380
 Lys Trp Ile Ile Asp Asn Ile Ile Asp Ser Ile Glu Lys Ser His Lys
 385 390 395 400
 Thr Val Phe Val Leu Ser Glu Asn Phe Val Lys Ser Glu Trp Cys Lys
 405 410 415

 Tyr Glu Leu Asp Phe Ser His Phe Arg Leu Phe Asp Glu Asn Asn Asp
 420 425 430
 Ala Ala Ile Leu Ile Leu Leu Glu Pro Ile Glu Lys Lys Ala Ile Pro
 435 440 445
 Gln Arg Phe Cys Lys Leu Arg Lys Ile Met Asn Thr Lys Thr Tyr Leu
 450 455 460
 Glu Trp Pro Met Asp Glu Ala Gln Arg Glu Gly Phe Trp Val Asn Leu
 465 470 475 480
 Arg Ala Ala Ile Lys Ser Tyr Phe Leu Gly Arg Leu Val Pro Arg Gly

 485 490 495
 Arg Gly Ala Ala Glu Ala Ala Thr Arg Lys Gln Arg Ile Thr Glu Thr
 500 505 510
 Glu Ser Pro Tyr Gln Glu Leu Gln Gly Gln Arg Ser Asp Val Tyr Ser
 515 520 525
 Asp Leu Asn Thr Gln Arg Pro Tyr Tyr Lys

530 535

<210> 194

<211> 760

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> hCER123

<400> 194

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

1 5 10 15

Leu Tyr Ser Ser Trp Ser His Asn Ser Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys

20 25 30

Asp Gln Cys Pro Tyr Ser Gly Cys Lys Glu Ala Leu Ile Arg Thr Asp

35 40 45

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

50 55 60

Thr Ile Pro Arg Gly Asp Val Ser Leu Thr Ile Leu Asn Pro Ser Glu

65 70 75 80

Ser Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe

85 90 95

Asn Asp Val Lys Ile Asn Val Arg Leu Asn Leu Gln Arg Ala Ser Thr

100 105 110

Thr Thr His Arg Thr Ala Thr Thr Thr Arg Arg Thr Thr Thr Thr

115 120 125

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

130 135 140

Thr Thr Val Val Thr Thr Pro Asp Leu Thr Thr Gly Thr Pro Leu Gln

145 150 155 160

Met Thr Thr Ile Ala Val Phe Thr Thr Ala Asn Thr Cys Leu Ser Leu

165 170 175

Thr Pro Ser Thr Leu Pro Glu Glu Ala Thr Gly Leu Leu Thr Pro Glu

180 185 190

Pro Ser Lys Glu Gly Pro Ile Leu Thr Ala Glu Ser Glu Thr Val Leu
195 200 205

Pro Ser Asp Ser Trp Ser Ser Val Glu Ser Thr Ser Ala Asp Thr Val
210 215 220

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

His Val Ser Met Trp Lys Thr Ser Asp Ser Val Ser Ser Pro Gln Pro
245 250 255

Gly Ala Ser Asp Thr Ala Val Pro Glu Gln Asn Lys Thr Thr Lys Thr
260 265 270

Gly Gln Met Asp Gly Ile Pro Met Ser Met Lys Asn Glu Met Pro Ile
275 280 285

Ser Gln Leu Leu Met Ile Ile Ala Pro Ser Leu Gly Phe Val Leu Phe
290 295 300

Ala Leu Phe Val Ala Phe Leu His Arg Phe His Gly Leu Trp Tyr Met
305 310 315 320

Lys Met Met Trp Ala Trp Leu Gln Ala Lys Arg Lys Pro Arg Lys Ala
325 330 335

Pro Ser Arg Asn Ile Cys Tyr Asp Ala Phe Val Ser Tyr Ser Glu Arg
340 345 350

Asp Ala Tyr Trp Val Glu Asn Leu Met Val Gln Glu Leu Glu Asn Phe
355 360 365

Asn Pro Pro Phe Lys Leu Cys Leu His Lys Arg Asp Phe Ile Pro Gly
370 375 380

Lys Trp Ile Ile Asp Asn Ile Ile Asp Ser Ile Glu Lys Ser His Lys
385 390 395 400

Thr Val Phe Val Leu Ser Glu Asn Phe Val Lys Ser Glu Trp Cys Lys
405 410 415

Tyr Glu Leu Asp Phe Ser His Phe Arg Leu Phe Asp Glu Asn Asn Asp
420 425 430

Ala Ala Ile Leu Ile Leu Leu Glu Pro Ile Glu Lys Lys Ala Ile Pro

435 440 445
 Gln Arg Phe Cys Lys Leu Arg Lys Ile Met Asn Thr Lys Thr Tyr Leu
 450 455 460
 Glu Trp Pro Met Asp Glu Ala Gln Arg Glu Gly Phe Trp Val Asn Leu
 465 470 475 480
 Arg Ala Ala Ile Lys Ser Met Ser Leu Leu Asn Cys Glu Asn Ser Cys
 485 490 495
 Gly Ser Ser Gln Ser Glu Ser Asp Cys Cys Val Ala Met Ala Ser Ser
 500 505 510

