(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0061769
(43) 공개일자 2025년05월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 40/31 (2025.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) *A61K 40/11* (2025.01)
A61K 40/42 (2025.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
C07K 14/725 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 40/31 (2025.01)
A61K 39/39541 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7012937(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년07월28일
심사청구일자 2025년04월18일
(62) 원출원 특허 10-2023-7020747
원출원일자(국제) 2017년07월28일
심사청구일자 2023년06월20일
(85) 번역문제출일자 2025년04월18일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/044425
(87) 국제공개번호 WO 2018/023025
국제공개일자 2018년02월01일
(30) 우선권주장
62/368,100 2016년07월28일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
더 트러스티스 오브 더 유니버시티 오브 펜실바니아
미국, 19104 펜실바니아주, 필라델피아, 9층, 씨빅 센터 불러바드 3600
(72) 발명자
아나크, 외즐렘
스위스 4002 바젤 노파르티스 파마 아게 내
빌릭, 사넬라
미국 50323 아이오와주 어반데일 153알디 코트 4711
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상영

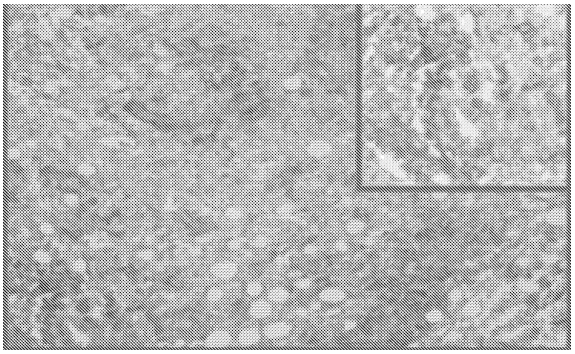
전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 **키메라 항원 수용체 및 PD-1 억제제의 조합 요법**

(57) 요 약

PD-1 억제제와 조합하여, 항원, 예를 들어 CD19에 특이적인 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포를 투여하는 것을 포함하는 질환, 예를 들어 암, 예를 들어 항원, 예를 들어 CD19의 발현과 연관된 질환을 치료하기 위한 조성물 및 방법이 제공된다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 40/11 (2025.01)
A61K 40/4211 (2025.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 35/02 (2018.01)
C07K 14/7051 (2013.01)
C07K 16/2803 (2013.01)
C07K 16/2818 (2013.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자
브로그돈, 제니퍼
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크.
카메론, 존, 스콧
미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크.
초우, 윌리엄
미국 07936 뉴저지주 이스트 하노버 315-3443 헬쓰 플라자 1 노바티스 파마슈티칼스 코포레이션 내
하워드, 대니, 롤랜드, 주니어
미국 07882 뉴저지주 워싱턴 울스톤 웨이 38
이삭스, 란디
미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크.
준, 카를, 에이치.
미국 19066 펜실베니아주 메리온 스테이션 베어드 로드 409
레이시, 사이먼
미국 19063 펜실베니아주 미디어 브랜디와인 드라이브 15
모드, 섀넌
미국 19104 펜실베니아주 컨쇼호켄 스위트 1215 더 블유 엘름 스트리트 200
멜렌호스트, 잔, 제이.
미국 08003 뉴저지주 체리 힐 엑스톤 서클 11
슈스터, 스테판
미국 19064-1005 펜실베니아주 스프링필드 포레스트 레인 13
퀸타스-카르다마, 알폰소
미국 19355 펜실베니아주 몰번 아파트먼트 1408우드뷰 웨이 1408
그루프, 스테판
미국 19083 펜실베니아주 하버타운 란다프 로드 107
비터, 한스
미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250

(30) 우선권주장
62/455,547 2017년02월06일 미국(US)
62/482,846 2017년04월07일 미국(US)
62/514,542 2017년06월02일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

CD19 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 T 세포 (CD19 CAR-발현 세포)를 포함하는,

재발 또는 불응성 암으로 확인된 혈액암을 갖는 것으로 확인되고 화학요법 또는 방사선 요법을 받았거나 받고 있는 인간 대상체의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물로서,

상기 CD19 CAR-발현 세포는 펨브롤리주맙(Pembrolizumab)과 조합하여 투여되고,

상기 CD19 CAR은 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하며, 여기서, 항원 결합 도메인은 CD19에 특이적으로 결합하고,

상기 CD19 CAR-발현 세포는, 200 mg 내지 450 mg의 균일 용량의 펨브롤리주맙이 투여되기 적어도 2일 전에 10^4 내지 10^9개 세포/kg의 용량으로 투여되는 것인, 제약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 대상체가 상기 CD19 CAR-발현 세포의 투여 이후에 사이토카인 방출 증후군(CRS), 중증 CRS, CRS 등급 3, 또는 CRS 등급 4를 갖지 않는 것으로 확인된 제약 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 대상체에게 단일 용량의 상기 CD19 CAR-발현 세포 및 단일 용량의 펨브롤리주맙이 투여되는 제약 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 대상체가 1회 이상의 후속 용량의 펨브롤리주맙을 추가로 투여받는 것인, 제약 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 펨브롤리주맙이 200 mg 또는 300 mg의 용량으로 3주마다 정맥내 주입을 통해 투여되는 제약 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 펨브롤리주맙이 400 mg의 용량으로 6주마다 정맥내 주입을 통해 투여되는 제약 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 펨브롤리주맙이 2주, 3주, 4주, 5주, 또는 6주 마다 투여되는 제약 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 1-5 $x10^7$개 세포/kg를 포함하는 CAR-발현 세포의 용량을 포함하는 제약 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, CD19 결합 도메인이

(i) SEQ ID NO: 117의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HC CDR1); SEQ ID NO: 118의 중쇄 상보성 결정 영역 2(HC CDR2); SEQ ID NO: 122의 중쇄 상보성 결정 영역 3(HC CDR3); SEQ ID NO: 123의 경쇄 상보성 결정 영역 1(LC CDR1); SEQ ID NO: 124의 경쇄 상보성 결정 영역 2(LC CDR2); 및 SEQ ID NO: 125의 경쇄 상보성 결정 영역 3(LC CDR3);

(ii) SEQ ID NO: 117의 HC CDR1; SEQ ID NO: 119의 HC CDR2; SEQ ID NO: 122의 HC CDR3; SEQ ID NO: 123의 LC

CDR1; SEQ ID NO: 124의 LC CDR2; 및 SEQ ID NO: 125의 LC CDR3;

(iii) SEQ ID NO: 117의 HC CDR1; SEQ ID NO: 120의 HC CDR2; SEQ ID NO: 122의 HC CDR3; SEQ ID NO: 123의 LC CDR1; SEQ ID NO: 124의 LC CDR2; 및 SEQ ID NO: 125의 LC CDR3; 또는

(iv) SEQ ID NO: 117의 HC CDR1; SEQ ID NO: 121의 HC CDR2; SEQ ID NO: 122의 HC CDR3; SEQ ID NO: 123의 LC CDR1; SEQ ID NO: 124의 LC CDR2; 및 SEQ ID NO: 125의 LC CDR3을

포함하는 제약 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항원 결합 도메인이

(i) SEQ ID NO: 45-80, 93-104, 106, 108-116, 또는 287 중 어느 하나의 CD19 결합 도메인의 임의의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역;

및/또는

(ii) SEQ ID NO: 45-80, 93-104, 106, 108-116, 또는 287 중 어느 하나의 CD19 결합 도메인의 임의의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역

을 포함하는, 제약 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 CD19 결합 도메인이, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, 또는 SEQ ID NO: 115로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 제약 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 CD19 결합 도메인이, SEQ ID NO: 117의 HC CDR1; SEQ ID NO: 118의 HC CDR2; SEQ ID NO: 122의 HC CDR3; SEQ ID NO: 123의 LC CDR1; SEQ ID NO: 124의 LC CDR2; 및 SEQ ID NO: 125의 LC CDR3을 포함하는, 제약 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CD19 결합 도메인이, SEQ ID NO: 109의 아미노산 서열을 포함하는, 제약 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CD19 CAR가 SEQ ID NO: 108의 아미노산 서열을 포함하는, 제약 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 막횡단 도메인이, T-세포 수용체의 알파, 베타 또는 제타 쇄, CD28, CD3 엡실론, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 및 CD154의 막횡단 도메인을 포함하는, 제약 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 막횡단 도메인이, SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열, 또는 이와

적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 제약 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포내 신호전달 도메인이, MHC 부류 I 분자, TNF 수용체 단백질, 면역글로불린-유사 단백질, 사이토카인 수용체, 인테그린(integrin), 신호전달 림프구 활성화 분자(SLAM 단백질), 활성화 NK 세포 수용체, BTLA, Toll 리간드 수용체, OX40, CD2, CD7, CD27, CD28, CD30, CD40, LFA-1(CD11a/CD18), 4-1BB(CD137), B7-H3, ICAM-1, ICOS(CD278), GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM(LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80(KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, 또는 CD83과 특이적으로 결합하는 리간드의 신호전달 도메인을 포함하는 공동자극 신호전달 도메인을 포함하는, 제약 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포내 신호전달 도메인이, SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 제약 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포내 신호전달 도메인이, 4-1BB의 기능적 신호전달 도메인 및/또는 CD3 제타의 기능적 신호전달 도메인을 포함하는, 제약 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포내 신호전달 도메인이, SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 9의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 제약 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포내 신호전달 도메인이, SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 10의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 제약 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈액 암이, 림프종 또는 백혈병인 제약 조성물.

청구항 23

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈액 암이, B-세포 급성 림프아구 백혈병(BALL), T-세포 급성 림프아구 백혈병(TALL), 소림프구성 림프종(SLL), 급성 림프아구 백혈병(ALL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 외투 세포 림프종(MCL), B 세포 전림프구성 백혈병, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물, 버킷 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종, 모발상 세포 백혈병, 소세포- 또는 대세포-여포성 림프종, 악성 림프증식성 병증, MALT 림프종, 변연부 림프종, 다발성 골수종, 골수이형성증 및 골수이형성 증후군, 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 형질모세포 림프종, 형질세포양 수지상 세포 신생물 또는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증으로부터 선택되는 제약 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가, PD-1, LAG-3 또는 TIM-3 중 1, 2, 또는 모두를 발현하는 것으로 확인된 것인 제약 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2016년 7월 28일자 출원된 미국 일련 번호 62/368100호, 2017년 2월 6일자 출원된 미국 일련 번호 62/455,547호, 2017년 4월 7일자 출원된 미국 일련 번호 62/482846호 및 2017년 6월 2일자 출원된 미국 일련 번호 62/514542호에 대한 우선권을 주장하며, 그의 모두의 내용은 그들 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0002] **서열 목록**

[0003] 본 출원은 ASCII 형식으로 전자 제출되고, 그의 전문이 본원에 참조로 포함되는 서열 목록을 포함한다. 2017년 7월 27일자 생성된 상기 ASCII 카피는 N2067-7109WO_SL.txt로 명명되며, 907,582 바이트 크기이다.

[0004] **기술분야**

[0005] 본 발명은 일반적으로 질환을 치료하기 위한, PD-1 억제제와 조합되는 항원, 예를 들어 CD19를 표적화하는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하도록 조작된 세포, 예를 들어 면역 이펙터 세포의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0006] B 세포 악성종양이 있는 많은 환자는 표준 요법으로 치유할 수 없다. 또한, 전통적인 치료 옵션은 종종 심각한 부작용을 갖는다. 암 면역요법에서 시도가 이루어져 왔지만, 여러 장애물이 임상 유효성을 달성하는 목표를 매우 어렵게 만든다. 소위 종양 항원 수백개가 확인된 바 있지만, 이들은 일반적으로 자가로부터 유래되고, 이에 따라 면역원성은 불량하다. 또한, 종양은 그들 자체가 면역 공격의 개시 및 확산에 저항하게 만드는 몇몇의 메커니즘을 사용한다.

[0007] T 세포를 암 세포, 예컨대 B 세포 악성종양 상의 적합한 세포-표면 분자로 재유도하는 것에 의존하는 키메라 항원 수용체(CAR) 변형된 자가 T 세포(CART) 요법을 사용한 최근의 개발은 B 세포 악성종양 및 다른 암을 치료하기 위해 면역계의 힘을 이용하는데 있어서 유망한 결과를 보여준다(예를 들어 문헌[Sadelain et al., Cancer Discovery 3:388-398 (2013)] 참조). 쥣과 유래 CART19(즉, "CTL019")의 임상 결과는 CLL을 앓고 있는 환자에서 뿐만 아니라, 소아기 ALL에서 완전한 관해를 확립하는데 있어서 유망한 것으로 밝혀졌다(예를 들어 문헌[Kalos et al., Sci Transl Med 3:95ra73 (2011)], 문헌[Porter et al., NEJM 365:725-733 (2011)], 문헌[Grupp et al., NEJM 368:1509-1518 (2013)] 참조). 성공적인 치료적 T 세포 요법은, 유전자 변형된 T 세포 상의 키메라 항원 수용체가 표적화된 세포를 인식하고 파괴하는 능력 외에, 백혈병 재발을 점검하기 위해 시간의 경과에 따라 증식하고 지속되는 능력을 갖는 것이 필요하다. 무반응, 억제 또는 소진으로부터 초래되는 T 세포의 가변적인 품질은 CAR-형질전환된 T 세포의 성능에 영향을 미칠 것이고, 이 때 이에 대한 숙련의의 제어는 제한된다. CAR 형질전환된 환자 T 세포는 효과적이기 위해서는, 동족 항원에 반응하여 증식하는 능력을 지속하고 유지하는 것이 필요하다. ALL 환자 T 세포는 쥣과 scFv를 포함하는 CART19를 사용하여 이를 수행할 수 있는 것으로 나타난 바 있다(예를 들어 문헌[Grupp et al., NEJM 368:1509-1518 (2013)] 참조).

발명의 내용

[0008] 본 발명은 적어도 부분적으로 항원, 예를 들어 본원에 기재된 항원, 예를 들어 CD19에 특이적으로 결합하는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포, 예를 들어 면역 이펙터 세포(본원에 "CD19 CAR-발현 세포"로도 지칭됨)(본원에 "CAR 요법제"로도 지칭됨) 및 예정사-1의 억제제(본원에 "PD-1 억제제"로도 지칭됨)를 포함하는 조합 요법을 사용함으로써 대상체에서 질환(예를 들어 암), 예를 들어 항원과 연관된 질환, 예를 들어 CD19의 발현과 연관된 질환, 예를 들어 암을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 항원, 예를 들어 CD19에 특이적으로 결합하는 CAR은 예를 들어 본원에 기재된 바와 같이, 항원 결합 도메인, 예를 들어 CD19 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, PD-1 억제제는 항체 분자, 폴리펩티드, 소분자 또는 폴리뉴클레오티드, 예를 들어 억제성 핵산이다. 일 실시형태에서, PD-1 억제제는 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 항체 분자이다. 이론에 얽매이고자 하는 것은 아니지만, 질환(예를 들어 암), 예를 들어 CD19 발현과 연관된 질환, 예를 들어 본원에 기재된 암을 갖는 대상체를 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포) 및 PD-1 억제제를 포함하는 조합 요법으로 치료하는 것은 예를 들어 질환을 갖는 대상체를 단독의 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포) 또는 PD-1 억제제로 치료하는 것에 비하여, 대상체에서 종양 진행의 억제 또는 감소의 개선을 초래하는 것으로 여겨진다. 예를 들어 CAR 요법과 조합하여, PD-1/PD-L1 상호작용의 억제는 하기 중 하나 이상을 초래하여, 이에 따라, 예를 들어 단독의 CAR-요법 또는 단독의 PD-1 억제제를 제공하는 대상체에 비하여, 조합 요법으로 치료되는 대상체에서 치료적 결과의 개선을 초래할 수 있다: (i) CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포)의 활성화(또는 재활성화); (ii) CAR-발현 세포의 집단의 증량; (iii) CAR 요법에 대한 치료 반응 기간의 지속; (iv) CAR 요법의 지속성 증가; (v) 소진된

이펙터 T 세포 기능의 감소, (vi) T 세포 소진의 역전 또는 경감, (vii) 사이토카인(예를 들어 IL-6 또는 IL-2) 수준 증가; 또는 (viii) 면역 이펙터 세포(예를 들어 CD4+ 및/또는 CD8+ 세포, 예를 들어 CAR-발현 면역 이펙터 세포) 상의 체크포인트 억제제(예를 들어 PD-1, TIM-3 또는 LAG-3 중 하나 이상)의 발현 감소.

[0009] 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 질환(예를 들어 암), 예를 들어 항원과 연관된 질환, 예를 들어 CD19의 발현과 연관된 질환, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 암을 갖는 대상체의 치료 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 항원, 예를 들어 CD19에 특이적으로 결합하는 CAR을 포함하는, 예를 들어 이를 발현하는 세포, 예를 들어 세포의 집단(본원에 CAR 요법제로도 지칭됨) 및 PD-1 억제제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, CAR-발현 세포 및 PD-1 억제제는 순차적으로 투여된다. 일 실시형태에서, PD-1 억제제는 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포)의 투여 전에 투여된다. 일 실시형태에서, PD-1 억제제는 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포)의 투여 후에 투여된다. 일 실시형태에서, PD-1 억제제 및 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포)는 동시에 또는 함께 투여된다.

[0010] 실시형태들에서, CAR-발현 세포, 예를 들어 본원에 기재된 CD19 CAR-발현 세포 및 PD-1 억제제는 순차적으로, 예를 들어 임의의 순서로 투여된다. 일 실시형태에서, 조합물은 소정의 치료 간격에서 투여된다. 일 실시형태에서, 치료 간격은 단일 용량의 PD-1 억제제 및 단일 용량의 CAR-발현 세포를 (예를 들어 임의의 순서로) 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 치료 간격은 다수의 용량(예를 들어 제1 및 제2 용량)의 PD-1 억제제 및 소정의 용량의 CAR-발현 세포를 (예를 들어 임의의 순서로) 포함한다.

[0011] 관련 양태에서, 본 발명은 암을 갖는 대상체의 치료 방법을 제공한다. 상기 방법은 하기를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다:

[0012] (i) CAR을 포함하는, 예를 들어 이를 발현하는 면역 이펙터 세포의 집단을 포함하는 CAR 요법제로서, CAR이 항원(예를 들어 CD19) 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 CAR 요법제; 및

[0013] (ii) PD-1 억제제.

[0014] 일부 실시형태에서, PD-1 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체 분자의 용량은 약 200 mg 내지 약 450 mg, 예를 들어 약 300 mg 내지 약 400 mg이며, 예를 들어 2주, 3주, 4주 또는 5주마다 투여된다.

[0015] 또 다른 양태에서, 본 발명은 암을 갖는 대상체의 치료 방법을 제공한다. 상기 방법은 하기를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다:

[0016] (i) CAR을 포함하는, 예를 들어 이를 발현하는 면역 이펙터 세포의 집단을 포함하는 CAR 요법제로서, CAR이 항원(예를 들어 CD19) 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 CAR 요법제; 및

[0017] (ii) PD-1 억제제.

[0018] 일부 실시형태에서, PD-1 억제제의 투여는 CAR 요법제의 투여 후 20일 이내에 개시된다. 예를 들어 PD-1 억제제의 투여는 CAR 요법제의 투여 후 16일 이내, 15일 이내, 14일 이내, 13일 이내, 12일 이내, 11일 이내, 10일 이내, 9일 이내, 8일 이내, 7일 이내, 6일 이내, 5일 이내, 4일 이내, 3일 이내, 2일 이내에 개시된다.

[0019] 또 다른 양태에서, 본 발명은 암을 갖는 대상체의 치료 방법을 제공한다. 상기 방법은 하기를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다:

[0020] (i) CAR을 포함하는, 예를 들어 이를 발현하는 면역 이펙터 세포의 집단을 포함하는 CAR 요법제로서, CAR이 항원(예를 들어 CD19) 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 CAR 요법제; 및

[0021] (ii) PD-1 억제제.

[0022] 일부 실시형태에서, PD-1 억제제의 투여는 대상체가 하기 중 하나 이상을 갖거나, 이를 갖는 것으로 확인된 후에 개시된다:

[0023] (a) CAR 요법제에 대한 부분 반응 또는 검출 가능한 반응의 부재,

[0024] (b) CAR 요법제 후의 암의 재발,

[0025] (c) CAR 요법제에 불응성인 암;

[0026] (d) CAR 요법제 후의 진행형의 암; 또는

[0027] (e) CAR 요법제 후 예를 들어 3개월 미만의 B 세포 회복.

[0028] 또 다른 양태에서, 본 발명은 암을 갖는 대상체의 치료 방법을 제공한다. 상기 방법은 하기를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다:

[0029] (i) 키메라 항원 수용체(CAR)를 포함하는, 예를 들어 이를 발현하는 면역 이펙터 세포의 집단을 포함하는 CAR 요법제로서, CAR이 항원(예를 들어 CD19) 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 CAR 요법제; 및

[0030] (ii) PD-1 억제제.

[0031] 일부 실시형태에서, PD-1 억제제의 투여는 CAR 요법제의 투여 후에 개시되며, 대상체는 하기 중 하나 이상을 갖지 않거나, 이를 갖는 것으로 확인되지 않는다:

[0032] (a) CAR 요법제에 대한 부분 반응 또는 검출 가능한 반응의 부재,

[0033] (b) CAR 요법제 후의 암의 재발,

[0034] (c) CAR 요법제에 불응성인 암;

[0035] (d) 진행형의 암; 또는

[0036] (e) CAR 요법제 후 예를 들어 3개월 미만의 B 세포 회복.

[0037] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 방법 중 임의의 것에서 PD-1 억제제와 조합하여 사용하기 위한 CAR 요법제를 제공한다. 다른 실시형태에서, 장애, 예를 들어 증식 장애, 예를 들어 암의 치료용 약제의 제조에서의 PD-1 억제제와 조합되는 CAR 요법제의 용도가 본원에 개시된다.

[0038] 본원에 개시된 방법, 용도, 조성물 또는 조합 중 임의의 것의 추가의 특징 또는 실시형태는 하기 중 하나 이상을 포함한다:

[0039] 일부 실시형태에서, 하나 이상, 예를 들어 1, 2, 3, 4 또는 5회 이상의 후속 용량의 PD-1 억제제가 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, 최대 6회의 용량의 PD-1 억제제가 투여된다.

[0040] 일부 실시형태에서, 상기 방법 또는 용도는 대상체에서 CRS의 존재 또는 부재를 평가하는 것을 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, 대상체는 CAR 요법제 후에 CRS, 예를 들어 중증 CRS(예를 들어 CRS 등급 3 또는 등급 4)를 갖지 않거나, 이를 갖지 않는 것으로 확인된다.

[0041] 다른 실시형태에서, PD-1 억제제의 투여는 대상체가 CAR 요법제 후에 CRS, 예를 들어 중증 CRS(예를 들어 CRS 등급 3 또는 등급 4)를 갖지 않는 것으로 확인된 후에 개시된다.

[0042] 다른 실시형태에서, PD-1 억제제의 투여는 CAR 요법제 후에 CRS의 치료, 예를 들어 CRS 해소 후에 개시된다. 일 실시형태에서, CRS은 등급 1로 해소된다. 일 실시형태에서, CRS는 검출 가능하지 않은 수준으로 해소된다.

[0043] 치료 간격이 단일 용량의 PD-1 억제제 및 단일 용량의 CAR-발현 세포를 포함하는 경우, 특정 실시형태에서, 상기 용량의 PD-1 억제제 및 상기 용량의 CAR-발현 세포는 동시에 또는 함께 투여된다. 예를 들어 상기 용량의 PD-1 억제제 및 상기 용량의 CAR-발현 세포는 서로 20일, 18일, 16일, 15일, 12일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 1일, 24시간, 12시간, 6시간, 4시간, 2시간 이내에 투여된다. 실시형태들에서, 치료 간격은 처음-투여되는 용량의 투여 시에 개시되며, 나중에 투여되는 용량의 투여 시에 완료된다.

[0044] 치료 간격이 단일 용량의 PD-1 억제제 및 단일 용량의 CAR-발현 세포를 포함하는 경우, 특정 실시형태에서, 상기 용량의 PD-1 억제제 및 상기 용량의 CAR-발현 세포는 순차적으로 투여된다. 실시형태들에서, 상기 용량의 CAR-발현 세포는 상기 용량의 PD-1 억제제 이전에 투여되며, 치료 간격은 상기 용량의 CAR-발현 세포의 투여 시에 개시되며, 상기 용량의 PD-1 억제제의 투여 시에 완료된다. 다른 실시형태에서, 상기 용량의 PD-1 억제제는 상기 용량의 CAR-발현 세포 이전에 투여되며, 치료 간격은 상기 용량의 PD-1 억제제의 투여 시에 개시되며, 상기 용량의 CAR-발현 세포의 투여 시에 완료된다. 일 실시형태에서, 치료 간격은 1회 이상, 예를 들어 1, 2, 3, 4 또는 5회 이상의 후속 용량의 PD-1 억제제를 추가로 포함한다. 이러한 실시형태에서, 치료 간격은 2, 3, 4, 5, 6회 이상의 용량의 PD-1 억제제 및 1회 용량의 CAR-발현 세포를 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 용량의 CAR-발현 세포는 소정의 용량의 PD-1 억제제가 투여되기 전 또는 후 적어도 2일, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일, 적어도 7일, 적어도 8일, 적어도 9일, 적어도 10일, 적어도 8일, 적어도 9일, 적어도 10일, 적어도 11일, 적어도 12일, 적어도 13일 또는 적어도 2주에 투여된다. 1회 초과의 용량의 PD-1 억제제가 투여되는 실시형태들에서, 상기 용량의 CAR-발현 세포는 제1 용량의 PD-1 억제제가 투여되기 전 또는 후, 또는

치료 간격의 개시 이후 적어도 2일, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일, 적어도 7일, 적어도 8일, 적어도 9일, 적어도 10일, 적어도 8일, 적어도 9일, 적어도 10일, 적어도 11일, 적어도 12일, 적어도 13일 또는 적어도 2주에 투여된다. 일 실시형태에서, 상기 용량의 PD-1 억제제는 상기 용량의 CAR-발현 세포가 투여된 후 약 25 내지 40일(예를 들어 약 25 내지 30일, 30 내지 35일 또는 35 내지 40일, 예를 들어 약 35일) 또는 약 2 내지 7주(예를 들어 2, 3, 4, 5, 6 또는 7주)에 투여된다. 1회 초과의 용량의 PD-1 억제제가 투여되는 실시형태들에서, 제2 PD-1 억제제 용량은 제1 용량의 PD-1 억제제가 투여된 후 약 15 내지 30일(예를 들어 약 15 내지 20일, 20 내지 25일 또는 25 내지 30일, 예를 들어 약 20일) 또는 약 2 내지 5주(예를 들어 2, 3, 4 또는 5주)에 투여된다.

[0045] 치료 간격이 다수의 용량(예를 들어 제1 및 제2, 및 선택적으로 하나 이상의 후속 용량)의 PD-1 억제제 및 소정의 용량의 CAR-발현 세포를 포함하는 경우, 특정 실시형태에서, 상기 용량의 CAR-발현 세포 및 제1 용량의 PD-1 억제제는 동시에 또는 함께, 예를 들어 서로 2일 이내(예를 들어 2일, 1일, 24시간, 12시간, 6시간, 4시간, 2시간 이내)에 투여된다. 실시형태들에서, 제2 용량의 PD-1 억제제는 (i) 상기 용량의 CAR-발현 세포 또는 (ii) 제1 용량의 PD-1 억제제 중 어느 것이든 나중의 것 이후에 투여된다. 실시형태들에서, 제2 용량의 PD-1 억제제는 (i) 또는 (ii) 이후 적어도 2일(예를 들어 적어도 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주 이상)에 투여된다. 실시형태들에서, 후속 용량(예를 들어 제3, 제4 또는 제5 용량 등)의 PD-1 억제제는 제2 용량의 PD-1 억제제 이후에 투여된다. 실시형태들에서, 후속 용량의 PD-1 억제제는 제2 용량의 PD-1 억제제 이후 적어도 2일(예를 들어 적어도 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주 이상)에 투여된다. 이러한 실시형태에서, 치료 간격은 처음 투여되는 용량의 투여 시에 개시되며, 제2 용량(또는 후속 용량)의 PD-1 억제제의 투여 시에 완료된다.

[0046] 치료 간격이 다수의 용량(예를 들어 제1 및 제2, 및 선택적으로 후속 용량)의 PD-1 억제제 및 소정의 용량의 CAR-발현 세포를 포함하는 다른 실시형태에서, 상기 용량의 CAR-발현 세포 및 제1 용량의 PD-1 억제제는 순차적으로 투여된다. 실시형태들에서, 상기 용량의 CAR-발현 세포는 제1 용량의 PD-1 억제제의 투여 후에, 그러나, 제2 용량의 PD-1 억제제의 투여 전에 투여된다. 실시형태들에서, 후속 용량(예를 들어 제3, 제4 또는 제5 용량 등)의 PD-1 억제제는 제2 용량의 PD-1 억제제 이후에 투여된다. 이러한 실시형태에서, 치료 간격은 제1 용량의 PD-1 억제제의 투여 시에 개시되며, 제2 용량(또는 후속 용량)의 PD-1 억제제의 투여 시에 완료된다. 일 실시형태에서, 제2 용량의 PD-1 억제제는 제1 용량의 PD-1 억제제의 투여 후 적어도 2일(예를 들어 적어도 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주 이상)에 투여된다. 일 실시형태에서, PD-1 억제제가 억제성 RNA, 예를 들어 siRNA인 경우, 제2 용량은 2일마다 내지 2주마다 투여된다. 일 실시형태에서, PD-1 억제제가 항체 분자인 경우, 제2 용량은 2 내지 3주마다 투여된다. 일 실시형태에서, 후속 용량(예를 들어 제3, 제4 또는 제5 용량 등)의 PD-1 억제제는 제2 용량의 PD-1 억제제 이후 적어도 2일(예를 들어 적어도 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주 이상)에 투여된다. 일 실시형태에서, 상기 용량의 CAR-발현 세포는 제1 용량의 PD-1 억제제의 투여 후 적어도 2일(예를 들어 적어도 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주 이상)에 투여된다. 일 실시형태에서, 제2 용량의 PD-1 억제제는 상기 용량의 CAR-발현 세포의 투여 후 적어도 2일(예를 들어 적어도 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주 이상)에 투여된다. 실시형태들에서, PD-1 억제제(예를 들어 항-PD-1 항체 분자)는 치료 간격 동안 2 내지 3주마다(예를 들어 2주마다 또는 3주마다) 투여된다.

[0047] 다른 실시형태에서, 상기 용량의 CAR-발현 세포는 제1 용량의 PD-1 억제제의 투여 전에 투여된다. 이러한 실시형태에서, 치료 간격은 CAR-발현 세포의 투여 시에 개시되며, 제1 용량(또는 후속 용량)의 PD-1 억제제의 투여 시에 완료된다. 실시형태들에서, 제1 용량의 PD-1 억제제는 CAR-발현 세포의 투여 후 적어도 2일(예를 들어 적어도 2일, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일, 적어도 1주, 적어도 8일, 적어도 9일, 적어도 10일, 적어도 11일, 적어도 12일, 적어도 13일, 적어도 2주, 적어도 15일, 적어도 16일, 적어도 17일, 적어도 18일, 적어도 19일, 적어도 20일, 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 5주 이상)에 투여된다. 일부 실시형태에서, 제1 용량의 PD-1 억제제의 투여는 CAR-발현 세포의 투여 후 약 5 내지 약 10일, 예를 들어 약 8일에 일어난다. 다른 실시형태에서, 제1 용량의 PD-1 억제제의 투여는 CAR-발현 세포의 투여 후 약 10 내지 약 20일, 예를 들어 약 15 또는 16일에 일어난다. 실시형태들에서, 제2 용량의 PD-1 억제제는 제1 용량의 PD-1 억제제의 투여 후 적어도 2일(예를 들어 적어도 2일, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일, 적어도 1주, 적어도 8일, 적어도 9일, 적어도 10일, 적어도 11일, 적어도 12일, 적어도 13일, 적어도 2주, 적어도 15일, 적어도 16일, 적어도 17일, 적어도 18일, 적어도 19일, 적어도 20일, 3주, 4주, 5주 이상)에 투여된다. 실시형태들에서, 제2 용량의 PD-1 억제제는 제1 용량의 PD-1 억제제 이후 약 2 내지 4주, 예를 들어 3주에 투여된다. 실시형태들에서, 후속 용량(예를 들어 제3, 제4 또는 제5 용량 등)의 PD-1 억제제는 제2 용량의 PD-1 억제제 이후 적어도 2일(예

를 들어 적어도 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주 이상)에 투여된다. 실시형태들에서, 후속 용량(예를 들어 제3, 제4 또는 제5 용량 등)의 PD-1 억제제는 이전의 용량의 PD-1 억제제 이후 약 2 내지 4주, 예를 들어 3주에 투여된다. 실시형태들에서, 제1 용량의 PD1 억제제는 CAR-발현 세포의 투여 후 적어도 2일(예를 들어 적어도 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주 이상)에 투여된다.

[0048] 일부 실시형태에서, 치료 간격은 1, 2 또는 3회 용량(예를 들어 제1 및 제2 및 제3 용량)의 PD-1 억제제 및 소정의 용량의 CAR-발현 세포를 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 용량의 CAR-발현 세포 및 제1 용량의 PD-1 억제제는 순차적으로 투여된다. 예를 들어 대상체, 예를 들어 환자는 CAR-발현 세포의 투여 후에 시작하여, 예를 들어 소정의 용량의 CAR-발현 세포의 투여 후 약 1주 내지 4개월, 예를 들어 약 14일 내지 2개월에, 1, 2 또는 3회 용량의 PD-1 억제제를 받는다.

[0049] 일 실시형태에서, 본원에 기재된 치료 간격 중 임의의 것은 1회 이상, 예를 들어 1, 2, 3, 4 또는 5회 이상 반복될 수 있다. 일 실시형태에서, 치료 간격은 1회 반복되어, 2개의 치료 간격을 포함하는 치료 요법을 초래한다. 일 실시형태에서, 반복된 치료 간격은 제1 또는 이전의 치료 간격의 완료 이후 적어도 1일, 예를 들어 적어도 1일, 적어도 2일, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일, 적어도 7일, 적어도 2주, 적어도 1개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 1년 이상에 투여된다. 일 실시형태에서, 반복된 치료 간격은 제1 또는 이전의 치료 간격의 완료 이후 적어도 3일에 투여된다.

[0050] 일 실시형태에서, 본원에 기재된 치료 간격 중 임의의 것은 하나 이상, 예를 들어 1, 2, 3, 4 또는 5개의 후속 치료 간격으로 이어질 수 있다. 하나 이상의 후속 치료 간격은 제1 또는 이전의 치료 간격과 상이하다. 예를 들어 단일 용량의 PD-1 억제제 및 단일 용량의 CAR-발현 세포로 이루어진 제1 치료 간격은 다수의 용량(예를 들어 2, 3, 4회 이상의 용량)의 PD-1 억제제 및 단일 용량의 CAR-발현 세포로 이루어진 제2 치료 간격으로 이어진다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 후속 치료 간격은 제1 또는 이전의 치료 간격의 완료 이후 적어도 1일, 예를 들어 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일 또는 2주에 투여된다.

[0051] 본원에 기재된 방법 중 임의의 것에서, 1회 이상의 후속 용량, 예를 들어 1, 2, 3, 4 또는 5회 이상의 용량의 PD-1 억제제는 하나 이상의 치료 간격의 완료 이후에 투여된다. 치료 간격이 반복되거나, 둘 이상의 치료 간격이 투여되는 실시형태에서, 1회 이상의 후속 용량, 예를 들어 1, 2, 3, 4 또는 5회 이상의 용량의 PD-1 억제제가 하나의 치료 간격의 완료 이후, 및 또 다른 치료 간격의 개시 이전에 투여된다. 일 실시형태에서, 소정의 용량의 PD-1 억제제는 하나 이상의 또는 각각의 치료 간격의 완료 이후 5일, 7일, 2주, 3주 또는 4주마다 투여된다.

[0052] 본원에 기재된 방법 중 임의의 것에서, 1회 이상, 예를 들어 1, 2, 3, 4 또는 5회 이상의 후속 용량의 CAR-발현 세포가 하나 이상의 치료 간격의 완료 이후에 투여된다. 치료 간격이 반복되거나, 둘 이상의 치료 간격이 투여되는 실시형태에서, 1회 이상의 후속 용량, 예를 들어 1, 2, 3, 4 또는 5회 이상의 용량의 CAR-발현 세포가 하나의 치료 간격의 완료 이후 및 또 다른 치료 간격의 개시 이전에 투여된다. 일 실시형태에서, 소정의 용량의 CAR-발현 세포는 하나 이상의 또는 각각의 치료 간격의 완료 이후 2일, 3일, 4일, 5일, 7일, 2주, 3주 또는 4주마다 투여된다.

[0053] 일 실시형태에서, 치료 간격은 제1 용량의 PD-1 억제제 이전에 투여되는 단일 용량의 CAR-발현 세포를 포함한다. 이러한 실시형태에서, 제1 용량의 PD-1 억제제는 CAR-발현 세포의 투여 후 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 11일, 약 12일, 약 13일, 약 14일, 약 15일, 약 16일, 약 17일, 약 18일, 약 19일, 약 20일, 약 25일, 약 30일 또는 약 35일에 투여된다. 실시형태들에서, 제2 용량의 PD-1 억제제는 제1 용량의 PD-1 억제제의 투여 후에 투여된다. 실시형태들에서, 제2 용량의 PD-1 억제제는 제1 용량의 PD-1 억제제의 투여 후 약 20일에, 예를 들어 제1 용량의 PD-1 억제제 이후 약 2 내지 4주, 예를 들어 3주에 투여된다. 실시형태들에서, 후속 용량의 PD-1 억제제는 제2 용량의 PD-1 억제제 이후에, 예를 들어 이전의 용량의 PD-1 억제제 이후 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 5일, 7일, 10일, 14일, 20일, 25일, 30일 또는 35일, 예를 들어 약 2 내지 4주, 예를 들어 3주에 투여된다.

[0054] 일 실시형태에서, 상기 방법은 예를 들어 CAR-발현 세포의 투여 전에 대상체에게 림프구고갈(lymphodepleting) 화학요법제를 투여하는 단계를 포함한다. 실시형태들에서, 림프구고갈 화학요법제는 예를 들어 1 내지 10회 용량(예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10회 용량)에 있어서, 예를 들어 약 200 내지 400 mg/㎡, 예를 들어 약 300 mg/㎡의 용량의 사이클로포스파미드, 예를 들어 과분할 사이클로포스파미드를 포함한다. 실시형태들에서, 상기 방법은 소정의 용량의 CAR-발현 세포 및 다수 용량의 PD-1 억제제를 포함하는 치료 간격을 투여하는 단계를 포함한다. 실시형태들에서, 치료 간격은 제1 용량의 PD-1 억제제 이전에, 예를 들어 제1 용량의 PD-1 억

제제 이전 적어도 2주(예를 들어 2, 3, 4, 5, 6주 이상)(예를 들어 제1 용량의 PD-1 억제제 이전 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 11일, 약 12일, 약 13일, 약 14일, 약 15일, 약 16일 이상)에 투여되는 단일의 용량의 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포)를 포함한다. 실시형태들에서, 상기 용량의 CAR-발현 세포는 PD-1 억제제의 제1 용량 이전 약 3 내지 4주에 투여된다. 실시형태들에서, PD-1 억제제는 치료 간격 동안 2 내지 4주마다(예를 들어 2 내지 3주 또는 3 내지 4주마다, 예를 들어 3주마다) 투여된다. 실시형태들에서, PD-1 억제제는 약 1 내지 3 mg/kg, 예를 들어 약 2 mg/kg의 용량으로 투여된다. 실시형태들에서, CAR-발현 세포는 약 1 내지 10 x 10^6개 세포/kg, 예를 들어 약 5 x 10^6개 세포/kg, 예를 들어 약 5.3 x 10^6개 세포/kg의 용량으로 투여된다. 실시형태들에서, CAR-발현 세포는 주입마다 약 1 내지 10 x 10^8개 세포, 예를 들어 주입마다 약 5 x 10^8개 세포의 용량으로 투여된다.

[0055] 본원에 기재된 방법 중 임의의 것에서, 대상체에는 단일 용량의 CAR-발현 세포 및 단일 용량의 PD-1 억제제가 투여된다. 일 실시형태에서, 단일 용량의 CAR-발현 세포는 단일 용량의 PD-1 억제제의 투여 전 적어도 2일, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 25, 30, 35, 40일 또는 2주, 3주, 4주 이상에 투여된다. 실시형태들에서, 단일 용량의 CAR-발현 세포는 PD-1 억제제의 투여 전 약 35일에 투여된다.

[0056] 일 실시형태에서, 1회 이상, 예를 들어 1, 2, 3, 4 또는 5회의 후속 용량의 CAR-발현 세포는 초기 용량의 CAR-발현 세포 이후에 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, 1회 이상의 후속 용량의 CAR-발현 세포는 이전 용량의 CAR-발현 세포 이후 적어도 2일, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 14, 20, 25, 30, 35, 40일 또는 2주, 3주, 4주 이상에 투여된다. 일 실시형태에서, 1회 이상의 후속 용량의 CAR-발현 세포는 이전 용량의 CAR-발현 세포 이후 적어도 1개월, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개월 이상에 투여된다. 일 실시형태에서, 1회 이상의 후속 용량의 CAR-발현 세포는 이전 용량의 CAR-발현 세포 이후 적어도 5일에 투여된다. 일 실시형태에서, 대상체에는 주마다 3회 용량의 CAR-발현 세포 또는 2일마다 1회 용량이 투여된다.

[0057] 일 실시형태에서, 1회 이상, 예를 들어 1, 2, 3, 4 또는 5회의 후속 용량의 PD-1 억제제는 단일 용량의 PD-1 억제제의 투여 후에 투여된다. 일 실시형태에서, 1회 이상의 후속 용량의 PD-1 억제제는 이전 용량의 PD-1 억제제 이후 적어도 5일, 7일, 10일, 14일, 20일, 25일, 30일, 2주, 3주, 4주 또는 5주, 예를 들어 3주에 투여된다.

[0058] 일 실시형태에서, 1회 이상의 후속 용량의 PD-1 억제제는 소정의 용량의 CAR-발현 세포, 예를 들어 초기 용량의 CAR-발현 세포 이후 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7일에 투여된다.

[0059] 일 실시형태에서, 1회 이상, 예를 들어 1, 2, 3, 4 또는 5회의 용량의 PD-1 억제제는 제1 용량의 CAR-발현 세포 이전에 투여된다.

[0060] 일 실시형태에서, 1회 이상, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5 또는 6회의 용량의 PD-1 억제제는 제1 용량의 CAR-발현 세포 이후, 예를 들어 제1 용량의 CAR-발현 세포 이후 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주 또는 8주에 투여된다. 일 실시형태에서, 1회 이상, 예를 들어 1, 2, 3, 4 또는 5회의 용량의 PD-1 억제제는 제1 용량의 CAR-발현 세포 이후, 예를 들어 제1 용량의 CAR-발현 세포 이후 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개월에 투여된다.

[0061] 일 실시형태에서, 제1 용량의 CAR-발현 세포 이후에 투여되는 1회 이상, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5 또는 6회의 용량의 PD-1 억제제는 적어도 1개월 동안, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개월 이상 동안 2 내지 3주마다, 예를 들어 2, 3, 4 또는 5주마다 투여된다. 일 실시형태에서, 1회 이상의 용량의 PD-1 억제제는 예를 들어 최대 6회 용량에 있어서, 이전 용량의 PD-1 억제제 이후 예를 들어 약 2 내지 4주, 예를 들어 3주에 투여된다.

[0062] 일 실시형태에서, 1회 이상의 용량의 CAR-발현 세포 및 1회 이상의 용량의 PD-1 억제제의 투여는 예를 들어 1, 2, 3, 4 또는 5회 이상 반복된다.

[0063] 본원에 기재된 방법 중 임의의 것에서, 실시형태들에서, 대상체에는 화학요법제, 예를 들어 본원에 기재된 화학요법제가 추가로 투여된다. 실시형태들에서, 화학요법제는 CAR-발현 세포의 투여 전에 투여된다. 실시형태들에서, 화학요법제는 CAR-발현 세포의 투여 전 약 1 내지 10일(예를 들어 1 내지 4일, 1 내지 5일, 4 내지 8일, 4 내지 10일 또는 5 내지 10일)에 투여된다.

[0064] 본원에 개시된 치료제의 투여량 및 치료 요법은 숙련자에 의해 결정될 수 있다.

[0065] 본원에 기재된 투여 요법 또는 치료 간격 중 임의의 것에서, 일부 실시형태에서, 소정의 용량의 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포)는 약 10^4 내지 약 10^9개 세포/kg, 예를 들어 약 10^4 내지 약 10^5개 세포/kg, 약 10^5 내지 약 10^6개 세포/kg, 약 10^6 내지 약 10^7개 세포/kg, 약 10^7 내지 약 10^8개 세포/kg 또는 약 10^8 내지 약 10^9개 세포/kg; 또는 1 x 10^7, 1.5 x 10^7, 2 x 10^7, 2.5 x 10^7, 3 x 10^7, 3.5 x 10^7, 4 x 10^7, 5 x 10^7, 1 x 10^8, 1.5 x 10^8, 2 x 10^8, 2.5 x 10^8, 3 x 10^8, 3.5 x 10^8, 4 x 10^8, 5 x 10^8, 1 x 10^9, 2 x 10^9 또는 5 x 10^9개 세포 중 적어도 약 하나를 포함한다. 일부 실시형태에서, 소정의 용량의 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포)는 적어도 약 1 내지 5 x 10^7 내지 1 내지 5 x 10^8개의 CAR-발현 세포를 포함한다. 일부 실시형태에서, 대상체에는 약 1 내지 5 x 10^7개의 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포)가 투여된다. 다른 실시형태에서, 대상체에는 약 1 내지 5 x 10^8개의 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포)가 투여된다.

[0066] 실시형태들에서, CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포)는 용량 분할, 예를 들어 부분 용량의 1, 2, 3회 이상의 개별 투여에 의해 대상체에게 투여되는 총 용량의 세포를 포함하는 투여 요법에 따라 대상체에게 투여된다. 실시형태들에서, 총 용량의 제1 백분율은 치료 제1 일에 투여되며, 총 용량의 제2 백분율은 치료 후속 일(예를 들어 제2, 제3, 제4, 제5, 제6 또는 제7일 이후)에 투여되며, 선택적으로, 총 용량의 제3 백분율(예를 들어 나머지 백분율)은 치료 후속 일(예를 들어 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10일 이후)에 투여된다. 예를 들어 세포의 총 용량의 10%는 제1 일에 전달되며, 세포의 총 용량의 30%는 제2 일에 전달되며, 세포의 총 용량의 나머지 60%는 치료 제3일에 전달된다. 예를 들어 총 세포 용량은 1 내지 5 x 10^7개 또는 1 내지 5 x 10^8개의 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포)를 포함한다.

[0067] 본원에 기재된 투여 요법 중 임의의 것에서, 소정의 용량의 PD-1 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 항-PD-1 항체 분자(예를 들어 펨브롤리주맙(pembrolizumab), 니볼루맙(nivolumab), PDR001 또는 표 6에 제공되는 항-PD-1 항체 분자)는 약 1 내지 30 mg/kg, 예를 들어 약 1 내지 20 mg/kg, 약 2 내지 15 mg/kg, 약 5 내지 25 mg/kg, 약 10 내지 20 mg/kg, 약 1 내지 5 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 10 mg/kg을 포함한다. 일 실시형태에서, 용량은 약 10 내지 20 mg/kg이다. 일 실시형태에서, 용량은 약 1 내지 5 mg/kg이다. 일 실시형태에서, 용량은 5 mg/kg 미만, 4 mg/kg 미만, 3 mg/kg 미만, 2 mg/kg 미만 또는 1 mg/kg 미만이다. 일 실시형태에서, 용량은 약 2 mg/kg이다.

[0068] 실시형태들에서, 본원에 기재된 투여 요법 중 임의의 것에서, 상기 용량의 PD-1 억제제는 1 내지 4주마다, 예를 들어 매주, 2주마다, 3주마다 또는 4주마다 투여된다.

[0069] 특정 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자(예를 들어 펨브롤리주맙, 니볼루맙, PDR001 또는 표 6에 제공되는 항-PD-1 항체 분자)는 약 1 내지 30 mg/kg, 예를 들어 약 1 내지 20 mg/kg, 약 2 내지 15 mg/kg, 약 5 내지 25 mg/kg, 약 10 내지 20 mg/kg, 약 1 내지 5 mg/kg, 약 3 mg/kg 또는 약 2 mg/kg의 용량으로 주사에 의해 (예를 들어 피하 또는 정맥내) 투여된다. 투여 일정은 예를 들어 주 1회에서 2, 3 또는 4주마다 1회로 달라질 수 있다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 10 내지 20 mg/kg의 용량으로 격주 투여된다. 일 실시형태에서, 용량은 2주마다, 3주마다 또는 4주마다 약 1 내지 5 mg/kg이다. 일 실시형태에서, 용량은 2주마다, 3주마다 또는 4주마다 5 mg/kg 미만, 4 mg/kg 미만, 3 mg/kg 미만, 2 mg/kg 미만 또는 1 mg/kg 미만이다. 일 실시형태에서, 용량은 2주마다, 3주마다 또는 4주마다 약 2 mg/kg이다.

[0070] 일부 실시형태에서, PD-1 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체 분자(예를 들어 펨브롤리주맙, 니볼루맙, PDR001 또는 표 6에 제공되는 항-PD-1 항체 분자)의 용량은 균일(flat) 용량이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 200 mg 내지 500 mg, 예를 들어 약 250 mg 내지 450 mg, 약 300 mg 내지 400 mg, 약 250 mg 내지 350 mg, 약 350 mg 내지 450 mg 또는 약 200 mg, 약 300 mg 또는 약 400 mg의 용량(예를 들어 균일 용량)으로 주사에 의해 (예를 들어 피하 또는 정맥내) 투여된다. 투여 일정(예를 들어 균일 투여 일정)은 예를 들어 주 1회 내지 2, 3, 4, 5 또는 6주마다 1회로 달라질 수 있다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 200 mg의 용량으로 3주마다 1회 또는 4주마다 1회 투여된다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 300 mg 내지 400 mg의 용량으로 3주마다 1회 또는 4주마다 1회 투여된다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 300 mg의 용량으로 3주마다 1회, 예를 들어 정맥내 주입을 통해 투여된다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 200 mg의 용량으로 3주마다 1회, 예를 들어 정맥내 주입을 통해 투여된다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 400 mg의 용량으로 4주마다 1회, 예를 들어 정맥내 주입을 통해 투여된다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 300 mg의 용량으로 4주마다 1회, 예를 들어 정맥내 주입을 통해 투여된다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체

분자는 약 400 mg의 용량으로 3주마다 1회, 예를 들어 정맥내 주입을 통해 투여된다.

[0071] 일 실시형태에서, PD-1 억제제는 최대 6회 용량에 있어서, 3주마다 200 mg으로 투여되는 펨브롤리주맙이다. 일부 실시형태에서, PD-1 억제제는 최대 6회 용량에 있어서, 3주마다 300 mg으로 투여되는 펨브롤리주맙이다.

[0072] 일 실시형태에서, PD-1 억제제는 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙(Pidilizumab), PDR001, AMP 514, AMP-224 및 표 6에 제공되는 임의의 항-PD-1 항체 분자로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0073] 일부 실시형태에서, 본 발명은 CD19의 발현과 연관된 질환, 예를 들어 혈액암(예를 들어 DLBCL(예를 들어 원발성 DLBCL) 또는 B-세포 급성 림프모구성 백혈병(B-ALL))을 갖는 대상체의 치료 방법을 제공한다. 상기 방법은 PD1 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-PD1 항체와 조합하여, CD19에 결합하는 CAR 분자, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 CD19 CAR을 발현하는 유효한 수의 세포 집단("CD19 CAR 요법제")을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, CD19 CAR 요법제는 PD-1 억제제 이전에, 그와 동시에 또는 그 이후에 투여된다. 일 실시형태에서, CD19 CAR 요법제는 PD-1 억제제 이전에 투여된다. 예를 들어 1회 이상의 용량의 PD-1 억제제가 CD19 CAR 요법제 이후에(예를 들어 CD19 CAR 요법제 이후 5일 내지 4개월, 예를 들어 10일 내지 3개월, 예를 들어 14일 내지 2개월에 시작하여) 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, CD19 CAR 요법과 PD-1 억제제 요법의 조합이 반복된다.

[0074] CD19 CAR-발현 세포 및 PD1 억제제를 포함하는 요법의 일 실시형태에서, CD19 CAR 요법은 본원에 기재된 바와 같은 CD19 CAR을 발현하는 세포로의 1회 이상의 처리를 포함한다. 실시형태들에서, CD19 CAR 분자는 예를 들어 본원에 기재된 바와 같이 CD19에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다. 실시형태들에서, CD19 CAR 및 PD-1 억제제 요법은 본원에 기재된 투여량으로 투여된다.

[0075] 일부 실시형태에서, CD19 CAR(또는 그를 인코딩하는 핵산)은 표 2 또는 표 3 중 임의의 것에 기재된 서열을 포함한다.

[0076] CD19 CAR-발현 세포 및 PD1 억제제를 포함하는 요법의 실시형태들에서, CD19 CAR 요법은 본원에 기재된 쥣과 CAR 분자, 예를 들어 표 3의 또는 표 4 및 표 5에 기재된 바와 같은 CDR을 갖는 쥣과 CD19 CAR 분자를 발현하는 세포로의 1회 이상의 처리를 포함한다. 실시형태들에서, CD19 CAR은 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 CTL019이다.

[0077] CD19 CAR-발현 세포 및 PD1 억제제를 포함하는 요법의 또 다른 실시형태에서, CD19 CAR 요법은 인간화 CD19 CAR, 예를 들어 표 2에 따른 또는 표 4 및 표 5에 기재된 CDR을 갖는 인간화 CD19 CAR, 예를 들어 표 2에 따른 CAR2, 예를 들어 CTL119를 발현하는 세포로의 1회 이상의 처리를 포함한다.

[0078] 일부 실시형태에서, CAR 분자는 표 4 및 표 5의 쥣과 또는 인간화 CD19 CAR의 중쇄 가변 영역 유래의 1, 2 및/또는 3개의 CDR, 및/또는 경쇄 가변 영역 유래의 1, 2 및/또는 3개의 CDR을 포함한다.

[0079] CD19 CAR-발현 세포 및 PD1 억제제를 포함하는 요법의 또 다른 실시형태에서, PD-1 억제제는 PD-1에 대한 항체이다. 일부 실시형태에서, PD-1 억제제는 펨브롤리주맙, 니볼루맙, PDR001(예를 들어 표 6의 항체 분자), MEDI-0680(AMP-514), AMP-224, REGN-2810 또는 BGB-A317로부터 선택된다.

[0080] CD19 CAR-발현 세포 및 PD1 억제제를 포함하는 요법의 일 실시형태에서, PD-1 억제제는 펨브롤리주맙이다. 일 실시형태에서, 항체 분자는 하기를 포함한다:

[0081] (i) SEQ ID NO: 503의 VHCDR1 아미노산 서열; SEQ ID NO: 504의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 505의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변(VH) 영역; 및

[0082] (ii) SEQ ID NO: 500의 VLCDR1 아미노산 서열; SEQ ID NO: 501의 VLCDR2 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 502의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변(VL) 영역,

[0083] 또는 적어도 85%, 90%, 95% 이상 동일한 아미노산 서열.

[0084] CD19 CAR-발현 세포 및 PD1 억제제를 포함하는 요법의 또 다른 실시형태에서, PD-1 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E 중 임의의 것으로부터 선택되거나; US 2015/0210769호의 표 1에 또는 본원의 표 6에 기재된 바와 같은; 또는 표 1의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되거나, 또는 본원의 표 6의 뉴클레오티드 서열에 의

해 인코딩되는 항체로부터의 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 CDR(또는 집합적으로 모든 CDR), 또는 상기 서열 중 임의의 것과 실질적으로 동일한(예를 들어 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한) 서열; 또는 밀접하게 관련된 CDR, 예를 들어 동일하거나, 적어도 하나의 아미노산 변경을 갖지만, 2, 3 또는 4개 이하의 변경(예를 들어 치환, 결실 또는 삽입, 예를 들어 보존적 치환)을 갖는 CDR을 포함한다.

[0085] CD19 CAR-발현 세포 및 PD1 억제제를 포함하는 요법의 또 다른 실시형태에서, PD-1 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E 중 임의의 것으로부터 선택되거나; US 2015/0210769호의 표 1에 또는 본원의 표 6에 기재된 바와 같거나; 또는 표 1의 뉴클레오티드에 의해 인코딩되거나; 또는 본원의 표 6의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 항체로부터의 적어도 1, 2, 3 또는 4개의 가변 영역 또는 상기 서열 중 임의의 것과 실질적으로 동일한(예를 들어 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한) 서열을 포함한다.

[0086] 실시형태들에서, PD-1 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체 분자는 PDR-001이며, 이는 표 6에 기재된 바와 같이, BAP049-클론-E의 가변 경쇄 및 가변 중쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0087] CD19 CAR-발현 세포 및 PD1 억제제를 포함하는 요법의 일 실시형태에서, PD-1 억제제, 예를 들어 펨브롤리주맙은 CD19 CAR 요법 이후에(예를 들어 CTL019 요법 이후 또는 CTL119 요법 이후 또는 CTL019 및 CTL119 요법의 조합 이후 5일 내지 4개월, 예를 들어 10일 내지 3개월, 예를 들어 14일 내지 2개월에 시작하여) 투여된다. 실시형태들에서, 요법제의 투여는 B-ALL, 예를 들어 재발된 또는 불응성 B-ALL을 갖는 대상체에 대하여 이루어진다.

[0088] CD19 CAR-발현 세포 및 PD1 억제제를 포함하는 요법의 또 다른 실시형태에서, 혈액암은 B-ALL 또는 DLBCL, 예를 들어 재발된 또는 불응성 B-ALL 또는 DLBCL이다. 일 실시형태에서, 대상체는 혈액 악성종양, 예를 들어 B-ALL 또는 DLBCL을 가지며, CAR T 요법에 반응하지 않거나, 예를 들어 불량한 CAR T 세포 지속성으로 인하여 재발할 수 있다. CD19 CAR 요법-PD1 억제제 요법의 일 실시형태에서, 대상체는 개선된 치료적 결과를 보이며, 예를 들어 대상체는 CD19 CAR 요법-PD1 억제제 요법, 예를 들어 CD19 CAR 요법-PD1 억제제 요법의 하나 이상의 사이클에 반응하여 부분 관해, 완전 관해 또는 연장된 CAR T 세포 지속성 중 하나 이상을 달성한다.

[0089] CD19 CAR-발현 세포 및 PD1 억제제를 포함하는 요법의 일 실시형태에서, 대상체는 PD-1 억제제의 투여 전에, CD19 CAR 요법으로의 이전의 치료, 예를 들어 CTL019 및 CTL119 중 하나 또는 둘 모두로의 이전의 치료에 대하여 재발된 또는 불응성 B-ALL 또는 DLBCL을 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 감소되거나 불량한 CAR T 세포 지속성을 보인다. 일부 실시형태에서, 대상체는 CTL019에 이어서 CTL119로 치료되거나, 이로 치료된 적이 있다.

[0090] 일부 실시형태에서, 대상체는 CD19+ 재발을 보인다. 일부 실시형태에서, 대상체는 재발된 또는 불응성 CD19+ B-ALL을 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 재발된 또는 불응성 CD19+ DLBCL을 갖는다. 일 실시형태에서, 대상체는 림프절 병발과 함께 재발된 또는 불응성 B-ALL을 가지며, 예를 들어 림프종성 질환을 갖는다.

[0091] 일부 실시형태에서, CD19 CAR 요법으로의 이전의 치료에 대하여, 림프절 병발과 함께 재발된 또는 불응성 B-ALL을 갖는, 예를 들어 림프종성 질환을 갖는 대상체는 CD19 CAR 요법-PD1 억제제 요법에 반응하여, 예를 들어 CD19 CAR 요법-PD1 억제제 요법의 하나 이상의 사이클에 반응하여 감소된 PET-아비드(avid) 병변을 보이며, 예를 들어 감소된 수 또는 세기의 병변을 보인다.

[0092] 일부 실시형태에서, 대상체, 예를 들어 CD19CAR 요법 이후에 CD19+ 재발을 보이는 대상체에는 PD-1 억제제, 예를 들어 펨브롤리주맙과 조합하여 추가의 CD19 CAR 요법제가 투여된다. 실시형태들에서, 조합 요법제의 추가의 투여는 개선된 치료적 결과를 초래하며, 예를 들어 대상체는 부분 관해, 완전 관해 또는 연장된 CAR T 세포 지속성 중 하나 이상을 달성한다. 일 실시형태에서, 조합 요법제의 투여는 CAR T 세포, 예를 들어 CD19 CAR-발현 세포의 연장된 지속성을 초래한다. 일 실시형태에서, 조합 요법제의 투여는 예를 들어 단독의 CD19 CAR 요법으로 처치된 대상체에 비하여, B 세포 회복을 위해 더 긴 시간, 예를 들어 B 세포 무형성증 이전에 더 긴 시간을 초래한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 조합으로의 처치 후에 대상체는 예를 들어 단독의 CD19 CAR 요법으로 처치된 대상체에 비하여, 하기 중 하나 이상을 갖는다: (i) 재발 위험 감소, (ii) 재발 발생 시기 지연,

또는 (iii) 재발 중증도 감소. 일 실시형태에서, 조합 요법제의 투여는 객관적 임상 반응을 초래한다.

[0093] 일 실시형태에서, 대상체, 예를 들어 CD19 CAR 요법 이후에 재발을 보이는 대상체는 CD19 CAR 요법제의 반복 투여, 예를 들어 제2, 제3 또는 제4 용량을 받기에 적격하다. 일 실시형태에서, 대상체는 PD-1 억제제와 함께, CD19 CAR 요법제의 반복 투여, 예를 들어 제2, 제3 또는 제4 용량을 받기에 적격하다. 일 실시형태에서, CD19 CAR 요법제의 처음의 투여 후에 CD19 CAR 요법제의 낮은 지속성을 보이는 대상체는 PD-1 억제제와 함께, CD19 CAR 요법제의 반복 투여, 예를 들어 제2, 제3 또는 제4 용량을 받기에 적격하다.

[0094] 선택적으로, 대상체는 CD3+/PD1+인 적어도 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%의 암 세포, 예를 들어 DLBCL 세포를 갖거나, 이를 갖는 것으로 확인된다.

[0095] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 CAR(예를 들어 CD19 CAR)을 발현하는 세포 및 본원에 기재된 PD-1 억제제를 포함하는 조성물(예를 들어 하나 이상의 투여 제형, 조합물 또는 하나 이상의 약제학적 조성물)을 특징으로 한다. 일 실시형태에서, CAR(예를 들어 CD19 CAR)은 본원에 기재된 바와 같이, 항원 결합 도메인(예를 들어 CD19 항원 결합 도메인), 막횡단 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, CD19 CAR은 표 2 또는 표 3에 열거된 CD19 항원 결합 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, PD-1 억제제는 항체 분자, 소분자, 폴리펩티드, 예를 들어 융합 단백질 또는 억제성 핵산, 예를 들어 siRNA 또는 shRNA를 포함한다. 일 실시형태에서, PD-1 억제제는 항체 분자, 예를 들어 펨브롤리주맙, 니볼루맙, PDR001 또는 표 6에 열거된 항체 분자를 포함한다. CAR-발현 세포 및 PD-1 억제제는 동일하거나 상이한 제형 또는 약제학적 조성물 중에 존재할 수 있다.

[0096] 또 다른 양태에서, 본 발명은 질환(예를 들어 암), 예를 들어 CD19의 발현과 연관된 질환, 예를 들어 본원에 기재된 암의 치료 방법에 사용하기 위한, 본원에 기재된 CAR(예를 들어 CD19 CAR)을 발현하는 세포 및 본원에 기재된 PD-1 억제제를 포함하는 조성물(예를 들어 하나 이상의 투여 제형, 조합물 또는 하나 이상의 약제학적 조성물)을 특징으로 한다. 일 실시형태에서, CAR(예를 들어 CD19 CAR)은 본원에 기재된 바와 같이, 항원 결합 도메인(예를 들어 CD19 항원 결합 도메인), 막횡단 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, CD19 CAR은 표 2 또는 표 3에 열거된 CD19 항원 결합 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, PD-1 억제제는 항체 분자, 소분자, 폴리펩티드, 예를 들어 융합 단백질 또는 억제성 핵산, 예를 들어 siRNA 또는 shRNA를 포함한다. 일 실시형태에서, PD-1 억제제는 항체 분자, 예를 들어 펨브롤리주맙, 니볼루맙, PDR001 또는 표 6에 열거된 항체 분자를 포함한다. CAR-발현 세포 및 PD-1 억제제는 동일하거나 상이한 제형 또는 약제학적 조성물 중에 존재할 수 있다.

[0097] *PD-1 억제제*

[0098] 본원에 기재된 방법 또는 조성물 중 임의의 것에 사용하기 위한 PD-1 억제제가 본원에 제공된다. 본원에 기재된 방법 또는 조성물 중 임의의 것에서, PD-1 억제제는 항체 분자, 소분자, 폴리펩티드, 예를 들어 융합 단백질 또는 억제성 핵산, 예를 들어 siRNA 또는 shRNA를 포함한다.

[0099] 일 실시형태에서, PD-1 억제제는 하기 중 하나 이상을 특징으로 한다: PD-1 발현, 예를 들어 PD-1의 전사 또는 번역의 억제 또는 감소; PD-1 활성의 억제 또는 감소, 예를 들어 PD-1의 리간드로의 PD-1의 결합의 억제 또는 감소; 또는 PD-1 또는 그의 리간드, 예를 들어 PD-L1로의 결합.

[0100] 일 실시형태에서, PD-1 억제제는 항체 분자이다.

[0101] 일 실시형태에서, PD-1 억제제는 표 6에 열거된 임의의 PD-1 항체 분자 아미노산 서열의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HC CDR1), 중쇄 상보성 결정 영역 2(HC CDR2) 및 중쇄 상보성 결정 영역 3(HC CDR3); 및/또는 표 6에 열거된 임의의 PD-1 항체 분자 아미노산 서열의 경쇄 상보성 결정 영역 1(LC CDR1), 경쇄 상보성 결정 영역 2(LC CDR2) 및 경쇄 상보성 결정 영역 3(LC CDR3)을 포함하는 항-PD-1 항체 분자를 포함한다. 일 실시형태에서, 항-PD1 항체 분자는 SEQ ID NO: 137 또는 140으로부터 선택되는 HC CDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 138 또는 141의 HC CDR2 아미노산 서열, 및 SEQ ID NO: 139의 HC CDR3 아미노산 서열; 및/또는 SEQ ID NO: 146 또는 149의 LC CDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 147 또는 150의 LC CDR2 아미노산 서열, 및 SEQ ID NO: 148, 151, 166 또는 167의 LC CDR3 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 137 또는 140으로부터 선택되는 HC CDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 138 또는 141의 HC CDR2 아미노산 서열, 및 SEQ ID NO: 139의 HC CDR3 아미노산 서열; 및/또는 SEQ ID NO: 146 또는 149의 LC CDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 147 또는 150의 LC CDR2 아미노산 서열, 및 SEQ ID NO: 166 또는 167의 LC CDR3 아미노산 서열을 포함한다.

[0102] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 표 6에 열거된 임의의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열, 예를 들어 SEQ

ID NO: 142, 144, 154, 158, 154, 158, 172, 184, 216 또는 220을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 표 6에 제공되는 임의의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열, 예를 들어 SEQ ID NO: 142, 144, 154, 158, 154, 158, 172, 184, 216 또는 220에 대하여 적어도 1, 2 또는 3개의 변형을 갖지만, 30, 20 또는 10개 이하의 변형을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 표 6에 제공되는 임의의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열, 예를 들어 SEQ ID NO: 142, 144, 154, 158, 154, 158, 172, 184, 216 또는 220과 적어도 95% 동일한(예를 들어 95 내지 99% 동일성을 갖는) 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0103] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 표 6에 열거된 임의의 중쇄의 아미노산 서열, 예를 들어 SEQ ID NO: 156, 160, 174, 186, 218, 222, 225 또는 236을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 표 6에 열거된 임의의 중쇄, 예를 들어 SEQ ID NO: 156, 160, 174, 186, 218, 222, 225 또는 236에 대하여 적어도 1, 2 또는 3개의 변형을 갖지만, 30, 20 또는 10개 이하의 변형을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 표 6에 열거된 임의의 중쇄의 아미노산 서열, 예를 들어 SEQ ID NO: 156, 160, 174, 186, 218, 222, 225 또는 236과 95 내지 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0104] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 표 6에 열거된 임의의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열, 예를 들어 SEQ ID NO: 152, 162, 168, 176, 180, 188, 192, 196, 200, 204, 208 또는 212를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 표 6에 제공되는 임의의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열, 예를 들어 SEQ ID NO: 152, 162, 168, 176, 180, 188, 192, 196, 200, 204, 208 또는 212에 대하여 적어도 1, 2 또는 3개의 변형을 갖지만, 30, 20 또는 10개 이하의 변형을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 표 6에 제공되는 임의의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열, 예를 들어 SEQ ID NO: 152, 162, 168, 176, 180, 188, 192, 196, 200, 204, 208 또는 212와 적어도 95% 동일한(예를 들어 95 내지 99% 동일성을 갖는) 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0105] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 표 6에 열거된 임의의 경쇄의 아미노산 서열, 예를 들어 SEQ ID NO: 164, 170, 178, 182, 190, 194, 198, 202, 206, 210 또는 214를 포함하는 경쇄를 포함한다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 표 6에 열거된 임의의 경쇄, 예를 들어 SEQ ID NO: 164, 170, 178, 182, 190, 194, 198, 202, 206, 210 또는 214에 대하여 적어도 1, 2 또는 3개의 변형을 갖지만, 30, 20 또는 10개 이하의 변형을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 표 6에 열거된 임의의 임의의 경쇄에 대한 아미노산 서열, 예를 들어 SEQ ID NO: 164, 170, 178, 182, 190, 194, 198, 202, 206, 210 또는 214와 적어도 95% 동일한(예를 들어 95 내지 99% 동일성을 갖는) 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0106] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 하기를 포함한다:

[0107] i) SEQ ID NO: 144의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 152의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

[0108] ii) SEQ ID NO: 156 또는 160의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 164의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

[0109] iii) SEQ ID NO: 156 또는 160의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 170의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

[0110] iv) SEQ ID NO: 174의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 178의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

[0111] v) SEQ ID NO: 174의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 182의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

[0112] vi) SEQ ID NO: 186의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 182의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

[0113] vii) SEQ ID NO: 186의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 190의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

[0114] viii) SEQ ID NO: 174의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 190의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

[0115] ix) SEQ ID NO: 174의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 194의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

[0116] x) SEQ ID NO: 174의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 198의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

[0117] xi) SEQ ID NO: 186의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 202의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

[0118] xii) SEQ ID NO: 174의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 202의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

[0119] xiii) SEQ ID NO: 186의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 206의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

[0120] xiv) SEQ ID NO: 174의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 206의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

[0121] xv) SEQ ID NO: 174의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 210의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

[0122] xvi) SEQ ID NO: 174의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 214의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

[0123] xvii) SEQ ID NO: 218의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 206의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

[0124] xviii) SEQ ID NO: 218의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 202의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

[0125] xix) SEQ ID NO: 222의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 202의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

[0126] xx) SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 178의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

[0127] xxi) SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 190의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

[0128] xxii) SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 202의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

[0129] xxiii) SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 206의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는

[0130] xxiv) SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 206의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄.

[0131] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 하기를 포함한다:

[0132] i) SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 204의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

[0133] ii) SEQ ID NO: 142 또는 144의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 152의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

[0134] iii) SEQ ID NO: 154 또는 158의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 162의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

[0135] iv) SEQ ID NO: 154 또는 158의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 168의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

[0136] v) SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 176의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

[0137] vi) SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 180의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

[0138] vii) SEQ ID NO: 184의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 180의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

[0139] viii) SEQ ID NO: 184의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 188의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

[0140] ix) SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 188의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

[0141] x) SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 192의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

[0142] xi) SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 196의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

[0143] xii) SEQ ID NO: 184의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 200의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

[0144] xiii) SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 200의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

[0145] xiv) SEQ ID NO: 184의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 204의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

[0146] xv) SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 204의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

[0147] xvi) SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 208의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

[0148] xvii) SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 212의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

[0149] xviii) SEQ ID NO: 216의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 204의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

[0150] xix) SEQ ID NO: 216의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 200의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

[0151] xx) SEQ ID NO: 220의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 200의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

[0152] xxi) SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 176의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

[0153] xxii) SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 188의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

[0154] xxiii) SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 200의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 또는

[0155] xxiv) SEQ ID NO: 184의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 204의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인.

[0156] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E의; 또는 US 2015/0210769호의 표 1 또는 본원의 표 6에 기재된 바와 같거나, 또는 표 6의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 아미노산 서열을 포함하는 적어도 1 또는 2개의 중쇄 가변 도메인(선택적으로 불변 영역을 포함함), 적어도 1 또는 2개의 경쇄 가변 도메인(선택적으로 불변 영역을 포함함) 또는 둘 모두; 또는 상기 서열 중 임의의 것과 실질적으로 동일한(예를 들어 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한) 서열을 포함한다. 항-PD-1 항체 분자는 선택적으로, US 2015/0210769호의 표 4에 나타낸 바와 같은 중쇄, 경쇄 또는 둘 모두로부터의 리더 서열; 또는 이와 실질적으로 동일한 서열을 포함한다.

[0157] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E 중 임의의 것으로부터 선택되거나; 표 6에 기재된 바와 같거나, 또는 표 6의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 항체의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 상보성 결정 영역(CDR); 또는 상기 서열 중 임의의 것과 실질적으로 동일한(예를 들어 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한) 서열을 포함한다.

[0158] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 US 2015/0210769호의 표 1 또는 본원의 표 6에 나타낸, 또는 표 6에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR(또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 일 실시형태에서, CDR 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR)은 표 6에 나타낸, 또는 표 6에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 아미노산 서열에 비하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6개 이상의 변경, 예를 들어 아미노산 치환 또는 결실을 갖는다.

[0159] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 US 2015/0210769호의 표 1 또는 본원의 표 6에 나타낸, 또는 표 6에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR(또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 일 실시형태에서, CDR 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR)은 표 6에 나타낸, 또는 표 6에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 아미노산 서열에 비하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6개 이상의 변경, 예를 들어 아미노산 치환 또는 결실을 갖는다. 특정 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 경쇄 CDR 내의 치환, 예를 들어 경쇄의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 내의 하나 이상의 치환을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 경쇄 가변 영역의 위치 102에서 경쇄 CDR3 내의 치환, 예를 들어 표 6에 따른 경쇄 가변 영역(예를 들어 변형되지 않은 쥣과 또는 키메라에 있어서, SEQ ID NO: 152 또는 162; 또는 변형된 서열에 있어서, SEQ ID NO: 168, 176, 180, 188, 192, 196, 200, 204, 208 또는 212 중 임의의 것)의 위치 102에서 시스테인에서 티로신으로의, 또는 시스테인에서 세린 잔기로의 치환을 포함한다.

[0160] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 US 2015/0210769호의 표 1 또는 본원의 표 6에 나타낸, 또는 표 6에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 CDR(또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 일 실시형태에서, CDR 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR)은 표 6에 나타낸, 또는 표 6에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 아미노산 서열에 비하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6개 이상의 변경, 예를 들어 아미노산 치환 또는 결실을 갖는다.

[0161] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 하기를 포함한다:

[0162] (a) 각각이 US 2015/0210769호의 표 1 또는 본원의 표 6에 개시된 SEQ ID NO: 140의 VHCDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 141의 VHCDR2 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 139의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및 SEQ ID NO: 149의 VLCDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 150의 VLCDR2 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 167의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

[0163] (b) 각각이 US 2015/0210769호의 표 1 또는 본원의 표 6에 개시된 SEQ ID NO: 137로부터 선택되는 VHCDR1 아미노산 서열; SEQ ID NO: 138의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 139의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 SEQ ID NO: 146의 VLCDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 147의 VLCDR2 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 166의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0164] (c) 각각이 US 2015/0210769호의 표 1 또는 본원의 표 6에 개시된 SEQ ID NO: 286의 VHCDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 141의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 SEQ ID NO: 139의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 SEQ ID NO: 149의 VLCDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 150의 VLCDR2 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 167의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는

[0165] (d) 각각이 US 2015/0210769호의 표 1 또는 본원의 표 6에 개시된 SEQ ID NO: 286의 VHCDR1 아미노산 서열; SEQ ID NO: 138의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 139의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 SEQ ID NO: 146의 VLCDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 147의 VLCDR2 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 166의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0166] 하기의 본원의 조합에서, 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 각각이 US 2015/0210769호의 표 1 또는 본원의 표 6에 개시된 (i) SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 140 또는 SEQ ID NO: 286으로부터 선택되는 VHCDR1 아미노산 서열; SEQ ID NO: 138 또는 SEQ ID NO: 141의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 139의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및 (ii) SEQ ID NO: 146 또는 SEQ ID NO: 149의 VLCDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 147 또는 SEQ ID NO: 150의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 SEQ ID NO: 166 또는 SEQ ID NO: 167의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함한다.

[0167] 실시형태들에서, PD-1 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체 분자는 PDR-001이며, 이는 표 6에 기재된 바와 같은 BAP049-클론-E의 가변 경쇄 및 가변 중쇄 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 204의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0168] 일부 실시형태에서, PD-1 억제제는 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, AMP 514, AMP-224 또는 각각의 전체가 본원에 참조로 포함되는 US 8,609,089호, US 2010028330호 및/또는 US 20120114649호에 기재된 항-PD1 항체로부터 선택된다.

[0169] 일 실시형태에서, PD-1 억제제는 펨브롤리주맙이다. 일 실시형태에서, 항체 분자는 하기를 포함한다:

[0170] (i) SEQ ID NO: 503의 VHCDR1 아미노산 서열; SEQ ID NO: 504의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 505의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변(VH) 영역; 및

[0171] (ii) SEQ ID NO: 500의 VLCDR1 아미노산 서열; SEQ ID NO: 501의 VLCDR2 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 502의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변(VL) 영역,

[0172] 또는 적어도 85%, 90%, 95% 이상 동일한 아미노산 서열.

[0173] *CAR-발현 세포*

[0174] 본원에 기재된 방법 또는 조성물 중 임의의 것에 사용하기 위한, 항원(예를 들어 CD19)을 표적화하는, 예를 들어 이에 특이적으로 결합하는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포, 예를 들어 면역 이펙터 세포가 본원에 제공된다. 항원 X에 특이적으로 결합하는 CAR은 본원에서 "X CAR"로도 지칭된다. 예를 들어 CD19에 특이적으로 결합하는 CAR은 본원에서 "CD19 CAR"로도 지칭된다. 본원에 기재된 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포)에 의해 발현되는 CAR(예를 들어 CD19 CAR)은 항원 결합 도메인(예를 들어 CD19 결합 도메인), 막횡단 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 도메인 및/또는 일차 신호전달 도메인을 포함한다.

[0175] 실시형태들에서, CAR 분자는 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 세포내 신호전달 도메인(예를 들어 공동자극 도메인 및/또는 일차 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인)을 포함한다.

[0176] 일 실시형태에서, CAR 분자는 예를 들어 하기 중 하나 이상으로부터 선택되는, 본원에 기재된 항원, 예를 들어 종양 항원에 결합할 수 있는 항원 결합 도메인을 포함한다: CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1(CD2 서브세트 1, CRACC, SLAMF7, CD319 및 19A24로도 지칭됨); C-형 렉틴-유사 분자-1(CLL-1 또는 CLECL1); CD33; 상피 성장 인자 수용체 변이체 III(EGFRvIII); 강글리오시드 G2(GD2); 강글리오시드 GD3(aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); TNF 수용체 과 구성원 B 세포 성숙(BCMA); Tn 항원((Tn Ag) 또는 (GalNAcα-Ser/Thr)); 전립선-특이적 막 항원(PSMA); 수용체 티로신 키나제-유사 고아 수용체 1(ROR1); Fms-유사 티로신 키나제 3(FLT3); 종양-연관 당단백질 72(TAG72); CD38; CD44v6; 암배아성 항원(CEA); 상피 세포 부착 분자(EPCAM); B7H3(CD276); KIT(CD117); 인터류킨-13 수용체 서브유닛 알파-2(IL-13Ra2 또는 CD213A2); 메소텔린(Mesothelin); 인터류킨 11 수용체 알파(IL-11Ra); 전립선 줄기 세포 항원(PSCA); 프로테아제 세린 21(테스티신(Testisin) 또는 PRSS21); 혈관 내피 성장 인자 수용체 2(VEGFR2); 루이스(Y) 항원; CD24; 혈소판-유래 성장 인자 수용체 베타(PDGFR-베타); 단계-특이적 배아 항원-4(SSEA-4); CD20; 폴레이트 수용체 알파; 수용체 티로신-단백질 키나제 ERBB2(Her2/neu); 뮤신(Mucin) 1, 세포 표면 연관(MUC1); 상피 성장 인자 수용체(EGFR); 신경 세포 부착 분자(NCAM); 프로스타제(Prostase); 전립선 산 포스파타제(PAP); 돌연변이된 신장 인자 2(ELF2M); 에프린(Ephrin) B2; 섬유모세포 활성화 단백질 알파(FAP); 인슐린-유사 성장 인자 1 수용체(IGF-I 수용체), 탄산탈수효소 IX(CAIX); 프로테아좀(프로좀(Prosome), 마크로파인(Macropain)) 서브유닛, 베타 유형, 9(LMP2); 당단백질 100(gp100); 절단점 클러스터 영역(BCR) 및 아벨슨(Abelson) 쥣과 백혈병 바이러스 종양유전자 상동체 1(Abl)로 이루어진 종양유전자 융합 단백질(bcr-abl); 티로시나제; 에프린 유형-A 수용체 2(EphA2); 푸코실 GM1; 시알릴 루이스 부착 분자(sLe); 강글리오시드 GM3(aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); 트랜스글루타미나제 5(TGS5); 고분자량-흑색종-연관 항원(HMWMAA); o-아세틸-GD2 강글리오시드(OAcGD2); 폴레이트 수용체 베타; 종양 내피 마커 1(TEM1/CD248); 종양 내피 마커 7-관련(TEM7R); 클라우딘(claudin) 6(CLDN6); 갑상선 자극 호르몬 수용체(TSHR); G 단백질-커플링된 수용체 부류 C 군 5, 구성원 D(GPRC5D); 염색체 X 오픈 리딩 프레임 61(CXORF61); CD97; CD179a; 역형성 림프종 키나제(ALK); 폴리시알산; 태반-특이적 1(PLAC1); 글로보H(globoH) 글리코세라미드의 육당류 부분(글로보H); 유선 분화 항원(NY-BR-1); 우로플라킨(uroplakin) 2(UPK2); A형 간염 바이러스 세포 수용체 1(HAVCR1); 아드레날린수용체 베타 3(ADRB3); 패넥신(pannexin) 3(PANX3); G 단백질-커플링된 수용체 20(GPR20); 림프구 항원 6 복합체, 유전자좌 K 9(LY6K); 후각 수용체 51E2(OR51E2); TCR 감마 대안적 리딩 프레임 단백질(TARP); 윌름스 종양 단백질(WT1); 암/고환 항원 1(NY-ESO-1); 암/고환 항원 2(LAGE-1a); 흑색종-연관 항원 1(MAGE-A1); 염색체 12p에 위치한 ETS 전위-변이체 유전자 6(ETV6-AML); 정자 단백질 17(SPA17); X 항원 과, 구성원 1A(XAGE1); 안지오포이에틴-결합 세포 표면 수용체 2(Tie 2); 흑색종 암 고환 항원-1(MAD-CT-1); 흑색종 암 고환 항원-2(MAD-CT-2); Fos-관련 항원 1; 종양 단백질 p53(p53); p53 돌연변이체; 프로스테인(prostein); 서바이빙(surviving); 텔로머라제; 전립선 암종 종양 항원-1(PCTA-1 또는 갈렉틴(Galectin) 8), T 세포 1에 의해 인식되는 흑색종 항원(MelanA 또는 MART1); 래트 육종(Ras) 돌연변이체; 인간 텔로머라제 역 전사효소(hTERT); 육종 전위 절단점; 흑색종 아폽토시스 억제제(ML-IAP); ERG(막횡단 프로테아제, 세린 2(TMPRSS2) ETS 융합 유전자); N-아세틸 글루코사미닐-트랜스퍼라제

V(NA17); 쌍형성된 박스 단백질 Pax-3(PAX3); 안드로겐 수용체; 사이클린 B1; v-myc 조류 골수구종증 바이러스 종양유전자 신경모세포종 유래 상동체(MYCN); Ras 상동체 과 구성원 C(RhoC); 티로시나제-관련 단백질 2(TRP-2); 시토크롬 P450 1B1(CYP1B1); CCCTC-결합 인자(아연 핑거 단백질)-유사(BORIS 또는 각인된 부위의 조절원(Brother of the Regulator of Imprinted Sites)), T 세포 3에 의해 인식되는 편평 세포 암종 항원(SART3); 쌍형성된 박스 단백질 Pax-5(PAX5); 프로아크로신 결합 단백질 sp32(OY-TES1); 림프구-특이적 단백질 티로신 키나제(LCK); A 키나제 앵커 단백질 4(AKAP-4); 활막 육종, X 절단점 2(SSX2); 진행성 당화 최종산물에 대한 수용체(RAGE-1); 신장 편재 1(RU1); 신장 편재 2(RU2); 레구마인(legumain); 인간 유두종 바이러스 E6(HPV E6); 인간 유두종 바이러스 E7(HPV E7); 장 카복실 에스테라제; 돌연변이된 열 쇼크 단백질 70-2(mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; 백혈구-연관 면역글로불린-유사 수용체 1(LAIR1); IgA 수용체의 Fc 단편(FCAR 또는 CD89); 백혈구 면역글로불린-유사 수용체 하위과 A 구성원 2(LILRA2); CD300 분자-유사 과 구성원 f(CD300LF); C-유형 렉틴 도메인 과 12 구성원 A(CLEC12A); 골수 기질 세포 항원 2(BST2); EGF-유사 모듈-함유 뮤신-유사 호르몬 수용체-유사 2(EMR2); 림프구 항원 75(LY75); 글리피칸(Glypican)-3(GPC3); Fc 수용체-유사 5(FCRL5); 및 면역글로불린 람다-유사 폴리펩티드 1(IGLL1).

[0177] 일 실시형태에서, CAR의 항원 결합 도메인은 B 세포 항원, 예를 들어 CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b 및/또는 CD79a에 결합한다.

[0178] 실시형태들에서, CAR의 항원 결합 도메인은 CD123에 결합한다.

[0179] 실시형태들에서, CAR의 항원 결합 도메인은 CD19에 결합한다.

[0180] 실시형태들에서, CAR의 항원 결합 도메인은 BCMA에 결합한다.

[0181] 실시형태들에서, CAR의 항원 결합 도메인은 CLL에 결합한다.

[0182] *CD19 항원 결합 도메인*

[0183] 일 실시형태에서, CD19 결합 도메인은 표 2 또는 표 3에 열거된 임의의 CD19 중쇄 결합 도메인 아미노산 서열의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HC CDR1), 중쇄 상보성 결정 영역 2(HC CDR2) 및 중쇄 상보성 결정 영역 3(HC CDR3); 및 표 2 또는 표 3에 열거된 임의의 CD19 경쇄 결합 도메인 아미노산 서열의 경쇄 상보성 결정 영역 1(LC CDR1), 경쇄 상보성 결정 영역 2(LC CDR2) 및 경쇄 상보성 결정 영역 3(LC CDR3)을 포함한다. 일 실시형태에서, CD19 결합 도메인은 표 4의 HC CDR 아미노산 서열에 따른 HC CDR1, HC CDR2 및 HC CDR3, 및 표 5의 LC CDR 아미노산 서열에 따른 LC CDR1, LC CDR2 및 LC CDR3을 포함한다.

[0184] 일 실시형태에서, CD19 결합 도메인은 SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112 또는 SEQ ID NO: 115로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다(예를 들어 이로 이루어진다). 일 실시형태에서, CD19 결합 도메인은 SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112 또는 SEQ ID NO: 115 중 임의의 것에 대하여 적어도 1, 2 또는 3개의 변형을 가지나 30, 20 또는 10개 이하의 변형(예를 들어 치환, 예를 들어 보존적 치환)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다(예를 들어 이로 이루어진다). 일 실시형태에서, CD19 결합 도메인은 SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112 또는 SEQ ID NO: 115 중 임의의 것에 대한 아미노산 서열과 95 내지 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다(예를 들어 이로 이루어진다).

[0185] *CAR 분자의 추가의 도메인*

[0186] 일 실시형태에서, CAR, 예를 들어 CD19 CAR은 단백질, 예를 들어 T-세포 수용체의 알파, 베타 또는 제타 쇄, CD28, CD3 입실론, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 및 CD154로 이루어진 군으로부터 선택되는 예를 들어 본원에 기재된 단백질의 막횡단 도메인을 포함하는 막횡단 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 막횡단 도메인은 SEQ ID NO: 6의 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 막횡단 도메인은 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형을 포함하지만, 20, 10 또는 5개 이하의 변형을 포함하는 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열과 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 막횡단 도메인을 인코딩하는 핵산 서열은 SEQ ID NO: 17의 뉴클레오티드 서열 또는

그와 적어도 95% 동일한(예를 들어 95 내지 99% 동일성을 갖는) 서열을 포함한다.

[0187] 일 실시형태에서, 항원 결합 도메인(예를 들어 CD19 결합 도메인)은 힌지 영역, 예를 들어 본원에 기재된 힌지 영역에 의해 막횡단 도메인에 연결된다. 일 실시형태에서, 인코딩된 힌지 영역은 SEQ ID NO: 2 또는 그와 적어도 95% 동일한(예를 들어 95 내지 99% 동일성을 갖는) 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 힌지 영역을 인코딩하는 핵산 서열은 SEQ ID NO: 13의 뉴클레오티드 서열 또는 그와 적어도 95% 동일한(예를 들어 95 내지 99% 동일성을 갖는) 서열을 포함한다.

[0188] 일 실시형태에서, 단리된 핵산 분자는 공동자극 도메인, 예를 들어 본원에 기재된 공동자극 도메인을 인코딩하는 서열을 추가로 포함한다. 실시형태들에서, 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 도메인을 포함한다. 실시형태들에서, 세포내 신호전달 도메인은 일차 신호전달 도메인을 포함한다. 실시형태들에서, 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 도메인 및 일차 신호전달 도메인을 포함한다.

[0189] 일 실시형태에서, 공동자극 도메인은 예를 들어 본원에 기재된, 예를 들어 MHC 부류 I 분자, TNF 수용체 단백질, 면역글로불린-유사 단백질, 사이토카인 수용체, 인테그린, 신호전달 림프구성 활성화 분자(SLAM 단백질), 활성화 NK 세포 수용체, BTLA, 톨 리간드 수용체, OX40, CD2, CD7, CD27, CD28, CD30, CD40, CDS, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), 4-1BB(CD137), B7-H3, CDS, ICAM-1, ICOS(CD278), GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM(LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80(KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a 및 CD83과 특이적으로 결합하는 리간드로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질로부터의 기능적 신호전달 도메인이다.

[0190] 일 실시형태에서, 4-1BB의 공동자극 도메인은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 인코딩된 공동자극 도메인은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형을 갖지만, 20, 10 또는 5개 이하의 변형을 갖는 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한(예를 들어 95 내지 99% 동일성을 갖는) 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 공동자극 도메인을 인코딩하는 핵산 서열은 SEQ ID NO: 18의 뉴클레오티드 서열 또는 그와 적어도 95% 동일한(예를 들어 95 내지 99% 동일성을 갖는) 서열을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, CD28의 공동자극 도메인은 SEQ ID NO: 36의 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 공동자극 도메인은 SEQ ID NO: 36의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형을 갖지만, 20, 10 또는 5개 이하의 변형을 갖는 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 36의 아미노산 서열과 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, CD28의 공동자극 도메인을 인코딩하는 핵산 서열은 SEQ ID NO: 37의 뉴클레오티드 서열 또는 그와 적어도 95% 동일한(예를 들어 95 내지 99% 동일성을 갖는) 서열을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, CD27의 공동자극 도메인은 SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 공동자극 도메인은 SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형을 갖지만, 20, 10 또는 5개 이하의 변형을 갖는 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한(예를 들어 95 내지 99% 동일성을 갖는) 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, CD27의 공동자극 도메인을 인코딩하는 핵산 서열은 SEQ ID NO: 19의 뉴클레오티드 서열 또는 그와 적어도 95% 동일한(예를 들어 95 내지 99% 동일성을 갖는) 서열을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, ICOS의 공동자극 도메인은 SEQ ID NO: 38의 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, ICOS의 공동자극 도메인은 SEQ ID NO: 38의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형을 갖지만, 20, 10 또는 5개 이하의 변형을 갖는 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 38의 아미노산 서열과 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, ICOS의 공동자극 도메인을 인코딩하는 핵산 서열은 SEQ ID NO: 44의 뉴클레오티드 서열 또는 그와 적어도 95% 동일한(예를 들어 95 내지 99% 동일성을 갖는) 서열을 포함한다. 실시형태들에서, 공동자극 도메인은 SEQ ID NO: 43의 아미노산 서열을 포함하는 ICOS 공동자극 도메인 돌연변이체(예를 들어 Y에서 F로의 돌연변이체)를 포함한다.

[0191] 일부 실시형태에서, 일차 신호전달 도메인은 CD3 제타의 기능적 신호전달 도메인을 포함한다. 실시형태들에서, CD3 제타의 기능적 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 9(돌연변이 CD3 제타) 또는 SEQ ID NO: 10(야생형 인간 CD3 제타)의 아미노산 서열, 또는 그와 적어도 95% 동일한(예를 들어 95 내지 99% 동일성을 갖는) 서열을 포함한다.

[0192] 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 4-1BB의 기능적 신호전달 도메인 및/또는 CD3 제타의 기능적 신호전달 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 4-1BB의 세포내 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 7의 서열 및/또는

SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10의 CD3 제타 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열 및/또는 SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형을 갖지만, 20, 10 또는 5개 이하의 변형을 갖는 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열 및/또는 SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한(예를 들어 95 내지 99% 동일성을 갖는) 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 7의 서열 및 SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10의 서열을 포함하며, 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 서열은 동일한 프레임에서 단일의 폴리펩티드 쇄로서 발현된다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인을 인코딩하는 핵산 서열은 SEQ ID NO: 18의 뉴클레오티드 서열 또는 그와 적어도 95% 동일한(예를 들어 95 내지 99% 동일성을 갖는) 서열 및/또는 SEQ ID NO: 20 또는 SEQ ID NO: 21의 CD3 제타 뉴클레오티드 서열 또는 그와 적어도 95% 동일한(예를 들어 95 내지 99% 동일성을 갖는) 서열을 포함한다.

[0193] 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD27의 기능적 신호전달 도메인 및/또는 CD3 제타의 기능적 신호전달 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, CD27의 인코딩되는 세포내 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열 및/또는 SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10의 CD3 제타 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열 및/또는 SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형을 갖지만, 20, 10 또는 5개 이하의 변형을 갖는 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열 및/또는 SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한(예를 들어 95 내지 99% 동일성을 갖는) 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 8의 서열 및 SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10의 서열을 포함하며, 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 서열은 동일한 프레임에서 단일의 폴리펩티드 쇄로서 발현된다. 일 실시형태에서, CD27의 세포내 신호전달 도메인을 인코딩하는 핵산 서열은 SEQ ID NO: 19의 뉴클레오티드 서열 또는 그와 적어도 95% 동일한(예를 들어 95 내지 99% 동일성을 갖는) 서열 및/또는 SEQ ID NO: 20 또는 SEQ ID NO: 21의 CD3 제타 뉴클레오티드 서열 또는 그와 적어도 95% 동일한(예를 들어 95 내지 99% 동일성을 갖는) 서열을 포함한다.

[0194] 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD28의 기능적 신호전달 도메인 및/또는 CD3 제타의 기능적 신호전달 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, CD28의 세포내 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 36의 아미노산 서열 및/또는 SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10의 CD3 제타 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 36의 아미노산 서열 및/또는 SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형을 갖지만, 20, 10 또는 5개 이하의 변형을 갖는 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 36의 아미노산 서열 및/또는 SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한(예를 들어 95 내지 99% 동일성을 갖는) 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 36의 서열 및 SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10의 서열을 포함하며, 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 서열은 동일한 프레임에서 단일의 폴리펩티드 쇄로서 발현된다. 일 실시형태에서, CD28의 세포내 신호전달 도메인을 인코딩하는 핵산 서열은 SEQ ID NO: 37의 뉴클레오티드 서열 또는 그와 적어도 95% 동일한(예를 들어 95 내지 99% 동일성을 갖는) 서열 및/또는 SEQ ID NO: 20 또는 SEQ ID NO: 21의 CD3 제타 뉴클레오티드 서열 또는 그와 적어도 95% 동일한(예를 들어 95 내지 99% 동일성을 갖는) 서열을 포함한다.

[0195] 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 ICOS의 기능적 신호전달 도메인 및/또는 CD3 제타의 기능적 신호전달 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, ICOS의 세포내 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 38의 아미노산 서열 및/또는 SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10의 CD3 제타 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 38의 아미노산 서열 및/또는 SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형을 갖지만, 20, 10 또는 5개 이하의 변형을 갖는 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 38의 아미노산 서열 및/또는 SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한(예를 들어 95 내지 99% 동일성을 갖는) 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 38의 서열 및 SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10의 서열을 포함하며, 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 서열은 동일한 프레임에서 단일의 폴리펩티드 쇄로서 발현된다. 일 실시형태에서, ICOS의 세포내 신호전달 도메인을 인코딩하는 핵산 서열은 SEQ ID NO: 44의 뉴클레오티드 서열 또는 그와 적어도 95% 동일한(예를 들어 95 내지 99% 동일성을 갖는) 서열 및/또는 SEQ ID NO: 20 또는 SEQ ID NO: 21의 CD3 제타 뉴클레오티드 서열 또는 그와 적어도 95% 동일한(예를 들어 95 내지 99% 동일성을 갖는) 서열을 포함한다.

[0196] 일 실시형태에서, CAR, 예를 들어 CD19 CAR은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 리더 서열을 추가로 포함한다.

[0197] *예시적인 CAR 분자*

[0198] 일 실시형태에서, CD19 CAR은 SEQ ID NO: 108; SEQ ID NO: 93; SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 114 또는 SEQ ID NO: 116 중 임의의 것의 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, CD19 CAR은 SEQ ID NO: 108; SEQ ID NO: 93; SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 114 또는 SEQ ID NO: 116 중 임의의 것에 대하여 적어도 1, 2 또는 3개의 변형을 갖지만, 30, 20 또는 10개 이하의 변형을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, CD19 CAR은 SEQ ID NO: 108; SEQ ID NO: 93; SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 114 또는 SEQ ID NO: 116 중 임의의 것과 적어도 95% 동일한(예를 들어 95 내지 99% 동일성을 갖는) 아미노산 서열을 포함한다.

[0199] 일 실시형태에서, CAR 분자는 본원에 기재된 CD123 CAR, 예를 들어 둘 모두 본원에 참조로 포함되는 US2014/0322212A1호 또는 US2016/0068601A1호에 기재된 CD123 CAR을 포함한다. 실시형태들에서, CD123 CAR은 둘 모두 본원에 참조로 포함되는 US2014/0322212A1호 또는 US2016/0068601A1호에 나타낸 아미노산을 포함하거나 뉴클레오티드 서열을 갖는다.

[0200] 실시형태들에서, CAR 분자는 본원에 기재된 CD19 CAR 분자, 예를 들어 US-2015-0283178-A1호에 기재된 CD19 CAR 분자, 예를 들어 CTL019를 포함한다. 실시형태들에서, CD19 CAR은 본원에 참조로 포함되는 US-2015-0283178-A1호에 나타낸 아미노산을 포함하거나, 뉴클레오티드 서열을 갖는다.

[0201] 일 실시형태에서, CAR 분자는 본원에 기재된 BCMA CAR 분자, 예를 들어 US-2016-0046724-A1호에 기재된 BCMA CAR을 포함한다. 실시형태들에서, BCMA CAR은 본원에 참조로 포함되는 US-2016-0046724-A1호에 나타낸 아미노산을 포함하거나, 뉴클레오티드 서열을 갖는다.

[0202] 일 실시형태에서, CAR 분자는 본원에 기재된 CLL1 CAR, 예를 들어 본원에 참조로 포함되는 US2016/0051651A1호에 기재된 CLL1 CAR을 포함한다. 실시형태들에서, CLL1 CAR은 본원에 참조로 포함되는 US2016/0051651A1호에 나타낸 아미노산을 포함하거나, 뉴클레오티드 서열을 갖는다.

[0203] 일 실시형태에서, CAR 분자는 본원에 기재된 CD33 CAR, 예를 들어 본원에 참조로 포함되는 US2016/0096892A1호에 기재된 CD33 CAR을 포함한다. 실시형태들에서, CD33 CAR은 본원에 참조로 포함되는 US2016/0096892A1호에 나타낸 아미노산을 포함하거나, 뉴클레오티드 서열을 갖는다.

[0204] 일 실시형태에서, CAR 분자는 본원에 기재된 EGFRvIII CAR, 예를 들어 본원에 참조로 포함되는 US2014/0322275A1호에 기재된 EGFRvIII CAR을 포함한다. 실시형태들에서, EGFRvIII CAR은 본원에 참조로 포함되는 US2014/0322275A1호에 나타낸 아미노산을 포함하거나, 뉴클레오티드 서열을 갖는다.

[0205] 일 실시형태에서, CAR 분자는 본원에 기재된 메소텔린 CAR, 예를 들어 본원에 참조로 포함되는 WO 2015/090230호에 기재된 메소텔린 CAR을 포함한다. 실시형태들에서, 메소텔린 CAR은 본원에 참조로 포함되는 WO 2015/090230호에 나타낸 아미노산을 포함하거나, 뉴클레오티드 서열을 갖는다.

[0206] 본원에 기재된 방법 및 조성물 중 임의의 것의 실시형태들에서, CAR을 포함하는 세포는 CAR을 인코딩하는 핵산을 포함한다.

[0207] 일 실시형태에서, CAR을 인코딩하는 핵산은 렌티바이러스 벡터이다. 일 실시형태에서, CAR을 인코딩하는 핵산은 렌티바이러스 형질도입에 의해 세포 내로 도입된다. 일 실시형태에서, CAR을 인코딩하는 핵산은 RNA, 예를 들어 시험관내 전사되는 RNA이다. 일 실시형태에서, CAR을 인코딩하는 핵산은 전기천공법에 의해 세포 내로 도입된다.

[0208] 본원에 기재된 방법 및 조성물 중 임의의 것의 실시형태들에서, 세포는 T 세포 또는 NK 세포이다. 일 실시형태에서, T 세포는 자가 또는 동종이계 T 세포이다.

[0209] 일 실시형태에서, 상기 방법은 본원에 기재된 질환을 치료하기 위한 추가의 치료제, 예를 들어 항암 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 실시형태들에서, 상기 방법은 예를 들어 본원에 기재된 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포) 및/또는 PD-1 억제제로의 투여 전에, 이와 동시에 또는 이후에, 예를 들어 본원에 기재된 림프구고갈제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 실시형태들에서, 림프구고갈제는 멜팔란(melphalan),

사이클로포스파미드(cyclophosphamide), 플루다라빈(fludarabine), 벤다무스틴(bendamustine) 및 사이클로포스파미드-방사선 요법을 포함하나 이들에 제한되지 않는 하나 이상의 화학요법제, 화학요법제의 조합, 방사선 요법 또는 조합 화학요법-방사선 요법을 포함한다.

[0210] 본원에 기재된 방법 및 조성물 중 임의의 것의 실시형태들에서, 질환(예를 들어 암), 예를 들어 CD19 발현과 연관된 질환은 암이다. 일 실시형태에서, 암은 혈액 암이다. 실시형태들에서, 혈액 암은 하기 중 하나 이상으로부터 선택된다: B-세포 급성 림프성 백혈병(BALL), T-세포 급성 림프성 백혈병(TALL), 소림프구성 백혈병(SLL), 급성 림프성 백혈병(ALL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 외투 세포 림프종(MCL), B 세포 전림프구성 백혈병, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물, 버킷 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 모발상 세포 백혈병, 소세포- 또는 대세포-여포성 림프종, 악성 림프증식성 병증, MALT 림프종, 변연부 림프종, 다발성 골수종, 골수이형성증 및 골수이형성 증후군, 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 형질모세포 림프종, 형질세포양 수지상 세포 신생물 또는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증. 실시형태들에서, 혈액 암은 백혈병, 예를 들어 급성 백혈병 또는 만성 백혈병이다. 다른 실시형태에서, 혈액 암은 림프종, 예를 들어 비-호지킨 림프종 또는 호지킨 림프종이다. 실시형태들에서, 비-호지킨 림프종은 버킷 림프종, 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종(CLL/SLL), 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종, 면역모세포 거대 세포 림프종, 전구 B-림프모구성 림프종 및 외투 세포 림프종, 균상식육종, 역형성 대세포 림프종 또는 전구 T-림프모구성 림프종이다.

[0211] 일 실시형태에서, 암은 CD19를 발현하며, 예를 들어 CD19를 발현한다. 다른 실시형태에서, 암은 재발된 또는 불응성 B-ALL이다. 일 실시형태에서, 암은 림프절 병발, 예를 들어 림프종성 질환이 있는 재발된 또는 불응성 B-ALL이다. 다른 실시형태에서, 암은 DLBCL, 예를 들어 재발된 또는 불응성 DLBCL이다.

[0212] 일부 실시형태에서, CAR 요법제, 예를 들어 CD19 CAR 요법제는 PD-1 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 PD-1 억제제와 조합하여, 호지킨 림프종(HL), 예를 들어 재발된 또는 불응성 HL을 갖는 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, CAR 요법제는 PD-1 억제제 이후에 재발된 및/또는 불응성 HL을 갖는 대상체에게 투여된다. 또 다른 실시형태에서, PD-1 억제제는 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 CAR 요법제 이후에 재발된 및/또는 불응성 HL을 갖는 대상체에게 투여된다. 또 다른 실시형태에서, PD-1 억제제의 투여는 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 CAR 요법제의 투여 후 20일 이내에 개시된다. 일부 실시형태에서, CD19 CAR-발현 세포는 CD19CAR을 인코딩하는 RNA가 예를 들어 전기천공법에 의해 도입되는 세포이다. 실시형태들에서, 대상체는 CD19-음성 및 CD19-양성 암 세포를 포함한다. 실시형태들에서, 대상체는 예를 들어 2주의 과정에 걸쳐 6회 용량의 CAR-발현 세포로 치료된다. 실시형태들에서, 용량은 예를 들어 80 kg 미만의 대상체에 대하여 용량당 $1x10^5$ 내지 $5x10^6$ 또는 $8x10^5$ 내지 $1.5x10^6$개의 CD19 CAR-발현 세포, 또는 예를 들어 80 kg 이상의 대상체에 대하여 용량당 $1x10^8$(± 50%) 또는 $1x10^8$(± 20%)개의 CD19 CAR-발현 세포를 포함한다. 실시형태들에서, 용량은 용량당 약 $1x10^5$ 내지 $1.5x10^6$개의 CD19 CAR-발현 세포를 포함한다. 실시형태들에서, 대상체는 CRS를 경험하지 않거나, 중증 CRS를 경험하지 않는다. 실시형태들에서, 대상체는 완전 반응, 부분 반응 또는 안정한 질환을 경험한다.

[0213] *대상체*

[0214] 일 실시형태에서, 대상체, 예를 들어 면역 세포가 획득되는 대상체 및/또는 치료될 대상체는 인간, 예를 들어 암 환자이다. 특정 실시형태에서, 대상체는 18세 이하(예를 들어 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1세 이하(예를 들어 12개월, 6개월, 3개월 이하))이다. 일 실시형태에서, 대상체는 소아암 환자이다.

[0215] 다른 실시형태에서, 대상체는 성인이며, 예를 들어 대상체는 18세 초과(예를 들어 18세 초과, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80세 이상)이다. 일 실시형태에서, 대상체는 성인 암 환자이다.

[0216] 특정 실시형태에서, 대상체는 종양- 또는 암 연관-항원의 발현과 연관된 질환, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 질환을 갖는다. 일 실시형태에서, 대상체는 암, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 암을 갖는다.

[0217] 일 실시형태에서, 대상체는 혈액 암, 고형 종양 또는 그의 전이성 병변으로부터 선택되는 암을 갖는다. 예시적인 암은 B-세포 급성 림프구성 백혈병(B-ALL), T-세포 급성 림프구성 백혈병(T-ALL), 급성 림프구성 백혈병(ALL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), B 세포 전골수구성 백혈병, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물, 버킷 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종, 모발상 세포 백혈병, 소세포- 또는 대세포-여포성 림프종, 악성 림프증식성 병증, MALT 림프종, 외투 세포 림프종(MCL), 변연부

림프종, 다발성 골수종, 골수이형성증 및 골수이형성 증후군, 비-호지킨 림프종(NHL), 호지킨 림프종(HL), 형질모세포 림프종, 형질세포양 수지상 세포 신생물 및 발덴스트롬 마크로글로불린혈증을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일 실시형태에서, 암은 ALL이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 CLL이다. 일 실시형태에서, 암은 DLBCL, 예를 들어 재발된 또는 불응성 DLBCL이다.

[0218] 실시형태들에서, 대상체는 백혈병, 예를 들어 ALL(예를 들어 B-ALL)을 갖는다. 실시형태들에서, 대상체는 백혈병, 예를 들어 ALL을 가지며, 소아 환자이며, 예를 들어 18세 이하(예를 들어 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1세 이하(예를 들어 12개월, 6개월, 3개월 이하))이다.

[0219] 실시형태들에서, 대상체는 림프종, 예를 들어 DLBCL을 갖는다. 실시형태들에서, 대상체는 림프종, 예를 들어 DLBCL(예를 들어 재발된 또는 불응성 DLBCL)을 가지며, 성인 환자이며, 예를 들어 18세 초과(예를 들어 18세 초과, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80세 이상)이다.

[0220] 실시형태들에서, 대상체는 본원에 기재된 질환(예를 들어 암), 예를 들어 CD19 발현과 연관된 질환, 예를 들어 본원에 기재된 CD19 발현과 연관된 암을 갖는다(예를 들어 이로 진단받는다). 실시형태들에서, 대상체는 재발된 및/또는 불응성 암, 예를 들어 재발된 또는 불응성 림프종, 예를 들어 CD19+ 림프종을 갖는다. 실시형태들에서, 대상체는 DLBCL, 예를 들어 CD19+ DLBCL을 갖는다. 실시형태들에서, 대상체는 여포성 림프종으로부터 변환된 DLBCL을 갖는다. 실시형태들에서, 대상체는 DLBCL 및 진행성 림프종을 갖는다. 실시형태들에서, 대상체는 원발성 종격동 기원을 갖는 DLBCL을 갖는다. 실시형태들에서, 대상체는 이전에 림프종, 예를 들어, DLBCL에 대해 치료된 적이 있으며, 불응성 림프종, 예를 들어 불응성 DLBCL을 갖는다.

[0221] 실시형태들에서, 대상체는 예를 들어 제1 용량이 투여되기 전에 높은 종양 부담 암을 갖는다(예를 들어 이로 진단받는다). 일 실시형태에서, 암은 ALL 또는 CLL이다. 실시형태들에서, 대상체는 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% 또는 50%, 예를 들어 적어도 5%의 골수 모세포 수준을 갖는다. 실시형태들에서, 대상체는 I, II, III 또는 IV기의 암을 갖는다. 실시형태들에서, 대상체는 예를 들어 단일의 종양 또는 복수의 종양에서 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500 또는 1000 g의 종양 질량을 갖는다.

[0222] 실시형태들에서, 대상체에는 본원에 기재된 CAR-발현 세포 및/또는 PD-1 억제제로의 투여 전에, 화학요법제, 예를 들어 본원에 기재된 화학요법제(예를 들어 림프구고갈 화학요법제, 예를 들어 카보플라틴(carboplatin) 및/또는 젬시타빈(gemcitabine))가 투여된다. 실시형태들에서, 대상체에는 본원에 기재된 CAR-발현 세포 및/또는 PD-1 억제제로의 투여 전에, 면역요법제, 예를 들어 동종이계 골수 이식물이 투여된다.

[0223] 본원에 기재된 방법 및 조성물 중 임의의 것의 실시형태들에서, 대상체는 포유동물, 예를 들어 인간이다. 일 실시형태에서, 대상체는 PD-1을 발현한다. 일 실시형태에서, 대상체 내의 암 세포 또는 암 세포와 매우 근접한 세포, 예를 들어 암-연관 세포는 PD-1 또는 PL-L1을 발현한다. 일 실시형태에서, 암-연관 세포는 항-종양 면역 세포, 예를 들어 종양 침윤 림프구(TIL)이다.

[0224] 일 실시형태에서, CAR을 발현하는 세포, 예를 들어 본원에 기재된 CD19 CAR-발현 세포는 PD-1을 발현한다.

[0225] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 등가의 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질이 하기 기재된다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 및 다른 참고문헌은 그 전문이 참조로 포함된다. 또한, 물질, 방법, 및 예는 단지 예시적이고, 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 표제, 부제 또는 숫자화 또는 문자화 요소, 예를 들어 (a), (b), (i) 등은 단지 읽기의 용이성을 위해 제시된다. 본 문서에서 표제 또는 숫자화 또는 문자화 요소의 사용은 단계 또는 요소가 알파벳 순서로 수행될 것 또는 단계 또는 요소가 반드시 서로 개별적일 것을 요구하지 않는다. 본 발명의 다른 특징, 목적 및 이점은 상세한 설명 및 도면으로부터, 및 청구범위로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0226] 도 1a는 환자의 미만성 거대 B-세포 림프종 세포에서의 PD-L1(CD274) 발현의 영상이다. CART19 세포 주입 이전에 생검을 수득하였다. 셀 시그널링(Cell Signaling)(클론 E1J2J, 카탈로그 번호 15165BF)으로부터의 항-PD-L1 항체를 사용한 면역조직화학적 염색. 주 영상은 40x 배율이며, 우측 상단 모서리 삽도는 100x이다.

도 1b는 3주 후의 펨브롤리주맙에 대한 임상 반응을 보여주는 CT 스캔의 패널이다. 좌측의 영상은 펨브롤리주맙 주입 당일(제26일)이고, 우측의 영상은 펨브롤리주맙 주입 후 3주(제45일)이다.

도 2a 내지 도 2l은 CART19 주입 및 펨브롤리주맙 주입과 관련된 T 세포 서브세트의 변화를 시험하는 상관관계 연구를 보여주는 그래프이다. (도 2a) 말초 혈액 중 CART19+ CD3+ 세포의 백분율. CART19 주입 이전(사전), CART19 주입 이후 3일(제3일), CART19 이후 7일(제7일), CART19 이후 10일(제10일), CART19 이후 14일(제14일), CART19 이후 26일 및 펨브롤리주맙 주입 이후 1시간(제26일), CART19 이후 27일 및 펨브롤리주맙 이후 1일(제27일), CART19 이후 28일 및 펨브롤리주맙 이후 2일(제28일) 및 CART19 이후 45일 및 펨브롤리주맙 이후 14일(제45일)의 CD3+ 세포의 CART19+ 백분율. (도 2b) IL-6 혈청 수준의 기준선으로부터의 배수 변화. (도 2c) 말초 혈액 중 PD1+CD4+ 세포 및 PD1+CART19+CD4+ 세포의 백분율. (도 2d) 말초 혈액 중 PD1+CD8+ 세포 및 PD1+CART19+CD8+ 세포의 백분율. (도 2e) 말초 혈액 중 PD1+Eomes+CD4+ 세포 및 PD1+Eomes+CART19+CD4+ 세포의 백분율. (도 2f) 말초 혈액 중 PD1+Eomes+CD8+ 세포 및 PD1+Eomes+CART19+CD8+ 세포의 백분율. (도 2g) 말초 혈액 중 그랜자임 B+CD4+ 세포 및 그랜자임 B+CART19+CD4+ 세포의 백분율. (도 2h) 말초 혈액 중 그랜자임 B+CD8+ 세포 및 그랜자임 B+CART19+CD8+ 세포의 백분율. (도 2i) 말초 혈액 중 PD1+CD4+ 세포 및 PD1+Eomes+CD4+ 세포의 백분율. (도 2j) 말초 혈액 중 PD1+CD4+CART19+ 세포 및 PD1+Eomes+CD4+CART19+ 세포의 백분율. (도 2k) 말초 혈액 중 PD1+CD8+ 세포 및 PD1+Eomes+C8+ 세포의 백분율. (도 2l) 말초 혈액 중 PD1+CD8+CART19+ 세포 및 PD1+Eomes+CD8+CART19+ 세포의 백분율.

도 3은 5명의 CR 환자, 1명의 비분류된 환자, 및 6명의 PD 환자로부터의 림프절(LN) 및 골수(BM) 시료 중 PD-L1, PD1, LAG3 및 TIM3(4개의 막대의 각 세트에서 좌측에서 우측으로)의 발현을 보여준다.

도 4a, 도 4b, 도 4c 및 도 4d는 T 세포 상에서의 PD1 및 CAR19 발현의 유세포측정 분석을 보여준다. 도 4a 및 도 4b는 CART 요법에 대한 완전 반응자(CR) 또는 비-반응자(NR)인 대상체로부터의 CD4+ T 세포 상에서의 PD-1 및 CAR19 발현의 분포를 입증하는 대표적인 유세포측정 프로파일이다. 도 4c는 CART 요법에 대해 상이한 반응을 갖는 대상체의 군으로부터의 CD4+ T 세포 집단 내의 PD1 세포의 백분율을 보여주는 그래프이다. 도 4d는 CART 요법에 대해 상이한 반응을 갖는 대상체의 군으로부터의 CD8+ T 세포 집단 내의 PD1 세포의 백분율을 보여주는 그래프이다.

도 5a 및 도 5b는 CART 요법에 대해 상이한 반응을 갖는 대상체의 군으로부터의 CD4 및 CAR19-발현 세포(도 5a) 또는 CD8 및 CAR19-발현 세포(도 5b) 내의 PD1 발현의 분포를 보여준다.

도 6은 CART 요법에 대한 완전 반응자(CR) 또는 비-반응자(NR)인 대상체로부터의 T 세포 상에서의 PD1, CAR 19, LAG3 및 TIM3 발현의 유세포측정 분석을 보여준다.

도 7a 및 도 7b는 CART 요법에 대해 상이한 반응을 갖는 대상체의 군으로부터의 PD1 및 LAG3 발현(도 7a) 또는 PD1 및 TIM3 발현(도 7b)의 분포를 보여준다.

도 8은 원발성 및 속발성 인간 DLBCL 환자 시료에서 CD3+/PD-1+ 세포 집단 간의 유의미한 차이를 보여주는 멀티플렉스 FIHC AQUA 분석을 보여준다.

도 9는 DLBCL 시료의 원발성 및 속발성 부위에서의 다양한 수준의 CD19(하부 패널) 및 PD-L1(상부 패널)을 보여주는 AQUA 분석을 보여준다. 총 40개의 인간 DLBCL 환자 시료, 25개의 원발성 및 15개의 속발성 부위에 멀티플렉스 FIHC에 이어서 AQUA 분석을 적용하여 CD19 및 PD-L1 단백질의 발현 수준을 확인하였다.

도 10은 단독의 CART19 세포의 주입 이후 또는 소정의 용량의 펨브롤리주맙과 함께 CART19 세포의 주입 이후의 증례 3으로부터의 환자 내의 CART19 세포의 백분율을 보여준다.

도 11은 오직 huCART19만을 받거나, 또는 huCART19 및 펨브롤리주맙을 받은 환자에 대한 B 세포 회복 확률 대 huCART19 주입 이후 개월수의 그래프를 보여준다.

도 12는 단독의 CART19를 주입한(원) 및 펨브롤리주맙으로의 처치 후(사각형)의 증례 6으로부터의 환자 내의 CART19의 백분율을 보여준다.

도 13은 펨브롤리주맙으로의 처치 이전 및 이후의 PET 스캔 데이터와 통합된 펨브롤리주맙으로의 처치 이전 및 이후의 CART19가 있는 증례 6으로부터의 환자 내의 CART19의 백분율을 보여준다.

도 14는 RNA CART19 요법을 받은 4명의 환자의 말초 혈액 중 CART19 RNA 발현의 수준을 도시한 그래프이다. 정량적 RT-PCR을 각 주입 이전 및 이후에 수집된 세포에서 수행하였다(제0일, 제2일, 제4일, 제9일, 제11일 및 제14일).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0227] **정의**

[0228] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0229] 단수 용어는 하나 또는 하나 초과(즉, 적어도 하나)의 물품의 문법적 대상을 지칭한다. 예로서, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과의 요소를 의미한다.

[0230] 용어 "약"은, 측정 가능한 값, 예컨대 양, 시간적 기간 등을 언급하는 경우에 명시된 값으로부터 ±20%, 또는 일부 경우에 ±10%, 또는 일부 경우에 ±5%, 또는 일부 경우에 ±1%, 또는 일부 경우에 ±0.1%의 변동을 포괄하는 것으로 의도되고, 이는 이러한 변동이 개시된 방법의 수행에 적절하기 때문이다.

[0231] 본원에 사용된 "조합하여" 투여된은, 2가지(또는 그 초과)의 상이한 치료가 대상체가 장애를 앓는 동안 대상체에게 전달됨을 의미하고, 예를 들어 대상체가 장애로 진단된 이후 및 장애가 치유 또는 제거되기 이전 또는 치료가 다른 이유로 중지되기 이전에 2가지 이상의 치료가 전달된다. 일부 실시형태에서, 하나의 치료의 전달은 제2 전달이 시작될 때 여전히 발생하여, 투여 관점에서 중첩된다. 이것은 때때로 본원에서 "동시" 또는 "공동 전달"로 지칭된다. 다른 실시형태에서, 하나의 치료의 전달은 다른 치료의 전달이 시작되기 이전에 종료된다. 어느 하나의 경우의 일부 실시형태에서, 조합 투여로 인해 치료가 보다 효과적이다. 예를 들어 제2 치료가 보다 효과적이고, 예를 들어 더 적은 제2 치료에 의해 등가의 효과가 관찰되거나, 또는 제1 치료의 부재 하에 제2 치료가 투여된 경우에 관찰될 것보다 더 큰 정도로 제2 치료가 증상을 감소시키거나, 또는 제1 치료에 의해 유사한 상황이 관찰된다. 일부 실시형태에서, 증상 또는 장애와 관련된 다른 파라미터의 감소가 다른 것의 부재 하에 전달된 하나의 치료에 의해 관찰될 것보다 더 크도록 전달된다. 2가지의 치료의 효과는 부분적으로 상가적이거나, 완전히 상가적이거나, 또는 상가적인 것보다 클 수 있다. 전달된 제1 치료의 효과가 제2 치료가 전달될 때 여전히 검출 가능하도록 전달이 이루어질 수 있다.

[0232] 용어 "키메라 항원 수용체" 또는 대안적으로 "CAR"은 적어도 세포외 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 하기에서 정의되는 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포질 신호전달 도메인(본원에서 "세포내 신호전달 도메인"으로도 언급됨)을 포함하는 재조합 폴리펩티드 작제물을 지칭한다. 일부 실시형태에서, CAR 폴리펩티드 작제물 내의 도메인은 동일한 폴리펩티드 쇄 내에 존재하며, 예를 들어 키메라 융합 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR 폴리펩티드 작제물 내의 도메인은 서로 인접하지 않고, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 RCAR에 제공된 바와 같이, 예를 들어 상이한 폴리펩티드 쇄 내에 존재한다.

[0233] 일 양태에서, 자극 분자는 T 세포 수용체 복합체와 회합된 제타 쇄이다. 일 양태에서, 세포질 신호전달 도메인은 일차 신호전달 도메인(예를 들어 CD3-제타의 일차 신호전달 도메인)을 포함한다. 일 양태에서, 세포질 신호전달 도메인은 하기 정의된 바와 같은 적어도 하나의 공동자극 분자로부터 유래된 하나 이상의 기능적 신호전달 도메인을 추가로 포함한다. 일 양태에서, 공동자극 분자는 4-1BB(즉, CD137), CD27, ICOS 및/또는 CD28로부터 선택된다. 일 양태에서, CAR은 세포외 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. 일 양태에서, CAR은 세포외 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 공동-자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인 및 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. 일 양태에서, CAR은 세포외 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 하나 이상의 공동-자극 분자(들)로부터 유래된 2개의 기능적 신호전달 도메인 및 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. 일 양태에서, CAR은 세포외 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 하나 이상의 공동-자극 분자(들)로부터 유래된 적어도 2개의 기능적 신호전달 도메인 및 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 융합 단백질을 포함한다. 일 양태에서, CAR은 CAR 융합 단백질의 아미노-말단(N-ter)에서 선택적인 리더 서열을 포함한다. 일 양태에서, CAR은 세포외 항원 결합 도메인의 N-말단에 리더 서열을 추가로 포함하고, 여기서 리더 서열은 CAR의 세포 가공 및 세포 막으로의 국소화 동안 항원 인식 도메인(예를 들어 scFv)으로부터 선택적으로 절단된다.

[0234] 용어 "신호전달 도메인"은 정보를 세포 내로 전달함으로써 작용하여, 제2 메신저를 생성하거나 또는 이러한 메신저에 반응하여 이펙터로서 기능함으로써 규정된 신호전달 경로를 통해 세포 활성을 조절하는 단백질의 기능적 부분을 지칭한다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 CAR의 신호전달 도메인은 본원에 기재된 자극 분자 또는 공동-자극 분자로부터 유래되거나, 합성되거나 조작된 신호전달 도메인이다.

[0235] 본원에 사용된 용어 "CD19"는 백혈병 전구체 세포 상의 검출 가능한 항원 결정기인 분화 클러스터 19 단백질을 지칭한다. 인간 및 쥣과 아미노산 및 핵산 서열은 공개 데이터베이스, 예컨대 진뱅크(GenBank), 유니프롯(UniProt) 및 스위스-프롯(Swiss-Prot)에서 찾을 수 있다. 예를 들어 인간 CD19의 아미노산 서열은 유니프롯/스위스-프롯 수탁 번호 P15391로서 찾을 수 있고, 인간 CD19를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열은 수탁 번호 NM_001178098에서 찾을 수 있다. 본원에 사용된 "CD19"는 전장 야생형 CD19의 돌연변이, 예를 들어 점 돌연변이, 단편, 삽입, 결실 및 스플라이스 변이체를 포함하는 단백질을 포함한다. CD19는 예를 들어 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구 백혈병 및 비-호지킨 림프종을 포함하는 대부분의 B 계통 암 상에서 발현된다. CD19를 발현하는 다른 세포가 하기 "CD19의 발현과 연관된 질환"의 정의에 제공된다. 이는 또한 B 세포 전구세포의 초기 마커이다. 예를 들어 문헌[Nicholson et al. Mol. Immun. 34 (16-17): 1157-1165 (1997)]을 참조한다. 일 양태에서, CART의 항원-결합 부분은 CD19 단백질의 세포외 도메인 내의 항원을 인식하고 결합한다. 일 양태에서, CD19 단백질은 암 세포 상에서 발현된다.

[0236] 본원에 사용되는 용어 "항체" 또는 "항체 분자"는 항원과 특이적으로 결합하는 면역글로불린 분자로부터 유래된 단백질 또는 폴리펩티드 서열을 지칭한다. 항체는 폴리클로널 또는 모노클로널, 다중 또는 단일 쇄, 또는 무손상 면역글로불린일 수 있고, 천연 공급원으로부터 또는 재조합 공급원으로부터 유래될 수 있다. 항체는 면역글로불린 분자의 사량체일 수 있다. 일 실시형태에서, 항체 또는 항체 분자는 항체 단편을 포함하며, 예를 들어 이로 이루어진다.

[0237] 용어 "항체 단편"은 무손상 항체 또는 그의 재조합 변이체의 적어도 일 부분을 지칭하며, 항원 결합 도메인, 예를 들어 표적, 예컨대 항원으로의 항체 단편의 인식 및 특이적인 결합을 부여하기에 충분한 무손상 항체의 항원 결정 가변 영역을 지칭한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', $F(ab')_2$ 및 Fv 단편, scFv 항체 단편, 선형 항체, 단일 도메인 항체, 예컨대 sdAb(VL 또는 VH), 낙타류 VHH 도메인 및 항체 단편으로부터 형성되는 다중-특이적 항체, 예컨대 힌지 영역에서 이황화 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편으로 형성된 다중-특이적 항체, 및 단리된 CDR 또는 항체의 다른 에피토프 결합 단편을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 항원 결합 단편은 또한 단일 도메인 항체, 맥시바디, 미니바디, 나노바디, 인트라바디, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, v-NAR 및 비스-scFv 내에 혼입될 수 있다(예를 들어 문헌[Hollinger and Hudson, Nature Biotechnology 23:1126-1136, 2005] 참조). 항원 결합 단편은 또한, 피브로넥틴 III형(Fn3)과 같은 폴리펩티드에 기초한 스캐폴드 내로 그래프팅될 수 있다(피브로넥틴 폴리펩티드 미니바디를 기재한 미국 특허 제6,703,199호 참조).

[0238] 용어 "scFv"는 경쇄의 가변 영역을 포함하는 적어도 하나의 항체 단편 및 중쇄의 가변 영역을 포함하는 적어도 하나의 항체 단편을 포함하는 융합 단백질을 지칭하며, 여기서 경쇄 및 중쇄 가변 영역은 짧은 유연성 폴리펩티드 링커를 통해 인접하여 연결되고, 단일 쇄 폴리펩티드로서 발현될 수 있고, 여기서 scFv는 그것이 유래된 무손상 항체의 특이성을 보유한다. 달리 명시되지 않는 한, 본원에 사용된 scFv는 VL 및 VH 가변 영역을 임의의 순서로 가질 수 있고, 예를 들어 폴리펩티드의 N-말단 및 C-말단과 관련하여, scFv는 VL-링커-VH를 포함할 수 있거나 또는 VH-링커-VL을 포함할 수 있다.

[0239] 본원에 사용된 용어 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"은 항원 특이성 및 결합 친화성을 부여하는 항체 가변 영역 내의 아미노산의 서열을 지칭한다. 예를 들어 일반적으로, 각 중쇄 가변 영역 내에 3개의 CDR(예를 들어 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3) 및 각 경쇄 가변 영역 내에 3개의 CDR(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)이 존재한다. 주어진 CDR의 정확한 아미노산 서열 경계는 문헌[Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD]("카바트(Kabat)" 넘버링 체계), 문헌[Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948]("코티아(Chothia)" 넘버링 체계)에 기재된 것을 포함한 널리 공지된 다수의 체계 중 임의의 것 또는 그의 조합을 사용하여 결정될 수 있다. 카바트 넘버링 체계 하에, 일부 실시형태에서, 중쇄 가변 도메인(VH) 내의 CDR 아미노산 잔기는 31 내지 35(HCDR1), 50 내지 65(HCDR2) 및 95 내지 102(HCDR3)로 넘버링되고; 경쇄 가변 도메인(VL) 내의 CDR 아미노산 잔기는 24 내지 34(LCDR1), 50 내지 56(LCDR2) 및 89 내지 97(LCDR3)로 넘버링된다. 코티아 넘버링 체계 하에, 일부 실시형태에서, VH 내의 CDR 아미노산은 26 내지 32(HCDR1), 52 내지 56(HCDR2) 및 95 내지 102(HCDR3)로 넘버링되고; VL 내의 CDR 아미노산 잔기는 26 내지 32(LCDR1), 50 내지 52(LCDR2) 및 91 내지 96(LCDR3)으로 넘버링된다. 조합된 카바트 및 코티아 넘버링 체계에서, 일부 실시형태에서, CDR은 카바트 CDR, 코티아 CDR, 또는 둘 다의 일부인 아미노산 잔기에 상응한다. 예를 들어 일부 실시형태에서, CDR은 VH, 예를 들어 포유동물 VH, 예를 들어 인간 VH 내의 아미노산 잔기 26 내지 35(HCDR1), 50 내지 65(HCDR2) 및 95 내지 102(HCDR3)에 상응하고; VL, 예를 들어 포유동물 VL, 예를 들어 인간 VL 내의 아미노산 잔기 24 내지 34(LCDR1), 50 내지 56(LCDR2) 및 89

내지 97(LCDR3)에 상응한다.

[0240] 항체 또는 그의 항체 단편을 포함하는 본 발명의 CAR의 부분은 다양한 형태로 존재할 수 있으며, 여기서, 항원 결합 도메인은 예를 들어 scFv 항체 단편, 선형 항체, 단일 도메인 항체, 예컨대 sdAb(VL 또는 VH), 낙타류 VHH 도메인, 인간화 항체, 이중특이적 항체, 항체 컨쥬게이트를 포함하는 인접 폴리펩티드 쇄의 부분으로서 발현된다(문헌[Harlow et al., 1999, In: Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY]; 문헌[Harlow et al., 1989, In: Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, New York]; 문헌[Houston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883]; 문헌[Bird et al., 1988, Science 242:423-426]). 일 양태에서, 본 발명의 CAR의 항원 결합 도메인은 항체 단편을 포함한다. 추가의 양태에서, CAR은 scFv를 포함하는 항체 단편을 포함한다.

[0241] 본원에 사용된 용어 "항체 분자"는 적어도 하나의 면역글로불린 가변 도메인 서열을 포함하는 단백질, 예를 들어 면역글로불린 쇄 또는 그의 단편을 지칭한다. 용어 항체 분자는 항체 및 항체 단편을 포괄한다. 일 실시형태에서, 항체 분자는 "결합 도메인"(본원에서 "항-표적(예를 들어 CD19) 결합 도메인" 또는 "표적(예를 들어 CD19) 결합 도메인"으로도 언급됨)을 포함한다. 일 실시형태에서, 항체 분자는 다중특이적 항체 분자이고, 예를 들어 이는 복수의 면역글로불린 가변 도메인 서열을 포함하며, 여기서 복수개 중 제1 면역글로불린 가변 도메인 서열은 제1 에피토프에 대해 결합 특이성을 갖고, 복수개 중 제2 면역글로불린 가변 도메인 서열은 제2 에피토프에 대해 결합 특이성을 갖는다. 일 실시형태에서, 다중특이적 항체 분자는 이중특이적 항체 분자이다. 이중특이적 항체는 2개 이하의 항원에 대해 특이성을 갖는다. 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대해 결합 특이성을 갖는 제1 면역글로불린 가변 도메인 서열 및 제2 에피토프에 대해 결합 특이성을 갖는 제2 면역글로불린 가변 도메인 서열을 특징으로 한다.

[0242] 용어 "항체 중쇄"는 그의 자연 발생 입체형태의 항체 분자에 존재하고 통상적으로 항체가 속하는 부류를 결정하는, 폴리펩티드 쇄의 2개의 유형 중 더 큰 것을 지칭한다.

[0243] 용어 "항체 경쇄"는 그의 자연 발생 입체형태의 항체 분자에 존재하는 폴리펩티드 쇄의 2개의 유형 중 더 작은 것을 지칭한다. 카파(κ) 및 람다(λ) 경쇄는 2개의 주요 항체 경쇄 아이소타입을 지칭한다.

[0244] 용어 "재조합 항체"는 재조합 DNA 기술을 사용하여 생성된 항체, 예컨대, 예를 들어 박테리오파지 또는 효모 발현 시스템에 의해 발현된 항체를 지칭한다. 상기 용어는 또한 항체를 인코딩하는 DNA 분자의 합성에 의해 생성된 항체를 의미하는 것으로 해석되어야 하고, DNA 분자는 항체 단백질, 또는 항체를 특정하는 아미노산 서열을 발현하며, 여기서 DNA 또는 아미노산 서열은 해당 분야에서 이용 가능하고 널리 공지된 재조합 DNA 또는 아미노산 서열 기법을 사용하여 수득된다.

[0245] 용어 "항원" 또는 "Ag"는 면역 반응을 유발하는 분자를 지칭한다. 이러한 면역 반응은 항체 생성, 또는 특이적 면역학적-컴피턴트(competent) 세포의 활성화, 또는 둘 다를 수반할 수 있다. 숙련자는 사실상 모든 단백질 또는 펩티드를 포함하는 임의의 마크로분자가 항원으로서 역할을 할 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 항원은 재조합 또는 게놈 DNA로부터 유래될 수 있다. 따라서, 숙련자는 면역 반응을 유도하는 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열 또는 부분적인 뉴클레오티드 서열을 포함하는 임의의 DNA가, 본원에 사용된 용어 "항원"을 인코딩함을 이해할 것이다. 또한, 해당 분야의 숙련자는 항원이 유전자의 전장 뉴클레오티드 서열에 의해서만 인코딩될 필요는 없음을 이해할 것이다. 본 발명은 1개 초과의 유전자의 부분적인 뉴클레오티드 서열의 사용을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니고, 이들 뉴클레오티드 서열은 목적하는 면역 반응을 유도하는 폴리펩티드를 인코딩하도록 다양한 조합으로 배열되는 것이 분명하다. 또한, 숙련자는 항원이 "유전자"에 의해 인코딩될 필요가 전혀 없음을 이해할 것이다. 항원은 합성되어 생성될 수 있거나 또는 생물학적 시료로부터 유래될 수 있거나, 또는 폴리펩티드 이외의 마크로분자일 수 있음이 분명하다. 이러한 생물학적 시료는 조직 시료, 종양 시료, 세포 또는 다른 생물학적 성분을 갖는 유체를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0246] 용어 "항암 효과"는, 예를 들어 종양 부피의 감소, 암 세포 수의 감소, 전이의 수의 감소, 기대 수명의 증가, 암 세포 증식의 감소, 암 세포 생존의 감소, 또는 암성 병증과 연관된 다양한 생리학적 증상의 개선을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 다양한 수단에 의해 나타날 수 있는 생물학적 효과를 지칭한다. "항-암 효과"는 또한 먼저 암 발생의 예방에서의 펩티드, 폴리뉴클레오티드, 세포 및 항체의 능력에 의해 나타날 수 있다. 용어 "항-종양 효과"는, 예를 들어 종양 부피의 감소, 종양 세포 수의 감소, 종양 세포 증식의 감소, 또는 종양 세포 생존의 감소를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 다양한 수단에 의해 나타날 수 있는 생물학적 효과를 지칭한다.

[0247] 용어 "자가"는 이후에 개체에게 재-도입될, 동일한 개체로부터 유래된 임의의 물질을 지칭한다.

[0248] 용어 "동종이계"는 물질이 도입되는 개체와 동일한 종의 상이한 동물로부터 유래된 임의의 물질을 지칭한다. 하나 이상의 유전자좌에서의 유전자가 동일하지 않은 경우에 둘 이상의 개체가 서로 동종이계인 것으로 언급된다. 일부 양태에서, 동일한 종의 개체로부터의 동종이계 물질은 항원과 관련하여 상호작용하기에 유전적으로 충분히 다를 수 있다.

[0249] 용어 "이종"은 상이한 종의 동물로부터 유래된 이식편을 지칭한다.

[0250] 용어 "암"은 비정상 세포의 비제어된 성장을 특징으로 하는 질환을 지칭한다. 암 세포는 국부로 또는 혈류 및 림프계를 통해 신체의 다른 부분으로 확산될 수 있다. 다양한 암의 예가 본원에 기재되어 있고, 유방암, 전립선암, 난소암, 자궁경부암, 피부암, 췌장암, 결장직장암, 신암, 간암, 뇌암, 림프종, 백혈병, 폐암 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 용어 "종양" 및 "암"은 본원에서 상호교환가능하게 사용되며, 예를 들어 둘 다의 용어는 고형 및 액상, 예를 들어 미만성 또는 순환성 종양을 포괄한다. 본원에 사용된 용어 "암" 또는 "종양"은 전암성, 뿐만 아니라 악성 암 및 종양을 포함한다.

[0251] 용어 "암 연관 항원" 또는 "종양 항원" 또는 "증식성 장애 항원" 또는 "증식성 장애와 연관된 항원"은 정상 세포와 비교하여 전체로 또는 단편(예를 들어 MHC/펩티드)으로서 암 세포의 표면 상에서 우선적으로 발현되고, 약리학적 작용제의 암 세포에 대한 우선적인 표적화에 유용한 분자(전형적으로 단백질, 탄수화물 또는 지질)를 상호교환가능하게 지칭한다. 일부 실시형태에서, 종양 항원은 정상 세포 및 암 세포 둘 다에 의해 발현되는 마커, 예를 들어 계통 마커, 예를 들어 B 세포 상의 CD19이다. 특정 양태에서, 본 발명의 종양 항원은 원발성 또는 전이성 흑색종, 흉선종, 림프종, 육종, 폐암, 간암, 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 백혈병, 자궁암, 자궁경부암, 방광암, 신장암 및 선암종, 예컨대 유방암, 전립선암, 난소암, 췌장암 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 암으로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 종양 항원은 특정 증식성 장애에 통상적인 항원이다. 일부 실시형태에서, 암-연관 항원은 정상 세포와 비교하여 암 세포에서 과발현, 예를 들어 정상 세포와 비교하여 1-배 과발현, 2-배 과발현, 3-배 과발현 또는 그 초과로 과발현되는 세포 표면 분자이다. 일부 실시형태에서, 암-연관 항원은 암 세포에서 부적절하게 합성된 세포 표면 분자, 예를 들어 정상 세포 상에서 발현되는 분자와 비교하여 결실, 부가 또는 돌연변이를 함유하는 분자이다. 일부 실시형태에서, 암-연관 항원은 암 세포의 세포 표면 상에서 전체로 또는 단편(예를 들어 MHC/펩티드)으로서 배타적으로 발현될 것이고, 정상 세포의 표면 상에서는 합성되거나 발현되지 않을 것이다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 CAR은 MHC 제시 펩티드에 결합하는 항원 결합 도메인(예를 들어 항체 또는 항체 단편)을 포함하는 CAR을 포함한다. 통상적으로, 내인성 단백질로부터 유래된 펩티드는 주요 조직적합성 복합체(MHC) 부류 I 분자의 포켓을 채우고, CD8+ T 림프구 상의 T 세포 수용체(TCR)에 의해 인식된다. MHC 부류 I 복합체는 모든 유핵 세포에 의해 구성적으로 발현된다. 암에서, 바이러스-특이적 및/또는 종양-특이적 펩티드/MHC 복합체는 면역요법을 위한 독특한 부류의 세포 표면 표적을 나타낸다. 인간 백혈구 항원(HLA)-A1 또는 HLA-A2와 관련하여 바이러스 또는 종양 항원으로부터 유래된 펩티드를 표적화하는 TCR-유사 항체가 기재되어 있다(예를 들어 문헌[Sastry et al., J Virol. 2011 85(5):1935-1942]; 문헌[Sergeeva et al., Bood, 2011 117(16):4262-4272]; 문헌[Verma et al., J Immunol 2010 184(4):2156-2165]; 문헌[Willemsen et al., Gene Ther 2001 8(21): 1601-1608]; 문헌[Dao et al., Sci Transl Med 2013 5(176): 176ra33]; 문헌[Tassev et al., Cancer Gene Ther 2012 19(2):84-100] 참조). 예를 들어 TCR-유사 항체는 라이브러리, 예컨대 인간 scFv 파지 디스플레이된 라이브러리의 스크리닝으로부터 확인될 수 있다.

[0252] 어구 "CD19의 발현과 연관된 질환"은 CD19(예를 들어 야생형 또는 돌연변이체 CD19)의 발현과 연관된 질환 또는 CD19(예를 들어 야생형 또는 돌연변이체 CD19)를 발현하거나 또는 임의의 시점에 발현했던 세포와 연관된 병증, 예컨대, 예를 들어 증식성 질환, 예컨대 암 또는 악성종양 또는 전암성 병증, 예컨대 골수이형성증, 골수이형성증후군 또는 전백혈병; 또는 CD19를 발현하는 세포와 연관된 비-암 관련 적응증을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 의심을 피하기 위해, CD19의 발현과 연관된 질환은 예를 들어 CD19를 표적화하는 분자, 예를 들어 CD19 CAR에 의한 치료로 인해 예를 들어 CD19 발현이 하향조절된 바 있기 때문에 현재 CD19를 발현하지는 않지만 한때 CD19를 발현했던 세포와 연관된 병증을 포함할 수 있다. 일 양태에서, CD19의 발현과 연관된 암은 혈액암이다. 일 양태에서, 혈액암은 백혈병 또는 림프종이다. 일 양태에서, CD19의 발현과 연관된 암은 예를 들어 예를 들어 B-세포 급성 림프성 백혈병(BALL), T-세포 급성 림프성 백혈병(TALL), 급성 림프성 백혈병(ALL)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 하나 이상의 급성 백혈병; 예를 들어 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 림프성 백혈병(CLL)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 하나 이상의 만성 백혈병을 포함하나 이에 제한되지는 않는 암 및 악성종양을 포함한다. CD19의 발현과 연관된 추가의 암 또는 혈액 병증은 예를 들어 B 세포 전림프구성 백혈병, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물, 버킷 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 모발상 세포 백혈병, 소세포- 또는 대세포-여포성 림프종, 악성 림프증식성 병증, MALT 림프종, 외투 세포 림프종(MCL), 변

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

[0253] 본원에 사용되는 용어 "예정사 1" 또는 "PD-1"은 아이소폼, 포유동물, 예를 들어 인간 PD-1, 인간 PD-1의 종 상동체 및 PD-1과 적어도 하나의 공통의 에피토프를 포함하는 유사체를 포함한다. PD-1, 예를 들어 인간 PD-1의 아미노산 서열은 해당 분야, 예를 들어 문헌[Shinohara T *et al*. (1994) *Genomics* 23(3):704-6]; 문헌[Finger LR, *et al. Gene* (1997) 197(1-2):177-87]에 알려져 있다.

[0254] 용어 "보존적 서열 변형"은 아미노산 서열을 함유하는 항체 또는 항체 단편의 결합 특징에 유의미한 영향을 미치거나 이를 변경하지 않는 아미노산 변형을 지칭한다. 이러한 보존적 변형은 아미노산 치환, 부가 및 결실을 포함한다. 변형은 해당 분야에 공지된 표준 기법, 예컨대 부위-지정 돌연변이유발 및 PCR-매개 돌연변이유발에 의해 본 발명의 항체 또는 항체 단편 내에 도입될 수 있다. 보존적 아미노산 치환은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체된 것이다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 과가 해당 분야에서 정의되어 있다. 이들 과는 염기성 측쇄(예를 들어 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄(예를 들어 아스파르트산, 글루탐산), 비하전된 극성 측쇄(예를 들어 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인, 트립토판), 비극성 측쇄(예를 들어 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌), 베타-분지형 측쇄(예를 들어 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄(예를 들어 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 갖는 아미노산을 포함한다. 따라서, 본 발명의 CAR 내의 하나 이상의 아미노산 잔기는 동일한 측쇄 과로부터의 다른 아미노산 잔기로 대체될 수 있고, 변경된 CAR은 본원에 기재된 기능 검정을 사용하여 예를 들어 CD19에 결합하는 능력에 대하여 시험될 수 있다.

[0255] 용어 "자극"은 자극 분자(예를 들어 TCR/CD3 복합체 또는 CAR)가 그의 동족 리간드(또는 CAR의 경우에 종양 항원)와 결합하여 신호 전달 사건, 예컨대 비제한적으로 TCR/CD3 복합체를 통한 신호 전달 또는 적절한 NK 수용체 또는 CAR의 신호전달 도메인을 통한 신호 전달을 매개함으로써 유도되는 일차 반응을 지칭한다. 자극은 특정 분자의 변경된 발현, 예컨대 TGF-β의 하향조절 및/또는 세포골격 구조의 재조직화 등을 매개할 수 있다.

[0256] 용어 "자극 분자"는 면역 이펙터 세포 신호전달 경로, 예를 들어 T 세포 신호전달 경로의 적어도 일부 양태에 대한 자극 방식으로 면역 이펙터 세포의 활성화를 조절하는 세포질 신호전달 서열(들)을 제공하는 면역 이펙터 세포(예를 들어 T 세포, NK 세포, B 세포)에 의해 발현되는 분자를 지칭한다. 일 양태에서, 신호는 예를 들어 펩티드가 로딩된 MHC 분자와 TCR/CD3 복합체의 결합에 의해 개시되고, 증식, 활성화, 분화 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 T 세포 반응의 매개를 야기하는 일차 신호이다. 자극 방식으로 작용하는 일차 세포질 신호전달 서열("일차 신호전달 도메인"으로도 지칭됨)은 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프 또는 ITAM으로 공지된 신호전달 모티프를 함유할 수 있다. 본 발명에서 특히 유용한 일차 세포질 신호전달 서열을 함유하는 ITAM의 예는 CD3 제타, 통상적인 FcR 감마(FCER1G), Fc 감마 RIIa, FcR 베타(Fc 엡실론 R1b), CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD5, CD22, CD79a, CD79b, CD278("ICOS"로도 알려져 있음), FcεRI, DAP10, DAP12 및 CD66d로부터 유래된 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 특정 CAR에서, 본 발명의 임의의 하나 이상의 CAR 내의 세포내 신호전달 도메인은 세포내 신호전달 서열, 예를 들어 CD3-제타의 일차 신호전달 서열을 포함한다. 본 발명의 특정 CAR에서, CD3-제타의 일차 신호전달 서열은 SEQ ID NO: 9로서 제공된 아미노산 서열, 또는 비-인간 종, 예를 들어 마우스, 설치류, 원숭이, 유인원 등으로부터의 등가의 잔기이다. 본 발명의 특정 CAR에서, CD3-제타의 일차 신호전달 서열은 SEQ ID NO: 10에 제공된 바와 같은 아미노산 서열, 또는 비-인간 종, 예를 들어 마우스, 설치류, 원숭이, 유인원 등으로부터의 등가의 잔기이다.

[0257] 용어 "항원 제시 세포" 또는 "APC"는 그의 표면 상에 주요 조직적합성 복합체(MHC)와 복합체화된 외래 항원을 디스플레이하는 면역계 세포, 예컨대 보조 세포(예를 들어 B-세포, 수지상 세포 등)를 지칭한다. T-세포는 그들의 T-세포 수용체(TCR)를 사용하여 이들 복합체를 인식할 수 있다. APC는 항원을 프로세싱하고, 그들을 T-세포

에 제시한다.

[0258] 본원에 사용된 용어 "세포내 신호전달 도메인"은 분자의 세포내 부분을 지칭한다. 세포내 신호전달 도메인은 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART 세포 또는 CAR-발현 NK 세포의 면역 이펙터 기능을 촉진하는 신호를 생성한다. 예를 들어 CART 세포 또는 CAR-발현 NK 세포에서 면역 이펙터 기능의 예는 사이토카인의 분비를 포함한 세포용해 활성 및 헬퍼 활성을 포함한다. 전체 세포내 신호전달 도메인이 사용될 수 있지만, 많은 경우에서 전체 쇄를 사용할 필요는 없다. 세포내 신호전달 도메인의 말단절단된 부분이 사용되는 정도로, 이러한 말단절단된 부분은 그것이 이펙터 기능 신호를 전달하는 한 무손상 쇄 대신 사용될 수 있다. 이에 따라, 용어 세포내 신호전달 도메인은 이펙터 기능 신호를 전달하는데 충분한 세포내 신호전달 도메인의 임의의 말단절단된 부분을 포함하는 것으로 의도된다.

[0259] 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 일차 세포내 신호전달 도메인을 포함할 수 있다. 예시적인 일차 세포내 신호전달 도메인은 일차 자극, 또는 항원 의존적 자극을 담당하는 분자로부터 유래된 것을 포함한다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 세포내 도메인을 포함할 수 있다. 예시적인 공동자극 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 신호, 또는 항원 비의존적 자극을 담당하는 분자로부터 유래된 것을 포함한다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 합성되거나 조작된다. 예를 들어 CAR-발현 면역 이펙터 세포, 예를 들어 CART 세포 또는 CAR-발현 NK 세포의 경우에, 일차 세포내 신호전달 도메인은 T 세포 수용체의 세포질 서열을 포함할 수 있고, 일차 세포내 신호전달 도메인은 T 세포 수용체의 세포질 서열을 포함할 수 있고, 공동자극 세포내 신호전달 도메인은 보조-수용체 또는 공동자극 분자로부터의 세포질 서열을 포함할 수 있다.

[0260] 일차 세포내 신호전달 도메인은 면역수용체 티로신-기초의 활성화 모티프 또는 ITAM으로 공지된 신호전달 모티프를 포함할 수 있다. 일차 세포질 신호전달 서열을 함유하는 ITAM의 예는 CD3 제타, 통상적인 FcR 감마(FCER1G), Fc 감마 RIIa, FcR 베타, CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD5, CD22, CD79a, CD79b, CD278("ICOS"), FcεRI, CD66d, DAP10 및 DAP12로부터 유래된 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0261] 용어 "제타" 또는 대안적으로 "제타 쇄", "CD3-제타" 또는 "TCR-제타"는 진뱅크 수탁 번호 BAG36664.1로서 제공된 단백질 또는 비-인간 종, 예를 들어 마우스, 설치류, 원숭이, 유인원 등으로부터의 등가의 잔기로서 정의되고, "제타 자극 도메인" 또는 대안적으로 "CD3-제타 자극 도메인" 또는 "TCR-제타 자극 도메인"은 T 세포 활성화를 위해 필요한 초기 신호를 기능적으로 전달하기에 충분한 제타 쇄의 세포질 도메인으로부터의 아미노산 잔기로서 정의된다. 일 양태에서, 제타의 세포질 도메인은 진뱅크 수탁 번호 BAG36664.1의 잔기 52 내지 164, 또는 그의 기능적 오솔로그(ortholog)인 비-인간 종, 예를 들어 마우스, 설치류, 원숭이, 유인원 등으로부터의 등가의 잔기를 포함한다. 일 양태에서, "제타 자극 도메인" 또는 "CD3-제타 자극 도메인"은 SEQ ID NO: 10으로서 제공된 서열이다. 일 양태에서, "제타 자극 도메인" 또는 "CD3-제타 자극 도메인"은 SEQ ID NO: 9로서 제공된 서열이다. 또한, 본원에 기재된 아미노산 서열, 예를 들어 SEQ ID NO: 9에 대한 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 CD3 제타 도메인이 본원에 포함된다.

[0262] 용어 "공동자극 분자"는 공동자극 리간드에 특이적으로 결합하여, T 세포에 의한 공동자극 반응, 예컨대 비제한적으로 증식을 매개하는 T 세포 상의 동족 결합 파트너를 지칭한다. 공동자극 분자는 효율적인 면역 반응에 필요한 항원 수용체 또는 그의 리간드 이외의 세포 표면 분자이다. 공동자극 분자는 MHC 부류 I 분자, TNF 수용체 단백질, 면역글로불린-유사 단백질, 사이토카인 수용체, 인테그린, 신호전달 림프구성 활성화 분자(SLAM 단백질), 활성화 NK 세포 수용체, BTLA, 톨 리간드 수용체, OX40, CD2, CD7, CD27, CD28, CD30, CD40, CDS, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), 4-1BB(CD137), B7-H3, CDS, ICAM-1, ICOS(CD278), GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM(LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80(KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, 및 CD83과 특이적으로 결합하는 리간드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0263] 공동자극 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 분자의 세포내 부분일 수 있다. 세포내 신호전달 도메인은 그것이 유래된 분자의 전체 세포내 부분, 또는 전체 고유의 세포내 신호전달 도메인, 또는 그의 기능적 단편을 포함할 수 있다.

[0264] 용어 "4-1BB"는 진뱅크 수탁 번호 AAA62478.2로서 제공된 아미노산 서열, 또는 비-인간 종, 예를 들어 마우스,

설치류, 원숭이, 유인원 등으로부터의 등가의 잔기를 갖는 TNFR 상과의 구성원을 지칭하고; "4-1BB 공동자극 도메인"은 진뱅크 수탁 번호 AAA62478.2의 아미노산 잔기 214 내지 255, 또는 비-인간 종, 예를 들어 마우스, 설치류, 원숭이, 유인원 등으로부터의 등가의 잔기로서 정의된다. 일 양태에서, "4-1BB 공동자극 도메인"은 SEQ ID NO: 7로서 제공된 서열 또는 비-인간 종, 예를 들어 마우스, 설치류, 원숭이, 유인원 등으로부터의 등가의 잔기이다.

[0265] 본원에 사용된 용어 "면역 이펙터 세포"는 면역 반응, 예를 들어 면역 이펙터 반응의 촉진에 관여하는 세포를 지칭한다. 면역 이펙터 세포의 예는 T 세포, 예를 들어 알파/베타 T 세포 및 감마/델타 T 세포, B 세포, 자연 살해(NK) 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 비만 세포 및 골수-유래 식세포를 포함한다.

[0266] 본원에 사용된 용어 "면역 이펙터 기능 또는 면역 이펙터 반응"은, 예를 들어 표적 세포의 면역 공격을 증진시키거나 촉진하는 면역 이펙터 세포의 기능 또는 반응을 지칭한다. 예를 들어 면역 이펙터 기능 또는 반응은 표적 세포의 사멸, 또는 그의 성장 또는 증식의 억제를 촉진하는 T 또는 NK 세포의 특성을 지칭한다. T 세포의 경우에, 일차 자극 및 공동-자극은 면역 이펙터 기능 또는 반응의 예이다.

[0267] 용어 "이펙터 기능"은 세포의 특수 기능을 지칭한다. T 세포의 이펙터 기능은, 예를 들어 사이토카인의 분비를 포함하는 세포용해 활성 또는 헬퍼 활성일 수 있다.

[0268] 용어 "인코딩하는"은 뉴클레오티드(즉, rRNA, tRNA 및 mRNA)의 규정된 서열 또는 아미노산의 규정된 서열 및 그로부터 초래된 생물학적 특성을 갖는, 생물학적 과정에서 다른 중합체 및 마크로분자의 합성을 위한 주형으로서 기능하는 폴리뉴클레오티드, 예컨대 유전자, cDNA, 또는 mRNA 내의 뉴클레오티드의 특정 서열의 고유한 특성을 지칭한다. 따라서, 유전자, cDNA 또는 RNA는 그러한 유전자에 상응하는 mRNA의 전사 및 번역이 세포 또는 다른 생물계에서 단백질을 생성하는 경우에 단백질을 인코딩한다. 그의 뉴클레오티드 서열이 mRNA 서열과 동일하고 통상적으로 서열 목록에서 제공되는 코딩 가닥, 및 유전자 또는 cDNA의 전사를 위한 주형으로 사용되는 비-코딩 가닥 둘 다는 그러한 유전자 또는 cDNA의 단백질 또는 다른 생성물을 인코딩하는 것으로서 언급될 수 있다.

[0269] 달리 명시되지 않는 한, "아미노산 서열을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열"은, 서로 축중성 버전이고 동일한 아미노산 서열을 인코딩하는 모든 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 어구 단백질 또는 RNA를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열은 또한 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열이 일부 버전에서 인트론(들)을 함유할 수 있는 정도로 인트론을 포함할 수 있다.

[0270] 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 본원에서 상호교환 가능하게 사용되고, 본원에 기재된 바와 같이 특정한 생물학적 결과를 달성하는데 유효한 화합물, 제형, 물질 또는 조성물의 양을 지칭한다.

[0271] 용어 "내인성"은 유기체, 세포, 조직 또는 시스템으로부터의, 또는 그 내측에서 생성된 임의의 물질을 지칭한다.

[0272] 용어 "외인성"은 유기체, 세포, 조직 또는 시스템의 외측으로부터 도입되거나 외측에서 생성된 임의의 물질을 지칭한다.

[0273] 용어 "발현"은 특정 뉴클레오티드 서열의 프로모터에 의해 유도되는 특정 뉴클레오티드 서열의 전사 및/또는 번역을 지칭한다.

[0274] 용어 "전달 벡터"는 단리된 핵산을 포함하고 단리된 핵산을 세포의 내부에 전달하기 위해 사용될 수 있는 물질의 조성물을 지칭한다. 선형 폴리뉴클레오티드, 이온성 또는 친양쪽성 화합물과 회합된 폴리뉴클레오티드, 플라스미드, 및 바이러스를 포함하나 이에 제한되지 않는 수많은 벡터가 해당 분야에 공지되어 있다. 따라서, 용어 "전달 벡터"는 자율 복제 플라스미드 또는 바이러스를 포함한다. 상기 용어는 또한 핵산의 세포 내로의 전달을 용이하게 하는 비-플라스미드 및 비-바이러스 화합물, 예컨대, 예를 들어 폴리리신 화합물, 리포솜 등을 추가로 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 바이러스 전달 벡터의 예는 아데노바이러스 벡터, 아데노-연관 바이러스 벡터, 레트로바이러스 벡터, 렌티바이러스 벡터 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0275] 용어 "발현 벡터"는 발현시킬 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 지칭한다. 발현 벡터는 발현을 위한 충분한 시스-작용 요소를 포함하고; 발현을 위한 다른 요소는 숙주 세포에 의해 또는 시험관내 발현 시스템에서 공급될 수 있다. 발현 벡터는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 코스미드, 플라스미드(예를 들어 네이키드이거나 또는 리포솜 내에 포함됨) 및 바이러스(예를 들어 렌티바이러스, 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 아데노-연관 바이러스)를 포함하는 해당 분야에 공지된 모든 것을 포함한다.

[0276] 용어 "렌티바이러스"는 레트로비리대(Retroviridae) 과의 속을 지칭한다. 렌티바이러스는 비-분열 세포를 감염시킬 수 있다는 점에서 레트로바이러스 중에서 독특한 것이고; 그들은 유의미한 양의 유전 정보를 숙주 세포의 DNA 내로 전달할 수 있어, 그들이 유전자 전달 벡터의 가장 효율적인 방법 중 하나이게 한다. HIV, SIV 및 FIV가 렌티바이러스의 모든 예이다.

[0277] 용어 "렌티바이러스 벡터"는 특히 문헌[Milone et al., Mol. Ther. 17(8): 1453-1464 (2009)]에서 제공되는 바와 같은 자가-불활성화 렌티바이러스 벡터를 포함하는, 렌티바이러스 게놈의 적어도 일부로부터 유래된 벡터를 지칭한다. 임상에서 사용될 수 있는 렌티바이러스 벡터의 다른 예는, 예를 들어 옥스포드 바이오메디카(Oxford BioMedica)로부터의 렌티벡터(LENTIVECTOR)® 유전자 전달 기술, 렌티겐(Lentigen)으로부터의 렌티맥스(LENTIMAX)™ 벡터 시스템 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 비임상 유형의 렌티바이러스 벡터가 또한 이용 가능하고, 해당 분야의 숙련자에게 공지되어 있을 것이다.

[0278] 용어 "상동성" 또는 "동일성"은 2개의 중합체 분자 사이, 예를 들어 2개의 핵산 분자, 예컨대, 2개의 DNA 분자 또는 2개의 RNA 분자 사이, 또는 2개의 폴리펩티드 분자 사이의 서브유닛 서열 동일성을 지칭한다. 2개의 분자 둘 다 내의 서브유닛 위치가 동일한 단량체 서브유닛에 의해 점유된 경우; 예를 들어 각각의 2개의 DNA 분자 내의 위치가 아데닌에 의해 점유된 경우에, 이들은 그 위치에서 상동성이거나 동일하다. 2개의 서열 사이의 상동성은 매칭되는 또는 상동성 위치의 수의 직접적인 함수이고; 예를 들어 2개의 서열 내의 위치의 절반(예를 들어 중합체 10개 서브유닛 길이 내의 5개의 위치)이 상동성일 경우에, 2개의 서열은 50% 상동성이고; 90%의 위치(예를 들어 10개 중 9개)가 매칭되거나 상동성인 경우에, 2개의 서열은 90% 상동성이다.

[0279] 용어 "인간화"는 비-인간(예를 들어 쥣과) 항체의 그들 형태가 비-인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 면역글로불린, 면역글로불린 쇄 또는 그의 단편(예컨대, Fv, Fab, Fab', F(ab')2 또는 항체의 다른 항원-결합 하위서열)인 것을 지칭한다. 대개, 인간화 항체 및 그의 항체 단편은 수여자의 상보성-결정 영역(CDR)으로부터의 잔기가 목적하는 특이성, 친화성 및 능력을 갖는 비-인간 종(공여자 항체), 예컨대 마우스, 래트 또는 토끼의 CDR로부터의 잔기로 대체된 인간 면역글로불린(수여자 항체 또는 항체 단편)이다. 일부 경우에, 인간 면역글로불린의 Fv 프레임워크 영역(FR) 잔기는 상응하는 비-인간 잔기로 대체된다. 또한, 인간화 항체/항체 단편은 수여자 항체에서도, 도입된 CDR 또는 프레임워크 서열에서도, 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이들 변형은 항체 또는 항체 단편 성능을 추가로 정밀화하고 최적화할 수 있다. 일반적으로, 인간화 항체 또는 그의 항체 단편은 적어도 하나의, 및 전형적으로 2개의 가변 도메인의 유의미한 부분을 포함할 것이고, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 영역은 비-인간 면역글로불린의 것에 상응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역은 인간 면역글로불린 서열의 것이다. 인간화 항체 또는 항체 단편은 또한 면역글로불린 불변 영역(Fc)의 적어도 일부, 전형적으로 인간 면역글로불린의 것을 포함할 수 있다. 추가의 세부사항에 대해서는, 문헌[Jones et al., Nature, 321: 522-525, 1986]; 문헌[Reichmann et al., Nature, 332: 323-329, 1988]; 문헌[Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2: 593-596, 1992]을 참조한다.

[0280] 용어 "완전 인간"은 전체 분자가 인간 기원의 것이거나 또는 항체 또는 면역글로불린의 인간 형태와 동일한 아미노산 서열로 이루어진 면역글로불린, 예컨대 항체 또는 항체 단편을 지칭한다.

[0281] 용어 "단리된"은 천연 상태로부터 변경되거나 제거된 것을 의미한다. 예를 들어 살아있는 동물에 천연적으로 존재하는 핵산 또는 펩티드는 "단리된" 것이 아니지만, 그의 천연 상태의 공존하는 물질로부터 부분적으로 또는 완전히 분리된 동일한 핵산 또는 펩티드는 "단리된" 것이다. 단리된 핵산 또는 단백질은 실질적으로 정제된 형태로 존재할 수 있거나, 또는 예를 들어 숙주 세포와 같은 비-고유 환경에 존재할 수 있다.

[0282] 본 발명의 맥락에서, 통상적으로 발생하는 핵산 염기에 대해 하기 약어가 사용된다. "A"는 아데노신을 지칭하고, "C"는 시토신을 지칭하고, "G"는 구아노신을 지칭하고, "T"는 티미딘을 지칭하고, "U"는 우리딘을 지칭한다.

[0283] 용어 "작동 가능하게 연결된" 또는 "전사 제어"는 조절 서열과 이종 핵산 서열 사이의 기능적 연결을 지칭하며, 후자의 발현을 초래한다. 예를 들어 제1 핵산 서열은 제1 핵산 서열이 제2 핵산 서열과 기능적 관계로 위치하는 경우에 제2 핵산 서열과 작동 가능하게 연결된 것이다. 예를 들어 프로모터는 프로모터가 코딩 서열의 전사 또는 발현에 영향을 미치는 경우에 코딩 서열에 작동 가능하게 연결된 것이다. 작동 가능하게 연결된 DNA 서열은 서로 인접할 수 있고, 2개의 단백질 코딩 영역을 연결하는 것이 필요한 경우에, 동일한 리딩 프레임 내에 존재한다.

[0284] 용어 면역원성 조성물의 "비경구" 투여는, 예를 들어 피하(s.c.), 정맥내(i.v.), 근육내(i.m.), 또는 흉골내 주

사, 종양내, 또는 주입 기법을 포함한다.

[0285] 용어 "핵산" 또는 "폴리뉴클레오티드"는 단일- 또는 이중-가닥 형태의 데옥시리보핵산(DNA) 또는 리보핵산(RNA) 및 그의 중합체를 지칭한다. 구체적으로 제한되지 않는 한, 이 용어는 참조 핵산과 유사한 결합 특성을 갖고 자연 발생 뉴클레오티드와 유사한 방식으로 대사되는 천연 뉴클레오티드의 알려져 있는 유사체를 함유하는 핵산을 포괄한다. 달리 나타내지 않는 한, 특정한 핵산 서열은 또한 명시적으로 나타낸 서열 뿐만 아니라 그의 보존적으로 변형된 변이체(예를 들어 축중성 코돈 치환), 대립유전자, 오솔로그, SNP, 및 상보성 서열을 함축적으로 포괄한다. 구체적으로, 축중성 코돈 치환은 하나 이상의 선택된(또는 모든) 코돈의 제3 위치가 혼합-염기 및/또는 데옥시이노신 잔기로 치환된 서열을 생성함으로써 달성될 수 있다(문헌[Batzer et al., Nucleic Acid Res. 19:5081 (1991)]; 문헌[Ohtsuka et al., J. Biol. Chem. 260:2605-2608 (1985)]; 및 문헌[Rossolini et al., Mol. Cell. Probes 8:91-98 (1994)]).

[0286] 용어 "펩티드", "폴리펩티드", 및 "단백질"은 상호교환 가능하게 사용되고, 펩티드 결합에 의해 공유 연결된 아미노산 잔기를 포함하는 화합물을 지칭한다. 단백질 또는 펩티드는 적어도 2개의 아미노산을 함유하여야 하고, 단백질 또는 펩티드 서열을 구성할 수 있는 아미노산의 최대 수에 대하여 제한을 두지 않는다. 폴리펩티드는 펩티드 결합에 의해 서로 연결된 2개 이상의 아미노산을 포함하는 임의의 펩티드 또는 단백질을 포함한다. 본원에 사용된 상기 용어는 해당 분야에서 예를 들어 펩티드, 올리고펩티드 및 올리고머로도 통상적으로 지칭되는 짧은 쇄, 및 많은 종류가 존재하는, 일반적으로 해당 분야에서 단백질로 지칭되는 더 긴 쇄 둘 다를 지칭한다. "폴리펩티드"는 특히, 예를 들어 생물학적 활성 단편, 실질적으로 상동성인 폴리펩티드, 올리고펩티드, 동종이량체, 이종이량체, 폴리펩티드의 변이체, 변형된 폴리펩티드, 유도체, 유사체, 융합 단백질을 포함한다. 폴리펩티드는 천연 펩티드, 재조합 펩티드, 재조합 펩티드 또는 그의 조합을 포함한다.

[0287] 용어 "프로모터"는 폴리뉴클레오티드 서열의 특이적 전사를 개시하는데 필요한, 세포의 합성 기구 또는 도입된 합성 기구에 의해 인식되는 DNA 서열을 지칭한다.

[0288] 용어 "프로모터/조절 서열"은 프로모터/조절 서열에 작동 가능하게 연결된 유전자 생성물의 발현을 위해 필요한 핵산 서열을 지칭한다. 일부 경우에, 이 서열은 코어 프로모터 서열일 수 있고, 다른 예에서 이 서열은 또한 인핸서 서열, 및 유전자 생성물의 발현을 위해 필요한 다른 조절 요소를 포함할 수 있다. 프로모터/조절 서열은 예를 들어 조직 특이적 방식으로 유전자 생성물을 발현하는 것일 수 있다.

[0289] 용어 "구성적" 프로모터는, 유전자 생성물을 인코딩하거나 특정하는 폴리뉴클레오티드와 작동 가능하게 연결된 경우에 유전자 생성물이 세포의 대부분의 또는 모든 생리학적 조건 하에 세포에서 생성되도록 하는 뉴클레오티드 서열을 지칭한다.

[0290] 용어 "유도성" 프로모터는, 유전자 생성물을 인코딩하거나 특정하는 폴리뉴클레오티드와 작동 가능하게 연결된 경우에 실질적으로 프로모터에 상응하는 유도인자가 세포에 존재할 때에만 유전자 생성물이 세포에서 생성되도록 하는 뉴클레오티드 서열을 지칭한다.

[0291] 용어 "조직-특이적" 프로모터는, 유전자에 의해 인코딩되거나 특정되는 폴리뉴클레오티드와 작동 가능하게 연결된 경우에 실질적으로 세포가 프로모터에 상응하는 조직 유형의 세포인 경우에만 유전자 생성물이 세포에서 생성되도록 하는 뉴클레오티드 서열을 지칭한다.

[0292] scFv와 관련하여 사용된 용어 "유연성 폴리펩티드 링커" 또는 "링커"는 가변 중쇄 및 가변 경쇄 영역을 함께 연결하기 위해 단독으로 또는 조합하여 사용되는 아미노산, 예컨대 글리신 및/또는 세린 잔기로 이루어진 펩티드 링커를 지칭한다. 일 실시형태에서, 유연성 폴리펩티드 링커는 Gly/Ser 링커이고, 아미노산 서열 $(Gly\text{-}Gly\text{-}Gly\text{-}Ser)_n$을 포함하며, 여기서 n은 1 이상의 양의 정수이다(SEQ ID NO: 40). 예를 들어 n=1, n=2, n=3, n=4, n=5 및 n=6, n=7, n=8, n=9 및 n=10이다(SEQ ID NO: 41). 일 실시형태에서, 유연성 폴리펩티드 링커는 $(Gly_4\ Ser)_4$(SEQ ID NO: 27) 또는 $(Gly_4\ Ser)_3$(SEQ ID NO: 28)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 또 다른 실시형태에서, 링커는 (Gly_2Ser), (GlySer) 또는 (Gly_3Ser)(SEQ ID NO: 29)의 다중 반복부를 포함한다. 또한, 본원에 참조로 포함되는 WO2012/138475호에 기재된 링커가 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0293] 본원에 사용된 5' 캡(RNA 캡, RNA 7-메틸구아노신 캡 또는 RNA m^7G 캡으로도 지칭됨)은 전사 시작 직후에 진핵 메신저 RNA의 "전방" 또는 5' 말단에 부가된 변형된 구아닌 뉴클레오티드이다. 5' 캡은 처음 전사되는 뉴클레오티드에 연결된 말단 기로 이루어진다. 그의 존재는 리보솜에 의한 인식 및 RNase로부터의 보호를 위해 중요하다. 캡 부가는 전사와 커플링되고, 각각 서로 영향을 미치도록 동시-전사 방식으로 발생한다. 전사 시작

직후에, 합성 중인 mRNA의 5' 말단은 RNA 중합효소와 회합된 캡-합성 복합체에 의해 결합된다. 이러한 효소 복합체는 mRNA 캡핑에 필요한 화학 반응을 촉매작용한다. 합성은 다단계 생화학적 반응으로서 진행된다. 캡핑 모이어티는 mRNA의 기능성, 예컨대 그의 안정성 또는 번역 효율을 조정하도록 변형될 수 있다.

[0294] 본원에 사용된 "시험관내 전사된 RNA"는 시험관내에서 합성된 RNA, 바람직하게는 mRNA를 지칭한다. 일반적으로, 시험관내 전사된 RNA는 시험관내 전사 벡터로부터 생성된다. 시험관내 전사 벡터는 시험관내 전사된 RNA를 생성하기 위해 사용되는 주형을 포함한다.

[0295] 본원에 사용된 "폴리(A)"는 폴리아데닐화에 의해 mRNA에 부착된 일련의 아데노신이다. 일시적 발현을 위한 작제물의 바람직한 일 실시형태에서, 폴리A는 50 내지 5000개(SEQ ID NO: 30), 바람직하게는 64개 초과, 더욱 바람직하게는 100개 초과, 가장 바람직하게는 300 또는 400개 초과이다. 폴리(A) 서열은 mRNA 기능성, 예컨대 국소화, 안정성 또는 번역 효율을 조정하기 위해 화학적으로 또는 효소적으로 변형될 수 있다.

[0296] 본원에 사용된 "폴리아데닐화"는 폴리아데닐릴 모이어티, 또는 그의 변형된 변이체의 메신저 RNA 분자로의 공유적 연결을 지칭한다. 진핵 유기체 내에서, 대부분의 메신저 RNA(mRNA) 분자는 3' 말단에서 폴리아데닐화된다. 3' 폴리(A) 테일은 효소, 폴리아데닐레이트 중합효소의 작용을 통해 예비(pre)-mRNA에 부가된 아데닌 뉴클레오티드(종종 수백 개)의 긴 서열이다. 고등 진핵생물에서, 폴리(A) 테일은 특정 서열, 폴리아데닐화 신호를 함유하는 전사물 상에 부가된다. 폴리(A) 테일 및 그에 결합된 단백질은 mRNA를 엑소뉴클레아제에 의한 분해로부터 보호하는 것을 돕는다. 폴리아데닐화는 또한 전사 종결, mRNA의 핵으로부터의 유출, 및 번역에 중요하다. 폴리아데닐화는 DNA의 RNA로의 전사 직후에 핵에서 일어나지만, 추가로 이후에 세포질에서 일어날 수도 있다. 전사가 종결된 후에, mRNA 쇄는 RNA 중합효소와 회합된 엔도뉴클레아제 복합체의 작용을 통해 절단된다. 절단 부위는 통상적으로 절단 부위 근처의 염기 서열 AAUAAA의 존재를 특징으로 한다. mRNA가 절단된 후에, 아데노신 잔기는 절단 부위의 자유 3' 말단에 부가된다.

[0297] 본원에 사용된 "일시적"은 수시간, 수일 또는 수주의 기간 동안의 비-통합된 트랜스유전자의 발현을 지칭하고, 여기서 발현 기간은 게놈 내로 통합되거나 숙주 세포 내의 안정한 플라스미드 레플리콘 내에 함유된 경우의 유전자의 발현에 대한 시간 미만이다.

[0298] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 하나 이상의 요법(예를 들어 하나 이상의 치료제, 예컨대 본 발명의 CAR)의 투여로부터 초래되는 증식성 장애의 진행, 중증도 및/또는 기간의 감소 또는 개선, 또는 증식성 장애의 하나 이상의 증상(바람직하게는, 하나 이상의 식별 가능한 증상)의 개선을 지칭한다. 구체적 실시형태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 환자에 의해 반드시 식별 가능하지 않을 수 있는 증식성 장애의 적어도 하나의 측정 가능한 물리적 파라미터, 예컨대 종양의 성장의 개선을 지칭한다. 다른 실시형태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은, 예를 들어 식별 가능한 증상의 안정화에 의해 물리적으로, 예를 들어 물리적 파라미터의 안정화에 의해 생리학적으로, 또는 둘 다로의 증식성 장애의 진행의 억제를 지칭한다. 다른 실시형태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 종양 크기 또는 암성 세포 계수의 감소 또는 안정화를 지칭한다.

[0299] 투여 요법, 예를 들어 치료적 투여 요법은 하나 이상의 치료 간격을 포함할 수 있다. 투여 요법은 검출 가능하든지, 검출 가능하지 않든지, 증상의 경감, 질환의 정도의 감소, 질환의 안정화된(즉, 악화되지 않는) 상태, 질환 진행의 지연 또는 둔화, 병태의 개선 또는 완화를 포함하나 이에 한정되지 않는 적어도 하나의 유리한 또는 목적하는 임상 결과를 초래할 수 있다.

[0300] 본원에 사용되는 "치료 간격"은 치료 주기, 예를 들어 정규 일정으로 반복될 수 있는 치료제의 투여 과정을 지칭한다. 실시형태들에서, 투여 요법은 치료 간격 사이에 치료제의 투여가 없는 하나 이상의 기간을 가질 수 있다. 예를 들어 치료 간격은 제2 치료제, 예를 들어 억제제(예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 키나제 억제제)의 투여와 조합하여(이전에, 동시에 또는 이후에) 투여되는 1회 용량의 CAR 분자를 포함할 수 있다.

[0301] 용어 "신호 전달 경로"는 신호를 세포의 한 부분으로부터 세포의 또 다른 부분으로 전달하는데 역할을 하는 다양한 신호 전달 분자 사이의 생화학적 관계를 지칭한다. 어구 "세포 표면 수용체"는 신호를 수신하고 세포막을 가로질러 신호를 전달할 수 있는 분자 및 분자의 복합체를 포함한다.

[0302] 용어 "대상체"는 면역 반응이 유도될 수 있는 살아있는 유기체(예를 들어 포유동물, 인간)를 포함하는 것으로 의도된다. 일 실시형태에서, 대상체는 포유동물이다. 일 실시형태에서, 대상체는 인간이다. 일 실시형태에서, 대상체는 환자이다. 일 실시형태에서, 대상체는 소아 대상체이다. 다른 실시형태에서, 대상체는 성인이다.

[0303] 용어 "실질적으로 정제된" 세포는 다른 세포 유형이 본질적으로 없는 세포를 지칭한다. 실질적으로 정제된 세포

는 또한 그의 자연 발생 상태에서 보통 회합되어 있는 다른 세포 유형으로부터 분리된 세포를 지칭한다. 일부 경우에, 실질적으로 정제된 세포의 집단은 균질한 세포 집단을 지칭한다. 다른 경우에, 이 용어는 단순히 그들의 천연 상태에서 천연적으로 회합되어 있는 세포로부터 분리된 세포를 지칭한다. 일부 양태에서, 세포는 시험관내에서 배양된다. 다른 양태에서, 세포는 시험관내에서 배양되지 않는다.

[0304] 본원에 사용된 용어 "치료적"은 치료를 의미한다. 치료적 효과는 병태의 감소, 억제, 관해 또는 근절에 의해 수득된다.

[0305] 본원에 사용된 용어 "예방"은 질환 또는 병태의 예방 또는 보호적 처치를 의미한다.

[0306] 용어 "트랜스펙션된" 또는 "형질전환된" 또는 "형질도입된"은 외인성 핵산이 숙주 세포 내로 전달되거나 도입되는 과정을 지칭한다. "트랜스펙션된" 또는 "형질전환된" 또는 "형질도입된" 세포는 외인성 핵산으로 트랜스펙션되거나, 형질전환되거나 또는 형질도입된 세포이다. 세포는 일차 대상체 세포 및 그의 자손을 포함한다.

[0307] 용어 "특이적으로 결합한다"는 항체 또는 리간드가 시료 내에 존재하는 결합 파트너(예를 들어 종양 항원) 단백질을 인식하고 이와 결합하지만, 항체 또는 리간드가 시료 내의 다른 분자를 실질적으로 인식하거나 이에 결합하지 않는 것을 지칭한다.

[0308] 본원에 사용된 "조절성 키메라 항원 수용체(RCAR)"는 면역 이펙터 세포에 존재하는 경우에 표적 세포, 전형적으로 암 세포에 대한 특이성 및 조절 가능한 세포내 신호 생성을 세포에 제공하는, 가장 단순한 실시형태에서 전형적으로 2개의, 폴리펩티드의 세트를 지칭한다. 일부 실시형태에서, RCAR은 적어도 세포외 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인, 및 CAR 분자와 관련하여 본원에 정의된 바와 같은 자극 분자 및/또는 공동자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포질 신호전달 도메인(본원에서 "세포내 신호전달 도메인"으로도 지칭됨)을 포함한다. 일부 실시형태에서, RCAR에서 폴리펩티드의 세트는 서로 인접하지 않고, 예를 들어 상이한 폴리펩티드 쇄 내에 존재한다. 일부 실시형태에서, RCAR은 이량체화 분자의 존재 시 폴리펩티드를 서로 커플링시킬 수 있는, 예를 들어 항원 결합 도메인을 세포내 신호전달 도메인에 커플링시킬 수 있는 이량체화 스위치를 포함한다. 일부 실시형태에서, RCAR은 본원에 기재된 바와 같은 세포(예를 들어 면역 이펙터 세포), 예를 들어 RCAR-발현 세포(본원에서 "RCARX 세포"로도 지칭됨)에서 발현된다. 일 실시형태에서 RCARX 세포는 T 세포이고, RCART 세포로 지칭된다. 일 실시형태에서, RCARX 세포는 NK 세포이고, RCARN 세포로 지칭된다. RCAR은 RCAR-발현 세포에게 표적 세포, 전형적으로 암 세포에 대한 특이성, 및 조절 가능한 세포내 신호 생성 또는 증식을 제공할 수 있고, 이는 RCAR-발현 세포의 면역 이펙터 특성을 최적화할 수 있다. 실시형태들에서, RCAR 세포는 적어도 부분적으로, 항원 결합 도메인에 의해 결합된 항원을 포함하는 표적 세포에 대한 특이성을 제공하기 위해 항원 결합 도메인에 의존한다.

[0309] 본원에 사용된 용어 "막 앵커" 또는 "막 테더링 도메인"은 세포외 또는 세포내 도메인을 원형질 막에 고정시키기에 충분한 폴리펩티드 또는 모이어티, 예를 들어 미리스토일 기를 지칭한다.

[0310] 본원에 사용된 용어 "스위치 도메인"은, 예를 들어 RCAR을 언급하는 경우에, 이량체화 분자의 존재 하에 또 다른 스위치 도메인과 회합하는 엔티티, 전형적으로 폴리펩티드-기반의 엔티티를 지칭한다. 회합은 제1 스위치 도메인에 연결된, 예를 들어 그에 융합된 제1 엔티티, 및 제2 스위치 도메인에 연결된, 예를 들어 그에 융합된 제2 엔티티의 기능적 커플링을 초래한다. 제1 및 제2 스위치 도메인은 집합적으로 이량체화 스위치로서 지칭된다. 실시형태들에서, 제1 및 제2 스위치 도메인은 서로 동일하고, 예를 들어 그들은 동일한 일차 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드이고, 집합적으로 동종이량체화 스위치로 지칭된다. 실시형태들에서, 제1 및 제2 스위치 도메인은 서로 상이하고, 예를 들어 그들은 상이한 일차 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드이고, 집합적으로 이종이량체화 스위치로 지칭된다. 실시형태들에서, 스위치는 세포내에 존재한다. 실시형태들에서, 스위치는 세포외에 존재한다. 실시형태들에서, 스위치 도메인은 폴리펩티드-기반의 엔티티, 예를 들어 FKBP 또는 FRB-기반의 것이고, 이량체화 분자는 소분자, 예를 들어 라파로그(rapalogue)이다. 실시형태들에서, 스위치 도메인은 폴리펩티드-기반의 엔티티, 예를 들어 myc 펩티드에 결합하는 scFv이고, 이량체화 분자는 폴리펩티드, 그의 단편, 또는 폴리펩티드의 다량체, 예를 들어 myc 리간드 또는 하나 이상의 myc scFv에 결합하는 myc 리간드의 다량체이다. 실시형태들에서, 스위치 도메인은 폴리펩티드-기반의 엔티티, 예를 들어 myc 수용체이고, 이량체화 분자는 항체 또는 그의 단편, 예를 들어 myc 항체이다.

[0311] 본원에 사용된 용어 "이량체화 분자"는, 예를 들어 RCAR을 언급하는 경우에, 제1 스위치 도메인과 제2 스위치 도메인의 회합을 촉진하는 분자를 지칭한다. 실시형태들에서, 이량체화 분자는 대상체에서 자연 발생되지 않거나, 또는 유의미한 이량체화를 초래할 농도로 발생되지 않는다. 실시형태들에서, 이량체화 분자는 소분자, 예를

들어 라파마이신 또는 라파로그, 예를 들어 RAD001이다.

[0312] 용어 "생물학적 등가"는 참조 용량 또는 참조량의 참조 화합물(예를 들어 RAD001)에 의해 생성된 효과와 등가의 효과를 생성하는데 요구되는 참조 화합물(예를 들어 RAD001) 이외의 작용제의 양을 지칭한다. 일 실시형태에서, 효과는 예를 들어 P70 S6 키나제 억제에 의해 측정된 바와 같은, 예를 들어 생체내 또는 시험관내 검정에서 평가된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 검정, 예를 들어 불레이(Boulay) 검정 또는 웨스턴 블롯에 의한 인산화 S6 수준의 측정에 의해 측정된 바와 같은 mTOR 억제의 수준이다. 일 실시형태에서, 효과는 세포 분류에 의해 측정되는 바와 같은 PD-1 양성/PD-1 음성 T 세포의 비의 변경이다. 일 실시형태에서, mTOR 억제제의 생물학적 등가량 또는 용량은 참조 용량 또는 참조량의 참조 화합물과 동일한 수준의 P70 S6 키나제 억제를 달성하는 양 또는 용량이다. 일 실시형태에서, mTOR 억제제의 생물학적 등가량 또는 용량은 참조 용량 또는 참조량의 참조 화합물과 동일한 수준의 PD-1 양성/PD-1 음성 T 세포의 비의 변경을 달성하는 양 또는 용량이다.

[0313] 용어 "낮은, 면역 증진 용량"이 mTOR 억제제, 예를 들어 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어 RAD001 또는 라파마이신, 또는 촉매적 mTOR 억제제와 함께 사용된 경우에, 이는 예를 들어 P70 S6 키나제 활성의 억제에 의해 측정된 바와 같이 부분적으로 mTOR 활성을 억제하지만, 완전히 억제하지는 않는 mTOR 억제제의 용량을 지칭한다. 예를 들어 P70 S6 키나제의 억제에 의해 mTOR 활성을 평가하는 방법이 본원에서 논의된다. 용량은 완전한 면역 억제를 초래하는데 불충분하지만, 면역 반응을 증진시키는데 충분하다. 일 실시형태에서, 낮은, 면역 증진 용량의 mTOR 억제제는 PD-1 양성 T 세포의 개수의 감소 및/또는 PD-1 음성 T 세포의 개수의 증가, 또는 PD-1 음성 T 세포/PD-1 양성 T 세포의 비의 증가를 초래한다. 일 실시형태에서, 낮은, 면역 증진 용량의 mTOR 억제제는 나이브 T 세포의 개수의 증가를 초래한다. 일 실시형태에서, 낮은, 면역 증진 용량의 mTOR 억제제는

[0314] 예를 들어 기억 T 세포, 예를 들어 기억 T 세포 전구체 상의 마커: $CD62L^{고}$, $CD127^{고}$, $CD27^{+}$, 및 BCL2 중 하나 이상의 발현의 증가;

[0315] 예를 들어 기억 T 세포, 예를 들어 기억 T 세포 전구체 상의 KLRG1의 발현의 감소; 및

[0316] 기억 T 세포 전구체, 예를 들어 하기의 특징: 증가된 $CD62L^{고}$, 증가된 $CD127^{고}$, 증가된 $CD27^{+}$, 감소된 KLRG1, 및 증가된 BCL2 중 어느 하나 또는 그의 조합을 갖는 세포의 개수의 증가 중 하나 이상을 초래하며,

[0317] 여기서 임의의 상기 기재된 변화는, 예를 들어 비-치료 대상체와 비교하여, 예를 들어 적어도 일시적으로 발생한다

[0318] 본원에 사용되는 "진행성"은 진행 중이거나 악화 중인 질환, 예를 들어 암을 지칭한다. 고형 종양, 예를 들어 폐암에서, 진행성 질환은 전형적으로 치료의 시작부터 종양의 전이 또는 종양 또는 크기의 적어도 20%의 성장을 보인다.

[0319] 본원에 사용된 "불응성"은 치료에 반응하지 않는 질환, 예를 들어 암을 지칭한다. 실시형태들에서, 불응성 암은 치료 이전 또는 치료의 시작 시에 치료에 저항성일 수 있다. 다른 실시형태에서, 불응성 암은 치료 동안 저항성이 될 수 있다. 불응성 암은 또한 저항성 암으로도 불린다.

[0320] 본원에 사용된 "재발된" 또는 "재발"은 개선 또는 반응성의 기간 이후, 예를 들어 요법, 예를 들어 암 요법의 선행 치료 이후 질환(예를 들어 암) 또는 질환, 예컨대 암의 징후 및 증상의 복귀 또는 재출현을 지칭한다. 예를 들어 반응성의 초기 기간은 특정 역치 미만, 예를 들어 20%, 1%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 미만으로 떨어진 암 세포의 수준을 수반할 수 있다. 재출현은 특정 역치 초과, 예를 들어 20%, 1%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 초과로 상승한 암 세포의 수준을 수반할 수 있다. 예를 들어 예를 들어 B-ALL과 관련하여, 재출현은 완전 반응 이후 혈액, 골수(5% 초과), 또는 임의의 골수외 부위에서 예를 들어 모세포의 재출현을 수반할 수 있다. 이와 관련하여, 완전 반응은 5% 미만의 BM 모세포를 수반할 수 있다. 보다 일반적으로, 일 실시형태에서, 반응(예를 들어 완전 반응 또는 부분 반응)은 검출 가능한 MRD(최소 잔류 질환)의 부재를 수반할 수 있다. 일 실시형태에서, 반응성의 초기 기간은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6일; 적어도 1, 2, 3, 또는 4주; 적어도 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 또는 12개월; 또는 적어도 1, 2, 3, 4, 또는 5년 지속된다.