 Cys Ser Ala Val Thr Lys Asp Asp Ser Val Gly Gly Thr Ala Ser Thr
 515 520 525
 Gly Asn Leu Ser Ser Ser Phe Met Glu Glu Ile Gln Gly Tyr Asp Val
 530 535 540
 Glu Phe Asp Pro Pro Leu Glu Ser Lys Tyr Glu Cys Pro Ile Cys Leu
 545 550 555 560
 Met Ala Leu Arg Glu Ala Val Gln Thr Pro Cys Gly His Arg Phe Cys
 565 570 575
 Lys Ala Cys Ile Ile Lys Ser Ile Arg Asp Ala Gly His Lys Cys Pro

 580 585 590
 Val Asp Asn Glu Ile Leu Leu Glu Asn Gln Leu Phe Pro Asp Asn Phe
 595 600 605
 Ala Lys Arg Glu Ile Leu Ser Leu Met Val Lys Cys Pro Asn Glu Gly
 610 615 620
 Cys Leu His Lys Met Glu Leu Arg His Leu Glu Asp His Gln Ala His
 625 630 635 640
 Cys Glu Phe Ala Leu Met Asp Cys Pro Gln Cys Gln Arg Pro Phe Gln
 645 650 655

 Lys Phe His Ile Asn Ile His Ile Leu Lys Asp Cys Pro Arg Arg Gln
 660 665 670
 Val Ser Cys Asp Asn Cys Ala Ala Ser Met Ala Phe Glu Asp Lys Glu
 675 680 685
 Ile His Asp Gln Asn Cys Pro Leu Ala Asn Val Ile Cys Glu Tyr Cys

690 695 700
 Asn Thr Ile Leu Ile Arg Glu Gln Met Pro Asn His Tyr Asp Leu Asp
 705 710 715 720
 Cys Pro Thr Ala Pro Ile Pro Cys Thr Phe Ser Thr Phe Gly Cys His

725 730 735
 Glu Lys Met Gln Arg Asn His Leu Ala Arg His Leu Gln Glu Asn Thr
 740 745 750
 Gln Ser His Met Arg Met Leu Ala

755 760

<210> 195

<211> 789

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> hCER126

<400> 195

Glu Thr Val Val Thr Glu Val Leu Gly His Arg Val Thr Leu Pro Cys
 1 5 10 15
 Leu Tyr Ser Ser Trp Ser His Asn Ser Asn Ser Met Cys Trp Gly Lys

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

35 40 45
 Gly Met Arg Val Thr Ser Arg Lys Ser Ala Lys Tyr Arg Leu Gln Gly

50 55 60
 Thr Ile Pro Arg Gly Asp Val Ser Leu Thr Ile Leu Asn Pro Ser Glu

65 70 75 80
 Ser Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys Arg Ile Glu Val Pro Gly Trp Phe