[0321] "완전 반응" 또는 "CR"은 질환, 예를 들어 암의 검출 가능한 증거의 부재, 예를 들어 치료에 대한 완전한 관해를 지칭한다. 완전 반응은 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 NCCN 가이드라인® 또는 문헌[Cheson et al, J Clin Oncol 17:1244 (1999)] 및 문헌[Cheson et al., "Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma", J Clin Oncol 25:579-586 (2007)](이들 모두는 그들 전문이 본원에 참조로 포함됨)을 사용하여 확인될 수 있다.

예를 들어 B-ALL에 관하여, 완전 반응은 5% 미만의 BM 모세포를 수반할 수 있다.

[0322] 본원에 사용되는 "완전 반응자"는 치료에 대하여 완전한 반응, 예를 들어 완전한 관해를 나타내는 질환, 예를 들어 암을 갖는 대상체를 지칭한다.

[0323] "부분 반응" 또는 "PR"은 질환, 예를 들어 암이 감소하지만, 예를 들어 여전히 검출 가능한 질환이 존재하는 것을 지칭한다.

[0324] 본원에 사용되는 "부분 반응자"는 치료에 대하여 부분 반응, 예를 들어 부분 관해를 나타내는 질환, 예를 들어 암을 갖는 대상체를 지칭한다. 부분 반응은, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 NCCN 가이드라인® 또는 Cheson 기준을 사용하여 확인될 수 있다.

[0325] 본원에 사용되는 "비-반응자"는 치료에 대하여 반응을 나타내지 않는 질환, 예를 들어 암을 갖는 대상체를 지칭하며, 예를 들어 환자는 치료제, 예를 들어 본원에 기재된 치료제의 투여 후에 안정한 질환 또는 진행성 질환을 갖는다. 비-반응자는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 NCCN 가이드라인® 또는 Cheson 기준을 사용하여 확인될 수 있다.

[0326] 예를 들어 종양학의 NCCN 임상 시험 가이드라인(NCCN 가이드라인®)에 의해 제공되는 기준을 포함하는 몇몇의 방법을 사용하여 환자가 치료에 반응하는지 여부를 결정할 수 있다. 예를 들어 B-ALL과 관련하여, 완전 반응 또는 완전 반응자는 하기 중 하나 이상을 수반할 수 있다: 5% 미만의 BM 모세포, 1000개 초과의 호중구/ANC(/㎕). 100,000개 초과의 혈소판(/㎕)과 함께 어떠한 순환 모세포 또는 골수외 질환(림프절병증, 비장비대, 피부/잇몸 침윤/고환 덩이/CNS 병발 없음)이 없고, 3계열 조혈이 존재하며, 4주 동안 재발이 없다. 부분 반응자는 BM 모세포의 50% 이상의 감소, 1000개 초과의 호중구/ANC(/㎕), 100,000개 초과의 혈소판(/㎕) 중 하나 이상을 수반할 수 있다. 비-반응자는 질환 진행, 예를 들어 25% 초과의 BM 모세포를 나타낼 수 있다.

[0327] 범위: 본 명세서에 걸쳐, 본 발명의 다양한 양태는 범위 형식으로 제시될 수 있다. 범위 형식의 기재는 단지 편의 및 간결함을 위한 것임을 이해하여야 하고, 본 발명의 범주에 대한 융통성 없는 제한으로서 해석되지 않아야 한다. 따라서, 범위의 기재는 구체적으로 개시된 모든 가능한 하위범위 뿐만 아니라 그러한 범위 내의 개별 수치 값을 갖는 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어 범위, 예컨대 1 내지 6의 기재는 구체적으로 개시된 하위범위, 예컨대 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등, 뿐만 아니라 그러한 범위 내의 개별 숫자, 예를 들어 1, 2, 2.7, 3, 4, 5, 5.3, 및 6을 갖는 것으로 간주되어야 한다. 또 다른 예로서, 95 내지 99% 동일성과 같은 범위는 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 갖는 것을 포함하고, 하위범위, 예컨대 96 내지 99%, 96 내지 98%, 96 내지 97%, 97 내지 99%, 97 내지 98% 및 98 내지 99% 동일성을 포함한다. 이것은 범위의 폭에 상관없이 적용된다.

[0328] **설명**

[0329] PD-1 억제제와 조합하여, 항원, 예를 들어 본원에 기재된 항원, 예를 들어 CD19를 표적화하는 키메라 항원 수용체, 예를 들어 CD19 CAR을 포함하는 세포를 투여함에 의한 질환, 예컨대, 암의 치료를 위한 조성물 및 방법이 본원에 제공된다. CAR 분자, 예를 들어 CD19 CAR을 생성하기 위한 예시적인 성분 및 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포)가 본원에 개시된다. 또한, 예시적인 PD-1 억제제가 본원에 기재되어 있다.

[0330] 실시형태들에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포) 및 본원에 기재된 PD-1 억제제의 조합 요법은 하기 중 하나 이상을 초래한다: CAR-발현 세포의 항-종양 활성의 개선 또는 증가; CAR-발현 세포의 증식 또는 지속성의 증가; CAR-발현 세포의 침윤의 개선 또는 증가; 종양 진행의 억제 개선; 종양 진행의 지연; 종양 세포 증식의 억제 또는 감소; 및/또는 종양 부담, 예를 들어 종양 부피 또는 크기의 감소. 일 실시형태에서, 본원에 기재된 CD19 CAR-발현 세포, 예를 들어 복수의 CD19 CAR-발현 세포 및 PD-1 억제제의 조합 요법은 CD19 CAR-발현 세포의 지속성의 증가 또는 개선, 예를 들어 복수의 CD19 CAR-발현 세포의 지속성의 증가 또는 개선을 초래한다.

[0331] 일부 실시형태에서, CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포)의 투여 전의 또는 이후의 PD-1 억제제의 투여는 일부 암에서, 예를 들어 단독의 PD-1 억제제 또는 CAR-발현 세포의 투여와 비교하여, 치료 효능의 증가, 예를 들어 종양 진행 및/또는 종양 성장의 억제의 증가를 초래한다.

[0332] PD-1은 면역 반응, 예를 들어 항-종양 면역 반응을 하향조절하는 것으로 알려져 있다. 또한, PD-1 및/또는 PD-L1은 암 세포 또는 암 연관 세포, 예를 들어 종양 침윤 림프구(TIL)에 의해 발현될 수 있다. 이론에 얽매이는

것을 원하지는 않지만, 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조합 요법제, 예를 들어 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포) 및 PD-1 억제제가 투여되는 대상체는 대상체가 하기 중 하나 이상을 갖는다면, 조합 요법제가 투여되지 않거나, 단독의 CAR-발현 세포 또는 PD-1 억제제가 투여된 대상체에 비하여, 항-종양 활성이 증가될 가능성이 더 크다: PD-1 및/또는 PD-L1을 발현하는, 예를 들어 고도로 발현하는 암; 항-종양 면역 세포, 예를 들어 종양 침윤 림프구(TIL)에 의해 침윤된 암; 및/또는 PD-1 및/또는 PD-L1을 발현하는, 예를 들어 고도로 발현하는 암-연관 세포. 예를 들어 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, PD-1 억제제로의 치료는 항-종양 면역 반응의 하향조절, 예를 들어 항-종양 면역 세포, 예를 들어 TIL의 고갈을 예방하거나 감소시켜, 그에 의해, CAR-발현 세포의 항-종양 효능을 증가시킨다. 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 조합 요법제, 예를 들어 CAR-발현 세포, 예를 들어 CD19 CAR-발현 세포 및 면역 체크포인트 억제제, 예를 들어 PD-1 억제제의 투여는 T 세포의 소진을 감소시켜, 개선된, 예를 들어 더 긴 CAR-발현 세포의 지속성을 야기할 수 있다. 일 실시형태에서, CD19 CAR-발현 세포 및 PD-1 억제제의 조합의 투여는 개선된, 예를 들어 더 긴 CD19 CAR-발현 세포의 지속성을 초래할 수 있다.

[0333] **키메라 항원 수용체(CAR)**

[0334] 본 발명은 항원, 예를 들어 본원에 기재된 항원, 예를 들어 CD19를 표적화하는, 예를 들어 이에 특이적으로 결합하는 CAR 분자(CAR, 예를 들어 CD19 CAR)를 포함하는 면역 이펙터 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포)를 포함한다. 일 실시형태에서, 면역 이펙터 세포는 CAR, 예를 들어 CD19 CAR을 발현하도록 조작된다. 일 실시형태에서, 면역 이펙터 세포는 CAR, 예를 들어 CD19 CAR을 인코딩하는 핵산 서열을 포함하는 재조합 핵산 작제물을 포함한다.

[0335] 실시형태들에서, CAR, 예를 들어 CD19 CAR은 항원, 예를 들어 CD19에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인, 예를 들어 항원 결합 도메인(예를 들어 CD19 결합 도메인), 막횡단 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 항원 결합 도메인의 서열은 세포내 신호전달 도메인을 인코딩하는 핵산 서열과 인접하여, 동일한 리딩 프레임 내에 존재한다. 세포내 신호전달 도메인은 공동자극 신호전달 도메인 및/또는 일차 신호전달 도메인, 예를 들어 제타 쇄를 포함할 수 있다. 공동자극 신호전달 도메인은 공동자극 분자의 세포내 도메인의 적어도 일부를 포함하는 CAR의 부분을 지칭한다.

[0336] 본원에 기재된 CAR 분자(예를 들어 CD19 CAR 분자)의 부분일 수 있는 다양한 성분의 비제한적인 예의 서열은 표 1에 열거되어 있으며, 여기서, "aa"는 아미노산을 나타내며, "na"는 상응하는 펩티드를 인코딩하는 핵산을 나타낸다.

[0337] 본원에 기재된 임의의 방법 또는 조성물에 따르면, 실시형태들에서, CAR 분자는 본원에 기재된 CD123 CAR, 예를 들어 둘 모두가 본원에 참조로 포함되는 US2014/0322212A1호 또는 US2016/0068601A1호에 기재된 CD123 CAR을 포함한다. 실시형태들에서, CD123 CAR은 둘 모두가 본원에 참조로 포함되는 US2014/0322212A1호 또는 US2016/0068601A1호에 나타낸 아미노산을 포함하거나, 뉴클레오티드 서열을 갖는다. 다른 실시형태에서, CAR 분자는 본원에 기재된 CD19 CAR 분자, 예를 들어 US-2015-0283178-A1호에 기재된 CD19 CAR 분자, 예를 들어 CTL019를 포함한다. 실시형태들에서, CD19 CAR은 본원에 참조로 포함되는 US-2015-0283178-A1호에 나타낸 아미노산을 포함하거나, 뉴클레오티드 서열을 갖는다. 일 실시형태에서, CAR 분자는 본원에 기재된 BCMA CAR 분자, 예를 들어 US-2016-0046724-A1호에 기재된 BCMA CAR을 포함한다. 실시형태들에서, BCMA CAR은 본원에 참조로 포함되는 US-2016-0046724-A1호에 나타낸 아미노산을 포함하거나, 뉴클레오티드 서열을 갖는다. 일 실시형태에서, CAR 분자는 본원에 기재된 CLL1 CAR, 예를 들어 본원에 참조로 포함되는 US2016/0051651A1호에 기재된 CLL1 CAR을 포함한다. 실시형태들에서, CLL1 CAR은 본원에 참조로 포함되는 US2016/0051651A1호에 나타낸 아미노산을 포함하거나, 뉴클레오티드 서열을 갖는다. 일 구현예에서, CAR 분자는 본원에 기재된 CD33 CAR, 예를 들어 본원에 참조로 포함되는 US2016/0096892A1호에 기재된 CD33 CAR을 포함한다. 실시형태들에서, CD33 CAR은 본원에 참조로 포함되는 US2016/0096892A1호에 나타낸 아미노산을 포함하거나, 뉴클레오티드 서열을 갖는다. 일 실시형태에서, CAR 분자는 본원에 기재된 EGFRvIII CAR 분자, 예를 들어 본원에 참조로 포함되는 US2014/0322275A1호에 기재된 EGFRvIII CAR을 포함한다. 실시형태들에서, EGFRvIII CAR은 본원에 참조로 포함되는 US2014/0322275A1호에 나타낸 아미노산을 포함하거나, 뉴클레오티드 서열을 갖는다. 일 실시형태에서, CAR 분자는 본원에 기재된 메소텔린 CAR, 예를 들어 본원에 참조로 포함되는 WO 2015/090230호에 기재된 메소텔린 CAR을 포함한다. 실시형태들에서, 메소텔린 CAR은 본원에 참조로 포함되는 WO 2015/090230호에 나타낸 아미노산을 포함하거나, 뉴클레오티드 서열을 갖는다.

[0338] [표 1]

CAR의 다양한 성분의 서열(aa - 아미노산 서열, na - 핵산 서열)

SEQ ID NO	설명	서열
11	EF-1 프로모터 (na)	CGTGAGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGCCCAC AGTCCCCGAGAAGTTGGGGGGAGGGGTCGGCAATTGAACCGGTGCC TAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTACT GGCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGTGCA GTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCAGAAC ACAGGTAAGTGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCTTTACGG GTTATGGCCCTTGCGTGCCTTGAATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACG TGATTCTTGATCCCGAGCTTCGGGTTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTCG AGGCCTTGCGCTTAAGGAGCCCCTTCGCCTCGTGCTTGAGTTGAGGC CTGGCCTGGGCGCTGGGGCCGCCGCGTGCGAATCTGGTGGCACCTTC GCGCCTGTCTCGCTGCTTTCGATAAGTCTCTAGCCATTTAAAATTTTT GATGACCTGCTGCGACGCTTTTTTTCTGGCAAGATAGTCTTGTAAAT GCGGGCCAAGATCTGCACACTGGTATTTCGGTTTTTGGGGCCGCGGG CGGCGACGGGGCCCGTGCGTCCCAGCGCACATGTTCGGCGAGGCGG GGCCTGCGAGCGCGGCCACCGAGAATCGGACGGGGGTAGTCTCAAG CTGGCCGGCCTGCTCTGGTGCCTGGCCTCGCGCCGCCGTGTATCGCC CCGCCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCGGTCGGCACCAGTTGCGTGAG CGGAAAGATGGCCGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGCTCAAAATG GAGGACGCGGCGCTCGGGAGAGCGGGCGGGTGAGTCACCCACACAA AGGAAAAGGGCCTTTCCGTCCTCAGCCGTCGCTTCATGTGACTCCAC GGAGTACCGGGCGCCGTCCAGGCACCTCGATTAGTTCTCGAGCTTTT GGAGTACGTCGTCTTTAGGTTGGGGGGAGGGGTTTTATGCGATGGAG TTTCCCCACACTGAGTGGGTGGAGACTGAAGTTAGGCCAGCTTGGCA CTTGATGTAATTCTCCTTGGAATTTGCCCTTTTTGAGTTTGGATCTTG GTTCATTCTCAAGCCTCAGACAGTGGTTCAAAGTTTTTTTCTTCCATT TCAGGTGTCGTGA
1	리더(aa)	MALPVTALLLPLALLLHAARP
12	리더(na)	ATGGCCCTGCCTGTGACAGCCCTGCTGCTGCCTCTGGCTCTGCTGCTG CATGCCGCTAGACCC
290	최적화된 리더 코돈(na)	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCC
2	CD 8 힌지(aa)	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD
13	CD8 힌지(na)	ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGCGCCCACCATCG CGTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGCG GGGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGAT
3	Ig4 힌지(aa)	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKM
14	Ig4 힌지(na)	GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCCTTGCCCTGCCCCCGAGTT CCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACA CCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAC GTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACG

[0339]

		GCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGTT CAATAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGG ACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGG CCTGCCCAGCAGCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAG CCTCGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCCAAGAGGAGA TGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGA ACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTC TTCCTGTACAGCCGGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAGG GCAACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCAC TACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGCAAGATG
4	IgD 힌지(aa)	RWPESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEEKKKEK EKEEQEERETKTPECPSHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFVVGS DLKDAHLTWEVAGKVPTGGVEEGLLERHSNGSQSQHSRLTLPRSLWNA GTSVTCTLNHPSLPPQRLMALREPAAQAPVKLSLNLLASSDPPEAASWL LCEVSGFSPPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPQPGSTTFWAWSVLR VPAPPSPQPATYTCVVSHEDSRTLLNASRSLEVSYVTDH
15	IgD 힌지(na)	AGGTGGCCCGAAAGTCCCAAGGCCCAGGCATCTAGTGTTCCTACTGC ACAGCCCCAGGCAGAAGGCAGCCTAGCCAAAGCTACTACTGCACCT GCCACTACGCGCAATACTGGCCGTGGCGGGGAGGAGAAGAAAAAGG AGAAAGAGAAAGAAGAACAGGAAGAGAGGGAGACCAAGACCCCTG AATGTCCATCCCATACCCAGCCGCTGGGCGTCTATCTCTTGACTCCC GCAGTACAGGACTTGTGGCTTAGAGATAAGGCCACCTTTACATGTTT CGTCGTGGGCTCTGACCTGAAGGATGCCCATTTGACTTGGGAGGTTG CCGGAAAGGTACCCACAGGGGGGGTTGAGGAAGGGTTGCTGGAGCG CCATTCCAATGGCTCTCAGAGCCAGCACTCAAGACTCACCCTTCCGA GATCCCTGTGGAACGCCGGGACCTCTGTCACATGTACTCTAAATCAT CCTAGCCTGCCCCCACAGCGTCTGATGGCCCTTAGAGAGCCAGCCGC CCAGGCACCAGTTAAGCTTAGCCTGAATCTGCTCGCCAGTAGTGATC CCCCAGAGGCCGCCAGCTGGCTCTTATGCGAAGTGTCCGGCTTTAGC CCGCCCAACATCTTGCTCATGTGGCTGGAGGACCAGCGAGAAGTGA ACACCAGCGGCTTCGCTCCAGCCCGGCCCCCACCCCAGCCGGGTTCT ACCACATTCTGGGCCTGGAGTGTCTTAAGGGTCCCAGCACCACCTAG CCCCCAGCCAGCCACATACACCTGTGTTGTGTCCCATGAAGATAGCA GGACCCTGCTAAATGCTTCTAGGAGTCTGGAGGTTTCCTACGTGACT GACCATT
6	CD8 막횡단(aa)	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC
17	CD8 막횡단(na)	ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCT GTCACTGGTTATCACCCTTTACTGC
291	코돈 최적화된 CD8 막횡단(na)	ATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTT TCACTCGTGATCACTCTTTACTGT
7	4-1BB 세포내 도메인(aa)	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
18	4-1BB	AAACGGGGCAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTAT

[0340]

	세포내 도메인(na)	GAGACCAGTACAAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGA TTTCCAGAAGAAGAAGAAGGAGGATGTGAACTG
292	코돈 최적화된 4-1BB 세포내 도메인(na)	AAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCAT GAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGG TTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTG
8	CD27 (aa)	QRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP
19	CD27 (na)	AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGA CTCCCCGCCGCCCCGGGCCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCC CCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCC
9	CD3-제타(aa) (Q/K 돌연변이체)	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLS TATKDTYDALHMQALPPR
20	CD3-제타(na) (Q/K 돌연변이체)	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAAGCAGG GCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGA GTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGG GGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAAC TGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAA AGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGT CTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGC CCTGCCCCCTCGC
293	코돈 최적화된 CD3-제타(na) (Q/K 돌연변이체)	CGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGG GGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGA GTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGC GGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGC TCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAA AGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGG ACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGG CCCTGCCGCCTCGG
10	CD3-제타(aa) (NCBI 참조 서열 NM_000734.3)	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLS TATKDTYDALHMQALPPR
21	CD3-제타(na) (NCBI 참조 서열 NM_000734.3)	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCAGG GCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGA GTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGG GGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAAC TGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAA AGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGT CTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGC CCTGCCCCCTCGC
36	CD28 세포내 도메인(아미노산 서열)	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS
37	CD28 세포내 도메	AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGA CTCCCCGCCGCCCCGGGCCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCC

[0341]

	인(뉴클레오티드 서열)	CCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCC
38	ICOS 세포내 도메인(아미노산 서열)	T K K K Y S S S V H D P N G E Y M F M R A V N T A K K S R L T D V T L
43	**Y에서 F로의 돌연변이 ICOS 도메인(aa)**	TKKKYSSSVHDPNGEFMFMRAVNTAKKSRLTDVTL
44	ICOS 세포내 도메인(뉴클레오티드 서열)	ACAAAAAAGAAGTATTCATCCAGTGTGCACGACCCTAACGGTGAAT ACATGTTCATGAGAGCAGTGAACACAGCCAAAAAATCCAGACTCAC AGATGTGACCCTA
5	GS 힌지/링커(aa)	GGGGSGGGGS
16	GS 힌지/링커(na)	GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC
39	GS 힌지/링커(na)	GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGGGGTTCC
25	링커	GGGGS
26	링커	(Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)n, 여기서 n = 1-6, 예를 들어, GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS GGGGSGGGGS
27	링커	(Gly4 Ser)4
28	링커	(Gly4 Ser)3
29	링커	(Gly3Ser)
40	링커	(Gly-Gly-Gly-Ser)n, 여기서 n은 1 이상의 양의 정수임
41	링커	(Gly-Gly-Gly-Ser)n, 여기서 n = 1-10, 예를 들어,GGGSGGGSGG GSGGGSGGGS GGGSGGGSGG GSGGGSGGGS
42	링커	GSTSGSGKPGSGEGSTKG
30	폴리 A	$(A)_{5000}$ 이 서열은 50 내지 5000개의 아데닌을 포함할 수 있다.
31	폴리T	$(T)_{100}$
32	폴리T	$(T)_{5000}$ 이 서열은 50 내지 5000개의 티민을 포함할 수 있다.
33	폴리A	$(A)_{5000}$ 이 서열은 100 내지 5000개의 아데닌을 포함할 수 있다.
34	폴리A	$(A)_{400}$ 이 서열은 100 내지 400개의 아데닌을 포함할 수 있다.
35	폴리A	$(A)_{2000}$ 이 서열은 50 내지 2000개의 아데닌을 포함할 수 있다.
22	PD1 CAR (aa) (PD1 ECD 밑줄)	pgwfldspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpedrsqpgqdc rfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqikeslraelrvterraevptahpspsprpagqfqtlv tttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyi fkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgr dpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalpp r

[0342]

23	PD-1 CAR (na) (PD1 ECD 밑줄)	atggccctccctgtcactgccctgcttctccccctcgcactcctgctccacgccgctagaccacccggatggtttct ggactctccggatcgcccgtggaatcccccaaccttctcaccggcactcttggttgtgactgagggcgataatgcg accttcacgtgctcgttctccaacacctccgaatcattcgtgctgaactggtaccgcatgagcccgtcaaaccagac cgacaagctcgccgcgtttccggaagatcggtcgcaaccgggacaggattgtcggttccgcgtgactcaactgc cgaatggcagagacttccacatgagcgtggtccgcgctaggcgaaacgactccgggacctacctgtgcggagc catctcgctggcgcctaaggcccaaatcaaagagagcttgagggccgaactgagagtgaccgagcgcagagct gaggtgccaactgcacatccatccccatcgcctcggcctgcggggcagtttcagaccctggtcacgaccactccg gcgccgcgcccaccgactccggccccaactatcgcgagccagcccctgtcgctgaggccggaagcatgccgc cctgccgccggaggtgctgtgcatacccggggattggacttcgcatgcgacatctacatttgggctcctctcgccg gaacttgtggcgtgctccttctgtccctggtcatcaccctgtactgcaagcggggtcggaaaaagcttctgtacatttt caagcagcccttcatgaggcccgtgcaaaccacccaggaggaggacggttgctcctgccggttccccgaagag gaagaaggaggttgcgagctgcgcgtgaagttctcccggagcgccgacgcccccgcctataagcagggccag aaccagctgtacaacgaactgaacctgggacggcgggaagagtacgatgtgctggacaagcggcgcggccgg gaccccgaaatgggcgggaagcctagaagaaagaaccctcaggaaggcctgtataacgagctgcagaaggac aagatggccgaggcctactccgaaattgggatgaagggagagcggcggaggggaaaggggcacgacggcct gtaccaaggactgtccaccgccaccaaggacacatacgatgccctgcacatgcaggcccttcccccctcgc
24	신호 서열이 있는 PD-1 CAR (aa) (PD1 ECD 밑줄)	Malpvtalllplalllhaarppgwfldspdrpwnpptfspallvvtegdnatftcsfsntsesfvlnwyrmspsn qtdklaafpedrsqpgqdcrfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqikeslraelrvterrae vptahpspsprpagqfqtlvtttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtc gvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnql ynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdgly qglstatkdtydalhmqalppr

[0343]

[0344] 일 양태에서, 예시적인 CAR 작제물은 선택적인 리더 서열(예를 들어 본원에 기재된 리더 서열), 세포외 항원 결합 도메인(예를 들어 본원에 기재된 항원 결합 도메인), 힌지(예를 들어 본원에 기재된 힌지 영역), 막횡단 도메인(예를 들어 본원에 기재된 막횡단 도메인) 및 세포내 자극 도메인(예를 들어 본원에 기재된 세포내 자극 도메인)을 포함한다. 일 양태에서, 예시적인 CAR 작제물은 선택적인 리더 서열(예를 들어 본원에 기재된 리더 서열), 세포외 항원 결합 도메인(예를 들어 본원에 기재된 항원 결합 도메인), 힌지(예를 들어 본원에 기재된 힌지 영역), 막횡단 도메인(예를 들어 본원에 기재된 막횡단 도메인), 세포내 공동자극 신호전달 도메인(예를 들어 본원에 기재된 공동자극 신호전달 도메인) 및/또는 세포내 일차 신호전달 도메인(예를 들어 본원에 기재된

일차 신호전달 도메인)을 포함한다.

[0345] 일 양태에서, 본 발명의 CAR(예를 들어 CD19 CAR)은 CD137(4-1BB) 신호전달 도메인, CD28 신호전달 도메인, CD27 신호전달 도메인, ICOS 신호전달 도메인, CD3제타 신호 도메인 및 그의 임의의 조합의 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일 양태에서, 본 발명의 CAR은 CD137(4-1BB), CD28, CD27 또는 ICOS로부터 선택되는 하나 이상의 공동자극 분자(들)로부터의 적어도 하나의 세포내 신호전달 도메인을 포함한다.

[0346] 예시적인 CD19 CAR은 본원에, 예를 들어 본원에 기재된 하나 이상의 표에 기재된 CD19 CAR 또는 각각의 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌[Xu et al. Blood 123.24(2014):3750-9]; 문헌[Kochenderfer et al. Blood 122.25(2013):4129-39], 문헌[Cruz et al. Blood 122.17(2013):2965-73], NCT00586391, NCT01087294, NCT02456350, NCT00840853, NCT02659943, NCT02650999, NCT02640209, NCT01747486, NCT02546739, NCT02656147, NCT02772198, NCT00709033, NCT02081937, NCT00924326, NCT02735083, NCT02794246, NCT02746952, NCT01593696, NCT02134262, NCT01853631, NCT02443831, NCT02277522, NCT02348216, NCT02614066, NCT02030834, NCT02624258, NCT02625480, NCT02030847, NCT02644655, NCT02349698, NCT02813837, NCT02050347, NCT01683279, NCT02529813, NCT02537977, NCT02799550, NCT02672501, NCT02819583, NCT02028455, NCT01840566, NCT01318317, NCT01864889, NCT02706405, NCT01475058, NCT01430390, NCT02146924, NCT02051257, NCT02431988, NCT01815749, NCT02153580, NCT01865617, NCT02208362, NCT02685670, NCT02535364, NCT02631044, NCT02728882, NCT02735291, NCT01860937, NCT02822326, NCT02737085, NCT02465983, NCT02132624, NCT02782351, NCT01493453, NCT02652910, NCT02247609, NCT01029366, NCT01626495, NCT02721407, NCT01044069, NCT00422383, NCT01680991, NCT02794961 또는 NCT02456207에 기재된 항-CD19 CAR을 포함한다.

[0347] **항원 결합 도메인**

[0348] 일 양태에서, 본 발명의 CAR은 다르게는 항원 결합 도메인으로 지칭되는 표적-특이적 결합 요소를 포함한다. 일 실시형태에서, 항원 결합 도메인을 포함하는 CAR의 부분은 항원, 예를 들어 본원에 기재된 항원, 예를 들어 CD19를 표적화하는, 예를 특어, 이에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 항원 결합 도메인은 인간 CD19를 표적화하며, 예를 들어 이에 특이적으로 결합한다.

[0349] 모노클로널 항체, 폴리클로널 항체, 재조합 항체, 인간 항체, 인간화 항체, 및 단일-도메인 항체, 예컨대, 중쇄 가변 도메인(VH), 경쇄 가변 도메인(VL) 및 낙타류 유래 나노바디의 가변 도메인(VHH)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 그의 기능적 단편을 포함하나 이에 제한되지는 않는 항원에 결합하는 임의의 도메인, 및 항원 결합 도메인, 예컨대 재조합 피브로넥틴 도메인으로서 기능하는 것으로 해당 분야에 공지되어 있는 대안적 스캐폴드 등일 수 있다. 일부 경우에, 항원 결합 도메인은, CAR이 궁극적으로 사용될 종과 동일한 종으로부터 유래되는 것이 유리하다. 예를 들어 인간에서 사용하기 위해, CAR의 항원 결합 도메인이 항체 또는 항체 단편의 항원 결합 도메인에 대한 인간 또는 인간화 잔기를 포함하는 것이 유리할 수 있다. 따라서, 일 양태에서, 항원 결합 도메인은 인간 항체 또는 항체 단편을 포함한다.

[0350] 일 실시형태에서, 항원 결합 도메인은 본원에 기재된 항체(예를 들어 본원에 참조로 포함되는 WO2015/142675호, US-2015-0283178-A1호, US-2016-0046724-A1호, US2014/0322212A1호, US2016/0068601A1호, US2016/0051651A1호, US2016/0096892A1호, US2014/0322275A1호 또는 WO2015/090230호에 기재된 항체)로부터의 1, 2, 3개(예를 들어 3개 모두)의 중쇄 CDR, HC CDR1, HC CDR2 및 HC CDR3, 및/또는 본원에 기재된 항체(예를 들어 본원에 참조로 포함되는 WO2015/142675호, US-2015-0283178-A1호, US-2016-0046724-A1호, US2014/0322212A1호, US2016/0068601A1호, US2016/0051651A1호, US2016/0096892A1호, US2014/0322275A1호 또는 WO2015/090230호에 기재된 항체)로부터의 1, 2, 3개(예를 들어 3개 모두)의 경쇄 CDR, LC CDR1, LC CDR2 및 LC CDR3을 포함한다. 일 실시형태에서, 항원 결합 도메인은 상기 열거된 항체의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0351] 실시형태들에서, 항원 결합 도메인은 본원에 참조로 포함되는 WO2015/142675호, US-2015-0283178-A1호, US-2016-0046724-A1호, US2014/0322212A1호, US2016/0068601A1호, US2016/0051651A1호, US2016/0096892A1호, US2014/0322275A1호 또는 WO2015/090230호에 기재된 항원 결합 도메인이다.

[0352] 실시형태들에서, 항원 결합 도메인은 BCMA를 표적화하며, US-2016-0046724-A1호에 기재되어 있다.

[0353] 실시형태들에서, 항원 결합 도메인은 CD19를 표적화하며, US-2015-0283178-A1호에 기재되어 있다.

[0354] 실시형태들에서, 항원 결합 도메인은 CD123을 표적화하며, US2014/0322212A1호, US2016/0068601A1호에 기재되어 있다.

[0355] 실시형태들에서, 항원 결합 도메인은 CLL을 표적화하며, US2016/0051651A1호에 기재되어 있다.

[0356] 실시형태들에서, 항원 결합 도메인은 CD33을 표적화하며, US2016/0096892A1호에 기재되어 있다.

[0357] CAR-발현 세포를 사용하여 표적화될 수 있는 예시적인 표적 항원은 다른 것들 중 특히, 예를 들어 각각의 전문이 본원에 참조로 포함되는 WO2014/153270호, WO 2014/130635호, WO2016/028896호, WO 2014/130657호, WO2016/014576호, WO 2015/090230호, WO2016/014565호, WO2016/014535호 및 WO2016/025880호에 기재된 바와 같은 CD19, CD123, EGFRvIII, CD33, 메소텔린, BCMA 및 GFR ALPHA-4를 포함하나 이들에 한정되지 않는다.

[0358] 다른 실시형태에서, CAR-발현 세포는 인간화 CD19에 특이적으로 결합할 수 있으며, 예를 들어 본원에 참조로 포함되는 WO2014/153270호의 표 3에 따른 CAR 분자, 또는 항원 결합 도메인(예를 들어 인간화 항원 결합 도메인)을 포함할 수 있다. CD19 CAR 분자 및 항원 결합 도메인(예를 들어 카바트 또는 코티아에 따른 1, 2, 3개의 VH CDR; 및 1, 2, 3개의 VL CDR 포함)을 인코딩하는 아미노산 및 뉴클레오티드 서열은 WO2014/153270호에 명시되어 있다.

[0359] 다른 실시형태에서, CAR-발현 세포는 CD123에 특이적으로 결합할 수 있으며, 예를 들어 본원에 참조로 포함되는 WO 2014/130635호의 표 1 내지 2에 따른 CAR 분자(예를 들어 CAR1 내지 CAR8 중 임의의 것) 또는 항원 결합 도메인을 포함할 수 있다. CD123 CAR 분자 및 항원 결합 도메인(예를 들어 카바트 또는 코티아에 따른 1, 2, 3개의 VH CDR; 및 1, 2, 3개의 VL CDR 포함)을 인코딩하는 아미노산 및 뉴클레오티드 서열은 WO 2014/130635호에 명시되어 있다.

[0360] 다른 실시형태에서, CAR-발현 세포는 CD123에 특이적으로 결합할 수 있으며, 예를 들어 본원에 참조로 포함되는 WO2016/028896호의 표 2, 6 및 9에 따른 CAR 분자(예를 들어 CAR123-1 내지 CAR123-4 및 hzCAR123-1 내지 hzCAR123-32 중 임의의 것) 또는 항원 결합 도메인을 포함할 수 있다. CD123 CAR 분자 및 항원 결합 도메인(예를 들어 카바트 또는 코티아에 따른 1, 2, 3개의 VH CDR; 및 1, 2, 3개의 VL CDR 포함)을 인코딩하는 아미노산 및 뉴클레오티드 서열은 WO2016/028896호에 명시되어 있다.

[0361] 다른 실시형태에서, CAR-발현 세포는 EGFRvIII에 특이적으로 결합할 수 있으며, 예를 들어 본원에 참조로 포함되는 WO 2014/130657호의 표 2 또는 SEQ ID NO: 11에 따른 CAR 분자 또는 항원 결합 도메인을 포함할 수 있다. EGFRvIII CAR 분자 및 항원 결합 도메인(예를 들어 카바트 또는 코티아에 따른 1, 2, 3개의 VH CDR; 및 1, 2, 3개의 VL CDR 포함)을 인코딩하는 아미노산 및 뉴클레오티드 서열은 WO 2014/130657호에 명시되어 있다.

[0362] 다른 실시형태에서, CAR-발현 세포는 CD33에 특이적으로 결합할 수 있으며, 예를 들어 본원에 참조로 포함되는 WO2016/014576호의 표 2 또는 표 9에 따른 CAR 분자(예를 들어 CAR33-1 내지 CAR-33-9 중 임의의 것) 또는 항원 결합 도메인을 포함할 수 있다. CD33 CAR 분자 및 항원 결합 도메인(예를 들어 카바트 또는 코티아에 따른 1, 2, 3개의 VH CDR; 및 1, 2, 3개의 VL CDR 포함)을 인코딩하는 아미노산 및 뉴클레오티드 서열은 WO2016/014576호에 명시되어 있다.

[0363] 다른 실시형태에서, CAR-발현 세포는 메소텔린에 특이적으로 결합할 수 있으며, 예를 들어 본원에 참조로 포함되는 WO 2015/090230호의 표 2 내지 3에 따른 CAR 분자 또는 항원 결합 도메인을 포함할 수 있다. 메소텔린 CAR 분자 및 항원 결합 도메인(예를 들어 카바트 또는 코티아에 따른 1, 2, 3개의 VH CDR; 및 1, 2, 3개의 VL CDR 포함)을 인코딩하는 아미노산 및 뉴클레오티드 서열은 WO 2015/090230호에 명시되어 있다.

[0364] 다른 실시형태에서, CAR-발현 세포는 BCMA에 특이적으로 결합할 수 있으며, 예를 들어 본원에 참조로 포함되는 WO2016/014565호의 표 1 또는 표 16, SEQ ID NO: 271 또는 SEQ ID NO: 273에 따른 CAR 분자 또는 항원 결합 도메인을 포함할 수 있다. BCMA CAR 분자 및 항원 결합 도메인(예를 들어 카바트 또는 코티아에 따른 1, 2, 3개의 VH CDR; 및 1, 2, 3개의 VL CDR 포함)을 인코딩하는 아미노산 및 뉴클레오티드 서열은 WO2016/014565호에 명시되어 있다.

[0365] 다른 실시형태에서, CAR-발현 세포는 CLL-1에 특이적으로 결합할 수 있으며, 예를 들어 본원에 참조로 포함되는 WO2016/014535호의 표 2에 따른 CAR 분자 또는 항원 결합 도메인을 포함할 수 있다. CLL-1 CAR 분자 및 항원 결합 도메인(예를 들어 카바트 또는 코티아에 따른 1, 2, 3개의 VH CDR; 및 1, 2, 3개의 VL CDR 포함)을 인코딩하는 아미노산 및 뉴클레오티드 서열은 WO2016/014535호에 명시되어 있다.

[0366] 다른 실시형태에서, CAR-발현 세포는 GFR ALPHA-4에 특이적으로 결합할 수 있으며, 예를 들어 본원에 참조로 포

함되는 WO2016/025880호의 표 2에 따른 CAR 분자 또는 항원 결합 도메인을 포함할 수 있다. GFR ALPHA-4 CAR 분자 및 항원 결합 도메인(예를 들어 카바트 또는 코티아에 따른 1, 2, 3개의 VH CDR; 및 1, 2, 3개의 VL CDR 포함)을 인코딩하는 아미노산 및 뉴클레오티드 서열은 WO2016/025880호에 명시되어 있다.

[0367] 일 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR 분자 중 임의의 것(예를 들어 CD19, CD123, EGFRvIII, CD33, 메소텔린, BCMA 및 GFR ALPHA-4 중 임의의 것)의 항원 결합 도메인은 상기 열거된 항체로부터의 1, 2, 3(예를 들어 3개 모두)의 중쇄 CDR, HC CDR1, HC CDR2 및 HC CDR3, 및/또는 상기 열거된 항원 결합 도메인으로부터의 1, 2, 3(예를 들어 3개 모두)의 경쇄 CDR, LC CDR1, LC CDR2 및 LC CDR3을 포함한다. 일 실시형태에서, 항원 결합 도메인은 상기 열거되거나 기재된 항체의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0368] 일 실시형태에서, CD19 결합 도메인은 SEQ ID NO: 45-56, 69-80, 106, 109, 110, 112 또는 115로부터 선택되는 CD19 결합 도메인의 하나 이상의(예를 들어 3개 모두의) 경쇄 상보성 결정 영역 1(LC CDR1), 경쇄 상보성 결정 영역 2(LC CDR2) 및 경쇄 상보성 결정 영역 3(LC CDR3), 및 SEQ ID NO: 45-56, 69-80, 106, 109, 110, 112 또는 115로부터 선택되는 CD19 결합 도메인의 하나 이상의(예를 들어 3개 모두의) 중쇄 상보성 결정 영역 1(HC CDR1), 중쇄 상보성 결정 영역 2(HC CDR2) 및 중쇄 상보성 결정 영역 3(HC CDR3)을 포함한다. 일 실시형태에서, CD19 결합 도메인은 본원에(예를 들어 표 2 또는 표 3에) 기재된 경쇄 가변 영역 및/또는 본원에(예를 들어 표 2 또는 표 3에) 기재된 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일 실시형태에서, CD19 결합 도메인은 표 2 또는 표 3의 아미노산 서열의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하는 scFv이다. 일 실시형태에서, CD19 결합 도메인(예를 들어 scFV)은 표 2 또는 표 3에 제공되는 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형(예를 들어 치환)을 갖지만, 30, 20 또는 10개 이하의 변형(예를 들어 치환)을 갖는 아미노산 서열, 또는 표 2 또는 표 3의 아미노산 서열과 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 및/또는 표 2 또는 표 3에 제공되는 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형(예를 들어 치환)을 갖지만, 30, 20 또는 10개 이하의 변형(예를 들어 치환)을 갖는 아미노산 서열, 또는 표 2 또는 표 3의 아미노산 서열과 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0369] 일 실시형태에서, CD19 결합 도메인은 링커, 예를 들어 본원에 기재된 링커를 통해 본원에, 예를 들어 표 2 또는 표 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역에 부착된, 본원에, 예를 들어 표 2 또는 표 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 실시형태에서, 인간화 항-CD19 결합 도메인은 (Gly4-Ser)n 링커(SEQ ID NO: 26)를 포함하며, 여기서, n은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6, 바람직하게는 3 또는 4이다. scFv의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역은 예를 들어 하기의 배향 중 임의의 배향으로 존재할 수 있다: 경쇄 가변 영역-링커-중쇄 가변 영역 또는 중쇄 가변 영역-링커-경쇄 가변 영역.

[0370] 또 다른 실시형태에서, CD19 결합 도메인은 CD19에 결합하는 해당 분야에 알려져 있는 임의의 항체 또는 그의 항체 단편을 포함한다.

[0371] 일 양태에서, 본 발명의 항체는 예를 들어 Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv 단편, scFv 항체 단편, 이황화물-연결된 Fv(sdFv), VH 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편, 선형 항체, 단일 도메인 항체, 예컨대, sdAb(VL 또는 VH), 낙타류 VHH 도메인, 항체 단편, 예컨대 힌지 영역에서 이황화물 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편으로부터 형성된 다중-특이적 항체, 및 단리된 CDR 또는 항체의 다른 에피토프 결합 단편을 포함하는 다양한 다른 형태로 존재할 수 있다. 일 양태에서, 본원에 제공되는 항체 단편은 scFv이다. 일부 경우에, 인간 scFv는 또한 효모 디스플레이 라이브러리로부터 유래될 수 있다.

[0372] 인간화 항체는 CDR-그래프팅(예를 들어 각각의 전문이 본원에 참조로 포함되는 유럽 특허 EP 239,400호; 국제 공개 WO 91/09967호; 및 미국 특허 제5,225,539호, 5,530,101호, 및 5,585,089호 참조), 베니어링(veneering) 또는 재표면화(예를 들어 각각의 전문이 본원에 참조로 포함되는 유럽 특허 EP 592,106호 및 EP 519,596호; 문헌[Padlan, 1991, Molecular Immunology, 28(4/5):489-498]; 문헌[Studnicka et al., 1994, Protein Engineering, 7(6):805-814]; 및 문헌[Roguska et al., 1994, PNAS, 91:969-973] 참조), 쇄 셔플링(예를 들어 전문이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 제5,565,332호 참조), 및 예를 들어 각각의 전문이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 출원 공개 US2005/0042664호, 미국 특허 출원 공개 US2005/0048617호, 미국 특허 제6,407,213호, 미국 특허 제5,766,886호, 국제 공개 WO 9317105호, 문헌[Tan et al., J. Immunol., 169:1119-25 (2002)], 문헌[Caldas et al., Protein Eng., 13(5):353-60 (2000)], 문헌[Morea et al., Methods, 20(3):267-79 (2000)], 문헌[Baca et al., J. Biol. Chem., 272(16):10678-84 (1997)], 문헌[Roguska et al., Protein Eng., 9(10):895-904 (1996)], 문헌[Couto et al., Cancer Res., 55 (23 Supp):5973s-5977s (1995)], 문헌[Couto et al., Cancer Res., 55(8):1717-22 (1995)], 문헌[Sandhu J S, Gene, 150(2):409-10 (1994)],

및 문헌[Pedersen et al., J. Mol. Biol., 235(3):959-73 (1994)]에 개시된 기법을 포함하나 이에 제한되지는 않는 해당 분야에 공지된 다양한 기법을 사용하여 생성될 수 있다. 프레임워크 영역 및 인간화 항체에 대한 추가의 정보는 전문이 참조로 포함되는 2016년 4월 8일자 출원된 국제 출원 WO 2016/164731호의 페이지 169 내지 170에 기재되어 있다.

[0373] 인간화 항체의 제조에 사용될 경쇄 및 중쇄 둘 다의 인간 가변 도메인의 선택은 항원성을 감소시킨다. 소위 "최적-피트" 방법에 따라, 설치류 항체의 가변 도메인의 서열을 공지된 인간 가변-도메인 서열의 전체 라이브러리에 대해 스크리닝한다. 이어서, 설치류의 것과 가장 가까운 인간 서열이 인간화 항체를 위한 인간 프레임워크(FR)로서 수용된다(내용의 전체가 본원에 참조로 포함되는 문헌[Sims et al., J. Immunol., 151:2296 (1993)]; 문헌[Chothia et al., J. Mol. Biol., 196:901 (1987)]). 또 다른 방법은 경쇄 또는 중쇄의 특정한 하위군의 모든 인간 항체의 컨센서스 서열로부터 유래된 특정한 프레임워크를 사용한다. 동일한 프레임워크가 몇몇의 상이한 인간화 항체에 대해 사용될 수 있다(예를 들어 내용의 전체가 본원에 참조로 포함되는 문헌[Nicholson et al. Mol. Immun. 34 (16-17): 1157-1165 (1997)]; 문헌[Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992)]; 문헌[Presta et al., J. Immunol., 151:2623 (1993)] 참조). 일부 실시형태에서, 중쇄 가변 영역의 프레임워크 영역, 예를 들어 모든 4개의 프레임워크 영역은 VH4_4-59 생식계열 서열로부터 유래된다. 일 실시형태에서, 프레임워크 영역은 예를 들어 (예를 들어 SEQ ID NO: 109의) 상응하는 쥣과 서열에서의 아미노산으로부터 1, 2, 3, 4 또는 5개의 변형, 예를 들어 치환을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 경쇄 가변 영역의 프레임워크 영역, 예를 들어 모든 4개의 프레임워크 영역은 VK3_1.25 생식계열 서열로부터 유래된다. 일 실시형태에서, 프레임워크 영역은 예를 들어 (예를 들어 SEQ ID NO: 109의) 상응하는 쥣과 서열에서의 아미노산으로부터 1, 2, 3, 4 또는 5개의 변형, 예를 들어 치환을 포함할 수 있다. 3-차원 입체형태 구조에 기초한 인간화 항체 또는 항체 단편의 설계는 전문이 참조로 포함되는 2016년 4월 8일자 출원된 국제 출원 WO 2016/164731호의 페이지 171에 상세히 기재되어 있다.

[0374] 인간화 항체 또는 항체 단편은 원래의 항체와 유사한 항원 특이성, 예를 들어 본 발명에서 인간 CD19에 결합하는 능력을 보유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간화 항체 또는 항체 단편은 인간 CD19에 대한 개선된 친화성 및/또는 결합 특이성을 가질 수 있다.

[0375] 일 양태에서, 결합 도메인(예를 들어 CD19에 결합하는 항원-결합 도메인)은 단편, 예를 들어 단쇄 가변 단편(scFv)이다. 일 양태에서, 결합 도메인은 Fv, Fab, (Fab')2, 또는 이-작용성(예를 들어 이중-특이적) 하이브리드 항체이다(예를 들어 문헌[Lanzavecchia et al., Eur. J. Immunol. 17, 105 (1987)]). 일 양태에서, 본 발명의 항체 및 그의 단편은 CD19 단백질에 야생형 또는 개선된 친화성으로 결합한다.

[0376] 일부 경우에, scFv는 해당 분야에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다(예를 들어 문헌[Bird et al., (1988) Science 242:423-426] 및 문헌[Huston et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883] 참조). scFv 분자는 유연성 폴리펩티드 링커를 사용하여 VH 및 VL 영역을 함께 연결함으로써 생성될 수 있다. scFv 분자는 최적화된 길이 및/또는 아미노산 조성을 갖는 링커(예를 들어 Ser-Gly 링커)를 포함한다. 링커 길이는 scFv의 가변 영역이 폴딩하고 상호작용하는 방식에 크게 영향을 미칠 수 있다. 실제로, 짧은 폴리펩티드 링커가 사용되면(예를 들어 5 내지 10개 아미노산), 쇄내 폴딩이 방지된다. 쇄간 폴딩은 또한 2개의 가변 영역을 함께 모아 기능적 에피토프 결합 부위를 형성하기 위해 필요하다. 링커 배향 및 크기의 예에 대해서는, 예를 들어 문헌[Hollinger et al. 1993 Proc Natl Acad. Sci. U.S.A. 90:6444-6448], 미국 특허 출원 공개 제2005/0100543호, 2005/0175606호, 2007/0014794호 및 PCT 공개 WO2006/020258호 및 WO2007/024715호를 참조하며, 이는 본원에 참조로 포함된다.

[0377] scFv는 그의 VL과 VH 영역 사이에 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50개 이상의 아미노산 잔기의 링커를 포함할 수 있다. 링커 서열은 임의의 자연 발생 아미노산을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 링커 서열은 아미노산 글리신 및 세린을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 링커 서열은 글리신 및 세린 반복부의 세트, 예컨대 $(Gly_4Ser)n$을 포함하며, 여기서 n은 1 이상의 양의 정수이다(SEQ ID NO: 25). 일 실시형태에서, 링커는 $(Gly_4Ser)_4$(SEQ ID NO: 27) 또는 $(Gly_4Ser)_3$(SEQ ID NO: 28)일 수 있다. 링커 길이의 변이는 활성을 유지시키거나 증진시켜, 활성 연구에서 뛰어난 효능을 유도할 수 있다.

[0378] 일부 실시형태에서, 항원 결합 도메인(예를 들어 CD19에 결합하는 항원-결합 도메인) 또는 다른 부분 또는 전체 CAR의 아미노산 서열은 변형될 수 있고, 예를 들어 본원에 기재된 아미노산 서열은 예를 들어 보존적 치환에 의해 변형될 수 있다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 과가 해당 분야에 정의되어 있으며, 이는 염기성 측쇄

(예를 들어 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄(예를 들어 아스파르트산, 글루탐산), 비하전된 극성 측쇄(예를 들어 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인), 비극성 측쇄(예를 들어 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타-분지형 측쇄(예를 들어 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄(예를 들어 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 포함한다.

[0379] 2개 이상의 핵산 또는 폴리펩티드 서열과 관련하여 동일성 백분율은 동일한 2개 이상의 서열을 지칭한다. 하기 서열 비교 알고리즘 중 하나를 사용하여 또는 수동 정렬 및 시각적 검사에 의해 측정된 바와 같은 비교 창 또는 지정된 영역에 걸쳐 최대 상응을 위해 비교 및 정렬하는 경우, 2개의 서열이 명시된 백분율의 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드를 가질 경우에(예를 들어 명시된 영역에 걸쳐, 또는 명시되지 않은 경우에 전체 서열에 걸쳐 60% 동일성, 선택적으로 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일성), 2개의 서열은 "실질적으로 동일하다". 선택적으로, 동일성은 길이가 적어도 약 50개 뉴클레오티드 (또는 10개 아미노산)인 영역에 걸쳐, 또는 길이가 100 내지 500 또는 1000개 이상의 뉴클레오티드(또는 20, 50, 200개 이상의 아미노산)인 영역에 걸쳐 존재한다.

[0380] 서열 비교를 위해, 전형적으로 1개의 서열은 시험 서열이 비교되는 참조 서열로서 작용한다. 서열 비교 알고리즘을 사용하는 경우에, 시험 및 참조 서열을 컴퓨터에 입력하고, 필요한 경우에 하위서열 좌표를 지정하고, 서열 알고리즘 프로그램 파라미터를 지정한다. 디폴트 프로그램 파라미터가 사용될 수 있거나, 또는 대안적 파라미터가 지정될 수 있다. 이어서, 서열 비교 알고리즘은 프로그램 파라미터를 기초로 하여 참조 서열에 비하여 시험 서열에 대한 서열 동일성 백분율을 계산한다. 비교를 위한 서열의 정렬 방법은 해당 분야에 널리 공지되어 있다. 비교를 위한 서열의 최적의 정렬은 예를 들어 문헌[Smith and Waterman, (1970) Adv. Appl. Math. 2:482c]의 국소 상동성 알고리즘에 의해, 문헌[Needleman and Wunsch, (1970) J. Mol. Biol. 48:443]의 상동성 정렬 알고리즘에 의해, 문헌[Pearson and Lipman, (1988) Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444]의 유사성 검색 방법에 의해, 이들 알고리즘의 컴퓨터 구현(위스콘신주 매디슨 사이언스 드라이브 575 제네틱스 컴퓨터 그룹(Genetics Computer Group)의 위스콘신 제네틱스 소프트웨어 패키지 내의 GAP, BESTFIT, FASTA, 및 TFASTA)에 의해, 또는 수동 정렬 및 시각적 검사에 의해(예를 들어 문헌[Brent et al., (2003) Current Protocols in Molecular Biology] 참조) 수행될 수 있다.

[0381] 서열 동일성 및 서열 유사성 백분율을 결정하기 위해 적합한 알고리즘의 2가지 예는 BLAST 및 BLAST 2.0 알고리즘이고, 이것은 각각 문헌[Altschul et al., (1977) Nuc. Acids Res. 25:3389-3402]; 및 문헌[Altschul et al., (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410]에 기재되어 있다. BLAST 분석을 수행하기 위한 소프트웨어는 국립 생명공학 정보 센터를 통해 공개 이용 가능하다.

[0382] 2개의 아미노산 서열 사이의 동일성 백분율은 또한 PAM120 가중 잔기 표, 갭 길이 페널티 12 및 갭 페널티 4를 사용하는, ALIGN 프로그램(버전 2.0)에 통합된 문헌[E. Meyers and W. Miller,(1988) Comput. Appl. Biosci. 4:11-17]의 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다. 또한, 2개의 아미노산 서열 사이의 동일성 백분율은 Blossom 62 매트릭스 또는 PAM250 매트릭스, 및 갭 가중치 16, 14, 12, 10, 8, 6, 또는 4 및 길이 가중치 1, 2, 3, 4, 5 또는 6을 사용하는 GCG 소프트웨어 패키지(www.gcg.com에서 이용 가능함) 내의 GAP 프로그램에 통합된 문헌[Needleman and Wunsch (1970) J. Mol. Biol. 48:444-453] 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다.

[0383] 일 양태에서, 본 발명은 기능적으로 등가인 분자를 생성하는 출발 항체 또는 단편(예를 들어 scFv) 아미노산 서열의 변형을 고려한다. 예를 들어 CAR 내에 포함된 결합 도메인(예를 들어 CD19에 결합하는 항원-결합 도메인), 예를 들어 scFv의 VH 또는 VL은 항-CD19 결합 도메인, 예를 들어 scFv의 출발 VH 또는 VL 프레임워크 영역의 적어도 약 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일성을 보유하도록 변형될 수 있다. 본 발명은 기능적으로 등가인 분자를 생성하기 위하여 전체 CAR 작제물의 변형, 예를 들어 CAR 작제물의 가변 도메인의 하나 이상의 아미노산 서열 내의 변형을 고려한다. CAR 작제물은 출발 CAR 작제물의 적어도 약 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일성을 보유하도록 변형될 수 있다.

[0384] 일부 경우에, scFv는 해당 분야에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다(예를 들어 문헌[Bird et al., (1988) Science 242:423-426] 및 문헌[Huston et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883] 참조). scFv 분자는 예를 들어 유연성 폴리펩티드 링커를 사용하여 VH 및 VL 영역을 함께 연결함으로써 생성될 수 있다. scFv 분자는 최적화된 길이 및/또는 아미노산 조성을 갖는 링커(예를 들어 Ser-Gly 링커)를 포함할 수 있

다. 링커 길이는 scFv의 가변 영역이 폴딩하고 상호작용하는 방식에 크게 영향을 미칠 수 있다. 실제로, 짧은 폴리펩티드 링커가 사용되면(예를 들어 5 내지 10개 아미노산), 쇄내 폴딩이 방지된다. 쇄간 폴딩은 또한 2개의 가변 영역을 함께 모아 기능적 에피토프 결합 부위를 형성하기 위해 필요하다. 링커 배향 및 크기의 예에 대해서는, 예를 들어 문헌[Hollinger et al. 1993 Proc Natl Acad. Sci. U.S.A. 90:6444-6448], 미국 특허 출원 공개 제2005/0100543호, 제2005/0175606호, 제2007/0014794호 및 PCT 공개 WO2006/020258호 및 WO2007/024715호를 참조하고, 이는 본원에 참조로 포함된다.

[0385] *예시적인 CD19 항원 결합 도메인 및 CAR 작제물*

[0386] 본원에 개시된 예시적인 CD19 CAR 작제물은 선택적으로 선택적인 리더 서열(예를 들어 각각 예시적인 리더 아미노산 및 뉴클레오티드 서열에 대하여 SEQ ID NO: 1 및 SEQ ID NO: 12)이 앞에 존재하는 본원의 표 2 또는 표 3에 개시된 바와 같은 scFv(예를 들어 인간 scFv)를 포함한다. scFv 단편의 서열(SEQ ID NO: 45 내지 56, 69 내지 80, 106, 109, 110, 112 또는 115의 아미노산 서열)은 본원의 표 2 또는 표 3에 제공되어 있다. CD19 CAR 작제물은 선택적인 힌지 도메인, 예를 들어 CD8 힌지 도메인(예를 들어 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 SEQ ID NO: 13의 핵산 서열에 의해 인코딩됨); 막횡단 도메인, 예를 들어 CD8 막횡단 도메인(예를 들어 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 SEQ ID NO: 17의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩됨); 세포내 도메인, 예를 들어 4-1BB 세포내 도메인(예를 들어 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 SEQ ID NO: 18의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩됨); 및 기능적 신호전달 도메인, 예를 들어 CD3 제타 도메인(예를 들어 SEQ ID NO: 9 또는 10의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 SEQ ID NO: 20 또는 21의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩됨)을 추가로 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 도메인은 인접하여 동일한 리딩 프레임 내에 존재하여 단일 융합 단백질을 형성한다. 다른 실시형태에서, 도메인은 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 RCAR 분자에서와 같이, 개별 폴리펩티드 내에 존재한다.

[0387] 특정 실시형태에서, 전장 CD19 CAR 분자는 표 2 또는 표 3에 제공되는 CAR1-CAR12, CTL019, mCAR1-mCAR3 또는 SSJ25-C1의, 또는 그의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 아미노산 서열 또는 상기 서열 중 임의의 것과 실질적으로 동일한 서열(예를 들어 이와 95 내지 99% 동일한, 또는 20, 15, 10, 8, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 변경)을 포함한다.

[0388] 특정 실시형태에서, CD19 CAR 분자 또는 CD19 항원 결합 도메인은 표 2 또는 표 3에 제공되는 CAR1-CAR12, CTL019, mCAR1-mCAR3 또는 SSJ25-C1의, 또는 그의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 scFv 아미노산 서열, 또는 상기 서열 중 임의의 것과 실질적으로 동일한 서열(예를 들어 이와 95 내지 99% 동일한, 또는 20, 15, 10, 8, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 변경)을 포함한다.

[0389] 특정 실시형태에서, CD19 CAR 분자 또는 CD19 항원 결합 도메인은 표 2 또는 표 3에 제공되는 CAR1-CAR12, CTL019, mCAR1-mCAR3 또는 SSJ25-C1의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역, 또는 상기 서열 중 임의의 것과 실질적으로 동일한 서열(예를 들어 이와 95 내지 99% 동일한, 또는 20, 15, 10, 8, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 변경)을 포함한다.

[0390] 특정 실시형태에서, CD19 CAR 분자 또는 CD19 항원 결합 도메인은 표 2 또는 표 3에 제공되는 CAR1-CAR12, CTL019, mCAR1-mCAR3 또는 SSJ25-C1의 중쇄 가변 영역(예를 들어 HCDR1, HCDR2 및/또는 HCDR3)으로부터의 1, 2 또는 3개의 CDR; 및/또는 표 2 또는 표 3에 제공되는 CAR1-CAR12, CTL019, mCAR1-mCAR3 또는 SSJ25-C1의 경쇄 가변 영역(예를 들어 LCDR1, LCDR2 및/또는 LCDR3)으로부터의 1, 2 또는 3개의 CDR; 또는 상기 서열 중 임의의 것과 실질적으로 동일한 서열(예를 들어 95 내지 99% 동일하거나, 또는 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 변경)을 포함한다.

[0391] scFv 도메인의 CDR 서열의 서열은 중쇄 가변 도메인에 대하여 표 4에, 그리고 경쇄 가변 도메인에 대하여 표 5에 나타나 있다.

[0392] CD19 scFv 도메인 및 CD19 CAR 분자의 아미노산 및 핵산 서열은 표 2 및 표 3에 제공되어 있다. 일 실시형태에서, CD19 CAR 분자는 예를 들어 표 2 및 표 3에 제공되는 서열에 밑줄 표시되어 있는 바와 같은 본원에 기재된 리더 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, CD19 CAR 분자는 리더 서열을 포함하지 않는다.

[0393] 실시형태들에서, CAR 분자는 CD19에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다(CD19 CAR). 일 실시형태에서, 항원 결합 도메인은 인간 CD19를 표적화한다. 일 실시형태에서, CAR의 항원 결합 도메인은 문헌[Nicholson et al. Mol. Immun. 34 (16-17): 1157-1165 (1997)]에 기재된 FMC63 scFv 단편과 동일하거나 유사한 결합 특이성을 갖는다. 일 실시형태에서, CAR의 항원 결합 도메인은 문헌[Nicholson et al. *Mol. Immun.* 34

(16-17): 1157-1165 (1997)]에 기재된 scFv 단편을 포함한다. CD19 항체 분자는 예를 들어 전문이 본원에 참조로 포함되는 WO2014/153270호에 기재된 항체 분자(예를 들어 인간화 항-CD19 항체 분자)일 수 있다. 또한, WO2014/153270호에는 다양한 CAR 작제물의 결합 및 효능의 검정 방법이 설명되어 있다.

[0394] 일 양태에서, 모체 쥣과 scFv 서열은 PCT 공개 WO2012/079000호(본원에 참조로 포함)에 제공되고, 본원에 SEQ ID NO: 108로서 제공되는 CAR19 작제물이다. 일 실시형태에서, 항-CD19 결합 도메인은 WO2012/079000호에 기재되고, 본원에 SEQ ID NO: 109에 제공되는 scFv이다.

[0395] 일 실시형태에서, CAR 분자는 PCR 공개 WO2012/079000호에 SEQ ID NO: 12로서 제공되고, 본원에 SEQ ID NO: 108로서 제공되는 폴리펩티드 서열을 포함하며, scFv 도메인은 SEQ ID NO: 93 내지 104로부터 선택되는 하나 이상의 서열에 의해 치환된다. 일 실시형태에서, SEQ ID NO: 93 내지 104의 scFv 도메인은 인간 CD19에 특이적으로 결합하는 쥣과 기원의 scFv 단편인 SEQ ID NO: 109의 scFv 도메인의 인간화 변이체이다. 이러한 마우스 scFv의 인간화는 임상 환경에 바람직할 수 있으며, 여기서, 마우스-특이적 잔기는 CART19 치료, 예를 들어 CAR19 작제물이 형질도입된 T 세포로의 치료를 받는 환자에서 인간-항-마우스 항원(HAMA) 반응을 유도할 수 있다.

[0396] 일 실시형태에서, CD19 CAR은 PCT 공개 WO2012/079000호에 SEQ ID NO: 12로서 제공되는 아미노산 서열을 포함한다. 실시형태에서, 아미노산 서열은

[0397] MALPVTALLLPLALLLHAARPdiqmtqttsslsaslgdrvtiscrasqdiskylnwyqqkpdgtvklliyhtsrlhsgvpsrfsgsgsgtdysltisnleqediatyfcqqgntlpytfgggtkleitggggsggggsggggsevklqesgpglvapsqslsvtctvsgvslpdygvswirqpprkglewlgviwgsettyynsalksrltiikdnsksqvflkmnslqtddtaiyycakhyyyggsyamdywgqgtsvtvsstttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr (SEQ ID NO: 108),

[0398] 또는 그와 실질적으로 상동성인 서열이다.

[0399] 일 실시형태에서, 아미노산 서열은

[0400] diqmtqttsslsaslgdrvtiscrasqdiskylnwyqqkpdgtvklliyhtsrlhsgvpsrfsgsgsgtdysltisnleqediatyfcqqgntlpytfgggtkleitggggsggggsggggsevklqesgpglvapsqslsvtctvsgvslpdygvswirqpprkglewlgviwgsettyynsalksrltiikdnsksqvflkmnslqtddtaiyycakhyyyggsyamdywgqgtsvtvsstttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeayseigmkgerrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr (SEQ ID NO: 289)

[0401] 또는 그와 실질적으로 상동성인 서열이다.

[0402] 일 실시형태에서, CD19 CAR은 USAN 명칭 TISAGENLECLEUCEL-T를 갖는다. 실시형태들에서, CTL019는 EF-1 알파 프로모터의 제어 하에 CTL019 트랜스유전자를 함유하는 자가-불활성화, 복제 결핍 렌티바이러스(LV) 벡터로의 형질도입을 통한 안정한 삽입에 의해 매개되는, T 세포의 유전자 변형에 의해 제조된다. CTL019는 트랜스유전자 양성 T 세포 백분율에 기초하여 대상체에게 전달되는 트랜스유전자 양성 및 음성 T 세포의 혼합물일 수 있다.

[0403] 다른 실시형태에서, CD19 CAR은 본원에 참조로 포함되는 WO2014/153270호의 표 3에 따른 항원 결합 도메인(예를 들어 인간화 항원 결합 도메인)을 포함한다.

[0404] 실시형태들에서, CAR 분자는 본원에 기재된 CD19 CAR 분자, 예를 들어 본원에 기재된 인간화 CAR 분자, 예를 들어 표 2의, 또는 표 4 및 표 5에 기재된 CDR을 갖는 인간화 CD19 CAR 분자이다.

[0405] 실시형태들에서, CAR 분자는 본원에 기재된 CD19 CAR 분자, 예를 들어 본원에 기재된 쥣과 CAR 분자, 예를 들어 표 3의, 또는 표 4 및 표 5에 기재된 CDR을 갖는 쥣과 CD19 CAR 분자이다.

[0406] 일부 실시형태에서, CAR 분자는 표 4 및 표 5의 쥣과 또는 인간화 CD19 CAR의 중쇄 가변 영역으로부터의 1, 2 및/또는 3개의 CDR, 및/또는 경쇄 가변 영역으로부터의 1, 2 및/또는 3개의 CDR을 포함한다.

[0407] 일 실시형태에서, 항원 결합 도메인은 본원에 열거된 항체로부터의 1, 2, 3개의(예를 들어 3개 모두의) 중쇄 CDR, HC CDR1, HC CDR2 및 HC CDR3, 및/또는 본원에 열거된 항체로부터의 1, 2, 3(예를 들어 3개 모두의) 경쇄 CDR, LC CDR1, LC CDR2 및 LC CDR3을 포함한다. 일 실시형태에서, 항원 결합 도메인은 본원에 열거된 항체의 중

쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0408] *쥣과 항-CD19 항체의 인간화*

[0409] 쥣과 CD19 항체의 인간화는 임상 환경에서 요망되며, 여기서, 마우스-특이적 잔기는 CART19 치료, 즉, CAR19 작제물이 형질도입된 T 세포로의 치료를 받는 환자에서 인간-항-마우스 항원(HAMA) 반응을 유도할 수 있다. 인간화 CD19 CAR 서열의 생성, 특성화 및 효능은 전문이 본원에 참조로 포함되는 실시예 1 내지 5(p. 115-159), 예를 들어 표 3, 표 4 및 표 5(p. 125-147)를 포함하는 국제 출원 WO2014/153270호에 기재되어 있다.

[0410] *CAR 작제물, 예를 들어 CD19 CAR 작제물*

[0411] 국제 출원 WO2014/153270호에 기재된 CD19 CAR 작제물 중에, 특정 서열이 본원에 재현된다.

[0412] 인간화 scFv 단편의 서열(SEQ ID NO: 45 내지 56)은 하기 **표 2**에 제공되어 있다. 전체 CAR 작제물을 예를 들어 하기 나타낸 **표 1**로부터의 추가의 서열과 함께 SEQ ID NO: 45 내지 56을 사용하여 생성하여, SEQ ID NO: 93 내지 104를 갖는 전체 CAR 작제물을 생성하였다.

[0413] 이들 클론은 모두 4-1BB로부터 유래된 공동-자극 도메인의 신호 도메인 내에 Q/K 잔기 변경을 포함하였다.

[0414] [표 2]

인간화 CD19 CAR 작제물

모든 가용성 scFv 아미노산 서열에 있어서, 선택적인 신호 서열은 볼드체 및 밑줄로 나타나 있으며;
히스티딘 태그는 밑줄 표시되어 있다.
모든 CAR 아미노산 서열에 있어서, CDR의 상대적인 위치는 밑줄 표시되어 있고, 볼드체이다.

명칭	SEQ ID NO:	서열
CAR 1		
CAR1 scFv 도메인	45	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLL IYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTL PYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLS

[0415]

[0416]

		LTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYSSSLKSR VTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQG TLVTVSS
103101 CAR1 가용성 scFv - nt	57	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgc tcggcccgaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtg agcgcgcaaccctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattgg tatcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacaccagccggct ccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccc tcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaaggg aacaccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggagg tggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagccaggtccaactccaagaaa gcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactgacttgtactgtgagc ggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagacagccaccggggaaggg tctggaatggattggagtgatttggggctctgagactacttactactcttcatccc tcaagtcacgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtcactgaaa ctgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattacta ttatggcgggagctacgcaatggattactggggacagggtactctggtcaccgtgt ccagccaccaccatcatcaccatcaccat
103101 CAR1 가용성 scFv - aa	69	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnw yqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqg ntlpytfgqgtkleikggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvs gvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyyssslksrvtiskdnsknqvslk lssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvss**hhhhhhhh**
104875 CAR 1 - 전체 - nt	81	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgc tcggcccgaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtg agcgcgcaaccctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattgg tatcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacaccagccggct ccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccc tcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaaggg aacaccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggagg tggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagccaggtccaactccaagaaa gcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactgacttgtactgtgagc ggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagacagccaccggggaaggg tctggaatggattggagtgatttggggctctgagactacttactactcttcatccc tcaagtcacgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtcactgaaa ctgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattacta

[0417]

		ttatggcgggagctacgcaatggattactggggacagggtactctggtcaccgtgt ccagcaccactaccccagcaccgaggccacccaccccggctcctaccatcgcctcc cagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagctggtggggccgtgca tacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctctggctggta cttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttactgtaagcgcggtcgg aagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcctgtgcagactactca agaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggaggaaggcggctgcgaac tgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctacaagcaggggcagaac cagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagtacgacgtgctggacaa gcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgcagaaagaatccccaag agggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagatt ggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccacgacggactgtaccagggact cagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgcctc gg
104875 CAR 1 - 전체 - aa	93	MALPVTALLLPLALLLHAARPeivmtqspatlslspgeratlsc**rasqdiskyln**w yqqkpgqaprlliy**htsrlhs**giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfc**qgg** **ntlpyt**fgqgtkleikggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvs gvslp**dygvs**wirqppgkglewig**viwgsettyyssslks**rvtiskdnsknqvslk lssvtaadtavyycak**hyyyggsyamdy**wgqgtlvtvsstttpaprpptpaptias qplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgr kkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqn qlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeaysei gmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
CAR 2		
CAR2 scFv 도메인	46	eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhs giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikggggs ggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkgle wigviwgsettyyqsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyg gsyamdywgqgtlvtvss
103102 CAR2 - 가용성 scFv - nt	58	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgc tcggcccgaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtg agcgcgcaaccctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattgg tatcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacaccagccggct ccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccc tcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaaggg aacaccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggagg tggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagccaggtccaactccaagaaa

[0418]

		gcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactgacttgtactgtgagc ggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagacagccaccggggaaggg tctggaatggattggagtgatttggggctctgagactacttactaccaatcatccc tcaagtcacgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtcactgaaa ctgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattacta ttatggcgggagctacgcaatggattactggggacagggtactctggtcaccgtgt ccagccaccaccatcatcaccatcaccat
103102 **CAR2 -** **가용성** **scFv - aa**	70	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnw yqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqg ntlpytfgqgtkleikggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvs gvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyyqsslksrvtiskdnsknqvslk lssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvss**hhhhhhhh**
104876 **CAR2 -** **전체 - nt**	82	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgc tcggcccgaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtg agcgcgcaaccctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattgg tatcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacaccagccggct ccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccc tcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaaggg aacaccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggagg tggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagccaggtccaactccaagaaa gcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactgacttgtactgtgagc ggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagacagccaccggggaaggg tctggaatggattggagtgatttggggctctgagactacttactaccaatcatccc tcaagtcacgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtcactgaaa ctgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattacta ttatggcgggagctacgcaatggattactggggacagggtactctggtcaccgtgt ccagcaccactaccccagcaccgaggccacccacccccggctcctaccatcgcctcc cagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagctggtggggccgtgca tacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctctggctggta cttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttactgtaagcgcggtcgg aagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcctgtgcagactactca agaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggaggaaggcggctgcgaac tgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctacaagcaggggcagaac cagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagtacgacgtgctggacaa gcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgcagaaagaatccccaag agggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagatt ggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccacgacggactgtaccagggact

		cagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgcctc gg
104876 CAR2 - 전체 - aa	94	MALPVTALLLPLALLLHAARPeivmtqspatlslspgeratlsc**rasqdiskyln**w yqqkpgqaprlliy**htsrlhs**giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfc**qqg** **ntlpyt**fgqgtkleikggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvs gvslp**dygvs**wirqppgkglewig**viwgsettyyqsslks**rvtiskdnsknqvslk lssvtaadtavyycak**hyyyggsyamdy**wgqgtlvtvsstttpaprpptpaptias qplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgr kkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqn qlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeaysei gmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
CAR 3		
CAR3 scFv 도메인	47	qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgset tyyssslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgq gtlvtvssggggsggggsggggseivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskyl nwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcq qgntlpytfgqgtkleik
103104 CAR3 - 가용성 scFv - nt	59	atggctctgcccgtgaccgcactcctcctgccactggctctgctgcttcacgccgc tcgcccacaagtccagcttcaagaatcagggcctggtctggtgaagccatctgaga ctctgtccctcacttgcaccgtgagcggagtgtccctcccagactacggagtgagc tggattagacagcctcccggaaagggactggagtggatcggagtgatttggggtag cgaaaccacttactattcatcttccctgaagtcacgggtcaccatttcaaaggata actcaaagaatcaagtgagcctcaagctctcatcagtcaccgccgctgacaccgcc gtgtattactgtgccaagcattactactatggagggtcctacgccatggactactg gggccagggaactctggtcactgtgtcatctggtggaggaggtagcggaggaggcg ggagcggtggaggtggctccgaaatcgtgatgacccagagccctgcaaccctgtcc ctttctcccggggaacgggctacccttttcttgtcgggcatcacaagatatctcaaa atacctcaattggtatcaacagaagccgggacaggcccctaggcttcttatctacc acacctctcgcctgcatagcgggattcccgcacgctttagcgggtctggaagcggg accgactacactctgaccatctcatctctccagcccgaggacttcgccgtctactt ctgccagcagggtaacaccctgccgtacaccttcggccagggcaccaagcttgaga tcaaacatcaccaccatcatcaccatcac
103104 CAR3 - 가용성 scFv - aa	71	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvs wirqppgkglewigviwgsettyyssslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadta vyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvssggggsggggsggggseivmtqspatls lspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsg tdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleik**hhhhhhhh**

[0419]

[0420]

104877 CAR3 - 전체 - nt	83	atggctctgcccgtgaccgcactcctcctgccactggctctgctgcttcacgccgc tcgcccacaagtccagcttcaagaatcagggcctggtctggtgaagccatctgaga ctctgtccctcacttgcaccgtgagcggagtgtccctcccagactacggagtgagc tggattagacagcctcccggaaagggactggagtggatcggagtgatttggggtag cgaaaccacttactattcatcttccctgaagtcacgggtcaccatttcaaaggata actcaaagaatcaagtgagcctcaagctctcatcagtcaccgccgctgacaccgcc gtgtattactgtgccaagcattactactatggagggtcctacgccatggactactg gggccagggaactctggtcactgtgtcatctggtggaggaggtagcggaggaggcg ggagcggtggaggtggctccgaaatcgtgatgacccagagccctgcaaccctgtcc ctttctcccggggaacgggctacccttttcttgtcgggcatcacaagatatctcaaa atacctcaattggtatcaacagaagccgggacaggcccctaggcttcttatctacc acacctctcgcctgcatagcgggattcccgcacgctttagcgggtctggaagcggg accgactacactctgaccatctcatctctccagcccgaggacttcgccgtctactt ctgccagcagggtaacaccctgccgtacaccttcggccagggcaccaagcttgaga tcaaaaccactactcccgctccaaggccacccacccctgccccgaccatcgcctct cagccgctttccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagctggtggggccgtgca tacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctctggctggta cttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttactgtaagcgcggtcgg aagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcctgtgcagactactca agaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggaggaaggcggctgcgaac tgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctacaagcaggggcagaac cagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagtacgacgtgctggacaa gcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgcagaaagaatccccaag agggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagatt ggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccacgacggactgtaccagggact cagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgcctc gg
104877 CAR3 - 전체 - aa	95	MALPVTALLLPLALLLHAARPqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslp**dygvs** wirqppgkglewig**viwgsettyyssslks**rvtiskdnsknqvslklssvtaadta vyycak**hyyyggsyamdy**wgqgtlvtvssggggsggggsggggseivmtqspatls lspgeratlsc**rasqdiskyln**wyqqkpgqaprlliy**htsrlhs**giparfsgsgsg tdytltisslqpedfavyfc**qqgntlpyt**fgqgtkleikttttpaprpptpaptias qplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgr kkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqn qlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeaysei gmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
CAR 4		

[0421]

CAR4 scFv 도메인	48	qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgset tyyqsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgq gtlvtvssggggsggggsggggseivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskyl nwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcq qgntlpytfgqgtkleik
103106 CAR4 - 가용성 scFv - nt	60	atggctctgcccgtgaccgcactcctcctgccactggctctgctgcttcacgccgc tcgcccacaagtccagcttcaagaatcagggcctggtctggtgaagccatctgaga ctctgtccctcacttgcaccgtgagcggagtgtccctcccagactacggagtgagc tggattagacagcctcccggaaagggactggagtggatcggagtgatttggggtag cgaaaccacttactatcaatcttccctgaagtcacgggtcaccatttcaaaggata actcaaagaatcaagtgagcctcaagctctcatcagtcaccgccgctgacaccgcc gtgtattactgtgccaagcattactactatggagggtcctacgccatggactactg gggccagggaactctggtcactgtgtcatctggtggaggaggtagcggaggaggcg ggagcggtggaggtggctccgaaatcgtgatgacccagagccctgcaaccctgtcc ctttctcccggggaacgggctacccttttcttgtcgggcatcacaagatatctcaaa atacctcaattggtatcaacagaagccgggacaggcccctaggcttcttatctacc acacctctcgcctgcatagcgggattcccgcacgctttagcgggtctggaagcggg accgactacactctgaccatctcatctctccagcccgaggacttcgccgtctactt ctgccagcagggtaacaccctgccgtacaccttcggccagggcaccaagcttgaga tcaaacatcaccaccatcatcaccatcac
103106 CAR4 - 가용성 scFv - aa	72	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvs wirqppgkglewigviwgsettyyqsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadta vyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvssggggsggggsggggseivmtqspatls lspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsg tdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleik**hhhhhhhh**
104878 CAR 4 - 전체 - nt	84	atggctctgcccgtgaccgcactcctcctgccactggctctgctgcttcacgccgc tcgcccacaagtccagcttcaagaatcagggcctggtctggtgaagccatctgaga ctctgtccctcacttgcaccgtgagcggagtgtccctcccagactacggagtgagc tggattagacagcctcccggaaagggactggagtggatcggagtgatttggggtag cgaaaccacttactatcaatcttccctgaagtcacgggtcaccatttcaaaggata actcaaagaatcaagtgagcctcaagctctcatcagtcaccgccgctgacaccgcc gtgtattactgtgccaagcattactactatggagggtcctacgccatggactactg gggccagggaactctggtcactgtgtcatctggtggaggaggtagcggaggaggcg ggagcggtggaggtggctccgaaatcgtgatgacccagagccctgcaaccctgtcc ctttctcccggggaacgggctacccttttcttgtcgggcatcacaagatatctcaaa atacctcaattggtatcaacagaagccgggacaggcccctaggcttcttatctacc acacctctcgcctgcatagcgggattcccgcacgctttagcgggtctggaagcggg

[0422]

		accgactacactctgaccatctcatctctccagcccgaggacttcgccgtctactt ctgccagcagggtaacaccctgccgtacaccttcggccagggcaccaagcttgaga tcaaaaccactactcccgctccaaggccacccacccctgccccgaccatcgcctct cagccgctttccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagctggtggggccgtgca tacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctctggctggta cttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttactgtaagcgcggtcgg aagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcctgtgcagactactca agaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggaggaaggcggctgcgaac tgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctacaagcaggggcagaac cagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagtacgacgtgctggacaa gcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgcagaaagaatccccaag agggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagatt ggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccacgacggactgtaccagggact cagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgcctc gg
104878 CAR 4 - 전체 - aa	96	MALPVTALLLPLALLLHAARPqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslp**dygvs** wirqppgkglewig**viwgsettyyqsslks**rvtiskdnsknqvslklssvtaadta vyycak**hyyyggsyamdy**wgqgtlvtvssggggsggggsggggseivmtqspatls lspgeratlsc**rasqdiskyln**wyqqkpgqaprlliy**htsrlhs**giparfsgsgsg tdytltisslqpedfavyfc**qqgntlpyt**fgqgtkleikttpaprpptpaptias qplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgr kkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapaykqgqn qlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeaysei gmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
CAR 5		
CAR5 scFv 도메인	49	eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhs giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikggggs ggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqpp gkglewigviwgsettyyssslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycak hyyyggsyamdywgqgtlvtvss
99789 CAR5 - 가용성 scFv - nt	61	atggccctcccagtgaccgctctgctgctgcctctcgcacttcttctccatgccgc tcggcctgagatcgtcatgacccaaagccccgctaccctgtccctgtcacccggcg agagggcaacccttttcatgcagggccagccaggacatttctaagtacctcaactgg tatcagcagaagccagggcaggctcctcgcctgctgatctaccacaccagccgcct ccacagcggtatccccgccagattttccgggagcgggtctggaaccgactacaccc tcaccatctcttctctgcagcccgaggatttcgccgtctatttctgccagcagggg aatactctgccgtacaccttcggtcaaggtaccaagctggaaatcaagggaggcgg

[0423]

		aggatcaggcggtggcggaagcggaggaggtggctccggaggaggaggttcccaag tgcagcttcaagaatcaggacccggacttgtgaagccatcagaaaccctctccctg acttgtaccgtgtccggtgtgagcctccccgactacggagtctcttggattcgcca gcctccggggaagggtcttgaatggattggggtgatttggggatcagagactactt actactcttcatcacttaagtcacgggtcaccatcagcaaagataatagcaagaac caagtgtcacttaagctgtcatctgtgaccgccgctgacaccgccgtgtactattg tgccaaacattactattacggagggtcttatgctatggactactggggacagggga ccctggtgactgtctctagccatcaccatcaccaccatcatcac
99789 **CAR5 -** **가용성** **scFv - aa**	73	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnw yqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqg ntlpytfgqgtkleikggggsggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsl tctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyyssslksrvtiskdnskn qvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvss**hhhhhhhh**
104879 **CAR 5 -** **전체 - nt**	85	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgc tcggcccgaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtg agcgcgcaaccctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattgg tatcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacaccagccggct ccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccc tcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaaggg aacaccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggagg tggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagcggcggaggcgggagccagg tccaactccaagaaagcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactg acttgtactgtgagcggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagaca gccaccggggaagggtctggaatggattggagtgatttggggctctgagactactt actactcttcatccctcaagtcacgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaat caggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattg cgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatggattactggggacagggta ctctggtcaccgtgtccagcaccactaccccagcaccgaggccacccaccccggct cctaccatcgcctcccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagc tggtggggccgtgcatacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttggg cccctctggctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttac tgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcc tgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggagg aaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctac aagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagta cgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgca gaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaa gcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccacgacgg

[0424]

		actgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgc aggccctgccgcctcgg
104879 CAR 5 - 전체 - aa	97	MALPVTALLLPLALLLHAARPeivmtqspatlslspgeratlsc**rasqdiskyln**w yqqkpgqaprlliy**htsrlhs**giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfc**qgg** **ntlpyt**fgqgtkleikggggsggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsl tctvsgvslp**dygvs**wirqppgkglewig**viwgsettyyssslks**rvtiskdnskn qvslklssvtaadtavyycak**hyyyggsyamdy**wgqgtlvtvssttpaprpptpa ptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitly ckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapay kqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmae ayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
CAR 6		
CAR6 scFv 도메인	50	eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhs giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikggggs ggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqpp gkglewigviwgsettyyqsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycak hyyyggsyamdywgqgtlvtvss
99790 CAR6 - 가용성 scFv - nt	62	atggccctcccagtgaccgctctgctgctgcctctcgcacttcttctccatgccgc tcggcctgagatcgtcatgacccaaagccccgctaccctgtccctgtcacccggcg agagggcaacccttttcatgcagggccagccaggacatttctaagtacctcaactgg tatcagcagaagccagggcaggctcctcgcctgctgatctaccacaccagccgcct ccacagcggtatccccgccagattttccgggagcgggtctggaaccgactacaccc tcaccatctcttctctgcagcccgaggatttcgccgtctatttctgccagcagggg aatactctgccgtacaccttcggtcaaggtaccaagctggaaatcaagggaggcgg aggatcaggcggtggcggaagcggaggaggtggctccggaggaggaggttcccaag tgcagcttcaagaatcaggacccggacttgtgaagccatcagaaaccctctccctg acttgtaccgtgtccggtgtgagcctccccgactacggagtctcttggattcgcca gcctccggggaagggtcttgaatggattggggtgatttggggatcagagactactt actaccagtcatcacttaagtcacgggtcaccatcagcaaagataatagcaagaac caagtgtcacttaagctgtcatctgtgaccgccgctgacaccgccgtgtactattg tgccaaacattactattacggagggtcttatgctatggactactggggacagggga ccctggtgactgtctctagccatcaccatcaccaccatcatcac
99790 CAR6 - 가용성 scFv - aa	74	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnw yqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqg ntlpytfgqgtkleikggggsggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsl tctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyyqsslksrvtiskdnskn qvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvss**hhhhhhhh**

[0425]

104880 CAR6 - 전체 - nt	86	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgc tcggcccgaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtg agcgcgcaaccctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattgg tatcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacaccagccggct ccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccc tcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaaggg aacaccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggagg tggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagcggaggcggagggagccagg tccaactccaagaaagcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactg acttgtactgtgagcggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagaca gccaccggggaagggtctggaatggattggagtgatttggggctctgagactactt actaccaatcatccctcaagtcacgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaat caggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattg cgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatggattactggggacagggta ctctggtcaccgtgtccagcaccactaccccagcaccgaggccacccaccccggct cctaccatcgcctcccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagc tggtggggccgtgcatacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttggg cccctctggctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttac tgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcc tgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggagg aaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctac aagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagta cgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgca gaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaa gcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccacgacgg actgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgc aggccctgccgcctcgg
104880 CAR6 - 전체 - aa	98	MALPVTALLLPLALLLHAARPeivmtqspatlslspgeratlsc**rasqdiskyln**w yqqkpgqaprlliy**htsrlhs**giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfc**qgg** **ntlpyt**fgqgtkleikggggsggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsl tctvsgvslp**dygvs**wirqppgkglewig**viwgsettyyqsslks**rvtiskdnskn qvslklssvtaadtavyycak**hyyyggsyamdy**wgqgtlvtvsstttpaprpptpa ptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitly ckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapay kqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmae ayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
CAR 7		

[0426]

CAR7 scFv 도메인	51	qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgset tyyssslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgq gtlvtvssggggsggggsggggsggggseivmtqspatlslspgeratlscrasqd iskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfa vyfcqqgntlpytfgqgtkleik
100796 CAR7 - 가용성 scFv - nt	63	atggcactgcctgtcactgccctcctgctgcctctggccctccttctgcatgccgc caggccccaagtccagctgcaagagtcaggacccggactggtgaagccgtctgaga ctctctcactgacttgtaccgtcagcggcgtgtccctccccgactacggagtgtca tggatccgccaacctcccgggaaagggcttgaatggattggtgtcatctggggttc tgaaaccacctactactcatcttccctgaagtccagggtgaccatcagcaaggata attccaagaaccaggtcagccttaagctgtcatctgtgaccgctgctgacaccgcc gtgtattactgcgccaagcactactattacggaggaagctacgctatggactattg gggacagggcactctcgtgactgtgagcagcggcggtggagggtctggaggtggag gatccggtggtggtgggtcaggcggaggagggagcgagattgtgatgactcagtca ccagccacccttctctttcacccggcgagagagcaaccctgagctgtagagccag ccaggacatttctaagtacctcaactggtatcagcaaaaaccggggcaggcccctc gcctcctgatctaccatacctcacgccttcactctggtatccccgctcggtttagc ggatcaggatctggtaccgactacactctgaccatttccagcctgcagccagaaga tttcgcagtgtatttctgccagcagggcaataccccttccttacaccttcggtcagg gaaccaagctcgaaatcaagcaccatcaccatcatcaccaccat
100796 CAR7 - 가용성 scFv - aa	75	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvs wirqppgkglewigviwgsettyyssslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadta vyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggseivmtqs patlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfs gsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleik**hhhhhhhh**
104881 CAR 7 전체 - nt	87	atggctctgcccgtgaccgcactcctcctgccactggctctgctgcttcacgccgc tcgcccacaagtccagcttcaagaatcagggcctggtctggtgaagccatctgaga ctctgtccctcacttgcaccgtgagcggagtgtccctcccagactacggagtgagc tggattagacagcctcccggaaagggactggagtggatcggagtgatttggggtag cgaaaccacttactattcatcttccctgaagtcacgggtcaccatttcaaaggata actcaaagaatcaagtgagcctcaagctctcatcagtcaccgccgctgacaccgcc gtgtattactgtgccaagcattactactatggagggtcctacgccatggactactg gggccagggaactctggtcactgtgtcatctggtggaggaggtagcggaggaggcg ggagcggtggaggtggctccggaggtggcggaagcgaaatcgtgatgacccagagc cctgcaaccctgtccctttctcccggggaacgggctacccttttcttgtcgggcatc acaagatatctcaaaatacctcaattggtatcaacagaagccgggacaggccccta ggcttcttatctaccacacctctcgcctgcatagcgggattcccgcacgctttagc

[0427]

		gggtctggaagcgggaccgactacactctgaccatctcatctctccagcccgagga cttcgccgtctacttctgccagcagggtaacaccctgccgtacaccttcggccagg gcaccaagcttgagatcaaaaccactactcccgctccaaggccacccacccctgcc ccgaccatcgcctctcagccgctttccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagc tggtggggccgtgcatacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttggg cccctctggctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttac tgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcc tgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggagg aaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctac aagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagta cgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgca gaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaa gcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccacgacgg actgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgc aggccctgccgcctcgg
104881 CAR 7 전체 - aa	99	MALPVTALLLPLALLLHAARPqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslp**dygvs** wirqppgkglewig**viwgsettyyssslks**rvtiskdnsknqvslklssvtaadta vyycak**hyyyggsyamdy**wgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggseivmtqs patlslspgeratlsc**rasqdiskyln**wyqqkpgqaprlliy**htsrlhs**giparfs gsgsgtdytltisslqpedfavyfc**qqgntlpyt**fgqgtkleikttttpaprpptpa ptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitly ckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapay kqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmae ayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
CAR 8		
CAR8 scFv 도메인	52	qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgset tyyqsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgq gtlvtvssggggsggggsggggsggggseivmtqspatlslspgeratlscrasqd iskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfa vyfcqqgntlpytfgqgtkleik
100798 CAR8 - 가용성 scFv - nt	64	atggcactgcctgtcactgccctcctgctgcctctggccctccttctgcatgccgc caggccccaagtccagctgcaagagtcaggacccggactggtgaagccgtctgaga ctctctcactgacttgtaccgtcagcggcgtgtccctccccgactacggagtgtca tggatccgccaacctcccgggaaagggcttgaatggattggtgtcatctggggttc tgaaaccacctactaccagtcttccctgaagtccagggtgaccatcagcaaggata attccaagaaccaggtcagccttaagctgtcatctgtgaccgctgctgacaccgcc gtgtattactgcgccaagcactactattacggaggaagctacgctatggactattg

[0428]

		gggacagggcactctcgtgactgtgagcagcggcggtggagggtctggaggtggag gatccggtggtggtgggtcaggcggaggagggagcgagattgtgatgactcagtca ccagccacccttttctctttcacccggcgagagagcaaccctgagctgtagagccag ccaggacatttctaagtacctcaactggtatcagcaaaaaccggggcaggcccctc gcctcctgatctaccatacctcacgccttcactctggtatccccgctcggtttagc ggatcaggatctggtaccgactacactctgaccatttccagcctgcagccagaaga tttcgcagtgtatttctgccagcagggcaataccccttccttacaccttcggtcagg gaaccaagctcgaaatcaagcaccatcaccatcatcatcaccac
100798 CAR8 – 가용성 scFv – aa	76	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvs wirqppgkglewigviwgsettyyqsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadta vyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggseivmtqs patlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfs gsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleik**hhhhhhhh**
104882 CAR 8 – 전체 – nt	88	atggctctgcccgtgaccgcactcctcctgccactggctctgctgcttcacgccgc tcgcccacaagtccagcttcaagaatcagggcctggtctggtgaagccatctgaga ctctgtccctcacttgcaccgtgagcggagtgtccctcccagactacggagtgagc tggattagacagcctcccggaaagggactggagtggatcggagtgatttggggtag cgaaaccacttactatcaatcttccctgaagtcacgggtcaccatttcaaaggata actcaaagaatcaagtgagcctcaagctctcatcagtcaccgccgctgacaccgcc gtgtattactgtgccaagcattactactatggagggtcctacgccatggactactg gggccagggaactctggtcactgtgtcatctggtggaggaggtagcggaggaggcg ggagcggtggaggtggctccggaggcggtgggtcagaaatcgtgatgacccagagc cctgcaaccctgtccctttctcccggggaacgggctacccttttcttgtcgggcatc acaagatatctcaaaatacctcaattggtatcaacagaagccgggacaggccccta ggcttcttatctaccacacctctcgcctgcatagcgggattcccgcacgctttagc gggtctggaagcgggaccgactacactctgaccatctcatctctccagcccgagga cttcgccgtctacttctgccagcagggtaacaccctgccgtacaccttcggccagg gcaccaagcttgagatcaaaaccactactcccgctccaaggccacccaccccctgcc ccgaccatcgcctctcagccgctttccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagc tggtggggccgtgcatacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttggg cccctctggctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttac tgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcc tgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggagg aaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctac aagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagta cgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgca gaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaa gcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccacgacgg

[0429]

		actgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgc aggccctgccgcctcgg
104882 CAR 8 - 전체 - aa	100	MALPVTALLLPLALLLHAARPqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslp**dygvs** wirqppgkglewig**viwgsettyyqsslks**rvtiskdnsknqvslklssvtaadta vyycak**hyyyggsyamdy**wgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggseivmtqs patlslspgeratlsc**rasqdiskyln**wyqqkpgqaprlliy**htsrlhs**giparfs gsgsgtdytltisslqpedfavyfc**qqgntlpyt**fgqgtkleikttttpaprpptpa ptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitly ckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapay kqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmae ayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
CAR 9		
CAR9 scFv 도메인	53	eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhs giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikggggs ggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqpp gkglewigviwgsettyynsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycak hyyyggsyamdywgqgtlvtvss
99789 CAR9 - 가용성 scFv - nt	65	atggccctcccagtgaccgctctgctgctgcctctcgcacttcttctccatgccgc tcggcctgagatcgtcatgacccaaagccccgctaccctgtccctgtcacccggcg agagggcaacccttttcatgcagggccagccaggacatttctaagtacctcaactgg tatcagcagaagccagggcaggctcctcgcctgctgatctaccacaccagccgcct ccacagcggtatccccgccagattttccgggagcgggtctggaaccgactacaccc tcaccatctcttctctgcagcccgaggatttcgccgtctatttctgccagcagggg aatactctgccgtacaccttcggtcaaggtaccaagctggaaatcaagggaggcgg aggatcaggcggtggcggaagcggaggaggtggctccggaggaggaggttcccaag tgcagcttcaagaatcaggacccggacttgtgaagccatcagaaaccctctccctg acttgtaccgtgtccggtgtgagcctccccgactacggagtctcttggattcgcca gcctccggggaagggtcttgaatggattggggtgatttggggatcagagactactt actacaattcatcacttaagtcacgggtcaccatcagcaaagataatagcaagaac caagtgtcacttaagctgtcatctgtgaccgccgctgacaccgccgtgtactattg tgccaaacattactattacggagggtcttatgctatggactactggggacagggga ccctggtgactgtctctagccatcaccatcaccaccatcatcac
99789 CAR9 - 가용성 scFv - aa	77	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnw yqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqg ntlpytfgqgtkleikggggsggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsl tctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyynsslksrvtiskdnskn qvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvss**hhhhhhhh**

[0430]

105974 CAR 9 - 전체 - nt	89	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgc tcggcccgaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtg agcgcgcaaccctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattgg tatcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacaccagccggct ccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccc tcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaaggg aacaccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggagg tggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagcggaggcggtgggagccagg tccaactccaagaaagcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactg acttgtactgtgagcggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagaca gccaccggggaagggtctggaatggattggagtgatttggggctctgagactactt actacaactcatccctcaagtcacgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaat caggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattg cgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatggattactggggacagggta ctctggtcaccgtgtccagcaccactaccccagcaccgaggccacccaccccggct cctaccatcgcctcccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagc tggtggggccgtgcatacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttggg cccctctggctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttac tgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcc tgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggagg aaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctac aagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagta cgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgca gaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaa gcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccacgacgg actgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgc aggccctgccgcctcgg
105974 CAR 9 - 전체 - aa	101	MALPVTALLLPLALLLHAARPeivmtqspatlslspgeratlsc**rasqdiskyln**w yqqkpgqaprlliy**htsrlhs**giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfc**qgg** **ntlpyt**fgqgtkleikggggsggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsl tctvsgvslp**dygvs**wirqppgkglewig**viwgsettyynsslks**rvtiskdnskn qvslklssvtaadtavyycak**hyyyggsyamdy**wgqgtlvtvsstttpaprpptpa ptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitly ckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadapay kqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmae ayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
CAR10		

[0431]

CAR10 scFv 도메인	54	qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgset tyynsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgq gtlvtvssggggsggggsggggsggggseivmtqspatlslspgeratlscrasqd iskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfa vyfcqqgntlpytfgqgtkleik
100796 CAR10 - 가용성 scFv - nt	66	atggcactgcctgtcactgccctcctgctgcctctggccctccttctgcatgccgc caggccccaagtccagctgcaagagtcaggacccggactggtgaagccgtctgaga ctctctcactgacttgtaccgtcagcggcgtgtccctccccgactacggagtgtca tggatccgccaacctcccgggaaagggcttgaatggattggtgtcatctggggttc tgaaaccacctactacaactcttccctgaagtccagggtgaccatcagcaaggata attccaagaaccaggtcagccttaagctgtcatctgtgaccgctgctgacaccgcc gtgtattactgcgccaagcactactattacggaggaagctacgctatggactattg gggacagggcactctcgtgactgtgagcagcggcggtggagggtctggaggtggag gatccggtggtggtgggtcaggcggaggagggagcgagattgtgatgactcagtca ccagccacccttctctttcacccggcgagagagcaaccctgagctgtagagccag ccaggacatttctaagtacctcaactggtatcagcaaaaaccggggcaggcccctc gcctcctgatctaccatacctcacgccttcactctggtatccccgctcggtttagc ggatcaggatctggtaccgactacactctgaccatttccagcctgcagccagaaga tttcgcagtgtatttctgccagcagggcaataccccttccttacaccttcggtcagg gaaccaagctcgaaatcaagcaccatcaccatcatcaccaccat
100796 CAR10 - 가용성 scFv - aa	78	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvs wirqppgkglewigviwgsettyynsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadta vyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggseivmtqs patlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfs gsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleik**hhhhhhhh**
105975 CAR10 전체 - nt	90	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgc tcggcccgaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtg agcgcgcaaccctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattgg tatcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacaccagccggct ccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccc tcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaaggg aacaccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggagg tggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagcggaggcggtgggagccagg tccaactccaagaaagcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactg acttgtactgtgagcggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagaca gccaccggggaagggtctggaatggattggagtgatttggggctctgagactactt actacaactcatccctcaagtcacgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaat

[0432]

		caggtgtcactgaaactgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattg cgctaagcattactattatggcgggagctacgcaatggattactggggacagggta ctctggtcaccgtgtccagcaccactaccccagcaccgaggccacccaccccggct cctaccatcgcctcccagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagc tggtggggccgtgcatacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttggg cccctctggctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttac tgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcc tgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggagg aaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctac aagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagta cgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgca gaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaa gcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccacgacgg actgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgc aggccctgccgcctcgg
105975 CAR10 전체 - aa	102	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSC**RASQDISKYLN**W YQQKPGQAPRLLIY**HTSRLHS**GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFC**QQG** **NTLPYT**FGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSL TCTVSGVSLP**DYGVS**WIRQPPGKGLEWIG**VIWGSETTYYNSSLKS**RVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCAK**HYYYGGSYAMDY**WGQGTLVTVSSTTTPAPRPPTPA PTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
CAR11		
CAR11 scFv 도메인	55	eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhs giparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleikggggs ggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkgle wigviwgsettyynsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyg gsyamdywgqgtlvtvss
103101 CAR11 - 가용성 scFv - nt	67	Atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgc tcggcccgaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtg agcgcgcaaccctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattgg tatcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacaccagccggct ccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccc

[0433]

		tcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaaggg aacaccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggagg tggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagccaggtccaactccaagaaa gcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactgacttgtactgtgagc ggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagacagccaccggggaaggg tctggaatggattggagtgatttggggctctgagactacttactacaattcatccc tcaagtcacgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtcactgaaa ctgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattacta ttatggcgggagctacgcaatggattactggggacagggtactctggtcaccgtgt ccagccaccaccatcatcaccatcaccat
103101 CAR11 - 가용성 scFv - aa	79	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**eivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskylnw yqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcqqg ntlpytfgqgtkleikggggsggggsggggsqvqlqesgpglvkpsetlsltctvs gvslpdygvswirqppgkglewigviwgsettyynsslksrvtiskdnsknqvslk lssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvss**hhhhhhhh**
105976 CAR11 전체 - nt	91	atggctctgcccgtgaccgcactcctcctgccactggctctgctgcttcacgccgc tcgcccacaagtccagcttcaagaatcagggcctggtctggtgaagccatctgaga ctctgtccctcacttgcaccgtgagcggagtgtccctcccagactacggagtgagc tggattagacagcctcccggaaagggactggagtggatcggagtgatttggggtag cgaaaccacttactataactcttccctgaagtcacgggtcaccatttcaaaggata actcaaagaatcaagtgagcctcaagctctcatcagtcaccgccgctgacaccgcc gtgtattactgtgccaagcattactactatggagggtcctacgccatggactactg gggccagggaactctggtcactgtgtcatctggtggaggaggtagcggaggaggcg ggagcggtggaggtggctccggaggtggcggaagcgaaatcgtgatgacccagagc cctgcaaccctgtccctttctcccggggaacgggctacccttcttgtcgggcatc acaagatatctcaaaatacctcaattggtatcaacagaagccgggacaggccccta ggcttcttatctaccacacctctcgcctgcatagcgggattcccgcacgctttagc gggtctggaagcgggaccgactacactctgaccatctcatctctccagcccgagga cttcgccgtctacttctgccagcagggtaacaccctgccgtacaccttcggccagg gcaccaagcttgagatcaaaaccactactcccgctccaaggccacccaccccctgcc ccgaccatcgcctctcagccgctttccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagc tggtggggccgtgcatacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttggg cccctctggctggtacttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttac tgtaagcgcggtcggaagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcc tgtgcagactactcaagaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggagg aaggcggctgcgaactgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctac aagcaggggcagaaccagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagta cgacgtgctggacaagcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgca

[0434]

		gaaagaatccccaagagggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaa gcctatagcgagattggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccacgacgg actgtaccagggactcagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgc aggccctgccgcctcgg
105976 CAR11 전체 - aa	103	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLP**DYGVS** WIRQPPGKGLEWIG**VIWGSETTYYNSSLKS**RVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTA VYYCAK**HYYYGGSYAMDY**WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQS PATLSLSPGERATLSC**RASQDISKYLN**WYQQKPGQAPRLLIY**HTSRLHS**GIPARFS GSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFC**QQGNTLPYT**FGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPA PTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
CAR12		
CAR12 scFv 도메인	56	qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvswirqppgkglewigviwgset tyynsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadtavyycakhyyyggsyamdywgq gtlvtvssggggsggggsggggseivmtqspatlslspgeratlscrasqdiskyl nwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsgtdytltisslqpedfavyfcq qgntlpytfgqgtkleik
103104 CAR12 - 가용성 scFv - nt	68	atggctctgcccgtgaccgcactcctcctgccactggctctgctgcttcacgccgc tcgcccacaagtccagcttcaagaatcagggcctggtctggtgaagccatctgaga ctctgtccctcacttgcaccgtgagcggagtgtccctcccagactacggagtgagc tggattagacagcctcccggaaagggactggagtggatcggagtgatttggggtag cgaaaccacttactataactcttccctgaagtcacgggtcaccatttcaaaggata actcaaagaatcaagtgagcctcaagctctcatcagtcaccgccgctgacaccgcc gtgtattactgtgccaagcattactactatggagggtcctacgccatggactactg gggccagggaactctggtcactgtgtcatctggtggaggaggtagcggaggaggcg ggagcggtggaggtggctccgaaatcgtgatgacccagagccctgcaaccctgtcc ctttctcccggggaacgggctacccttttcttgtcgggcatcacaagatatctcaaa atacctcaattggtatcaacagaagccgggacaggcccctaggcttcttatctacc acacctctcgcctgcatagcgggattcccgcacgctttagcgggtctggaagcggg accgactacactctgaccatctcatctctccagcccgaggacttcgccgtctactt ctgccagcagggtaacaccctgccgtacaccttcggccagggcaccaagcttgaga tcaaacatcaccaccatcatcaccatcac
103104	80	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**qvqlqesgpglvkpsetlsltctvsgvslpdygvs

[0435]

CAR12 - 가용성 scFv - aa		wirqppgkglewigviwgsettyynsslksrvtiskdnsknqvslklssvtaadta vyycakhyyyggsyamdywgqgtlvtvssggggsggggsggggseivmtqspatls lspgeratlscrasqdiskylnwyqqkpgqaprlliyhtsrlhsgiparfsgsgsg tdytltisslqpedfavyfcqqgntlpytfgqgtkleik**hhhhhhhh**
105977 CAR12 - 전체 - nt	92	atggccctccctgtcaccgccctgctgcttccgctggctcttctgctccacgccgc tcggcccgaaattgtgatgacccagtcacccgccactcttagcctttcacccggtg agcgcgcaaccctgtcttgcagagcctcccaagacatctcaaaataccttaattgg tatcaacagaagcccggacaggctcctcgccttctgatctaccacaccagccggct ccattctggaatccctgccaggttcagcggtagcggatctgggaccgactacaccc tcactatcagctcactgcagccagaggacttcgctgtctatttctgtcagcaaggg aacaccctgccctacacctttggacagggcaccaagctcgagattaaaggtggagg tggcagcggaggaggtgggtccggcggtggaggaagccaggtccaactccaagaaa gcggaccgggtcttgtgaagccatcagaaactctttcactgacttgtactgtgagc ggagtgtctctccccgattacggggtgtcttggatcagacagccaccggggaaggg tctggaatggattggagtgatttggggctctgagactacttactacaactcatccc tcaagtcacgcgtcaccatctcaaaggacaactctaagaatcaggtgtcactgaaa ctgtcatctgtgaccgcagccgacaccgccgtgtactattgcgctaagcattacta ttatggcgggagctacgcaatggattactggggacagggtactctggtcaccgtgt ccagcaccactaccccagcaccgaggccacccaccccggctcctaccatcgcctcc cagcctctgtccctgcgtccggaggcatgtagacccgcagctggtggggccgtgca tacccggggtcttgacttcgcctgcgatatctacatttgggcccctctggctggta cttgcggggtcctgctgctttcactcgtgatcactctttactgtaagcgcggtcgg aagaagctgctgtacatctttaagcaacccttcatgaggcctgtgcagactactca agaggaggacggctgttcatgccggttcccagaggaggaggaaggcggctgcgaac tgcgcgtgaaattcagccgcagcgcagatgctccagcctacaagcaggggcagaac cagctctacaacgaactcaatcttggtcggagagaggagtacgacgtgctggacaa gcggagaggacgggacccagaaatgggcgggaagccgcgcagaaagaatccccaag agggcctgtacaacgagctccaaaaggataagatggcagaagcctatagcgagatt ggtatgaaaggggaacgcagaagaggcaaaggccacgacggactgtaccagggact cagcaccgccaccaaggacacctatgacgctcttcacatgcaggccctgccgcctc gg
105977 CAR12 - 전체 - aa	104	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSC**RASQDISKYLN**W YQQKPGQAPRLLIY**HTSRLHS**GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFC**QQG** **NTLPYT**FGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GVSLP**DYGVS**WIRQPPGKGLEWIG**VIWGSETTYYNSSLKS**RVTISKDNSKNQVSLK LSSVTAADTAVYYCAK**HYYYGGSYAMDY**WGQGTLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIAS QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR

[0436]

		KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQN QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0437] [표 3]

렛과 CD19 CAR 작제물
모든 가용성 scFv 아미노산 서열에 있어서, 선택적인 신호 서열은 볼드체 및 밑줄로 나타나 있으며; 히스티딘 태그는 밑줄 표시되어 있다.

CTL019	SEQ ID NO:	
CTL019 - 가용성 scFv-Histag - nt	105	Atggccctgcccgtcaccgctctgctgctgccccttgctctgcttcttcatgcag caaggccggacatccagatgacccaaaccacctcatccctctctgcctctcttgg agacagggtgaccatttcttgtcgcgccagccaggacatcagcaagtatctgaac tggtatcagcagaagccggacggaaccgtgaagctcctgatctaccatacctctc gcctgcatagcggcgtgccctcacgcttctctggaagcggatcaggaaccgatta ttctctcactatttcaaatcttgagcaggaagatattgccacctatttctgccag cagggtaataccctgccctacaccttcggaggagggaccaagctcgaaatcaccg gtggaggaggcagcggcggtggagggtctggtggaggtggttctgaggtgaagct gcaagaatcaggccctggacttgtggccccttcacagtccctgagcgtgacttgc accgtgtccggagtctccctgcccgactacggagtgtcatggatcagacaacctc cacggaaaggactggaatggctcggtgtcatctggggtagcgaaactacttacta caattcagccctcaaaagcaggctgactattatcaaggacaacagcaagtcccaa gtctttcttaagatgaactcactccagactgacgacaccgcaatctactattgtg ctaagcactactactacggaggatcctacgctatggattactggggacaaggtac ttccgtcactgtctcttcacaccatcatcaccatcaccatcac
CTL019 - 가용성 scFv-Histag - aa	106	**MALPVTALLLPLALLLHAARP**diqmtqttsslsaslgdrvtiscrasqdiskyln wyqqkpdgtvkllliyhtsrlhsgvpsrfsgsgsgtdysltisnleqediatyfcq qgntlpytfgggtkleitggggsggggsggggsevklqesgpglvapsqslsvtc tvsgvslpdygvswirqpprkglewlgviwgsettyynsalksrltiikdnsksq vflkmnslqtddtaiyycakhyyyggsyamdywgqgtsvtvss**hhhhhhhh**
CTL019 전체 - nt	107	atggccttaccagtgaccgccttgctcctgccgctggccttgctgctccacgccg ccaggccggacatccagatgacacagactacatcctccctgtctgcctctctggg agacagagtcaccatcagttgcagggcaagtcaggacattagtaaatatttaaat tggtatcagcagaaaccagatggaactgttaaactcctgatctaccatacatcaa

[0438]

[0439]

		gattacactcaggagtcccatcaaggttcagtggcagtgggtctggaacagatta ttctctcaccattagcaacctggagcaagaagatattgccacttacttttgccaa cagggtaatacgcttccgtacacgttcggagggggggaccaagctggagatcacag gtggcggtggctcgggcggtggtgggtcgggtggcggcggatctgaggtgaaact gcaggagtcaggacctggcctggtggcgccctcacagagcctgtccgtcacatgc actgtctcaggggtctcattacccgactatggtgtaagctggattcgccagcctc cacgaaagggtctggagtggctgggagtaatatggggtagtgaaaccacatacta taattcagctctcaaatccagactgaccatcatcaaggacaactccaagagccaa gttttcttaaaaatgaacagtctgcaaactgatgacacagccatttactactgtg ccaaacattattactacggtggtagctatgctatggactactggggccaaggaac ctcagtcaccgtctcctcaaccacgacgccagcgccgcgaccaccaacaccggcg cccaccatcgcgtcgcagcccctgtccctgcgcccagaggcgtgccggccagcgg cgggggcgcagtgcacacgagggggctggacttcgcctgtgatatctacatctg ggcgcccttggccgggacttgtggggtccttctcctgtcactggttatcaccctt tactgcaaacggggcagaaagaaactcctgtatatattcaaacaaccatttatga gaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaaga agaagaaggaggatgtgaactgagagtgaagttcagcaggagcgcagacgccccc gcgtacaagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagag aggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggggaaa gccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataag atggcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaagg ggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacacctacgacgc ccttcacatgcaggccctgccccctcgc
CTL019 전체 - aa	108	MALPVTALLLPLALLLHAARPdiqmtqttsslsaslgdrvtiscrasqdiskyln wyqqkpdgtvkllyhtsrlhsgvpsrfsgsgsgtdysltisnleqediatyfcq qgntlpytfgggtkleitggggsggggsggggsevklqesgpglvapsqslsvtc tvsgvslpdygvswirqpprkglewlgviwgsettyynsalksrltiikdnsksq vflkmnslqtddtaiyycakhyyyggsyamdywgqgtsvtvsstttpaprpptpa ptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvlllslvitl yckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfpeeeeggcelrvkfsrsadap aykqgqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdk maeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdtydalhmqalppr
CTL019 scFv 도메인	109	Diqmtqttsslsaslgdrvtiscrasqdiskylnwyqqkpdgtvkllyhtsrlh sgvpsrfsgsgsgtdysltisnleqediatyfcqqgntlpytfgggtkleitggg gsggggsggggsevklqesgpglvapsqslsvtctvsgvslpdygvswirqpprk glewlgviwgsettyynsalksrltiikdnsksqvflkmnslqtddtaiyycakh yyyggsyamdywgqgtsvtvss

mCAR1 scFv	110	QVQLLESGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIYPGD GDTNYNGKFKGQATLTADKSSSTAYMQLSGLTSEDSAVYSCARKTISSVVDFYFD YWGQGTTVTGGGSGGGSGGGSGGGSELVLTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVG TNVAWYQQKPGQSPKPLIYSATYRNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNVQSKDLAD YFCQYNRYPYTSFFFTKLEIKRRS
mCAR1 전체 - aa	111	QVQLLESGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIYPGD GDTNYNGKFKGQATLTADKSSSTAYMQLSGLTSEDSAVYSCARKTISSVVDFYFD YWGQGTTVTGGGSGGGSGGGSGGGSELVLTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVG TNVAWYQQKPGQSPKPLIYSATYRNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNVQSKDLAD YFCQYNRYPYTSFFFTKLEIKRRSKIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPS PLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRR PGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYD VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
mCAR2 scFv	112	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLH SGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGST SGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQP PRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYC AKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSE
mCAR2 CAR - aa	113	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLH SGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGST SGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQP PRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIY YCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSESKYGPPCPPCPMFWVLVVVGGVLACYS LLVTVAFIIFWVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEGGCELRV KFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR L
mCAR2 전체 - aa	114	DIQMTQTT SSLSASLGDR VTISCRASQD ISKYLNWYQQ KPDGTVKLLI YHTSRLHSGV PSRFSGSGSG TDYSLTISNL EQEDIATYFC QQGNTLPYTF GGGTKLEITG STSGSGKPGS GEGSTKGEVK LQESGPGLVA PSQSLSVTCT VSGVSLPDYG VSWIRQPPRK GLEWLGVIWG SETTYYNSAL KSRLTIIKDN SKSQVFLKMN SLQTDDTAIY YCAKHYYYGG SYAMDYWGQG TSVTVSSESK YGPPCPPCPM FWVLVVVGGV LACYSLLVTV AFIIFWVKRG RKKLLYIFKQ PFMRPVQTTQ EEDGCSCRFE EEEGGCELRV KFSRSADAPA YQQGQNQLYN ELNLGRREEY DVLDKRRGRD PEMGGKPRRK NPQEGLYNEL QKDKMAEAYS EIGMKGERRR GKGHDGLYQG LSTATKDTYD

[0440]

		ALHMQALPPR LEGGGEGRGS LLTCGDVEEN PGPRMLLLVT SLLLCELPHP AFLLIPRKVC NGIGIGEFKD SLSINATNIK HFKNCTSISG DLHILPVAFR GDSFTHTPPL DPQELDILKT VKEITGFLLI QAWPENRTDL HAFENLEIIR GRTKQHGQFS LAVVSLNITS LGLRSLKEIS DGDVIISGNK NLCYANTINW KKLFGTSGQK TKIISNRGEN SCKATGQVCH ALCSPEGCWG PEPRDCVSCR NVSRGRECVD KCNLLEGEPR EFVENSECIQ CHPECLPQAM NITCTGRGPD NCIQCAHYID GPHCVKTCPA GVMGENNTLV WKYADAGHVC HLCHPNCTYG CTGPGLEGCP TNGPKIPSIA TGMVGALLLL LVVALGIGLF M
mCAR3 scFv	115	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLH SGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGST SGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQP PRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYC AKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSS
mCAR3 전체 - aa	116	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLH SGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGST SGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQP PRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYC AKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHL CPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMT PRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
SSJ25-C1 VH 서열	287	QVQLLESGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIYPGD GDTNYNGKFKGQATLTADKSSSTAYMQLSGLTSEDSAVYSCARKTISSVVDFYFD YWGQGTTVT
SSJ25-C1 VL 서열	288	ELVLTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSPKPLIYSATYRN SGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNVQSKDLADYFYFCQYNRYPYTSGGGTKLEIKRR S

[0441]

[0442] 일부 실시형태에서, 항원 결합 도메인은 **표 2 또는 표 3**에 열거된 임의의 중쇄 결합 도메인 아미노산 서열의 HC CDR1, HC CDR2 및 HC CDR3을 포함한다. 실시형태들에서, 항원 결합 도메인은 LC CDR1, LC CDR2 및 LC CDR3을 추가로 포함한다. 실시형태들에서, 항원 결합 도메인은 **표 2 또는 표 3**에 열거된 임의의 경쇄 결합 도메인 아미노산 서열의 LC CDR1, LC CDR2 및 LC CDR3을 포함한다.

[0443] 일부 실시형태에서, 항원 결합 도메인은 **표 2 또는 표 3**에 열거된 임의의 경쇄 결합 도메인 아미노산 서열의 LC CDR1, LC CDR2 및 LC CDR3 중 1, 2개 또는 전부, 및 **표 2 또는 표 3**에 열거된 임의의 중쇄 결합 도메인 아미노산 서열의 HC CDR1, HC CDR2 및 HC CDR3 중 1, 2개 또는 전부를 포함한다.

[0444] 일부 실시형태에서, CDR은 카바트 넘버링 체계, 코티아 넘버링 체계 또는 그의 조합에 따라 정의된다.

[0445] scFv 도메인의 인간화 CDR 서열의 서열은 중쇄 가변 도메인에 대하여 **표 4**에, 그리고 경쇄 가변 도메인에 대하여 **표 5**에 나타나 있다. "ID"는 각 CDR에 대한 각각의 SEQ ID NO를 나타낸다.

[0446] [표 4]

중쇄 가변 도메인 CDR(카바트)

후보물질	FW	HCDR1	SEQ ID NO:	HCDR2	SEQ ID NO:	HCDR3	SEQ ID NO:
쥣과_CART19		DYGVS	117	VIWGSETTYYNSALKS	118	HYYYGGSYAMDY	122
인간화_CART19 a	VH4	DYGVS	117	VIWGSETTYY***S***S***S***LKS	119	HYYYGGSYAMDY	122
인간화_CART19 b	VH4	DYGVS	117	VIWGSETTYY***Q***S***S***LKS	120	HYYYGGSYAMDY	122
인간화_CART19 c	VH4	DYGVS	117	VIWGSETTYYNS***S***LKS	121	HYYYGGSYAMDY	122

[0447]

[0448] [표 5]

[0449]

경쇄 가변 도메인 CDR(카바트)

후보물질	FW	LCDR1	SEQ ID NO:	LCDR2	SEQ ID NO:	LCDR3	SEQ ID NO:
쥣과_CART19		RASQDISKYLN	123	HTSRLHS	124	QQGNTLPYT	125
인간화_CART19 a	VK3	RASQDISKYLN	123	HTSRLHS	124	QQGNTLPYT	125
인간화_CART19 b	VK3	RASQDISKYLN	123	HTSRLHS	124	QQGNTLPYT	125
인간화_CART19 c	VK3	RASQDISKYLN	123	HTSRLHS	124	QQGNTLPYT	125

[0450]

[0451] 이어서, CAR scFv 단편을 렌티바이러스 벡터 내로 클로닝하여, 발현을 위하여 EF1 알파 프로모터를 사용하여, 단일의 코딩 프레임 내에 전장 CAR 작제물을 생성하였다(SEQ ID NO: 11).

[0452] 일부 실시형태에서, CD19 CAR은 항-CD19 항체(예를 들어 항-CD19 단일- 또는 이중특이적 항체)로부터 유래되는(예를 들어 그의 아미노산 서열을 포함하는) 항원 결합 도메인 또는 그의 단편 또는 컨쥬게이트를 포함한다. 일 실시형태에서, 항-CD19 항체는 본원에 참조로 포함되는 WO2014/153270호(예를 들어 WO2014/153270호의 표 3)에 기재된 바와 같은 인간화 항원 결합 도메인 또는 그의 컨쥬게이트이다. 다른 예시적인 항-CD19 항체 또는 그의 단편 또는 컨쥬게이트는 CD19를 표적화하는 이중특이적 T 세포 결합제(예를 들어 블리나투모맙(blinatumomab)), SAR3419(사노피(Sanofi)), MEDI-551(메드이뮨 엘엘씨(MedImmune LLC)), 콤보톡스(Combotox), DT2219ARL(매소닉 암 센터(Masonic Cancer Center)), MOR-208(XmAb-5574로도 불림; 모르포시스(MorphoSys)), XmAb-5871(젠코르(Xencor)), MDX-1342(브리스톨-마이어스 스퀍(Bristol-Myers Squibb)), SGN-CD19A(시애틀 제네틱스(Seattle Genetics)), 및 AFM11(아피메드 테라퓨틱스(Affimed Therapeutics))을 포함하나, 이들에 제한되지는 않는다. 예를 들어 문헌[Hammer. MAbs. 4.5(2012): 571-77]을 참조한다. 블리나투모맙은 하나는 CD19에 결합하고, 하나는 CD3에 결합하는 2개의 scFv로 구성된 이중특이적 항체이다. 블리나투모맙은 T 세포가 암 세포를 공격하는 것을 지시한다. 예를 들어 문헌[Hammer et al.]; 임상 시험 식별자 번호 NCT00274742 및 NCT01209286을 참조한다. MEDI-551은 증진된 항체-의존성 세포-매개 세포독성(ADCC)을 갖도록 조작된 Fc를 갖는 인간화 항-CD19 항체이다. 예를 들어 문헌[Hammer et al.]; 및 임상 시험 식별자 번호 NCT01957579를 참조한다. 콤보톡스는 CD19 및 CD22에 결합하는 면역독소의 혼합물이다. 면역독소는 탈글리코실화된 리신 A 쇄에 융합된 scFv 항체 단편으로 구성된다. 예를 들어 문헌[Hammer et al.]; 및 문헌[Herrera et al. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 31.12(2009):936-41]; 문헌[Schindler et al. Br. J. Haematol. 154.4(2011):471-6]을 참조한다. DT2219ARL은 2개의 scFv 및 말단절단된 디프테리아 독소를 포함하는, CD19 및 CD22를 표적화하는 이중특이적 면역독소이다. 예를 들어 문헌[Hammer et al.]; 및 임상 시험 식별자 번호 NCT00889408을 참조한다. SGN-CD19A는 합성 세포독성 세포-사멸제, 모노메틸 아우리스타틴 F(MMAF)에 연결된 항-CD19 인간화 모노클로널 항체로 구성된 항체-약물 컨쥬게이트(ADC)이다. 예를 들어 문헌[Hammer et al.]; 및 임상 시험 식별자 번호 NCT01786096 및 NCT01786135를 참조한다. SAR3419는 절단 가능한 링커를 통해 메이탄신 유도체에 컨쥬게이트된 항-CD19 인간화 모노클로널 항체를 포함하는 항-CD19 항체-약물 컨쥬게이트(ADC)이다. 예를 들어 문헌[Younes et al. J. Clin. Oncol. 30.2(2012): 2776-82]; 문헌[Hammer et al.]; 임상 시험 식별자 번호 NCT00549185; 및 문헌[Blanc et al. Clin Cancer Res. 2011;17:6448-58]을 참조한다. XmAb-5871은 Fc-조작된, 인간화 항-CD19 항체이다. 예를 들어 문헌[Hammer et al.]을 참조한다. MDX-1342는 증진된 ADCC를 갖는 인간 Fc-조작된 항-CD19 항체이다. 예를 들어 문헌[Hammer et al.]을 참조한다. 실시형태들에서, 항체 분자는 이중특이적 항-CD19 및 항-CD3 분자이다. 예를 들어 AFM11은 CD19 및 CD3을 표적화하는 이중특이적 항체이다. 예를 들어 문헌[Hammer et al.]; 및 임상 시험 식별자 번호 NCT02106091을 참조한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 항-CD19 항체는 치료제, 예를 들어 화학치료제, 펩티드 백신(예컨대 문헌[Izumoto et al. 2008 J Neurosurg 108:963-971]에 기재된 것), 면역억제제 또는 면역절제제, 예를 들어 사이클로스포린(cyclosporin), 아자티오프린(azathioprine), 메토트렉세이트(methotrexate), 미코페놀레이트(mycophenolate), FK506, CAMPATH, 항-CD3 항체, 시톡신(cytoxin), 플루다라빈(fludarabine), 라파마이신(rapamycin), 미코페놀산, 스테로이드(steroid), FR901228 또는 사이토카인에 컨쥬게이트되거나 또는 다르게는 결합된다.

[0453] 일 실시형태에서, CD19에 대한 항원 결합 도메인은 본원의 표에 기재된 항원 결합 도메인의 항원 결합 부분, 예를 들어 CDR이다. 일 실시형태에서, CD19 항원 결합 도메인은 임의의 CD19 CAR, 예를 들어 LG-740; 미국 특허

제8,399,645호; 미국 특허 제7,446,190호; 문헌[Xu et al., Leuk Lymphoma. 2013 54(2):255-260(2012)]; 문헌[Cruz et al., Blood 122(17):2965-2973 (2013)]; 문헌[Brentjens et al., Blood, 118(18):4817-4828 (2011)]; 문헌[Kochenderfer et al., Blood 116(20):4099-102 (2010)]; 문헌[Kochenderfer et al., Blood 122 (25):4129-39(2013)]; 및 문헌[16th Annu Meet Am Soc Gen Cell Ther (ASGCT) (May 15-18, Salt Lake City) 2013, Abst 10]으로부터의 것일 수 있고, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0454] *예시적인 BCMA 항원 결합 도메인 및 CAR 작제물*

[0455] 실시형태들에서, BCMA CAR은 항-BCMA 결합 도메인(예를 들어 인간 또는 인간화 항-BCMA 결합 도메인), 막횡단 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하며, 상기 항-BCMA 결합 도메인은 표 7 또는 표 8에 열거된 임의의 항-BMCA 중쇄 결합 도메인 아미노산 서열의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HC CDR1), 중쇄 상보성 결정 영역 2(HC CDR2) 및 중쇄 상보성 결정 영역 3(HC CDR3)을 포함한다.

[0456] 일 실시형태에서, 항-BCMA 결합 도메인은 본원에(예를 들어 표 7 또는 표 8에) 기재된 경쇄 가변 영역 및/또는 본원에(예를 들어 표 7 또는 표 8에) 기재된 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0457] 일 실시형태에서, 인코딩된 항-BCMA 결합 도메인은 표 7 또는 표 8의 아미노산 서열의 경쇄 및 중쇄를 포함하는 scFv이다.

[0458] 일 실시형태에서, 인간 또는 인간화 항-BCMA 결합 도메인(예를 들어 scFv)은 표 7 또는 표 8에 제공되는 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형(예를 들어 치환, 예를 들어 보존적 치환)을 갖지만, 30, 20 또는 10개 이하의 변형(예를 들어 치환, 예를 들어 보존적 치환)을 갖는 아미노산 서열 또는 그와 적어도 95%(예를 들어 95 내지 99%) 동일성을 갖는 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 및/또는 표 7 또는 표 8에 제공되는 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형(예를 들어 치환, 예를 들어 보존적 치환)을 갖지만, 30, 20 또는 10개 이하의 변형(예를 들어 치환, 예를 들어 보존적 치환)을 갖는 아미노산 서열 또는 그와 적어도 95%(예를 들어 95 내지 99%) 동일성을 갖는 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0459] [표 7]

[0460]

예시적인 항-BCMA scFv 도메인 및 BCMA CAR 분자의 아미노산 및 핵산 서열

명칭/설명	SEQ ID NO:	서열
139109		
139109- aa scFv 도메인	294	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQLTQSPSSLS ASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIK
139109- nt ScFv 도메인	295	GAAGTGCAATTGGTGGAATCAGGGGGAGGACTTGTGCAGCCTGGAGGA TCGCTGAGACTGTCATGTGCCGTGTCCGGCTTTGCCCTGTCCAACCAC GGGATGTCCTGGGTCCGCCGCGCGCCTGGAAAGGGCCTCGAATGGGTG TCGGGTATTGTGTACAGCGGTAGCACCTACTATGCCGCATCCGTGAAG GGGAGATTCACCATCAGCCGGGACAACTCCAGGAACACTCTGTACCTC CAAATGAATTCGCTGAGGCCAGAGGACACTGCCATCTACTACTGCTCC GCGCATGGCGGAGAGTCCGACGTCTGGGGACAGGGGACCACCGTGACC

[0461]

		GTGTCTAGCGCGTCCGGCGGAGGCGGCAGCGGGGGTCGGGCATCAGGG GGCGGCGGATCGGACATCCAGCTCACCCAGTCCCCGAGCTCGCTGTCC GCCTCCGTGGGAGATCGGGTCACCATCACGTGCCGCGCGCCAGCCAGTCG ATTTCCTCCTACCTGAACTGGTACCAACAGAAGCCCGGAAAAGCCCCG AAGCTTCTCATCTACGCCGCCTCGAGCCTGCAGTCAGGAGTGCCCTCA CGGTTCTCCGGCTCCGGTTCCGGTACTGATTTCACCCTGACCATTTCC TCCCTGCAACCGGAGGACTTCGCTACTTACTACTGCCAGCAGTCGTAC TCCACCCCCTACACTTTCGGACAAGGCACCAAGGTCGAAATCAAG
139109- aa VH	296	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSS
139109- aa VL	297	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPY TFGQGTKVEIK
139109- aa 전체 CAR	298	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGF ALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSR NTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSG GRASGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSYSTPYTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACR PAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR
139109- nt 전체 CAR	299	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGGTGGAATCAGGGGGAGGACTT GTGCAGCCTGGAGGATCGCTGAGACTGTCATGTGCCGTGTCCGGCTTT GCCCTGTCCAACCACGGGATGTCCTGGGTCCGCCGCGCGCCTGGAAAG GGCCTCGAATGGGTGTCGGGTATTGTGTACAGCGGTAGCACCTACTAT GCCGCATCCGTGAAGGGGAGATTCACCATCAGCCGGGACAACTCCAGG AACACTCTGTACCTCCAAATGAATTCGCTGAGGCCAGAGGACACTGCC ATCTACTACTGCTCCGCGCATGGCGGAGAGTCCGACGTCTGGGGACAG GGGACCACCGTGACCGTGTCTAGCGCGTCCGGCGGAGGCGGCAGCGGG GGTCGGGCATCAGGGGGCGGCGGATCGGACATCCAGCTCACCCAGTCC CCGAGCTCGCTGTCCGCCTCCGTGGGAGATCGGGTCACCATCACGTGC CGCGCCAGCCAGTCGATTTCCTCCTACCTGAACTGGTACCAACAGAAG CCCGGAAAAGCCCCGAAGCTTCTCATCTACGCCGCCTCGAGCCTGCAG TCAGGAGTGCCCTCACGGTTCTCCGGCTCCGGTTCCGGTACTGATTTC ACCCTGACCATTTCCTCCCTGCAACCGGAGGACTTCGCTACTTACTAC TGCCAGCAGTCGTACTCCACCCCCTACACTTTCGGACAAGGCACCAAG GTCGAAATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCT CCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGA CCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGC GATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTG CTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTG CTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAA

		GAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGC TGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTAC AAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGA GAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATG GGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAG CTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAA GGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTC AGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTG CCGCCTCGG
139103		
139103- aa ScFv 도메인	300	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLGWV SGISRSGENTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYC ARSPAHYYGGMDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVLTQS PGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQG TKLEIK
139103- nt ScFv 도메인	301	CAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTCGTGCAACCCGGAAGA TCGCTTAGACTGTCGTGTGCCGCCAGCGGGTTCACTTTCTCGAACTAC GCGATGTCCTGGGTCCGCCAGGCACCCGGAAAGGGACTCGGTTGGGTG TCCGGCATTTCCCGGTCCGGCGAAAATACCTACTACGCCGACTCCGTG AAGGGCCGCTTCACCATCTCAAGGGACAACAGCAAAAACACCCTGTAC TTGCAAATGAACTCCCTGCGGGATGAAGATACAGCCGTGTACTATTGC GCCCGGTCGCCTGCCCATTACTACGGCGGAATGGACGTCTGGGGACAG GGAACCACTGTGACTGTCAGCAGCGCGTCGGGTGGCGGCGGCTCAGGG GGTCGGGCCTCCGGGGGGGGAGGGTCCGACATCGTGCTGACCCAGTCC CCGGGAACCCTGAGCCTGAGCCCGGGAGAGCGCGCGACCCTGTCATGC CGGGCATCCCAGAGCATTAGCTCCTCCTTTCTCGCCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGACAGGCCCCGAGGCTGCTGATCTACGGCGCTAGCAGAAGG GCTACCGGAATCCCAGACCGGTTCTCCGGCTCCGGTTCCGGGACCGAT TTCACCCTTACTATCTCGCGCCTGGAACCTGAGGACTCCGCCGTCTAC TACTGCCAGCAGTACCACTCATCCCCGTCGTGGACGTTCGGACAGGGC ACCAAGCTGGAGATTAAG
139103- aa VH	302	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLGWV SGISRSGENTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYC ARSPAHYYGGMDVWGQGTTVTVSS
139103- aa VL	303	DIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLAWYQQKPGQAPRLL IYGASRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSP SWTFGQGTKLEIK
139103- aa 전체 CAR	304	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFSNYAMSWVRQAPGKGLGWVSGISRSGENTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCARSPAHYYGGMDVWGQGTTVTVSSASG GGGSGGRASGGGGSDIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFL AWYQQKPGQAPRLLIYGASRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLS LRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP

[0462]

[0463]

		QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR
139103- nt 전체 CAR	305	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTC GTGCAACCCGGAAGATCGCTTAGACTGTCGTGTGCCGCCAGCGGGTTC ACTTTCTCGAACTACGCGATGTCCTGGGTCCGCCAGGCACCCGGAAAG GGACTCGGTTGGGTGTCCGGCATTTCCCGGTCCGGCGAAAATACCTAC TACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGCTTCACCATCTCAAGGGACAACAGC AAAAACACCCTGTACTTGCAAATGAACTCCCTGCGGGATGAAGATACA GCCGTGTACTATTGCGCCCGGTCGCCTGCCCATTACTACGGCGGAATG GACGTCTGGGGACAGGGAACCACTGTGACTGTCAGCAGCGCGTCGGGT GGCGGCGGCTCAGGGGGTCGGGCCTCCGGGGGGGGAGGGTCCGACATC GTGCTGACCCAGTCCCCGGGAACCCTGAGCCTGAGCCCGGGAGAGCGC GCGACCCTGTCATGCCGGGCATCCCAGAGCATTAGCTCCTCCTTTCTC GCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGACAGGCCCCGAGGCTGCTGATCTAC GGCGCTAGCAGAAGGGCTACCGGAATCCCAGACCGGTTCTCCGGCTCC GGTTCCGGGACCGATTTCACCCTTACTATCTCGCGCCTGGAACCTGAG GACTCCGCCGTCTACTACTGCCAGCAGTACCACTCATCCCCGTCGTGG ACGTTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCC CTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACC CGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCT GGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGT AAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATG AGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTC CCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGC AGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAAC GAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGG AGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCC CAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCC TATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCAC GACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGAC GCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139105		
139105- aa ScFv 도메인	306	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYC SVHSFLAYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVMTQTPLSLP VTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQGTK VEIK
139105- nt ScFv 도메인	307	CAAGTGCAACTCGTCGAATCCGGTGGAGGTCTGGTCCAACCTGGTAGA AGCCTGAGACTGTCGTGTGCGGCCAGCGGATTCACCTTTGATGACTAT GCTATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCAGGAAAGGGCCTGGAATGGGTG TCGGGAATTAGCTGGAACTCCGGGTCCATTGGCTACGCCGACTCCGTG AAGGGCCGCTTCACCATCTCCCGCGACAACGCAAAGAACTCCCTGTAC TTGCAAATGAACTCGCTCAGGGCTGAGGATACCGCGCTGTACTACTGC TCCGTGCATTCCTTCCTGGCCTACTGGGGACAGGGAACTCTGGTCACC

[0464]

		GTGTCGAGCGCCTCCGGCGGCGGGGGCTCGGGTGGACGGGCCTCGGGC GGAGGGGGGTCCGACATCGTGATGACCCAGACCCCGCTGAGCTTGCCC GTGACTCCCGGAGAGCCTGCATCCATCTCCTGCCGGTCATCCCAGTCC CTTCTCCACTCCAACGGATACAACTACCTCGACTGGTACCTCCAGAAG CCGGGACAGAGCCCTCAGCTTCTGATCTACCTGGGGTCAAATAGAGCC TCAGGAGTGCCGGATCGGTTCAGCGGATCTGGTTCGGGAACTGATTTC ACTCTGAAGATTTCCCGCGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTCTACTAC TGTATGCAGGCGCTGCAGACCCCCTATACCTTCGGCCAAGGGACGAAA GTGGAGATCAAG
139105- aa VH	308	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYC SVHSFLAYWGQGTLVTVSS
139105- aa VL	309	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQS PQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQA LQTPYTFGQGTKVEIK
139105- aa 전체 CAR	310	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTALYYCSVHSFLAYWGQGTLVTVSSASGGGGSG GRASGGGGSDIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLD WYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCMQALQTPYTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKR GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA DAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR
139105- nt 전체 CAR	311	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACTCGTCGAATCCGGTGGAGGTCTG GTCCAACCTGGTAGAAGCCTGAGACTGTCGTGTGCGGCCAGCGGATTC ACCTTTGATGACTATGCTATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCAGGAAAG GGCCTGGAATGGGTGTCGGGAATTAGCTGGAACTCCGGGTCCATTGGC TACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGCTTCACCATCTCCCGCGACAACGCA AAGAACTCCCTGTACTTGCAAATGAACTCGCTCAGGGCTGAGGATACC GCGCTGTACTACTGCTCCGTGCATTCCTTCCTGGCCTACTGGGGACAG GGAACTCTGGTCACCGTGTCGAGCGCCTCCGGCGGCGGGGGCTCGGGT GGACGGGCCTCGGGCGGAGGGGGGTCCGACATCGTGATGACCCAGACC CCGCTGAGCTTGCCCGTGACTCCCGGAGAGCCTGCATCCATCTCCTGC CGGTCATCCCAGTCCCTTCTCCACTCCAACGGATACAACTACCTCGAC TGGTACCTCCAGAAGCCGGGACAGAGCCCTCAGCTTCTGATCTACCTG GGGTCAAATAGAGCCTCAGGAGTGCCGGATCGGTTCAGCGGATCTGGT TCGGGAACTGATTTCACTCTGAAGATTTCCCGCGTGGAAGCCGAGGAC GTGGGCGTCTACTACTGTATGCAGGCGCTGCAGACCCCCTATACCTTC GGCCAAGGGACGAAAGTGGAGATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGG CCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGT CCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGT CTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACT TGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGC

		GGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCT GTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAG GAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCA GATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTC AATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGA CGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAG GGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGC GAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGA CTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTT CACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139111		
139111- aa ScFv 도메인	312	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVMTQTPLSLS VTPGQPASISCKSSQSLLRNDGKTPLYWYLQKAGQPPQLLIYEVSNRF SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGAYYCMQNIQFPSFGGGTKL EIK
139111- nt ScFv 도메인	313	GAAGTGCAATTGTTGGAATCTGGAGGAGGACTTGTGCAGCCTGGAGGA TCACTGAGACTTTCGTGTGCGGTGTCAGGCTTCGCCCTGAGCAACCAC GGCATGAGCTGGGTGCGGAGAGCCCCGGGGAAGGGTCTGGAATGGGTG TCCGGGATCGTCTACTCCGGTTCAACTTACTACGCCGCAAGCGTGAAG GGTCGCTTCACCATTTCCCGCGATAACTCCCGGAACACCCTGTACCTC CAAATGAACTCCCTGCGGCCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGTTCC GCGCATGGAGGAGAGTCCGATGTCTGGGGACAGGGCACTACCGTGACC GTGTCGAGCGCCTCGGGGGGAGGAGGCTCCGGCGGTCGCGCCTCCGGG GGGGGTGGCAGCGACATTGTGATGACGCAGACTCCACTCTCGCTGTCC GTGACCCCGGGACAGCCCGCGTCCATCTCGTGCAAGAGCTCCCAGAGC CTGCTGAGGAACGACGGAAAGACTCCTCTGTATTGGTACCTCCAGAAG GCTGGACAGCCCCCGCAACTGCTCATCTACGAAGTGTCAAATCGCTTC TCCGGGGTGCCGGATCGGTTTTCCGGCTCGGGATCGGGCACCGACTTC ACCCTGAAAATCTCCAGGGTCGAGGCCGAGGACGTGGGAGCCTACTAC TGCATGCAAAACATCCAGTTCCCTTCCTTCGGCGGCGGCACAAAGCTG GAGATTAAG
139111- aa VH	314	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSS
139111- aa VL	315	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLRNDGKTPLYWYLQKAGQP PQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGAYYCMQN IQFPSFGGGTKLEIK
139111- aa 전체 CAR	316	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGF ALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSR NTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSG GRASGGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLRNDGKTPLY WYLQKAGQPPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGAYYCMQNIQFPSFGGGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRG RKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD

[0465]

		APAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR
139111- nt 전체 CAR	317	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGTTGGAATCTGGAGGAGGACTT GTGCAGCCTGGAGGATCACTGAGACTTTCGTGTGCGGTGTCAGGCTTC GCCCTGAGCAACCACGGCATGAGCTGGGTGCGGAGAGCCCCGGGGAAG GGTCTGGAATGGGTGTCCGGGATCGTCTACTCCGGTTCAACTTACTAC GCCGCAAGCGTGAAGGGTCGCTTCACCATTTCCCGCGATAACTCCCGG AACACCCTGTACCTCCAAATGAACTCCCTGCGGCCCGAGGACACCGCC ATCTACTACTGTTCCGCGCATGGAGGAGAGTCCGATGTCTGGGGACAG GGCACTACCGTGACCGTGTCGAGCGCCTCGGGGGGAGGAGGCTCCGGC GGTCGCGCCTCCGGGGGGGGTGGCAGCGACATTGTGATGACGCAGACT CCACTCTCGCTGTCCGTGACCCCGGGACAGCCCGCGTCCATCTCGTGC AAGAGCTCCCAGAGCCTGCTGAGGAACGACGGAAAGACTCCTCTGTAT TGGTACCTCCAGAAGGCTGGACAGCCCCCGCAACTGCTCATCTACGAA GTGTCAAATCGCTTCTCCGGGGTGCCGGATCGGTTTTCCGGCTCGGGA TCGGGCACCGACTTCACCCTGAAAATCTCCAGGGTCGAGGCCGAGGAC GTGGGAGCCTACTACTGCATGCAAAACATCCAGTTCCCTTCCTTCGGC GGCGGCACAAAGCTGGAGATTAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCA CCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCG GAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTT GACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGC GGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGT CGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTG CAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAG GAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGAT GCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAAT CTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGG GACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGC CTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAG ATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTG TACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCAC ATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139100		
139100- aa ScFv 도메인	318	QVQLVQSGAEVRKTGASVKVSCKASGYIFDNFGINWVRQAPGQGLEWM GWINPKNNNTNYAQKFQGRVTITADESTNTAYMEVSSLRSEDTAVYYC ARGPYYYQSYMDVWGQGTMVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVMTQT PLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLNWYLQKPGQSPQLLIYL GSKRASGVPDRFSGSGSGTDFTLHITRVGAEDVGVYYCMQALQTPYTF GQGTKLEIK
139100- nt ScFv 도메인	319	CAAGTCCAACTCGTCCAGTCCGGCGCAGAAGTCAGAAAAACCGGTGCT AGCGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACATTTTCGATAACTTC GGAATCAACTGGGTCAGACAGGCCCCGGGCCAGGGGCTGGAATGGATG GGATGGATCAACCCCAAGAACAACAACACCAACTACGCACAGAAGTTC CAGGGCCGCGTGACTATCACCGCCGATGAATCGACCAATACCGCCTAC ATGGAGGTGTCCTCCCTGCGGTCGGAGGACACTGCCGTGTATTACTGC

[0466]

[0467]

		GCGAGGGGCCCATACTACTACCAAAGCTACATGGACGTCTGGGGACAG GGAACCATGGTGACCGTGTCATCCGCCTCCGGTGGTGGAGGCTCCGGG GGGCGGGCTTCAGGAGGCGGAGGAAGCGATATTGTGATGACCCAGACT CCGCTTAGCCTGCCCGTGACTCCTGGAGAACCGGCCTCCATTTCCTGC CGGTCCTCGCAATCACTCCTGCATTCCAACGGTTACAACTACCTGAAT TGGTACCTCCAGAAGCCTGGCCAGTCGCCCCAGTTGCTGATCTATCTG GGCTCGAAGCGCGCCTCCGGGGTGCCTGACCGGTTTAGCGGATCTGGG AGCGGCACGGACTTCACTCTCCACATCACCCGCGTGGGAGCGGAGGAC GTGGGAGTGTACTACTGTATGCAGGCGCTGCAGACTCCGTACACATTC GGACAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAG
139100- aa VH	320	QVQLVQSGAEVRKTGASVKVSCKASGYIFDNFGINWVRQAPGQGLEWM GWINPKNNNTNYAQKFQGRVTITADESTNTAYMEVSSLRSEDTAVYYC ARGPYYYQSYMDVWGQGTMVTVSS
139100- aa VL	321	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLNWYLQKPGQS PQLLIYLGSKRASGVPDRFSGSGSGTDFTLHITRVGAEDVGVYYCMQA LQTPYTFGQGTKLEIK
139100- aa 전체 CAR	322	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVRKTGASVKVSCKASGY IFDNFGINWVRQAPGQGLEWMGWINPKNNNTNYAQKFQGRVTITADES TNTAYMEVSSLRSEDTAVYYCARGPYYYQSYMDVWGQGTMVTVSSASG GGGSGGRASGGGGSDIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNG YNYLNWYLQKPGQSPQLLIYLGSKRASGVPDRFSGSGSGTDFTLHITR VGAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQ PLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT LYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVK FSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRR KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR
139100- nt 전체 CAR	323	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCCAAGTCCAACTCGTCCAGTCCGGCGCAGAAGTC AGAAAAACCGGTGCTAGCGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTAC ATTTTCGATAACTTCGGAATCAACTGGGTCAGACAGGCCCCGGGCCAG GGGCTGGAATGGATGGGATGGATCAACCCCAAGAACAACAACACCAAC TACGCACAGAAGTTCCAGGGCCGCGTGACTATCACCGCCGATGAATCG ACCAATACCGCCTACATGGAGGTGTCCTCCCTGCGGTCGGAGGACACT GCCGTGTATTACTGCGCGAGGGGCCCATACTACTACCAAAGCTACATG GACGTCTGGGGACAGGGAACCATGGTGACCGTGTCATCCGCCTCCGGT GGTGGAGGCTCCGGGGGGCGGGCTTCAGGAGGCGGAGGAAGCGATATT GTGATGACCCAGACTCCGCTTAGCCTGCCCGTGACTCCTGGAGAACCG GCCTCCATTTCCTGCCGGTCCTCGCAATCACTCCTGCATTCCAACGGT TACAACTACCTGAATTGGTACCTCCAGAAGCCTGGCCAGTCGCCCCAG TTGCTGATCTATCTGGGCTCGAAGCGCGCCTCCGGGGTGCCTGACCGG TTTAGCGGATCTGGGAGCGGCACGGACTTCACTCTCCACATCACCCGC GTGGGAGCGGAGGACGTGGGAGTGTACTACTGTATGCAGGCGCTGCAG ACTCCGTACACATTCGGACAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAGACCACT ACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAG CCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCC GTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCC

[0468]

		CCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACT CTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAA CCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCA TGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAA TTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAG CTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTG GACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGA AAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATG GCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGC AAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGAC ACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139101		
139101- aa ScFv 도메인	324	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSDAMTWVRQAPGKGLEWV SVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKLDSSGYYYARGPRYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQL TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGAS TLASGVPARFSGSGSGTHFTLTINSLQSEDSATYYCQQSYKRASFGQG TKVEIK
139101- nt ScFv 도메인	325	CAAGTGCAACTTCAAGAATCAGGCGGAGGACTCGTGCAGCCCGGAGGA TCATTGCGGCTCTCGTGCGCCGCCTCGGGCTTCACCTTCTCGAGCGAC GCCATGACCTGGGTCCGCCAGGCCCCGGGGAAGGGGCTGGAATGGGTG TCTGTGATTTCCGGCTCCGGGGGAACTACGTACTACGCCGATTCCGTG AAAGGTCGCTTCACTATCTCCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTTTAT CTGCAAATGAATTCCCTCCGCGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGC GCCAAGCTGGACTCCTCGGGCTACTACTATGCCCGGGGTCCGAGATAC TGGGGACAGGGAACCCTCGTGACCGTGTCCTCCGCGTCCGGCGGAGGA GGGTCGGGAGGGCGGGCCTCCGGCGGCGGCGGTTCGGACATCCAGCTG ACCCAGTCCCCATCCTCACTGAGCGCAAGCGTGGGCGACAGAGTCACC ATTACATGCAGGGCGTCCCAGAGCATCAGCTCCTACCTGAACTGGTAC CAACAGAAGCCTGGAAAGGCTCCTAAGCTGTTGATCTACGGGGCTTCG ACCCTGGCATCCGGGGTGCCCGCGAGGTTTAGCGGAAGCGGTAGCGGC ACTCACTTCACTCTGACCATTAACAGCCTCCAGTCCGAGGATTCAGCC ACTTACTACTGTCAGCAGTCCTACAAGCGGGCCAGCTTCGGACAGGGC ACTAAGGTCGAGATCAAG
139101- aa VH	326	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSDAMTWVRQAPGKGLEWV SVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKLDSSGYYYARGPRYWGQGTLVTVSS
139101- aa VL	327	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YGASTLASGVPARFSGSGSGTHFTLTINSLQSEDSATYYCQQSYKRAS FGQGTKVEIK
139101- aa 전체 CAR	328	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSDAMTWVRQAPGKGLEWVSVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLDSSGYYYARGPRYWGQGTLVTVSS ASGGGGSGGRASGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISS YLNWYQQKPGKAPKLLIYGASTLASGVPARFSGSGSGTHFTLTINSLQ SEDSATYYCQQSYKRASFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLS LRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC

		KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR
139101- nt 전체 CAR	329	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACTTCAAGAATCAGGCGGAGGACTC GTGCAGCCCGGAGGATCATTGCGGCTCTCGTGCGCCGCCTCGGGCTTC ACCTTCTCGAGCGACGCCATGACCTGGGTCCGCCAGGCCCCGGGGAAG GGGCTGGAATGGGTGTCTGTGATTTCCGGCTCCGGGGGAACTACGTAC TACGCCGATTCCGTGAAAGGTCGCTTCACTATCTCCCGGGACAACAGC AAGAACACCCTTTATCTGCAAATGAATTCCCTCCGCGCCGAGGACACC GCCGTGTACTACTGCGCCAAGCTGGACTCCTCGGGCTACTACTATGCC CGGGGTCCGAGATACTGGGGACAGGGAACCCTCGTGACCGTGTCCTCC GCGTCCGGCGGAGGAGGGTCGGGAGGGCGGGCCTCCGGCGGCGGCGGT TCGGACATCCAGCTGACCCAGTCCCCATCCTCACTGAGCGCAAGCGTG GGCGACAGAGTCACCATTACATGCAGGGCGTCCCAGAGCATCAGCTCC TACCTGAACTGGTACCAACAGAAGCCTGGAAAGGCTCCTAAGCTGTTG ATCTACGGGGCTTCGACCCTGGCATCCGGGGTGCCCGCGAGGTTTAGC GGAAGCGGTAGCGGCACTCACTTCACTCTGACCATTAACAGCCTCCAG TCCGAGGATTCAGCCACTTACTACTGTCAGCAGTCCTACAAGCGGGCC AGCTTCGGACAGGGCACTAAGGTCGAGATCAAGACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCC CTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACC CGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCT GGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGT AAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATG AGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTC CCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGC AGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAAC GAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGG AGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCC CAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCC TATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCAC GACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGAC GCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139102		
139102- aa ScFv 도메인	330	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYGITWVRQAPGQGLEWM GWISAYNGNTNYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARGPYYYYMDVWGKGTMVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVMTQSPL SLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYVDWYLQKPGQSPQLLIYLGS NRASGVPDRFSGSGSGTDFKLQISRVEAEDVGIYYCMQGRQFPYSFGQ GTKVEIK
139102- nt ScFv 도메인	331	CAAGTCCAACTGGTCCAGAGCGGTGCAGAAGTGAAGAAGCCCGGAGCG AGCGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCTTCCGGGTACACCTTCTCCAACTAC GGCATCACTTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGACAGGGCCTGGAATGGATG GGGTGGATTTCCGCGTACAACGGCAATACGAACTACGCTCAGAAGTTC CAGGGTAGAGTGACCATGACTAGGAACACCTCCATTTCCACCGCCTAC

[0469]

[0470]

		ATGGAACTGTCCTCCCTGCGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGC GCCCGGGGACCATACTACTACTACATGGATGTCTGGGGGAAGGGGACT ATGGTCACCGTGTCATCCGCCTCGGGAGGCGGCGGATCAGGAGGACGC GCCTCTGGTGGTGGAGGATCGGAGATCGTGATGACCCAGAGCCCTCTC TCCTTGCCCGTGACTCCTGGGGAGCCCGCATCCATTTCATGCCGGAGC TCCCAGTCACTTCTCTACTCCAACGGCTATAACTACGTGGATTGGTAC CTCCAAAAGCCGGGCCAGAGCCCGCAGCTGCTGATCTACCTGGGCTCG AACAGGGCCAGCGGAGTGCCTGACCGGTTCTCCGGGTCGGGAAGCGGG ACCGACTTCAAGCTGCAAATCTCGAGAGTGGAGGCCGAGGACGTGGGA ATCTACTACTGTATGCAGGGCCGCCAGTTTCCGTACTCGTTCGGACAG GGCACCAAAGTGGAAATCAAG
139102- aa VH	332	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYGITWVRQAPGQGLEWM GWISAYNGNTNYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARGPYYYYMDVWGKGTMVTVSS
139102- aa VL	333	EIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYVDWYLQKPGQS PQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFKLQISRVEAEDVGIYYCMQG RQFPYSFGQGTKVEIK
139102- aa 전체 CAR	334	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY TFSNYGITWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKFQGRVTMTRNTS ISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGPYYYYMDVWGKGTMVTVSSASGGG GSGGRASGGGGSEIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYN YVDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFKLQISRVE AEDVGIYYCMQGRQFPYSFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPL SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS RSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTY DALHMQALPPR
139102- nt 전체 CAR	335	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCCAAGTCCAACTGGTCCAGAGCGGTGCAGAAGTG AAGAAGCCCGGAGCGAGCGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCTTCCGGGTAC ACCTTCTCCAACTACGGCATCACTTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGACAG GGCCTGGAATGGATGGGGTGGATTTCCGCGTACAACGGCAATACGAAC TACGCTCAGAAGTTCCAGGGTAGAGTGACCATGACTAGGAACACCTCC ATTTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTGCGGAGCGAGGACACC GCCGTGTACTATTGCGCCCGGGGACCATACTACTACTACATGGATGTC TGGGGGAAGGGGACTATGGTCACCGTGTCATCCGCCTCGGGAGGCGGC GGATCAGGAGGACGCGCCTCTGGTGGTGGAGGATCGGAGATCGTGATG ACCCAGAGCCCTCTCTCCTTGCCCGTGACTCCTGGGGAGCCCGCATCC ATTTCATGCCGGAGCTCCCAGTCACTTCTCTACTCCAACGGCTATAAC TACGTGGATTGGTACCTCCAAAAGCCGGGCCAGAGCCCGCAGCTGCTG ATCTACCTGGGCTCGAACAGGGCCAGCGGAGTGCCTGACCGGTTCTCC GGGTCGGGAAGCGGGACCGACTTCAAGCTGCAAATCTCGAGAGTGGAG GCCGAGGACGTGGGAATCTACTACTGTATGCAGGGCCGCCAGTTTCCG TACTCGTTCGGACAGGGCACCAAAGTGGAAATCAAGACCACTACCCCA GCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTG TCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCAT

		ACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTG GCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTAC TGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTC ATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGG TTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGC CGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTAC AACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAG CGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAAT CCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAA GCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGC CACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTAT GACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139104		
139104- aa ScFv 도메인	336	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLTQSPATLS VSPGESATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRASGIPD RFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYGSSLTFGGGTKVEIK
139104- nt ScFv 도메인	337	GAAGTGCAATTGCTCGAAACTGGAGGAGGTCTGGTGCAACCTGGAGGA TCACTTCGCCTGTCCTGCGCCGTGTCGGGCTTTGCCCTGTCCAACCAT GGAATGAGCTGGGTCCGCCGCGCGCCGGGGAAGGGCCTCGAATGGGTG TCCGGCATCGTCTACTCCGGCTCCACCTACTACGCCGCGTCCGTGAAG GGCCGGTTCACGATTTCACGGGACAACTCGCGGAACACCCTGTACCTC CAAATGAATTCCCTTCGGCCGGAGGATACTGCCATCTACTACTGCTCC GCCCACGGTGGCGAATCCGACGTCTGGGGCCAGGGAACCACCGTGACC GTGTCCAGCGCGTCCGGGGGAGGAGGAAGCGGGGGTAGAGCATCGGGT GGAGGCGGATCAGAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGCCACCTTGAGC GTGTCACCAGGAGAGTCCGCCACCCTGTCATGCCGCGCCAGCCAGTCC GTGTCCTCCAACCTGGCTTGGTACCAGCAGAAGCCGGGGCAGGCCCCT AGACTCCTGATCTATGGGGCGTCGACCCGGGCATCTGGAATTCCCGAT AGGTTCAGCGGATCGGGCTCGGGCACTGACTTCACTCTGACCATCTCC TCGCTGCAAGCCGAGGACGTGGCTGTGTACTACTGTCAGCAGTACGGA AGCTCCCTGACTTTCGGTGGCGGGACCAAAGTCGAGATTAAG
139104- aa VH	338	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSS
139104- aa VL	339	EIVLTQSPATLSVSPGESATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLI YGASTRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYGSSLT FGGGTKVEIK
139104- aa 전체 CAR	340	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGF ALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSR NTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSG GRASGGGGSEIVLTQSPATLSVSPGESATLSCRASQSVSSNLAWYQQK PGQAPRLLIYGASTRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYY CQQYGSSLTFGGGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRP AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLL YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYK

[0471]

		QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR
139104- nt 전체 CAR	341	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGCTCGAAACTGGAGGAGGTCTG GTGCAACCTGGAGGATCACTTCGCCTGTCCTGCGCCGTGTCGGGCTTT GCCCTGTCCAACCATGGAATGAGCTGGGTCCGCCGCGCGCCGGGGAAG GGCCTCGAATGGGTGTCCGGCATCGTCTACTCCGGCTCCACCTACTAC GCCGCGTCCGTGAAGGGCCGGTTCACGATTTCACGGGACAACTCGCGG AACACCCTGTACCTCCAAATGAATTCCCTTCGGCCGGAGGATACTGCC ATCTACTACTGCTCCGCCCACGGTGGCGAATCCGACGTCTGGGGCCAG GGAACCACCGTGACCGTGTCCAGCGCGTCCGGGGGAGGAGGAAGCGGG GGTAGAGCATCGGGTGGAGGCGGATCAGAGATCGTGCTGACCCAGTCC CCCGCCACCTTGAGCGTGTCACCAGGAGAGTCCGCCACCCTGTCATGC CGCGCCAGCCAGTCCGTGTCCTCCAACCTGGCTTGGTACCAGCAGAAG CCGGGGCAGGCCCCTAGACTCCTGATCTATGGGGCGTCGACCCGGGCA TCTGGAATTCCCGATAGGTTCAGCGGATCGGGCTCGGGCACTGACTTC ACTCTGACCATCTCCTCGCTGCAAGCCGAGGACGTGGCTGTGTACTAC TGTCAGCAGTACGGAAGCTCCCTGACTTTCGGTGGCGGGACCAAAGTC GAGATTAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCT ACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCC GCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGAT ATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTT TCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTG TACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAG GAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGC GAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAG CAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAG GAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGC GGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTC CAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGG GAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGC ACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCG CCTCGG
139106		
139106- aa ScFv 도메인	342	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVMTQSPATLS VSPGERATLSCRASQSVSSKLAWYQQKPGQAPRLLMYGASIRATGIPD RFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYGSSSWTFGQGTKVEIK
139106- nt ScFv 도메인	343	GAAGTGCAATTGGTGGAAACTGGAGGAGGACTTGTGCAACCTGGAGGA TCATTGAGACTGAGCTGCGCAGTGTCGGGATTCGCCCTGAGCAACCAT GGAATGTCCTGGGTCAGAAGGGCCCCTGGAAAAGGCCTCGAATGGGTG TCAGGGATCGTGTACTCCGGTTCCACTTACTACGCCGCCTCCGTGAAG GGGCGCTTCACTATCTCACGGGATAACTCCCGCAATACCCTGTACCTC CAAATGAACAGCCTGCGGCCGGAGGATACCGCCATCTACTACTGTTCC GCCCACGGTGGAGAGTCTGACGTCTGGGGCCAGGGAACTACCGTGACC

[0472]

[0473]

		GTGTCCTCCGCGTCCGGCGGTGGAGGGAGCGGCGGCCGCGCCAGCGGC GGCGGAGGCTCCGAGATCGTGATGACCCAGAGCCCCGCTACTCTGTCG GTGTCGCCCGGAGAAAGGGCGACCCTGTCCTGCCGGGCGTCGCAGTCC GTGAGCAGCAAGCTGGCTTGGTACCAGCAGAAGCCGGGCCAGGCACCA CGCCTGCTTATGTACGGTGCCTCCATTCGGGCCACCGGAATCCCGGAC CGGTTCTCGGGGTCGGGGTCCGGTACCGAGTTCACACTGACCATTTCC TCGCTCGAGCCCGAGGACTTTGCCGTCTATTACTGCCAGCAGTACGGC TCCTCCTCATGGACGTTCGGCCAGGGGACCAAGGTCGAAATCAAG
139106- aa VH	344	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSS
139106- aa VL	345	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSKLAWYQQKPGQAPRLLM YGASIRATGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCQQYGSSSW TFGQGTKVEIK
139106- aa 전체 CAR	346	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGF ALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSR NTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSG GRASGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSKLAWYQQK PGQAPRLLMYGASIRATGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYY CQQYGSSSWTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACR PAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR
139106- nt 전체 CAR	347	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGGTGGAAACTGGAGGAGGACTT GTGCAACCTGGAGGATCATTGAGACTGAGCTGCGCAGTGTCGGGATTC GCCCTGAGCAACCATGGAATGTCCTGGGTCAGAAGGGCCCCTGGAAAA GGCCTCGAATGGGTGTCAGGGATCGTGTACTCCGGTTCCACTTACTAC GCCGCCTCCGTGAAGGGGCGCTTCACTATCTCACGGGATAACTCCCGC AATACCCTGTACCTCCAAATGAACAGCCTGCGGCCGGAGGATACCGCC ATCTACTACTGTTCCGCCCACGGTGGAGAGTCTGACGTCTGGGGCCAG GGAACTACCGTGACCGTGTCCTCCGCGTCCGGCGGTGGAGGGAGCGGC GGCCGCGCCAGCGGCGGCGGAGGCTCCGAGATCGTGATGACCCAGAGC CCCGCTACTCTGTCGGTGTCGCCCGGAGAAAGGGCGACCCTGTCCTGC CGGGCGTCGCAGTCCGTGAGCAGCAAGCTGGCTTGGTACCAGCAGAAG CCGGGCCAGGCACCACGCCTGCTTATGTACGGTGCCTCCATTCGGGCC ACCGGAATCCCGGACCGGTTCTCGGGGTCGGGGTCCGGTACCGAGTTC ACACTGACCATTTCCTCGCTCGAGCCCGAGGACTTTGCCGTCTATTAC TGCCAGCAGTACGGCTCCTCCTCATGGACGTTCGGCCAGGGGACCAAG GTCGAAATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCT CCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGA CCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGC GATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTG CTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTG CTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAA

[0474]

		GAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGC TGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTAC AAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGA GAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATG GGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAG CTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAA GGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTC AGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTG CCGCCTCGG
139107		
139107- aa ScFv 도메인	348	EVQLVETGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLTQSPGTLS LSPGERATLSCRASQSVGSTNLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIP DRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPWTFGQGTKVEI K
139107- nt ScFv 도메인	349	GAAGTGCAATTGGTGGAGACTGGAGGAGGAGTGGTGCAACCTGGAGGA AGCCTGAGACTGTCATGCGCGGTGTCGGGCTTCGCCCTCTCCAACCAC GGAATGTCCTGGGTCCGCCGGGCCCCTGGGAAAGGACTTGAATGGGTG TCCGGCATCGTGTACTCGGGTTCCACCTACTACGCGGCCTCAGTGAAG GGCCGGTTTACTATTAGCCGCGACAACTCCAGAAACACACTGTACCTC CAAATGAACTCGCTGCGGCCGGAAGATACCGCTATCTACTACTGCTCC GCCCATGGGGGAGAGTCGGACGTCTGGGGACAGGGCACCACTGTCACT GTGTCCAGCGCTTCCGGCGGTGGTGGAAGCGGGGGACGGGCCTCAGGA GGCGGTGGCAGCGAGATTGTGCTGACCCAGTCCCCCGGGACCCTGAGC CTGTCCCCGGGAGAAAGGGCCACCCTCTCCTGTCGGGCATCCCAGTCC GTGGGGTCTACTAACCTTGCATGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCC CCTCGCCTGCTGATCTACGACGCGTCCAATAGAGCCACCGGCATCCCG GATCGCTTCAGCGGAGGCGGATCGGGCACCGACTTCACCCTCACCATT TCAAGGCTGGAACCGGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTAT GGTTCGTCCCCACCCTGGACGTTCGGCCAGGGGACTAAGGTCGAGATC AAG
139107- aa VH	350	EVQLVETGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSS
139107- aa VL	351	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSTNLAWYQQKPGQAPRLL IYDASNRATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP PWTFGQGTKVEIK
139107- aa 전체 CAR	352	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGVVQPGGSLRLSCAVSGF ALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSR NTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSG GRASGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSTNLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCQQYGSSPPWTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP AYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY

[0475]

		NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR
139107- nt 전체 CAR	353	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGGTGGAGACTGGAGGAGGAGTG GTGCAACCTGGAGGAAGCCTGAGACTGTCATGCGCGGTGTCGGGCTTC GCCCTCTCCAACCACGGAATGTCCTGGGTCCGCCGGGCCCCTGGGAAA GGACTTGAATGGGTGTCCGGCATCGTGTACTCGGGTTCCACCTACTAC GCGGCCTCAGTGAAGGGCCGGTTTACTATTAGCCGCGACAACTCCAGA AACACACTGTACCTCCAAATGAACTCGCTGCGGCCGGAAGATACCGCT ATCTACTACTGCTCCGCCCATGGGGGAGAGTCGGACGTCTGGGGACAG GGCACCACTGTCACTGTGTCCAGCGCTTCCGGCGGTGGTGGAAGCGGG GGACGGGCCTCAGGAGGCGGTGGCAGCGAGATTGTGCTGACCCAGTCC CCCGGGACCCTGAGCCTGTCCCCGGGAGAAAGGGCCACCCTCTCCTGT CGGGCATCCCAGTCCGTGGGGTCTACTAACCTTGCATGGTACCAGCAG AAGCCCGGCCAGGCCCCTCGCCTGCTGATCTACGACGCGTCCAATAGA GCCACCGGCATCCCGGATCGCTTCAGCGGAGGCGGATCGGGCACCGAC TTCACCCTCACCATTTCAAGGCTGGAACCGGAGGACTTCGCCGTGTAC TACTGCCAGCAGTATGGTTCGTCCCCACCCTGGACGTTCGGCCAGGGG ACTAAGGTCGAGATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACC CCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCA TGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTC GCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTC CTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAG AAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACT ACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAA GGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCA GCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGT CGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCA GAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTAC AACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGT ATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAG GGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAG GCCCTGCCGCCTCGG
139108		
139108- aa ScFv 도메인	354	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWV SYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARESGDGMDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQMTQSPSS LSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTLAFGQGTKVDIK
139108- nt ScFv 도메인	355	CAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTCGTGAAACCTGGAGGA TCATTGAGACTGTCATGCGCGGCCTCGGGATTCACGTTCTCCGATTAC TACATGAGCTGGATTCGCCAGGCTCCGGGGAAGGGACTGGAATGGGTG TCCTACATTTCCTCATCCGGCTCCACCATCTACTACGCGGACTCCGTG AAGGGGAGATTCACCATTAGCCGCGATAACGCCAAGAACAGCCTGTAC CTTCAGATGAACTCCCTGCGGGCTGAAGATACTGCCGTCTACTACTGC GCAAGGGAGAGCGGAGATGGGATGGACGTCTGGGGACAGGGTACCACT GTGACCGTGTCGTCGGCCTCCGGCGGAGGGGGTTCGGGTGGAAGGGCC

[0476]

		AGCGGCGGCGGAGGCAGCGACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCATCG CTGTCCGCCTCCGTGGGCGACCGCGTCACCATCACATGCCGGGCCTCA CAGTCGATCTCCTCCTACCTCAATTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAG GCCCCTAAGCTTCTGATCTACGCAGCGTCCTCCCTGCAATCCGGGGTC CCATCTCGGTTCTCCGGCTCGGGCAGCGGTACCGACTTCACTCTGACC ATCTCGAGCCTGCAGCCGGAGGACTTCGCCACTTACTACTGTCAGCAA AGCTACACCCTCGCGTTTGGCCAGGGCACCAAAGTGGACATCAAG
139108- aa VH	356	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWV SYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARESGDGMDVWGQGTTVTVSS
139108- aa VL	357	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYTLAF GQGTKVDIK
139108- aa 전체 CAR	358	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARESGDGMDVWGQGTTVTVSSASGGGG SGGRASGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQ QKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQSYTLAFGQGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACR PAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR
139108- nt 전체 CAR	359	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTC GTGAAACCTGGAGGATCATTGAGACTGTCATGCGCGGCCTCGGGATTC ACGTTCTCCGATTACTACATGAGCTGGATTCGCCAGGCTCCGGGGAAG GGACTGGAATGGGTGTCCTACATTTCCTCATCCGGCTCCACCATCTAC TACGCGGACTCCGTGAAGGGGAGATTCACCATTAGCCGCGATAACGCC AAGAACAGCCTGTACCTTCAGATGAACTCCCTGCGGGCTGAAGATACT GCCGTCTACTACTGCGCAAGGGAGAGCGGAGATGGGATGGACGTCTGG GGACAGGGTACCACTGTGACCGTGTCGTCGGCCTCCGGCGGAGGGGGT TCGGGTGGAAGGGCCAGCGGCGGCGGAGGCAGCGACATCCAGATGACC CAGTCCCCCTCATCGCTGTCCGCCTCCGTGGGCGACCGCGTCACCATC ACATGCCGGGCCTCACAGTCGATCTCCTCCTACCTCAATTGGTATCAG CAGAAGCCCGGAAAGGCCCCTAAGCTTCTGATCTACGCAGCGTCCTCC CTGCAATCCGGGGTCCCATCTCGGTTCTCCGGCTCGGGCAGCGGTACC GACTTCACTCTGACCATCTCGAGCCTGCAGCCGGAGGACTTCGCCACT TACTACTGTCAGCAAAGCTACACCCTCGCGTTTGGCCAGGGCACCAAA GTGGACATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCT CCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGA CCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGC GATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTG CTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTG CTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAA GAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGC

		TGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTAC AAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGA GAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATG GGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAG CTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAA GGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTC AGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTG CCGCCTCGG
139110		
139110- aa ScFv 도메인	360	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWV SYISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARSTMVREDYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIVLTQSPLS LPVTLGQPASISCKSSESLVHNSGKTYLNWFHQRPGQSPRRLIYEVSN RDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWPGTFGQG TKLEIK
139110- nt ScFv 도메인	361	CAAGTGCAACTGGTGCAAAGCGGAGGAGGATTGGTCAAACCCGGAGGA AGCCTGAGACTGTCATGCGCGGCCTCTGGATTCACCTTCTCCGATTAC TACATGTCATGGATCAGACAGGCCCCGGGGAAGGGCCTCGAATGGGTG TCCTACATCTCGTCCTCCGGGAACACCATCTACTACGCCGACAGCGTG AAGGGCCGCTTTACCATTTCCCGCGACAACGCAAAGAACTCGCTGTAC CTTCAGATGAATTCCCTGCGGGCTGAAGATACCGCGGTGTACTATTGC GCCCGGTCCACTATGGTCCGGGAGGACTACTGGGGACAGGGCACACTC GTGACCGTGTCCAGCGCGAGCGGGGGTGGAGGCAGCGGTGGACGCGCC TCCGGCGGCGGCGGTTCAGACATCGTGCTGACTCAGTCGCCCCTGTCG CTGCCGGTCACCCTGGGCCAACCGGCCTCAATTAGCTGCAAGTCCTCG GAGAGCCTGGTGCACAACTCAGGAAAGACTTACCTGAACTGGTTCCAT CAGCGGCCTGGACAGTCCCCACGGAGGCTCATCTATGAAGTGTCCAAC AGGGATTCGGGGGTGCCCGACCGCTTCACTGGCTCCGGGTCCGGCACC GACTTCACCTTGAAAATCTCCAGAGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTG TACTACTGTATGCAGGGTACCCACTGGCCTGGAACCTTTGGACAAGGA ACTAAGCTCGAGATTAAG
139110- aa VH	362	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWV SYISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARSTMVREDYWGQGTLVTVSS
139110- aa VL	363	DIVLTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSESLVHNSGKTYLNWFHQRPGQS PRRLIYEVSNRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQG THWPGTFGQGTKLEIK
139110- aa 전체 CAR	364	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSTMVREDYWGQGTLVTVSSASGGGG SGGRASGGGGSDIVLTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSESLVHNSGKTY LNWFHQRPGQSPRRLIYEVSNRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCMQGTHWPGTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLS LRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD

[0477]

[0478]

		ALHMQALPPR
139110- nt 전체 CAR	365	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACTGGTGCAAAGCGGAGGAGGATTG GTCAAACCCGGAGGAAGCCTGAGACTGTCATGCGCGGCCTCTGGATTC ACCTTCTCCGATTACTACATGTCATGGATCAGACAGGCCCCGGGGAAG GGCCTCGAATGGGTGTCCTACATCTCGTCCTCCGGGAACACCATCTAC TACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGCTTTACCATTTCCCGCGACAACGCA AAGAACTCGCTGTACCTTCAGATGAATTCCCTGCGGGCTGAAGATACC GCGGTGTACTATTGCGCCCGGTCCACTATGGTCCGGGAGGACTACTGG GGACAGGGCACACTCGTGACCGTGTCCAGCGCGAGCGGGGGTGGAGGC AGCGGTGGACGCGCCTCCGGCGGCGGCGGTTCAGACATCGTGCTGACT CAGTCGCCCCTGTCGCTGCCGGTCACCCTGGGCCAACCGGCCTCAATT AGCTGCAAGTCCTCGGAGAGCCTGGTGCACAACTCAGGAAAGACTTAC CTGAACTGGTTCCATCAGCGGCCTGGACAGTCCCCACGGAGGCTCATC TATGAAGTGTCCAACAGGGATTCGGGGGTGCCCGACCGCTTCACTGGC TCCGGGTCCGGCACCGACTTCACCTTGAAAATCTCCAGAGTGGAAGCC GAGGACGTGGGCGTGTACTACTGTATGCAGGGTACCCACTGGCCTGGA ACCTTTGGACAAGGAACTAAGCTCGAGATTAAGACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCC CTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACC CGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCT GGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGT AAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATG AGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTC CCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGC AGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAAC GAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGG AGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCC CAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCC TATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCAC GACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGAC GCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
139112		
139112- aa ScFv 도메인	366	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSDIRLTQSPSPLS ASVGDRVTITCQASEDINKFLNWYHQTPGKAPKLLIYDASTLQTGVPS RFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTYYCQQYESLPLTFGGGTKVEIK
139112- nt ScFv 도메인	367	CAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTCGTGCAACCCGGTGGA AGCCTTAGGCTGTCGTGCGCCGTCAGCGGGTTTGCTCTGAGCAACCAT GGAATGTCCTGGGTCCGCCGGGCACCGGGAAAAGGGCTGGAATGGGTG TCCGGCATCGTGTACAGCGGGTCAACCTATTACGCCGCGTCCGTGAAG GGCAGATTCACTATCTCAAGAGACAACAGCCGGAACACCCTGTACTTG CAAATGAATTCCCTGCGCCCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGCTCC GCCCACGGAGGAGAGTCGGACGTGTGGGGCCAGGGAACGACTGTGACT GTGTCCAGCGCATCAGGAGGGGGTGGTTCGGGCGGCCGGGCCTCGGGG GGAGGAGGTTCCGACATTCGGCTGACCCAGTCCCCGTCCCCACTGTCG

		GCCTCCGTCGGCGACCGCGTGACCATCACTTGTCAGGCGTCCGAGGAC ATTAACAAGTTCCTGAACTGGTACCACCAGACCCCTGGAAAGGCCCCC AAGCTGCTGATCTACGATGCCTCGACCCTTCAAACTGGAGTGCCTAGC CGGTTCTCCGGGTCCGGCTCCGGCACTGATTTCACTCTGACCATCAAC TCATTGCAGCCGGAAGATATCGGGACCTACTATTGCCAGCAGTACGAA TCCCTCCCGCTCACATTCGGCGGGGGAACCAAGGTCGAGATTAAG
139112- aa VH	368	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSS
139112- aa VL	369	DIRLTQSPSPLSASVGDRVTITCQASEDINKFLNWYHQTPGKAPKLLI YDASTLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTYYCQQYESLPL TFGGGTKVEIK
139112- aa 전체 CAR	370	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGF ALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSR NTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSG GRASGGGGSDIRLTQSPSPLSASVGDRVTITCQASEDINKFLNWYHQT PGKAPKLLIYDASTLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTYY CQQYESLPLTFGGGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACR PAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR
139112- nt 전체 CAR	371	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAACTCGTGGAATCTGGTGGAGGACTC GTGCAACCCGGTGGAAGCCTTAGGCTGTCGTGCGCCGTCAGCGGGTTT GCTCTGAGCAACCATGGAATGTCCTGGGTCCGCCGGGCACCGGGAAAA GGGCTGGAATGGGTGTCCGGCATCGTGTACAGCGGGTCAACCTATTAC GCCGCGTCCGTGAAGGGCAGATTCACTATCTCAAGAGACAACAGCCGG AACACCCTGTACTTGCAAATGAATTCCCTGCGCCCCGAGGACACCGCC ATCTACTACTGCTCCGCCCACGGAGGAGAGTCGGACGTGTGGGGCCAG GGAACGACTGTGACTGTGTCCAGCGCATCAGGAGGGGGTGGTTCGGGC GGCCGGGCCTCGGGGGGAGGAGGTTCCGACATTCGGCTGACCCAGTCC CCGTCCCCACTGTCGGCCTCCGTCGGCGACCGCGTGACCATCACTTGT CAGGCGTCCGAGGACATTAACAAGTTCCTGAACTGGTACCACCAGACC CCTGGAAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGATGCCTCGACCCTTCAA ACTGGAGTGCCTAGCCGGTTCTCCGGGTCCGGCTCCGGCACTGATTTC ACTCTGACCATCAACTCATTGCAGCCGGAAGATATCGGGACCTACTAT TGCCAGCAGTACGAATCCCTCCCGCTCACATTCGGCGGGGGAACCAAG GTCGAGATTAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCT CCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGA CCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGC GATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTG CTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTG CTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAA GAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGC TGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTAC

[0479]

		AAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGA GAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATG GGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAG CTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAA GGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTC AGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTG CCGCCTCGG
139113		
139113- aa ScFv 도메인	372	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSETTLTQSPATLS VSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQGPRLLIYGASTRATGIPA RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYNDWLPVTFGQGTKVEIK
139113- nt ScFv 도메인	373	GAAGTGCAATTGGTGGAAACTGGAGGAGGACTTGTGCAACCTGGAGGA TCATTGCGGCTCTCATGCGCTGTCTCCGGCTTCGCCCTGTCAAATCAC GGGATGTCGTGGGTCAGACGGGCCCCGGGAAAGGGTCTGGAATGGGTG TCGGGGATTGTGTACAGCGGCTCCACCTACTACGCCGCTTCGGTCAAG GGCCGCTTCACTATTTCACGGGACAACAGCCGCAACACCCTCTATCTG CAAATGAACTCTCTCCGCCCGGAGGATACCGCCATCTACTACTGCTCC GCACACGGCGGCGAATCCGACGTGTGGGGACAGGGAACCACTGTCACC GTGTCGTCCGCATCCGGTGGCGGAGGATCGGGTGGCCGGGCCTCCGGG GGCGGCGGCAGCGAGACTACCCTGACCCAGTCCCCTGCCACTCTGTCC GTGAGCCCGGGAGAGAGAGCCACCCTTAGCTGCCGGGCCAGCCAGAGC GTGGGCTCCAACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGACAGGGTCCC AGGCTGCTGATCTACGGAGCCTCCACTCGCGCGACCGGCATCCCCGCG AGGTTCTCCGGGTCGGGTTCCGGGACCGAGTTCACCCTGACCATCTCC TCCCTCCAACCGGAGGACTTCGCGGTGTACTACTGTCAGCAGTACAAC GATTGGCTGCCCGTGACATTTGGACAGGGGACGAAGGTGGAAATCAAA
139113- aa VH	374	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSS
139113- aa VL	375	ETTLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQGPRLLI YGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYNDWLP VTFGQGTKVEIK
139113- aa 전체 CAR	376	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGF ALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSR NTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSG GRASGGGGSETTLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQK PGQGPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAVYY CQQYNDWLPVTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEAC RPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA YKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA LPPR
139113- nt 전체 CAR	377	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGGTGGAAACTGGAGGAGGACTT

[0480]

		GTGCAACCTGGAGGATCATTGCGGCTCTCATGCGCTGTCTCCGGCTTC GCCCTGTCAAATCACGGGATGTCGTGGGTCAGACGGGCCCCGGGAAAG GGTCTGGAATGGGTGTCGGGGATTGTGTACAGCGGCTCCACCTACTAC GCCGCTTCGGTCAAGGGCCGCTTCACTATTTCACGGGACAACAGCCGC AACACCCTCTATCTGCAAATGAACTCTCTCCGCCCGGAGGATACCGCC ATCTACTACTGCTCCGCACACGGCGGCGAATCCGACGTGTGGGGACAG GGAACCACTGTCACCGTGTCGTCCGCATCCGGTGGCGGAGGATCGGGT GGCCGGGCCTCCGGGGGCGGCGGCAGCGAGACTACCCTGACCCAGTCC CCTGCCACTCTGTCCGTGAGCCCGGGAGAGAGAGCCACCCTTAGCTGC CGGGCCAGCCAGAGCGTGGGCTCCAACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAG CCAGGACAGGGTCCCAGGCTGCTGATCTACGGAGCCTCCACTCGCGCG ACCGGCATCCCCGCGAGGTTCTCCGGGTCGGGTTCCGGGACCGAGTTC ACCCTGACCATCTCCTCCCTCCAACCGGAGGACTTCGCGGTGTACTAC TGTCAGCAGTACAACGATTGGCTGCCCGTGACATTTGGACAGGGGACG AAGGTGGAAATCAAAACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCG GCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGT AGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCC TGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTG CTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAG CTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACT CAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGC GGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCC TACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGG AGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAA ATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAAC GAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATG AAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGA CTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCC CTGCCGCCTCGG
139114		
139114- aa ScFv 도메인	378	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASGGGGSEIVLTQSPGTLS LSPGERATLSCRASQSIGSSSLAWYQQKPGQAPRLLMYGASSRASGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYAGSPPFTFGQGTKVEI K
139114- nt ScFv 도메인	379	GAAGTGCAATTGGTGGAATCTGGTGGAGGACTTGTGCAACCTGGAGGA TCACTGAGACTGTCATGCGCGGTGTCCGGTTTTGCCCTGAGCAATCAT GGGATGTCGTGGGTCCGGCGCGCCCCCGGAAAGGGTCTGGAATGGGTG TCGGGTATCGTCTACTCCGGGAGCACTTACTACGCCGCGAGCGTGAAG GGCCGCTTCACCATTTCCCGCGATAACTCCCGCAACACCCTGTACTTG CAAATGAACTCGCTCCGGCCTGAGGACACTGCCATCTACTACTGCTCC GCACACGGAGGAGAATCCGACGTGTGGGGCCAGGGAACTACCGTGACC GTCAGCAGCGCCTCCGGCGGCGGGGGCTCAGGCGGACGGGCTAGCGGC GGCGGTGGCTCCGAGATCGTGCTGACCCAGTCGCCTGGCACTCTCTCG CTGAGCCCCGGGGAAAGGGCAACCCTGTCCTGTCGGGCCAGCCAGTCC ATTGGATCATCCTCCCTCGCCTGGTATCAGCAGAAACCGGGACAGGCT

[0481]

		CCGCGGCTGCTTATGTATGGGGCCAGCTCAAGAGCCTCCGGCATTCCC GACCGGTTCTCCGGGTCCGGTTCCGGCACCGATTTCACCCTGACTATC TCGAGGCTGGAGCCAGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTAC GCGGGGTCCCCGCCGTTCACGTTCGGACAGGGAACCAAGGTCGAGATC AAG
139114- aa VH	380	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPGKGLEWV SGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRPEDTAIYYCS AHGGESDVWGQGTTVTVSS
139114- aa VL	381	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGSSSLAWYQQKPGQAPRLL MYGASSRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYAGSP PFTFGQGTKVEIK
139114- aa 전체 CAR	382	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGF ALSNHGMSWVRRAPGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSR NTLYLQMNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSG GRASGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGSSSLAWYQQ KPGQAPRLLMYGASSRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCQQYAGSPPFTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP AYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR
139114- nt 전체 CAR	383	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAATTGGTGGAATCTGGTGGAGGACTT GTGCAACCTGGAGGATCACTGAGACTGTCATGCGCGGTGTCCGGTTTT GCCCTGAGCAATCATGGGATGTCGTGGGTCCGGCGCGCCCCCGGAAAG GGTCTGGAATGGGTGTCGGGTATCGTCTACTCCGGGAGCACTTACTAC GCCGCGAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCATTTCCCGCGATAACTCCCGC AACACCCTGTACTTGCAAATGAACTCGCTCCGGCCTGAGGACACTGCC ATCTACTACTGCTCCGCACACGGAGGAGAATCCGACGTGTGGGGCCAG GGAACTACCGTGACCGTCAGCAGCGCCTCCGGCGGCGGGGGCTCAGGC GGACGGGCTAGCGGCGGCGGTGGCTCCGAGATCGTGCTGACCCAGTCG CCTGGCACTCTCTCGCTGAGCCCCGGGGAAAGGGCAACCCTGTCCTGT CGGGCCAGCCAGTCCATTGGATCATCCTCCCTCGCCTGGTATCAGCAG AAACCGGGACAGGCTCCGCGGCTGCTTATGTATGGGGCCAGCTCAAGA GCCTCCGGCATTCCCGACCGGTTCTCCGGGTCCGGTTCCGGCACCGAT TTCACCCTGACTATCTCGAGGCTGGAGCCAGAGGACTTCGCCGTGTAC TACTGCCAGCAGTACGCGGGGTCCCCGCCGTTCACGTTCGGACAGGGA ACCAAGGTCGAGATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACC CCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCA TGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTC GCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTC CTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAG AAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACT ACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAA GGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCA GCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGT

[0482]

		CGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCA GAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTAC AACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGT ATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAG GGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAG GCCCTGCCGCCTCGG
149362		
149362-aa ScFv 도메인	384	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYYYWGWIRQPPGKGLE WIGSIYYSGSAYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYY CARHWQEWPDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSETTLTQSP AFMSATPGDKVIISCKASQDIDDAMNWYQQKPGEAPLFIIQSATSPVP GIPPRFSGSGFGTDFSLTINNIESEDAAYYFCLQHDNFPLTFGQGTKL EIK
149362-nt ScFv 도메인	385	CAAGTGCAGCTTCAGGAAAGCGGACCGGGCCTGGTCAAGCCATCCGAA ACTCTCTCCCTGACTTGCACTGTGTCTGGCGGTTCCATCTCATCGTCG TACTACTACTGGGGCTGGATTAGGCAGCCGCCCGGAAAGGGACTGGAG TGGATCGGAAGCATCTACTATTCCGGCTCGGCGTACTACAACCCTAGC CTCAAGTCGAGAGTGACCATCTCCGTGGATACCTCCAAGAACCAGTTT TCCCTGCGCCTGAGCTCCGTGACCGCCGCTGACACCGCCGTGTACTAC TGTGCTCGGCATTGGCAGGAATGGCCCGATGCCTTCGACATTTGGGGC CAGGGCACTATGGTCACTGTGTCATCCGGGGGTGGAGGCAGCGGGGGA GGAGGGTCCGGGGGGGGAGGTTCAGAGACAACCTTGACCCAGTCACCC GCATTCATGTCCGCCACTCCGGGAGACAAGGTCATCATCTCGTGCAAA GCGTCCCAGGATATCGACGATGCCATGAATTGGTACCAGCAGAAGCCT GGCGAAGCGCCGCTGTTCATTATCCAATCCGCAACCTCGCCCGTGCCT GGAATCCCACCGCGGTTCAGCGGCAGCGGTTTCGGAACCGACTTTTCC CTGACCATTAACAACATTGAGTCCGAGGACGCCGCCTACTACTTCTGC CTGCAACACGACAACTTCCCTCTCACGTTCGGCCAGGGAACCAAGCTG GAAATCAAG
149362-aa VH	386	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYYYWGWIRQPPGKGLE WIGSIYYSGSAYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYY CARHWQEWPDAFDIWGQGTMVTVSS
149362-aa VL	387	ETTLTQSPAFMSATPGDKVIISCKASQDIDDAMNWYQQKPGEAPLFII QSATSPVPGIPPRFSGSGFGTDFSLTINNIESEDAAYYFCLQHDNFPL TFGQGTKLEIK
149362-aa 전체 CAR	388	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGG SISSSYYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSAYYNPSLKSRVTISVDT SKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARHWQEWPDAFDIWGQGTMVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSETTLTQSPAFMSATPGDKVIISCKASQDIDDAMNW YQQKPGEAPLFIIQSATSPVPGIPPRFSGSGFGTDFSLTINNIESEDA AYYFCLQHDNFPLTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRG RKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD APAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR
149362-nt	389	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC

[0483]

[0484]

전체 CAR		CACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTTCAGGAAAGCGGACCGGGCCTG GTCAAGCCATCCGAAACTCTCTCCCTGACTTGCACTGTGTCTGGCGGT TCCATCTCATCGTCGTACTACTACTGGGGCTGGATTAGGCAGCCGCCC GGAAAGGGACTGGAGTGGATCGGAAGCATCTACTATTCCGGCTCGGCG TACTACAACCCTAGCCTCAAGTCGAGAGTGACCATCTCCGTGGATACC TCCAAGAACCAGTTTTCCCTGCGCCTGAGCTCCGTGACCGCCGCTGAC ACCGCCGTGTACTACTGTGCTCGGCATTGGCAGGAATGGCCCGATGCC TTCGACATTTGGGGCCAGGGCACTATGGTCACTGTGTCATCCGGGGGT GGAGGCAGCGGGGGAGGAGGGTCCGGGGGGGGAGGTTCAGAGACAACC TTGACCCAGTCACCCGCATTCATGTCCGCCACTCCGGGAGACAAGGTC ATCATCTCGTGCAAAGCGTCCCAGGATATCGACGATGCCATGAATTGG TACCAGCAGAAGCCTGGCGAAGCGCCGCTGTTCATTATCCAATCCGCA ACCTCGCCCGTGCCTGGAATCCCACCGCGGTTCAGCGGCAGCGGTTTC GGAACCGACTTTTCCCTGACCATTAACAACATTGAGTCCGAGGACGCC GCCTACTACTTCTGCCTGCAACACGACAACTTCCCTCTCACGTTCGGC CAGGGAACCAAGCTGGAAATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCA CCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCG GAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTT GACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGC GGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGT CGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTG CAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAG GAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGAT GCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAAT CTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGG GACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGC CTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAG ATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTG TACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCAC ATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149363		
149363-aa ScFv 도메인	390	VNLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLRTSGMCVSWIRQPPGKALEW LARIDWDEDKFYSTSLKTRLTISKDTSDNQVVLRMTNMDPADTATYYC ARSGAGGTSATAFDIWGPGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQS PSSLSASVGDRVTITCRASQDIYNNLAWFQLKPGSAPRSLMYAANKSQ SGVPSRFSGSASGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYRFPYSFGQGTK LEIK
149363-nt ScFv 도메인	391	CAAGTCAATCTGCGCGAATCCGGCCCCGCCTTGGTCAAGCCTACCCAG ACCCTCACTCTGACCTGTACTTTCTCCGGCTTCTCCCTGCGGACTTCC GGGATGTGCGTGTCCTGGATCAGACAGCCTCCGGGAAAGGCCCTGGAG TGGCTCGCTCGCATTGACTGGGATGAGGACAAGTTCTACTCCACCTCA CTCAAGACCAGGCTGACCATCAGCAAAGATACCTCTGACAACCAAGTG GTGCTCCGCATGACCAACATGGACCCAGCCGACACTGCCACTTACTAC TGCGCGAGGAGCGGAGCGGGCGGAACCTCCGCCACCGCCTTCGATATT TGGGGCCCGGGTACCATGGTCACCGTGTCAAGCGGAGGAGGGGGGTCC GGGGGCGGCGGTTCCGGGGGAGGCGGATCGGACATTCAGATGACTCAG TCACCATCGTCCCTGAGCGCTAGCGTGGGCGACAGAGTGACAATCACT

		TGCCGGGCATCCCAGGACATCTATAACAACCTTGCGTGGTTCCAGCTG AAGCCTGGTTCCGCACCGCGGTCACTTATGTACGCCGCCAACAAGAGC CAGTCGGGAGTGCCGTCCCGGTTTTCCGGTTCGGCCTCGGGAACTGAC TTCACCCTGACGATCTCCAGCCTGCAACCCGAGGATTTCGCCACCTAC TACTGCCAGCACTACTACCGCTTTCCCTACTCGTTCGGACAGGGAACC AAGCTGGAAATCAAG
149363-aa VH	392	QVNLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLRTSGMCVSWIRQPPGKALE WLARIDWDEDKFYSTSLKTRLTISKDTSDNQVVLRMTNMDPADTATYY CARSGAGGTSATAFDIWGPGTMVTVSS
149363-aa VL	393	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYNNLAWFQLKPGSAPRSLM YAANKSQSGVPSRFSGSASGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYRFPY SFGQGTKLEIK
149363-aa 전체 CAR	394	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVNLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGF SLRTSGMCVSWIRQPPGKALEWLARIDWDEDKFYSTSLKTRLTISKDT SDNQVVLRMTNMDPADTATYYCARSGAGGTSATAFDIWGPGTMVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYNNL AWFQLKPGSAPRSLMYAANKSQSGVPSRFSGSASGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQHYYRFPYSFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSL RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCK RGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDA LHMQALPPR
149363-nt 전체 CAR	395	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCCAAGTCAATCTGCGCGAATCCGGCCCCGCCTTG GTCAAGCCTACCCAGACCCTCACTCTGACCTGTACTTTCTCCGGCTTC TCCCTGCGGACTTCCGGGATGTGCGTGTCCTGGATCAGACAGCCTCCG GGAAAGGCCCTGGAGTGGCTCGCTCGCATTGACTGGGATGAGGACAAG TTCTACTCCACCTCACTCAAGACCAGGCTGACCATCAGCAAAGATACC TCTGACAACCAAGTGGTGCTCCGCATGACCAACATGGACCCAGCCGAC ACTGCCACTTACTACTGCGCGAGGAGCGGAGCGGGCGGAACCTCCGCC ACCGCCTTCGATATTTGGGGCCCGGGTACCATGGTCACCGTGTCAAGC GGAGGAGGGGGGTCCGGGGGCGGCGGTTCCGGGGGAGGCGGATCGGAC ATTCAGATGACTCAGTCACCATCGTCCCTGAGCGCTAGCGTGGGCGAC AGAGTGACAATCACTTGCCGGGCATCCCAGGACATCTATAACAACCTT GCGTGGTTCCAGCTGAAGCCTGGTTCCGCACCGCGGTCACTTATGTAC GCCGCCAACAAGAGCCAGTCGGGAGTGCCGTCCCGGTTTTCCGGTTCG GCCTCGGGAACTGACTTCACCCTGACGATCTCCAGCCTGCAACCCGAG GATTTCGCCACCTACTACTGCCAGCACTACTACCGCTTTCCCTACTCG TTCGGACAGGGAACCAAGCTGGAAATCAAGACCACTACCCCAGCACCG AGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTG CGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGG GGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGT ACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAG CGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGG CCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCA GAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGC

[0485]

		GCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAA CTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGA GGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAA GAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTAT AGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGAC GGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCT CTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149364		
149364-aa ScFv 도메인	396	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWV SSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKTIAAVYAFDIWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPLS LPVTPEEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSN RASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQG TKLEIK
149364-nt ScFv 도메인	397	GAAGTGCAGCTTGTCGAATCCGGGGGGGGACTGGTCAAGCCGGGCGGA TCACTGAGACTGTCCTGCGCCGCGAGCGGCTTCACGTTCTCCTCCTAC TCCATGAACTGGGTCCGCCAAGCCCCCGGGAAGGGACTGGAATGGGTG TCCTCTATCTCCTCGTCGTCGTCCTACATCTACTACGCCGACTCCGTG AAGGGAAGATTCACCATTTCCCGCGACAACGCAAAGAACTCACTGTAC TTGCAAATGAACTCACTCCGGGCCGAAGATACTGCTGTGTACTATTGC GCCAAGACTATTGCCGCCGTCTACGCTTTCGACATCTGGGGCCAGGGA ACCACCGTGACTGTGTCGTCCGGTGGTGGTGGCTCGGGCGGAGGAGGA AGCGGCGGCGGGGGGTCCGAGATTGTGCTGACCCAGTCGCCACTGAGC CTCCCTGTGACCCCCGAGGAACCCGCCAGCATCAGCTGCCGGTCCAGC CAGTCCCTGCTCCACTCCAACGGATACAATTACCTCGATTGGTACCTT CAGAAGCCTGGACAAAGCCCGCAGCTGCTCATCTACTTGGGATCAAAC CGCGCGTCAGGAGTGCCTGACCGGTTCTCCGGCTCGGGCAGCGGTACC GATTTCACCCTGAAAATCTCCAGGGTGGAGGCAGAGGACGTGGGAGTG TATTACTGTATGCAGGCGCTGCAGACTCCGTACACATTTGGGCAGGGC ACCAAGCTGGAGATCAAG
149364-aa VH	398	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWV SSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKTIAAVYAFDIWGQGTTVTVSS
149364-aa VL	399	EIVLTQSPLSLPVTPEEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQS PQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQA LQTPYTFGQGTKLEIK
149364-aa 전체 CAR	400	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTIAAVYAFDIWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSEIVLTQSPLSLPVTPEEPASISCRSSQSLLHSNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCMQALQTPYTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLS LRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR

[0486]

[0487]

149364-nt 전체 CAR	401	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTTGTCGAATCCGGGGGGGGACTG GTCAAGCCGGGCGGATCACTGAGACTGTCCTGCGCCGCGAGCGGCTTC ACGTTCTCCTCCTACTCCATGAACTGGGTCCGCCAAGCCCCCGGGAAG GGACTGGAATGGGTGTCCTCTATCTCCTCGTCGTCGTCCTACATCTAC TACGCCGACTCCGTGAAGGGAAGATTCACCATTTCCCGCGACAACGCA AAGAACTCACTGTACTTGCAAATGAACTCACTCCGGGCCGAAGATACT GCTGTGTACTATTGCGCCAAGACTATTGCCGCCGTCTACGCTTTCGAC ATCTGGGGCCAGGGAACCACCGTGACTGTGTCGTCCGGTGGTGGTGGC TCGGGCGGAGGAGGAAGCGGCGGCGGGGGGTCCGAGATTGTGCTGACC CAGTCGCCACTGAGCCTCCCTGTGACCCCCGAGGAACCCGCCAGCATC AGCTGCCGGTCCAGCCAGTCCCTGCTCCACTCCAACGGATACAATTAC CTCGATTGGTACCTTCAGAAGCCTGGACAAAGCCCGCAGCTGCTCATC TACTTGGGATCAAACCGCGCGTCAGGAGTGCCTGACCGGTTCTCCGGC TCGGGCAGCGGTACCGATTTCACCCTGAAAATCTCCAGGGTGGAGGCA GAGGACGTGGGAGTGTATTACTGTATGCAGGCGCTGCAGACTCCGTAC ACATTTGGGCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAGACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCC CTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACC CGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCT GGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGT AAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATG AGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTC CCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGC AGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAAC GAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGG AGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCC CAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCC TATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCAC GACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGAC GCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149365		
149365-aa ScFv 도메인	402	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWV SYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDLRGAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQSPSVSA APGYTATISCGGNNIGTKSVHWYQQKPGQAPLLVIRDDSVRPSKIPGR FSGSNSGNMATLTISGVQAGDEADFYCQVWDSDSEHVVFGGGTKLTVL
149365-nt ScFv 도메인	403	GAAGTCCAGCTCGTGGAGTCCGGCGGAGGCCTTGTGAAGCCTGGAGGT TCGCTGAGACTGTCCTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTAC TACATGTCCTGGATCAGACAGGCCCCGGGAAAGGGCCTGGAATGGGTG TCCTACATCTCGTCATCGGGCAGCACTATCTACTACGCGGACTCAGTG AAGGGGCGGTTCACCATTTCCCGGGATAACGCGAAGAACTCGCTGTAT CTGCAAATGAACTCACTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGC GCCCGCGATCTCCGCGGGGCATTTGACATCTGGGGACAGGGAACCATG GTCACAGTGTCCAGCGGAGGGGGAGGATCGGGTGGCGGAGGTTCCGGG GGTGGAGGCTCCTCCTACGTGCTGACTCAGAGCCCAAGCGTCAGCGCT GCGCCCGGTTACACGGCAACCATCTCCTGTGGCGGAAACAACATTGGG

[0488]

		ACCAAGTCTGTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCGGGCCAAGCTCCCCTG TTGGTGATCCGCGATGACTCCGTGCGGCCTAGCAAAATTCCGGGACGG TTCTCCGGCTCCAACAGCGGCAATATGGCCACTCTCACCATCTCGGGA GTGCAGGCCGGAGATGAAGCCGACTTCTACTGCCAAGTCTGGGACTCA GACTCCGAGCATGTGGTGTTCGGGGGCGGAACCAAGCTGACTGTGCTC
149365-aa VH	404	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWV SYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDLRGAFDIWGQGTMVTVSS
149365-aa VL	405	SYVLTQSPSVSAAPGYTATISCGGNNIGTKSVHWYQQKPGQAPLLVIR DDSVRPSKIPGRFSGSNSGNMATLTISGVQAGDEADFYCQVWDSDSEH VVFGGGTKLTVL
149365-aa 전체 CAR	406	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLRGAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSSYVLTQSPSVSAAPGYTATISCGGNNIGTKSVHWYQQKP GQAPLLVIRDDSVRPSKIPGRFSGSNSGNMATLTISGVQAGDEADFYC QVWDSDSEHVVFGGGTKLTVLTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEAC RPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA YKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA LPPR
149365-nt 전체 CAR	407	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTCCAGCTCGTGGAGTCCGGCGGAGGCCTT GTGAAGCCTGGAGGTTCGCTGAGACTGTCCTGCGCCGCCTCCGGCTTC ACCTTCTCCGACTACTACATGTCCTGGATCAGACAGGCCCCGGGAAAG GGCCTGGAATGGGTGTCCTACATCTCGTCATCGGGCAGCACTATCTAC TACGCGGACTCAGTGAAGGGGCGGTTCACCATTTCCCGGGATAACGCG AAGAACTCGCTGTATCTGCAAATGAACTCACTGAGGGCCGAGGACACC GCCGTGTACTACTGCGCCCGCGATCTCCGCGGGGCATTTGACATCTGG GGACAGGGAACCATGGTCACAGTGTCCAGCGGAGGGGGAGGATCGGGT GGCGGAGGTTCCGGGGGTGGAGGCTCCTCCTACGTGCTGACTCAGAGC CCAAGCGTCAGCGCTGCGCCCGGTTACACGGCAACCATCTCCTGTGGC GGAAACAACATTGGGACCAAGTCTGTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCG GGCCAAGCTCCCCTGTTGGTGATCCGCGATGACTCCGTGCGGCCTAGC AAAATTCCGGGACGGTTCTCCGGCTCCAACAGCGGCAATATGGCCACT CTCACCATCTCGGGAGTGCAGGCCGGAGATGAAGCCGACTTCTACTGC CAAGTCTGGGACTCAGACTCCGAGCATGTGGTGTTCGGGGGCGGAACC AAGCTGACTGTGCTCACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCG GCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGT AGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCC TGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTG CTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAG CTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACT CAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGC GGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCC TACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGG

		AGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAA ATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAAC GAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATG AAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGA CTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCC CTGCCGCCTCGG
149366		
149366-aa ScFv 도메인	408	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGYTVTSHYIHWVRRAPGQGLEWM GMINPSGGVTAYSQTLQGRVTMTSDTSSSTVYMELSSLRSEDTAMYYC AREGSGSGWYFDFWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQPPS VSVSPGQTASITCSGDGLSKKYVSWYQQKAGQSPVVLISRDKERPSGI PDRFSGSNSADTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDDTTVVFGGGTKLTV L
149366-nt ScFv 도메인	409	CAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAGCCGGGAGCC TCCGTGAAAGTGTCCTGCAAGCCTTCGGGATACACCGTGACCTCCCAC TACATTCATTGGGTCCGCCGCGCCCCCGGCCAAGGACTCGAGTGGATG GGCATGATCAACCCTAGCGGCGGAGTGACCGCGTACAGCCAGACGCTG CAGGGACGCGTGACTATGACCTCGGATACCTCCTCCTCCACCGTCTAT ATGGAACTGTCCAGCCTGCGGTCCGAGGATACCGCCATGTACTACTGC GCCCGGGAAGGATCAGGCTCCGGGTGGTATTTCGACTTCTGGGGAAGA GGCACCCTCGTGACTGTGTCATCTGGGGGAGGGGGTTCCGGTGGTGGC GGATCGGGAGGAGGCGGTTCATCCTACGTGCTGACCCAGCCACCCTCC GTGTCCGTGAGCCCCGGCCAGACTGCATCGATTACATGTAGCGGCGAC GGCCTCTCCAAGAAATACGTGTCGTGGTACCAGCAGAAGGCCGGACAG AGCCCGGTGGTGCTGATCTCAAGAGATAAGGAGCGGCCTAGCGGAATC CCGGACAGGTTCTCGGGTTCCAACTCCGCGGACACTGCTACTCTGACC ATCTCGGGGACCCAGGCTATGGACGAAGCCGATTACTACTGCCAAGCC TGGGACGACACTACTGTCGTGTTTGGAGGGGGCACCAAGTTGACCGTC CTT
149366-aa VH	410	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGYTVTSHYIHWVRRAPGQGLEWM GMINPSGGVTAYSQTLQGRVTMTSDTSSSTVYMELSSLRSEDTAMYYC AREGSGSGWYFDFWGRGTLVTVSS
149366-aa VL	411	SYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDGLSKKYVSWYQQKAGQSPVVLIS RDKERPSGIPDRFSGSNSADTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDDTTVV FGGGTKLTVL
149366-aa 전체 CAR	412	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGY TVTSHYIHWVRRAPGQGLEWMGMINPSGGVTAYSQTLQGRVTMTSDTS SSTVYMELSSLRSEDTAMYYCAREGSGSGWYFDFWGRGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSSYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDGLSKKYVSWYQ QKAGQSPVVLISRDKERPSGIPDRFSGSNSADTATLTISGTQAMDEAD YYCQAWDDTTVVFGGGTKLTVLTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP AYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR
149366-nt	413	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC

[0489]

[0490]

전체 CAR		CACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGGGCCGAAGTC AAGAAGCCGGGAGCCTCCGTGAAAGTGTCCTGCAAGCCTTCGGGATAC ACCGTGACCTCCCACTACATTCATTGGGTCCGCCGCGCCCCCGGCCAA GGACTCGAGTGGATGGGCATGATCAACCCTAGCGGCGGAGTGACCGCG TACAGCCAGACGCTGCAGGGACGCGTGACTATGACCTCGGATACCTCC TCCTCCACCGTCTATATGGAACTGTCCAGCCTGCGGTCCGAGGATACC GCCATGTACTACTGCGCCCGGGAAGGATCAGGCTCCGGGTGGTATTTC GACTTCTGGGGAAGAGGCACCCTCGTGACTGTGTCATCTGGGGGAGGG GGTTCCGGTGGTGGCGGATCGGGAGGAGGCGGTTCATCCTACGTGCTG ACCCAGCCACCCTCCGTGTCCGTGAGCCCCGGCCAGACTGCATCGATT ACATGTAGCGGCGACGGCCTCTCCAAGAAATACGTGTCGTGGTACCAG CAGAAGGCCGGACAGAGCCCGGTGGTGCTGATCTCAAGAGATAAGGAG CGGCCTAGCGGAATCCCGGACAGGTTCTCGGGTTCCAACTCCGCGGAC ACTGCTACTCTGACCATCTCGGGGACCCAGGCTATGGACGAAGCCGAT TACTACTGCCAAGCCTGGGACGACACTACTGTCGTGTTTGGAGGGGGC ACCAAGTTGACCGTCCTTACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACC CCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCA TGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTC GCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTC CTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAG AAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACT ACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAA GGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCA GCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGT CGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCA GAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTAC AACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGT ATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAG GGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAG GCCCTGCCGCCTCGG
149367		
149367-aa ScFv 도메인	414	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLE WIGYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARAGIAARLRGAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQ SPSSVSASVGDRVIITCRASQGIRNWLAWYQQKPGKAPNLLIYAASNL QSGVPSRFSGSGSGADFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPFTFGPGT KVDIK
149367-nt ScFv 도메인	415	CAAGTGCAGCTTCAGGAGAGCGGCCCGGGACTCGTGAAGCCGTCCCAG ACCCTGTCCCTGACTTGCACCGTGTCGGGAGGAAGCATCTCGAGCGGA GGCTACTATTGGTCGTGGATTCGGCAGCACCCTGGAAAGGGCCTGGAA TGGATCGGCTACATCTACTACTCCGGCTCGACCTACTACAACCCATCG CTGAAGTCCAGAGTGACAATCTCAGTGGACACGTCCAAGAATCAGTTC AGCCTGAAGCTCTCTTCCGTGACTGCGGCCGACACCGCCGTGTACTAC TGCGCACGCGCTGGAATTGCCGCCCGGCTGAGGGGTGCCTTCGACATT TGGGGACAGGGCACCATGGTCACCGTGTCCTCCGGCGGCGGAGGTTCC GGGGGTGGAGGCTCAGGAGGAGGGGGGTCCGACATCGTCATGACTCAG TCGCCCTCAAGCGTCAGCGCGTCCGTCGGGGACAGAGTGATCATCACC

[0491]

		TGTCGGGCGTCCCAGGGAATTCGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGAAAGGCCCCCAACCTGTTGATCTACGCCGCCTCAAACCTC CAATCCGGGGTGCCGAGCCGCTTCAGCGGCTCCGGTTCGGGTGCCGAT TTCACTCTGACCATCTCCTCCCTGCAACCTGAAGATGTGGCTACCTAC TACTGCCAAAAGTACAACTCCGCACCTTTTACTTTCGGACCGGGGACC AAAGTGGACATTAAG
149367-aa VH	416	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLE WIGYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARAGIAARLRGAFDIWGQGTMVTVSS
149367-aa VL	417	DIVMTQSPSSVSASVGDRVIITCRASQGIRNWLAWYQQKPGKAPNLLI YAASNLQSGVPSRFSGSGSGADFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPF TFGPGTKVDIK
149367-aa 전체 CAR	418	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGG SISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAGIAARLRGAFDIWGQGTMVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPSSVSASVGDRVIITCRASQGIRNWL AWYQQKPGKAPNLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGADFTLTISSLQPE DVATYYCQKYNSAPFTFGPGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSL RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCK RGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDA LHMQALPPR
149367-nt 전체 CAR	419	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTTCAGGAGAGCGGCCCGGGACTC GTGAAGCCGTCCCAGACCCTGTCCCTGACTTGCACCGTGTCGGGAGGA AGCATCTCGAGCGGAGGCTACTATTGGTCGTGGATTCGGCAGCACCCT GGAAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTACATCTACTACTCCGGCTCGACC TACTACAACCCATCGCTGAAGTCCAGAGTGACAATCTCAGTGGACACG TCCAAGAATCAGTTCAGCCTGAAGCTCTCTTCCGTGACTGCGGCCGAC ACCGCCGTGTACTACTGCGCACGCGCTGGAATTGCCGCCCGGCTGAGG GGTGCCTTCGACATTTGGGGACAGGGCACCATGGTCACCGTGTCCTCC GGCGGCGGAGGTTCCGGGGGTGGAGGCTCAGGAGGAGGGGGGTCCGAC ATCGTCATGACTCAGTCGCCCTCAAGCGTCAGCGCGTCCGTCGGGGAC AGAGTGATCATCACCTGTCGGGCGTCCCAGGGAATTCGCAACTGGCTG GCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAGGCCCCCAACCTGTTGATCTAC GCCGCCTCAAACCTCCAATCCGGGGTGCCGAGCCGCTTCAGCGGCTCC GGTTCGGGTGCCGATTTCACTCTGACCATCTCCTCCCTGCAACCTGAA GATGTGGCTACCTACTACTGCCAAAAGTACAACTCCGCACCTTTTACT TTCGGACCGGGGACCAAAGTGGACATTAAGACCACTACCCCAGCACCG AGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTG CGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGG GGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGT ACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAG CGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGG CCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCA GAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGC

		GCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAA CTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGA GGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAA GAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTAT AGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGAC GGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCT CTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
149368		
149368-aa ScFv 도메인	420	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM GGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARRGGYQLLRWDVGLLRSAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVLY GKNNRPSGVPDRFSGSRSGTTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGDH LRVFGTGTKVTVL
149368-nt ScFv 도메인	421	CAAGTGCAGCTGGTCCAGTCGGGCGCCGAGGTCAAGAAGCCCGGGAGC TCTGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGGGGCACCTTTAGCTCCTAC GCCATCTCCTGGGTCCGCCAAGCACCGGGTCAAGGCCTGGAGTGGATG GGGGGAATTATCCCTATCTTCGGCACTGCCAACTACGCCCAGAAGTTC CAGGGACGCGTGACCATTACCGCGGACGAATCCACCTCCACCGCTTAT ATGGAGCTGTCCAGCTTGCGCTCGGAAGATACCGCCGTGTACTACTGC GCCCGGAGGGGTGGATACCAGCTGCTGAGATGGGACGTGGGCCTCCTG CGGTCGGCGTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACTATGGTCACTGTGTCC AGCGGAGGAGGCGGATCGGGAGGCGGCGGATCAGGGGGAGGCGGTTCC AGCTACGTGCTTACTCAACCCCCTTCGGTGTCCGTGGCCCCGGGACAG ACCGCCAGAATCACTTGCGGAGGAAACAACATTGGGTCCAAGAGCGTG CATTGGTACCAGCAGAAGCCAGGACAGGCCCCTGTGCTGGTGCTCTAC GGGAAGAACAATCGGCCCAGCGGAGTGCCGGACAGGTTCTCGGGTTCA CGCTCCGGTACAACCGCTTCACTGACTATCACCGGGGCCCAGGCAGAG GATGAAGCGGACTACTACTGTTCCTCCCGGGATTCATCCGGCGACCAC CTCCGGGTGTTCGGAACCGGAACGAAGGTCACCGTGCTG
149368-aa VH	422	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM GGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARRGGYQLLRWDVGLLRSAFDIWGQGTMVTVSS
149368-aa VL	423	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVLY GKNNRPSGVPDRFSGSRSGTTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGDH LRVFGTGTKVTVL
149368-aa 전체 CAR	424	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGG TFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGYQLLRWDVGLLRSAFDIWGQGT MVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNI GSKSVHWYQQKPGQAPVLVLYGKNNRPSGVPDRFSGSRSGTTASLTIT GAQAEDEADYYCSSRDSSGDHLRVFGTGTKVTVLTTTPAPRPPTPAPT IASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLS LVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCE LRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLST ATKDTYDALHMQALPPR

[0492]

[0493]

149368-nt 전체 CAR	425	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTGGTCCAGTCGGGCGCCGAGGTC AAGAAGCCCGGGAGCTCTGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGGGGC ACCTTTAGCTCCTACGCCATCTCCTGGGTCCGCCAAGCACCGGGTCAA GGCCTGGAGTGGATGGGGGGAATTATCCCTATCTTCGGCACTGCCAAC TACGCCCAGAAGTTCCAGGGACGCGTGACCATTACCGCGGACGAATCC ACCTCCACCGCTTATATGGAGCTGTCCAGCTTGCGCTCGGAAGATACC GCCGTGTACTACTGCGCCCGGAGGGGTGGATACCAGCTGCTGAGATGG GACGTGGGCCTCCTGCGGTCGGCGTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACT ATGGTCACTGTGTCCAGCGGAGGAGGCGGATCGGGAGGCGGCGGATCA GGGGGAGGCGGTTCCAGCTACGTGCTTACTCAACCCCCTTCGGTGTCC GTGGCCCCGGGACAGACCGCCAGAATCACTTGCGGAGGAAACAACATT GGGTCCAAGAGCGTGCATTGGTACCAGCAGAAGCCAGGACAGGCCCCT GTGCTGGTGCTCTACGGGAAGAACAATCGGCCCAGCGGAGTGCCGGAC AGGTTCTCGGGTTCACGCTCCGGTACAACCGCTTCACTGACTATCACC GGGGCCCAGGCAGAGGATGAAGCGGACTACTACTGTTCCTCCCGGGAT TCATCCGGCGACCACCTCCGGGTGTTCGGAACCGGAACGAAGGTCACC GTGCTGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACC ATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCA GCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATC TACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCA CTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTAC ATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAG GACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAA CTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAG GGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAG TACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGG AAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAA AAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAA CGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACC GCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCT CGG
149369		
149369-aa ScFv 도메인	426	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLE WLGRTYYRSKWYSFYAISLKSRIIINPDTSKNQFSLQLKSVTPEDTAV YYCARSSPEGLFLYWFDPWGQGTLVTVSSGGDGSGGGGSGGGGSSSEL TQDPAVSVALGQTIRITCQGDSLGNYYATWYQQKPGQAPVLVIYGTNN RPSGIPDRFSASSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGHHLLFG TGTKVTVL
149369-nt ScFv 도메인	427	GAAGTGCAGCTCCAACAGTCAGGACCGGGGCTCGTGAAGCCATCCCAG ACCCTGTCCCTGACTTGTGCCATCTCGGGAGATAGCGTGTCATCGAAC TCCGCCGCCTGGAACTGGATTCGGCAGAGCCCGTCCCGCGGACTGGAG TGGCTTGGAAGGACCTACTACCGGTCCAAGTGGTACTCTTTCTACGCG ATCTCGCTGAAGTCCCGCATTATCATTAACCCTGATACCTCCAAGAAT CAGTTCTCCCTCCAACTGAAATCCGTCACCCCCGAGGACACAGCAGTG TATTACTGCGCACGGAGCAGCCCCGAAGGACTGTTCCTGTATTGGTTT GACCCCTGGGGCCAGGGGACTCTTGTGACCGTGTCGAGCGGCGGAGAT

[0494]

		GGGTCCGGTGGCGGTGGTTCGGGGGGCGGCGGATCATCATCCGAACTG ACCCAGGACCCGGCTGTGTCCGTGGCGCTGGGACAAACCATCCGCATT ACGTGCCAGGGAGACTCCCTGGGCAACTACTACGCCACTTGGTACCAG CAGAAGCCGGGCCAAGCCCCTGTGTTGGTCATCTACGGGACCAACAAC AGACCTTCCGGCATCCCCGACCGGTTCAGCGCTTCGTCCTCCGGCAAC ACTGCCAGCCTGACCATCACTGGAGCGCAGGCCGAAGATGAGGCCGAC TACTACTGCAACAGCAGAGACTCCTCGGGTCATCACCTCTTGTTCGGA ACTGGAACCAAGGTCACCGTGCTG
149369-aa VH	428	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLE WLGRTYYRSKWYSFYAISLKSRIIINPDTSKNQFSLQLKSVTPEDTAV YYCARSSPEGLFLYWFDPWGQGTLVTVSS
149369-aa VL	429	SSELTQDPAVSVALGQTIRITCQGDSLGNYYATWYQQKPGQAPVLVIY GTNNRPSGIPDRFSASSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGHH LLFGTGTKVTVL
149369-aa 전체 CAR	430	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGD SVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYSFYAISLKSRIIINP DTSKNQFSLQLKSVTPEDTAVYYCARSSPEGLFLYWFDPWGQGTLVTV SSGGDGSGGGGSGGGGSSSELTQDPAVSVALGQTIRITCQGDSLGNYY ATWYQQKPGQAPVLVIYGTNNRPSGIPDRFSASSSGNTASLTITGAQA EDEADYYCNSRDSSGHHLLFGTGTKVTVLTTTPAPRPPTPAPTIASQP LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITL YCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKF SRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRK NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR
149369-nt 전체 CAR	431	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTCCAACAGTCAGGACCGGGGCTC GTGAAGCCATCCCAGACCCTGTCCCTGACTTGTGCCATCTCGGGAGAT AGCGTGTCATCGAACTCCGCCGCCTGGAACTGGATTCGGCAGAGCCCG TCCCGCGGACTGGAGTGGCTTGGAAGGACCTACTACCGGTCCAAGTGG TACTCTTTCTACGCGATCTCGCTGAAGTCCCGCATTATCATTAACCCT GATACCTCCAAGAATCAGTTCTCCCTCCAACTGAAATCCGTCACCCCC GAGGACACAGCAGTGTATTACTGCGCACGGAGCAGCCCCGAAGGACTG TTCCTGTATTGGTTTGACCCCTGGGGCCAGGGGACTCTTGTGACCGTG TCGAGCGGCGGAGATGGGTCCGGTGGCGGTGGTTCGGGGGGCGGCGGA TCATCATCCGAACTGACCCAGGACCCGGCTGTGTCCGTGGCGCTGGGA CAAACCATCCGCATTACGTGCCAGGGAGACTCCCTGGGCAACTACTAC GCCACTTGGTACCAGCAGAAGCCGGGCCAAGCCCCTGTGTTGGTCATC TACGGGACCAACAACAGACCTTCCGGCATCCCCGACCGGTTCAGCGCT TCGTCCTCCGGCAACACTGCCAGCCTGACCATCACTGGAGCGCAGGCC GAAGATGAGGCCGACTACTACTGCAACAGCAGAGACTCCTCGGGTCAT CACCTCTTGTTCGGAACTGGAACCAAGGTCACCGTGCTGACCACTACC CCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCT CTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTG CATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCT CTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTT TACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCC

		TTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGC CGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTC AGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTC TACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGAC AAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAG AATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCA GAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAA GGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACC TATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-A4		
BCMA_EB B-C1978-A4 - aa ScFv 도메인	432	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKVEGSGSLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPGTL SLSPGERATLSCRASQSVSSAYLAWYQQKPGQPPRLLISGASTRATGI PDRFGGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSFNGSSLFTFGQG TRLEIK
BCMA_EB B-C1978-A4 - nt ScFv 도메인	433	GAAGTGCAGCTCGTGGAGTCAGGAGGCGGCCTGGTCCAGCCGGGAGGG TCCCTTAGACTGTCATGCGCCGCAAGCGGATTCACTTTCTCCTCCTAT GCCATGAGCTGGGTCCGCCAAGCCCCCGGAAAGGGACTGGAATGGGTG TCCGCCATCTCGGGGTCTGGAGGCTCAACTTACTACGCTGACTCCGTG AAGGGACGGTTCACCATTAGCCGCGACAACTCCAAGAACACCCTCTAC CTCCAAATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGATACCGCCGTCTACTACTGC GCCAAAGTGGAAGGTTCAGGATCGCTGGACTACTGGGGACAGGGTACT CTCGTGACCGTGTCATCGGGCGGAGGAGGTTCCGGCGGTGGCGGCTCC GGCGGCGGAGGGTCGGAGATCGTGATGACCCAGAGCCCTGGTACTCTG AGCCTTTCGCCGGGAGAAAGGGCCACCCTGTCCTGCCGCGCTTCCCAA TCCGTGTCCTCCGCGTACTTGGCGTGGTACCAGCAGAAGCCGGGACAG CCCCCTCGGCTGCTGATCAGCGGGGCCAGCACCCGGGCAACCGGAATC CCAGACAGATTCGGGGGTTCCGGCAGCGGCACAGATTTCACCCTGACT ATTTCGAGGTTGGAGCCCGAGGACTTTGCGGTGTATTACTGTCAGCAC TACGGGTCGTCCTTTAATGGCTCCAGCCTGTTCACGTTCGGACAGGGG ACCCGCCTGGAAATCAAG
BCMA_EB B-C1978-A4 - aa VH	434	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKVEGSGSLDYWGQGTLVTVSS
BCMA_EB B-C1978-A4 - aa VL	435	EIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSAYLAWYQQKPGQPPRLL ISGASTRATGIPDRFGGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSF NGSSLFTFGQGTRLEIK
BCMA_EB B-C1978-A4 - aa 전체 CART	436	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVEGSGSLDYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSEIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSAYLAWYQ QKPGQPPRLLISGASTRATGIPDRFGGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQHYGSSFNGSSLFTFGQGTRLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLS LRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC

[0495]

[0496]

		KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1978-A4 - nt 전체 CART	437	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTCGTGGAGTCAGGAGGCGGCCTG GTCCAGCCGGGAGGGTCCCTTAGACTGTCATGCGCCGCAAGCGGATTC ACTTTCTCCTCCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAAGCCCCCGGAAAG GGACTGGAATGGGTGTCCGCCATCTCGGGGTCTGGAGGCTCAACTTAC TACGCTGACTCCGTGAAGGGACGGTTCACCATTAGCCGCGACAACTCC AAGAACACCCTCTACCTCCAAATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGATACC GCCGTCTACTACTGCGCCAAAGTGGAAGGTTCAGGATCGCTGGACTAC TGGGGACAGGGTACTCTCGTGACCGTGTCATCGGGCGGAGGAGGTTCC GGCGGTGGCGGCTCCGGCGGCGGAGGGTCGGAGATCGTGATGACCCAG AGCCCTGGTACTCTGAGCCTTTCGCCGGGAGAAAGGGCCACCCTGTCC TGCCGCGCTTCCCAATCCGTGTCCTCCGCGTACTTGGCGTGGTACCAG CAGAAGCCGGGACAGCCCCCTCGGCTGCTGATCAGCGGGGCCAGCACC CGGGCAACCGGAATCCCAGACAGATTCGGGGGTTCCGGCAGCGGCACA GATTTCACCCTGACTATTTCGAGGTTGGAGCCCGAGGACTTTGCGGTG TATTACTGTCAGCACTACGGGTCGTCCTTTAATGGCTCCAGCCTGTTC ACGTTCGGACAGGGGACCCGCCTGGAAATCAAGACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCC CTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACC CGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCT GGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGT AAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATG AGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTC CCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGC AGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAAC GAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGG AGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCC CAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCC TATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCAC GACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGAC GCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-G1		
BCMA_EBB-C1978-G1 - aa ScFv 도메인	438	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFSRYPMSWVRQAPGKG LEWVSGISDSGVSTYYADSAKGRFTISRDNSKNTLFLQMSSLRDE DTAVYYCVTRAGSEASDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSNSLAWYQQKPGQA PRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAIYYCQQ FGTSSGLTFGGGTKLEIK
BCMA_EBB-C1978-G1 - nt ScFv 도메인	439	GAAGTGCAACTGGTGGAAACCGGTGGCGGCCTGGTGCAGCCTGGAGGA TCATTGAGGCTGTCATGCGCGGCCAGCGGTATTACCTTCTCCCGGTAC CCCATGTCCTGGGTCAGACAGGCCCCGGGGAAAGGGCTTGAATGGGTG TCCGGGATCTCGGACTCCGGTGTCAGCACTTACTACGCCGACTCCGCC AAGGGACGCTTCACCATTTCCCGGGACAACTCGAAGAACACCCTGTTC

		CTCCAAATGAGCTCCCTCCGGGACGAGGATACTGCAGTGTACTACTGC GTGACCCGCGCCGGGTCCGAGGCGTCTGACATTTGGGGACAGGGCACT ATGGTCACCGTGTCGTCCGGCGGAGGGGGCTCGGGAGGCGGTGGCAGC GGAGGAGGAGGGTCCGAGATCGTGCTGACCCAATCCCCGGCCACCCTC TCGCTGAGCCCTGGAGAAAGGGCAACCTTGTCCTGTCGCGCGAGCCAG TCCGTGAGCAACTCCCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGACAGGCT CCGAGACTTCTGATCTACGACGCTTCGAGCCGGGCCACTGGAATCCCC GACCGCTTTTCGGGGTCCGGCTCAGGAACCGATTTCACCCTGACAATC TCACGGCTGGAGCCAGAGGATTTCGCCATCTATTACTGCCAGCAGTTC GGTACTTCCTCCGGCCTGACTTTCGGAGGCGGCACGAAGCTCGAAATC AAG
BCMA_EBB-C1978-G1 - aa VH	440	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFSRYPMSWVRQAPGKGLEWV SGISDSGVSTYYADSAKGRFTISRDNSKNTLFLQMSSLRDEDTAVYYC VTRAGSEASDIWGQGTMVTVSS
BCMA_EBB-C1978-G1 - aa VL	441	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSNSLAWYQQKPGQAPRLLI YDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAIYYCQQFGTSSG LTFGGGTKLEIK
BCMA_EBB-C1978-G1 - aa 전체 CART	442	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCA ASGITFSRYPMSWVRQAPGKGLEWVSGISDSGVSTYYADSAKGR FTISRDNSKNTLFLQMSSLRDEDTAVYYCVTRAGSEASDIWGQG TMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASQSVSNSLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAIYYCQQFGTSSGLTFGGGTKLEIKTTTPAPR PPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPL AGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRR EEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1978-G1 - nt 전체 CART	443	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAACTGGTGGAAACCGGTGGCGGCCTG GTGCAGCCTGGAGGATCATTGAGGCTGTCATGCGCGGCCAGCGGTATT ACCTTCTCCCGGTACCCCATGTCCTGGGTCAGACAGGCCCCGGGGAAA GGGCTTGAATGGGTGTCCGGGATCTCGGACTCCGGTGTCAGCACTTAC TACGCCGACTCCGCCAAGGGACGCTTCACCATTTCCCGGGACAACTCG AAGAACACCCTGTTCCTCCAAATGAGCTCCCTCCGGGACGAGGATACT GCAGTGTACTACTGCGTGACCCGCGCCGGGTCCGAGGCGTCTGACATT TGGGGACAGGGCACTATGGTCACCGTGTCGTCCGGCGGAGGGGGCTCG GGAGGCGGTGGCAGCGGAGGAGGAGGGTCCGAGATCGTGCTGACCCAA TCCCCGGCCACCCTCTCGCTGAGCCCTGGAGAAAGGGCAACCTTGTCC TGTCGCGCGAGCCAGTCCGTGAGCAACTCCCTGGCCTGGTACCAGCAG AAGCCCGGACAGGCTCCGAGACTTCTGATCTACGACGCTTCGAGCCGG GCCACTGGAATCCCCGACCGCTTTTCGGGGTCCGGCTCAGGAACCGAT TTCACCCTGACAATCTCACGGCTGGAGCCAGAGGATTTCGCCATCTAT TACTGCCAGCAGTTCGGTACTTCCTCCGGCCTGACTTTCGGAGGCGGC

[0497]

[0498]

		ACGAAGCTCGAAATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACC CCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCA TGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTC GCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTC CTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAG AAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACT ACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAA GGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCA GCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGT CGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCA GAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTAC AACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGT ATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAG GGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAG GCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1979-C1		
BCMA_EB B-C1979-C1 - aa ScFv 도메인	444	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAIYYC ARATYKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMT QSPGTVSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTFG QGTRLEIK
BCMA_EB B-C1979-C1 - nt ScFv 도메인	445	CAAGTGCAGCTCGTGGAATCGGGTGGCGGACTGGTGCAGCCGGGGGGC TCACTTAGACTGTCCTGCGCGGCCAGCGGATTCACTTTCTCCTCCTAC GCCATGTCCTGGGTCAGACAGGCCCCTGGAAAGGGCCTGGAATGGGTG TCCGCAATCAGCGGCAGCGGCGGCTCGACCTATTACGCGGATTCAGTG AAGGGCAGATTCACCATTTCCCGGGACAACGCCAAGAACTCCTTGTAC CTTCAAATGAACTCCCTCCGCGCGGAAGATACCGCAATCTACTACTGC GCTCGGGCCACTTACAAGAGGGAACTGCGCTACTACTACGGGATGGAC GTCTGGGGCCAGGGAACCATGGTCACCGTGTCCAGCGGAGGAGGAGGA TCGGGAGGAGGCGGTAGCGGGGGTGGAGGGTCGGAGATCGTGATGACC CAGTCCCCCGGCACTGTGTCGCTGTCCCCCGGCGAACGGGCCACCCTG TCATGTCGGGCCAGCCAGTCAGTGTCGTCAAGCTTCCTCGCCTGGTAC CAGCAGAAACCGGGACAAGCTCCCCGCCTGCTGATCTACGGAGCCAGC AGCCGGGCCACCGGTATTCCTGACCGGTTCTCCGGTTCGGGGTCCGGG ACCGACTTTACTCTGACTATCTCTCGCCTCGAGCCAGAGGACTCCGCC GTGTATTACTGCCAGCAGTACCACTCCTCCCCGTCCTGGACGTTCGGA CAGGGCACAAGGCTGGAGATTAAG
BCMA_EB B-C1979-C1 - aa VH	446	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAIYYC ARATYKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSS
BCMA_EB B-C1979-C1 - aa VL	447	EIVMTQSPGTVSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSP SWTFGQGTRLEIK

BCMA_EBB-C1979-C1 - aa 전체 CART	448	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAIYYCARATYKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPGTVSLSPGERATLSCRASQSVSSS FLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTRLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQP LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITL YCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKF SRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRK NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1979-C1 - nt 전체 CART	449	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTCGTGGAATCGGGTGGCGGACTG GTGCAGCCGGGGGGCTCACTTAGACTGTCCTGCGCGGCCAGCGGATTC ACTTTCTCCTCCTACGCCATGTCCTGGGTCAGACAGGCCCCTGGAAAG GGCCTGGAATGGGTGTCCGCAATCAGCGGCAGCGGCGGCTCGACCTAT TACGCGGATTCAGTGAAGGGCAGATTCACCATTTCCCGGGACAACGCC AAGAACTCCTTGTACCTTCAAATGAACTCCCTCCGCGCGGAAGATACC GCAATCTACTACTGCGCTCGGGCCACTTACAAGAGGGAACTGCGCTAC TACTACGGGATGGACGTCTGGGGCCAGGGAACCATGGTCACCGTGTCC AGCGGAGGAGGAGGATCGGGAGGAGGCGGTAGCGGGGGTGGAGGGTCG GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCCGGCACTGTGTCGCTGTCCCCCGGC GAACGGGCCACCCTGTCATGTCGGGCCAGCCAGTCAGTGTCGTCAAGC TTCCTCGCCTGGTACCAGCAGAAACCGGGACAAGCTCCCCGCCTGCTG ATCTACGGAGCCAGCAGCCGGGCCACCGGTATTCCTGACCGGTTCTCC GGTTCGGGGTCCGGGACCGACTTTACTCTGACTATCTCTCGCCTCGAG CCAGAGGACTCCGCCGTGTATTACTGCCAGCAGTACCACTCCTCCCCG TCCTGGACGTTCGGACAGGGCACAAGGCTGGAGATTAAGACCACTACC CCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCT CTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTG CATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCT CTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTT TACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCC TTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGC CGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTC AGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTC TACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGAC AAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAG AATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCA GAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAA GGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACC TATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-C7		
BCMA_EBB-C1978-C7 - aa ScFv	450	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNTLKAEDTAVYYC ARATYKRELRYYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLT QSPSTLSLSPGESATLSCRASQSVSTTFLAWYQQKPGQAPRLLIYGSS

[0499]

도메인		NRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQQYHSSPSWTFG QGTKVEIK
BCMA_EBB-C1978-C7 - nt ScFv 도메인	451	GAGGTGCAGCTTGTGGAAACCGGTGGCGGACTGGTGCAGCCCGGAGGA AGCCTCAGGCTGTCCTGCGCCGCGTCCGGCTTCACCTTCTCCTCGTAC GCCATGTCCTGGGTCCGCCAGGCCCCCGGAAAGGGCCTGGAATGGGTG TCCGCCATCTCTGGAAGCGGAGGTTCCACGTACTACGCGGACAGCGTC AAGGGAAGGTTCACAATCTCCCGCGATAATTCGAAGAACACTCTGTAC CTTCAAATGAACACCCTGAAGGCCGAGGACACTGCTGTGTACTACTGC GCACGGGCCACCTACAAGAGAGAGCTCCGGTACTACTACGGAATGGAC GTCTGGGGCCAGGGAACTACTGTGACCGTGTCCTCGGGAGGGGGTGGC TCCGGGGGGGGCGGCTCCGGCGGAGGCGGTTCCGAGATTGTGCTGACC CAGTCACCTTCAACTCTGTCGCTGTCCCCGGGAGAGAGCGCTACTCTG AGCTGCCGGGCCAGCCAGTCCGTGTCCACCACCTTCCTCGCCTGGTAT CAGCAGAAGCCGGGGCAGGCACCACGGCTCTTGATCTACGGGTCAAGC AACAGAGCGACCGGAATTCCTGACCGCTTCTCGGGGAGCGGTTCAGGC ACCGACTTCACCCTGACTATCCGGCGCCTGGAACCCGAAGATTTCGCC GTGTATTACTGTCAACAGTACCACTCCTCGCCGTCCTGGACCTTTGGC CAAGGAACCAAAGTGGAAATCAAG
BCMA_EBB-C1978-C7 - aa VH	452	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNTLKAEDTAVYYC ARATYKRELRYYYGMDVWGQGTTVTVSS
BCMA_EBB-C1978-C7 - aa VL	453	EIVLTQSPSTLSLSPGESATLSCRASQSVSTTFLAWYQQKPGQAPRLL IYGSSNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQQYHSSP SWTFGQGTKVEIK
BCMA_EBB-C1978-C7 - aa 전체 CART	454	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNTLKAEDTAVYYCARATYKRELRYYYGMDVWGQGTTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPSTLSLSPGESATLSCRASQSVSTT FLAWYQQKPGQAPRLLIYGSSNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIRRLE PEDFAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQP LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITL YCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKF SRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRK NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1978-C7 - nt 전체 CART	455	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAGGTGCAGCTTGTGGAAACCGGTGGCGGACTG GTGCAGCCCGGAGGAAGCCTCAGGCTGTCCTGCGCCGCGTCCGGCTTC ACCTTCTCCTCGTACGCCATGTCCTGGGTCCGCCAGGCCCCCGGAAAG GGCCTGGAATGGGTGTCCGCCATCTCTGGAAGCGGAGGTTCCACGTAC TACGCGGACAGCGTCAAGGGAAGGTTCACAATCTCCCGCGATAATTCG AAGAACACTCTGTACCTTCAAATGAACACCCTGAAGGCCGAGGACACT GCTGTGTACTACTGCGCACGGGCCACCTACAAGAGAGAGCTCCGGTAC TACTACGGAATGGACGTCTGGGGCCAGGGAACTACTGTGACCGTGTCC

[0500]

[0501]

		TCGGGAGGGGGTGGCTCCGGGGGGGGCGGCTCCGGCGGAGGCGGTTCC GAGATTGTGCTGACCCAGTCACCTTCAACTCTGTCGCTGTCCCCGGGA GAGAGCGCTACTCTGAGCTGCCGGGCCAGCCAGTCCGTGTCCACCACC TTCCTCGCCTGGTATCAGCAGAAGCCGGGGCAGGCACCACGGCTCTTG ATCTACGGGTCAAGCAACAGAGCGACCGGAATTCCTGACCGCTTCTCG GGGAGCGGTTCAGGCACCGACTTCACCCTGACTATCCGGCGCCTGGAA CCCGAAGATTTCGCCGTGTATTACTGTCAACAGTACCACTCCTCGCCG TCCTGGACCTTTGGCCAAGGAACCAAAGTGGAAATCAAGACCACTACC CCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCT CTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTG CATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCT CTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTT TACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCC TTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGC CGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTC AGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTC TACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGAC AAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAG AATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCA GAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAA GGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACC TATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-D10		
BCMA_EBB-C1978-D10 - aa ScFv 도메인	456	EVQLVETGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYC ARVGKAVPDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPSSLS ASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYSFGQGTRLEIK
BCMA_EBB-C1978-D10- nt ScFv 도메인	457	GAAGTGCAGCTCGTGGAAACTGGAGGTGGACTCGTGCAGCCTGGACGG TCGCTGCGGCTGAGCTGCGCTGCATCCGGCTTCACCTTCGACGATTAT GCCATGCACTGGGTCAGACAGGCGCCAGGGAAGGGACTTGAGTGGGTG TCCGGTATCAGCTGGAATAGCGGCTCAATCGGATACGCGGACTCCGTG AAGGGAAGGTTCACCATTTCCCGCGACAACGCCAAGAACTCCCTGTAC TTGCAAATGAACAGCCTCCGGGATGAGGACACTGCCGTGTACTACTGC GCCCGCGTCGGAAAAGCTGTGCCCGACGTCTGGGGCCAGGGAACCACT GTGACCGTGTCCAGCGGCGGGGGTGGATCGGGCGGTGGAGGGTCCGGT GGAGGGGGCTCAGATATTGTGATGACCCAGACCCCCTCGTCCCTGTCC GCCTCGGTCGGCGACCGCGTGACTATCACATGTAGAGCCTCGCAGAGC ATCTCCAGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCGGGGAAGGCCCCG AAGCTCCTGATCTACGCGGCATCATCACTGCAATCGGGAGTGCCGAGC CGGTTTTCCGGGTCCGGCTCCGGCACCGACTTCACGCTGACCATTTCT TCCCTGCAACCCGAGGACTTCGCCACTTACTACTGCCAGCAGTCCTAC TCCACCCCTTACTCCTTCGGCCAAGGAACCAGGCTGGAAATCAAG
BCMA_EBB-C1978-D10 - aa VH	458	EVQLVETGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWV SGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYC ARVGKAVPDVWGQGTTVTVSS

BCMA_EBB-C1978-D10- aa VL	459	DIVMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPY SFGQGTRLEIK
BCMA_EBB-C1978-D10 - aa 전체 CART	460	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARVGKAVPDVWGQGTTVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIVMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQSYSTPYSFGQGTRLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACR PAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY KQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR
BCMA_EBB-C1978-D10 - nt 전체 CART	461	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTCGTGGAAACTGGAGGTGGACTC GTGCAGCCTGGACGGTCGCTGCGGCTGAGCTGCGCTGCATCCGGCTTC ACCTTCGACGATTATGCCATGCACTGGGTCAGACAGGCGCCAGGGAAG GGACTTGAGTGGGTGTCCGGTATCAGCTGGAATAGCGGCTCAATCGGA TACGCGGACTCCGTGAAGGGAAGGTTCACCATTTCCCGCGACAACGCC AAGAACTCCCTGTACTTGCAAATGAACAGCCTCCGGGATGAGGACACT GCCGTGTACTACTGCGCCCGCGTCGGAAAAGCTGTGCCCGACGTCTGG GGCCAGGGAACCACTGTGACCGTGTCCAGCGGCGGGGGTGGATCGGGC GGTGGAGGGTCCGGTGGAGGGGGCTCAGATATTGTGATGACCCAGACC CCCTCGTCCCTGTCCGCCTCGGTCGGCGACCGCGTGACTATCACATGT AGAGCCTCGCAGAGCATCTCCAGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAG CCGGGGAAGGCCCCGAAGCTCCTGATCTACGCGGCATCATCACTGCAA TCGGGAGTGCCGAGCCGGTTTTCCGGGTCCGGCTCCGGCACCGACTTC ACGCTGACCATTTCTTCCCTGCAACCCGAGGACTTCGCCACTTACTAC TGCCAGCAGTCCTACTCCACCCCTTACTCCTTCGGCCAAGGAACCAGG CTGGAAATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCT CCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGA CCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGC GATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTG CTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTG CTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAA GAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGC TGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTAC AAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGA GAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATG GGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAG CTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAA GGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTC AGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTG CCGCCTCGG

[0502]

BCMA_EBB-C1979-C12		
BCMA_EBB-C1979-C12- aa ScFv 도메인	462	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFDDYAMHWVRQRPGKGLEWV ASINWKGNSLAYGDSVKGRFAISRDNAKNTVFLQMNSLRTEDTAVYYC ASHQGVAYYNYAMDVWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQS PGTLSLSPGERATLSCRATQSIGSSFLAWYQQRPGQAPRLLIYGASQR ATGIPDRFSGRGSGTDFTLTISRVEPEDSAVYYCQHYESSPSWTFGQG TKVEIK
BCMA_EBB-C1979-C12 - nt ScFv 도메인	463	GAAGTGCAGCTCGTGGAGAGCGGGGGAGGATTGGTGCAGCCCGGAAGG TCCCTGCGGCTCTCCTGCACTGCGTCTGGCTTCACCTTCGACGACTAC GCGATGCACTGGGTCAGACAGCGCCCGGGAAAGGGCCTGGAATGGGTC GCCTCAATCAACTGGAAGGGAAACTCCCTGGCCTATGGCGACAGCGTG AAGGGCCGCTTCGCCATTTCGCGCGACAACGCCAAGAACACCGTGTTT CTGCAAATGAATTCCCTGCGGACCGAGGATACCGCTGTGTACTACTGC GCCAGCCACCAGGGCGTGGCATACTATAACTACGCCATGGACGTGTGG GGAAGAGGGACGCTCGTCACCGTGTCCTCCGGGGGCGGTGGATCGGGT GGAGGAGGAAGCGGTGGCGGGGGCAGCGAAATCGTGCTGACTCAGAGC CCGGGAACTCTTTCACTGTCCCCGGGAGAACGGGCCACTCTCTCGTGC CGGGCCACCCAGTCCATCGGCTCCTCCTTCCTTGCCTGGTACCAGCAG AGGCCAGGACAGGCGCCCCGCCTGCTGATCTACGGTGCTTCCCAACGC GCCACTGGCATTCCTGACCGGTTCAGCGGCAGAGGGTCGGGAACCGAT TTCACACTGACCATTTCCCGGGTGGAGCCCGAAGATTCGGCAGTCTAC TACTGTCAGCATTACGAGTCCTCCCCTTCATGGACCTTCGGTCAAGGG ACCAAAGTGGAGATCAAG
BCMA_EBB-C1979-C12 - aa VH	464	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFDDYAMHWVRQRPGKGLEWV ASINWKGNSLAYGDSVKGRFAISRDNAKNTVFLQMNSLRTEDTAVYYC ASHQGVAYYNYAMDVWGRGTLVTVSS
BCMA_EBB-C1979-C12 - aa VL	465	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRATQSIGSSFLAWYQQRPGQAPRLL IYGASQRATGIPDRFSGRGSGTDFTLTISRVEPEDSAVYYCQHYESSP SWTFGQGTKVEIK
BCMA_EBB-C1979-C12 - aa 전체 CART	466	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGF TFDDYAMHWVRQRPGKGLEWVASINWKGNSLAYGDSVKGRFAISRDNA KNTVFLQMNSLRTEDTAVYYCASHQGVAYYNYAMDVWGRGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRATQSIGSSFL AWYQQRPGQAPRLLIYGASQRATGIPDRFSGRGSGTDFTLTISRVEPE DSAVYYCQHYESSPSWTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLS LRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR
BCMA_EBB-C1979-C12 - nt 전체 CART	467	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTCGTGGAGAGCGGGGGAGGATTG GTGCAGCCCGGAAGGTCCCTGCGGCTCTCCTGCACTGCGTCTGGCTTC ACCTTCGACGACTACGCGATGCACTGGGTCAGACAGCGCCCGGGAAAG GGCCTGGAATGGGTCGCCTCAATCAACTGGAAGGGAAACTCCCTGGCC

[0503]

		TATGGCGACAGCGTGAAGGGCCGCTTCGCCATTTCGCGCGACAACGCC AAGAACACCGTGTTTCTGCAAATGAATTCCCTGCGGACCGAGGATACC GCTGTGTACTACTGCGCCAGCCACCAGGGCGTGGCATACTATAACTAC GCCATGGACGTGTGGGGAAGAGGGACGCTCGTCACCGTGTCCTCCGGG GGCGGTGGATCGGGTGGAGGAGGAAGCGGTGGCGGGGGCAGCGAAATC GTGCTGACTCAGAGCCCGGGAACTCTTTCACTGTCCCCGGGAGAACGG GCCACTCTCTCGTGCCGGGCCACCCAGTCCATCGGCTCCTCCTTCCTT GCCTGGTACCAGCAGAGGCCAGGACAGGCGCCCCGCCTGCTGATCTAC GGTGCTTCCCAACGCGCCACTGGCATTCCTGACCGGTTCAGCGGCAGA GGGTCGGGAACCGATTTCACACTGACCATTTCCCGGGTGGAGCCCGAA GATTCGGCAGTCTACTACTGTCAGCATTACGAGTCCTCCCCTTCATGG ACCTTCGGTCAAGGGACCAAAGTGGAGATCAAGACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCC CTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACC CGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCT GGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGT AAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATG AGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTC CCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGC AGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAAC GAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGG AGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCC CAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCC TATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCAC GACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGAC GCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1980-G4		
BCMA_EBB- C1980-G4- aa ScFv 도메인	468	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKVVRDGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGNGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCQQYGSPPRFTFGPGTKVDIK
BCMA_EBB- C1980-G4- nt ScFv 도메인	469	GAGGTGCAGTTGGTCGAAAGCGGGGGCGGGCTTGTGCAGCCTGGCGGA TCACTGCGGCTGTCCTGCGCGGCATCAGGCTTCACGTTTTCTTCCTAC GCCATGTCCTGGGTGCGCCAGGCCCCTGGAAAGGGACTGGAATGGGTG TCCGCGATTTCGGGGTCCGGCGGGAGCACCTACTACGCCGATTCCGTG AAGGGCCGCTTCACTATCTCGCGGGACAACTCCAAGAACACCCTCTAC CTCCAAATGAATAGCCTGCGGGCCGAGGATACCGCCGTCTACTATTGC GCTAAGGTCGTGCGCGACGGAATGGACGTGTGGGGACAGGGTACCACC GTGACAGTGTCCTCGGGGGGAGGCGGTAGCGGCGGAGGAGGAAGCGGT GGTGGAGGTTCCGAGATTGTGCTGACTCAATCACCCGCGACCCTGAGC CTGTCCCCCGGCGAAAGGGCCACTCTGTCCTGTCGGGCCAGCCAATCA GTCTCCTCCTCGTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGACAGGCT CCGAGACTCCTTATCTATGGCGCATCCTCCCGCGCCACCGGAATCCCG GATAGGTTCTCGGGAAACGGATCGGGGACCGACTTCACTCTCACCATC TCCCGGCTGGAACCGGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTAC

[0504]

[0505]

		GGCAGCCCGCCTAGATTCACTTTCGGCCCCGGCACCAAAGTGGACATC AAG
BCMA_EBB- C1980-G4- aa VH	470	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKVVRDGMDVWGQGTTVTVSS
BCMA_EBB- C1980-G4- aa VL	471	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGNGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSPP RFTFGPGTKVDIK
BCMA_EBB- C1980-G4- aa 전체 CART	472	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVVRDGMDVWG QGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATL SCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGN GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSPPRFTFGPGTKVDIKTTT PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE DGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLG RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB- C1980-G4- nt 전체 CART	473	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAGGTGCAGTTGGTCGAAAGCGGGGGCGGGCTT GTGCAGCCTGGCGGATCACTGCGGCTGTCCTGCGCGGCATCAGGCTTC ACGTTTTCTTCCTACGCCATGTCCTGGGTGCGCCAGGCCCCTGGAAAG GGACTGGAATGGGTGTCCGCGATTTCGGGGTCCGGCGGGAGCACCTAC TACGCCGATTCCGTGAAGGGCCGCTTCACTATCTCGCGGGACAACTCC AAGAACACCCTCTACCTCCAAATGAATAGCCTGCGGGCCGAGGATACC GCCGTCTACTATTGCGCTAAGGTCGTGCGCGACGGAATGGACGTGTGG GGACAGGGTACCACCGTGACAGTGTCCTCGGGGGGAGGCGGTAGCGGC GGAGGAGGAAGCGGTGGTGGAGGTTCCGAGATTGTGCTGACTCAATCA CCCGCGACCCTGAGCCTGTCCCCCGGCGAAAGGGCCACTCTGTCCTGT CGGGCCAGCCAATCAGTCTCCTCCTCGTACCTGGCCTGGTACCAGCAG AAGCCAGGACAGGCTCCGAGACTCCTTATCTATGGCGCATCCTCCCGC GCCACCGGAATCCCGGATAGGTTCTCGGGAAACGGATCGGGGACCGAC TTCACTCTCACCATCTCCCGGCTGGAACCGGAGGACTTCGCCGTGTAC TACTGCCAGCAGTACGGCAGCCCGCCTAGATTCACTTTCGGCCCCGGC ACCAAAGTGGACATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACC CCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCA TGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTC GCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTC CTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAG AAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACT ACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAA GGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCA GCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGT CGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCA

		GAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTAC AACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGT ATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAG GGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAG GCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1980-D2		
BCMA_EBB- C1980-D2- aa ScFv 도메인	474	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKIPQTGTFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTL SLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPSWTFGQGTRLE IK
BCMA_EBB- C1980-D2- nt ScFv 도메인	475	GAAGTGCAGCTGCTGGAGTCCGGCGGTGGATTGGTGCAACCGGGGGGA TCGCTCAGACTGTCCTGTGCGGCGTCAGGCTTCACCTTCTCGAGCTAC GCCATGTCATGGGTCAGACAGGCCCCTGGAAAGGGTCTGGAATGGGTG TCCGCCATTTCCGGGAGCGGGGGATCTACATACTACGCCGATAGCGTG AAGGGCCGCTTCACCATTTCCCGGGACAACTCCAAGAACACTCTCTAT CTGCAAATGAACTCCCTCCGCGCTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGC GCCAAAATCCCTCAGACCGGCACCTTCGACTACTGGGGACAGGGGACT CTGGTCACCGTCAGCAGCGGTGGCGGAGGTTCGGGGGGAGGAGGAAGC GGCGGCGGAGGGTCCGAGATTGTGCTGACCCAGTCACCCGGCACTTTG TCCCTGTCGCCTGGAGAAAGGGCCACCCTTTCCTGCCGGGCATCCCAA TCCGTGTCCTCCTCGTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAGGCCCGGACAG GCCCCACGGCTTCTGATCTACGGAGCAAGCAGCCGCGCGACCGGTATC CCGGACCGGTTTTCGGGCTCGGGCTCAGGAACTGACTTCACCCTCACC ATCTCCCGCCTGGAACCCGAAGATTTCGCTGTGTATTACTGCCAGCAC TACGGCAGCTCCCCGTCCTGGACGTTCGGCCAGGGAACTCGGCTGGAG ATCAAG
BCMA_EBB- C1980-D2- aa VH	476	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKIPQTGTFDYWGQGTLVTVSS
BCMA_EBB- C1980-D2- aa VL	477	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQRPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSP SWTFGQGTRLEIK
BCMA_EBB- C1980-D2- aa 전체 CART	478	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIPQTGTFDYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QRPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQHYGSSPSWTFGQGTRLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL YNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR

[0506]

BCMA_EBB- C1980-D2- nt 전체 CART	479	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTGCTGGAGTCCGGCGGTGGATTG GTGCAACCGGGGGGATCGCTCAGACTGTCCTGTGCGGCGTCAGGCTTC ACCTTCTCGAGCTACGCCATGTCATGGGTCAGACAGGCCCCTGGAAAG GGTCTGGAATGGGTGTCCGCCATTTCCGGGAGCGGGGGATCTACATAC TACGCCGATAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCATTTCCCGGGACAACTCC AAGAACACTCTCTATCTGCAAATGAACTCCCTCCGCGCTGAGGACACT GCCGTGTACTACTGCGCCAAAATCCCTCAGACCGGCACCTTCGACTAC TGGGGACAGGGGACTCTGGTCACCGTCAGCAGCGGTGGCGGAGGTTCG GGGGGAGGAGGAAGCGGCGGCGGAGGGTCCGAGATTGTGCTGACCCAG TCACCCGGCACTTTGTCCCTGTCGCCTGGAGAAAGGGCCACCCTTTCC TGCCGGGCATCCCAATCCGTGTCCTCCTCGTACCTGGCCTGGTACCAG CAGAGGCCCGGACAGGCCCCACGGCTTCTGATCTACGGAGCAAGCAGC CGCGCGACCGGTATCCCGGACCGGTTTTCGGGCTCGGGCTCAGGAACT GACTTCACCCTCACCATCTCCCGCCTGGAACCCGAAGATTTCGCTGTG TATTACTGCCAGCACTACGGCAGCTCCCCGTCCTGGACGTTCGGCCAG GGAACTCGGCTGGAGATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCC ACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAG GCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGAC TTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGG GTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGG AAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAG ACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAG GAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCT CCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTT GGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGAC CCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTG TACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATT GGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTAC CAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATG CAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-A10		
BCMA_EBB- C1978-A10- aa ScFv 도메인	480	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTMSRENDKNSVFLQMNSL RVEDTGVYYCARANYKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSEIVMTQSPGTLSLSPGESATLSCRASQRVASN YLAWYQHKPGQAPSLLISGASSRATGVPDRFSGSGSGTDFTLAIS RLEPEDSAVYYCQHYDSSPSWTFGQGTKVEIK
BCMA_EBB- C1978-A10- nt ScFv 도메인	481	GAAGTGCAACTGGTGGAAACCGGTGGAGGACTCGTGCAGCCTGGCGGC AGCCTCCGGCTGAGCTGCGCCGCTTCGGGATTCACCTTTTCCTCCTAC GCGATGTCTTGGGTCAGACAGGCCCCCGGAAAGGGGCTGGAATGGGTG TCAGCCATCTCCGGCTCCGGCGGATCAACGTACTACGCCGACTCCGTG AAAGGCCGGTTCACCATGTCGCGCGAGAATGACAAGAACTCCGTGTTC CTGCAAATGAACTCCCTGAGGGTGGAGGACACCGGAGTGTACTATTGT GCGCGCGCCAACTACAAGAGAGAGCTGCGGTACTACTACGGAATGGAC GTCTGGGGACAGGGAACTATGGTGACCGTGTCATCCGGTGGAGGGGGA AGCGGCGGTGGAGGCAGCGGGGGCGGGGGTTCAGAAATTGTCATGACC

[0507]

[0508]

		CAGTCCCCGGGAACTCTTTCCCTCTCCCCCGGGGAATCCGCGACTTTG TCCTGCCGGGCCAGCCAGCGCGTGGCCTCGAACTACCTCGCATGGTAC CAGCATAAGCCAGGCCAAGCCCCTTCCCTGCTGATTTCCGGGGCTAGC AGCCGCGCCACTGGCGTGCCGGATAGGTTCTCGGGAAGCGGCTCGGGT ACCGATTTCACCCTGGCAATCTCGCGGCTGGAACCGGAGGATTCGGCC GTGTACTACTGCCAGCACTATGACTCATCCCCCTCCTGGACATTCGGA CAGGGCACCAAGGTCGAGATCAAG
BCMA_EBB- C1978-A10- aa VH	482	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTMSRENDKNSVFLQMNSLRVEDTGVYYC ARANYKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSS
BCMA_EBB- C1978-A10- aa VL	483	EIVMTQSPGTLSLSPGESATLSCRASQRVASNYLAWYQHKPGQAPSLL ISGASSRATGVPDRFSGSGSGTDFTLAISRLEPEDSAVYYCQHYDSSP SWTFGQGTKVEIK
BCMA_EBB- C1978-A10- aa 전체 CART	484	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKG RFTMSRENDKNSVFLQMNSLRVEDTGVYYCARANYKRELRYY YGMDVWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPGTL SLSPGESATLSCRASQRVASNYLAWYQHKPGQAPSLLISGASSRA TGVPDRFSGSGSGTDFTLAISRLEPEDSAVYYCQHYDSSPSWTFG QGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR GLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQP FMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQG QNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL YNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR
BCMA_EBB- C1978-A10- nt 전체 CART	485	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAACTGGTGGAAACCGGTGGAGGACTC GTGCAGCCTGGCGGCAGCCTCCGGCTGAGCTGCGCCGCTTCGGGATTC ACCTTTTCCTCCTACGCGATGTCTTGGGTCAGACAGGCCCCCGGAAAG GGGCTGGAATGGGTGTCAGCCATCTCCGGCTCCGGCGGATCAACGTAC TACGCCGACTCCGTGAAAGGCCGGTTCACCATGTCGCGCGAGAATGAC AAGAACTCCGTGTTCCTGCAAATGAACTCCCTGAGGGTGGAGGACACC GGAGTGTACTATTGTGCGCGCGCCAACTACAAGAGAGAGCTGCGGTAC TACTACGGAATGGACGTCTGGGGACAGGGAACTATGGTGACCGTGTCA TCCGGTGGAGGGGGAAGCGGCGGTGGAGGCAGCGGGGGCGGGGGTTCA GAAATTGTCATGACCCAGTCCCCGGGAACTCTTTCCCTCTCCCCCGGG GAATCCGCGACTTTGTCCTGCCGGGCCAGCCAGCGCGTGGCCTCGAAC TACCTCGCATGGTACCAGCATAAGCCAGGCCAAGCCCCTTCCCTGCTG ATTTCCGGGGCTAGCAGCCGCGCCACTGGCGTGCCGGATAGGTTCTCG GGAAGCGGCTCGGGTACCGATTTCACCCTGGCAATCTCGCGGCTGGAA CCGGAGGATTCGGCCGTGTACTACTGCCAGCACTATGACTCATCCCCC TCCTGGACATTCGGACAGGGCACCAAGGTCGAGATCAAGACCACTACC CCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCT CTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTG CATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCT

		CTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTT TACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCC TTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGC CGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTC AGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTC TACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGAC AAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAG AATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCA GAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAA GGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACC TATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-D4		
BCMA_EBB- C1978-D4- aa ScFv 도메인	486	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKALVGATGAFDIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPG TLSLSPGERATLSCRASQSLSSNFLAWYQQKPGQAPGLLIYGASNWAT GTPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQYYGTSPMYTFGQGTK VEIK
BCMA_EBB- C1978-D4- nt ScFv 도메인	487	GAAGTGCAGCTGCTCGAAACCGGTGGAGGGCTGGTGCAGCCAGGGGGC TCCCTGAGGCTTTCATGCGCCGCTAGCGGATTCTCCTTCTCCTCTTAC GCCATGTCGTGGGTCCGCCAAGCCCCTGGAAAAGGCCTGGAATGGGTG TCCGCGATTTCCGGGAGCGGAGGTTCGACCTATTACGCCGACTCCGTG AAGGGCCGCTTTACCATCTCCCGGGATAACTCCAAGAACACTCTGTAC CTCCAAATGAACTCGCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTATTACTGC GCGAAGGCGCTGGTCGGCGCGACTGGGGCATTCGACATCTGGGGACAG GGAACTCTTGTGACCGTGTCGAGCGGAGGCGGCGGCTCCGGCGGAGGA GGGAGCGGGGGCGGTGGTTCCGAAATCGTGTTGACTCAGTCCCCGGGA ACCCTGAGCTTGTCACCCGGGGAGCGGGCCACTCTCTCCTGTCGCGCC TCCCAATCGCTCTCATCCAATTTCCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCC GGACAGGCCCCGGGCCTGCTCATCTACGGCGCTTCAAACTGGGCAACG GGAACCCCTGATCGGTTCAGCGGAAGCGGATCGGGTACTGACTTTACC CTGACCATCACCAGACTGGAACCGGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGC CAGTACTACGGCACCTCCCCCATGTACACATTCGGACAGGGTACCAAG GTCGAGATTAAG
BCMA_EBB- C1978-D4- aa VH	488	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKALVGATGAFDIWGQGTLVTVSS
BCMA_EBB- C1978-D4- aa VL	489	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLSSNFLAWYQQKPGQAPGLL IYGASNWATGTPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQYYGTSP MYTFGQGTKVEIK
BCMA_EBB- C1978-D4- aa 전체 CART	490	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAASGF SFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKALVGATGAFDIWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLSSNFLAW

[0509]

[0510]

		YQQKPGQAPGLLIYGASNWATGTPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDF AVYYCQYYGTSPMYTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKR GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA DAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR
BCMA_EBB- C1978-D4- nt 전체 CART	491	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTGCTCGAAACCGGTGGAGGGCTG GTGCAGCCAGGGGGCTCCCTGAGGCTTTCATGCGCCGCTAGCGGATTC TCCTTCTCCTCTTACGCCATGTCGTGGGTCCGCCAAGCCCCTGGAAAA GGCCTGGAATGGGTGTCCGCGATTTCCGGGAGCGGAGGTTCGACCTAT TACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGCTTTACCATCTCCCGGGATAACTCC AAGAACACTCTGTACCTCCAAATGAACTCGCTGAGAGCCGAGGACACC GCCGTGTATTACTGCGCGAAGGCGCTGGTCGGCGCGACTGGGGCATTC GACATCTGGGGACAGGGAACTCTTGTGACCGTGTCGAGCGGAGGCGGC GGCTCCGGCGGAGGAGGGAGCGGGGGCGGTGGTTCCGAAATCGTGTTG ACTCAGTCCCCGGGAACCCTGAGCTTGTCACCCGGGGAGCGGGCCACT CTCTCCTGTCGCGCCTCCCAATCGCTCTCATCCAATTTCCTGGCCTGG TACCAGCAGAAGCCCGGACAGGCCCCGGGCCTGCTCATCTACGGCGCT TCAAACTGGGCAACGGGAACCCCTGATCGGTTCAGCGGAAGCGGATCG GGTACTGACTTTACCCTGACCATCACCAGACTGGAACCGGAGGACTTC GCCGTGTACTACTGCCAGTACTACGGCACCTCCCCCATGTACACATTC GGACAGGGTACCAAGGTCGAGATTAAGACCACTACCCCAGCACCGAGG CCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGT CCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGT CTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACT TGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGC GGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCT GTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAG GAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCA GATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTC AATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGA CGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAG GGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGC GAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGA CTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTT CACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1980-A2		
BCMA_EBB- C1980-A2- aa ScFv 도메인	492	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC VLWFGEGFDPWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPLSLP VTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTK VDIK
BCMA_EBB- C1980-	493	GAAGTGCAGCTGCTTGAGAGCGGTGGAGGTCTGGTGCAGCCCGGGGGA TCACTGCGCCTGTCCTGTGCCGCGTCCGGTTTCACTTTCTCCTCGTAC

[0511]

A2- nt ScFv 도메인		GCCATGTCGTGGGTCAGACAGGCACCGGGAAAGGGACTGGAATGGGTG TCAGCCATTTCGGGTTCGGGGGGCAGCACCTACTACGCTGACTCCGTG AAGGGCCGGTTCACCATTTCCCGCGACAACTCCAAGAACACCTTGTAC CTCCAAATGAACTCCCTGCGGGCCGAAGATACCGCCGTGTATTACTGC GTGCTGTGGTTCGGAGAGGGATTCGACCCGTGGGGACAAGGAACACTC GTGACTGTGTCATCCGGCGGAGGCGGCAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGC GGCGGCGGATCTGACATCGTGTTGACCCAGTCCCCTCTGAGCCTGCCG GTCACTCCTGGCGAACCAGCCAGCATCTCCTGCCGGTCGAGCCAGTCC CTCCTGCACTCCAATGGGTACAACTACCTCGATTGGTATCTGCAAAAG CCGGGCCAGAGCCCCCAGCTGCTGATCTACCTTGGGTCAAACCGCGCT TCCGGGGTGCCTGATAGATTCTCCGGGTCCGGGAGCGGAACCGACTTT ACCCTGAAAATCTCGAGGGTGGAGGCCGAGGACGTCGGAGTGTACTAC TGCATGCAGGCGCTCCAGACTCCCCTGACCTTCGGAGGAGGAACGAAG GTCGACATCAAGA
BCMA_EBB- C1980-A2- aa VH	494	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC VLWFGEGFDPWGQGTLVTVSS
BCMA_EBB- C1980-A2- aa VL	495	DIVLTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQS PQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQA LQTPLTFGGGTKVDIK
BCMA_EBB- C1980-A2- aa 전체 CART	496	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVLWFGEGFDPWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIVLTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLD WYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKR GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA DAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR
BCMA_EBB- C1980-A2- nt 전체 CART	497	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTGCAGCTGCTTGAGAGCGGTGGAGGTCTG GTGCAGCCCGGGGGATCACTGCGCCTGTCCTGTGCCGCGTCCGGTTTC ACTTTCTCCTCGTACGCCATGTCGTGGGTCAGACAGGCACCGGGAAAG GGACTGGAATGGGTGTCAGCCATTTCGGGTTCGGGGGGCAGCACCTAC TACGCTGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATTTCCCGCGACAACTCC AAGAACACCTTGTACCTCCAAATGAACTCCCTGCGGGCCGAAGATACC GCCGTGTATTACTGCGTGCTGTGGTTCGGAGAGGGATTCGACCCGTGG GGACAAGGAACACTCGTGACTGTGTCATCCGGCGGAGGCGGCAGCGGT GGCGGCGGTTCCGGCGGCGGCGGATCTGACATCGTGTTGACCCAGTCC CCTCTGAGCCTGCCGGTCACTCCTGGCGAACCAGCCAGCATCTCCTGC CGGTCGAGCCAGTCCCTCCTGCACTCCAATGGGTACAACTACCTCGAT TGGTATCTGCAAAAGCCGGGCCAGAGCCCCCAGCTGCTGATCTACCTT GGGTCAAACCGCGCTTCCGGGGTGCCTGATAGATTCTCCGGGTCCGGG

[0512]

		AGCGGAACCGACTTTACCCTGAAAATCTCGAGGGTGGAGGCCGAGGAC GTCGGAGTGTACTACTGCATGCAGGCGCTCCAGACTCCCCTGACCTTC GGAGGAGGAACGAAGGTCGACATCAAGACCACTACCCCAGCACCGAGG CCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCCCTGCGT CCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACCCGGGGT CTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCTGGTACT TGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGTAAGCGC GGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATGAGGCCT GTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTCCCAGAG GAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCA GATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTC AATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGA CGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAG GGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTATAGC GAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGA CTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCTCTT CACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1981-C3		
BCMA_EBB- C1981-C3- aa ScFv 도메인	498	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKVGYDSSGYYRDYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIV LTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYG TSSRATGISDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGNSPPKF TFGPGTKLEIK
BCMA_EBB- C1981-C3- nt ScFv 도메인	499	CAAGTGCAGCTCGTGGAGTCAGGCGGAGGACTGGTGCAGCCCGGGGGC TCCCTGAGACTTTCCTGCGCGGCATCGGGTTTTACCTTCTCCTCCTAT GCTATGTCCTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGAAAGGGACTGGAATGGGTG TCCGCAATCAGCGGTAGCGGGGGCTCAACATACTACGCCGACTCCGTC AAGGGTCGCTTCACTATTTCCCGGGACAACTCCAAGAATACCCTGTAC CTCCAAATGAACAGCCTCAGGGCCGAGGATACTGCCGTGTACTACTGC GCCAAAGTCGGATACGATAGCTCCGGTTACTACCGGGACTACTACGGA ATGGACGTGTGGGGACAGGGCACCACCGTGACCGTGTCAAGCGGCGGA GGCGGTTCAGGAGGGGGAGGCTCCGGCGGTGGAGGGTCCGAAATCGTC CTGACTCAGTCGCCTGGCACTCTGTCGTTGTCCCCGGGGGAGCGCGCT ACCCTGTCGTGTCGGGCGTCGCAGTCCGTGTCGAGCTCCTACCTCGCG TGGTACCAGCAGAAGCCCGGACAGGCCCCTAGACTTCTGATCTACGGC ACTTCTTCACGCGCCACCGGGATCAGCGACAGGTTCAGCGGCTCCGGC TCCGGGACCGACTTCACCCTGACCATTAGCCGGCTGGAGCCTGAAGAT TTCGCCGTGTATTACTGCCAACACTACGGAAACTCGCCGCCAAAGTTC

		ACGTTCGGACCCGGAACCAAGCTGGAAATCAAG
BCMA_EBB- C1981-C3- aa VH	500	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKVGYDSSGYYRDYYGMDVWGQGTTVTVSS
BCMA_EBB- C1981-C3- aa VL	501	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGTSSRATGISDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGNSP PKFTFGPGTKLEIK
BCMA_EBB- C1981-C3- aa 전체 CART	502	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVGYDSSGYYRDYYGMDVWGQGTTVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVS SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGISDRFSGSGSGTDFTLTISR LEPEDFAVYYCQHYGNSPPKFTFGPGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIA SQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLV ITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELR VKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR
BCMA_EBB- C1981-C3- nt 전체 CART	503	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCCAAGTGCAGCTCGTGGAGTCAGGCGGAGGACTG GTGCAGCCCGGGGGCTCCCTGAGACTTTCCTGCGCGGCATCGGGTTTT ACCTTCTCCTCCTATGCTATGTCCTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGAAAG GGACTGGAATGGGTGTCCGCAATCAGCGGTAGCGGGGGCTCAACATAC TACGCCGACTCCGTCAAGGGTCGCTTCACTATTTCCCGGGACAACTCC AAGAATACCCTGTACCTCCAAATGAACAGCCTCAGGGCCGAGGATACT GCCGTGTACTACTGCGCCAAAGTCGGATACGATAGCTCCGGTTACTAC CGGGACTACTACGGAATGGACGTGTGGGGACAGGGCACCACCGTGACC GTGTCAAGCGGCGGAGGCGGTTCAGGAGGGGGAGGCTCCGGCGGTGGA GGGTCCGAAATCGTCCTGACTCAGTCGCCTGGCACTCTGTCGTTGTCC CCGGGGGAGCGCGCTACCCTGTCGTGTCGGGCGTCGCAGTCCGTGTCG AGCTCCTACCTCGCGTGGTACCAGCAGAAGCCCGGACAGGCCCCTAGA CTTCTGATCTACGGCACTTCTTCACGCGCCACCGGGATCAGCGACAGG TTCAGCGGCTCCGGCTCCGGGACCGACTTCACCCTGACCATTAGCCGG CTGGAGCCTGAAGATTTCGCCGTGTATTACTGCCAACACTACGGAAAC TCGCCGCCAAAGTTCACGTTCGGACCCGGAACCAAGCTGGAAATCAAG ACCACTACCCCAGCACCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCC TCCCAGCCTCTGTCCCTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGT GGGGCCGTGCATACCCGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATT TGGGCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTG ATCACTCTTTACTGTAAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTT AAGCAACCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGC TGTTCATGCCGGTTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGC GTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAG AACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGAC

[0513]

		GTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCG CGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGAT AAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGA AGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACC AAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
BCMA_EBB-C1978-G4		
BCMA_EBB- C1978-G4- aa ScFv 도메인	504	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKMGWSSGYLGAFDIWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQS PGTLSLSPGERATLSCRASQSVASSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASGR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGGSPRLTFGGG TKVDIK
BCMA_EBB- C1978-G4- nt ScFv 도메인	505	GAAGTCCAACTGGTGGAGTCCGGGGGAGGGCTCGTGCAGCCCGGAGGC AGCCTTCGGCTGTCGTGCGCCGCCTCCGGGTTCACGTTCTCATCCTAC GCGATGTCGTGGGTCAGACAGGCACCAGGAAAGGGACTGGAATGGGTG TCCGCCATTAGCGGCTCCGGCGGTAGCACCTACTATGCCGACTCAGTG AAGGGAAGGTTCACTATCTCCCGCGACAACAGCAAGAACACCCTGTAC CTCCAAATGAACTCTCTGCGGGCCGAGGATACCGCGGTGTACTATTGC GCCAAGATGGGTTGGTCCAGCGGATACTTGGGAGCCTTCGACATTTGG GGACAGGGCACTACTGTGACCGTGTCCTCCGGGGGTGGCGGATCGGGA GGCGGCGGCTCGGGTGGAGGGGGTTCCGAAATCGTGTTGACCCAGTCA CCGGGAACCCTCTCGCTGTCCCCGGGAGAACGGGCTACACTGTCATGT AGAGCGTCCCAGTCCGTGGCTTCCTCGTTCCTGGCCTGGTACCAGCAG AAGCCGGGACAGGCACCCCGCCTGCTCATCTACGGAGCCAGCGGCCGG GCGACCGGCATCCCTGACCGCTTCTCCGGTTCCGGCTCGGGCACCGAC TTTACTCTGACCATTAGCAGGCTTGAGCCCGAGGATTTTGCCGTGTAC TACTGCCAACACTACGGGGGGAGCCCTCGCCTGACCTTCGGAGGCGGA ACTAAGGTCGATATCAAAA
BCMA_EBB- C1978-G4- aa VH	506	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKMGWSSGYLGAFDIWGQGTTVTVSS
BCMA_EBB- C1978-G4- aa VL	507	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVASSFLAWYQQKPGQAPRLL IYGASGRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGGSP RLTFGGGTKVDIK
BCMA_EBB- C1978-G4- aa 전체 CART	508	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKMGWSSGYLGAFDIWGQGTTVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVASSFL AWYQQKPGQAPRLLIYGASGRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQHYGGSPRLTFGGGTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLS LRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR

[0514]

[0515]

BCMA_EBB- C1978-G4- nt 전체 CART	509	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCTGCTC CACGCCGCTCGGCCCGAAGTCCAACTGGTGGAGTCCGGGGGAGGGCTC GTGCAGCCCGGAGGCAGCCTTCGGCTGTCGTGCGCCGCCTCCGGGTTC ACGTTCTCATCCTACGCGATGTCGTGGGTCAGACAGGCACCAGGAAAG GGACTGGAATGGGTGTCCGCCATTAGCGGCTCCGGCGGTAGCACCTAC TATGCCGACTCAGTGAAGGGAAGGTTCACTATCTCCCGCGACAACAGC AAGAACACCCTGTACCTCCAAATGAACTCTCTGCGGGCCGAGGATACC GCGGTGTACTATTGCGCCAAGATGGGTTGGTCCAGCGGATACTTGGGA GCCTTCGACATTTGGGGACAGGGCACTACTGTGACCGTGTCCTCCGGG GGTGGCGGATCGGGAGGCGGCGGCTCGGGTGGAGGGGGTTCCGAAATC GTGTTGACCCAGTCACCGGGAACCCTCTCGCTGTCCCCGGGAGAACGG GCTACACTGTCATGTAGAGCGTCCCAGTCCGTGGCTTCCTCGTTCCTG GCCTGGTACCAGCAGAAGCCGGGACAGGCACCCCGCCTGCTCATCTAC GGAGCCAGCGGCCGGGCGACCGGCATCCCTGACCGCTTCTCCGGTTCC GGCTCGGGCACCGACTTTACTCTGACCATTAGCAGGCTTGAGCCCGAG GATTTTGCCGTGTACTACTGCCAACACTACGGGGGGAGCCCTCGCCTG ACCTTCGGAGGCGGAACTAAGGTCGATATCAAAACCACTACCCCAGCA CCGAGGCCACCCACCCCGGCTCCTACCATCGCCTCCCAGCCTCTGTCC CTGCGTCCGGAGGCATGTAGACCCGCAGCTGGTGGGGCCGTGCATACC CGGGGTCTTGACTTCGCCTGCGATATCTACATTTGGGCCCCTCTGGCT GGTACTTGCGGGGTCCTGCTGCTTTCACTCGTGATCACTCTTTACTGT AAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCTTCATG AGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTCATGCCGGTTC CCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAACTGCGCGTGAAATTCAGCCGC AGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAAC GAACTCAATCTTGGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGG AGAGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCC CAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCC TATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCAC GACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGAC GCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG

[0516] [표 8]

추가의 예시적인 BCMA CAR 서열

명칭	서열	SEQ ID NO:
A7D12.2 VH	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQAPGKGFKWMAWINTYTGESYFA DDFKGRFAFSVETSATTAYLQINNLKTEDTATYFCARGEIYYGYDGGFAYWGQGTLVTVSA	510
A7D12.2 VL	DVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSWYQQKPGQSPKLLIFSASYRYTGVPDR FTGSGSGADFTLTISSVQAEDLAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKLDIK	511

[0517]

[0518]

A7D12.2 scFv 도메인	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQAPGKGFKWMAWINTYTGESYFA DDFKGRFAFSVETSATTAYLQINNLKTEDTATYFCARGEIYYGYDGGFAYWGQGTLVTVSA GGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSWYQQKPGQSPKL LIFSASYRYTGVPDRFTGSGSGADFTLTISSVQAEDLAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKLDIK	512
A7D12.2 전체 CART	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQAPGKGFKWMAWINTYTGESYFA DDFKGRFAFSVETSATTAYLQINNLKTEDTATYFCARGEIYYGYDGGFAYWGQGTLVTVSA GGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSWYQQKPGQSPKL LIFSASYRYTGVPDRFTGSGSGADFTLTISSVQAEDLAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKLDIK TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLL SLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP AYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS EIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	513
C11D5.3 VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTETREPAYA YDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSS	514
C11D5.3 VL	DIVLTQSPASLAMSLGKRATISCRASESVSVIGAHLIHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLETG VPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEEDDVAIYSCLQSRIFPRTFGGGTKLEIK	515
C11D5.3 scFv 도메인	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTETREPAYA YDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWI NTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTS VTVSS	516
C11D5.3 전체 CART	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTETREPAYA YDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGLKWMGWI NTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTS VTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTC GVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKM AEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	517
C12A3.2 VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTESGVPIYA DDFKGRFAFSVETSASTAYLVINNLKDEDTASYFCSNDYLYSLDFWGQGTALTVSS	518
C12A3.2 VL	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTG VPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	519
C12A3.2 scFv 도메인	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTESGVPIYA DDFKGRFAFSVETSASTAYLVINNLKDEDTASYFCSNDYLYSLDFWGQGTALTVSSGGGGS GGGGSGGGGSDIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPPTLL IQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	520
C12A3.2 전체 CART	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTESGVPIYA DDFKGRFAFSVETSASTAYLVINNLKDEDTASYFCSNDYLYSLDFWGQGTALTVSSGGGGS GGGGSGGGGSDIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPPTLL IQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIKT TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLS LVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA YKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSE IGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	521
C13F12.1 VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTETGEPLYA DDFKGRFAFSLETSASTAYLVINNLKNEDTATFFCSNDYLYSCDYWGQGTTLTVSS	522
C13F12.1 VL	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTG VPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	523

[0519]

C13F12.1 scFv 도메인	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTETGEPLYA DDFKGRFAFSLETSASTAYLVINNLKNEDTATFFCSNDYLYSCDYWGQGTTLTVSSGGGGS GGGGSGGGGSDIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPPTLL IQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	524
C13F12.1 전체 CART	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVKQAPGKGLKWMGRINTETGEPLYA DDFKGRFAFSLETSASTAYLVINNLKNEDTATFFCSNDYLYSCDYWGQGTTLTVSSGGGGS GGGGSGGGGSDIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPGQPPTLL IQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIKT TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLS LVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA YKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSE IGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	525

[0520] **이중특이적 CAR**

[0521] 일 실시형태에서, 다중특이적 항체 분자는 이중특이적 항체 분자이다. 이중특이적 항체는 2개 이하의 항원에 대해 특이성을 갖는다. 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대하여 결합 특이성을 갖는 제1 면역글로불린 가변 도메인 서열 및 제2 에피토프에 대하여 결합 특이성을 갖는 제2 면역글로불린 가변 도메인 서열을 특징으로 한다. 일 실시형태에서, 제1 및 제2 에피토프는 동일한 항원, 예를 들어 동일한 단백질(또는 다량체 단백질의 서브유닛) 상에 존재한다. 일 실시형태에서, 제1 및 제2 에피토프는 중첩된다. 일 실시형태에서, 제1 및 제2 에피토프는 중첩되지 않는다. 일 실시형태에서, 제1 및 제2 에피토프는 상이한 항원, 예를 들어 상이한 단백질(또는 다량체 단백질의 상이한 서브유닛) 상에 존재한다. 일 실시형태에서, 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대하여 결합 특이성을 갖는 중쇄 가변 도메인 서열 및 경쇄 가변 도메인 서열 및 제2 에피토프에 대하여 결합 특이성을 갖는 중쇄 가변 도메인 서열 및 경쇄 가변 도메인 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대하여 결합 특이성을 갖는 절반(half) 항체 및 제2 에피토프에 대하여 결합 특이성을 갖는 절반 항체를 포함한다. 일 실시형태에서, 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대하여 결합 특이

성을 갖는 절반 항체 또는 그의 단편, 및 제2 에피토프에 대하여 결합 특이성을 갖는 절반 항체 또는 그의 단편을 포함한다. 일 실시형태에서, 이중특이적 항체 분자는 제1 에피토프에 대하여 결합 특이성을 갖는 scFv 또는 그의 단편, 및 제2 에피토프에 대하여 결합 특이성을 갖는 scFv 또는 그의 단편을 포함한다.