85 90 95

Asn Asp Val Lys Ile Asn Val Arg Leu Asn Leu Gln Arg Ala Ser Thr

100 105 110

Thr Thr His Arg Thr Ala Thr Thr Thr Thr Arg Arg Thr Thr Thr Thr

115 120 125

Ser Pro Thr Thr Thr Arg Gln Met Thr Thr Thr Pro Ala Ala Leu Pro
 130 135 140
 Thr Thr Val Val Thr Thr Pro Asp Leu Thr Thr Gly Thr Pro Leu Gln
 145 150 155 160
 Met Thr Thr Ile Ala Val Phe Thr Thr Ala Asn Thr Cys Leu Ser Leu
 165 170 175
 Thr Pro Ser Thr Leu Pro Glu Glu Ala Thr Gly Leu Leu Thr Pro Glu
 180 185 190
 Pro Ser Lys Glu Gly Pro Ile Leu Thr Ala Glu Ser Glu Thr Val Leu
 195 200 205
 Pro Ser Asp Ser Trp Ser Ser Val Glu Ser Thr Ser Ala Asp Thr Val
 210 215 220
 Leu Leu Thr Ser Lys Glu Ser Lys Val Trp Asp Leu Pro Ser Thr Ser
 225 230 235 240
 His Val Ser Met Trp Lys Thr Ser Asp Ser Val Ser Ser Pro Gln Pro
 245 250 255
 Gly Ala Ser Asp Thr Ala Val Pro Glu Gln Asn Lys Thr Thr Lys Thr
 260 265 270
 Gly Gln Met Asp Gly Ile Pro Met Ser Met Lys Asn Glu Met Pro Ile
 275 280 285
 Ser Gln Leu Leu Met Ile Ile Ala Pro Ser Leu Gly Phe Val Leu Phe
 290 295 300
 Ala Leu Phe Val Ala Phe Leu His Arg Phe His Gly Leu Trp Tyr Met
 305 310 315 320
 Lys Met Met Trp Ala Trp Leu Gln Ala Lys Arg Lys Pro Arg Lys Ala
 325 330 335
 Pro Ser Arg Asn Ile Cys Tyr Asp Ala Phe Val Ser Tyr Ser Glu Arg
 340 345 350
 Asp Ala Tyr Trp Val Glu Asn Leu Met Val Gln Glu Leu Glu Asn Phe
 355 360 365
 Asn Pro Pro Phe Lys Leu Cys Leu His Lys Arg Asp Phe Ile Pro Gly

370 375 380
 Lys Trp Ile Ile Asp Asn Ile Ile Asp Ser Ile Glu Lys Ser His Lys
 385 390 395 400
 Thr Val Phe Val Leu Ser Glu Asn Phe Val Lys Ser Glu Trp Cys Lys
 405 410 415
 Tyr Glu Leu Asp Phe Ser His Phe Arg Leu Phe Asp Glu Asn Asn Asp
 420 425 430
 Ala Ala Ile Leu Ile Leu Leu Glu Pro Ile Glu Lys Lys Ala Ile Pro
 435 440 445
 Gln Arg Phe Cys Lys Leu Arg Lys Ile Met Asn Thr Lys Thr Tyr Leu

 450 455 460
 Glu Trp Pro Met Asp Glu Ala Gln Arg Glu Gly Phe Trp Val Asn Leu
 465 470 475 480
 Arg Ala Ala Ile Lys Ser Met Ala Ala Ala Ser Val Thr Pro Pro Gly
 485 490 495
 Ser Leu Glu Leu Leu Gln Pro Gly Phe Ser Lys Thr Leu Leu Gly Thr
 500 505 510
 Lys Leu Glu Ala Lys Tyr Leu Cys Ser Ala Cys Arg Asn Val Leu Arg
 515 520 525

 Arg Pro Phe Gln Ala Gln Cys Gly His Arg Tyr Cys Ser Phe Cys Leu
 530 535 540
 Ala Ser Ile Leu Ser Ser Gly Pro Gln Asn Cys Ala Ala Cys Val His
 545 550 555 560
 Glu Gly Ile Tyr Glu Glu Gly Ile Ser Ile Leu Glu Ser Ser Ser Ala
 565 570 575
 Phe Pro Asp Asn Ala Ala Arg Arg Glu Val Glu Ser Leu Pro Ala Val
 580 585 590
 Cys Pro Ser Asp Gly Cys Thr Trp Lys Gly Thr Leu Lys Glu Tyr Glu

 595 600 605
 Ser Cys His Glu Gly Arg Cys Pro Leu Met Leu Thr Glu Cys Pro Ala
 610 615 620

Cys Lys Gly Leu Val Arg Leu Gly Glu Lys Glu Arg His Leu Glu His
 625 630 635 640
 Glu Cys Pro Glu Arg Ser Leu Ser Cys Arg His Cys Arg Ala Pro Cys
 645 650 655
 Cys Gly Ala Asp Val Lys Ala His His Glu Val Cys Pro Lys Phe Pro
 660 665 670

 Leu Thr Cys Asp Gly Cys Gly Lys Lys Lys Ile Pro Arg Glu Lys Phe
 675 680 685
 Gln Asp His Val Lys Thr Cys Gly Lys Cys Arg Val Pro Cys Arg Phe
 690 695 700
 His Ala Ile Gly Cys Leu Glu Thr Val Glu Gly Glu Lys Gln Gln Glu
 705 710 715 720
 His Glu Val Gln Trp Leu Arg Glu His Leu Ala Met Leu Leu Ser Ser
 725 730 735
 Val Leu Glu Ala Lys Pro Leu Leu Gly Asp Gln Ser His Ala Gly Ser

 740 745 750
 Glu Leu Leu Gln Arg Cys Glu Ser Leu Glu Lys Lys Thr Ala Thr Phe
 755 760 765
 Glu Asn Ile Val Cys Val Leu Asn Arg Glu Val Glu Arg Val Ala Met
 770 775 780
 Thr Ala Glu Ala Cys
 785