[0522] 특정 실시형태에서, 항체 분자는 다중-특이적(예를 들어 이중특이적 또는 삼중특이적) 항체 분자이다. 이중특이적 또는 이종이량체 항체 분자를 생성하기 위한 프로토콜은 해당 분야에 공지되어 있고; 예를 들어 US 5731168호에 기재된 "노브 인 홀(knob in a hole)" 접근법; 예를 들어 WO 09/089004호, WO 06/106905호 및 WO 2010/129304호에 기재된 정전기적 스티어링 Fc 쌍형성; 예를 들어 WO 07/110205호에 기재된 바와 같은 가닥 교환 조작된 도메인(SEED) 이종이량체 형성; 예를 들어 WO 08/119353호, WO 2011/131746호, 및 WO 2013/060867호에 기재된 바와 같은 Fab 아암 교환; 예를 들어 US 4433059호에 기재된 바와 같은, 아민-반응성 기 및 술프하이드릴 반응성 기를 갖는 이종이작용성 시약을 사용하여 이중특이적 구조를 생성하는 항체 가교에 의한 이중 항체 컨쥬게이트; 예를 들어 US 4444878호에 기재된 바와 같은, 2개의 중쇄 사이의 이황화 결합의 환원 및 산화 주기를 통해 상이한 항체로부터 절반 항체(중쇄-경쇄 쌍 또는 Fab)를 재조합시킴으로써 생성된 이중특이적 항체 결정기; 3작용성 항체, 예를 들어 US5273743호에 기재된 바와 같은, 예를 들어 술프하이드릴 반응성 기를 통해 가교된 3개의 Fab' 단편; 생합성 결합 단백질, 예를 들어 US5534254호에 기재된 바와 같은, 예를 들어 C-말단 테일을 통해, 바람직하게는 이황화물 또는 아민-반응성 화학적 가교를 통해 가교된 scFv의 쌍; 2작용성 항체, 예를 들어 US5582996호에 기재된 바와 같은, 예를 들어 불변 도메인을 대체한 류신 지퍼(예를 들어 c-fos 및 c-jun)를 통해 이량체화된 상이한 결합 특이성을 갖는 Fab 단편; 이중특이적 및 올리고특이적 1가- 및 올리고가 수용체, 예를 들어 US5591828호에 기재된 바와 같은, 예를 들어 한 항체의 CH1 영역과 전형적으로 경쇄와 회합된 다른 항체의 VH 영역 사이에 폴리펩티드 스페이서를 통해 연결된 2개의 항체(2개의 Fab 단편)의 VH-CH1 영역; 이중특이적 DNA-항체 컨쥬게이트, 예를 들어 US5635602호에 기재된 바와 같은, 예를 들어 DNA의 이중 가닥 조각을 통한 항체 또는 Fab 단편의 가교; 이중특이적 융합 단백질, 예를 들어 US5637481호에 기재된 바와 같은, 예를 들어 2개의 scFv를, 이들과 전체 불변 영역 사이의 친수성 나선형 펩티드 링커와 함께 함유하는 발현 작제물; 다가 및 다중특이적 결합 단백질, 예를 들어 US5837242호에 기재된 바와 같은, 예를 들어 일반적으로 디아바디로 불리는, Ig 중쇄 가변 영역의 결합 영역을 갖는 제1 도메인, 및 Ig 경쇄 가변 영역의 결합 영역을 갖는 제2 도메인을 갖는 폴리펩티드의 이량체(이중특이적, 삼중특이적 또는 사중특이적 분자를 생성하는 보다 고차원의 구조가 또한 포괄됨); 예를 들어 US5837821호에 기재된 바와 같은, 연결된 VL 및 VH 쇄가, 이량체화되어 이중특이적/다가 분자를 형성할 수 있는 항체 힌지 영역 및 CH3 영역에 펩티드 스페이서에 의해 추가로 연결된, 미니바디 작제물; 이량체를 형성하여 이중특이적 디아바디를 형성할 수 있는, 짧은 펩티드 링커(예를 들어 5 또는 10개 아미노산)로 연결되거나, 링커가 전혀 없이 어느 하나의 배향으로 연결된 VH 및 VL 도메인; 예를 들어 US5844094호에 기재된 바와 같은, 삼량체 및 사량체; 예를 들어 US5864019호에 기재된 바와 같은, 일련의 FV(또는 scFv)를 형성하기 위해 VL 도메인과 추가로 회합된, C-말단에서 가교 가능한 기에 의해 펩티드 연결에 의해 연결된 VH 도메인(또는 과 구성원 내의 VL 도메인)의 스트링; 및 예를 들어 US5869620호에 기재된 바와 같은, scFv 또는 디아바디 유형 포맷 둘 다를 사용하여, 예를 들어 동종2가, 이종2가, 3가 및 4가 구조를 형성하기 위해 비-공유 또는 화학적 가교를 통해 다가 구조로 조합된, 펩티드 링커를 통해 연결된 VH 및 VL 도메인 둘 다를 갖는 단일 쇄 결합 폴리펩티드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 추가의 예시적인 다중특이적 및 이중특이적 분자 및 그의 제조 방법은, 예를 들어 US5910573호, US5932448호, US5959083호, US5989830호, US6005079호, US6239259호, US6294353호, US6333396호, US6476198호, US6511663호, US6670453호, US6743896호, US6809185호, US6833441호, US7129330호, US7183076호, US7521056호, US7527787호, US7534866호, US7612181호, US2002004587A1호, US2002076406A1호, US2002103345A1호, US2003207346A1, US2003211078A1호, US2004219643A1호, US2004220388A1호, US2004242847A1호, US2005003403A1호, US2005004352A1호, US2005069552A1호, US2005079170A1호, US2005100543A1호, US2005136049A1호, US2005136051A1호, US2005163782A1호, US2005266425A1호, US2006083747A1호, US2006120960A1호, US2006204493A1호, US2006263367A1호, US2007004909A1호, US2007087381A1호, US2007128150A1호, US2007141049A1호, US2007154901A1호, US2007274985A1호, US2008050370A1호, US2008069820A1호, US2008152645A1호, US2008171855A1호, US2008241884A1호, US2008254512A1호, US2008260738A1호, US2009130106A1호, US2009148905A1호, US2009155275A1호, US2009162359A1호, US2009162360A1호, US2009175851A1호, US2009175867A1호, US2009232811A1호, US2009234105A1호, US2009263392A1호, US2009274649A1호, EP346087A2호, WO0006605A2호, WO02072635A2호, WO04081051A1호, WO06020258A2호, WO2007044887A2호, WO2007095338A2호, WO2007137760A2호, WO2008119353A1호, WO2009021754A2호, WO2009068630A1호, WO9103493A1호, WO9323537A1호, WO9409131A1호, WO9412625A2호, WO9509917A1호,

WO9637621A2호, WO9964460A1호에서 확인된다. 상기 참조된 출원의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0523] 이중특이적 항체 분자의 각각의 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv) 내에서, VH는 VL의 상류 또는 하류일 수 있다. 일부 실시형태에서, 상류 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv)은 그의 VL(VL_1)의 상류에 그의 VH(VH_1)가 배열되고, 하류 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv)은 그의 VH(VH_2)의 상류에 그의 VL(VL_2)이 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자는 배열 VH_1-VL_1-VL_2-VH_2를 갖는다. 다른 실시형태에서, 상류 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv)은 그의 VH(VH_1)의 상류에 그의 VL(VL_1)이 배열되고, 하류 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv)은 그의 VL(VL_2)의 상류에 그의 VH(VH_2)가 배열되어, 전체 이중특이적 항체 분자는 배열 VL_1-VH_1-VH_2-VL_2를 갖는다. 선택적으로, 링커는 2개의 항체 또는 항체 단편(예를 들어 scFv) 사이, 예를 들어 작제물이 VH_1-VL_1-VL_2-VH_2로 배열된 경우에 VL_1과 VL_2 사이, 또는 작제물이 VL_1-VH_1-VH_2-VL_2로 배열된 경우에 VH_1과 VH_2 사이에 배치된다. 링커는 본원에 기재된 바와 같은 링커, 예를 들어(Gly_4-Ser)n 링커일 수 있고, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6, 바람직하게는 4이다(SEQ ID NO: 26). 일반적으로, 2개의 scFv 사이의 링커는 2개의 scFv의 도메인 사이의 쌍형성 오류를 피하기 위해 충분히 길어야 한다. 선택적으로, 링커는 제1 scFv의 VL과 VH 사이에 배치된다. 선택적으로, 링커는 제2 scFv의 VL과 VH 사이에 배치된다. 다수의 링커를 갖는 작제물에서, 링커 중 임의의 2개 이상은 동일하거나 상이할 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 이중특이적 CAR은 VL, VH, 및 선택적으로 1개 이상의 링커를 본원에 기재된 바와 같은 배열로 포함한다.

[0524] 특정 실시형태에서, 항체 분자는 제1 B-세포 에피토프에 대한 제1 결합 특이성 및 또 다른 B-세포 항원에 대한 제2 결합 특이성을 갖는 이중특이적 항체 분자이다. 예를 들어 일부 실시형태에서, 이중특이적 항체 분자는 CD19에 대한 제1 결합 특이성 및 CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b, 또는 CD79a 중 하나 이상에 대한 제2 결합 특이성을 갖는다. 일부 실시형태에서 이중특이적 항체 분자는 CD19에 대한 제1 결합 특이성 및 CD22에 대한 제2 결합 특이성을 갖는다.

[0525] **키메라 TCR**

[0526] 일 양태에서, 본 발명의 CD19 항체 및 항체 단편(예를 들어 표 2 또는 표 3에 개시된 것들)은 T 세포 수용체("TCR") 쇄, 예를 들어 TCR 알파 또는 TCR 베타 쇄의 1개 이상의 불변 도메인에 그래프팅되어 CD19에 특이적으로 결합하는 키메라 TCR을 생성할 수 있다. 이론에 얽매이는 것은 아니지만, 키메라 TCR은 항원 결합 시 TCR 복합체를 통해 신호를 전달할 것으로 여겨진다. 예를 들어 본원에 개시된 바와 같은 CD19 scFv는 TCR 쇄, 예를 들어 TCR 알파 쇄 및/또는 TCR 베타 쇄의 불변 도메인, 예를 들어 세포외 불변 도메인의 적어도 일부, 막횡단 도메인 및 세포질 도메인에 그래프팅될 수 있다. 또 다른 예로서, CD19 항체 단편, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 VL 도메인은 TCR 알파 쇄의 불변 도메인에 그래프팅될 수 있고, CD19 항체 단편, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 VH 도메인은 TCR 베타 쇄의 불변 도메인에 그래프팅될 수 있다(또는 대안적으로, VL 도메인은 TCR 베타 쇄의 불변 도메인에 그래프팅될 수 있고, VH 도메인은 TCR 알파 쇄에 그래프팅될 수 있음). 또 다른 예로서, CD19 항체 또는 항체 단편의 CDR, 예를 들어 표 4 또는 표 5에 기재된 바와 같은 CD19 항체 또는 항체 단편의 CDR은 TCR 알파 및/또는 베타 쇄에 그래프팅되어 CD19에 특이적으로 결합하는 키메라 TCR을 생성할 수 있다. 예를 들어 본원에 개시된 LCDR은 TCR 알파 쇄의 가변 도메인에 그래프팅될 수 있고, 본원에 개시된 HCDR은 TCR 베타 쇄의 가변 도메인에 그래프팅될 수 있거나, 또는 그 반대이다. 이러한 키메라 TCR은 해당 분야에 알려져 있는 방법에 의해 생성될 수 있다(예를 들어 문헌[Willemsen RA et al., Gene Therapy 2000; 7: 1369-1377]; 문헌[Zhang T et al., Cancer Gene Ther 2004; 11: 487-496]; 문헌[Aggen et al., Gene Ther. 2012 Apr;19(4):365-74]).

[0527] **막횡단 도메인**

[0528] 막횡단 도메인과 관련하여, 다양일 실시형태에서, CAR은 CAR의 세포외 도메인에 부착된 막횡단 도메인을 포함하도록 설계될 수 있다. 막횡단 도메인은 막횡단 영역에 인접한 하나 이상의 추가의 아미노산, 예를 들어 막횡단이 유래된 단백질의 세포외 영역과 회합된 하나 이상의 아미노산(예를 들어 세포외 영역의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개, 최대 15개의 아미노산) 및/또는 막횡단 단백질이 유래된 단백질의 세포내 영역과 회합된 하나 이상의 추가의 아미노산(예를 들어 세포내 영역의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개, 최대 15개의 아미노산)을 포함할 수 있다. 일 양태에서, 막횡단 도메인은 사용되는 CAR의 다른 도메인 중 하나와 회합된 것이고, 예를 들어 일 실시형태에서, 막횡단 도메인은 신호전달 도메인, 공동자극 도메인 또는 힌지 도메인이 유래된 동일한 단백질로부터의 것일 수 있다. 또 다른 양태에서, 막횡단 도메인은 CAR의 임의의 다른 도메인이 유래된 동일한 단

백질로부터 유래되지 않는다. 일부 경우에, 막횡단 도메인은 이러한 도메인이 동일한 또는 상이한 표면 막 단백질의 막횡단 도메인에 결합하는 것을 피하기 위해, 예를 들어 수용체 복합체의 다른 구성원과의 상호작용을 최소화하기 위해 선택되거나 아미노산 치환에 의해 변형될 수 있다. 일 양태에서, 막횡단 도메인은 CAR-발현 세포의 세포 표면 상의 또 다른 CAR과 동종이량체화할 수 있다. 상이한 양태에서, 막횡단 도메인의 아미노산 서열은 동일한 CAR-발현 세포에 존재하는 고유 결합 파트너의 결합 도메인과의 상호작용을 최소화하기 위해 변형되거나 치환될 수 있다.

[0529] 막횡단 도메인은 천연 또는 재조합 공급원으로부터 유래될 수 있다. 공급원이 천연인 경우에, 도메인은 임의의 막-결합 또는 막횡단 단백질로부터 유래될 수 있다. 일 양태에서, 막횡단 도메인은 CAR이 표적에 결합할 때마다 세포내 도메인(들)에 신호전달할 수 있다. 본 발명에서 특히 유용한 막횡단 도메인은 적어도 예를 들어 T-세포 수용체의 알파, 베타 또는 제타 쇄, CD28, CD3 엡실론, CD45, CD4, CD5, CD8(예를 들어 CD8 알파, CD8 베타), CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154의 막횡단 도메인(들)을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 막횡단 도메인은 적어도, 예를 들어 KIRDS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1(CD11a, CD18), ICOS(CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM(LIGHTR), SLAMF7, NKp80(KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R α, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKG2D 및 NKG2C의 막횡단 영역(들)을 포함할 수 있다.

[0530] 일부 경우에, 막횡단 도메인은 힌지, 예를 들어 인간 단백질로부터의 힌지를 통해 CAR의 세포외 영역, 예를 들어 CAR의 항원 결합 도메인에 부착될 수 있다. 예를 들어 일 실시형태에서, 힌지는 인간 Ig(면역글로불린) 힌지(예를 들어 IgG4 힌지, IgD 힌지), GS 링커(예를 들어 본원에 기재된 GS 링커), KIR2DS2 힌지 또는 CD8a 힌지일 수 있다. 일 실시형태에서, 힌지 또는 스페이서는 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함한다(예를 들어 이로 이루어진다). 일 양태에서, 막횡단 도메인은 SEQ ID NO: 6의 막횡단 도메인을 포함한다(예를 들어 이로 이루어진다).

[0531] 일 양태에서, 힌지 또는 스페이서는 IgG4 힌지를 포함한다. 예를 들어 일 실시형태에서, 힌지 또는 스페이서는 아미노산 서열 SEQ ID NO: 3의 힌지를 포함한다.

[0532] 일부 실시형태에서, 힌지 또는 스페이서는 뉴클레오티드 서열 SEQ ID NO: 14에 의해 인코딩되는 힌지를 포함한다.

[0533] 일 양태에서, 힌지 또는 스페이서는 IgD 힌지를 포함한다. 예를 들어 일 실시형태에서, 힌지 또는 스페이서는 아미노산 서열 SEQ ID NO: 4의 힌지를 포함한다.

[0534] 일부 실시형태에서, 힌지 또는 스페이서는 SEQ ID NO: 15의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 힌지를 포함한다.

[0535] 일 양태에서, 막횡단 도메인은 재조합일 수 있고, 이 경우에 이는 소수성 잔기, 예컨대 류신 및 발린을 주로 포함할 것이다. 일 양태에서, 페닐알라닌, 트립토판 및 발린의 삼중체가 재조합 막횡단 도메인의 각각의 말단에서 발견될 수 있다.

[0536] 선택적으로, 2 내지 10개 아미노산 길이의 짧은 올리고- 또는 폴리펩티드 링커는 CAR의 막횡단 도메인과 세포질 신호전달 영역 사이에 결합을 형성할 수 있다. 글리신-세린 이중체는 특히 적합한 링커를 제공한다. 예를 들어 일 양태에서, 링커는 GGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 5)의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커는 GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC(SEQ ID NO: 16)의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩된다.

[0537] 일 양태에서, 힌지 또는 스페이서는 KIR2DS2 힌지 및 그의 부분을 포함한다.

[0538] **세포질 도메인**

[0539] CAR의 세포질 도메인 또는 영역은 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 세포내 신호전달 도메인은 일반적으로 CAR이 도입된 면역 세포의 정상 이펙터 기능 중 적어도 하나의 활성화를 담당한다. 용어 "이펙터 기능"은 세포의 특수 기능을 지칭한다. T 세포의 이펙터 기능은, 예를 들어 사이토카인의 분비를 포함하는 세포용해 활성 또는 헬퍼 활성일 수 있다. 따라서, 용어 "세포내 신호전달 도메인"은 이펙터 기능 신호를 전달하고 세포가 특수 기능을 수행하도록 지시하는 단백질의 부분을 지칭한다. 통상 전체 세포내 신호전달 도메인이 사용될 수

있지만, 많은 경우에서 전체 쇄를 사용할 필요는 없다. 세포내 신호전달 도메인의 말단절단된 부분이 사용되는 정도로, 이러한 말단절단된 부분은 그것이 이펙터 기능 신호를 전달하는 한 무손상 쇄 대신 사용될 수 있다. 이에 따라, 용어 세포내 신호전달 도메인은 이펙터 기능 신호를 전달하는데 충분한 세포내 신호전달 도메인의 임의의 말단절단된 부분을 포함하는 것으로 의도된다.

[0540] 본 발명의 CAR에 사용하기 위한 세포내 신호전달 도메인의 예는 항원 수용체 결합 후에 신호 전달을 개시하기 위해 함께 작용하는 T 세포 수용체(TCR) 및 보조-수용체의 세포질 서열, 뿐만 아니라 동일한 기능적 능력을 갖는 이들 서열의 임의의 유도체 또는 변이체 및 임의의 재조합 서열을 포함한다.

[0541] 단독의 TCR을 통해 생성된 신호는 T 세포의 완전한 활성화를 위해 불충분하고, 이차 및/또는 공동자극 신호가 또한 필요함이 공지되어 있다. 따라서, T 세포 활성화는 2개의 별개의 부류의 세포질 신호전달 서열에 의해 매개된다고 언급될 수 있다: TCR을 통해 항원-의존성 일차 활성화를 개시하는 것(일차 세포내 신호전달 도메인) 및 이차 또는 공동자극 신호를 제공하기 위해 항원-비의존성 방식으로 작용하는 것(이차 세포질 도메인, 예를 들어 공동자극 도메인).

[0542] 일차 세포질 신호전달 도메인은 TCR 복합체의 일차 활성화를 자극 방식으로 또는 억제 방식으로 조절한다. 자극 방식으로 작용하는 일차 세포내 신호전달 도메인은 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프 또는 ITAM으로 공지된 신호전달 모티프를 함유할 수 있다.

[0543] 본 발명에 특히 유용한 일차 세포내 신호전달 도메인을 함유하는 ITAM의 예는 CD3 제타, 통상적인 FcR 감마(FCER1G), Fc 감마 RIIa, FcR 베타(Fc 엡실론 R1b), CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD5, CD22, CD79a, CD79b, CD278("ICOS"로도 공지됨), FcεRI, CD66d, DAP10 및 DAP12의 것을 포함한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 CAR은 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어 CD3-제타의 일차 신호전달 도메인. 예를 들어 본원에 기재된 CD3-제타 서열을 포함한다.

[0544] 일 실시형태에서, 일차 신호전달 도메인은 고유 ITAM 도메인과 비교하여 변경된(예를 들어 증가된 또는 감소된) 활성을 갖는 변형된 ITAM 도메인, 예를 들어 돌연변이된 ITAM 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 일차 신호전달 도메인은 변형된 ITAM-함유 일차 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어 최적화된 및/또는 말단절단된 ITAM-함유 일차 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 일차 신호전달 도메인은 1, 2, 3 또는 4개 이상의 ITAM 모티프를 포함한다.

[0545] 본 발명에 특히 유용한 일차 세포내 신호전달 도메인을 함유하는 분자의 추가의 예는 DAP10, DAP12 및 CD32의 것을 포함한다.

[0546] CAR의 세포내 도메인은 CD3-제타 신호전달 도메인을 단독으로 포함할 수 있거나, 또는 본 발명의 CAR과 관련하여 유용한 임의의 다른 목적하는 세포내 신호전달 도메인(들)과 조합될 수 있다. 예를 들어 CAR의 세포내 신호전달 도메인은 CD3 제타 쇄 부분 및 공동자극 신호전달 도메인을 포함할 수 있다. 공동자극 신호전달 도메인은 공동자극 분자의 세포내 도메인을 포함하는 CAR의 부분을 지칭한다. 공동자극 분자는 항원에 대한 림프구의 효율적인 반응을 위해 필요한 항원 수용체 또는 그의 리간드 이외의 세포 표면 분자이다. 이러한 분자의 예는 CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1(PD1으로도 공지됨), ICOS, 림프구 기능-연관 항원-1(LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3 및 CD83과 특이적으로 결합하는 리간드 등을 포함한다. 예를 들어 CD27 공동자극은 시험관내에서 인간 CART 세포의 증량, 이펙터 기능, 및 생존을 증진시키고, 생체내에서 인간 T 세포 지속성 및 항종양 활성을 증강시키는 것으로 입증된 바 있다(문헌[Song et al. Blood. 2012; 119(3):696-706]). 이러한 공동자극 분자의 추가의 예는 MHC 부류 I 분자, TNF 수용체 단백질, 면역글로불린-유사 단백질, 사이토카인 수용체, 인테그린, 신호전달 림프구성 활성화 분자(SLAM 단백질), 활성화 NK 세포 수용체, BTLA, 톨 리간드 수용체, OX40, CD2, CD7, CD27, CD28, CD30, CD40, CDS, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), 4-1BB(CD137), B7-H3, CDS, ICAM-1, ICOS(CD278), GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM(LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80(KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, 및 CD83과 특이적으로 결합하는 리간드를 포함한다. 예를 들어 CD27 공동자극은 시험관내에서 인간 CART 세포의 증량, 이펙터 기능, 및 생존을 증진시키고, 생체내에서 인간 T 세포 지속성 및 항종양 활성을 증강시키는 것으로 입증된 바 있다(문헌[Song et al. Blood. 2012; 119(3):696-

706]).

[0547] 본 발명의 CAR의 세포질 부분 내의 세포내 신호전달 도메인은 서로 무작위로 또는 명시된 순서로 연결될 수 있다. 선택적으로, 예를 들어 2 내지 10개 아미노산(예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 아미노산) 길이의 짧은 올리고- 또는 폴리펩티드 링커는 세포내 신호전달 도메인 사이에 결합을 형성할 수 있다. 일 실시형태에서, 글리신-세린 이중체가 적합한 링커로서 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 단일 아미노산, 예를 들어 알라닌, 글리신이 적합한 링커로서 사용될 수 있다.

[0548] 일 양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 2개 이상, 예를 들어 2, 3, 4, 5개 이상의 공동자극 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 일 실시형태에서, 2개 이상, 예를 들어 2, 3, 4, 5개 이상의 공동자극 신호전달 도메인은 링커 분자, 예를 들어 본원에 기재된 링커 분자에 의해 분리된다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 2개의 공동자극 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커 분자는 글리신 잔기이다. 일부 실시형태에서, 링커는 알라닌 잔기이다.

[0549] 일 양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 CD28의 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 일 양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 4-1BB의 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 일 양태에서, 4-1BB의 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 7의 신호전달 도메인이다. 일 양태에서, CD3-제타의 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 9(돌연변이 CD3-제타) 또는 SEQ ID NO: 10(야생형 인간 CD3-제타)의 신호전달 도메인이다.

[0550] 일 양태에서, 세포내는 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 4-1BB의 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 일 양태에서, 4-1BB의 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열을 포함한다. 일 양태에서, 4-1BB의 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 18의 핵산 서열에 의해 인코딩된다.

[0551] 일 양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 CD27의 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 일 양태에서, CD27의 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 포함한다. 일 양태에서, CD27의 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 19의 핵산 서열에 의해 인코딩된다.

[0552] 일 양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 CD28의 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 일 양태에서, CD28의 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 36의 아미노산 서열을 포함한다. 일 양태에서, CD28의 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 37의 핵산 서열에 의해 인코딩된다.

[0553] 일 양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인 및 ICOS의 신호전달 도메인을 포함하도록 설계된다. 일 양태에서, ICOS의 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 38 또는 43의 아미노산 서열을 포함한다. 일 양태에서, ICOS의 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 44의 핵산 서열에 의해 인코딩된다.

[0554] **자연 살해 세포 수용체(NKR) CAR**

[0555] 일 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR 분자는 자연 살해 세포 수용체(NKR)의 하나 이상의 성분을 포함하며, 그에 의해 NKR-CAR을 형성한다. NKR 성분은 하기의 자연 살해 세포 수용체 중 임의의 것으로부터의 막횡단 도메인, 힌지 도메인, 또는 세포질 도메인일 수 있다: 살해 세포 면역글로불린-유사 수용체(KIR), 예를 들어 KIR2DL1, KIR2DL2/L3, KIR2DL4, KIR2DL5A, KIR2DL5B, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4, DIR2DS5, KIR3DL1/S1, KIR3DL2, KIR3DL3, KIR2DP1 및 KIR3DP1; 천연 세포독성 수용체(NCR), 예를 들어 NKp30, NKp44, NKp46; 면역 세포 수용체의 신호전달 림프구 활성화 분자(SLAM) 과, 예를 들어 CD48, CD229, 2B4, CD84, NTB-A, CRACC, BLAME 및 CD2F-10; Fc 수용체(FcR), 예를 들어 CD16 및 CD64; 및 Ly49 수용체, 예를 들어 LY49A, LY49C. 본원에 기재된 NKR-CAR 분자는 어댑터 분자 또는 세포내 신호전달 도메인, 예를 들어 DAP12와 상호작용할 수 있다. NKR 성분을 포함하는 CAR 분자의 예시적인 구성 및 서열은 국제 공개 WO2014/145252호에 기재되어 있고, 그 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0556] **스플릿(split) CAR**

[0557] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 스플릿 CAR을 사용한다. 스플릿 CAR 접근법은 본원에 참조로 포함되는 공개 WO2014/055442호 및 WO2014/055657호에 보다 상세하게 기재되어 있다. 간략하게, 스플릿 CAR 시스템은 제1 항원 결합 도메인 및 공동자극 도메인(예를 들어 4-1BB)을 갖는 제1 CAR을 발현하는 세포를 포함하고, 세포는 또한 제2 항원 결합 도메인 및 세포내 신호전달 도메인(예를 들어 CD3 제타)을 갖는 제2 CAR을 발현한다. 세포가 제1 항원을 만나는 경우에, 공동자극 도메인이 활성화되고 세포는 증식한다. 세포가 제2 항원을 만나는 경우에, 세포내 신호전달 도메인이 활성화되고 세포-사멸 활성이 시작된다. 따라서, CAR-발현 세포는 오

직 둘 다의 항원의 존재 하에서만 활성화된다. 실시형태들에서, 제1 항원 결합 도메인은 본원에 기재된 종양 항원 또는 B 세포 항원을 인식하며, 예를 들어 본원에 기재된 항원 결합 도메인을 포함하며, 제2 항원 결합 도메인은 제2 항원, 예를 들어 본원에 기재된 제2 종양 항원 또는 제2 B 세포 항원을 인식한다.

[0558] **CAR과 다른 분자 또는 작용제의 공동-발현**

[0559] *제2 CAR의 공동-발현*

[0560] 일 양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 제2 CAR, 예를 들어 동일한 표적(CD19) 또는 상이한 표적(예를 들어 CD19 이외의 표적, 예를 들어 CD19 이외의 B 세포 항원, 예를 들어 CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b 또는 CD79a)에 대한 상이한 항원 결합 도메인을 포함하는 제2 CAR을 추가로 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, CAR-발현 세포는 제1 항원을 표적화하고 공동자극 신호전달 도메인을 갖지만 일차 신호전달 도메인을 갖지 않는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 제1 CAR, 및 제2의 상이한 항원을 표적화하고 일차 신호전달 도메인을 갖지만 공동자극 신호전달 도메인을 갖지 않는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 제2 CAR을 포함한다. 공동자극 신호전달 도메인, 예를 들어 4-1BB, CD28, CD27, OX-40 또는 ICOS를 제1 CAR에, 및 일차 신호전달 도메인, 예를 들어 CD3 제타를 제2 CAR에 배치하면, CAR 활성을 둘 다의 표적이 발현되는 세포로 제한할 수 있다. 일 실시형태에서, CAR 발현 세포는 CD19 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 공동자극 도메인을 포함하는 제1 CD19 CAR 및 CD19 이외의 항원(예를 들어 CD19 이외의 표적, 예를 들어 CD19 이외의 B 세포 항원, 예를 들어 CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b 또는 CD79a)을 표적화하고 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 일차 신호전달 도메인을 포함하는 제2 CAR을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, CAR 발현 세포는 CD19 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 일차 신호전달 도메인을 포함하는 제1 CD19 CAR, 및 CD19 이외의 항원(예를 들어 CD19 이외의 표적, 예를 들어 CD19 이외의 B 세포 항원, 예를 들어 CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b 또는 CD79a)을 표적화하고 항원에 대한 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 공동자극 신호전달 도메인을 포함하는 제2 CAR을 포함한다.

[0561] 일 실시형태에서, CAR-발현 세포는 본원에 기재된 CD19 CAR 및 억제성 CAR을 포함한다. 일 실시형태에서, 억제성 CAR은 암 세포에서는 발견되지 않지만 정상 세포, 예를 들어 CD19를 또한 발현하는 정상 세포에서 발견되는 항원에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 억제성 CAR은 억제성 분자의 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 세포내 도메인을 포함한다. 예를 들어 억제성 CAR의 세포내 도메인은 PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3(CD276), B7-H4(VTCN1), HVEM(TNFRSF14 또는 CD270), KIR, A2aR, MHC 부류 I, MHC 부류 II, GAL9, 아데노신 또는 TGF 베타의 세포내 도메인일 수 있다.

[0562] 일 실시형태에서, CAR-발현 세포가 2개 이상의 상이한 CAR을 포함하는 경우에, 상이한 CAR의 항원 결합 도메인은 항원 결합 도메인이 서로 상호작용하지 않도록 하는 것일 수 있다. 예를 들어 제1 및 제2 CAR을 발현하는 세포는 제1 CAR의 항원 결합 도메인을, 예를 들어 제2 CAR의 항원 결합 도메인과 회합을 형성하지 않는 단편, 예를 들어 scFv로서 가질 수 있고, 예를 들어 제2 CAR의 항원 결합 도메인은 VHH이다.

[0563] 일부 실시형태에서, 항원 결합 도메인은 그의 상보성 결정 영역이 단일 도메인 폴리펩티드의 일부인 분자를 포함하는 단일 도메인 항원 결합(SDAB) 분자를 포함한다. 예는 중쇄 가변 도메인, 천연적으로 경쇄가 결여된 결합 분자, 통상적인 4-쇄 항체로부터 유래된 단일 도메인, 조작된 도메인 및 항체로부터 유래된 것 이외의 단일 도메인 스캐폴드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. SDAB 분자는 해당 분야의 것, 또는 임의의 장래의 단일 도메인 분자 중 임의의 것일 수 있다. SDAB 분자는 마우스, 인간, 낙타, 라마, 칠성장어, 어류, 상어, 염소, 토끼 및 소를 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 종으로부터 유래될 수 있다. 이 용어는 또한 낙타과 및 상어 이외의 종으로부터의 자연 발생 단일 도메인 항체 분자를 포함한다.

[0564] 일 양태에서, SDAB 분자는 어류에서 관찰되는 면역글로불린, 예컨대, 예를 들어 상어의 혈청에서 관찰되는 신규 항원 수용체(NAR)로서 공지된 면역글로불린 아이소타입으로부터 유래된 것의 가변 영역으로부터 유래될 수 있다. NAR의 가변 영역으로부터 유래된 단일 도메인 분자("IgNAR")를 생성하는 방법은 WO 03/014161호 및 문헌 [Streltsov (2005) Protein Sci 14:2901-2909]에 기재되어 있다.

[0565] 또 다른 양태에 따르면, SDAB 분자는 경쇄가 없는 중쇄로서 공지된 자연 발생 단일 도메인 항원 결합 분자이다. 이러한 단일 도메인 분자는 예를 들어 WO 9404678호 및 문헌[Hamers-Casterman, C et al (1993) Nature 363:446-448]에 개시되어 있다. 명확성을 위해, 천연적으로 경쇄가 없는 중쇄 분자로부터 유래된 이러한 가변 도메인은 4쇄 면역글로불린의 통상적인 VH와 구별하기 위해 본원에서 VHH 또는 나노바디로 공지된다. 이러한

VHH 분자는 낙타과 종으로부터, 예를 들어 낙타, 라마, 단봉낙타, 알파카 및 구아나코에서 유래될 수 있다. 낙타과 외의 다른 종이 천연적으로 경쇄가 없는 중쇄 분자를 생성할 수 있고; 이러한 VHH는 본 발명의 범주 내에 있다.

[0566] SDAB 분자는 재조합, CDR-그래프팅, 인간화, 낙타화, 탈-면역화 및/또는 시험관내 생성될(예를 들어 파지 디스플레이에 의해 선택될) 수 있다.

[0567] 또한, 수용체의 항원 결합 도메인 사이의 상호작용은 예를 들어 항원 결합 도메인 중 하나 이상이 그의 동족 항원에 결합하는 능력을 억제하기 때문에, 항원 결합 도메인을 포함하는 복수의 키메라 막 임베딩된 수용체를 갖는 세포는 바람직하지 않을 수 있는 것으로 밝혀진 바 있다. 따라서, 이러한 상호작용을 최소화하는 항원 결합 도메인을 포함하는 제1 및 제2 비-자연 발생 키메라 막 임베딩된 수용체를 갖는 세포가 본원에 개시된다. 또한, 이러한 상호작용을 최소화하는 항원 결합 도메인을 포함하는 제1 및 제2 비-자연 발생 키메라 막 임베딩된 수용체를 인코딩하는 핵산, 뿐만 아니라 이러한 세포 및 핵산의 제조 및 사용 방법이 본원에 개시된다. 일 실시형태에서, 제1 및 제2 비-자연 발생 키메라 막 임베딩된 수용체 중 하나의 항원 결합 도메인은 scFv를 포함하고, 다른 것은 단일 VH 도메인, 예를 들어 낙타류, 상어 또는 칠성장어 단일 VH 도메인, 또는 인간 또는 마우스 서열로부터 유래된 단일 VH 도메인을 포함한다.

[0568] 일부 실시형태에서, 청구된 발명은 제1 및 제2 CAR을 포함하며, 여기서 제1 및 제2 CAR 중 하나의 항원 결합 도메인은 가변 경쇄 도메인 및 가변 중쇄 도메인을 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 CAR 중 하나의 항원 결합 도메인은 scFv이고, 다른 것은 scFv가 아니다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 CAR 중 하나의 항원 결합 도메인은 단일 VH 도메인, 예를 들어 낙타류, 상어 또는 칠성장어 단일 VH 도메인, 또는 인간 또는 마우스 서열로부터 유래된 단일 VH 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 CAR 중 하나의 항원 결합 도메인은 나노바디를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 CAR 중 하나의 항원 결합 도메인은 낙타류 VHH 도메인을 포함한다.

[0569] 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 CAR 중 하나의 항원 결합 도메인은 scFv를 포함하고, 다른 것은 단일 VH 도메인, 예를 들어 낙타류, 상어 또는 칠성장어 단일 VH 도메인, 또는 인간 또는 마우스 서열로부터 유래된 단일 VH 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 CAR 중 하나의 항원 결합 도메인은 scFv를 포함하고, 다른 것은 나노바디를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 CAR 중 하나의 항원 결합 도메인은 scFv를 포함하고, 다른 것은 낙타류 VHH 도메인을 포함한다.

[0570] 일부 실시형태에서, 세포의 표면 상에 존재하는 경우, 제1 CAR의 항원 결합 도메인의 그의 동족 항원으로의 결합은 제2 CAR의 존재에 의해 실질적으로 감소되지 않는다. 일부 실시형태에서, 제2 CAR의 존재 하의 제1 CAR의 항원 결합 도메인의 그의 동족 항원으로의 결합은 제2 CAR의 부재 하의 제1 CAR의 항원 결합 도메인의 그의 동족 항원으로의 결합의 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%이다.

[0571] 일부 실시형태에서, 세포의 표면 상에 존재하는 경우, 제1 및 제2 CAR의 항원 결합 도메인은 둘 다가 scFv 항원 결합 도메인인 경우보다 서로 덜 회합한다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 CAR의 항원 결합 도메인은 둘 다가 scFv 항원 결합 도메인인 경우보다 서로 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 더 적게 회합한다.

[0572] *CAR 활성을 증진시키는 작용제의 공동-발현*

[0573] 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 또 다른 작용제, 예를 들어 CAR-발현 세포의 활성 또는 적합성을 증진시키는 작용제를 추가로 발현할 수 있다.

[0574] 예를 들어 일 실시형태에서, 작용제는 T 세포 기능을 조정하거나 조절하는, 예를 들어 억제하는 분자를 억제하는 작용제일 수 있다. 일부 실시형태에서, T 세포 기능을 조정하거나 조절하는 분자는 억제성 분자이다. 억제성 분자, 예를 들어 PD-1은 일부 실시형태에서 면역 이펙터 반응을 일으키는 CAR-발현 세포의 능력을 감소시킬 수 있다. 억제성 분자의 예는 PD-1, PD-L1, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3(CD276), B7-H4(VTCN1), HVEM(TNFRSF14 또는 CD270), KIR, A2aR, MHC 부류 I, MHC 부류 II, GAL9, 아데노신, 또는 TGF 베타를 포함한다.

[0575] 실시형태들에서, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 작용제, 예를 들어 억제성 핵산, 예를 들어 dsRNA, 예를 들어 siRNA 또는 shRNA; 또는 예를 들어 억제성 단백질 또는 시스템, 예를 들어 클러스터링된 규칙적 간격의 짧은 회문식 반복부(CRISPR), 전사-활성화제 유사 이펙터 뉴클레아제(TALEN), 또는 아연 핑거 엔도뉴클레아제(ZFN)가 CAR-발현 세포에서 T 세포 기능을 조정하거나 조절하는, 예를 들어 억제하는 분자의 발현을 억제하기 위해 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 작용제는 shRNA, 예를 들어 본원에 기재된 shRNA이다. 일

실시형태에서, T 세포 기능을 조정하거나 조절하는, 예를 들어 억제하는 작용제는 CAR-발현 세포 내에서 억제된다. 예를 들어 T 세포 기능을 조정하거나 조절하는, 예를 들어 억제하는 분자의 발현을 억제하는 dsRNA 분자는 CAR의 성분, 예를 들어 모든 성분을 인코딩하는 핵산에 연결된다.

[0576] 일 실시형태에서, 억제성 분자를 억제하는 작용제는 양성 신호를 세포에 제공하는 제2 폴리펩티드, 예를 들어 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인과 회합된 제1 폴리펩티드, 예를 들어 억제성 분자를 포함한다. 일 실시형태에서, 작용제는 예를 들어 억제성 분자, 예컨대 PD-1, PD-L1, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3(CD276), B7-H4(VTCN1), HVEM(TNFRSF14 또는 CD270), KIR, A2aR, MHC 부류 I, MHC 부류 II, GAL9, 아데노신, 또는 TGF 베타의 제1 폴리펩티드, 또는 이들 중 임의의 것의 단편(예를 들어 이들 중 임의의 것의 세포외 도메인의 적어도 일부), 및 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인(예를 들어 공동자극 도메인(예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 예를 들어 4-1BB, CD27 또는 CD28) 및/또는 일차 신호전달 도메인(예를 들어 본원에 기재된 CD3 제타 신호전달 도메인) 포함)인 제2 폴리펩티드를 포함한다. 일 실시형태에서, 작용제는 PD-1의 제1 폴리펩티드 또는 그의 단편(예를 들어 PD-1의 세포외 도메인의 적어도 일부), 및 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인(예를 들어 본원에 기재된 CD28 신호전달 도메인 및/또는 본원에 기재된 CD3 제타 신호전달 도메인)의 제2 폴리펩티드를 포함한다. PD-1은 CD28, CTLA-4, ICOS, 및 BTLA를 또한 포함하는 CD28 과의 수용체의 억제성 구성원이다. PD-1은 활성화된 B 세포, T 세포 및 골수 세포 상에서 발현된다(문헌[Agata et al 1996 Int Immunol 8:765-75]). PD-1에 대한 2개의 리간드, PD-L1 및 PD-L2는 PD-1로의 결합 시에 T 세포 활성화를 하향조절하는 것으로 나타난 바 있다(문헌[Freeman et al 2000 J Exp Med 192:1027-34]; 문헌[Latchman et al 2001 Nat Immunol 2:261-8]; 문헌[Carter et al 2002 Eur J Immunol 32:634-43]). PD-L1은 인간 암에서 풍부하다(문헌[Dong et al 2003 J Mol Med 81:281-7]; 문헌[Blank et al 2005 Cancer Immunol Immunother 54:307-314]; 문헌[Konishi et al 2004 Clin Cancer Res 10:5094]). 면역 억제는 PD-1과 PD-L1의 국소 상호작용을 억제함으로써 역전될 수 있다.

[0577] 일 실시형태에서, 억제성 분자, 예를 들어 예정사 1(PD-1)의 세포외 도메인(ECD)을 포함하는 작용제는 막횡단 도메인 및 세포내 신호전달 도메인, 예컨대 4-1BB 및 CD3 제타에 융합될 수 있다(본원에서 PD1 CAR로도 지칭됨). 일 실시형태에서, PD1 CAR은 본원에 기재된 CD19 CAR과 조합되어 사용되는 경우에, T 세포의 지속성을 개선시킨다. 일 실시형태에서, CAR은 SEQ ID NO: 24에 밑줄 표시된 PD-1의 세포외 도메인 및 SEQ ID NO: 24의 아미노산 1 내지 21의 신호 서열을 포함하는 PD1 CAR이다. 일 실시형태에서, PD1 CAR은 SEQ ID NO: 24의 아미노산 서열을 포함한다.

[0578] 일 실시형태에서, N-말단 신호 서열이 존재하지 않는 PD1 CAR은 SEQ ID NO: 22의 제공되는 아미노산 서열을 포함한다.

[0579] 일 실시형태에서, 작용제는 N-말단 신호 서열이 존재하는 PD1 CAR, 예를 들어 본원에 기재된 PD1 CAR을 인코딩하는 핵산 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, PD1 CAR에 대한 핵산 서열은 표 1에 나타나 있으며, PD1 ECD는 SEQ ID NO: 23에 밑줄 표시되어 있다.

[0580] 또 다른 예에서, 일 실시형태에서, CAR-발현 세포의 활성을 증진시키는 작용제는 공동자극 분자 또는 공동자극 분자 리간드일 수 있다. 공동자극 분자의 예는 MHC 부류 I 분자, BTLA 및 Toll 리간드 수용체, 뿐만 아니라 OX40, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), ICOS(CD278), 및 4-1BB(CD137)를 포함한다. 이러한 공동자극 분자의 추가의 예는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM(LIGHTR), SLAMF7, NKp80(KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, 및 CD83과 특이적으로 결합하는 리간드를 포함한다. 공동자극 분자 리간드의 예는 CD80, CD86, CD40L, ICOSL, CD70, OX40L, 4-1BBL, GITRL 및 LIGHT를 포함한다. 실시형태들에서, 공동자극 분자 리간드는 CAR의 공동자극 분자 도메인과 상이한 공동자극 분자에 대한 리간드이다. 실시형태들에서, 공동자극 분자 리간드는 CAR의 공동자극 분자 도메인과 동일한 공동자극 분자에 대한 리간드이다. 일 실시형태에서, 공동자극 분자 리간드는 4-1BBL이다. 일 실시형태에서, 공동자극 리간드는 CD80 또는 CD86이다. 일 실시형태에서, 공동자극 분자 리간드는 CD70이다. 실시형태들에서, 본원에 기재된 CAR-발현 면역 이펙터 세포는 하나 이상의 추가의 공동자극 분자 또는 공동자극 분자 리간드를 발현하도록

추가로 조작될 수 있다.

[0581] *CAR과 케모카인 수용체의 공동-발현*

[0582] 실시형태들에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포, 예를 들어 CD19 CAR-발현 세포는 케모카인 수용체 분자를 추가로 포함한다. T 세포에서의 케모카인 수용체 CCR2b 또는 CXCR2의 트랜스제닉 발현은 흑색종 및 신경모세포종을 포함한 CCL2- 또는 CXCL1-분비 고형 종양으로의 수송을 증진시킨다(문헌[Craddock et al, J Immunother 2010 Oct; 33(8):780-8] 및 문헌[Kershaw et al, Hum Gene Ther 2002 Nov 1; 13(16):1971-80]). 따라서, 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 종양, 예를 들어 고형 종양에 의해 분비되는 케모카인을 인식하는 CAR-발현 세포에서 발현된 케모카인 수용체는 CAR-발현 세포가 종양으로 귀소하는 것을 개선시킬 수 있고, CAR-발현 세포가 종양에 침윤하는 것을 용이하게 할 수 있고, CAR-발현 세포의 항종양 효능을 증진시킬 수 있는 것으로 여겨진다. 케모카인 수용체 분자는 자연 발생 또는 재조합 케모카인 수용체 또는 그의 케모카인-결합 단편을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 CAR-발현 세포(예를 들어 CAR-Tx)에서의 발현에 적합한 케모카인 수용체 분자는 CXC 케모카인 수용체(예를 들어 CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, 또는 CXCR7), CC 케모카인 수용체(예를 들어 CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, 또는 CCR11), CX3C 케모카인 수용체(예를 들어 CX3CR1), XC 케모카인 수용체(예를 들어 XCR1), 또는 그의 케모카인-결합 단편을 포함한다. 일 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR과 함께 발현될 케모카인 수용체 분자는 종양에 의해 분비되는 케모카인(들)에 기초하여 선택된다. 일 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 CCR2b 수용체 또는 CXCR2 수용체를 추가로 포함, 예를 들어 발현한다. 일 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR 및 케모카인 수용체 분자는 동일한 벡터 상에 존재하거나, 또는 2개의 상이한 벡터 상에 존재한다. 본원에 기재된 CAR 및 케모카인 수용체 분자가 동일한 벡터 상에 존재하는 실시형태에서, CAR 및 케모카인 수용체 분자는 각각 2개의 상이한 프로모터의 제어 하에 있거나, 또는 동일한 프로모터의 제어 하에 있다.

[0583] **CAR을 인코딩하는 핵산 작제물**

[0584] 본 발명은 본 발명의 하나 이상의 CAR 작제물을 인코딩하는 핵산 서열을 포함하는 CAR 트랜스유전자를 제공한다. 일 양태에서, CAR 트랜스유전자는 메신저 RNA 전사물로서 제공된다. 일 양태에서, CAR 트랜스유전자는 DNA 작제물로서 제공된다.

[0585] 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 키메라 항원 수용체(CAR)를 인코딩하는 단리된 핵산 분자에 관한 것이며, CAR은 항-CD19 결합 도메인(예를 들어 쥣과 항-CD19 결합 도메인 또는 인간화 항-CD19 결합 도메인), 막횡단 도메인 및 자극 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-CD19 결합 도메인은 본원에 기재된 항-CD19 결합 도메인, 예를 들어 SEQ ID NO: 45 내지 56, 69 내지 80, 106, 109, 110, 112 또는 115, 또는 이와 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함하는 항-CD19 결합 도메인이다. 일 실시형태에서, 단리된 핵산 분자는 공동자극 도메인을 인코딩하는 서열을 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, 막횡단 도메인은 T-세포 수용체의 알파, 베타 또는 제타 쇄, CD28, CD3 엡실론, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 및 CD154로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질의 막횡단 도메인이다. 일 실시형태에서, 막횡단 도메인은 SEQ ID NO: 6의 서열 또는 이와 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-CD19 결합 도메인은 힌지 영역, 예를 들어 본원에 기재된 힌지에 의해 막횡단 도메인에 연결된다. 일 실시형태에서, 힌지 영역은 SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 16 또는 SEQ ID NO: 39, 또는 이와 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 단리된 핵산 분자는 공동자극 도메인을 인코딩하는 서열을 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, 공동자극 도메인은 OX40, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), ICOS(CD278) 및 4-1BB(CD137)로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질의 기능적 신호전달 도메인이다. 이러한 공동자극 분자의 추가의 예는 CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM(LIGHTR), SLAMF7, NKp80(KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76 및 PAG/Cbp를 포함한다. 일 실시형태에서, 공동자극 도메인은 SEQ ID NO: 7의 서열 또는 이와 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 4-1BB의 기능적 신호전달 도메인 및 CD3 제타의 기능적 신호전달 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 7 또는 SEQ ID NO: 8의 서열, 또는 이와 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열 및 SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10의

서열, 또는 이와 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하며, 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 서열은 동일한 프레임에서 단일 폴리펩티드 쇄로서 발현된다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 SEQ ID NO: 1의 리더 서열, SEQ ID NO: 45; SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112 및 SEQ ID NO: 115(또는 이와 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열)로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 갖는 scFv 도메인, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 16 또는 SEQ ID NO: 39(또는 이와 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열)의 힌지 영역, SEQ ID NO: 6의 서열(또는 이와 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열)을 갖는 막횡단 도메인, SEQ ID NO: 7의 서열(또는 이와 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열)을 갖는 4-1BB 공동자극 도메인 또는 SEQ ID NO: 8의 서열(또는 이와 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열)을 갖는 CD27 공동자극 도메인 및 SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10의 서열(또는 이와 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열)을 갖는 CD3 제타 자극 도메인을 포함하는 CAR 작제물을 인코딩하는 단리된 핵산 분자에 관한 것이다.

[0586] 또 다른 양태에서, 본 발명은 핵산 분자에 의해 인코딩되는 단리된 폴리펩티드 분자에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 단리된 폴리펩티드 분자는 SEQ ID NO: 93; SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 114 및 SEQ ID NO: 116으로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열 또는 이와 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0587] 또 다른 양태에서, 본 발명은 항-CD19 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 자극 도메인을 포함하는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR) 분자를 인코딩하는 단리된 핵산 분자에 관한 것이며, 항-CD19 결합 도메인을 인코딩하는 핵산은 SEQ ID NO: 57; SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68 및 SEQ ID NO: 105로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열 또는 이와 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0588] 일 실시형태에서, 인코딩된 CAR 분자는 공동자극 도메인을 인코딩하는 서열을 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, 공동자극 도메인은 OX40, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18) 및 4-1BB(CD137)로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질의 기능적 신호전달 도메인이다. 일 실시형태에서, 공동자극 도메인은 SEQ ID NO: 7의 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 막횡단 도메인은 T-세포 수용체의 알파, 베타 또는 제타 쇄, CD28, CD3 엡실론, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 및 CD154로 이루어진 군으로부터 선택되는 단백질의 막횡단 도메인이다. 일 실시형태에서, 막횡단 도메인은 SEQ ID NO: 6의 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 4-1BB의 기능적 신호전달 도메인 및 제타의 기능적 신호전달 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 SEQ ID NO: 7의 서열 및 SEQ ID NO: 9의 서열을 포함하며, 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 서열은 동일한 프레임에서 단일의 폴리펩티드 쇄로서 발현된다. 일 실시형태에서, 항-CD19 결합 도메인은 힌지 영역에 의해 막횡단 도메인에 연결된다. 일 실시형태에서, 힌지 영역은 SEQ ID NO: 2를 포함한다. 일 실시형태에서, 힌지 영역은 SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 16 또는 SEQ ID NO: 39를 포함한다.

[0589] 또 다른 양태에서, 본 발명은 SEQ ID NO: 1의 리더 서열, SEQ ID NO: 45 내지 56, 109, 110, 112 및 115로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열, 또는 이와 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 갖는 scFv 도메인, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 16 또는 SEQ ID NO: 39의 힌지 영역, SEQ ID NO: 6의 서열을 갖는 막횡단 도메인, SEQ ID NO: 7의 서열을 갖는 4-1BB 공동자극 도메인 또는 SEQ ID NO: 8의 서열을 갖는 CD27 공동자극 도메인 및 SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10의 서열을 갖는 CD3 제타 자극 도메인을 포함하는 단리된 CAR 분자에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 인코딩된 CAR 분자는 SEQ ID NO: 93 내지 104, 108, 111, 114, 116으로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열, 또는 이와 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0590] 본 발명은 CAR 트랜스유전자를 포함하는 벡터를 추가로 제공한다. 일 양태에서, CAR 벡터는 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포 내로 바로 형질도입될 수 있다. 일 양태에서, 벡터는 클로닝 또는 발현 벡터, 예를 들어 하나 이상의 플라스미드(예를 들어 발현 플라스미드, 클로닝 벡터, 미니서클(minicircles), 미니벡터, 이중 미세염색체), 레트로바이러스 및 렌티바이러스 벡터 작제물을 포함하나 이들에 제한되지 않는 벡터이다. 일 양태에

서, 벡터는 포유동물 T 세포 또는 NK 세포에서 CAR 작제물을 발현할 수 있다. 일 양태에서, 포유동물 T 세포는 인간 T 세포 또는 인간 NK 세포이다.

[0591] 또한, 본 발명은 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포 내로 바로 트랜스펙션될 수 있는 CAR 인코딩 RNA 작제물을 포함한다. 트랜스펙션에 사용하기 위한 mRNA의 생성 방법은 특수 설계된 프라이머를 사용한 주형의 시험관내 전사(IVT)에 이어서 폴리A 부가를 수반하여, 3' 및 5' 비번역 서열("UTR"), 5' 캡 및/또는 내부 리보솜 진입 부위(IRES), 발현될 유전자 및 전형적으로 50 내지 2000개 염기 길이인 폴리A 테일(SEQ ID NO: 35)을 함유하는 작제물을 생성한다. 이렇게 생성된 RNA는 상이한 종류의 세포를 효율적으로 트랜스펙션시킬 수 있다. 일 양태에서, 주형은 CAR에 대한 서열을 포함한다.

[0592] 일 양태에서, CAR(예를 들어 CD19 CAR) 트랜스유전자는 메신저 RNA(mRNA)에 의해 인코딩된다. 일 양태에서, CAR 트랜스유전자를 인코딩하는 mRNA를 CART 세포 또는 NK 세포의 생성을 위하여 T 세포 내로 도입한다.

[0593] **벡터**

[0594] 본 발명은 또한 본 발명의 DNA가 삽입된 벡터를 제공한다. 레트로바이러스, 예컨대 렌티바이러스로부터 유래된 벡터는 딸 세포에서 트랜스유전자의 장기간의 안정한 통합 및 그의 증량을 가능하게 하기 때문에 장기간의 유전자 전달을 달성하기에 적합한 도구이다. 렌티바이러스 벡터는 비-증식 세포, 예컨대 간세포를 형질도입할 수 있다는 점에서 종양-레트로바이러스, 예컨대 쥣과 백혈병 바이러스로부터 유래된 벡터에 비해 추가의 이점을 갖는다. 이는 또한 낮은 면역원성의 추가의 이점을 갖는다.

[0595] 일 실시형태에서, 본 발명의 요망되는 CAR을 인코딩하는 핵산을 포함하는 벡터는 DNA, RNA, 플라스미드, 아데노바이러스 벡터, 렌티바이러스 벡터 또는 레트로바이러스 벡터이다. 레트로바이러스 벡터는 또한, 예를 들어 감마레트로바이러스 벡터일 수 있다. 감마레트로바이러스 벡터는, 예를 들어 프로모터, 패키징 신호(Ψ), 프라이머 결합 부위(PBS), 하나 이상(예를 들어 2개)의 긴 말단 반복부(LTR), 및 관심 트랜스유전자, 예를 들어 CAR을 인코딩하는 유전자를 포함할 수 있다. 감마레트로바이러스 벡터는 바이러스 구조 유전자, 예컨대 gag, pol, 및 env가 결여되어 있을 수 있다. 예시적인 감마레트로바이러스 벡터는 쥣과 백혈병 바이러스(MLV), 비장-병소 형성 바이러스(SFFV), 및 골수증식성 육종 바이러스(MPSV), 및 그로부터 유래된 벡터를 포함한다. 다른 감마레트로바이러스 벡터가, 예를 들어 문헌[Tobias Maetzig et al., "Gammaretroviral Vectors: Biology, Technology and Application" Viruses. 2011 Jun; 3(6): 677-713]에 기재되어 있다.

[0596] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 목적하는 CAR을 인코딩하는 핵산을 포함하는 벡터는 아데노바이러스 벡터(A5/35)이다. 또 다른 실시형태에서, CAR을 인코딩하는 핵산의 발현은 트랜스포존, 예컨대 슬리핑 뷰티(sleeping beauty), CRISPR, CAS9, 및 아연 핑거 뉴클레아제를 사용하여 달성할 수 있다. 예를 들어, 문헌[June et al. 2009 Nature Reviews Immunology 9.10: 704-716]을 참조하고, 이의 전문은 본원에 참조로 포함된다.

[0597] 간단히 요약하면, CAR을 인코딩하는 천연 또는 합성 핵산의 발현은 전형적으로 CAR 폴리펩티드 또는 그의 부분을 인코딩하는 핵산을 프로모터에 작동 가능하게 연결하고, 작제물을 발현 벡터 내로 혼입시킴으로써 달성된다. 벡터는 복제 및 통합 진핵생물에 적합할 수 있다. 전형적인 클로닝 벡터는 전사 및 번역 종결인자, 개시 서열, 및 목적하는 핵산 서열의 발현의 조절에 유용한 프로모터를 함유한다.

[0598] 본 발명의 발현 작제물은 또한 표준 유전자 전달 프로토콜을 사용하여 핵산 면역화 및 유전자 요법을 위해 사용될 수 있다. 유전자 전달을 위한 방법은 해당 분야에 공지되어 있다. 예를 들어 전문이 본원에 참조로 포함하는 미국 특허 제5,399,346호, 제5,580,859호, 제5,589,466호를 참조한다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 유전자 요법 벡터를 제공한다.

[0599] 핵산은 수많은 유형의 벡터 내로 클로닝될 수 있다. 예를 들어 핵산은 플라스미드, 파지미드, 파지 유도체, 동물 바이러스 및 코스미드를 포함하나 이에 제한되지는 않는 벡터 내로 클로닝될 수 있다. 특히 관심 있는 벡터는 발현 벡터, 복제 벡터, 프로브 생성 벡터 및 시퀀싱 벡터를 포함한다.

[0600] 또한, 발현 벡터는 바이러스 벡터의 형태로 세포에 제공될 수 있다. 바이러스 벡터 기술은 해당 분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌[Sambrook et al., 2012, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, volumes 1-4, Cold Spring Harbor Press, NY], 및 다른 바이러스학 및 분자 생물학 매뉴얼에 기재되어 있다. 벡터로서 유용한 바이러스는 레트로바이러스, 아데노바이러스, 아데노-연관 바이러스, 포진 바이러스, 및 렌티바이러스를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일반적으로, 적합한 벡터는 적어도 하나의 유기체에서 기능성인 복제 원점, 프로모터 서열, 편리한 제한 엔도뉴클레아제 부위, 및 하나 이상의 선택 가능한 마커를 함유한다(예를 들어 WO

01/96584호; WO 01/29058호; 및 미국 특허 제6,326,193호).

[0601] 수많은 바이러스 기반 시스템이 포유동물 세포 내로의 유전자 전달을 위해 개발된 바 있다. 예를 들어 레트로바이러스는 유전자 전달 시스템을 위한 편리한 플랫폼을 제공한다. 선택된 유전자는 벡터 내로 삽입되고 해당 분야에 공지된 기법을 사용하여 레트로바이러스 입자 내에 패키징될 수 있다. 이어서, 재조합 바이러스는 단리되고, 생체내에서 또는 생체외에서 대상체의 세포로 전달될 수 있다. 수많은 레트로바이러스 시스템이 해당 분야에 공지되어 있다. 일부 실시형태에서, 아데노바이러스 벡터가 사용된다. 수많은 아데노바이러스 벡터가 해당 분야에 공지되어 있다. 일 실시형태에서, 렌티바이러스 벡터가 사용된다.

[0602] 추가의 프로모터 요소, 예를 들어 인핸서는 전사 개시의 빈도를 조절한다. 전형적으로, 이들은 출발 부위의 30 내지 110 bp 상류의 영역에 위치하지만, 수많은 프로모터는 또한 출발 부위의 하류에 기능적 요소를 함유하는 것으로 밝혀진 바 있다. 프로모터 요소 사이의 간격은 빈번하게 탄력적이어서, 프로모터 기능은 요소가 역전되거나 서로에 대해 이동할 때 보존된다. 티미딘 키나제(tk) 프로모터에서, 프로모터 요소 사이의 간격은 활성이 감소하기 시작하기 전 50 bp까지 이격되어 증가할 수 있다. 프로모터에 따라, 개별 요소는 전사를 활성화하기 위해 협동적으로 또는 독립적으로 기능할 수 있는 것으로 보인다. 예시적인 프로모터는 CMV IE 유전자, EF-1α, 유비퀴틴 C, 또는 포스포글리세로키나제(PGK) 프로모터를 포함한다.

[0603] 포유동물 T 세포에서 CAR 트랜스유전자를 발현할 수 있는 프로모터의 예는 EF1알파 프로모터(EF1a 또는 EF1α)이다. 고유 EF1a 프로모터는 아미노아실 tRNA의 리보솜으로의 효소적 전달을 담당하는 신장 인자-1 복합체의 알파 서브유닛의 발현을 유도한다. EF1a 프로모터는 포유동물 발현 플라스미드에서 광범하게 사용되며, 렌티바이러스 벡터 내로 클로닝된 트랜스유전자로부터 CAR 발현을 유도하는데 유효한 것으로 밝혀진 바 있다. 예를 들어 문헌[Milone *et al*., Mol. Ther. 17(8): 1453-1464 (2009)]을 참조한다. 일 양태에서, EF1a 프로모터는 SEQ ID NO: 11로서 제공된 서열을 포함한다.

[0604] 프로모터의 또 다른 예는 극초기 사이토메갈로바이러스(CMV) 프로모터 서열이다. 이 프로모터 서열은 그에 작동 가능하게 연결된 임의의 폴리뉴클레오티드 서열의 높은 수준의 발현을 유도할 수 있는 강력한 구성적 프로모터 서열이다. 그러나, 유인원 바이러스 40(SV40) 초기 프로모터, 마우스 유방 종양 바이러스(MMTV), 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 긴 말단 반복부(LTR) 프로모터, MoMuLV 프로모터, 조류 백혈병 바이러스 프로모터, 엡스타인-바(Epstein-Barr) 바이러스 극초기 프로모터, 라우스(Rous) 육종 바이러스 프로모터, 뿐만 아니라 인간 유전자 프로모터, 예컨대 비제한적으로 액틴 프로모터, 미오신 프로모터, 신장 인자-1α 프로모터, 헤모글로빈 프로모터, 및 크레아틴 키나제 프로모터를 포함하나 이에 제한되지는 않는 다른 구성적 프로모터 서열이 또한 사용될 수 있다. 또한, 본 발명은 구성적 프로모터의 사용으로 제한되지 않아야 한다. 유도성 프로모터가 또한 본 발명의 일부로서 고려된다. 유도성 프로모터의 사용은 발현이 요망되는 경우에 작동 가능하게 연결된 폴리뉴클레오티드 서열의 발현을 개시시킬 수 있거나, 또는 발현이 요망되지 않는 경우에 발현을 종료시킬 수 있는 분자 스위치를 제공한다. 유도성 프로모터의 예는 메탈로티오닌 프로모터, 글루코코르티코이드 프로모터, 프로게스테론 프로모터, 및 테트라사이클린 프로모터를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0605] 프로모터의 또 다른 예는 포스포글리세레이트 키나제(PGK) 프로모터이다. 실시형태들에서, 말단절단된 PGK 프로모터(예를 들어 야생형 PGK 프로모터 서열과 비교하여 하나 이상, 예를 들어 1, 2, 5, 10, 100, 200, 300 또는 400개의 뉴클레오티드 결실을 갖는 PGK 프로모터)가 바람직할 수 있다. 예시적인 PGK 프로모터의 뉴클레오티드 서열은 SEQ ID NO: 126에서 야생형 PGK 프로모터 또는 말단절단된 버전의 PGK 프로모터로서, 예를 들어 SEQ ID NO: 127에 제공되는 바와 같은 PGK100, SEQ ID NO: 128에 제공되는 바와 같은 PGK200, SEQ ID NO: 129에 제공되는 바와 같은 PGK300 및 SEQ ID NO: 130에 제공되는 바와 같은 PGK400로서 제공된다.

[0606] 벡터는 또한, 예를 들어 분비를 용이하게 하기 위한 신호 서열, 폴리아데닐화 신호 및 전사 종결인자(예를 들어 소 성장 호르몬(BGH) 유전자 유래), 에피솜 복제 및 원핵생물에서의 복제를 가능하게 하는 요소(예를 들어 SV40 원점 및 ColE1 또는 해당 분야에 공지되어 있는 다른 것) 및/또는 선택을 가능하게 하기 위한 요소(예를 들어 암피실린 저항성 유전자 및/또는 제오신 마커)를 포함할 수 있다.

[0607] CAR 폴리펩티드 또는 그의 부분의 발현을 평가하기 위해, 세포 내로 도입되는 발현 벡터는 또한 바이러스 벡터를 통해 트랜스펙션되거나 감염될 것이 추구되는 세포의 집단으로부터 발현 세포의 확인 및 선택을 용이하게 하기 위한 선택 가능한 마커 유전자 또는 리포터 유전자 또는 둘 다를 함유할 수 있다. 다른 양태에서, 선택 가능한 마커는 DNA의 개별 조각 상에 보유되고, 공동-트랜스펙션 절차에 사용될 수 있다. 선택 가능한 마커 및 리포터 유전자 둘 다는 숙주 세포에서 발현이 가능하도록 하는 적절한 조절 서열이 측부 배치될 수 있다. 유용한 선택 가능한 마커는 예를 들어 항생제-저항성 유전자, 예컨대 neo 등을 포함한다.

[0608] 리포터 유전자는 잠재적으로 트랜스펙션된 세포를 확인하고 조절 서열의 기능성을 평가하기 위해 사용된다. 일반적으로 리포터 유전자는, 수용자 유기체 또는 조직에 존재하지 않거나 그에 의해 발현되지 않고, 그의 발현이 일부 용이하게 검출 가능한 특성, 예를 들어 효소적 활성에 의해 표시되는 폴리펩티드를 인코딩하는 유전자이다. 리포터 유전자의 발현은 DNA가 수용자 세포 내로 도입된 후 적합한 시간에 검정된다. 적합한 리포터 유전자는 루시페라제, 베타-갈락토시다제, 클로람페니콜 아세틸 트랜스퍼라제, 분비된 알칼리성 포스파타제를 인코딩하는 유전자, 또는 녹색 형광 단백질 유전자를 포함할 수 있다(예를 들어 문헌[Ui-Tei *et al.*, 2000 FEBS Letters 479: 79-82]). 적합한 발현 시스템은 널리 공지되어 있고, 공지된 기법을 사용하여 제조하거나 상업적으로 수득할 수 있다. 일반적으로, 리포터 유전자의 최고 수준의 발현을 보이는, 최소 5' 측부 배치 영역을 갖는 구축물은 프로모터로서 확인된다. 이러한 프로모터 영역은 리포터 유전자에 연결되고, 프로모터-유도 전사를 조정하는 능력에 대해 작용제를 평가하는데 사용될 수 있다.

[0609] 일 실시형태에서, 벡터는 제2 CAR을 인코딩하는 핵산을 추가로 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 제2 CAR은 예를 들어 CD19 이외의 표적(예를 들어 CD19 이외의 B 세포 항원, 예를 들어 CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b, 또는 CD79a)에 대한 항원 결합 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 벡터는 제1 항원을 표적화하며, 공동자극 신호전달 도메인을 갖지만, 일차 신호전달 도메인을 갖지 않는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 제1 CAR을 인코딩하는 핵산 서열, 및 제2의 상이한 항원을 표적화하며 일차 신호전달 도메인을 갖지만, 공동자극 신호전달 도메인을 갖지 않는 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 제2 CAR을 인코딩하는 핵산을 포함한다. 일 실시형태에서, 벡터는 CD19 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 공동자극 도메인을 포함하는 제1 CD19 CAR을 인코딩하는 핵산 및 CD19 이외의 항원(예를 들어 CD19 이외의 B 세포 항원, 예를 들어 CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b, 또는 CD79a)을 표적화하며 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 일차 신호전달 도메인을 포함하는 제2 CAR을 인코딩하는 핵산을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 벡터는 CD19 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 일차 신호전달 도메인을 포함하는 제1 CD19 CAR을 인코딩하는 핵산, 및 CD19 이외의 항원(예를 들어 CD19 이외의 B 세포 항원, 예를 들어 CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b, 또는 CD79a)을 표적화하며 항원에 대한 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 공동자극 신호전달 도메인을 포함하는 제2 CAR을 인코딩하는 핵산을 포함한다.

[0610] 일 실시형태에서, 벡터는 본원에 기재된 CAR(예를 들어 CD19 CAR)을 인코딩하는 핵산 및 억제성 CAR을 인코딩하는 핵산을 포함한다. 일 실시형태에서, 억제성 CAR은 암 세포에서는 발견되지 않지만, 정상 세포, 예를 들어 또한 CD19를 발현하는 정상 세포에서 발견되는 항원에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 억제성 CAR은 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인 및 억제성 분자의 세포내 도메인을 포함한다. 예를 들어 억제성 CAR의 세포내 도메인은 PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM(예를 들어 CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및/또는 TGF 베타의 세포내 도메인일 수 있다.

[0611] 실시형태들에서, 벡터는 둘 이상의 핵산 서열을 포함할 수 있으며, 핵산 서열 중 하나는 본원에 기재된 CAR, 예를 들어 본원에 기재된 CD19 CAR을 인코딩한다. 일 실시형태에서, 다른 핵산은 제2 CAR, 예를 들어 억제성 CAR 또는 CD19 이외의 항원(예를 들어 CD19 이외의 B 세포 항원, 예를 들어 CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b, 또는 CD79a)에 특이적으로 결합하는 CAR 또는 본원에 기재된 CAR(예를 들어 CD19 CAR)의 활성을 조절할 수 있는 폴리펩티드를 인코딩할 수 있다. 이러한 실시형태에서, 예를 들어 본원에 기재된 CAR(예를 들어 CD19 CAR) 및 제2 CAR 또는 다른 폴리펩티드를 인코딩하는 둘 이상의 핵산 서열은 단일의 핵산 분자에 의해 동일한 프레임 내에 단일의 폴리펩티드 쇄로서 인코딩된다. 일 실시형태에서, 둘 이상의 폴리펩티드는 하나 이상의 펩티드 절단 부위(예를 들어 자가-절단 부위 또는 세포내 프로테아제에 대한 기질)에 의해 분리될 수 있다. 펩티드 절단 부위의 예에는 하기의 것이 포함되며, GSG 잔기는 선택적이다: SEQ ID NO: 131에 제공되는 바와 같은 T2A, SEQ ID NO: 132에 제공되는 바와 같은 P2A, SEQ ID NO: 133에 제공되는 바와 같은 E2A 및 SEQ ID NO: 134에 제공되는 바와 같은 F2A.

[0612] 세포 내로의 유전자의 도입 및 발현 방법은 해당 분야에 알려져 있다. 발현 벡터에 관하여, 벡터는 해당 분야의 임의의 방법에 의해 숙주 세포, 예를 들어 포유동물, 박테리아, 효모 또는 곤충 세포 내로 용이하게 도입될 수 있으며, 전문이 참조로 포함되는 2016년 4월 8일자 출원된 국제 출원 WO 2016/164731호의 페이지 208-210에 기재되어 있다.

[0613] 본 발명은 핵산 분자를 인코딩하는 CAR을 포함하는 벡터를 추가로 제공한다. 일 양태에서, CAR 벡터는 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포 내로 바로 형질도입될 수 있다. 일 양태에서, 벡터는 클로닝 또는 발현 벡터, 예를 들어 하나 이상의 플라스미드(예를 들어 발현 플라스미드, 클로닝 벡터, 미니서클, 미니벡터, 이중 미세 염색체), 레트로바이러스 및 렌티바이러스 벡터 작제물을 포함하나 이들에 제한되지 않는 벡터이다. 일 양태에서,

벡터는 포유동물 T 세포에서 CAR 작제물을 발현할 수 있다. 일 양태에서, 포유동물 T 세포는 인간 T 세포이다. 일 양태에서, 포유동물 T 세포는 인간 NK 세포이다.

[0614] **RNA 트랜스펙션**

[0615] 시험관내 전사되는 RNA CAR의 생성 방법이 본원에 개시된다. 또한, 본 발명은 세포 내로 바로 트랜스펙션될 수 있는 CAR 인코딩 RNA 작제물을 포함한다. 트랜스펙션에 사용하기 위한 mRNA의 생성 방법은 특수 설계된 프라이머를 사용한 주형의 시험관내 전사(IVT)에 이어서 폴리A 부가를 수반하여, 3' 및 5' 비번역 서열("UTR"), 5' 캡 및/또는 내부 리보솜 진입 부위(IRES), 발현될 핵산 및 전형적으로 50 내지 2000개 염기 길이인 폴리A 테일(SEQ ID NO: 35)을 함유하는 작제물을 생성할 수 있다. 이렇게 생성된 RNA는 상이한 종류의 세포를 효율적으로 트랜스펙션시킬 수 있다. 일 양태에서, 주형은 CAR에 대한 서열을 포함한다.

[0616] 일 양태에서, CAR(예를 들어 CD19 CAR)은 메신저 RNA(mRNA)에 의해 인코딩된다. 일 양태에서, CAR을 인코딩하는 mRNA를 CAR-발현 세포, 예를 들어 CART 세포 또는 CAR NK 세포의 생성을 위하여 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포 내로 도입한다. 추가의 RNA 트랜스펙션 방법은 전문이 참조로 포함되는 2016년 4월 8일자 출원된 국제 출원 WO 2016/164731호의 페이지 192-196에 기재되어 있다.

[0617] **비-바이러스 전달 방법**

[0618] 일부 양태에서, 비-바이러스 방법을 사용하여 본원에 기재된 CAR을 인코딩하는 핵산을 세포 또는 조직 또는 대상체 내로 전달할 수 있다. 일부 실시형태에서, 비-바이러스 방법은 트랜스포존(전위 가능 요소로도 지칭됨)의 이용을 포함한다. 일부 실시형태에서, 트랜스포존은 게놈 내 위치에서 그 자체를 삽입할 수 있는 DNA 조각, 예를 들어 자가-복제하고, 그의 카피의 게놈 내로 삽입할 수 있는 DNA 조각, 또는 보다 긴 핵산으로부터의 스플라이싱되고, 게놈 내의 또 다른 위치 내로 삽입될 수 있는 DNA 조각이다. 추가의 예시적인 트랜스포존 및 비-바이러스 전달 방법은 전문이 참조로 포함되는 2016년 4월 8일자 출원된 국제 출원 WO 2016/164731호의 페이지 196-198에 기재되어 있다.

[0619] **세포의 공급원**

[0620] 예를 들어 본원에 기재된 CAR을 발현하기 위하여, 증량 및 유전자 변형 이전에, 세포의 공급원, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포가 대상체로부터 수득될 수 있다. 용어 "대상체"는 면역 반응이 유도될 수 있는 살아 있는 유기체(예를 들어 포유동물)를 포함하는 것으로 의도된다. 대상체의 예에는 인간, 개, 고양이, 마우스, 래트 및 이의 트랜스제닉 종을 포함한다.

[0621] 실시형태들에서, 면역 이펙터 세포(예를 들어 면역 이펙터 세포의 집단), 예를 들어 T 세포는 줄기 세포, 예를 들어 배아 줄기 세포 또는 만능 줄기 세포, 예를 들어 유도된 만능 줄기 세포(iPSC)로부터 유래된다(예를 들어 그로부터 분화된다). 실시형태들에서, 세포는 자가 또는 동종이계이다. 세포가 동종이계인 실시형태에서, 예를 들어 줄기 세포(예를 들어 iPSC)로부터 유래된 세포는 그들의 동종반응성을 감소시키도록 변형된다. 예를 들어 세포는 예를 들어 그들의 T 세포 수용체를 변형(예를 들어 파괴)시킴으로써 동종반응성을 감소시키도록 변형될 수 있다. 실시형태들에서, 위치 특이적 뉴클레아제를 사용하여 예를 들어 T-세포 분화 후에 T 세포 수용체를 파괴할 수 있다. 다른 예에서, 세포, 예를 들어 iPSC로부터 유래되는 T 세포는 바이러스-특이적 T 세포로부터 생성될 수 있으며, 이는 병원체-유래 항원의 그들의 인식으로 인하여 이식편대숙주병을 야기할 가능성이 더 적다. 또 다른 예에서, 동종반응성은 공통의 HLA 단상형으로부터 iPSC를 생성하여, 그들이 일치되는 비관련된 수용자 대상체와 조직적합성이게 함으로써 감소, 예를 들어 최소화될 수 있다. 또 다른 예에서, 동종반응성은 유전자 변형을 통해 HLA 발현을 억제함으로써 감소, 예를 들어 최소화될 수 있다. 예를 들어 iPSC로부터 유래되는 T 세포는 예를 들어 본원에 참조로 포함되는 문헌[Themeli *et al*. *Nat*. *Biotechnol*. 31.10(2013):928-35]에 기재된 바와 같이 처리될 수 있다. 일부 예에서, 줄기 세포로부터 유래되는 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포는 본원에 참조로 포함되는 WO2014/165707호에 기재된 방법을 사용하여 처리/생성될 수 있다. 동종이계 세포에 관한 추가의 실시형태는 본원에, 예를 들어 본원의 "동종이계 CAR 면역 이펙터 세포" 섹션에 기재되어 있다.

[0622] T 세포는 말초 혈액 단핵 세포, 골수, 림프절 조직, 제대혈, 흉선 조직, 감염 부위로부터의 조직, 복수, 흉막 삼출액, 비장 조직 및 종양을 포함하는 수많은 공급원으로부터 수득될 수 있다. 본 발명의 특정 양태에서, 해당 분야에 이용 가능한 임의의 수의 T 세포주가 사용될 수 있다. 본 발명의 특정 양태에서, T 세포는 숙련자에게 공지된 임의의 수의 기법, 예컨대 피콜(Ficoll)™ 분리를 사용하여 대상체로부터 수집된 혈액 단위로부터 수득될 수 있다. 바람직한 일 양태에서, 개체의 순환 혈액으로부터의 세포는 분리반출술에 의해 수득된다. 분리반출술 생성물은 전형적으로 T 세포, 단핵구, 과립구, B 세포를 포함한 림프구, 다른 유핵 백혈구, 적혈구, 및 혈소

판을 함유한다. 일 양태에서, 분리반출술에 의해 수집된 세포를 세척하여, 혈장 분획을 제거하고, 후속 처리 단계를 위해 세포를 적절한 완충제 또는 배지에 두기 위해 세척할 수 있다. 본 발명의 일 양태에서, 세포를 인산염 완충 염수(PBS)로 세척한다. 대안적인 양태에서, 세척 용액은 칼슘이 결여되어 있고, 마그네슘이 결여될 수 있거나 또는 전부는 아니지만 많은 2가 양이온이 결여될 수 있다. 칼슘의 부재 하에 초기 활성화 단계는 확대된 활성화를 야기할 수 있다. 해당 분야의 숙련자가 용이하게 인식할 바와 같이, 세척 단계는 해당 분야의 숙련자에게 공지된 방법에 의해, 예컨대 반-자동화 "관통형" 원심분리기(예를 들어 코브(Cobe) 2991 세포 처리기, 백스터 사이토메이트(Baxter CytoMate), 또는 해모네틱스 셀 세이버 5(Haemonetics Cell Saver 5))를 제조처의 지침에 따라 사용하는 것에 의해 달성할 수 있다. 세척 후에, 세포를 다양한 생체적합성 완충제, 예컨대 Ca-무함유, Mg-무함유 PBS, 플라스마라이트 A(PlasmaLyte A), 또는 완충제 존재 또는 부재 하의 다른 염수 용액 중에 재현탁화시킬 수 있다. 대안적으로, 분리반출술 시료의 바람직하지 않은 성분을 제거하고, 세포를 배양 배지 내에 직접 재현탁화시킬 수 있다.

[0623] 본 출원의 방법은 5% 이하, 예를 들어 2%의 인간 AB 혈청을 포함하는 배양 배지 조건을 이용할 수 있고, 공지된 배양 배지 조건 및 조성, 예를 들어 문헌[Smith et al., "Ex vivo expansion of human T cells for adoptive immunotherapy using the novel Xeno-free CTS Immune Cell Serum Replacement" Clinical & Translational Immunology (2015) 4, e31; doi:10.1038/cti.2014.31]에 기재된 것을 사용할 수 있는 것으로 인식된다.

[0624] 일 양태에서, T 세포는 적혈구를 용해시키고, 예를 들어 PERCOLL™ 구배를 통한 원심분리에 의해 또는 역류 원심분리 용리에 의해 단핵구를 고갈시킴으로써 말초 혈액 림프구로부터 단리된다. T 세포의 특정 하위집단, 예컨대 CD3+, CD28+, CD4+, CD8+, CD45RA+ 및 CD45RO+T 세포는 양성 또는 음성 선택 기법에 의해 추가로 단리될 수 있다. 예를 들어 일 양태에서, T 세포는 항-CD3/항-CD28(예를 들어 3x28)-컨쥬게이트된 비드, 예컨대 DYNABEADS ® M-450 CD3/CD28 T와의, 목적하는 T 세포의 양성 선택에 충분한 기간 동안의 인큐베이션에 의해 단리된다. 일 양태에서, 상기 기간은 약 30분이다. 추가의 양태에서, 상기 기간은 30분 내지 36시간 이상의 범위 및 그 사이의 모든 정수이다. 추가의 양태에서, 상기 기간은 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6시간이다. 또 다른 바람직한 양태에서, 상기 기간은 10 내지 24시간이다. 일 양태에서, 인큐베이션 기간은 24시간이다. 다른 세포 유형에 비하여 T 세포가 거의 없는 임의의 상황에서, 예컨대 종양 조직으로부터 또는 면역손상 개체로부터 종양 침윤 림프구(TIL)를 단리하는데 있어서, T 세포를 단리하기 위해 보다 긴 인큐베이션 시간이 사용될 수 있다. 또한, 보다 긴 인큐베이션 시간의 사용은 CD8+ T 세포의 포획 효율을 증가시킬 수 있다. 따라서, 단순히 시간을 단축하거나 연장함으로써 T 세포가 CD3/CD28 비드에 결합하도록 하고/거나, 비드 대 T 세포의 비를 증가시키거나 감소시킴으로써(본원에 추가로 기재되는 바와 같음), T 세포의 하위집단을 우선적으로 배양 개시 시에 또는 과정 동안의 다른 시점에 그에 대하여 또는 그에 반하여 선택할 수 있다. 추가로, 비드 또는 다른 표면 상의 항-CD3 및/또는 항-CD28 항체의 비를 증가시키거나 감소시킴으로써, T 세포의 하위집단을 우선적으로 배양 개시 시에 또는 다른 목적하는 시점에 그에 대하여 또는 그에 반하여 선택할 수 있다. 숙련자는 또한, 다수의 선택 회차가 본 발명의 맥락에서 사용될 수 있는 것을 인식할 것이다. 특정 양태에서, 선택 절차를 수행하고, 활성화 및 증량 과정에서 "비선택된" 세포를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. "비선택된" 세포는 또한 추가의 회차의 선택으로 처리될 수 있다.

[0625] 음성 선택에 의한 T 세포 집단의 농축은 음성 선택된 세포에 독특한 표면 마커에 대해 유도된 항체의 조합으로 달성될 수 있다. 한 방법은 음성 선택된 세포 상에 존재하는 세포 표면 마커에 대해 유도되는 모노클로널 항체의 칵테일을 사용하는 유세포측정법 또는 음성 자기 면역부착을 통한 세포 분류 및/또는 선택이다. 예를 들어 음성 선택에 의해 CD4+ 세포를 농축하기 위해, 모노클로널 항체 칵테일은 전형적으로 CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR 및 CD8에 대한 항체를 포함한다. 특정 양태에서, 전형적으로 CD4+, CD25+, CD62Lhi, GITR+ 및 FoxP3+를 발현하는 조절 T 세포를 농축하거나 이를 양성 선택하는 것이 바람직할 수 있다. 대안적으로, 특정 양태에서, T 조절 세포는 항-C25 컨쥬게이트된 비드 또는 다른 유사한 선택 방법에 의해 고갈된다.

[0626] 본원에 기재된 방법은 예를 들어 본원에 기재된, 예를 들어 음성 선택 기법을 사용한, 예를 들어, T 조절 세포-고갈 집단, CD25+ 고갈 세포인 면역 이펙터 세포의 특정 하위집단, 예를 들어 T 세포의 선택을 포함할 수 있다. 바람직하게는, T 조절 고갈 세포의 집단은 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 미만의 CD25+ 세포를 함유한다.

[0627] 일 실시형태에서, T 조절 세포, 예를 들어 CD25+ T 세포는 항-CD25 항체 또는 그의 단편, 또는 CD25-결합 리간드, IL-2를 사용하여 집단으로부터 제거된다. 일 실시형태에서, 항-CD25 항체 또는 그의 단편, 또는 CD25-결합 리간드는 기질, 예를 들어 비드에 컨쥬게이트되거나, 또는 다르게는 기질, 예를 들어 비드 상에 코팅된다. 일

실시형태에서, 항-CD25 항체 또는 그의 단편은 본원에 기재된 바와 같은 기질에 컨쥬게이트된다.

[0628] 일 실시형태에서, T 조절 세포, 예를 들어 CD25+ T 세포는 밀테니(Miltenyi)™로부터의 CD25 고갈 시약을 사용하여 집단으로부터 제거된다. 일 실시형태에서, 세포 대 CD25 고갈 시약의 비는 1e7개 세포 대 20 ㎕, 또는 1e7개 세포 대 15 ㎕, 또는 1e7개 세포 대 10 ㎕, 또는 1e7개 세포 대 5 ㎕, 또는 1e7개 세포 대 2.5 ㎕, 또는 1e7개 세포 대 1.25 ㎕이다. 일 실시형태에서, 예를 들어 T 조절 세포, 예를 들어 CD25+ 고갈을 위해, 5억개 초과의 세포/㎖가 사용된다. 추가의 양태에서, 6억, 7억, 8억 또는 9억개 세포/㎖의 세포 농도가 사용된다.

[0629] 일 실시형태에서, 고갈될 면역 이펙터 세포의 집단은 약 6 x 10^9개의 CD25+ T 세포를 포함한다. 다른 양태에서, 고갈될 면역 이펙터 세포의 집단은 약 1 x 10^9개 내지 1x 10^{10}개의 CD25+ T 세포, 및 그 사이의 임의의 정수 값을 포함한다. 일 실시형태에서, 생성된 T 조절 고갈 세포 집단은 2 x 10^9개 이하의 T 조절 세포, 예를 들어 CD25+ 세포(예를 들어 1 x 10^9개, 5 x 10^8개, 1 x 10^8개, 5 x 10^7개, 1 x 10^7개 이하의 CD25+ 세포)를 갖는다.

[0630] 일 실시형태에서, T 조절 세포, 예를 들어 CD25+ 세포는 고갈 튜빙 세트, 예컨대, 예를 들어 튜빙 162-01이 구비된 CliniMAC 시스템을 사용하여 집단으로부터 제거된다. 일 실시형태에서, CliniMAC 시스템은 고갈 설정, 예컨대, 예를 들어 DEPLETION2.1에서 진행된다.

[0631] 특정 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 분리반출술 이전 또는 CAR-발현 세포 생성물의 제조 동안 대상체에서 면역 세포의 음성 조절제의 수준을 감소시키는 것(예를 들어 원치않는 면역 세포, 예를 들어 T_{REG} 세포의 수를 감소시키는 것)은 대상체 재발의 위험을 감소시킬 수 있다. 예를 들어 T_{REG} 세포를 고갈시키는 방법이 해당 분야에 공지되어 있다. T_{REG} 세포를 감소시키는 방법은 사이클로포스파미드, 항-GITR 항체(본원에 기재된 항-GITR 항체), CD25-고갈 및 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0632] 일부 실시형태에서, 제조 방법은 CAR-발현 세포의 제조 이전에 T_{REG} 세포의 수를 감소시키는 것(예를 들어 고갈시키는 것)을 포함한다. 예를 들어 제조 방법은, 예를 들어 CAR-발현 세포(예를 들어 T 세포, NK 세포) 생성물의 제조 이전에 T_{REG} 세포를 고갈시키기 위해 시료, 예를 들어 분리반출술 시료를 항-GITR 항체 및/또는 항-CD25 항체(또는 그의 단편 또는 CD25-결합 리간드)와 접촉시키는 것을 포함한다.

[0633] 일 실시형태에서, 대상체는 CAR-발현 세포 생성물 제조를 위한 세포의 수집 이전에 T_{REG} 세포를 감소시키는 하나 이상의 요법으로 사전-치료되고, 이에 의해 CAR-발현 세포 치료에 대한 대상체의 재발 위험이 감소된다. 일 실시형태에서, T_{REG} 세포를 감소시키는 방법은 대상체에게 사이클로포스파미드, 항-GITR 항체 중 하나 이상의 투여, CD25-고갈, 또는 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 사이클로포스파미드, 항-GITR 항체 중 하나 이상의 투여, CD25-고갈, 또는 그의 조합은 CAR-발현 세포 생성물의 주입 이전, 그 동안 또는 그 이후에 일어날 수 있다.

[0634] 일 실시형태에서, 대상체는 CAR-발현 세포 생성물 제조를 위한 세포의 수집 이전에 사이클로포스파미드로 사전-치료되고, 그에 의해 CAR-발현 세포 치료에 대한 대상체 재발의 위험이 감소된다. 일 실시형태에서, 대상체는 CAR-발현 세포 생성물 제조를 위한 세포의 수집 이전에 항-GITR 항체로 사전-치료되고, 그에 의해 CAR-발현 세포 치료에 대한 대상체 재발의 위험이 감소된다.

[0635] 일 실시형태에서, 제거될 세포의 집단은 조절 T 세포 또는 종양 세포 중 어느 것도 아니지만, CART 세포의 증량 및/또는 기능에 달리 부정적인 영향을 미치는 세포, 예를 들어 CD14, CD11b, CD33, CD15, 또는 잠재적으로 면역억제 세포에 의해 발현되는 다른 마커를 발현하는 세포이다. 일 실시형태에서, 이러한 세포는 조절 T 세포 및/또는 종양 세포와 동시에, 또는 상기 고갈 이후에, 또는 또 다른 순서로 제거되는 것이 고려된다.

[0636] 본원에 기재된 방법은 1개 초과의 선택 단계, 예를 들어 1개 초과의 고갈 단계를 포함할 수 있다. 음성 선택에 의한 T 세포 집단의 농축은, 예를 들어 음성 선택된 세포에 고유한 표면 마커에 대해 유도된 항체의 조합으로 달성될 수 있다. 하나의 방법은 음성 선택된 세포 상에 존재하는 세포 표면 마커에 대해 유도된 모노클로널 항체의 칵테일을 사용하는 유세포측정법 또는 음성 자기 면역부착을 통한 세포 분류 및/또는 선택이다. 예를 들어 음성 선택에 의해 CD4+ 세포를 농축하기 위해, 모노클로널 항체 칵테일은 CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR, 및 CD8에 대한 항체를 포함할 수 있다.

[0637] 본원에 기재된 방법은 종양 항원, 예를 들어 CD25를 포함하지 않는 종양 항원, 예를 들어 CD19, CD30, CD38,

CD123, CD20, CD14 또는 CD11b를 발현하는 세포를 집단으로부터 제거하여, 그에 의해 CAR, 예를 들어 본원에 기재된 CAR의 발현에 적합한 T 조절 고갈, 예를 들어 CD25+ 고갈 및 종양 항원 고갈 세포의 집단을 제공하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 종양 항원 발현 세포는 T 조절, 예를 들어 CD25+ 세포와 동시에 제거된다. 예를 들어 항-CD25 항체 또는 그의 단편, 및 항-종양 항원 항체 또는 그의 단편은 동일한 기질, 예를 들어 비드에 부착될 수 있고, 이는 세포를 제거하는데 사용될 수 있거나, 또는 항-CD25 항체 또는 그의 단편, 또는 항-종양 항원 항체 또는 그의 단편은 개별 비드에 부착될 수 있고, 이의 혼합물은 세포를 제거하는데 사용될 수 있다. 다른 실시형태에서, T 조절 세포, 예를 들어 CD25+ 세포의 제거 및 종양 항원 발현 세포의 제거는 순차적이고, 예를 들어 어느 하나의 순서로 일어날 수 있다.

[0638] 또한, 체크 포인트 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 체크 포인트 억제제를 발현하는 세포, 예를 들어 PD1+ 세포, LAG3+ 세포, 및 TIM3+ 세포 중 하나 이상을 집단으로부터 제거하여, 그에 의해 T 조절 고갈, 예를 들어 CD25+ 고갈 세포 및 체크 포인트 억제제 고갈 세포, 예를 들어 PD1+, LAG3+ 및/또는 TIM3+ 고갈 세포의 집단을 제공하는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 예시적인 체크 포인트 억제제는 B7-H1, B7-1, CD160, P1H, 2B4, PD1, TIM3, CEACAM(예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG3, TIGIT, CTLA-4, BTLA 및 LAIR1을 포함한다. 일 실시형태에서, 체크 포인트 억제제 발현 세포는 T 조절, 예를 들어 CD25+ 세포와 동시에 제거된다. 예를 들어 항-CD25 항체 또는 그의 단편, 및 항-체크 포인트 억제제 항체 또는 그의 단편은 동일한 비드에 부착될 수 있고, 이는 세포를 제거하는데 사용될 수 있거나, 또는 항-CD25 항체 또는 그의 단편, 및 항-체크 포인트 억제제 항체 또는 그의 단편은 개별 비드에 부착될 수 있으며, 이의 혼합물은 세포를 제거하는데 사용될 수 있다. 다른 실시형태에서, T 조절 세포, 예를 들어 CD25+ 세포의 제거 및 체크 포인트 억제제 발현 세포의 제거는 순차적이고, 예를 들어 어느 하나의 순서로 일어날 수 있다.

[0639] 일 실시형태에서, IFN-γ, TNFα, IL-17A, IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF, IL-10, IL-13, 그랜자임 B 및 퍼포린(perforin), 또는 다른 적절한 분자, 예를 들어 다른 사이토카인 중 하나 이상을 발현하는 T 세포 집단이 선택될 수 있다. 세포 발현에 대해 스크리닝하는 방법은 예를 들어 PCT 공개 WO 2013/126712호에 기재된 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0640] 양성 또는 음성 선택에 의한 세포의 목적하는 집단의 단리를 위해, 세포의 농도 및 표면(예를 들어 입자, 예컨대 비드)은 달라질 수 있다. 특정 양태에서, 세포 및 비드의 최대 접촉을 보장하기 위해 비드 및 세포가 함께 혼합되는 부피를 유의미하게 감소시키는(예를 들어 세포의 농도를 증가시키는) 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어 일 양태에서, 20억개 세포/㎖의 농도가 사용된다. 일 양태에서, 10억개 세포/㎖의 농도가 사용된다. 추가의 양태에서, 1억개 세포/㎖ 초과가 사용된다. 추가의 양태에서, 1000만, 1500만, 2000만, 2500만, 3000만, 3500만, 4000만, 4500만 또는 5000만개 세포/㎖의 세포의 농도가 사용된다. 일 양태에서, 7500만, 8000만, 8500만, 9000만, 9500만, 또는 1억개 세포/㎖의 세포 농도가 사용된다. 추가의 양태에서, 1억 2500만 또는 1억 5000만개 세포/㎖의 농도가 사용될 수 있다. 높은 농도의 사용은 증가된 세포 수율, 세포 활성화, 및 세포 증량을 초래할 수 있다. 또한, 높은 세포 농도의 사용은 관심 표적 항원을 약하게 발현할 수 있는 세포, 예컨대 CD28-음성 T 세포의, 또는 많은 종양 세포가 존재하는 시료(예를 들어 백혈병 혈액, 종양 조직 등)로부터의 보다 효율적인 포획을 가능하게 한다. 이러한 세포의 집단은 치료 가치를 가질 수 있고, 수득하는 것이 바람직할 것이다. 예를 들어 높은 농도의 세포를 사용하는 것은, 정상적으로는 보다 약한 CD28 발현을 갖는 CD8+ T 세포의 보다 효율적인 선택을 가능하게 한다.

[0641] 관련 양태에서, 보다 낮은 농도의 세포를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. T 세포 및 표면(예를 들어 입자, 예컨대 비드)의 혼합물을 유의미하게 희석시킴으로써, 입자와 세포 사이에 상호작용이 최소화된다. 이것은 입자에 결합되는 다량의 목적하는 항원을 발현하는 세포를 선택한다. 예를 들어 CD4+ T 세포는 보다 높은 수준의 CD28을 발현하고, 희석 농도에서 CD8+ T 세포보다 더 효율적으로 포획된다. 일 양태에서, 사용된 세포의 농도는 5 x 10e6개/㎖이다. 다른 양태에서, 사용된 농도는 약 1 x 10^5개/㎖ 내지 1 x 10^6개/㎖, 및 그 사이의 임의의 정수 값일 수 있다.

[0642] 다른 양태에서, 세포를 2 내지 10℃ 또는 실온에서 다양한 속도로 다양한 기간 동안 회전기 상에서 인큐베이션시킬 수 있다.

[0643] 자극을 위한 T 세포를 또한 세척 단계 이후에 동결시킬 수 있다. 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 동결 및 후속 해동 단계는 세포 집단에서 과립구 및 어느 정도의 단핵구를 제거함으로써 보다 균일한 생성물을 제공한다. 혈장 및 혈소판을 제거하는 세척 단계 후에, 세포를 동결 용액 중에 현탁화시킬 수 있다. 많은 동결 용액 및 파라미터가 해당 분야에 공지되어 있고 이러한 맥락에서 유용할 것이지만, 한 방법은 20% DMSO 및 8% 인간

혈청 알부민을 함유하는 PBS, 또는 10% 덱스트란 40 및 5% 덱스트로스, 20% 인간 혈청 알부민 및 7.5% DMSO, 또는 31.25% 플라스마라이트-A, 31.25% 덱스트로스 5%, 0.45% NaCl, 10% 덱스트란 40 및 5% 덱스트로스, 20% 인간 혈청 알부민, 및 7.5% DMSO, 또는 예를 들어 헤스판(Hespan) 및 플라스마라이트 A를 함유하는 다른 적합한 세포 동결 매질을 함유하는 배양 배지를 사용하는 것을 수반하고, 이어서, 세포를 1분당 1℃의 속도로 -80℃로 동결시키고, 액체 질소 저장 탱크의 증기 상에 저장한다. 다른 제어된 동결 방법 뿐만 아니라 -20℃에서의 또는 액체 질소에서의 비제어된 즉각적인 동결이 사용될 수 있다.

[0644] 특정 양태에서, 동결보존된 세포를 본원에 기재된 바와 같이 해동하고, 세척하고, 1시간 동안 실온에서 휴지되도록 한 후, 본 발명의 방법을 사용하여 활성화시킨다.

[0645] 또한, 본 발명과 관련하여 본원에 기재된 바와 같은 증량된 세포가 필요할 수 있을 때 이전의 기간에 대상체로부터 혈액 시료 또는 분리반출술 생성물을 수집하는 것이 고려된다. 이와 같이, 증량시킬 세포의 공급원을 필요한 임의의 시점에 수집할 수 있고, 목적하는 세포, 예컨대 T 세포를 단리하고, T 세포 요법으로부터 이익을 얻을 임의의 수의 질환 또는 병증, 예컨대 본원에 기재된 것에 대한 T 세포 요법에서 나중에 사용하기 위해 동결시킬 수 있다. 일 양태에서, 혈액 시료 또는 분리반출술을 일반적으로 건강한 대상체로부터 채취한다. 특정 양태에서, 혈액 시료 또는 분리반출술을 질환이 발생할 위험이 있지만 아직 질환이 발생하지 않은 일반적으로 건강한 대상체로부터 채취하고, 관심 세포를 단리하고, 나중의 사용을 위해 동결시킨다. 특정 양태에서, T 세포를 증량시키고, 동결시키고, 나중에 사용될 수 있다. 특정 양태에서, 시료는 본원에 기재된 바와 같은 특정 질환의 진단 직후에, 그러나 임의의 치료 이전에 환자로부터 수집된다. 추가의 양태에서, 세포는 나탈리주맙(natalizumab), 에팔리주맙(efalizumab), 항바이러스제, 화학요법, 방사선, 면역억제제, 예컨대 사이클로스포린, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 미코페놀레이트, 및 FK506, 항체, 또는 다른 면역절제제, 예컨대 CAMPATH(CAMPATH), 항-CD3 항체, 시톡산, 플루다라빈, 사이클로스포린, FK506, 라파마이신, 미코페놀산, 스테로이드, FR901228과 같은 작용제, 및 방사선조사를 사용하는 치료를 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 수의 관련 치료 양식 이전에 대상체로부터의 혈액 시료 또는 분리반출술로부터 단리된다.

[0646] 본 발명의 추가의 양태에서, T 세포는 기능적 T 세포를 사용한 대상체의 치료 직후에 환자로부터 수득된다. 이와 관련하여, 특정 암 치료, 특히 면역계를 손상시키는 약물을 사용한 치료 후, 환자가 치료로부터 정상적으로 회복되는 기간 동안의 치료 직후에, 수득된 T 세포의 품질은 생체외에서 증량되는 그의 능력이 최적이거나 개선될 수 있는 것으로 관찰되었다. 마찬가지로, 본원에 기재된 방법을 사용한 생체외 조작 후에, 이들 세포는 증진된 생착 및 생체내 증량을 위한 바람직한 상태로 존재할 수 있다. 따라서, 이러한 회복기 동안 T 세포, 수지상 세포, 또는 조혈 계통의 다른 세포를 포함하는 혈액 세포를 수집하는 것이 본 발명의 맥락 내에서 고려된다. 추가로, 특정 양태에서, 특히 요법 후의 규정된 시간 윈도우 동안 특정 세포 유형의 재증식, 재순환, 재생, 및/또는 증량이 유리한 조건을 대상체에서 생성하기 위해 동원(예를 들어 GM-CSF를 사용한 동원) 및 조건화 요법이 사용될 수 있다. 예시적인 세포 유형은 T 세포, B 세포, 수지상 세포, 및 면역계의 다른 세포를 포함한다.

[0647] 일 실시형태에서, T 세포 집단은 디아글리세롤 키나제(DGK)-결핍이다. DGK-결핍 세포는 DGK RNA 또는 단백질을 발현하지 않거나 또는 감소되거나 억제된 DGK 활성을 갖는 세포를 포함한다. DGK-결핍 세포는 유전적 접근법에 의해, 예를 들어 RNA-간섭제, 예를 들어 siRNA, shRNA, miRNA를 투여하여 DGK 발현을 감소시키거나 방지함으로써 생성될 수 있다. 대안적으로, DGK-결핍 세포는 본원에 기재된 DGK 억제제로의 처리에 의해 생성될 수 있다.

[0648] 일 실시형태에서, T 세포 집단은 이카로스(Ikaros)-결핍이다. 이카로스-결핍 세포는 이카로스 RNA 또는 단백질을 발현하지 않거나 또는 감소되거나 억제된 이카로스 활성을 갖는 세포를 포함하고, 이카로스-결핍 세포는 유전적 접근법에 의해, 예를 들어 RNA-간섭제, 예를 들어 siRNA, shRNA, miRNA를 투여하여 이카로스 발현을 감소시키거나 방지함으로써 생성될 수 있다. 대안적으로, 이카로스-결핍 세포는 이카로스 억제제, 예를 들어 레날리도미드(lenalidomide)로의 처리에 의해 생성될 수 있다.

[0649] 실시형태들에서, T 세포 집단은 DGK-결핍 및 이카로스-결핍이고, 예를 들어 DGK 및 이카로스를 발현하지 않거나 또는 감소되거나 억제된 DGK 및 이카로스 활성을 갖는다. 이러한 DGK 및 이카로스-결핍 세포는 본원에 기재된 임의의 방법에 의해 생성될 수 있다.

[0650] 일 실시형태에서, NK 세포는 대상체로부터 수득된다. 또 다른 실시형태에서, NK 세포는 NK 세포주, 예를 들어 NK-92 세포주(콘퀘스트(Conkwest))이다.

[0651] **동종이계 CAR 면역 이펙터 세포**

[0652] 본원에 기재된 실시형태에서, 면역 이펙터 세포는 동종이계 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포

일 수 있다. 예를 들어 세포는 동종이계 T 세포, 예를 들어 기능적 T 세포 수용체(TCR) 및/또는 인간 백혈구 항원(HLA), 예를 들어 HLA 부류 I 및/또는 HLA 부류 II의 발현이 결여된 동종이계 T 세포일 수 있다.

[0653] 기능적 TCR이 결여된 T 세포는 예를 들어 그의 표면 상에 임의의 기능적 TCR을 발현하지 않도록 조작되거나, 기능적 TCR을 포함하는 하나 이상의 서브유닛을 발현하지 않도록 조작되거나, 또는 그의 표면 상에 매우 적은 기능적 TCR을 생성하도록 조작될 수 있다. 대안적으로, T 세포는 예를 들어 TCR의 서브유닛 중 하나 이상의 돌연변이된 또는 말단절단된 형태의 발현에 의해 실질적으로 손상된 TCR을 발현할 수 있다. 용어 "실질적으로 손상된 TCR"은 이러한 TCR이 숙주에서 유해한 면역 반응을 유도하지 않을 것임을 의미한다.

[0654] 본원에 기재된 T 세포는 예를 들어 그의 표면 상에 기능적 HLA를 발현하지 않도록 조작될 수 있다. 예를 들어 본원에 기재된 T 세포는 세포 표면 발현 HLA, 예를 들어 HLA 부류 I 및/또는 HLA 부류 II가 하향조절되도록 조작될 수 있다.

[0655] 일부 실시형태에서, T 세포는 기능적 TCR 및 기능적 HLA, 예를 들어 HLA 부류 I 및/또는 HLA 부류 II가 결여될 수 있다.

[0656] 기능적 TCR 및/또는 HLA의 발현이 결여된 변형된 T 세포는 TCR 또는 HLA의 하나 이상의 서브유닛의 녹아웃 또는 녹다운을 포함한 임의의 적합한 수단에 의해 수득될 수 있다. 예를 들어 T 세포는 siRNA, shRNA, 클러스터링된 규칙적 간격의 짧은 회문식 반복부(CRISPR) 전사-활성화제 유사 이펙터 뉴클레아제(TALEN), 또는 아연 핑거 엔도뉴클레아제(ZFN)를 사용한 TCR 및/또는 HLA의 녹다운을 포함할 수 있다.

[0657] 일부 실시형태에서, 동종이계 세포는 예를 들어 본원에 기재된 임의의 방법에 의해 억제성 분자를 발현하지 않거나 낮은 수준으로 발현하는 세포일 수 있다. 예를 들어 세포는 예를 들어 면역 이펙터 반응을 일으키는 CAR-발현 세포의 능력을 감소시킬 수 있는 억제성 분자를 발현하지 않거나 낮은 수준으로 발현하는 세포일 수 있다. 억제성 분자의 예는 PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3(CD276), B7-H4(VTCN1), HVEM(TNFRSF14 또는 CD270), KIR, A2aR, MHC 부류 I, MHC 부류 II, GAL9, 아데노신 및 TGF 베타를 포함한다. 예를 들어 DNA, RNA 또는 단백질 수준에서의 억제에 의한 억제성 분자의 억제는 CAR-발현 세포 성능을 최적화할 수 있다. 실시형태들에서, 억제성 핵산, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 예를 들어 억제성 핵산, 예를 들어 dsRNA, 예를 들어 siRNA 또는 shRNA, 클러스터링된 규칙적 간격의 짧은 회문식 반복부(CRISPR), 전사-활성화제 유사 이펙터 뉴클레아제(TALEN), 또는 아연 핑거 엔도뉴클레아제(ZFN)가 사용될 수 있다.

[0658] *TCR 또는 HLA를 억제하는 siRNA 및 shRNA*

[0659] 일부 실시형태에서, TCR 발현 및/또는 HLA 발현은 세포, 예를 들어 T 세포에서 TCR 및/또는 HLA, 및/또는 본원에 기재된 억제성 분자(예를 들어 PD1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, CEACAM(예를 들어 CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3(CD276), B7-H4(VTCN1), HVEM(TNFRSF14 또는 CD270), KIR, A2aR, MHC 부류 I, MHC 부류 II, GAL9, 아데노신 및 TGF 베타)를 인코딩하는 핵산을 표적화하는 siRNA 또는 shRNA를 사용하여 억제될 수 있다. siRNA 및 shRNA를 위한 발현 시스템, 및 예시적인 shRNA가, 예를 들어 전문이 참조로 포함되는 2015년 3월 13일자 출원된 국제 공개 WO2015/142675호의 단락 649 및 650에 기재되어 있다.

[0660] *TCR 또는 HLA를 억제하는 CRISPR*

[0661] 본원에 사용된 "CRISPR" 또는 "TCR 및/또는 HLA에 대한 CRISPR" 또는 "TCR 및/또는 HLA를 억제하는 CRISPR"은 클러스터링된 규칙적 간격의 짧은 회문식 반복부의 세트, 또는 이러한 반복부의 세트를 포함하는 시스템을 지칭한다. 본원에 사용된 "Cas"는 CRISPR-회합 단백질을 지칭한다.

[0662] "CRISPR/Cas" 시스템은 세포, 예를 들어 T 세포에서 TCR 및/또는 HLA 유전자, 및/또는 본원에 기재된 억제성 분자(예를 들어 PD1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, CEACAM(예를 들어 CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3(CD276), B7-H4(VTCN1), HVEM(TNFRSF14 또는 CD270), KIR, A2aR, MHC 부류 I, MHC 부류 II, GAL9, 아데노신, 및 TGF 베타)를 침묵화 또는 돌연변이시키기 위해 사용될 수 있는, CRISPR 및 Cas로부터 유래된 시스템을 지칭한다.

[0663] CRISPR/Cas 시스템 및 그의 용도는, 예를 들어 전문이 참조로 포함되는 2015년 3월 13일자 출원된 국제 공개 WO2015/142675호의 단락 651-658에 기재되어 있다.

[0664] *TCR 및/또는 HLA를 억제하는 TALEN*

[0665] "TALEN" 또는 "HLA 및/또는 TCR에 대한 TALEN" 또는 "HLA 및/또는 TCR을 억제하는 TALEN"은 세포, 예를 들어 T 세포에서 HLA 및/또는 TCR 유전자, 및/또는 본원에 기재된 억제성 분자(예를 들어 PD1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, CEACAM(예를 들어 CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3(CD276), B7-H4(VTCN1), HVEM(TNFRSF14 또는 CD270), KIR, A2aR, MHC 부류 I, MHC 부류 II, GAL9, 아데노신, 및 TGF 베타)를 편집하기 위해 사용될 수 있는 인공 뉴클레아제인 전사 활성화제-유사 이펙터 뉴클레아제를 지칭한다.

[0666] TALEN 및 그의 용도는, 예를 들어 전문이 참조로 포함되는 2015년 3월 13일자 출원된 국제 공개 WO2015/142675호의 단락 659-665에 기재되어 있다.

[0667] *HLA 및/또는 TCR을 억제하는 아연 핑거 뉴클레아제*

[0668] "ZFN" 또는 "아연 핑거 뉴클레아제" 또는 "HLA 및/또는 TCR에 대한 ZFN" 또는 "HLA 및/또는 TCR을 억제하는 ZFN"은 세포, 예를 들어 T 세포에서 HLA 및/또는 TCR 유전자, 및/또는 본원에 기재된 억제성 분자(예를 들어 PD1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, CEACAM(예를 들어 CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3(CD276), B7-H4(VTCN1), HVEM(TNFRSF14 또는 CD270), KIR, A2aR, MHC 부류 I, MHC 부류 II, GAL9, 아데노신, 및 TGF 베타)를 편집하기 위해 사용될 수 있는 인공 뉴클레아제인 아연 핑거 뉴클레아제를 지칭한다.

[0669] ZFN 및 그의 용도는, 예를 들어 전문이 참조로 포함되는 2015년 3월 13일자 출원된 국제 공개 WO2015/142675호의 단락 666-671에 기재되어 있다.

[0670] **텔로머라제 발현**

[0671] 어떠한 특정한 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 일부 실시형태에서, 치료적 T 세포는 T 세포 내에서의 단축된 텔로미어로 인해 환자에서 단기 지속성을 갖고; 이에 따라, 텔로머라제 유전자로의 트랜스펙션은 T 세포의 텔로미어를 연장시키고 환자에서의 T 세포의 지속성을 개선시킬 수 있다. 문헌[Carl June, "Adoptive T cell therapy for cancer in the clinic", Journal of Clinical Investigation, 117:1466-1476 (2007)]을 참조한다. 따라서, 일 실시형태에서, 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포는 텔로머라제 서브유닛, 예를 들어 텔로머라제의 촉매 서브유닛, 예를 들어 TERT, 예를 들어 hTERT를 이소적으로 발현한다. 일부 양태에서, 본 발명은 세포를 텔로머라제 서브유닛, 예를 들어 텔로머라제의 촉매 서브유닛, 예를 들어 TERT, 예를 들어 hTERT를 인코딩하는 핵산과 접촉시키는 것을 포함하는, CAR-발현 세포를 생성하는 방법을 제공한다. 세포를, CAR을 인코딩하는 작제물과의 접촉 이전에, 그와 동시에, 또는 이후에 핵산과 접촉시킬 수 있다.

[0672] 일 양태에서, 본 발명은 면역 이펙터 세포(예를 들어 T 세포, NK 세포)의 집단을 제조하는 방법을 특징으로 한다. 일 실시형태에서, 상기 방법은 면역 이펙터 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포)의 집단을 제공하는 단계, 면역 이펙터 세포의 집단을 CAR을 인코딩하는 핵산과 접촉시키는 단계; 및 CAR 및 텔로머라제 발현을 가능하게 하는 조건 하에서, 면역 이펙터 세포의 집단을 텔로머라제 서브유닛, 예를 들어 hTERT를 인코딩하는 핵산과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0673] 일 실시형태에서, 텔로머라제 서브유닛을 인코딩하는 핵산은 DNA이다. 일 실시형태에서, 텔로머라제 서브유닛을 인코딩하는 핵산은 텔로머라제 서브유닛의 발현을 유도할 수 있는 프로모터를 포함한다.

[0674] 일 실시형태에서, hTERT는 SEQ ID NO: 135에 제공되는 바와 같은 진뱅크 단백질 ID AAC51724.1의 아미노산 서열을 갖는다(문헌[Meyerson et al., "hEST2, the Putative Human Telomerase Catalytic Subunit Gene, Is Up-Regulated in Tumor Cells and during Immortalization" Cell Volume 90, Issue 4, 22 August 1997, Pages 785-795]).

[0675] 일 실시형태에서, hTERT는 SEQ ID NO: 135의 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96^, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열을 갖는다. 일 실시형태에서, hTERT는 SEQ ID NO: 135의 서열을 갖는다. 일 실시형태에서, hTERT는 N-말단, C-말단, 또는 둘 다에서 결실(예를 들어 5, 10, 15, 20, 또는 30개 이하의 아미노산)을 포함한다. 일 실시형태에서, hTERT는 N-말단, C-말단, 또는 둘 다에서 트랜스제닉 아미노산 서열(예를 들어 5, 10, 15, 20, 또는 30개 이하의 아미노산)을 포함한다.

[0676] 일 실시형태에서, hTERT는 SEQ ID NO: 136에 제공되는 바와 같은 진뱅크 수탁 번호 AF018167의 핵산 서열에 의해 인코딩된다(문헌[Meyerson et al., "hEST2, the Putative Human Telomerase Catalytic Subunit Gene, Is

Up-Regulated in Tumor Cells and during Immortalization" Cell Volume 90, Issue 4, 22 August 1997, Pages 785-795]).

[0677] 일 실시형태에서, hTERT는 SEQ ID NO: 136의 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열을 갖는 핵산에 의해 인코딩된다. 일 실시형태에서, hTERT는 SEQ ID NO: 136의 핵산에 의해 인코딩된다.

[0678] **면역 이펙터 세포(예를 들어 T 세포)의 활성화 및 증량**

[0679] 면역 이펙터 세포, 예컨대 T 세포는 일반적으로 예를 들어 미국 특허 제6,352,694호; 제6,534,055호; 제6,905,680호; 제6,692,964호; 제5,858,358호; 제6,887,466호; 제6,905,681호; 제7,144,575호; 제7,067,318호; 제7,172,869호; 제7,232,566호; 제7,175,843호; 제5,883,223호; 제6,905,874호; 제6,797,514호; 제6,867,041호; 및 미국 특허 출원 공개 제20060121005호에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 활성화 및 증량될 수 있다.

[0680] 일반적으로, 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포의 집단은 CD3/TCR 복합체 연관 신호를 자극하는 작용제 및 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포의 표면 상의 공동자극 분자를 자극하는 리간드가 부착된 표면과의 접촉에 의해 증량될 수 있다. 특히, T 세포 집단은 본원에 기재된 바와 같이, 예컨대 표면에 고정된 항-CD3 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 또는 항-CD2 항체와의 접촉에 의해, 또는 칼슘 이오노포어와 함께 단백질 키나제 C 활성화제(예를 들어 브리오스타틴(bryostatin))와의 접촉에 의해 자극될 수 있다. T 세포의 표면 상의 보조 분자의 공동-자극을 위해, 보조 분자에 결합하는 리간드가 사용된다. 예를 들어 T 세포의 집단은 T 세포의 증식을 자극하기에 적절한 조건 하에 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체와 접촉될 수 있다. CD4+ T 세포 또는 CD8+ T 세포의 증식을 자극하기 위해, 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체. 항-CD28 항체의 예는 9.3, B-T3, XR-CD28(디아클론(Diaclone), 프랑스 브장송)을 포함하고, 해당 분야에 통상적으로 공지된 다른 방법과 같이 사용될 수 있다(문헌[Berg et al., Transplant Proc. 30(8):3975-3977, 1998]; 문헌[Haanen et al., J. Exp. Med. 190(9):13191328, 1999]; 문헌[Garland et al., J. Immunol Meth. 227(1-2):53-63, 1999]).

[0681] 특정 양태에서, T 세포에 대한 일차 자극 신호 및 공동자극 신호는 상이한 프로토콜에 의해 제공될 수 있다. 예를 들어 각각의 신호를 제공하는 작용제는 용액 중에 존재하거나 표면에 커플링될 수 있다. 표면에 커플링되는 경우에, 작용제는 동일한 표면(즉, "시스" 형성에서) 또는 개별 표면(즉, "트랜스" 형성에서)에 커플링될 수 있다. 대안적으로, 한 작용제는 표면에 커플링되고 다른 작용제는 용액 중에 존재할 수 있다. 일 양태에서, 공동자극 신호를 제공하는 작용제는 세포 표면에 결합되고, 일차 활성화 신호를 제공하는 작용제는 용액 중에 존재하거나 표면에 커플링된다. 특정 양태에서, 둘 다의 작용제는 용액 중에 존재할 수 있다. 일 양태에서, 작용제는 가용성 형태로 존재하고, 이어서, 표면, 예컨대 Fc 수용체 또는 항체 또는 작용제에 결합할 다른 결합제를 발현하는 세포에 가교될 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명에서 T 세포를 활성화 및 증량하는데 사용하기 위해 고려되는 인공 항원 제시 세포(aAPC)에 대해서는, 예를 들어 미국 특허 출원 공개 제20040101519호 및 제20060034810호를 참조한다.

[0682] 일 양태에서, 2가지의 작용제는 동일한 비드 상에, 즉 "시스"로 또는 개별 비드에, 즉 "트랜스"로 비드 상에 고정된다. 예로서, 일차 활성화 신호를 제공하는 작용제는 항-CD3 항체 또는 그의 항원-결합 단편이고, 공동자극 신호를 제공하는 작용제는 항-CD28 항체 또는 그의 항원-결합 단편이며; 둘 다의 작용제는 동일한 비드에 등가의 분자량으로 공동-고정된다. 일 양태에서, CD4+ T 세포 증량 및 T 세포 성장을 위해 1:1 비의 비드에 결합된 각각의 항체가 사용된다. 본 발명의 특정 양태에서, 비드에 결합된 항 CD3:CD28 항체의 비는 1:1의 비를 사용하여 관찰된 증량과 비교하여 T 세포 증량의 증가가 관찰되도록 사용된다. 하나의 특정한 양태에서, 1:1의 비를 사용하여 관찰된 증량과 비교하여 약 1 내지 약 3배의 증가가 관찰된다. 일 양태에서, 비드에 결합된 CD3:CD28 항체의 비는 100:1 내지 1:100 및 그 사이의 모든 정수 값의 범위이다. 본 발명의 일 양태에서, 항-CD3 항체보다 더 많은 항-CD28 항체가 입자에 결합되고, 즉 CD3:CD28의 비는 1 미만이다. 본 발명의 특정 양태에서, 비드에 결합된 항 CD28 항체 대 항 CD3 항체의 비는 2:1보다 크다. 하나의 특정 양태에서, 비드에 결합된 항체의 1:100 CD3:CD28 비가 사용된다. 일 양태에서, 비드에 결합된 항체의 1:75 CD3:CD28 비가 사용된다. 추가의 양태에서, 비드에 결합된 항체의 1:50 CD3:CD28 비가 사용된다. 일 양태에서, 비드에 결합된 1:30 CD3:CD28 비의 항체가 사용된다. 바람직한 일 양태에서, 비드에 결합된 1:10 CD3:CD28 비의 항체가 사용된다. 일 양태에서, 비드에 결합된 1:3 CD3:CD28 비의 항체가 사용된다. 일 양태에서, 비드에 결합된 3:1 CD3:CD28 비의 항체가 사용된다.

[0683] 1:500 내지 500:1 및 그 사이의 임의의 정수 값의 입자 대 세포의 비가 T 세포 또는 다른 표적 세포를 자극하는데 사용될 수 있다. 해당 분야의 숙련자가 용이하게 인식할 수 있는 바와 같이, 입자 대 세포의 비는 표적 세포

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

[0684] 본 발명의 추가의 양태에서, 세포, 예컨대 T 세포는 작용제-코팅된 비드와 조합되고, 비드 및 세포를 후속적으로 분리한 후, 세포를 배양한다. 다른 양태에서, 배양 전에, 작용제-코팅된 비드 및 세포를 분리하지 않고, 함께 배양한다. 추가의 양태에서, 비드 및 세포는 먼저 힘, 예컨대 자력을 인가하여 농축함으로써, 세포 표면 마커의 라이게이션을 증가시켜 세포 자극을 유도한다.

[0685] 예를 들어 세포 표면 단백질은 항-CD3 및 항-CD28이 부착되는 상자성 비드(3x28 비드)가 T 세포에 결합하도록 함으로써 라이게이션될 수 있다. 일 양태에서, 세포(예를 들어 10^4 내지 10^9개 T 세포) 및 비드(예를 들어 1:1 비의 DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 T 상자성 비드)를 완충제, 예를 들어 PBS(2가 양이온, 예컨대, 칼슘 및 마그네슘 미함유) 내에 조합한다. 다시, 해당 분야의 숙련자는 임의의 세포 농도가 사용될 수 있음을 쉽게 이해할 수 있다. 예를 들어 표적 세포는 시료에 매우 드물 수 있고, 단지 시료의 0.01%만을 이루거나 또는 전체 시료(즉, 100%)이 관심 표적 세포를 포함할 수 있다. 따라서, 임의의 세포 수가 본 발명의 양태에 포함된다. 특정 양태에서, 세포 및 입자의 최대 접촉을 보장하기 위해 입자 및 세포가 함께 혼합되는 부피를 유의하게 감소시키는(즉, 세포의 농도를 증가시키는) 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어 일 양태에서, 약 20억개 세포/㎖의 농도가 사용된다. 일 양태에서, 1억개 세포/㎖ 초과의 농도가 사용된다. 추가의 양태에서, 1000만, 1500만, 2000만, 2500만, 3000만, 3500만, 4000만, 4500만, 또는 5000만개 세포/㎖의 세포 농도가 사용된다. 추가의 일 양태에서 7500만, 8000만, 8500만, 9000만, 9500만, 또는 1억개 세포/㎖의 세포 농도가 사용된다. 추가의 양태에서, 1억 2500만 또는 1억 5000만개 세포/㎖의 농도가 사용될 수 있다. 높은 농도의 사용은 증가된 세포 수율, 세포 활성화, 및 세포 증량을 발생시킬 수 있다. 또한, 높은 세포 농도의 사용은 관심 표적 항원을 약하게 발현할 수 있는 세포, 예컨대 CD28-음성 T 세포의 보다 효율적인 포획을 가능하게 한다. 이러한 세포의 집단은 치료 가치를 가질 수 있고, 특정 양태에서 수득하는 것이 바람직할 것이다. 예를 들어 높은 농도의 세포를 사용하면, 정상적으로는 보다 약한 CD28 발현을 갖는 CD8+ T 세포를 보다 효율적으로 선택하는 것이 가능하다.

[0686] 일 실시형태에서, CAR, 예를 들어 본원에 기재된 CAR을 인코딩하는 핵산으로 형질도입된 세포는, 예를 들어 본원에 기재된 방법에 의해 증량된다. 일 실시형태에서, 세포는 배양 중 수시간(예를 들어 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 18, 21시간) 내지 약 14일(예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14일)의 기간 동안 증량된다. 일 실시형태에서, 세포는 4 내지 9일의 기간 동안 증량된다. 일 실시형태에서, 세포는 8일 이내, 예를 들어 7, 6 또는 5일의 기간 동안 증량된다. 일 실시형태에서, 세포, 예를 들어 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 배양 중 5일 동안 증량되고, 생성된 세포는 동일한 배양 조건 하에 배양 중 9일 동안 증량된 동일한 세포보다 더 강력하다. 효력은, 예를 들어 다양한 T 세포 기능, 예를 들어 증식, 표적 세포 사멸, 사이토카인 생산, 활성화, 이동, 또는 그의 조합에 의해 규정될 수 있다. 일 실시형태에서, 배양 중 5일 동안 증량된 세포, 예를 들어, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 동일한 배양 조건 하에 배양 중 9일 동안 증량된 동일한 세포와 비교하여 항원 자극 시 세포 배가의 적어도 1, 2, 3 또는 4배 증가를 보인다. 일 실시형태에서, 세포, 예를 들어 본원에 기재된 CAR을 발현하는 세포는 배양 중 5일 동안 증량되고, 생성된 세포는 동일한 배양 조건 하에 배양 중 9일 동안 증량된 동일한 세포와 비교하여 보다 높은 염증유발 사이토카인 생성, 예를 들어 IFN-γ 및/또

는 GM-CSF 수준을 나타낸다. 일 실시형태에서, 5일 동안 증량된 세포, 예를 들어 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 동일한 배양 조건 하에 배양 중 9일 동안 증량된 동일한 세포와 비교하여 pg/mℓ 단위의 염증유발 사이토카인 생성, 예를 들어 IFN-γ 및/또는 GM-CSF 수준의 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 10배 이상의 증가를 보인다.

[0687] 본 발명의 일 양태에서, 혼합물은 수시간(약 3시간) 내지 약 14일 또는 그 사이의 임의의 시간상 정수 값 동안 배양될 수 있다. 일 양태에서, 혼합물은 21일 동안 배양될 수 있다. 본 발명의 일 양태에서, 비드 및 T 세포는 함께 약 8일 동안 배양된다. 일 양태에서, 비드 및 T 세포는 함께 2 내지 3일 동안 배양된다. 또한, T 세포의 배양 시간이 60일 이상이 될 수 있도록 여러 사이클의 자극이 바람직할 수 있다. T 세포 배양을 위해 적절한 조건은 혈청(예를 들어 소 태아 또는 인간 혈청), 인터류킨-2(IL-2), 인슐린, IFN-γ, IL-4, IL-7, GM-CSF, IL-10, IL-12, IL-15, TGFβ, 및 TNF-α 또는 숙련자에게 공지된 세포의 성장을 위한 임의의 다른 첨가제를 포함하는 증식 및 생존에 필요한 인자를 포함할 수 있는 적절한 배지(예를 들어 최소 필수 배지 또는 RPMI 배지 1640 또는, X-vivo 15(론자(Lonza)))를 포함한다. 세포의 성장을 위한 다른 첨가제는 계면활성제, 플라스마네이트, 및 환원제, 예컨대 N-아세틸-시스테인 및 2-머캅토에탄올을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 배지는 아미노산, 피루브산나트륨, 및 비타민이 첨가된, 무혈청이거나 또는 적절한 양의 혈청(또는 혈장) 또는 규정된 세트의 호르몬, 및/또는 T 세포의 성장 및 증량을 위해 충분한 양의 사이토카인(들)이 보충된 RPMI 1640, AIM-V, DMEM, MEM, α-MEM, F-12, X-vivo 15, 및 X-vivo 20, 최적화제를 포함할 수 있다. 항생제, 예를 들어 페니실린 및 스트렙토마이신은 실험적 배양에만 포함되고, 대상체 내에 주입되어야 하는 세포의 배양물에는 포함되지 않는다. 표적 세포는 성장을 지지하기 위해 필요한 조건, 예를 들어 적절한 온도(예를 들어 37℃) 및 분위기(예를 들어 공기 + 5% CO_2) 하에 유지된다.

[0688] 일 실시형태에서, 세포는, 예를 들어 본원에 기재된 방법, 예컨대 유세포측정법에 의해 측정 시 14일 증량 기간에 걸쳐 세포의 적어도 200-배(예를 들어 200-배, 250-배, 300-배, 350-배) 증가를 초래시키는, 하나 이상의 인터류킨을 포함하는 적절한 배지(예를 들어 본원에 기재된 배지) 중에서 증량된다. 일 실시형태에서, 세포는 IL-15 및/또는 IL-7(예를 들어 IL-15 및 IL-7)의 존재 하에 증량된다.

[0689] 일 실시형태에서, 본원에 기재된 세포(예를 들어 CAR-발현 세포, 예를 들어 CD19 CAR-발현 세포, 예를 들어 본원에 기재된 CD19 CAR-발현 세포, 예를 들어 CTL-019)의 증량 방법(예를 들어, 생체외 증량)은 세포를 PD-1 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 PD-1 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 항-PD-1 항체 분자, 예를 들어 PDR-001과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0690] 실시형태들에서, 본원에 기재된 방법, 예를 들어 CAR-발현 세포 제조 방법은 예를 들어 항-CD25 항체 또는 그의 단편, 또는 CD25-결합 리간드, IL-2를 사용하여 세포 집단으로부터 T 조절 세포, 예를 들어 CD25+ T 세포를 제거하는 단계를 포함한다. 세포 집단으로부터의 T 조절 세포, 예를 들어 CD25+ T 세포의 제거 방법은 본원에 기재되어 있다. 실시형태들에서, 방법, 예를 들어 제조 방법은 세포 집단(예를 들어 T 조절 세포, 예컨대 CD25+ T 세포가 고갈된 세포 집단; 또는 이전에 항-CD25 항체, 그의 단편 또는 CD25-결합 리간드와 접촉시킨 세포 집단)을 IL-15 및/또는 IL-7과 접촉시키는 단계를 추가로 포함한다. 예를 들어,(예를 들어 이전에 항-CD25 항체, 그의 단편 또는 CD25-결합 리간드와 접촉시킨) 세포 집단은 IL-15 및/또는 IL-7의 존재 하에 증량된다.

[0691] 일 실시형태에서, 본원에 기재된 방법, 예를 들어 CAR-발현 세포 제조 방법은 세포(예를 들어 CAR-발현 세포, 예를 들어 CD19 CAR-발현 세포, 예를 들어 본원에 기재된 CD19 CAR-발현 세포, 예를 들어 CTL-019)를 PD-1 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 PD-1 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 항-PD-1 항체 분자, 예를 들어 PDR-001과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0692] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 CAR-발현 세포의 제조 동안 인터류킨-15(IL-15) 폴리펩티드, 인터류킨-15 수용체 알파(IL-15Ra) 폴리펩티드, 또는 IL-15 폴리펩티드 및 IL-15Ra 폴리펩티드, 예를 들어 hetIL-15 둘 다의 조합을 포함하는 조성물과, 예를 들어 생체외에서 접촉된다. 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 CAR-발현 세포의 제조 동안 IL-15 폴리펩티드를 포함하는 조성물과, 예를 들어 생체외에서 접촉된다. 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 CAR-발현 세포의 제조 동안 IL-15 폴리펩티드 및 IL-15 Ra 폴리펩티드 둘 다의 조합을 포함하는 조성물과, 예를 들어 생체외에서 접촉된다. 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 CAR-발현 세포의 제조 동안 hetIL-15를 포함하는 조성물과, 예를 들어 생체외에서 접촉된다.

[0693] 일 실시형태에서 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 생체외 증량 동안 hetIL-15를 포함하는 조성물과 접촉된다. 일 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 생체외 증량 동안 IL-15 폴리펩티드를 포함하는 조성물과 접촉된다. 일 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 생체외 증량 동안 IL-15 폴리펩티드 및 IL-15Ra 폴리펩티

드 둘 다를 포함하는 조성물과 접촉된다. 일 실시형태에서, 접촉은 림프구 하위집단, 예를 들어 CD8+ T 세포의 생존 및 증식을 초래한다.

[0694] 일 실시형태에서, 세포는 혈청을 포함하는 배지에서 배양(예를 들어 증량, 모의실험 및/또는 형질도입)된다. 혈청은 예를 들어 인간 AB 혈청(hAB)일 수 있다. 일부 실시형태에서, hAB 혈청은 약 2%, 약 5%, 약 2 내지 3%, 약 3 내지 4%, 약 4 내지 5% 또는 약 2 내지 5%로 존재한다. 2% 및 5% 혈청은 각각 T 세포의 많은 배수 증량을 가능하게 하는 적합한 수준이다. 또한, 문헌[Smith et al., "Ex vivo expansion of human T cells for adoptive immunotherapy using the novel Xeno-free CTS Immune Cell Serum Replacement" Clinical & Translational Immunology (2015) 4, e31; doi:10.1038/cti.2014.31]에 나타낸 바와 같이, 2% 인간 AB 혈청을 함유하는 배지가 T 세포의 생체외 증량에 적합하다.

[0695] 상이한 자극 횟수에 노출된 T 세포는 상이한 특징을 나타낼 수 있다. 예를 들어 전형적인 혈액 또는 분리반출술을 거친 말초 혈액 단핵 세포 생성물은 세포독성 또는 억제자 T 세포 집단(TC, CD8+)보다 큰 헬퍼 T 세포 집단(TH, CD4+)을 갖는다. CD3 및 CD28 수용체를 자극하는 것에 의한 T 세포의 생체외 증량은 T 세포의 집단을 생성하고, 이는 약 8 내지 9일 전에는 주로 TH 세포로 이루어지는 반면에, 약 8 내지 9일 후에 T 세포의 집단은 점점 더 큰 TC 세포의 집단을 포함한다. 따라서, 치료의 목적에 따라, 대상체에게 주로 TH 세포를 포함하는 T 세포 집단을 주입하는 것이 유리할 수 있다. 유사하게, TC 세포의 항원-특이적 서브세트가 단리되면, 이 서브세트를 더 큰 정도로 증량시키는 것이 유리할 수 있다.

[0696] 추가로, CD4 및 CD8 마커에 더하여, 다른 표현형 마커는 세포 증량 과정 동안 유의미하게, 그러나 대부분 재현가능하게 달라진다. 따라서, 그러한 재현가능성은, 특정 목적을 위해 활성화된 T 세포 생성물을 조정하는 능력을 가능하게 한다.

[0697] 일부 실시형태에서, CAR, 예를 들어 본원에 기재된 CAR을 인코딩하는 핵산으로 형질도입된 세포는 예를 들어 CCL20, GM-CSF, IFNγ, IL-10, IL-13, IL-17a, IL-2, IL-21, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, TNFα 중 하나 이상 및/또는 그의 조합의 단백질 발현 수준에 기초하여 투여를 위해 선택될 수 있다. 일부 실시형태에서, CAR, 예를 들어 본원에 기재된 CAR을 인코딩하는 핵산으로 형질도입된 세포는 예를 들어 CCL20, IL-17a, IL-6 및 그의 조합의 단백질 발현 수준에 기초하여 투여를 위해 선택될 수 있다.

[0698] 추가로, CD4 및 CD8 마커에 더하여, 다른 표현형 마커는 세포 증량 과정 동안 유의하게, 그러나 대부분 재현가능하게 달라진다. 따라서, 그러한 재현가능성은, 특정 목적을 위해 활성화된 T 세포 생성물을 조정하는 능력을 가능하게 한다.

[0699] CAR, 예를 들어 CD19 CAR이 작제되면, 다양한 검정을 사용하여 분자의 활성, 예컨대 비제한적으로 항원 자극 후에 T 세포를 증량시키는 능력, 재자극의 부재 하에 T 세포 증량을 지속시키는 능력, 및 적절한 시험관내 및 동물 모델에서의 항암 활성을 평가할 수 있다. CAR, 예를 들어 CD19 CAR의 효과를 평가하기 위한 검정은 예를 들어 전문이 참조로 포함되는 2014년 12월 19일자 출원된 국제 공개 WO2015/090230호의 단락 [0417] - [00423]에 기재되어 있다.

[0700] **CAR 세포의 집단**

[0701] 또 다른 양태에서, 본 발명은 CAR-발현 세포의 집단, 예를 들어 CD19 CAR-발현 세포의 집단을 제공한다. 일부 실시형태에서, CAR-발현 세포의 집단은 상이한 CAR을 발현하는 세포의 혼합물을 포함한다.

[0702] 예를 들어 일 실시형태에서, CAR-발현 세포의 집단은 본원에 기재된 항-CD19 결합 도메인을 갖는 CAR을 발현하는 제1 세포, 및 상이한 항-CD19 결합 도메인, 예를 들어 제1 세포에 의해 발현되는 CAR 내의 항-CD19 결합 도메인과 상이한 본원에 기재된 항-CD19 결합 도메인을 갖는 CAR을 발현하는 제2 세포를 포함할 수 있다.

[0703] 또 다른 예로서, CAR-발현 세포의 집단은 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항-CD19 결합 도메인을 포함하는 CAR을 발현하는 제1 세포, 및 CD19 이외의 표적(예를 들어 CD19 이외의 B 세포 항원, 예를 들어 CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b 또는 CD79a)에 대한 항원 결합 도메인을 포함하는 CAR을 발현하는 제2 세포를 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, CAR-발현 세포의 집단은 예를 들어 일차 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 CAR을 발현하는 제1 세포 및 이차 신호전달 도메인을 포함하는 CAR을 발현하는 제2 세포를 포함한다.

[0704] 일 실시형태에서, CAR-발현 세포의 집단은 항-CD19 결합 도메인을 포함하는 CAR을 발현하는 제1 세포 및 B 세포 상에 발현되는 항원 또는 B 세포 항원을 표적화하는, 예를 들어 이에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인을

포함하는 CAR을 발현하는 제2 세포를 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, B 세포 항원은 CD19이며, 예를 들어 여기서, 제1 세포 및 제2 세포는 상이한 CD19 CAR을 발현한다. 또 다른 실시형태에서, B 세포 항원은 CD19 이외의 항원, 예를 들어 CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b 또는 CD79a이다.

[0705] 또 다른 양태에서, 본 발명은 세포의 집단을 제공하며, 여기서, 집단 내의 적어도 하나의 세포가 본원에 기재된 항-CD19 결합 도메인을 갖는 CAR을 발현하며, 제2 세포는 또 다른 작용제, 예를 들어 CAR-발현 세포의 활성 또는 기능을 증진시키는 작용제를 발현한다. 예를 들어 일 실시형태에서, 작용제는 T 세포 기능을 조정하거나 조절하는, 예를 들어 억제하는 작용제일 수 있다. 일부 실시형태에서, T 세포 기능을 조정하거나 조절하는 분자는 억제성 분자, 예를 들어 본원에 기재된 작용제이다. 억제성 분자는 예를 들어 일부 실시형태에서, 면역 이펙터 반응을 일으키는 CAR-발현 세포의 능력을 감소시킬 수 있다. 억제성 분자의 예는 PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3(CD276), B7-H4(VTCN1), HVEM(TNFRSF14 또는 CD270), KIR, A2aR, MHC 부류 I, MHC 부류 II, GAL9, 아데노신 또는 TGF 베타를 포함한다. 일 실시형태에서, 억제성 분자를 억제하는 작용제는 양성 신호를 세포에 제공하는 제2 폴리펩티드, 예를 들어 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인과 회합된 제1 폴리펩티드, 예를 들어 억제성 분자를 포함한다. 일 실시형태에서, 작용제는 예를 들어 억제성 분자, 예컨대 PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3(CD276), B7-H4(VTCN1), HVEM(TNFRSF14 또는 CD270), KIR, A2aR, MHC 부류 I, MHC 부류 II, GAL9, 아데노신 또는 TGF 베타 또는 이들 중 임의의 것의 단편(예를 들어 이들 중 임의의 것의 세포외 도메인의 적어도 일부)의 제1 폴리펩티드, 및 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인(예를 들어 공동자극 도메인(예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 4-1BB, CD27, CD28 또는 ICOS) 포함) 및/또는 일차 신호전달 도메인(예를 들어 본원에 기재된 CD3 제타 신호전달 도메인)인 제2 폴리펩티드를 포함한다. 일 실시형태에서, 작용제는 PD1 또는 그의 단편(예를 들어 PD1의 세포외 도메인의 적어도 일부)의 제1 폴리펩티드, 및 본원에 기재된 세포내 신호전달 도메인(예를 들어 본원에 기재된 CD28 신호전달 도메인 및/또는 본원에 기재된 CD3 제타 신호전달 도메인)의 제2 폴리펩티드를 포함한다.

[0706] 일 양태에서, 본 발명은 또 다른 작용제, 예를 들어 PD-1 억제제, 예컨대 본원에 기재된 PD-1 억제제와 조합하여, CAR-발현 세포의 집단, 예를 들어 CART 세포, 예를 들어 상이한 CAR을 발현하는 세포의 혼합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 또 다른 작용제, 예를 들어 PD-1 억제제, 예컨대 본원에 기재된 PD-1 억제제와 조합하여, 세포의 집단을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공하며, 여기서, 집단 내의 적어도 하나의 세포는 본원에 기재된 바와 같은 항-CD19 결합 도메인을 갖는 CAR을 발현하며, 제2 세포는 또 다른 작용제, 예를 들어 CAR-발현 세포의 활성 또는 적합성을 증진시키는 작용제를 발현한다.

[0707] **PD-1 억제제**

[0708] 면역계는 종양 세포의 인식 및 제거 능력을 갖지만; 종양은 면역을 회피하기 위해 다중 전략을 사용할 수 있다. 면역 체크포인트의 차단은 치료적 항종양 면역성을 활성화시키거나 재활성화시키는 접근법이다. PD-1은 예시적인 면역 체크포인트 분자이다.

[0709] PD-1은 예를 들어 활성화된 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포, T_{regs} 및 B 세포 상에서 발현되는 CD28/CTLA-4 과 구성원이다.

예를 들어 문헌[Agata et al. 1996 *Int. Immunol* 8:765-75]을 참조한다. PD-1은 CD28, CTLA-4, ICOS 및 BTLA도 또한 포함하는 CD28 과의 수용체의 억제성 분자이다. PD-1은 이펙터 T 세포 신호전달 및 기능을 음성적으로 조절한다. PD-1은 종양-침윤 T 세포 상에서 유도되며, 기능적 소진 또는 기능이상을 초래할 수 있다(문헌[Keir *et al.* (2008) *Annu. Rev. Immunol.* 26:677-704]; 문헌[Pardoll *et al.* (2012) *Nat Rev Cancer* 12(4):252-64]). PD-1은 그의 2개의 리간드, 예정사-리간드 1(PD-L1) 또는 예정사-리간드 2(PD-L2) 중 어느 하나로의 결합시에 공동억제 신호를 전달한다. PD-L1 및 PD-L2는 PD-1으로의 결합 시에 T 세포 활성화를 하향조절하는 것으로 나타났다(문헌[Freeman et a. 2000 J Exp Med 192:1027-34]; 문헌[Latchman et al. 2001 Nat Immunol 2:261-8]; 문헌[Carter et al. 2002 Eur J Immunol 32:634-43]). PD-L1은 T 세포, 자연 살해(NK) 세포, 대식구, 수지상 세포(DC), B 세포, 상피 세포, 혈관 내피 세포 및 많은 유형의 종양을 포함하는 다수의 세포 유형 상에서 발현된다. PD-L1은 인간 암에서 풍부하며(문헌[Dong et al. 2003 J Mol Med 81:281-7]; 문헌[Blank et al. 2005 Cancer Immunol. Immunother 54:307-314]; 문헌[Konishi et al. 2004 Clin Cancer Res 10:5094]), 쥣과 및 인간 종양 상의 PD-L1의 높은 발현은 다양한 암에서의 불량한 임상 결과와 연관된다(문헌[Keir *et al.* (2008) *Annu. Rev. Immunol.* 26:677-704]; 문헌[Pardoll *et al.* (2012) *Nat Rev Cancer* 12(4):252-64]). PD-L2는 수지상 세포, 대식구 및 일부 종양 상에서 발현된다. PD-1 경로의 차단은 암 면역요법을 위해 예비-임상적으로, 그리고 임상적으로 입증되었다. 면역 억제는 PD-1과 PD-L1의 국소 상호작용을 억제함으로써 역전될 수 있다. 예

비임상 및 임상 연구 둘 모두에 의해, 항-PD-1 차단이 이펙터 T 세포의 활성을 복구시킬 수 있으며, 강력한 항-종양 반응을 초래하는 것이 입증되었다. 예를 들어 PD-1 경로의 차단은 소진된/기능이상 이펙터 T 세포 기능(예를 들어 증식, IFN-γ 분비 또는 세포용해 기능)을 복구시키고/거나 T_{reg} 세포 기능을 억제할 수 있다(문헌[Keir *et al.* (2008) *Annu. Rev. Immunol.* 26:677-704]; 문헌[Pardoll *et al.* (2012) *Nat Rev Cancer* 12(4):252-64]). PD-1 경로의 차단은 항체, 그의 항원 결합 단편, 면역어드헤신, 융합 단백질 또는 PD-1, PD-L1 및/또는 PD-L2의 올리고펩티드로 영향을 받을 수 있다.

[0710] *PD-1에 대한 항체 분자*

[0711] 일 실시형태에서, PD-1 억제제는 전문이 참조로 포함되는 표제 "Antibody Molecules to PD-1 and Uses Thereof"의 2015년 7월 30일자 공개된 US 2015/0210769호에 기재된 바와 같은 항-PD-1 항체 분자이다.

[0712] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자(예를 들어 단리된 또는 재조합 항체 분자)는 하기의 특성 중 하나 이상을 갖는다:

[0713] (i) 높은 친화성으로, 예를 들어 적어도 약 10^7 M^{-1}, 전형적으로 약 10^8 M^{-1}, 더욱 전형적으로, 약 10^9 M^{-1} 내지 10^{10} M^{-1} 이상의 친화성 상수로 PD-1, 예를 들어 인간 PD-1에 결합함;

[0714] (ii) CD28, CTLA-4, ICOS 또는 BTLA에 실질적으로 결합하지 않음;

[0715] (iii) PD-1 리간드, 예를 들어 PD-L1 또는 PD-L2 또는 둘 모두로의 PD-1의 결합을 억제하거나 감소시킴;

[0716] (iv) PD-1 상의 에피토프, 예를 들어 쥣과 모노클로널 항체 BAP049 또는 키메라 항체 BAP049, 예를 들어 BAP049-chi 또는 BAP049-chi-Y에 의해 인식되는 에피토프와 동일하거나 유사한 에피토프에 특이적으로 결합함;

[0717] (v) BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E 중 임의의 것과 동일하거나 유사한 결합 친화성 또는 특이성 또는 둘 모두를 보임;

[0718] (vi) 표 6에 기재된 항체 분자(예를 들어 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역)와 동일하거나 유사한 결합 친화성 또는 특이성 또는 둘 모두를 보임;

[0719] (vii) 표 6에 나타낸 아미노산 서열을 갖는 항체 분자(예를 들어 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역)와 동일하거나 유사한 결합 친화성 또는 특이성 또는 둘 모두를 보임;

[0720] (viii) 표 6에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 항체 분자(예를 들어 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역)와 동일하거나 유사한 결합 친화성 또는 특이성 또는 둘 모두를 보임;

[0721] (ix) PD-1로의 제2 항체 분자의 결합을 억제, 예를 들어 경쟁적으로 억제하며, 제2 항체 분자는 본원에 기재된 항체 분자, 예를 들어 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E 중 임의의 것으로부터 선택되는 항체 분자임;

[0722] (x) PD-1에 대하여 제2 항체 분자와 동일하거나 중첩하는 에피토프에 결합하며, 제2 항체 분자는 본원에 기재된 항체 분자, 예를 들어 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E 중 임의의 것으로부터 선택되는 항체 분자임;

[0723] (xi) PD-1으로의 결합을 위해 제2 항체 분자와 경쟁하고/거나 제2 항체 분자와 동일한 에피토프에 결합하며, 제2 항체 분자는 본원에 기재된 항체 분자, 예를 들어 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E 중 임의의 것으로부터 선택되는 항체 분자임;

[0724] (xii) 본원에 기재된 항체 분자, 예를 들어 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04,

BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E 중 임의의 것으로부터 선택되는 항체 분자의 하나 이상의 생물학적 특성을 가짐;

[0725] (xiii) 본원에 기재된 항체 분자, 예를 들어 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E 중 임의의 것으로부터 선택되는 항체 분자의 하나 이상의 약동학적 특성을 가짐;

[0726] (xiv) PD-1의 하나 이상의 활성을 억제, 예를 들어 종양 침윤 림프구의 증가, T-세포 수용체 매개의 증식의 증가 또는 암성 세포에 의한 면역 회피의 감소 중 하나 이상을 초래함;

[0727] (xv) 인간 PD-1에 결합하며, 사이노몰거스 PD-1과 교차-반응성임;

[0728] (xvi) PD-1의 C 가닥, CC' 루프, C' 가닥 또는 FG 루프, 또는 PD-1의 C 가닥, CC' 루프, C' 가닥 또는 FG 루프 중 2개, 3개 또는 모두의 조합 내의 하나 이상의 잔기에 결합하며, 예를 들어 결합은 ELISA 또는 Biacore를 사용하여 검정함; 또는

[0729] (xvii) VH 영역보다 PD-1으로의 결합에 더 기여하는 VL 영역을 가짐.

[0730] 일부 실시형태에서, 항체 분자는 높은 친화성으로, 예를 들어 쥣과 또는 키메라 항-PD-1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 쥣과 또는 키메라 항-PD-1 항체 분자의 K_D와 대략 동일하거나 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 더 높거나 더 낮은 K_D로 PD-1에 결합한다. 일부 실시형태에서, 쥣과 또는 키메라 항-PD-1 항체 분자의 K_D는 예를 들어 Biacore 방법에 의해 측정하여, 약 0.4, 0.3, 0.2, 0.1 또는 0.05 nM 미만이다. 일부 실시형태에서, 쥣과 또는 키메라 항-PD-1 항체 분자의 K_D는 약 0.2 nM 미만, 예를 들어 약 0.135 nM이다. 다른 실시형태에서, 쥣과 또는 키메라 항-PD-1 항체 분자의 K_D는 예를 들어 PD-1을 발현하는 세포(예를 들어 300.19 세포) 상의 결합에 의해 측정하여, 약 10, 5, 3, 2 또는 1 nM 미만이다. 일부 실시형태에서, 쥣과 또는 키메라 항-PD-1 항체 분자의 K_D는 약 5 nM 미만, 예를 들어 약 4.60 nM(또는 약 0.69 ㎍/㎖)이다.

[0731] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 1×10^{-4}, 5×10^{-5} 또는 1×10^{-5} s^{-1}, 예를 들어 약 1.65×10^{-5} s^{-1}보다 더 느린 K_{off}로 PD-1에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 1×10^{4}, 5×10^{4}, 1×10^{5} 또는 5×10^{5} $M^{-1}s^{-1}$, 예를 들어 약 1.23×10^{5} $M^{-1}s^{-1}$보다 더 빠른 K_{on}으로 PD-1에 결합한다.

[0732] 일부 실시형태에서, 항체 분자의 발현 수준은 쥣과 또는 키메라 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 쥣과 또는 키메라 항-PD-1 항체 분자의 발현 수준보다 더 높으며, 예를 들어 적어도 약 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10배 더 높다. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 CHO 세포에서 발현된다.

[0733] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 쥣과 또는 키메라 항-PD-1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 쥣과 또는 키메라 항-PD-1 항체 분자의 IC_{50}과 대략 동일하거나 더 낮은, 예를 들어 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 더 낮은 IC_{50}(50% 억제 시의 농도)으로 하나 이상의 PD-1-연관 활성을 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 쥣과 또는 키메라 항-PD-1 항체 분자의 IC_{50}은 예를 들어 PD-1을 발현하는 세포(예를 들어 300.19 세포) 상의 결합에 의해 측정하여, 약 6, 5, 4, 3, 2 또는 1 nM 미만이다. 일부 실시형태에서, 쥣과 또는 키메라 항-PD-1 항체 분자의 IC_{50}은 약 4 nM 미만, 예를 들어 약 3.40 nM(또는 약 0.51 ㎍/㎖)이다. 일부 실시형태에서, 감소된 PD-1-연관 활성은 PD-1으로의 PD-L1 및/또는 PD-L2의 결합이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 스타필로코커스 장독소 B(SEB)에 의해 활성화되는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에 결합한다. 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 SEB에 의해 활성화되는 전혈 상의 IL-2의 발현을 증가시킨다. 예를 들어 항-PD-1 항체는 아이소타입 대조군(예를 들어 IgG4)이 사용되는 경우의 IL-2의 발현에 비하여 IL-2의 발현을 적어도 약 2, 3, 4 또는 5배 증가시킨다.

[0734] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 쥣과 또는 키메라 항-PD-1 항체 분자, 예를 들어 본원에 기재된 쥣과

또는 키메라 항-PD-1 항체 분자보다 개선된 안정성을 가지며, 예를 들어 생체내 또는 시험관내에서 적어도 약 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10배 더 안정하다.

[0735] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 인간화 항체 분자이며, T 세포 에피토프 분석에 기초하여 300 내지 700, 400 내지 650, 450 내지 600의 위험 점수, 또는 본원에 기재된 바와 같은 위험 점수를 갖는다.

[0736] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E 중 임의의 것으로부터 선택되거나; 또는 표 6에 기재되거나, 표 6의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 바와 같은 항체로부터의 적어도 하나의 항원-결합 영역, 예를 들어 가변 영역 또는 그의 항원-결합 단편; 또는 상기 서열 중 임의의 것과 실질적으로 동일한(예를 들어 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한) 서열을 포함한다.

[0737] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E 중 임의의 것으로부터 선택되거나; 또는 표 6에 기재되거나, 표 6의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 바와 같은 항체로부터의 적어도 1, 2, 3 또는 4개의 가변 영역; 또는 상기 서열 중 임의의 것과 실질적으로 동일한(예를 들어 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한) 서열을 포함한다.

[0738] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E 중 임의의 것으로부터 선택되거나; 또는 표 6에 기재되거나, 표 6의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 바와 같은 항체로부터의 적어도 1 또는 2개의 중쇄 가변 영역; 또는 상기 서열 중 임의의 것과 실질적으로 동일한(예를 들어 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한) 서열을 포함한다.

[0739] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E 중 임의의 것으로부터 선택되거나; 또는 표 6에 기재되거나, 표 6의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 바와 같은 항체로부터의 적어도 1 또는 2개의 경쇄 가변 영역; 또는 상기 서열 중 임의의 것과 실질적으로 동일한(예를 들어 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한) 서열을 포함한다.

[0740] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 IgG4, 예를 들어 인간 IgG4에 대한 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일 실시형태에서, 인간 IgG4는 EU 넘버링에 따른 위치 228에 치환(예를 들어 Ser에서 Pro으로의 치환)을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 IgG1, 예를 들어 인간 IgG1에 대한 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일 실시형태에서, 인간 IgG1은 EU 넘버링에 따른 위치 297에 치환(예를 들어 Asn에서 Ala으로의 치환)을 포함한다. 일 실시형태에서, 인간 IgG1은 EU 넘버링에 따른 위치 265에 치환, EU 넘버링에 따른 위치 329에 치환, 또는 둘 모두(예를 들어 위치 265에 Asp에서 Ala으로의 치환 및/또는 위치 329에 Pro에서 Ala으로의 치환)를 포함한다. 일 실시형태에서, 인간 IgG1은 EU 넘버링에 따른 위치 234에 치환, EU 넘버링에 따른 위치 235에 치환, 또는 둘 모두(예를 들어 위치 234에 Leu에서 Ala으로의 치환 및/또는 위치 235에 Leu에서 Ala으로의 치환)를 포함한다. 일 실시형태에서, 중쇄 불변 영역은 표 3에 기재된 아미노산 서열, 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한) 서열을 포함한다.

[0741] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 카파 경쇄 불변 영역, 예를 들어 인간 카파 경쇄 불변 영역을 포함한다. 일 실시형태에서, 경쇄 불변 영역은 US 2015/0210769A1호의 표 3에 기재된 아미노 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한) 서열을 포함한다.

[0742] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 IgG4, 예를 들어 인간 IgG4에 대한 중쇄 불변 영역 및 카파 경쇄 불변 영역, 예를 들어 인간 카파 경쇄 불변 영역, 예를 들어 US 2015/0210769A1호의 표 3에 기재된 아미노 서열

또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한) 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 일 실시형태에서, 인간 IgG4는 EU 넘버링에 따른 위치 228에 치환(예를 들어 Ser에서 Pro으로의 치환)을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 IgG1, 예를 들어 인간 IgG1에 대한 중쇄 불변 영역 및 카파 경쇄 불변 영역, 예를 들어 인간 카파 경쇄 불변 영역, 예를 들어 2015/0210769A1호의 표 3에 기재된 아미노 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 불변 영역 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한) 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 인간 IgG1은 EU 넘버링에 따른 위치 297에 치환(예를 들어 Asn에서 Ala으로의 치환)을 포함한다. 일 실시형태에서, 인간 IgG1은 EU 넘버링에 따른 위치 265에 치환, EU 넘버링에 따른 위치 329에 치환, 또는 둘 모두(예를 들어 위치 265에 Asp에서 Ala으로의 치환 및/또는 위치 329에 Pro에서 Ala으로의 치환)를 포함한다. 일 실시형태에서, 인간 IgG1은 EU 넘버링에 따른 위치 234에 치환, EU 넘버링에 따른 위치 235에 치환, 또는 둘 모두(예를 들어 위치 234에 Leu에서 Ala으로의 치환 및/또는 위치 235에 Leu에서 Ala으로의 치환)를 포함한다.

[0743] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E의; 또는 표 6에 기재되거나, 표 6의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 바와 같은 아미노산 서열; 또는 상기 서열 중 임의의 것과 실질적으로 동일한(예를 들어 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한) 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 불변 영역, 경쇄 가변 도메인 및 불변 영역 또는 둘 모두를 포함한다. 항-PD-1 항체 분자는 선택적으로, US 2015/0210769A1호의 표 4에 나타낸 바와 같은 중쇄, 경쇄 또는 둘 모두로부터의 리더 서열; 또는 이와 실질적으로 동일한 서열을 포함한다.

[0744] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E 중 임의의 것으로부터 선택되거나; 또는 표 6에 기재되거나, 표 6의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 바와 같은 항체의 중쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 상보성 결정 영역(CDR); 또는 상기 서열 중 임의의 것과 실질적으로 동일한(예를 들어 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한) 서열을 포함한다.

[0745] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 표 6에 나타나 있거나, 표 6에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR(또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 일 실시형태에서, CDR 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR)은 표 6에 나타내거나, 표 6에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 아미노산 서열에 비하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6개 이상의 변경, 예를 들어 아미노산 치환 또는 결실을 갖는다.

[0746] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E 중 임의의 것으로부터 선택되거나; 또는 표 6에 기재되거나, 표 6의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 바와 같은 항체의 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR; 또는 상기 서열 중 임의의 것과 실질적으로 동일한(예를 들어 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한) 서열을 포함한다.

[0747] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 표 6에 나타내거나, 표 6에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR(또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 일 실시형태에서, CDR 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR)은 표 6에 나타내거나, 표 6에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 아미노산 서열에 비하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6개 이상의 변경, 예를 들어 아미노산 치환 또는 결실을 갖는다. 특정 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 경쇄 CDR 내에 치환, 예를 들어 경쇄의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 내에 하나 이상의 치환을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 경쇄 가변 영역의 위치 102에 경쇄 CDR3 내의 치환, 예를 들어 표 6에 따른 경쇄 가변 영역(예를 들어 변형되지 않은 쥣과 또는 키메라에 있어서 SEQ ID NO: 152 또는 162; 또는 변형된 서열에 있어서 SEQ ID NO: 168, 176, 180, 188, 192, 196, 200, 204, 208 또는 212 중 임의의 것)의 위치 102에 시스테인에서 티로신으로의 치환 또는 시스테인에서 세린 잔기로의 치환을 포함한다.

[0748] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 표 6에 나타내거나, 표 6에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 CDR(또

는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 일 실시형태에서, CDR 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR)은 표 6에 나타내거나, 표 6에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 아미노산 서열에 비하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6개 이상의 변경, 예를 들어 아미노산 치환 또는 결실을 갖는다.

[0749] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E 중 임의의 것으로부터 선택되거나; 또는 표 6에 기재되거나, 표 6의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 바와 같은 항체로부터의 모든 6개의 CDR 또는 밀접하게 관련된 CDR, 예를 들어 동일하거나 적어도 하나의 아미노산 변경을 갖지만, 2, 3 또는 4개 이하의 변경(예를 들어 치환, 결실 또는 삽입, 예를 들어 보존적 치환)을 갖는 CDR을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 본원에 기재된 임의의 CDR을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 경쇄 CDR 내의 치환, 예를 들어 경쇄의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 내의 하나 이상의 치환을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 경쇄 가변 영역의 위치 102에 경쇄 CDR3 내의 치환, 예를 들어 표 6에 따른 경쇄 가변 영역(예를 들어 변형되지 않은 쥣과 또는 키메라에 대하여 SEQ ID NO: 152 또는 162; 또는 변형된 서열에 대하여 SEQ ID NO: 168, 176, 180, 188, 192, 196, 200, 204, 208 또는 212 중 임의의 것)의 위치 102에 시스테인에서 티로신, 또는 시스테인에서 세린 잔기로의 치환을 포함한다.

[0750] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E 중 임의의 것으로부터 선택되거나; 또는 표 6에 기재되거나, 표 6의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 항체의 중쇄 가변 영역으로부터의 카바트 등에 따른 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR(예를 들어 표 6에 기재된 바와 같은 카바트 정의에 따른 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR); 또는 상기 서열 중 임의의 것과 실질적으로 동일한(예를 들어 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한) 서열; 또는 표 6에 나타낸 카바트 등에 따른 1, 2 또는 3개의 CDR에 비하여, 적어도 하나의 아미노산 변경을 갖지만, 2, 3 또는 4개 이하의 변경(예를 들어 치환, 결실 또는 삽입, 예를 들어 보존적 치환)을 갖는 서열을 포함한다.

[0751] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E 중 임의의 것으로부터 선택되거나; 또는 표 6에 기재되거나, 표 6의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 항체의 경쇄 가변 영역으로부터의 카바트 등에 따른 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR(예를 들어 표 6에 기재된 바와 같은 카바트 정의에 따른 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR); 또는 상기 서열 중 임의의 것과 실질적으로 동일한(예를 들어 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한) 서열; 또는 표 6에 나타낸 카바트 등에 따른 1, 2 또는 3개의 CDR에 비하여, 적어도 하나의 아미노산 변경을 갖지만, 2, 3 또는 4개 이하의 변경(예를 들어 치환, 결실 또는 삽입, 예를 들어 보존적 치환)을 갖는 서열을 포함한다.

[0752] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E 중 임의의 것으로부터 선택되거나; 또는 표 6에 기재되거나, 표 6의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터의 카바트 등에 따른 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 CDR(예를 들어 표 6에 기재된 바와 같은 카바트 정의에 따른 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 CDR); 또는 상기 서열 중 임의의 것과 실질적으로 동일한(예를 들어 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한) 서열; 또는 표 6에 나타낸 카바트 등에 따른 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 CDR에 비하여, 적어도 하나의 아미노산 변경을 갖지만, 2, 3 또는 4개 이하의 변경(예를 들어 치환, 결실 또는 삽입, 예를 들어 보존적 치환)을 갖는 서열을 포함한다.

[0753] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16,

BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E 중 임의의 것으로부터 선택되거나; 또는 표 6에 기재되거나, 표 6의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터의 카바트 등에 따른 6개 모두의 CDR(예를 들어 표 6에 기재된 바와 같은 카바트 정의에 따른 6개 모두의 CDR); 또는 상기 서열 중 임의의 것과 실질적으로 동일한(예를 들어 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한) 서열; 또는 표 6에 나타낸 카바트 등에 따른 6개 모두의 CDR에 비하여, 적어도 하나의 아미노산 변경을 갖지만, 2, 3 또는 4개 이하의 변경(예를 들어 치환, 결실 또는 삽입, 예를 들어 보존적 치환)을 갖는 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 본원에 기재된 임의의 CDR을 포함할 수 있다.

[0754] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E 중 임의의 것으로부터 선택되거나; 또는 표 6에 기재되거나, 표 6의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 항체의 중쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 코티아 초가변 루프(예를 들어 표 6에 기재된 바와 같은 코티아 정의에 따른 적어도 1, 2 또는 3개의 초가변 루프); 또는 적어도 PD-1과 접촉하는 그들 초가변 루프로부터의 아미노산; 또는 표 6에 나타낸 코티아 등에 따른 1, 2 또는 3개의 초가변 루프에 비하여, 적어도 하나의 아미노산 변경을 갖지만, 2, 3 또는 4개 이하의 변경(예를 들어 치환, 결실 또는 삽입, 예를 들어 보존적 치환)을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0755] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E 중 임의의 것으로부터 선택되거나; 또는 표 6에 기재되거나, 표 6의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 항체의 경쇄 가변 영역의 적어도 1, 2 또는 3개의 코티아 초가변 루프(예를 들어 표 6에 기재된 바와 같은 코티아 정의에 따른 적어도 1, 2 또는 3개의 초가변 루프); 또는 적어도 PD-1과 접촉하는 그들 초가변 루프로부터의 아미노산; 또는 표 6에 나타낸 코티아 등에 따른 1, 2 또는 3개의 초가변 루프에 비하여, 적어도 하나의 아미노산 변경을 갖지만, 2, 3 또는 4개 이하의 변경(예를 들어 치환, 결실 또는 삽입, 예를 들어 보존적 치환)을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0756] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E 중 임의의 것으로부터 선택되거나; 또는 표 6에 기재되거나, 표 6의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 초가변 루프(예를 들어 표 6에 기재된 바와 같은 코티아 정의에 따른 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 초가변 루프); 또는 적어도 PD-1과 접촉하는 그들 초가변 루프로부터의 아미노산; 또는 표 6에 나타낸 코티아 등에 따른 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 초가변 루프에 비하여, 적어도 하나의 아미노산 변경을 갖지만, 2, 3 또는 4개 이하의 변경(예를 들어 치환, 결실 또는 삽입, 예를 들어 보존적 치환)을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0757] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E 중 임의의 것으로부터 선택되는 항체의 6개 모두의 초가변 루프(예를 들어 표 6에 기재된 코티아 정의에 따른 6개 모두의 초가변 루프), 또는 밀접하게 관련된 초가변 루프, 예를 들어 동일하거나 적어도 하나의 아미노산 변경을 갖지만, 2, 3 또는 4개 이하의 변경(예를 들어 치환, 결실 또는 삽입, 예를 들어 보존적 치환)을 갖는 초가변 루프; 또는 예를 들어 표 6에 나타낸 코티아 등에 따른 6개 모두의 초가변 루프에 비하여 적어도 하나의 아미노산 변경을 갖지만, 2, 3 또는 4개 이하의 변경(예를 들어 치환, 결실 또는 삽입, 예를 들어 보존적 치환)을 갖는 것을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 본원에 기재된 임의의 초가변 루프를 포함할 수 있다.

[0758] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16,

BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E 중 임의의 것으로부터 선택되는 항체의 상응하는 초가변 루프와 동일한 정규 구조, 예를 들어 적어도 본원에 기재된 항체의 중쇄 및/또는 경쇄 가변 도메인의 루프 1 및/또는 루프 2와 동일한 정규 구조를 갖는 적어도 1, 2 또는 3개의 초가변 루프를 포함한다. 예를 들어 초가변 루프 정규 구조의 설명에 대하여 문헌[Chothia *et al.*, (1992) *J. Mol. Biol.* 227:799-817]; 문헌[Tomlinson et *al.*, (1992) *J. Mol. Biol.* 227:776-798]을 참조한다. 이들 구조는 이들 참고문헌에 기재된 표의 검토에 의해 결정될 수 있다.

[0759] 특정 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 카바트 등 및 코티아 등에 따라 정의된 CDR 또는 초가변 루프의 조합을 포함한다.

[0760] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 카바트 및 코티아 정의에 따른 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E 중 임의의 것으로부터 선택되거나; 또는 표 6의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 항체의 중쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR 또는 초가변 루프(예를 들어 표 6에 기재된 카바트 및 코티아 정의에 따른 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR 또는 초가변 루프); 또는 상기 서열 중 임의의 것과 실질적으로 동일한(예를 들어 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한) 서열; 또는 표 6에 나타낸 카바트 및/또는 코티아에 따른 1, 2 또는 3개의 CDR 또는 초가변 루프에 비하여, 적어도 하나의 아미노산 변경을 갖지만, 2, 3 또는 4개 이하의 변경(예를 들어 치환, 결실 또는 삽입, 예를 들어 보존적 치환)을 갖는 서열을 포함한다.

[0761] 예를 들어 항-PD-1 항체 분자는 예를 들어 표 6에 나타낸 바와 같은 카바트 등에 따른 VH CDR1 또는 코티아 등에 따른 VH 초가변 루프 1 또는 이의 조합을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, VH CDR1의 카바트 및 코티아 CDR의 조합은 아미노산 서열 GYTFTTYWMH(SEQ ID NO: 286) 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어 적어도 하나의 아미노산 변경을 갖지만, 2, 3 또는 4개 이하의 변경(예를 들어 치환, 결실 또는 삽입, 예를 들어 보존적 치환)을 갖는) 아미노산 서열을 포함한다. 항-PD-1 항체 분자는 예를 들어 표 6에 나타낸 바와 같은, 예를 들어 카바트 등에 따른 VH CDR 2-3 및 카바트 등에 따른 VL CDR 1-3를 추가로 포함할 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 프레임워크 영역은 카바트 등에 따라 정의되는 CDR 및 코티아 등에 따라 정의되는 초가변 루프의 조합에 기초하여 정의된다. 예를 들어 항-PD-1 항체 분자는 예를 들어 표 6에 나타낸 바와 같은, 코티아 등에 따른 VH 초가변 루프 1에 기초하여 정의되는 VH FR1 및 카바트 등에 따른 VH CDR 1-2에 기초하여 정의되는 VH FR2를 포함할 수 있다. 항-PD-1 항체 분자는 예를 들어 카바트 등에 따른 VH CDR 2-3에 기초하여 정의되는 VH FR 3-4 및 카바트 등에 따른 VL CDR 1-3에 기초하여 정의되는 VL FR 1-4를 추가로 포함할 수 있다.

[0762] 항-PD-1 항체 분자는 카바트 및 코티아 정의에 따른 CDR 또는 초가변 루프의 임의의 조합을 함유할 수 있다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 카바트 및 코티아 정의에 따른 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E 중 임의의 것으로부터 선택되는 항체의 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR(예를 들어 표 6에 기재된 카바트 및 코티아 정의에 따른 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR)을 포함한다.

[0763] 일 실시형태, 예를 들어 가변 영역, CDR(예를 들어 코티아 CDR 또는 카바트 CDR) 또는 본원에, 예를 들어 표 6에 언급되는 다른 서열을 포함하는 실시형태에서, 항체 분자는 단일특이적 항체 분자, 이중특이적 항체 분자이거나, 항체의 항원 결합 단편을 포함하는 항체 분자, 예를 들어 절반 항체 또는 절반 항체의 항원 결합 단편이다. 특정 실시형태에서, 항체 분자는 PD-1에 대하여 제1 결합 특이성 및 TIM-3, LAG-3, CEACAM(예를 들어 CEACAM-1 및/또는 CEACAM-5), PD-L1 또는 PD-L2에 대하여 제2 결합 특이성을 갖는 이중특이적 항체 분자이다.

[0764] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 하기를 포함한다:

[0765] (a) SEQ ID NO: 140의 VHCDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 141의 VHCDR2 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 139의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및 SEQ ID NO: 149의 VLCDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 150의 VLCDR2 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 167의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

[0766] (b) SEQ ID NO: 137의 VHCDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 138의 VHCDR2 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 139의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 SEQ ID NO: 146의 VLCDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 147의 VLCDR2

아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 166의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0767] (c) SEQ ID NO: 286의 VHCDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 141의 VHCDR2 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 139의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 SEQ ID NO: 149의 VLCDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 150의 VLCDR2 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 167의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는

[0768] (d) SEQ ID NO: 286의 VHCDR1 아미노산 서열; SEQ ID NO: 138의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 139의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 SEQ ID NO: 146의 VLCDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 147의 VLCDR2 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 166의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0769] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 SEQ ID NO: 140의 VHCDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 141의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 SEQ ID NO: 139의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 SEQ ID NO: 149의 VLCDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 150의 VLCDR2 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 167의 VLCDR3 아미노산 서열 포함하는 VL을 포함한다.

[0770] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 SEQ ID NO: 137의 VHCDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 138의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 SEQ ID NO: 139의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 SEQ ID NO: 146의 VLCDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 147의 VLCDR2 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 166의 VLCDR3 아미노산 서열 포함하는 VL을 포함한다.

[0771] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 SEQ ID NO: 286의 VHCDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 141의 VHCDR2 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 139의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 SEQ ID NO: 149의 VLCDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 150의 VLCDR2 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 167의 VLCDR3 아미노산 서열 포함하는 VL을 포함한다.

[0772] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 SEQ ID NO: 286의 VHCDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 138의 VHCDR2 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 139의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 SEQ ID NO: 146의 VLCDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 147의 VLCDR2 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 166의 VLCDR3 아미노산 서열 포함하는 VL을 포함한다.

[0773] 일 실시형태에서, 항체 분자는 인간화 항체 분자이다. 또 다른 실시형태에서, 항체 분자는 단일특이적 항체 분자이다. 또 다른 실시형태에서, 항체 분자는 이중특이적 항체 분자이다.

[0774] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 하기를 포함한다:

[0775] (i) SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 140 또는 SEQ ID NO: 286으로부터 선택되는 VHCDR1 아미노산 서열; SEQ ID NO: 138의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 139의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및

[0776] (ii) SEQ ID NO: 146의 VLCDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 147의 VLCDR2 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 166의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL).

[0777] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 하기를 포함한다:

[0778] (i) SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 140 또는 SEQ ID NO: 286으로부터 선택되는 VHCDR1 아미노산 서열; SEQ ID NO: 141의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 139의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및

[0779] (ii) SEQ ID NO: 149의 VLCDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 150의 VLCDR2 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 167의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL).

[0780] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 SEQ ID NO: 137의 VHCDR1 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 SEQ ID NO: 140의 VHCDR1 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 SEQ ID NO: 286의 VHCDR1 아미노산 서열을 포함한다.

[0781] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자의 경쇄 또는 중쇄 가변 프레임워크(예를 들어 적어도 FR1, FR2, FR3 및 선택적으로 FR4를 포함하는 영역)는 하기로부터 선택될 수 있다: (a) 인간 경쇄 또는 중쇄 가변 프레임워크로부터의 아미노산 잔기, 예를 들어 인간 성숙 항체, 인간 생식계열 서열 또는 인간 공통 서열로부터의 경쇄 또는 중쇄 가변 프레임워크 잔기의 적어도 80%, 85%, 87% 90%, 92%, 93%, 95%, 97%, 98%, 바람직하게는 100%를 포함하

는 경쇄 또는 중쇄 가변 프레임워크; (b) 인간 경쇄 또는 중쇄 가변 프레임워크로부터의 아미노산 잔기, 예를 들어 인간 성숙 항체, 인간 생식계열 서열 또는 인간 공통 서열로부터의 경쇄 또는 중쇄 가변 프레임워크 잔기의 20% 내지 80%, 40% 내지 60%, 60% 내지 90% 또는 70% 내지 95%를 포함하는 경쇄 또는 중쇄 가변 프레임워크; (c) 비-인간 프레임워크(예를 들어 설치류 프레임워크); 또는 (d) 예를 들어 항원 또는 세포독성 결정기를 제거하도록 변형된, 예를 들어 탈면역화되거나 부분 인간화된 비-인간 프레임워크. 일 실시형태에서, 경쇄 또는 중쇄 가변 프레임워크 영역(특히, FR1, FR2 및/또는 FR3)은 인간 생식계열 서열의 VL 또는 VH 세그먼트의 프레임워크와 적어도 70, 75, 80, 85, 87, 88, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 동일하거나, 이와 동일한 경쇄 또는 중쇄 가변 프레임워크 서열을 포함한다.

[0782] 특정 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-chi-HC의 아미노산 서열, 예를 들어 US 2015/0210769A1호의 도 9A 및 도 9B, 또는 SEQ ID NO: 154, 156, 158 또는 160에 나타낸, 예를 들어 전체 가변 영역 내의 FR 영역의 아미노산 서열로부터 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 15, 20개 이상의 변경, 예를 들어 아미노산 치환 또는 결실을 갖는 중쇄 가변 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 하기 중 하나 이상을 갖는 중쇄 가변 도메인을 포함한다: BAP049-chi-HC의 아미노산 서열, 예를 들어 US 2015/0210769A1호의 도 9A 및 도 9B, 또는 SEQ ID NO: 154, 156, 158 또는 160에 나타낸, 예를 들어 전체 가변 영역 내의 FR의 아미노산 서열의 위치 1에서 E, 위치 5에서 V, 위치 9에서 A, 위치 11에서 V, 위치 12에서 K, 위치 13에서 K, 위치 16에서 E, 위치 18에서 L, 위치 19에서 R, 위치 20에서 I 또는 V, 위치 24에서 G, 위치 37에서 I, 위치 40에서 A 또는 S, 위치 41에서 T, 위치 42에서 S, 위치 43에서 R, 위치 48에서 M 또는 L, 위치 68에서 V 또는 F, 위치 69에서 T, 위치 70에서 I, 위치 71에서 S, 위치 72에서 A 또는 R, 위치 74에서 K 또는 N, 위치 76에서 T 또는 K, 위치 77에서 S 또는 N, 위치 79에서 L, 위치 81에서 L, 위치 82에서 E 또는 Q, 위치 83에서 M, 위치 84에서 S 또는 N, 위치 87에서 R, 위치 88에서 A 또는 위치 91에서 T.

[0783] 대안적으로, 또는 본원에 기재된 BAP049-chi-HC의 중쇄 치환과 조합하여, 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-chi-LC의 아미노산 서열, 예를 들어 US 2015/0210769A1호의 도 10A 및 도 10B, 또는 SEQ ID NO: 162 또는 164에 나타낸 아미노산 서열로부터 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 15, 20개 이상의 아미노산 변경, 예를 들어 아미노산 치환 또는 결실을 갖는 경쇄 가변 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 하기 중 하나 이상을 갖는 중쇄 가변 도메인을 포함한다: BAP049-chi-LC의 아미노산 서열, 예를 들어 US 2015/0210769A1호의 도 10A 및 도 10B, 또는 SEQ ID NO: 162 또는 164에 나타낸 아미노산 서열의 위치 1에서 E, 위치 2에서 V, 위치 3에서 Q, 위치 4에서 L, 위치 7에서 T, 위치 9에서 D 또는 L 또는 A, 위치 10에서 F 또는 T, 위치 11에서 Q, 위치 12에서 S 또는 P, 위치 13에서 L 또는 A, 위치 14에서 S, 위치 15에서 P 또는 L 또는 V, 위치 16에서 K, 위치 17에서 Q 또는 D, 위치 18에서 R, 위치 19에서 A, 위치 20에서 S, 위치 21에서 I 또는 L, 위치 22에서 T, 위치 43에서 L, 위치 48에서 K, 위치 49에서 A 또는 S, 위치 51에서 R 또는 Q, 위치 55에서 Y, 위치 64에서 I, 위치 66에서 S 또는 P, 위치 69에서 S, 위치 73에서 Y, 위치 74에서 G, 위치 76에서 E, 위치 79에서 F, 위치 82에서 N, 위치 83에서 N, 위치 84에서 L 또는 I, 위치 85에서 E, 위치 86에서 S 또는 P, 위치 87에서 D, 위치 89에서 A 또는 F 또는 I, 위치 91에서 T 또는 Y, 위치 93에서 F 또는 위치 102에서 Y.

[0784] 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 1, 2, 3 또는 4개의 중쇄 프레임워크 영역(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 표 2에 나타내거나, 또는 US 2015/0210769A1호의 표 2에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 VHFW 아미노산 서열) 또는 이와 실질적으로 동일한 서열을 포함한다.

[0785] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 1, 2, 3 또는 4개의 경쇄 프레임워크 영역(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 표 2에 나타내거나, 또는 US 2015/0210769A1호의 표 2에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 VLFW 아미노산 서열) 또는 이와 실질적으로 동일한 서열을 포함한다.

[0786] 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 1, 2, 3 또는 4개의 중쇄 프레임워크 영역(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 표 2에 나타내거나, 또는 US 2015/0210769A1호의 표 2에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 VHFW 아미노산 서열) 또는 이와 실질적으로 동일한 서열; 및 1, 2, 3 또는 4개의 경쇄 프레임워크 영역(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 표 2에 나타내거나, 또는 US 2015/0210769A1호의 표 2에 나타낸 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 VLFW 아미노산 서열) 또는 이와 실질적으로 동일한 서열을 포함한다.

[0787] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E의 중쇄 프레임워크 영역 1(VHFW1)(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO:

147)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 BAP049-hum14 또는 BAP049-hum15의 중쇄 프레임워크 영역 1(VHFW1)(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 151)을 포함한다.

[0788] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum09, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C 또는 BAP049-클론-E의 중쇄 프레임워크 영역 2(VHFW2)(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 153)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum08, BAP049-hum10, BAP049-hum14, BAP049-hum15 또는 BAP049-클론-D의 중쇄 프레임워크 영역 2(VHFW2)(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 157)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 BAP049-hum16의 중쇄 프레임워크 영역 2(VHFW2)(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 160)를 포함한다.

[0789] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum09, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C 또는 BAP049-클론-E의 중쇄 프레임워크 영역 3(VHFW3)(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 162)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum08, BAP049-hum10, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16 또는 BAP049-클론-D의 중쇄 프레임워크 영역 3(VHFW3)(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 166)을 포함한다.

[0790] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E의 중쇄 프레임워크 영역 4(VHFW4)(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 169)를 포함한다.

[0791] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum15, BAP049-hum16 또는 BAP049-클론-C의 경쇄 프레임워크 영역 1(VLFW1)(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 174)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 BAP049-hum01, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum07, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum14, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E의 경쇄 프레임워크 영역 1(VLFW1)(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 177)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 BAP049-hum06의 경쇄 프레임워크 영역 1(VLFW1)(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 181)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 BAP049-hum13의 경쇄 프레임워크 영역 1(VLFW1)(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 183)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 BAP049-hum02, BAP049-hum03 또는 BAP049-hum12의 경쇄 프레임워크 영역 1(VLFW1)(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 185)을 포함한다.

[0792] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum06, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E의 경쇄 프레임워크 영역 2(VLFW2)(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 187)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum07, BAP049-hum13 또는 BAP049-클론-C의 경쇄 프레임워크 영역 2(VLFW2)(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 191)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 BAP049-hum12의 경쇄 프레임워크 영역 2(VLFW2)(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 194)를 포함한다.

[0793] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E의 경쇄 프레임워크 영역 3(VLFW3)(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 196)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 BAP049-hum02 또는 BAP049-hum03의 경쇄 프레임워크 영역 3(VLFW3)(예를 들어 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 200)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 BAP049-hum01 또는 BAP049-클론-A의 경쇄 프레임워크 영역 3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 202)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 BAP049-hum04, BAP049-hum05 또는 BAP049-클론-B의 경쇄 프레임워크 영역 3(VLFW3)(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 205)을 포함한다.

[0794] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클

론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E의 경쇄 프레임워크 영역 4(VLFW4)(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 208)를 포함한다.

[0795] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP-hum07, BAP049-hum09, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C 또는 BAP049-클론-E의 중쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 147(VHFW1), SEQ ID NO: 153(VHFW2) 및 SEQ ID NO: 162(VHFW3))을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum08, BAP049-hum10 또는 BAP049-클론-D의 중쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 147(VHFW1), SEQ ID NO: 157(VHFW2) 및 SEQ ID NO: 166(VHFW3))을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 BAP049-hum14 또는 BAP049-hum15의 중쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 151(VHFW1), SEQ ID NO: 157(VHFW2) 및 SEQ ID NO: 166(VHFW3))을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 BAP049-hum16의 중쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 147(VHFW1), SEQ ID NO: 160(VHFW2) 및 SEQ ID NO: 166(VHFW3))을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E의 중쇄 프레임워크 영역 4(VHFW4)(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 169)를 추가로 포함한다.

[0796] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-hum01 또는 BAP049-클론-A의 경쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 177(VLFW1), SEQ ID NO: 187(VLFW2) 및 SEQ ID NO: 202(VLFW3))을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 BAP049-hum02 또는 BAP049-hum03의 경쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 185(VLFW1), SEQ ID NO: 187(VLFW2) 및 SEQ ID NO: 200(VLFW3))을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 BAP049-hum04, BAP049-hum05 또는 BAP049-클론-B의 경쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 177(VLFW1), SEQ ID NO: 191(VLFW2) 및 SEQ ID NO: 205(VLFW3))을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 BAP049-hum06의 경쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 181(VLFW1), SEQ ID NO: 187(VLFW2) 및 SEQ ID NO: 196(VLFW3))을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 BAP049-hum07의 경쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 177(VLFW1), SEQ ID NO: 191(VLFW2) 및 SEQ ID NO: 196(VLFW3))을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum15, BAP049-hum16 또는 BAP049-클론-C의 경쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 174(VLFW1), SEQ ID NO: 187(VLFW2) 및 SEQ ID NO: 196(VLFW3))을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum14, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E의 경쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 177(VLFW1), SEQ ID NO: 187(VLFW2) 및 SEQ ID NO: 196(VLFW3))을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 BAP049-hum12의 경쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 185(VLFW1), SEQ ID NO: 194(VLFW2) 및 SEQ ID NO: 196(VLFW3))을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 BAP049-hum13의 경쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 183(VLFW1), SEQ ID NO: 191(VLFW2) 및 SEQ ID NO: 196(VLFW3))을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 분자는 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E의 경쇄 프레임워크 영역 4(VLFW4)(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 208)를 추가로 포함한다.

[0797] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-hum01 또는 BAP049-클론-A의 중쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 147(VHFW1), SEQ ID NO: 153(VHFW2) 및 SEQ ID NO: 162(VHFW3)) 및 BAP049-hum01 또는 BAP049-클론-A의 경쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 177(VLFW1), SEQ ID NO: 187(VLFW2) 및 SEQ ID NO: 202(VLFW3))을 포함한다.

[0798] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-hum02의 중쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 147(VHFW1), SEQ ID NO: 153(VHFW2) 및 SEQ ID NO: 162(VHFW3)) 및 BAP049-hum02의 경쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 185(VLFW1), SEQ ID NO: 187(VLFW2) 및 SEQ ID NO: 200(VLFW3))을 포함한다.

[0799] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-hum03의 중쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US

2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 147(VHFW1), SEQ ID NO: 157(VHFW2) 및 SEQ ID NO: 166(VHFW3)) 및 BAP049-hum03의 경쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 185(VLFW1), SEQ ID NO: 187(VLFW2) 및 SEQ ID NO: 200(VLFW3))을 포함한다.

[0800] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-hum04의 중쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 147(VHFW1), SEQ ID NO: 157(VHFW2) 및 SEQ ID NO: 166(VHFW3)) 및 BAP049-hum04의 경쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 177(VLFW1), SEQ ID NO: 191(VLFW2) 및 SEQ ID NO: 205(VLFW3))을 포함한다.

[0801] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-hum05 또는 BAP049-클론-B의 중쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 147(VHFW1), SEQ ID NO: 153(VHFW2) 및 SEQ ID NO: 162(VHFW3)) 및 BAP049-hum05 또는 BAP049-클론-B의 경쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 177(VLFW1), SEQ ID NO: 191(VLFW2) 및 SEQ ID NO: 205(VLFW3))을 포함한다.

[0802] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-hum06의 중쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 147(VHFW1), SEQ ID NO: 153(VHFW2) 및 SEQ ID NO: 162(VHFW3)) 및 BAP049-hum06의 경쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 181(VLFW1), SEQ ID NO: 187(VLFW2) 및 SEQ ID NO: 196(VLFW3))을 포함한다.

[0803] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-hum07의 중쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 147(VHFW1), SEQ ID NO: 153(VHFW2) 및 SEQ ID NO: 162(VHFW3)) 및 BAP049-hum07의 경쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 177(VLFW1), SEQ ID NO: 191(VLFW2) 및 SEQ ID NO: 196(VLFW3))을 포함한다.

[0804] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-hum08의 중쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 147(VHFW1), SEQ ID NO: 157(VHFW2) 및 SEQ ID NO: 166(VHFW3)) 및 BAP049-hum08의 경쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 174(VLFW1), SEQ ID NO: 187(VLFW2) 및 SEQ ID NO: 196(VLFW3))을 포함한다.

[0805] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-hum09 또는 BAP049-클론-C의 중쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 147(VHFW1), SEQ ID NO: 153(VHFW2) 및 SEQ ID NO: 162(VHFW3)) 및 BAP049-hum09 또는 BAP049-클론-C의 경쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 174(VLFW1), SEQ ID NO: 187(VLFW2) 및 SEQ ID NO: 196(VLFW3))을 포함한다.

[0806] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-hum10 또는 BAP049-클론-D의 중쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 147(VHFW1), SEQ ID NO: 157(VHFW2) 및 SEQ ID NO: 166(VHFW3)) 및 BAP049-hum10 또는 BAP049-클론-D의 경쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 177(VLFW1), SEQ ID NO: 187(VLFW2) 및 SEQ ID NO: 196(VLFW3))을 포함한다.

[0807] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-hum11 또는 BAP049-클론-E의 중쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 147(VHFW1), SEQ ID NO: 153(VHFW2) 및 SEQ ID NO: 162(VHFW3)) 및 BAP049-hum11 또는 BAP049-클론-E의 경쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 177(VLFW1), SEQ ID NO: 187(VLFW2) 및 SEQ ID NO: 196(VLFW3))을 포함한다.

[0808] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-hum12의 중쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 147(VHFW1), SEQ ID NO: 153(VHFW2) 및 SEQ ID NO: 162(VHFW3)) 및 BAP049-hum12의 경쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 185(VLFW1), SEQ ID NO: 194(VLFW2) 및 SEQ ID NO: 196(VLFW3))을 포함한다.

[0809] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-hum13의 중쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 147(VHFW1), SEQ ID NO: 153(VHFW2) 및 SEQ ID NO: 162(VHFW3)) 및 BAP049-hum13의 경쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 183(VLFW1), SEQ ID NO: 191(VLFW2) 및 SEQ ID NO: 196(VLFW3))을 포함한다.

[0810] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-hum14의 중쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 151(VHFW1), SEQ ID NO: 157(VHFW2) 및 SEQ ID NO: 166(VHFW3)) 및 BAP049-hum14의 경쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 177(VLFW1), SEQ ID NO:

187(VLFW2) 및 SEQ ID NO: 196(VLFW3))을 포함한다.

[0811] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-hum15의 중쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 151(VHFW1), SEQ ID NO: 157(VHFW2) 및 SEQ ID NO: 166(VHFW3)) 및 BAP049-hum15의 경쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 174(VLFW1), SEQ ID NO: 187(VLFW2) 및 SEQ ID NO: 196(VLFW3))을 포함한다.

[0812] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-hum16의 중쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 147(VHFW1), SEQ ID NO: 160(VHFW2) 및 SEQ ID NO: 166(VHFW3)) 및 BAP049-hum16의 경쇄 프레임워크 영역 1-3(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 174(VLFW1), SEQ ID NO: 187(VLFW2) 및 SEQ ID NO: 196(VLFW3))을 포함한다.

[0813] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E의 중쇄 프레임워크 영역 4(VHFW4)(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 169) 및 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E의 경쇄 프레임워크 영역 4(VLFW4)(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 208)를 추가로 포함한다.

[0814] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 US 2015/0210769A1호의 도 5 또는 도 7에 나타낸 바와 같은 프레임워크 영역 FW1, FW2 및 FW3의 조합을 갖는 중쇄 프레임워크 영역을 포함한다. 다른 실시형태에서, 항체 분자는 US 2015/0210769A1호의 도 5 또는 도 7에 나타낸 바와 같은 프레임워크 영역 FW1, FW2 및 FW3의 조합을 갖는 경쇄 프레임워크 영역을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 항체 분자는 US 2015/0210769A1호의 도 5 또는 도 7에 나타낸 바와 같은 프레임워크 영역 FW1, FW2 및 FW3의 조합을 갖는 중쇄 프레임워크 영역 및 US 2015/0210769A1호의 도 5 또는 도 7에 나타낸 바와 같은 프레임워크 영역 FW1, FW2 및 FW3의 조합을 갖는 경쇄 프레임워크 영역을 포함한다.

[0815] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자의 중쇄 또는 경쇄 가변 도메인 또는 둘 모두는 본원에 개시된 아미노산과 실질적으로 동일한, 예를 들어 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E 중 임의의 것으로부터 선택되거나; 또는 표 6에 기재되거나, 또는 표 6의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 항체의 가변 영역과 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한 아미노산 서열; 또는 본원에 기재된 항체의 가변 영역으로부터 적어도 1 또는 5개의 잔기가 상이하지만, 40, 30, 20 또는 10개 미만의 잔기가 상이한 서열을 포함한다.

[0816] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자의 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 또는 둘 모두는 본원에 기재된 핵산 서열 또는 예를 들어 낮은 엄격성, 중간의 엄격성 또는 높은 엄격성 또는 본원에 기재된 다른 혼성화 조건 하에서 본원에 기재된 핵산 서열(예를 들어 US 2015/0210769A1호의 표 1 및 표 2 또는 본원의 표 6에 나타낸 바와 같은 핵산 서열) 또는 그의 상보물에 혼성화하는 핵산에 의해 인코딩되는 아미노산 서열을 포함한다.

[0817] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 표 6에 나타낸 아미노산 서열 또는 이와 실질적으로 동일한 서열(예를 들어 이와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일하거나, 또는 표 6에 나타낸 서열로부터 1, 2, 5, 10 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이한 서열)을 갖는 적어도 1, 2, 3 또는 4개의 항원-결합 영역, 예를 들어 가변 영역을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 표 6에 나타낸 뉴클레오티드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한 서열(예를 들어 이와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일하거나, 또는 표 6에 나타낸 서열로부터 3, 6, 15, 30 또는 45개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 서열)을 갖는 핵산에 의해 인코딩되는 VH 및/또는 VL 도메인을 포함한다.

[0818] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 표 6에 기재된 아미노산 서열 또는 이와 실질적으로 상동성인 서열(예를 들어 이와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일하고/거나 1, 2, 3개 이상의 치환, 삽입 또는 결실, 예를 들어 보존된 치환을 갖는 서열)을 갖는 중쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR을

포함한다. 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 표 6에 기재된 아미노산 서열 또는 이와 실질적으로 상동성인 서열(예를 들어 이와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일하고/거나 1, 2, 3개 이상의 치환, 삽입 또는 결실, 예를 들어 보존된 치환을 갖는 서열)을 갖는 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 표 6에 기재된 아미노산 서열 또는 이와 실질적으로 상동성인 서열(예를 들어 이와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일하고/거나 1, 2, 3개 이상의 치환, 삽입 또는 결실, 예를 들어 보존된 치환을 갖는 서열)을 갖는 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 CDR을 포함한다.

[0819] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 표 6에 요약된 바와 같은 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E 중 임의의 것으로부터 선택되는 항체의 아미노산 서열 또는 이와 실질적으로 동일한 서열(예를 들어 이와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일하고/거나 1, 2, 3개 이상의 치환, 삽입 또는 결실, 예를 들어 보존된 치환을 갖는 서열)을 갖는 중쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR 및/또는 초가변 루프를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 표 6에 요약된 바와 같은 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E 중 임의의 것으로부터 선택되는 항체의 아미노산 서열 또는 이와 실질적으로 동일한 서열(예를 들어 이와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일하고/거나 1, 2, 3개 이상의 치환, 삽입 또는 결실, 예를 들어 보존된 치환을 갖는 서열)을 갖는 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR 및/또는 초가변 루프를 포함한다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 본원에 기재된, 예를 들어 표 6에 기재된 6개 모두의 CDR 및/또는 초가변 루프를 포함한다.

[0820] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열이 동일하거나, 또는 본원에 기재된 가변 영역(예를 들어 본원에 개시된 FR 영역)으로부터 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산이 상이한 가변 영역을 갖는다.

[0821] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 완전 항체 또는 이의 단편(예를 들어 Fab, $F(ab')_2$, Fv 또는 단쇄 Fv 단편(scFv))이다. 특정 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 모노클로널 항체 또는 단일의 특이성을 갖는 항체이다. 항-PD-1 항체 분자는 또한, 인간화, 키메라, 낙타류, 상어 또는 시험관내 생성된 항체 분자일 수 있다. 일 실시형태에서, 이의 항-PD-1 항체 분자는 인간화 항체 분자이다. 항-PD-1 항체 분자의 중쇄 및 경쇄는 전장(예를 들어 항체는 적어도 1개, 바람직하게는 2개의 완전한 중쇄 및 적어도 1개, 바람직하게는 2개의 완전한 경쇄를 포함할 수 있음)일 수 있거나, 항원-결합 단편(예를 들어 Fab, $F(ab')_2$, Fv, 단쇄 Fv 단편, 단일 도메인 항체, 디아바디(dAb), 2가 항체 또는 이중특이적 항체 또는 이의 단편, 이의 단일 도메인 변이체 또는 낙타류 항체)을 포함할 수 있다.

[0822] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD 및 IgE의 중쇄 불변 영역으로부터 선택되는; 특히, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4의 중쇄 불변 영역, 더욱 특히, IgG1 또는 IgG2(예를 들어 인간 IgG1, IgG2 또는 IgG4)의 중쇄 불변 영역으로부터 선택되는 중쇄 불변 영역(Fc)을 갖는다. 일 실시형태에서, 중쇄 불변 영역은 인간 IgG1이다. 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 예를 들어 카파 또는 람다, 바람직하게는 카파(예를 들어 인간 카파)의 경쇄 불변 영역으로부터 선택되는 경쇄 불변 영역을 갖는다. 일 실시형태에서, 불변 영역을 변경, 예를 들어 돌연변이시켜, 항-PD-1 항체 분자의 특성을 변형시킨다(예를 들어 Fc 수용체 결합, 항체 글리코실화, 시스테인 잔기의 수, 이펙터 세포 기능 또는 보체 기능 중 하나 이상을 증가시키거나 감소시킨다). 예를 들어 불변 영역을 위치 296(M에서 Y), 298(S에서 T), 300(T에서 E), 477(H에서 K) 및 478(N에서 F)에서 돌연변이시켜, Fc 수용체 결합을 변경시킨다(예를 들어 돌연변이된 위치는 SEQ ID NO: 212 또는 214의 위치 132(M에서 Y), 134(S에서 T), 136(T에서 E), 313(H에서 K) 및 314(N에서 F); 또는 SEQ ID NO: 215, 216, 217 또는 218의 위치 135(M에서 Y), 137(S에서 T), 139(T에서 E), 316(H에서 K) 및 317(N에서 F)에 상응함). 또 다른 실시형태에서, IgG4, 예를 들어 인간 IgG4의 중쇄 불변 영역은 예를 들어 US 2015/0210769A1의 표 3에 나타낸 바와 같이 EU 넘버링에 따른 위치 228에서 돌연변이된다(예를 들어 S에서 P). 특정 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 예를 들어 US 2015/0210769A1호의 표 3에 나타낸 바와 같은 EU 넘버링에 따른 위치 228에서 돌연변이된(예를 들어, S에서 P) 인간 IgG4; 및 예를 들어 US 2015/0210769A1호의 표 3에 나타낸 바와 같은 카파 경쇄 불변 영역을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, IgG1,

예를 들어 인간 IgG1의 중쇄 불변 영역은 예를 들어 US 2015/0210769A1호의 표 3에 나타낸 바와 같이, EU 넘버링에 따른 위치 297(예를 들어 N에서 A), EU 넘버링에 따른 위치 265(예를 들어 D에서 A), EU 넘버링에 따른 위치 329(예를 들어 P에서 A), EU 넘버링에 따른 위치 234(예를 들어 L에서 A) 또는 EU 넘버링에 따른 위치 235(예를 들어 L에서 A) 중 하나 이상에서 돌연변이된다. 특정 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 예를 들어 US 2015/0210769A1호의 표 3에 나타낸 바와 같은 상기 위치 중 하나 이상에서 돌연변이된 인간 IgG1; 및 예를 들어 US 2015/0210769A1호의 표 3에 나타낸 바와 같은 카파 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0823] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자 단리되거나, 재조합이다.

[0824] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 인간화 항체 분자이다.

[0825] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 700 미만, 600, 500, 400 이하의 T 세포 에피토프 분석에 기초한 위험 점수를 갖는다.

[0826] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 인간화 항체 분자이며, 300 내지 700, 400 내지 650, 450 내지 600의 T 세포 에피토프 분석에 기초한 위험 점수 또는 본원에 기재된 바와 같은 위험 점수를 갖는다.

[0827] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 하기를 포함한다:

[0828] (a) SEQ ID NO: 140의 VHCDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 141의 VHCDR2 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 139의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및 SEQ ID NO: 149의 VLCDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 150의 VLCDR2 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 167의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

[0829] (b) SEQ ID NO: 137로부터 선택되는 VHCDR1 아미노산 서열; SEQ ID NO: 138의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 139의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 SEQ ID NO: 146의 VLCDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 147의 VLCDR2 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 166의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0830] (c) SEQ ID NO: 286의 VHCDR1 아미노산 서열; SEQ ID NO: 141의 VHCDR2 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 139의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 SEQ ID NO: 149의 VLCDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 150의 VLCDR2 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 167의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는

[0831] (d) SEQ ID NO: 286의 VHCDR1 아미노산 서열; SEQ ID NO: 138의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 139의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 SEQ ID NO: 146의 VLCDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 147의 VLCDR2 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 166의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0832] 특정 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 하기를 포함한다:

[0833] (i) SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 140 또는 SEQ ID NO: 286으로부터 선택되는 VHCDR1 아미노산 서열; SEQ ID NO: 138의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 139의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및

[0834] (ii) SEQ ID NO: 146의 VLCDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 147의 VLCDR2 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 166의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL).

[0835] 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 하기를 포함한다:

[0836] (i) SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 140 또는 SEQ ID NO: 286으로부터 선택되는 VHCDR1 아미노산 서열; SEQ ID NO: 141의 VHCDR2 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 139의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및

[0837] (ii) SEQ ID NO: 149의 VLCDR1 아미노산 서열, SEQ ID NO: 150의 VLCDR2 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 167의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL).

[0838] 상기 항체 분자의 실시형태에서, VHCDR1은 SEQ ID NO: 137의 아미노산 서열을 포함한다. 다른 실시형태에서, VHCDR1은 SEQ ID NO: 140의 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, VHCDR1은 SEQ ID NO: 286의 아미노산 서열을 포함한다.

[0839] 실시형태들에서, 상기 항체 분자는 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 147, 151, 153, 157, 160, 162, 166 또는 169 중 임의의 것의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 90% 동일하거나, US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 147, 151, 153, 157, 160, 162, 166 또는 169 중 임의의 것의 아미노산 서열에 비하여 2개 이하의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 적어도 하나의 프레임워크(FW) 영역을 포함하는 중쇄 가

변 영역을 갖는다.

[0840] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 147, 151, 153, 157, 160, 162, 166 또는 169 중 임의의 것의 아미노산 서열을 포함하는 적어도 하나의 프레임워크 영역을 포함하는 중쇄 가변 영역을 갖는다.

[0841] 또 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 147, 151, 153, 157, 160, 162, 166 또는 169 중 임의의 것의 아미노산 서열을 포함하는 적어도 2, 3 또는 4개의 프레임워크 영역을 포함하는 중쇄 가변 영역을 갖는다.

[0842] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 147 또는 151의 VHFW1 아미노산 서열, US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 153, 157 또는 160의 VHFW2 아미노산 서열 및 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 162 또는 166의 VHFW3 아미노산 서열을 포함하며, 선택적으로, US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 169의 VHFW4 아미노산 서열을 추가로 포함한다.

[0843] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 174, 177, 181, 183, 185, 187, 191, 194, 196, 200, 202, 205 또는 208 중 임의의 것의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 90% 동일하거나, 또는 US 2015/0210769A1호의 174, 177, 181, 183, 185, 187, 191, 194, 196, 200, 202, 205 또는 208 중 임의의 것의 아미노산 서열에 비하여 2개 이하의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 적어도 하나의 프레임워크 영역을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는다.

[0844] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 174, 177, 181, 183, 185, 187, 191, 194, 196, 200, 202, 205 또는 208 중 임의의 것의 아미노산 서열을 포함하는 적어도 하나의 프레임워크 영역을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는다.

[0845] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 174, 177, 181, 183, 185, 187, 191, 194, 196, 200, 202, 205 또는 208 중 임의의 것의 아미노산 서열을 포함하는 적어도 2, 3 또는 4개의 프레임워크 영역을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는다.

[0846] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 174, 177, 181, 183 또는 185의 VLFW1 아미노산 서열, US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 187, 191 또는 194의 VLFW2 아미노산 서열 및 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 196, 200, 202 또는 205의 VLFW3 아미노산 서열을 포함하며, 선택적으로, US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 208의 VLFW4 아미노산 서열을 추가로 포함한다.

[0847] 다른 실시형태에서, 상기 항체는 SEQ ID NO: 172, 184, 216 또는 220 중 임의의 것과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0848] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 172, 184, 216 또는 220의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0849] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 176, 180, 188, 192, 196, 200, 204, 208 또는 212 중 임의의 것과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0850] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 176, 180, 188, 192, 196, 200, 204, 208 또는 212의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0851] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0852] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 174의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0853] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0854] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 184의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0855] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 186 또는 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0856] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 216의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함한

다.

[0857] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 218의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0858] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 220의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0859] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 222의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0860] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 176의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0861] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 178의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0862] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 180의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0863] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 182의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0864] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 188의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0865] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 190의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0866] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 192의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0867] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 194의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0868] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 196의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0869] 다른 실시형태에서, 상기 항체는 SEQ ID NO: 198의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0870] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 200의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0871] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 202의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0872] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 204의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0873] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 206의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0874] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 208의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0875] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 210의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0876] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 212의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0877] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 214의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0878] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 176의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0879] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 200의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0880] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 204의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0881] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 184의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 204의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0882] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 180의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0883] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 184의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 180의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0884] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 184의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 188의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0885] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 188의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0886] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 192의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0887] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 196의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0888] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 184의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 200의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0889] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 208의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0890] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 212의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0891] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 216의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 204의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0892] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 216의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 200의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0893] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 220의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 200의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0894] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 178의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0895] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 190의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0896] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 202의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0897] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 225의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 206의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0898] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 236의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 206의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0899] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 174의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 178의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0900] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 174의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 182의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0901] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 186의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 182의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0902] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 186의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 190의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0903] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 174의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 190의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0904] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 174의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 194의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0905] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 174의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 198의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0906] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 186의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 202의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0907] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 174의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 202의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0908] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 186의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 206의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0909] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 174의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 206의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0910] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 174의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 210의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0911] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 174의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 214의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0912] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 218의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 206의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0913] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 218의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 202의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0914] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 SEQ ID NO: 222의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 202의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0915] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 Fab, F(ab')2, Fv 또는 단쇄 Fv 단편(scFv)으로부터 선택된다.

[0916] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4로부터 선택되는 중쇄 불변 영역을 포함한다.

[0917] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 카파 또는 람다의 경쇄 불변 영역으로부터 선택되는 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0918] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 EU 넘버링에 따른 위치 228 또는 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 212 또는 214의 위치 108에 돌연변이를 갖는 인간 IgG4 중쇄 불변 영역 및 카파 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0919] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 EU 넘버링에 따른 위치 228 또는 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 212 또는 214의 위치 108에 세린에서 프롤린으로의 돌연변이를 갖는 인간 IgG4 중쇄 불변 영역 및 카파 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0920] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 EU 넘버링에 따른 위치 297 또는 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 216의 위치 180에 아스파라긴에서 알라닌으로의 돌연변이를 갖는 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 및 카파 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0921] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 EU 넘버링에 따른 위치 265 또는 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 217의 위치 148에 아스파르트산염에서 알라닌으로의 돌연변이 및 EU 넘버링에 따른 위치 329 또는 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 217의 위치 212에 프롤린에서 알라닌으로의 돌연변이를 갖는 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 및 카파 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0922] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 EU 넘버링에 따른 위치 234 또는 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 218의 위치 117에 류신에서 알라닌으로의 돌연변이 및 EU 넘버링에 따른 위치 235 또는 US 2015/0210769A1호의 SEQ ID NO: 218의 위치 118에 류신에서 알라닌으로의 돌연변이를 갖는 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 및 카파 경쇄 불변

영역을 포함한다.

[0923] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 약 0.2 nM 미만의 해리 상수(K_D)로 인간 PD-1에 결합할 수 있다.

[0924] 일부 실시형태에서, 상기 항체 분자는 예를 들어 Biacore 방법에 의해 측정시 약 0.2 nM, 0.15 nM, 0.1 nM, 0.05 nM 또는 0.02 nM 미만, 예를 들어 약 0.13 nM 내지 0.03 nM, 예를 들어 약 0.077 nM 내지 0.088 nM, 예를 들어 약 0.083 nM의 K_D로 인간 PD-1에 결합한다.

[0925] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 예를 들어 Biacore 방법에 의해 측정시 약 0.2 nM, 0.15 nM, 0.1 nM, 0.05 nM 또는 0.02 nM 미만, 예를 들어 약 0.11 nM 내지 0.08 nM, 예를 들어 약 0.093 nM의 K_D로 사이노몰거스 PD-1에 결합한다.

[0926] 특정 실시형태에서, 상기 항체 분자는 예를 들어 Biacore 방법에 의해 측정시 예를 들어 nM 범위의 유사한 K_D로 인간 PD-1 및 사이노몰거스 PD-1 둘 모두에 결합한다. 일부 실시형태에서, 상기 항체 분자는 예를 들어 ELISA에 의해 측정시, 약 0.1 nM, 0.075 nM, 0.05 nM, 0.025 nM 또는 0.01 nM 미만, 예를 들어 약 0.04 nM의 K_D로 인간 PD-1-Ig 융합 단백질에 결합한다.

[0927] 일부 실시형태에서, 상기 항체 분자는 예를 들어 FACS 분석에 의해 측정시, 약 0.1 nM, 0.075 nM, 0.05 nM, 0.025 nM 또는 0.01 nM 미만, 예를 들어 약 0.06 nM의 K_D로 인간 PD-1을 발현하는 Jurkat 세포(예를 들어 인간 PD-1-트랜스펙션된 Jurkat 세포)에 결합한다.

[0928] 일부 실시형태에서, 상기 항체 분자는 예를 들어 FACS 분석에 의해 측정시, 약 1 nM, 0.75 nM, 0.5 nM, 0.25 nM 또는 0.1 nM 미만, 예를 들어 약 0.4 nM의 K_D로 사이노몰거스 T 세포에 결합한다.

[0929] 일부 실시형태에서, 상기 항체 분자는 예를 들어 FACS 분석에 의해 측정시, 약 1 nM, 0.75 nM, 0.5 nM, 0.25 nM 또는 0.01 nM 미만, 예를 들어 약 0.6 nM의 K_D로 사이노몰거스 PD-1을 발현하는 세포(예를 들어 사이노몰거스 PD-1로 트랜스펙션된 세포)에 결합한다.

[0930] 특정 실시형태에서, 상기 항체 분자는 마우스 또는 래트 PD-1과 교차-반응성이 아니다. 다른 실시형태에서, 상기 항체는 레서스 PD-1과 교차-반응성이다. 예를 들어 교차-반응성은 PD-1을 발현하는 세포(예를 들어 인간 PD-1-발현 300.19 세포)를 사용하여 Biacore 방법 또는 결합 검정에 의해 측정될 수 있다. 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 PD-1의 세포외 Ig-유사 도메인에 결합한다.

[0931] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 PD-L1, PD-L2 또는 둘 모두, 또는 PD-L1, PD-L2 또는 둘 모두를 발현하는 세포로의 PD-1의 결합을 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 항체 분자는 약 1.5 nM, 1 nM, 0.8 nM, 0.6 nM, 0.4 nM, 0.2 nM 또는 0.1 nM 미만, 예를 들어 약 0.79 nM 내지 약 1.09 nM, 예를 들어 약 0.94 nM 또는 약 0.78 nM 이하, 예를 들어 약 0.3 nM의 IC50으로 PD-1을 발현하는 세포(예를 들어 인간 PD-1-발현 300.19 세포)로의 PD-L1 결합을 감소(차단)시킨다. 일부 실시형태에서, 상기 항체는 약 2 nM, 1.5 nM, 1 nM, 0.5 nM 또는 0.2 nM 미만, 예를 들어 약 1.05 nM 내지 약 1.55 nM 또는 약 1.3 nM 이하, 예를 들어 약 0.9 nM의 IC50으로 PD-1을 발현하는 세포(예를 들어 인간 PD-1-발현 300.19 세포)로의 PD-L2 결합을 감소(예를 들어 차단)시킨다.

[0932] 다른 실시형태에서, 상기 항체 분자는 항원-특이적 T 세포 반응을 증진시킬 수 있다.

[0933] 실시형태들에서, 항체 분자는 단일특이적 항체 분자 또는 이중특이적 항체 분자이다. 실시형태들에서, 항체 분자는 PD-1에 대하여 제1 결합 특이성 및 TIM-3, LAG-3, CEACAM(예를 들어 CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), PD-L1 또는 PD-L2에 대하여 제2 결합 특이성을 갖는다. 실시형태들에서, 항체 분자는 항체의 항원 결합 단편, 예를 들어 절반 항체 또는 절반 항체의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0934] 일부 실시형태에서, 상기 항체 분자는 예를 들어 SEB T 세포 활성화 검정 또는 인간 전혈 생체외 검정에서 측정시, 아이소타입 대조군(예를 들어 IgG4)이 사용되는 경우의 IL-2의 발현에 비하여 스타필로코커스 장독소 B(SEB)(예를 들어 25 ㎍/㎖)에 의해 활성화되는 세포로부터의 IL-2의 발현을 적어도 약 2, 3, 4, 5-배, 예를 들어 약 2 내지 3-배, 예를 들어 약 2 내지 2.6-배, 예를 들어 약 2.3-배 증가시킨다.

[0935] 일부 실시형태에서, 상기 항체 분자는 예를 들어 IFN-γ 활성 검정에서 측정시, 아이소타입 대조군(예를 들어 IgG4)이 사용되는 경우의 IFN-γ의 발현에 비하여, 항-CD3(예를 들어 0.1 ㎍/㎖)에 의해 자극되는 T 세포로부터

의 IFN-γ의 발현을 적어도 약 2, 3, 4, 5-배, 예를 들어 약 1.2 내지 3.4-배, 예를 들어 약 2.3-배 증가시킨다.

[0936] 일부 실시형태에서, 상기 항체 분자는 예를 들어 IFN-γ 활성 검정에서 측정시, 아이소타입 대조군(예를 들어 IgG4)이 사용되는 경우의 IFN-γ의 발현에 비하여, SEB(예를 들어 3 pg/mℓ)에 의해 활성화되는 T 세포로부터의 IFN-γ의 발현을 적어도 약 2, 3, 4, 5-배, 예를 들어 약 0.5 내지 4.5-배, 예를 들어 약 2.5-배 증가시킨다.

[0937] 일부 실시형태에서, 상기 항체 분자는 예를 들어 IFN-γ 활성 검정에서 측정시, 아이소타입 대조군(예를 들어 IgG4)이 사용되는 경우의 IFN-γ의 발현에 비하여, CMV 펩티드로 활성화되는 T 세포로부터의 IFN-γ의 발현을 적어도 약 2, 3, 4, 5-배, 예를 들어 약 2 내지 3.6-배, 예를 들어 약 2.8-배 증가시킨다.

[0938] 일부 실시형태에서, 상기 항체 분자는 예를 들어 적어도 n회(예를 들어 n = 2 또는 4) 세포 분열을 통과하는 CD8+ T 세포의 백분율에 의해 측정시, 아이소타입 대조군(예를 들어 IgG4)이 사용되는 경우의 $CD8^+$ T 세포의 증식에 비하여 CMV 펩티드로 활성화된 $CD8^+$ T 세포의 증식을 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5-배, 예를 들어 약 1.5-배 증가시킨다.

[0939] 특정 실시형태에서, 상기 항체 분자는 예를 들어 원숭이에서 측정시, 약 100 ㎍/mℓ 내지 약 500 ㎍/mℓ, 약 150 ㎍/mℓ 내지 약 450 ㎍/mℓ, 약 250 ㎍/mℓ 내지 약 350 ㎍/mℓ 또는 약 200 ㎍/mℓ 내지 약 400 ㎍/mℓ, 예를 들어 약 292.5 ㎍/mℓ의 Cmax를 갖는다.

[0940] 특정 실시형태에서, 상기 항체 분자는 예를 들어 원숭이에서 측정시, 약 250 시간 내지 약 650시간, 약 300시간 내지 약 600시간, 약 350시간 내지 약 550시간 또는 약 400시간 내지 약 500시간, 예를 들어 약 465.5시간의 $T_{1/2}$를 갖는다.

[0941] 일부 실시형태에서, 상기 항체 분자는 예를 들어 Biacore 방법에 의해 측정시, 5×10^{-4}, 1×10^{-4}, 5×10^{-5} 또는 1×10^{-5} s^{-1}, 예를 들어 약 2.13×10^{-4} s^{-1}보다 더 느린 Kd로 PD-1에 결합한다. 일부 실시형태에서, 상기 항체 분자는 예를 들어 Biacore 방법에 의해 측정시, 1×10^{4}, 5×10^{4}, 1×10^{5} 또는 5×10^{5} $M^{-1}s^{-1}$, 예를 들어 약 2.78×10^{5} $M^{-1}s^{-1}$보다 더 빠른 Ka로 PD-1에 결합한다.

[0942] 일부 실시형태에서, 상기 항-PD-1 항체 분자는 PD-1의 C 가닥, CC' 루프, C' 가닥 및 FG 루프 내의 하나 이상의 잔기에 결합한다. PD-1의 도메인 구조는 예를 들어 문헌[Cheng et al., "Structure and Interactions of the Human Programmed Cell Death 1 Receptor" *J. Biol. Chem.* 2013, 288:11771-11785]에 기재되어 있다. 문헌[Cheng *et. al.*]에 기재된 바와 같이, C 가닥은 잔기 F43-M50을 포함하며, CC' 루프는 S51-N54를 포함하며, C' 가닥은 잔기 Q55-F62를 포함하며, FG 루프는 잔기 L108-I114(상기 문헌[Chang *et al.*]에 따른 아미노산 넘버링)를 포함한다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-1 항체는 PD-1의 범위 F43-M50, S51-N54, Q55-F62 및 L108-I114 중 하나 이상 내의 적어도 하나의 잔기에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항-PD-1 항체는 PD-1의 범위 F43-M50, S51-N54, Q55-F62 및 L108-I114 중 2, 3 또는 4개 모두 내의 적어도 하나의 잔기에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 PD-L1 및 PD-L2 중 하나 또는 둘 모두에 대한 결합 부위의 일부인 PD-1 내의 잔기에 결합한다.

[0943] 또 다른 양태에서, 본 발명은 상기 항체 분자 중 임의의 것을 인코딩하는 단리된 핵산 분자, 그의 벡터 및 숙주 세포를 제공한다.

[0944] 임의의 상기 항체 분자의 항체 중쇄 가변 영역 또는 경쇄 가변 영역 또는 둘 모두를 인코딩하는 단리된 핵산도 또한 제공된다.

[0945] 일 실시형태에서, 단리된 핵산은 중쇄 CDR 1 내지 3을 인코딩하며, 상기 핵산은 SEQ ID NO: 242 내지 246, 255, 256 내지 260, 267 내지 271 또는 278 내지 280의 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0946] 또 다른 실시형태에서, 단리된 핵산은 경쇄 CDR 1 내지 3을 인코딩하며, 상기 핵산은 SEQ ID NO: 247 내지 254, 261 내지 266 또는 272 내지 277의 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0947] 다른 실시형태에서, 상기 핵산은 중쇄 가변 도메인을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 추가로 포함하며, 상기 뉴클레오티드 서열은 SEQ ID NO: 173, 185, 217, 221, 224, 229 또는 235 중 임의의 것과 적어도 85% 동일하다.

[0948] 다른 실시형태에서, 상기 핵산은 중쇄 가변 도메인을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 추가로 포함하며, 상기 뉴클레오티드 서열은 SEQ ID NO: 173, 185, 217, 221, 224, 229 또는 235 중 임의의 것을 포함한다.

[0949] 다른 실시형태에서, 상기 핵산은 중쇄를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 추가로 포함하며, 상기 뉴클레오티드 서열은 SEQ ID NO: 175, 187, 219, 223, 226, 230 또는 237 중 임의의 것과 적어도 85% 동일하다.

[0950] 다른 실시형태에서, 상기 핵산은 중쇄를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 추가로 포함하며, 상기 뉴클레오티드 서열은 SEQ ID NO: 175, 187, 219, 223, 226, 230 또는 237 중 임의의 것을 포함한다.

[0951] 다른 실시형태에서, 상기 핵산은 경쇄 가변 도메인을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 추가로 포함하며, 상기 뉴클레오티드 서열은 SEQ ID NO: 177, 181, 189, 193, 197, 201, 205, 209, 213, 227, 231, 233, 238 또는 240 중 임의의 것과 적어도 85% 동일하다.

[0952] 다른 실시형태에서, 상기 핵산은 경쇄 가변 도메인을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 추가로 포함하며, 상기 뉴클레오티드 서열은 SEQ ID NO: 177, 181, 189, 193, 197, 201, 205, 209, 213, 227, 231, 233, 238 또는 240 중 임의의 것을 포함한다.

[0953] 다른 실시형태에서, 상기 핵산은 경쇄를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 추가로 포함하며, 상기 뉴클레오티드 서열은 SEQ ID NO: 179, 183, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 228, 232, 234, 239 또는 241 중 임의의 것과 적어도 85% 동일하다.

[0954] 다른 실시형태에서, 상기 핵산은 경쇄를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 추가로 포함하며, 상기 뉴클레오티드 서열은 SEQ ID NO: 179, 183, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 228, 232, 234, 239 또는 241 중 임의의 것을 포함한다.

[0955] 특정 실시형태에서, 상기 핵산을 포함하는 하나 이상의 발현 벡터 및 숙주 세포가 제공된다.

[0956] 유전자 발현에 적합한 조건 하에서 본원에 기재된 바와 같은 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함하는 항체 분자 또는 그의 단편의 생성 방법도 또한 제공된다.

[0957] 일 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 항체 분자의 제공 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 PD-1 항원(예를 들어 PD-1 에피토프의 적어도 일부를 포함하는 항원)을 제공하는 단계; PD-1 폴리펩티드에 특이적으로 결합하는 항체 분자를 수득하는 단계; 및 항체 분자가 PD-1 폴리펩티드에 특이적으로 결합하는지를 평가하는 단계 또는 PD-1의 활성을 조절, 예를 들어 억제하는 데에서의 항체 분자의 효능을 평가하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 항체 분자를 대상체, 예를 들어 인간 또는 비-인간 동물에게 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0958] 또 다른 양태에서, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제, 및 치료제, 예를 들어 본원에 기재된 항-PD-1 항체 분자 중 적어도 하나를 포함하는 조성물, 예를 들어 약제학적 조성물을 제공한다. 일 실시형태에서, 조성물, 예를 들어 약제학적 조성물은 항체 분자 및 하나 이상의 작용제, 예를 들어 치료제 또는 본원에 기재된 바와 같은 다른 항체 분자의 조합을 포함한다. 일 실시형태에서, 항체 분자는 표지 또는 치료제에 컨쥬게이트된다.

[0959] [표 6]

쥣과, 키메라 및 인간화 항-PD-1 항체 분자에 대한 아미노산 및 뉴클레오티드 서열. 항체 분자에는 쥣과 mAb BAP049, 키메라 mAb BAP049-chi 및 BAP049-chi-Y, 및 인간화 mAb BAP049-hum01 내지 BAP049-hum16 및 BAP049-클론-A 내지 BAP049-클론-E가 포함된다. 중쇄 및 경쇄 CDR, 중쇄 및 경쇄 가변 영역 및 중쇄 및 경쇄의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열이 나타나 있다.

BAP049 HC		
SEQ ID NO: 137 (카바트)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (카바트)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (카바트)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (코티아)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (코티아)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (코티아)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 142	VH	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKN RTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTLVTVSA
SEQ ID NO: 143	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAACCTGGGTCTGAGCTG GTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAGGC CTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACC ACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAAGGG ACTCTGGTCACTGTCTCTGCA
SEQ ID NO: 144	VH	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKN RTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTLVTVSA
SEQ ID NO: 145	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCTG GTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAGGC CTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACC ACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAAGGG ACTCTGGTCACTGTCTCTGCA
BAP049 LC		
SEQ ID NO: 146 (카바트)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (카바트)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 148 (카바트)	LCDR3	QNDYSYPCT
SEQ ID NO: 149 (코티아)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 151 (코티아)	LCDR3	DYSYPC
SEQ ID NO: 152	VL	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTRESGVPD RFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYS YPCTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 153	DNA VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG ACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACTATGAGC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATCTTC TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGAT CGCTTCACAGGCAGTGGATCTGTAACAGATTTC ACTCTCACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGAC CTGGCAGTTTATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTGCACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTG GAAATAAAA
BAP049-chi HC		
SEQ ID NO: 137 (카바트)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (카바트)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (카바트)	HCDR3	WTTGTGAY

[0960]

[0961]

[0962]

SEQ ID NO: 140 (코티아)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (코티아)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (코티아)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 154	VH	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKN RTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 155	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTGAGCTG GTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAGGC CTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACC ACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 156	HC	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKN RTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 157	DNA HC	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTGAGCTG GTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAGGC CTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACC ACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC

[0963]

		TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
SEQ ID NO: 158	VH	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKN RTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 159	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCTG GTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAGGC CTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACC ACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 160	HC	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKN RTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY

[0964]

		RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 161	DNA HC	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCTG GTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAGGC CTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACC ACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-chi LC		
SEQ ID NO: 146 **(카바트)**	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT

SEQ ID NO: 147 (카바트)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 148 (카바트)	LCDR3	QNDYSYPCT
SEQ ID NO: 149 (코티아)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 151 (코티아)	LCDR3	DYSYPC
SEQ ID NO: 162	VL	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTRESGVPD RFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYS YPCTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 163	DNA VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG ACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACTATGAGC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATCTTC TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGAT CGCTTCACAGGCAGTGGATCTGTAACAGATTTC ACTCTCACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGAC CTGGCAGTTTATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTGCACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 164	LC	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTRESGVPD RFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYS YPCTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 165	DNA LC	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG ACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACTATGAGC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATCTTC TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGAT CGCTTCACAGGCAGTGGATCTGTAACAGATTTC ACTCTCACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGAC CTGGCAGTTTATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTGCACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-chi-Y HC		

[0965]

SEQ ID NO: 137 (카바트)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (카바트)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (카바트)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (코티아)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (코티아)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (코티아)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 154	VH	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKN RTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 155	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTGAGCTG GTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAGGC CTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACC ACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 156	HC	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKN RTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 157	DNA HC	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTGAGCTG GTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAGGC CTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACC ACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC

[0966]

[0967]

		TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
SEQ ID NO: 158	VH	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKN RTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 159	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCTG GTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAGGC CTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACC ACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 160	HC	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYW MHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKN RTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY

[0968]

		TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 161	DNA HC	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCTG GTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCGTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAGGC CTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAAC AGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACC ACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA

[0969]

BAP049-chi-Y LC		
SEQ ID NO: 146 (카바트)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (카바트)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (카바트)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (코티아)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (코티아)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 168	VL	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTRESGVPD RFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 169	DNA VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG ACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACTATGAGC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATCTTC TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGAT CGCTTCACAGGCAGTGGATCTGTAACAGATTTC ACTCTCACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGAC CTGGCAGTTTATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 170	LC	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTRESGVPD RFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 171	DNA LC	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG ACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACTATGAGC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATCTTC TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGAT CGCTTCACAGGCAGTGGATCTGTAACAGATTTC ACTCTCACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGAC CTGGCAGTTTATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC

		GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum01 HC		
SEQ ID NO: 137 (카바트)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (카바트)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (카바트)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (코티아)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (코티아)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (코티아)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 172	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 173	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 174	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 175	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG

[0970]

[0971]

		ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum01 LC		
SEQ ID NO: 146 (카바트)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (카바트)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (카바트)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (코티아)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (코티아)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 176	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 177	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT

		TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTC ACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGAT TTTGCAACTTATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 178	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 179	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTC ACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGAT TTTGCAACTTATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum02 HC		
SEQ ID NO: 137 (카바트)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (카바트)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (카바트)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (코티아)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (코티아)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (코티아)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 172	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 173	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG

[0972]

[0973]

		ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 174	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 175	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC

[0974]

		CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum02 LC		
SEQ ID NO: 146 (카바트)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (카바트)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (카바트)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (코티아)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (코티아)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 180	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGIPP RFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 181	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACT TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGATCCCACCT CGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGATTTT ACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGAT GCTGCATATTACTTCTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 182	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGIPP RFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 183	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACT TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG

		AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGATCCCACCT CGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGATTTT ACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGAT GCTGCATATTACTTCTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum03 HC		
SEQ ID NO: 137 (카바트)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (카바트)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (카바트)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (코티아)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (코티아)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (코티아)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 184	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 185	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 186	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY

[0975]

		RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 187	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum03 LC		
SEQ ID NO: 146 (카바트)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT

[0976]

SEQ ID NO: 147 (카바트)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (카바트)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (코티아)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (코티아)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 180	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGIPP RFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 181	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACT TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGATCCCACCT CGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGATTTT ACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGAT GCTGCATATTACTTCTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 182	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGIPP RFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 183	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACT TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGATCCCACCT CGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGATTTT ACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGAT GCTGCATATTACTTCTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum04 HC		

[0977]

[0978]

SEQ ID NO: 137 (카바트)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (카바트)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (카바트)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (코티아)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (코티아)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (코티아)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 184	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 185	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 186	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 187	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC

[0979]

		TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum04 LC		
SEQ ID NO: 146 (카바트)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (카바트)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (카바트)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (코티아)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (코티아)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 188	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 189	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTT ACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGAT ATTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT

[0980]

		TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 190	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 191	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTT ACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGAT ATTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum05 HC		
SEQ ID NO: 137 (카바트)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (카바트)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (카바트)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (코티아)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (코티아)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (코티아)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 172	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 173	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC

[0981]

		ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 174	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 175	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA

[0982]

		GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum05 LC		
SEQ ID NO: 146 (카바트)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (카바트)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (카바트)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (코티아)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (코티아)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 188	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 189	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTT ACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGAT ATTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 190	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 191	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTT ACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGAT

[0983]

		ATTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum06 HC		
SEQ ID NO: 137 (카바트)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (카바트)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (카바트)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (코티아)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (코티아)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (코티아)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 172	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 173	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 174	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL

[0984]

		HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 175	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum06 LC		
SEQ ID NO: 146 (카바트)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (카바트)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (카바트)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (코티아)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF

[0985]

SEQ ID NO: 150 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (코티아)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 192	VL	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 193	DNA VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTG CCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 194	LC	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 195	DNA LC	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTG CCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum07 HC		
SEQ ID NO: 137 (카바트)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (카바트)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (카바트)	HCDR3	WTTGTGAY

[0986]

SEQ ID NO: 140 (코티아)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (코티아)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (코티아)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 172	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 173	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 174	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 175	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC

[0987]

		TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum07 LC		
SEQ ID NO: 146 (카바트)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (카바트)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (카바트)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (코티아)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (코티아)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 196	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 197	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA

[0988]

SEQ ID NO: 198	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 199	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum08 HC		
SEQ ID NO: 137 (카바트)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (카바트)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (카바트)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (코티아)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (코티아)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (코티아)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 184	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 185	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG

[0989]

		ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 186	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 187	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC

[0990]

		TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum08 LC		
SEQ ID NO: 146 (카바트)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (카바트)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (카바트)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (코티아)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (코티아)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 200	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 201	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 202	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 203	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG

		GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum09 HC		
SEQ ID NO: 137 (카바트)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (카바트)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (카바트)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (코티아)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (코티아)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (코티아)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 172	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 173	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 174	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK

[0991]

[0992]

SEQ ID NO: 175	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum09 LC		
SEQ ID NO: 146 (카바트)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (카바트)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (카바트)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (코티아)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (코티아)	LCDR3	DYSYPY

[0993]

SEQ ID NO: 200	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 201	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 202	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 203	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum10 HC		
SEQ ID NO: 137 (카바트)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (카바트)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (카바트)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (코티아)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (코티아)	HCDR2	YPGTGG

[0994]

SEQ ID NO: 139 (코티아)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 184	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 185	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 186	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 187	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC

[0995]

		AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum10 LC		
SEQ ID NO: 146 (카바트)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (카바트)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (카바트)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (코티아)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (코티아)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 204	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 205	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 206	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS

[0996]

		YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 207	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum11 HC		
SEQ ID NO: 137 (카바트)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (카바트)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (카바트)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (코티아)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (코티아)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (코티아)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 172	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 173	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC

[0997]

SEQ ID NO: 174	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 175	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG

[0998]

		AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum11 LC		
SEQ ID NO: 146 (카바트)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (카바트)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (카바트)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (코티아)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (코티아)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 204	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 205	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 206	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 207	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA

[0999]

		TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum12 HC		
SEQ ID NO: 137 (카바트)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (카바트)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (카바트)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (코티아)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (코티아)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (코티아)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 172	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 173	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 174	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 175	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG

[1000]

		ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum12 LC		
SEQ ID NO: 146 (카바트)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (카바트)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (카바트)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (코티아)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (코티아)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 208	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYLQKPGQSPQLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS

		YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 209	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACT TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCTGCAG AAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 210	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYLQKPGQSPQLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 211	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACT TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCTGCAG AAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum13 HC		
SEQ ID NO: 137 (카바트)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (카바트)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (카바트)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (코티아)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (코티아)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (코티아)	HCDR3	WTTGTGAY

[1001]

[1002]

SEQ ID NO: 172	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 173	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 174	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 175	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT

[1003]

		CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum13 LC		
SEQ ID NO: 146 (카바트)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (카바트)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (카바트)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (코티아)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (코티아)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 212	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 213	DNA VL	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTG CCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTAACCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 214	LC	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK

[1004]

		SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 215	DNA LC	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTG CCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTAACCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum14 HC		
SEQ ID NO: 137 (카바트)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (카바트)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (카바트)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (코티아)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (코티아)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (코티아)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 216	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 217	DNA VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTG AAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGC AAGGCTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTACTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 218	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN

[1005]

		RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 219	DNA HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTG AAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGC AAGGCTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTACTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA

		ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum14 LC		
SEQ ID NO: 146 (카바트)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (카바트)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (카바트)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (코티아)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (코티아)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 204	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 205	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 206	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 207	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG

[1006]

		AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum15 HC		
SEQ ID NO: 137 (카바트)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (카바트)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (카바트)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (코티아)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (코티아)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (코티아)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 216	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 217	DNA VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTG AAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGC AAGGCTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTACTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 218	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 219	DNA HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTG AAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGC AAGGCTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT

[1007]

[1008]

		GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTACTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum15 LC		
SEQ ID NO: 146 (카바트)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (카바트)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (카바트)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (코티아)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (코티아)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 200	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK

[1009]

SEQ ID NO: 201	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 202	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 203	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum16 HC		
SEQ ID NO: 137 (카바트)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (카바트)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (카바트)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (코티아)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (코티아)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (코티아)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 220	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQAPGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN

[1010]

		RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 221	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 222	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQAPGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 223	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCTGGCTACACATTCACCACTTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGG ACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTC CTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCA

[1011]

		AAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum16 LC		
SEQ ID NO: 146 (카바트)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (카바트)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (카바트)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (코티아)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (코티아)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 200	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 201	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 202	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY

[1012]

		ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 203	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAG TCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-클론-A HC		
SEQ ID NO: 137 (카바트)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (카바트)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (카바트)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (코티아)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (코티아)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (코티아)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 172	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 224	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGC AAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAGGGC CTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGGCACC GGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCCACCTCC ACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTGAGATCC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCGGTGG ACAACCGGCACAGGCGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACAGTGACCGTGTCCTCT
SEQ ID NO: 225	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW

[1013]

		TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 226	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGC AAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAGGGC CTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGGCACC GGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCCACCTCC ACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTGAGATCC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCGGTGG ACAACCGGCACAGGCGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACAGTGACCGTGTCCTCTGCTTCTACCAAG GGGCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCTGCTCC AGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTG ACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGC AGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTAC ACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGC CCACCCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAGTTC CTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCC AAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACC CCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCC CAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACC AAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAACAGCACCTAC CGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAG GTCTCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAA AAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGA GAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCACCCAGCCAA GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACC TGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAG AACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGAC AGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAGGCTG ACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGGGCAAC

[1014]

		GTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTG CACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTG TCCCTGGGC
BAP049-클론-A LC		
SEQ ID NO: 146 (카바트)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (카바트)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (카바트)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (코티아)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (코티아)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 176	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 227	DNA VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTG TCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACCCTGTCC TGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGC AACCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACTGCTGATCTAC TGGGCCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCCTCT AGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCGAGTTT ACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGACGAC TTCGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTACTCC TACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTG GAAATCAAG
SEQ ID NO: 178	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 228	DNA LC	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTG TCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACCCTGTCC TGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGC AACCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACTGCTGATCTAC TGGGCCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCCTCT AGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCGAGTTT ACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGACGAC TTCGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTACTCC TACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTG GAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTG TTCATCTTCCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAG AGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAAC AACTTCTACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGC

		CAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTG AGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTAC GCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGC CCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP049-클론-B HC		
SEQ ID NO: 137 (카바트)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (카바트)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (카바트)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (코티아)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (코티아)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (코티아)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 172	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 229	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGT AAAGGTTCAGGCTACACCTTCACTACCTACTGG ATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGGC CTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCACC GGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAAT AGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGC ACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCA GAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGG ACTACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGC ACTACCGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 225	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 230	DNA HC	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGT AAAGGTTCAGGCTACACCTTCACTACCTACTGG ATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGGC CTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCACC GGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAAT

[1015]

[1016]

		AGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGC ACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCA GAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGG ACTACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGC ACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAG GGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGC CGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGC TGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTG ACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCC GGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGC TCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACG GTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTAC ACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACT AAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGC CCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTC CTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACCG AAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACC CCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCA CAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTAC GTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACC AAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTAC CGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAG GACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAA GTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAA AAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGG GAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAG GAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACT TGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATC GCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAA AACAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGAC TCAGACGGATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTG ACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAAT GTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTG CACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTC TCCCTGGGA
BAP049-클론-B LC		
SEQ ID NO: 146 (카바트)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (카바트)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (카바트)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (코티아)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (코티아)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 188	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 231	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTG AGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGC

[1017]

		TGTAAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGT AATCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTAC TGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCT AGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTC ACCTTCACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGAT ATCGCTACCTACTACTGTCAGAACGACTATAGC TACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTC GAGATTAAG
SEQ ID NO: 190	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 232	DNA LC	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTG AGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGC TGTAAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGT AATCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTAC TGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCT AGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTC ACCTTCACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGAT ATCGCTACCTACTACTGTCAGAACGACTATAGC TACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTC GAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTG TTCATCTTCCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAG AGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAAC AACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGC CAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTG AGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTAC GCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGC CCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP049-클론-C HC		
SEQ ID NO: 137 (카바트)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (카바트)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (카바트)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (코티아)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (코티아)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (코티아)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 172	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS

[1018]

SEQ ID NO: 224	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGC AAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAGGGC CTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGGCACC GGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCCACCTCC ACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTGAGATCC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCGGTGG ACAACCGGCACAGGCGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACAGTGACCGTGTCCTCT
SEQ ID NO: 225	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 226	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGC AAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACTGG ATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAGGGC CTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGGCACC GGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCAAGAAC AGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCCACCTCC ACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTGAGATCC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCGGTGG ACAACCGGCACAGGCGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACAGTGACCGTGTCCTCTGCTTCTACCAAG GGGCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCTGCTCC AGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTG ACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGC AGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTAC ACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGC CCACCCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAGTTC CTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCC AAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACC CCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCC

		CAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACC AAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAACAGCACCTAC CGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAG GTCTCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAA AAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGA GAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCACCCAGCCAA GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACC TGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAG AACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGAC AGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAGGCTG ACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGGGCAAC GTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTG CACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTG TCCCTGGGC
BAP049-클론-C LC		
SEQ ID NO: 146 (카바트)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (카바트)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (카바트)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (코티아)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (코티아)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 200	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 233	DNA VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGACTTCCAG TCCGTGACCCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACA TGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGC AACCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACTGCTGATCTAC TGGGCCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCCTCT AGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCGACTTT ACCTTCACCATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGGAC GCCGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTACTCC TACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTG GAAATCAAG
SEQ ID NO: 202	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[1019]

[1020]

SEQ ID NO: 234	DNA LC	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGACTTCCAG TCCGTGACCCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACA TGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGC AACCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACTGCTGATCTAC TGGGCCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCCTCT AGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCGACTTT ACCTTCACCATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGGAC GCCGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTACTCC TACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTG GAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTG TTCATCTTCCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAG AGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAAC AACTTCTACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGC CAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTG AGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTAC GCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGC CCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP049-클론-D HC		
SEQ ID NO: 137 **(카바트)**	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 **(카바트)**	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 **(카바트)**	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 **(코티아)**	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 **(코티아)**	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 **(코티아)**	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 184	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 235	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGC AAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACTGG ATGCACTGGATCCGGCAGTCCCCCTCTAGGGGC CTGGAATGGCTGGGCAACATCTACCCTGGCACC GGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCAAGAAC AGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAAC ACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGTACCAGATGG ACCACCGGAACCGGCGCCTATTGGGGCCAGGGC ACAACAGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 236	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKN RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS

		GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 237	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGC AAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACCTACTGG ATGCACTGGATCCGGCAGTCCCCCTCTAGGGGC CTGGAATGGCTGGGCAACATCTACCCTGGCACC GGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCAAGAAC AGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAAC ACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGTACCAGATGG ACCACCGGAACCGGCGCCTATTGGGGCCAGGGC ACAACAGTGACCGTGTCCTCCGCTTCTACCAAG GGGCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCTGCTCC AGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGC TGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTG ACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGC AGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTAC ACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGC CCACCCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAGTTC CTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCC AAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACC CCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCC CAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACC AAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAACAGCACCTAC CGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAG GTCTCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAA AAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGA GAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCACCCAGCCAA GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACC TGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAG AACAACTACAAGACCACCCCCCCAGTGCTGGAC AGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAGGCTG ACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGGGCAAC GTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTG CACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTG

[1021]

		TCCCTGGGC
BAP049-클론-D LC		
SEQ ID NO: 146 (카바트)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (카바트)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (카바트)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (코티아)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (코티아)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 204	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 238	DNA VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTG TCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACCCTGTCC TGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGC AACCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACTGCTGATCTAC TGGGCCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCCTCT AGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCGACTTT ACCTTCACCATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGGAC GCCGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTACTCC TACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTG GAAATCAAG
SEQ ID NO: 206	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 239	DNA LC	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTG TCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACCCTGTCC TGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGC AACCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACTGCTGATCTAC TGGGCCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCCTCT AGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCGACTTT ACCTTCACCATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGGAC GCCGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTACTCC TACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTG GAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTG TTCATCTTCCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAG AGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAAC AACTTCTACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGC CAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC

[1022]

[1023]

		TCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTG AGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTAC GCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGC CCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP049-클론-E HC		
SEQ ID NO: 137 (카바트)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 138 (카바트)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 139 (카바트)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 140 (코티아)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 141 (코티아)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 139 (코티아)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 172	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 229	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGT AAAGGTTCAGGCTACACCTTCACTACCTACTGG ATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGGC CTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCACC GGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAAT AGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGC ACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCA GAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGG ACTACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGC ACTACCGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 225	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYW MHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRW TTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 230	DNA HC	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGT AAAGGTTCAGGCTACACCTTCACTACCTACTGG ATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGGC CTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCACC GGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAAT AGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGC

[1024]

		ACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCA GAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGG ACTACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGC ACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAG GGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGC CGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGC TGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTG ACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCC GGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGC TCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACG GTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTAC ACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACT AAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGC CCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTC CTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACCG AAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACC CCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCA CAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTAC GTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACC AAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTAC CGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAG GACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAA GTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAA AAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGG GAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAG GAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACT TGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATC GCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAA AACAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGAC TCAGACGGATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTG ACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAAT GTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTG CACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTC TCCCTGGGA
BAP049-클론-E LC		
SEQ ID NO: 146 (카바트)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 147 (카바트)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 166 (카바트)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 149 (코티아)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 150 (코티아)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 167 (코티아)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 204	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 240	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTG AGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGC TGTAAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGT

[1025]

		AATCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTAC TGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCT AGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTC ACCTTCACTATCTCTAGCCTGGAAGCCGAGGAC GCCGCTACCTACTACTGTCAGAACGACTATAGC TACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTC GAGATTAAG
SEQ ID NO: 206	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSG NQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 241	DNA LC	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTG AGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGC TGTAAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGT AATCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTAC TGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCT AGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTC ACCTTCACTATCTCTAGCCTGGAAGCCGAGGAC GCCGCTACCTACTACTGTCAGAACGACTATAGC TACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTC GAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTG TTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAG AGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAAC AACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGC CAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTG AGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTAC GCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGC CCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP049 HC		
SEQ ID NO: 242 (카바트)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 243 (카바트)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 244 (카바트)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 245 (코티아)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (코티아)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 244 (코티아)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049 LC		
SEQ ID NO: 247 (카바트)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC

SEQ ID NO: 248 (카바트)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 249 (카바트)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTGCACG
SEQ ID NO: 250 (코티아)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 251 (코티아)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 252 (코티아)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTGC
BAP049-chi HC		
SEQ ID NO: 242 (카바트)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 243 (카바트)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 244 (카바트)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 245 (코티아)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (코티아)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 244 (코티아)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-chi LC		
SEQ ID NO: 247 (카바트)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (카바트)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 249 (카바트)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTGCACG
SEQ ID NO: 250 (코티아)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 251 (코티아)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 252 (코티아)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTGC
BAP049-chi Y HC		
SEQ ID NO: 242 (카바트)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 243 (카바트)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 244 (카바트)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 245 (코티아)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (코티아)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 244 (코티아)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-chi Y LC		
SEQ ID NO: 247 (카바트)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (카바트)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 253 (카바트)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 250 (코티아)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 251 (코티아)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 254 (코티아)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum01 HC		
SEQ ID NO: 242 (카바트)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 243 (카바트)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC

[1026]

		GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 244 (카바트)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 245 (코티아)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (코티아)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 244 (코티아)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum01 LC		
SEQ ID NO: 247 (카바트)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (카바트)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 253 (카바트)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 250 (코티아)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 251 (코티아)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 254 (코티아)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum02 HC		
SEQ ID NO: 242 (카바트)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 243 (카바트)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 244 (카바트)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 245 (코티아)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (코티아)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 244 (코티아)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum02 LC		
SEQ ID NO: 247 (카바트)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (카바트)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 253 (카바트)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 250 (코티아)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 251 (코티아)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 254 (코티아)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum03 HC		
SEQ ID NO: 242 (카바트)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 243 (카바트)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 244 (카바트)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 245 (코티아)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (코티아)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 244 (코티아)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum03 LC		
SEQ ID NO: 247 (카바트)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (카바트)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT

[1027]

[1028]

SEQ ID NO: 253 (카바트)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 250 (코티아)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 251 (코티아)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 254 (코티아)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum04 HC		
SEQ ID NO: 242 (카바트)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 243 (카바트)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 244 (카바트)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 245 (코티아)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (코티아)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 244 (코티아)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum04 LC		
SEQ ID NO: 247 (카바트)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (카바트)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 253 (카바트)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 250 (코티아)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 251 (코티아)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 254 (코티아)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum05 HC		
SEQ ID NO: 242 (카바트)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 243 (카바트)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 244 (카바트)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 245 (코티아)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (코티아)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 244 (코티아)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum05 LC		
SEQ ID NO: 247 (카바트)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (카바트)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 253 (카바트)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 250 (코티아)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 251 (코티아)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 254 (코티아)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum06 HC		
SEQ ID NO: 242 (카바트)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 243 (카바트)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC

[1029]

SEQ ID NO: 244 (카바트)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 245 (코티아)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (코티아)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 244 (코티아)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum06 LC		
SEQ ID NO: 247 (카바트)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (카바트)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 253 (카바트)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 250 (코티아)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 251 (코티아)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 254 (코티아)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum07 HC		
SEQ ID NO: 242 (카바트)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 243 (카바트)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 244 (카바트)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 245 (코티아)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (코티아)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 244 (코티아)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum07 LC		
SEQ ID NO: 247 (카바트)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (카바트)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 253 (카바트)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 250 (코티아)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 251 (코티아)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 254 (코티아)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum08 HC		
SEQ ID NO: 242 (카바트)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 243 (카바트)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 244 (카바트)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 245 (코티아)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (코티아)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 244 (코티아)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum08 LC		
SEQ ID NO: 247 (카바트)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (카바트)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 253 (카바트)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG

SEQ ID NO: 250 (코티아)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 251 (코티아)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 254 (코티아)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum09 HC		
SEQ ID NO: 242 (카바트)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 243 (카바트)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 244 (카바트)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 245 (코티아)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (코티아)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 244 (코티아)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum09 LC		
SEQ ID NO: 247 (카바트)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (카바트)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 253 (카바트)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 250 (코티아)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 251 (코티아)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 254 (코티아)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum10 HC		
SEQ ID NO: 242 (카바트)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 243 (카바트)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 244 (카바트)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 245 (코티아)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (코티아)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 244 (코티아)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum10 LC		
SEQ ID NO: 247 (카바트)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (카바트)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 253 (카바트)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 250 (코티아)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 251 (코티아)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 254 (코티아)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum11 HC		
SEQ ID NO: 242 (카바트)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 243 (카바트)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 244 (카바트)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT

[1030]

[1031]

SEQ ID NO: 245 (코티아)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (코티아)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 244 (코티아)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum11 LC		
SEQ ID NO: 247 (카바트)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (카바트)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 253 (카바트)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 250 (코티아)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 251 (코티아)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 254 (코티아)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum12 HC		
SEQ ID NO: 242 (카바트)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 243 (카바트)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 244 (카바트)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 245 (코티아)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (코티아)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 244 (코티아)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum12 LC		
SEQ ID NO: 247 (카바트)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (카바트)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 253 (카바트)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 250 (코티아)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 251 (코티아)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 254 (코티아)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum13 HC		
SEQ ID NO: 242 (카바트)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 243 (카바트)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 244 (카바트)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 245 (코티아)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (코티아)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 244 (코티아)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum13 LC		
SEQ ID NO: 285 (카바트)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTAACC
SEQ ID NO: 248 (카바트)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 253 (카바트)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 250 (코티아)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG

		AACTTC
SEQ ID NO: 251 (코티아)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 254 (코티아)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum14 HC		
SEQ ID NO: 242 (카바트)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 243 (카바트)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 255 (카바트)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC
SEQ ID NO: 245 (코티아)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (코티아)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 255 (코티아)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC
BAP049-hum14 LC		
SEQ ID NO: 247 (카바트)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (카바트)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 253 (카바트)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 250 (코티아)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 251 (코티아)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 254 (코티아)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum15 HC		
SEQ ID NO: 242 (카바트)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 243 (카바트)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 255 (카바트)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC
SEQ ID NO: 245 (코티아)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 246 (코티아)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 255 (코티아)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC
BAP049-hum15 LC		
SEQ ID NO: 247 (카바트)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (카바트)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 253 (카바트)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 250 (코티아)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 251 (코티아)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 254 (코티아)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum16 HC		
SEQ ID NO: 242 (카바트)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 243 (카바트)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 244 (카바트)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 245 (코티아)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC

[1032]

SEQ ID NO: 246 (코티아)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 244 (코티아)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum16 LC		
SEQ ID NO: 247 (카바트)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAAT CAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 248 (카바트)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 253 (카바트)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 250 (코티아)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTC
SEQ ID NO: 251 (코티아)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 254 (코티아)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-클론-A HC		
SEQ ID NO: 256 (카바트)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 257 (카바트)	HCDR2	AACATCTATCCTGGCACCGGCGGCTCCAACTTC GACGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 258 (카바트)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
SEQ ID NO: 259 (코티아)	HCDR1	GGCTACACCTTCACCACCTAC
SEQ ID NO: 260 (코티아)	HCDR2	TATCCTGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 258 (코티아)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
BAP049-클론-A LC		
SEQ ID NO: 261 (카바트)	LCDR1	AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAAC CAGAAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 262 (카바트)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGGAATCT
SEQ ID NO: 263 (카바트)	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 264 (코티아)	LCDR1	TCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAG AACTTC
SEQ ID NO: 265 (코티아)	LCDR2	TGGGCCTCC
SEQ ID NO: 266 (코티아)	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC
BAP049-클론-B HC		
SEQ ID NO: 267 (카바트)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 268 (카바트)	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTC GACGAGAAGTTTAAGAAT
SEQ ID NO: 269 (카바트)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
SEQ ID NO: 270 (코티아)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 271 (코티아)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 269 (코티아)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
BAP049-클론-B LC		
SEQ ID NO: 272 (카바트)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAAT CAGAAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 273 (카바트)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
SEQ ID NO: 274 (카바트)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 275 (코티아)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAG AACTTC

[1033]

SEQ ID NO: 276 (코티아)	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 277 (코티아)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC
BAP049-클론-C HC		
SEQ ID NO: 256 (카바트)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 257 (카바트)	HCDR2	AACATCTATCCTGGCACCGGCGGCTCCAACTTC GACGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 258 (카바트)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
SEQ ID NO: 259 (코티아)	HCDR1	GGCTACACCTTCACCACCTAC
SEQ ID NO: 260 (코티아)	HCDR2	TATCCTGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 258 (코티아)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
BAP049-클론-C LC		
SEQ ID NO: 261 (카바트)	LCDR1	AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAAC CAGAAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 262 (카바트)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGGAATCT
SEQ ID NO: 263 (카바트)	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 264 (코티아)	LCDR1	TCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAG AACTTC
SEQ ID NO: 265 (코티아)	LCDR2	TGGGCCTCC
SEQ ID NO: 266 (코티아)	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC
BAP049-클론-D HC		
SEQ ID NO: 256 (카바트)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 278 (카바트)	HCDR2	AACATCTACCCTGGCACCGGCGGCTCCAACTTC GACGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 279 (카바트)	HCDR3	TGGACCACCGGAACCGGCGCCTAT
SEQ ID NO: 259 (코티아)	HCDR1	GGCTACACCTTCACCACCTAC
SEQ ID NO: 280 (코티아)	HCDR2	TACCCTGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 279 (코티아)	HCDR3	TGGACCACCGGAACCGGCGCCTAT
BAP049-클론-D LC		
SEQ ID NO: 261 (카바트)	LCDR1	AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAAC CAGAAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 262 (카바트)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGGAATCT
SEQ ID NO: 263 (카바트)	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 264 (코티아)	LCDR1	TCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAG AACTTC
SEQ ID NO: 265 (코티아)	LCDR2	TGGGCCTCC
SEQ ID NO: 266 (코티아)	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC
BAP049-클론-E HC		
SEQ ID NO: 267 (카바트)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 268 (카바트)	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTC GACGAGAAGTTTAAGAAT
SEQ ID NO: 269 (카바트)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
SEQ ID NO: 270 (코티아)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 271 (코티아)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC

[1034]

SEQ ID NO: 269 (코티아)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
BAP049-클론-E LC		
SEQ ID NO: 272 (카바트)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAAT CAGAAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 273 (카바트)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
SEQ ID NO: 274 (카바트)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 275 (코티아)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAG AACTTC
SEQ ID NO: 276 (코티아)	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 277 (코티아)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC

[1035]

[1036] 실시형태들에서, PD-1의 억제제는 항체 또는 그의 단편 이외의 분자이다. 실시형태들에서, PD-1의 억제제는 RNA 분자, 예를 들어 dsRNA 분자, 예를 들어 전문이 참조로 포함되는 2014년 12월 19일자 출원된 국제 공개 WO2015/090230호의 단락 [00489] 및 표 16 및 표 17에 기재된 바와 같이, 예를 들어, PD-1을 표적화하고, 조절하거나 조정하는, 예를 들어 억제하는 dsRNA 분자(예를 들어 RNAi 작용제, 예컨대 shRNA, siRNA, miRNA, 클러스터링된 규칙적 간격의 짧은 회문식 반복부(CRISPR), 전사-활성화제 유사 이펙터 뉴클레아제(TALEN), 또는 아연 핑거 엔도뉴클레아제(ZFN))를 포함한다.

[1037] PD-1, PD-L1 및 PD-L2의 항체, 항체 단편 및 다른 억제제는 해당 분야에 이용 가능하며, 본원에 기재된 본 발명의 CAR-발현 세포와 조합하여 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, PD-1 억제제는 PDR001(노바티스(Novartis)), 니볼루맙(브리스톨-마이어스 스퀍), 펨브롤리주맙(머크 앤드 컴퍼니(Merck & Co)), 피딜리주맙(큐어테크(CureTech)), MEDI0680(메드이뮨), REGN2810(리제너론(Regeneron)), TSR-042(테사로(Tesaro)), PF-06801591(화이자(Pfizer)), BGB-A317(베이진(Beigene)), BGB-108(베이진), INCSHR1210(인사이트(Incyte)) 또는 AMP-224(앰

플이뮨(Amplimmune))로부터 선택된다.

[1038] 니볼루맙(BMS-936558 또는 MDX1106으로도 지칭됨; 브리스톨-마이어스 스퀍)은 PD-1을 특이적으로 차단하는 완전 인간 IgG4 모노클로널 항체이다. PD-1에 특이적으로 결합하는 니볼루맙(클론 5C4) 및 다른 인간 모노클로널 항체는 US 8,008,449호 및 WO2006/121168호에 개시되어 있다.

[1039] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙이다. 니볼루맙에 대한 대안적인 명칭은 MDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538, OPDIVO® 또는 BMS-936558을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙(CAS 등록번호: 946414-94-4)이다. 니볼루맙은 PD1을 특이적으로 차단하는 완전 인간 IgG4 모노클로널 항체이다. PD1에 특이적으로 결합하는 니볼루맙(클론 5C4) 및 다른 인간 모노클로널 항체는 US 8,008,449호 및 WO2006/121168호에 개시되어 있다. 일 실시형태에서, PD-1의 억제제는 니볼루맙이며, 본원에 개시된 서열(또는 이와 실질적으로 동일하거나 유사한 서열, 예를 들어 특정된 서열과 적어도 85%, 90%, 95% 이상 동일한 서열)을 갖는다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 니볼루맙의 CDR 서열(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열 또는 중쇄 또는 경쇄 서열 중 하나 이상을 포함한다.

[1040] 니볼루맙의 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열은 하기와 같다:

중쇄

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSV
KGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCS
RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK
TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG
LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID
NO: 281)

경쇄

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSG
SGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY
[1041] ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 282)

[1042] 펨브롤리주맙(이전에 람브롤리주맙(lambrolizumab)으로도 알려져 있으며, MK03475로도 지칭됨; 머크)은 PD-1에 결합하는 인간화 IgG4 모노클로널 항체이다. 펨브롤리주맙 및 다른 인간화 항-PD-1 항체는 US 8,354,509호 및 WO2009/114335호에 개시되어 있다. AMP-224(B7-DCIg; 앰플이뮨; 예를 들어 WO2010/027827호 및 WO2011/066342호에 개시됨)는 PD-1과 B7-H1 간의 상호작용을 차단하는 PD-L2 Fc 융합 가용성 수용체이다. 다른 항-PD-1 항체는 AMP 514(앰플이뮨), 다른 것들 중 특히, 예를 들어 US 8,609,089호, US 2010028330호 및/또는 US 20120114649호에 개시된 항-PD-1 항체를 포함한다.

[1043] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 펨브롤리주맙이다. 펨브롤리주맙(람브롤리주맙(Lambrolizumab), MK-3475, MK03475, SCH-900475 또는 KEYTRUDA®으로도 지칭됨; 머크)은 PD-1에 결합하는 인간화 IgG4 모노클로널 항체이다. 펨브롤리주맙 및 다른 인간화 항-PD-1 항체는 문헌[Hamid, O. *et al*. (2013) *New England Journal of Medicine* 369 (2): 134-44], US 8,354,509호 및 WO2009/114335호에 개시되어 있다.

[1044] *펨브롤리주맙*

[1045] 일 실시형태에서, PD-1의 억제제는 예를 들어 US 8,354,509호 및 WO 2009/114335호에 개시된 펨브롤리주맙이며, 본원에 개시된 서열(또는 이와 실질적으로 동일하거나 유사한 서열, 예를 들어 특정된 서열과 적어도 85%, 90%, 95% 이상 동일한 서열)을 갖는다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 펨브롤리주맙의 CDR 서열(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열 또는 중쇄 또는 경쇄 서열 중 하나 이상을 포함한다.

[1046] 일부 실시형태에서, 항-PD1 항체 분자는 하기를 포함한다:

[1047] (i) SEQ ID NO: 530의 VHCDR1 아미노산 서열; SEQ ID NO: 531의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 532의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변(VH) 영역; 및

[1048] (ii) SEQ ID NO: 527의 VLCDR1 아미노산 서열; SEQ ID NO: 528의 VLCDR2 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 529의

VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변(VL) 영역,

[1049] 또는 이와 유사한 서열, 예를 들어 적어도 85%, 90%, 95% 이상 동일한 서열.

[1050] 다른 실시형태에서, 항-PD1 항체 분자는 SEQ ID NO: 283의 아미노산을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 284의 아미노산을 포함하는 경쇄 또는 이와 동일하거나 유사한 서열, 예를 들어 적어도 85%, 90%, 95% 이상 동일한 서열을 포함한다.

[1051] 펨브롤리주맙의 중쇄, 경쇄, 중쇄 CDR 및 경쇄 CDR의 아미노산 서열은 하기에 개시된 바와 같다:

[1052]
중쇄
QVQLVQSGVE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYYMYWVRQA PGQGLEWMGG 50

INPSNGGTNF NEKFKNRVTL TTDSSTTTAY MELKSLQFDD TAVYYCARRD 100
YRFDMGFDYW GQGTTVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT 200
YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT 250
LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY 300
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT 350
LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS 400
DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK 447
(SEQ ID NO: 283)

경쇄
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASKGVS TSGYSYLHWY QQKPGQAPRL 50
LIYLASYLES GVPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQHSRDLPL 100
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV 200
THQGLSSPVT KSFNRGEC 218
(SEQ ID NO: 284)

[1053]
경쇄 CDR1: RASKGVSTSGYSYLH (SEQ ID NO: 527)
경쇄 CDR2: LASYLES (SEQ ID NO: 528)
경쇄 CDR3: QHSRDLPLT (SEQ ID NO: 529)
중쇄 CDR1: NYYMY (SEQ ID NO: 530)
중쇄 CDR2: GINPSNGGTNFNEKFKN (SEQ ID NO: 531)
중쇄 CDR3: RDYRFDMGFDY (SEQ ID NO: 532)

[1054] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 피딜리주맙이다. 피딜리주맙(CT-011; 큐어 테크)은 PD1에 결합하는 인간화 IgG1k 모노클로널 항체이다. 피딜리주맙 및 다른 인간화 항-PD-1 모노클로널 항체는 그들의 전문이 참조로 포함되는 WO2009/101611호, 문헌[Rosenblatt, J. *et al.* (2011) *J Immunotherapy* 34(5): 409-18], US 7,695,715호, US 7,332,582호 및 US 8,686,119호에 개시되어 있다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 피딜리주맙의 CDR 서열(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열 중 하나 이상을 포함한다.

[1055] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 AMP-514로도 알려져 있는 MEDI0680(메드이뮨)이다. MEDI0680 및 다른 항-PD-1 항체는 그들의 전문이 참조로 포함되는 US 9,205,148호 및 WO 2012/145493호에 개시되어 있다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 MEDI0680의 CDR 서열(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열 중 하나 이상을 포함한다.

[1056] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 REGN2810(리제너론)이다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 REGN2810의 CDR 서열(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열 중 하나 이상을 포함한다.

[1057] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 PF-06801591(화이자). 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 PF-06801591의 CDR 서열(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄

서열 중 하나 이상을 포함한다.

[1058] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BGB-A317 또는 BGB-108(베이진). 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BGB-A317 또는 BGB-108의 CDR 서열(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열 중 하나 이상을 포함한다.

[1059] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 INCSHR01210 또는 SHR-1210으로도 알려져 있는 INCSHR1210(인사이트)이다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 INCSHR1210의 CDR 서열(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열 중 하나 이상을 포함한다.

[1060] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 ANB011로도 알려져 있는 TSR-042(테사로)이다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 TSR-042의 CDR 서열(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열 중 하나 이상을 포함한다.

[1061] 다른 항-PD1 항체는 AMP 514(앰플이뮨), 다른 것들 중 특히, 예를 들어 US 8,609,089호, US 2010028330호 및/또는 US 20120114649호에 개시된 항-PD1 항체를 포함한다. 추가의 알려져 있는 항-PD-1 항체는 예를 들어 전문이 참조로 포함되는 WO 2015/112800호, WO 2016/092419호, WO 2015/085847호, WO 2014/179664호, WO 2014/194302호, WO 2014/209804호, WO 2015/200119호, US 8,735,553호, US 7,488,802호, US 8,927,697호, US 8,993,731호 및 US 9,102,727호에 기재된 것들을 포함한다.

[1062] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 본원에 기재된 항-PD-1 항체 중 하나와 동일한, PD-1 상의 에피토프에 결합하기 위해 경쟁하고/거나 이에 결합하는 항체이다.

[1063] 일 실시형태에서, PD-1 억제제는 예를 들어 전문이 참조로 포함되는 US 8,907,053호에 기재된 바와 같이, PD-1 신호전달 경로를 억제하는 펩티드이다. 일부 실시형태에서, PD-1 억제제는 면역어드헤신(예를 들어 불변 영역(예를 들어 면역글로불린 서열의 Fc 영역)에 융합된 PD-L1 또는 PD-L2의 세포외 또는 PD-1 결합 부분을 포함하는 면역어드헤신)이다. 일부 실시형태에서, PD-1 억제제는 AMP-224(B7-DCIg; 앰플이뮨; 예를 들어 WO2010/027827호 및 WO2011/066342호에 개시됨)이며, PD-1과 B7-H1 간의 상호작용을 차단하는 PD-L2 Fc 융합 가용성 수용체이다.

[1064] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 또는 그의 단편은 전문이 참조로 포함되는 표제 "Antibody Molecules to PD-1 and Uses Thereof"의 US 2015/0210769호에 기재된 바와 같은 항-PD-1 항체 분자이다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E 중 임의의 것으로부터 선택되거나; 또는 US 2015/0210769호의 표 1에 기재되거나, 표 1의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩된 바와 같은 항체로부터의 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 CDR(또는 집합적으로 모든 CDR) 또는 상기 서열 중 임의의 것과 실질적으로 동일한(예를 들어 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한) 서열; 또는 밀접하게 관련된 CDR, 예를 들어 동일하거나 적어도 하나의 아미노산 변경을 갖지만, 2, 3 또는 4개 이하의 변경(예를 들어 치환, 결실 또는 삽입, 예를 들어 보존적 치환)을 갖는 CDR을 포함한다.

[1065] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-클론-A, BAP049-클론-B, BAP049-클론-C, BAP049-클론-D 또는 BAP049-클론-E 중 임의의 것으로부터 선택되거나; 또는 US 2015/0210769호의 표 1에 기재되거나 표 1의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩된 바와 같은 항체로부터의 적어도 1, 2, 3 또는 4개의 가변 영역; 또는 상기 서열 중 임의의 것과 실질적으로 동일한(예를 들어 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한) 서열을 포함한다.

[1066] **질환 및 장애를 위한 치료적 응용**

[1067] *항원, 예를 들어 CD19, 연관 질환 및/또는 장애*

[1068] 본 발명은 예를 들어 항원, 예를 들어 CD19의 발현과 관련된 질환 및 장애(예를 들어 암)를 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 일 양태에서, 본 발명은 암의 일부가 항원, 예를 들어 CD19에 대하여 음성이며, 암의 일부가 항원, 예를 들어 CD19에 대하여 양성인 질환의 치료 방법을 제공한다.

[1069] 예를 들어 본 발명의 방법 및 조성물은 재발되거나, 불응성 질환(예를 들어 암, 예를 들어 CD19+ 암)을 갖는 대상체를 치료하는데 유용하다.

[1070] 특정 실시형태에서, 대상체에는 본원에 기재된 CAR-발현 세포 및/또는 PD-1 억제제의 투여 전에, 화학요법제, 예를 들어 본원에 기재된 화학요법(림프구고갈 화학요법제, 카보플라틴 및/또는 겜시타빈)가 이전에 투여되었다. 실시형태들에서, 대상체에는 본원에 기재된 CAR-발현 세포 및/또는 PD-1 억제제의 투여 전에, 면역요법제, 예를 들어 동종이계 골수 이식물이 투여되었다. 실시형태들에서, 대상체는 본원에 기재된 CAR-발현 세포 및/또는 PD-1 억제제의 투여 전에 방사선 요법을 이전에 겪었다.

[1071] 본원에 기재된 조합 요법(예를 들어 CAR-발현 세포 및 PD-1 억제제)로 치료될 수 있는 예시적인 암은 혈액암을 포함한다. 예시적인 혈액암은 하기에 더욱 상세히 기재되어 있다.

[1072] 본 발명은 (다른 것 중에서) T 세포를 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하도록 유전자 변형시키고, CAR T 세포를 그를 필요로 하는 수용자에게 주입하는 세포 요법의 유형을 포함한다. 주입된 세포는 수용자 내에서 종양 세포를 사멸시킬 수 있다. 항체 요법과는 달리, CAR-변형된 T 세포는 생체내에서 복제할 수 있어서 장기간 존속하고, 이는 지속된 종양 제어로 이어질 수 있다. 다양한 양태에서, 환자에 투여된 T 세포, 또는 그의 자손은 환자에게 T 세포를 투여한 후 환자 내에서 적어도 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 2년, 3년, 4년, 또는 5년 동안 지속된다.

[1073] 본 발명은 또한 면역 이펙터 세포, 예를 들어 NK 세포 또는 T 세포를 키메라 항원 수용체(CAR)를 일시적으로 발현하도록 예를 들어 시험관내 전사된 RNA에 의해 변형시키고, CAR-발현(예를 들어 CART) 세포를 그를 필요로 하는 수용자에게 주입하는 세포 요법의 유형을 포함한다. 주입된 세포는 수용자 내에서 암 세포를 사멸시킬 수 있다. 따라서, 다양한 양태에서, 환자에게 투여된 CAR-발현 세포, 예를 들어 T 세포는 환자에게 CAR-발현 세포, 예를 들어 T 세포를 투여한 후 1개월 미만, 예를 들어 3주, 2주, 1주 동안 존재한다.

[1074] 임의의 특정한 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, CAR-변형된 T 세포에 의해 도출된 항암 면역 반응은 능동 또는 수동 면역 반응일 수 있거나, 또는 대안적으로 직접 대 간접 면역 반응으로 인한 것일 수 있다. 한 양태에서, CAR(예를 들어 CD19-CAR) 형질도입된 T 세포는 표적 항원(예를 들어 CD19)을 발현하는 인간 암 세포에 반응하여 특이적 염증유발 사이토카인 분비 및 강력한 세포용해 활성을 나타내고, 가용성 표적 항원 억제에 저항하고, 방관자 사멸을 매개하고, 확립된 인간 암의 퇴행을 매개한다. 예를 들어 표적 항원-발현 암의 불균질 영역 내의 항원이-없는 암 세포는 인접한 항원-양성 암 세포에 대해 이전에 반응한 표적 항원-재지시된 T 세포에 의한 간접적인 파괴에 감수성일 수 있다.

[1075] 일 양태에서, 본 발명은 대상체에서의 암의 치료 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포) 및 PD-1 억제제를 투여하는 것을 포함하는 조합 요법을 대상체에게 시행하여, 암이 대상체에서 치료되게 하는 단계를 포함한다. 본원에 기재된 조합 요법에 의해 치료 가능한 암의 일 예는 항원, 예를 들어 CD19의 발현과 관련된 암이다. 일 양태에서, 항원, 예를 들어 CD19의 발현과 관련된 암은 본원에 기재된 혈액암, 예를 들어 림프종, 예를 들어 여포성 림프종 또는 DLBCL 중 임의의 것으로부터 선택된다.

[1076] 일 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포) 및 PD-1 억제제의 조합 요법은 예를 들어 단독의 CAR-발현 세포 또는 PD-1 억제제의 단일요법에 비하여, 하기 중 하나 이상을 초래한다: CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포)의 항-종양 활성의 개선 또는 증가; CAR-발현 세포의 증식 또는 지속성 증가; CAR-발현 세포의 침윤의 개선 또는 증가; 종양 진행의 억제의 개선; 종양 진행의 지연; 암 세포 증식의 억제 또는 감소; 및/또는 종양 부담, 예를 들어 종양 체적 또는 크기의 감소. 일 실시형태에서, 조합 요법은 CAR-발현 세포의 지속성의 증가 및 예를 들어 B 세포 무형성증으로서 나타나는 B 세포 회복의 연장을 초래한다. 일 실시형태에서, 조합 요법은 CAR-발현 세포의 지속성의 증가 및 더 낮은, 예를 들어 감소된 재발의 위험을 초래한다.

[1077] 본 발명은 항원-발현(예를 들어 CD19-발현) 세포 집단의 증식의 억제 또는 이의 감소 방법을 제공한다. 일 실시형태에서, 상기 방법은 조합 요법제, 예를 들어 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포) 또는 CAR 발현 세포의 집단 및 PD-1 억제제를 포함하는 조합물을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 본원에 기재된 조합 요법은 단독의 CAR-발현(예를 들어 CD19 CAR-발현) 세포 또는 PD-1 억제제로 치료되는 대상체에서의 세포 및/또는 암 세포의 수량, 개수, 양 또는 백분율에 비하여, 항원(예를 들어 CD19) 또는 항원-발현(예를 들어 CD19-발현) 세포와 연관된 또 다른 암을 갖는 대상체 또는 그의 동물 모델에서 세포 및/또는 암 세포의 수량,

수, 양 또는 백분율을 적어도 적어도 5%, 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 99% 감소시킨다. 일 실시형태에서, 대상체는 인간이다. 일 실시형태에서, 대상체는 원숭이, 예를 들어 사이노몰거스 원숭이이다.

[1078] 또한, 본 발명은 장애, 예를 들어 항원-발현 세포(예를 들어 CD19-발현 세포)와 관련된 장애(예를 들어 본원에 기재된 암)의 예방, 치료 및/또는 관리 방법을 제공하며, 상기 방법은 CAR-발현 세포(예를 들어 C19 CAR-발현 세포) 또는 CAR-발현 세포의 집단 및 PD-1 억제제를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 대상체는 인간이다.

[1079] 일 양태에서, 본 발명은 암 세포를 본원에 기재된 CAR-발현(예를 들어 CD19 CAR 발현) 세포, 예를 들어 CD19 CART 세포 및 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 다른 CAR 발현 세포와 접촉시켜, CART가 항원에 반응하여 활성화되고, 암 세포를 표적화되게 하는 단계를 포함하는 암 세포(예를 들어 항원-발현, 예를 들어 CD19-발현 암 세포)의 성장의 억제 방법에 관한 것이며, 여기서, 암의 성장은 억제된다. CAR-발현 세포, 예를 들어 T 세포는 PD-1, 예를 들어 본원에 기재된 PD-1과 조합하여 투여된다.

[1080] 또한, 본 발명은 질환, 예를 들어 항원-발현(예를 들어 CD19-발현) 세포와 관련된 질환(예를 들어 항원, 예를 들어 CD19를 발현하는 혈액암 또는 비정형 암)의 예방, 치료 및/또는 관리 방법을 제공하며, 상기 방법은 항원-발현 세포에 결합하는 CAR-발현(예를 들어 CD19 CAR-발현) 세포 및 본원에 기재된 PD-1 억제제를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 대상체는 인간이다. 항원(예를 들어 CD19)-발현 세포와 관련된 장애의 비제한적인 예는 자가면역 장애(예컨대, 루푸스), 염증성 장애(예컨대, 알러지 및 천식) 및 암(예컨대, 항원, 예를 들어 CD19를 발현하는 혈액암 또는 비정형 암)을 포함한다.

[1081] 또한, 본 발명은 항원-발현(예를 들어 CD19-발현) 세포와 관련된 질환의 예방, 치료 및/또는 관리 방법을 제공하며, 상기 방법은 항원-발현(예를 들어 CD19-발현) 세포에 결합하는 본 발명의 CART 세포(예를 들어 항-CD19 CART 세포)를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 대상체는 인간이다.

[1082] 또한, 본 발명은 예를 들어 항원-발현(예를 들어 CD19-발현) 세포와 관련된 암의 재발의 예방 방법을 제공하며, 상기 방법은 항원-발현(예를 들어 CD19-발현) 세포에 결합하는 본 발명의 CART 세포(예를 들어 항-CD19 CART 세포)를 암의 재발의 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 상기 방법은 유효량의 또 다른 요법제, 예를 들어 PD-1 억제제와 조합하여, 항원-발현(예를 들어 CD19-발현) 세포에 결합하는 유효량의 본원에 기재된 CART 세포(예를 들어 항-CD19 CART 세포)를 암의 재발의 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[1083] 예를 들어 항원, 예를 들어 CD19의 발현과 관련된 비-암 관련 적응증은 예를 들어 자가면역 질환(예를 들어 루푸스), 염증성 장애(알러지 및 천식) 및 이식을 포함하나 이들에 한정되지 않는다.

[1084] 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 단독으로, 또는 희석제 및/또는 다른 성분, 예컨대 IL-2 또는 다른 사이토카인 또는 세포 집단과 조합하여 약제학적 조성물로서 투여될 수 있다.

[1085] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포)를 사용하여 B 세포(예를 들어 B 세포의 집단, 예를 들어 조절 B 세포)를 고갈시킨다. 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, B 세포, 예를 들어 조절 B 세포의 고갈이 종양 미세환경을 개선시켜, 조합 요법(예를 들어 본원에 기재된 조합 요법)이 (예를 들어 B 세포의 고갈의 부재보다) 더욱 효율적일 수 있게 할 수 있는 것으로 여겨진다. 따라서, 감소, 예를 들어 고갈 방법이 본원에 제공된다. 따라서, 조절 세포(예를 들어 조절 B 세포)의 감소, 예를 들어 고갈 방법이 본원에 제공된다. 상기 방법은 조절 세포를 감소시키기에 충분한 양의 본원에 기재된 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포)를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 방법을 사용하여 종양 미세환경을 조절할 수 있으며, 예를 들어 본원에 기재된 치료법의 효율성을 향상시킬 수 있다.

[1086] **혈액암**

[1087] 혈액암 병증은 암의 유형, 예컨대 혈액, 골수 및 림프계에 영향을 미치는 백혈병, 림프종 및 악성 림프증식성 병증이다.

[1088] 일 실시형태에서, 혈액암은 백혈병이다. 일 실시형태에서, 암은 B-세포 급성 림프성 백혈병(BALL), T-세포 급성 림프성 백혈병(TALL), 소림프구성 백혈병(SLL), 급성 림프성 백혈병(ALL)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 하나 이상의 급성 백혈병; 만성 골수 백혈병(CML), 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 포함하나 이에 제한되지는 않는

하나 이상의 만성 백혈병; 외투 세포 림프종(MCL), B 세포 전림프구성 백혈병, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물, 버킷 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 모발상 세포 백혈병, 소세포- 또는 대세포-여포성 림프종, 악성 림프증식성 병증, MALT 림프종, 변연부 림프종, 다발성 골수종, 골수이형성증 및 골수이형성 증후군, 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 형질모세포 림프종, 형질세포양 수지상 세포 신생물, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 및 골수 혈액 세포의 비유효 생산(또는 이형성증)과 연관된 혈액 병증의 다양한 집단인 "전백혈병"을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 추가의 혈액암 또는 혈액 병증으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 항원, 예를 들어 CD19 발현과 연관된 질환은 비정형 및/또는 비-전형적 암, 악성종양, 전암성 병증 또는 항원, 예를 들어 CD19를 발현하는 증식성 질환; 및 그의 임의의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[1089] 백혈병은 급성 백혈병 및 만성 백혈병로서 분류될 수 있다. 급성 백혈병은 급성 골수성 백혈병(AML) 및 급성 림프성 백혈병(ALL)으로서 추가로 분류될 수 있다. 만성 백혈병은 만성 골수성 백혈병(CML) 및 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 포함한다. 다른 관련 상태는 골수성 혈액 세포의 비효과적인 생산(또는 이형성) 및 AML로의 변환 위험과 연관된 혈액 상태의 다양한 집단인 골수이형성 증후군(MDS, 이전에 "전백혈병"으로 공지됨)을 포함한다.

[1090] 림프종은 림프구에서 발생한 혈액 세포 종양의 군이다. 예시적인 림프종은 비-호지킨 림프종 및 호지킨 림프종을 포함한다.

[1091] 일 양태에서, 본 발명은 호지킨 림프종을 갖는 포유동물에게 CAR 분자, 예를 들어 CD19 CAR 분자, 예를 들어 본원에 기재된 CD19 CAR 분자 및 B-세포 억제제를 발현하는 세포의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 호지킨 림프종을 갖는 포유동물을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[1092] 일 양태에서, 본 발명의 조성물 및 CART 세포 또는 CAR 발현 NK 세포는 B 세포 악성종양, 예컨대 비-호지킨 림프종, 예를 들어 DLBCL, 여포성 림프종 또는 CLL을 치료하는데 특히 유용하다.

[1093] 비-호지킨 림프종(NHL)은 B 또는 T 세포로부터 형성되는 림프구의 암의 군이다. NHL은 임의의 연령에서 발생할 수 있고, 이는 종종 정상보다 큰 림프절, 체중 감소, 및 발열을 특징으로 한다. 상이한 유형의 NHL은 공격성(신속-성장) 및 무통성(느린-성장) 유형으로 카테고리화된다. B-세포 비-호지킨 림프종은 버킷 림프종, 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종(CLL/SLL), 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL), 여포성 림프종, 면역모세포성 대세포 림프종, 전구체 B-림프모구성 림프종, 및 외투 세포 림프종을 포함한다. T-세포 비-호지킨 림프종의 예는 균상 식육종, 역형성 대세포 림프종, 및 전구체 T-림프모구성 림프종을 포함한다. 골수 또는 줄기 세포 이식 후에 발생하는 림프종은 전형적으로 B-세포 비-호지킨 림프종이다. 예를 들어 문헌[Maloney. NEJM. 366.21(2012):2008-16]을 참조한다. 일부 실시형태에서, 비-호지킨 림프종, 예를 들어 DLBCL, 여포성 림프종 또는 CLL은 PD-L1의 높은 발현을 가질 수 있으며, 이는 불량한 임상적 결과와 연관될 수 있다.

[1094] 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)은 B 세포에서 발생한 NHL의 형태이다. DLBCL은 림프절 내 또는 림프계의 외부, 예를 들어 위장관, 고환, 갑상선, 피부, 유방, 골 또는 뇌에서 발생할 수 있는 공격성 림프종이다. 세포 형태학상 3종의 변이체가 DLBCL에서 통상적으로 관찰된다: 중심모세포성, 면역모세포성, 및 역형성. 중심모세포성 형태학이 가장 통상적이고, 최소 세포질을 갖는 중간-내지-대형 림프구의 외양을 갖는다. DLBCL의 여러 하위유형이 존재한다. 예를 들어 원발성 중추 신경계 림프종은 뇌에만 영향을 미치는 DLBCL의 유형이고, 뇌의 외부 영역에 영향을 미치는 DLBCL과는 상이하게 치료된다. 또 다른 유형의 DLBCL은 원발성 종격 B-세포 림프종이고, 이는 종종 보다 어린 환자에서 발생하여 흉부에서 신속하게 성장한다. DLBCL의 증상은 림프절 비대에 의해 유발된, 목, 겨드랑이 또는 사타구니에서의 무통증의 신속한 종창을 포함한다. 일부 대상체의 경우에, 종창은 통증성일 수 있다. DLBCL의 다른 증상은 야간 발한, 설명되지 않는 발열, 및 체중 감소를 포함한다. DLBCL을 갖는 대부분의 환자는 성인이지만, 이 질환은 때때로 소아에서 발생한다.

[1095] 일부 실시형태에서, DLBCL 환자의 하위집단은 *PD-L1* 및/또는 *PD-L2* 유전자좌 변경을 보인다. 예를 들어 *PD-L1* 및 *PD-L2* 유전자좌의 변경은 19%의 환자에서 관찰되고, 12%의 환자는 카피수 증가를 보이고, 3%는 증폭을 나타내며, 4%는 전좌를 보인다. 일부 실시형태에서, PD-L1 발현은 *PD-L1* 및 *PD-L2* 유전자좌의 전좌 또는 증폭을 갖는 환자를 포함하는 환자로부터의 시료에서 면역조직화학(IHC)에 의해 검출될 수 있다.

[1096] 또한, 유전자 변경은 DLBCL의 비-GCB(배중심 B-세포) 하위유형에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, PD-L1 발현은 비-GCB DLBCL 환자에서 관찰될 수 있다. 일부 실시형태에서, 비-GCB DLBCL 환자는 PD-L1/PD-L2 발현 또는 유전자 변경에 관하여, 전형적인 호지킨 림프종(cHL)과 유사하다.

[1097] DLBCL에 대한 치료는 화학요법(예를 들어 사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손, 에토포시

드), 항-신생물 약물(예를 들어 픽산트론(Pixantrone)), 항체(예를 들어 리툭산(Rituxan)), 안트라사이클린-함유 섭생법, 방사선 또는 줄기 세포 이식, 예를 들어 자가 줄기 세포 이식(ASCT) 또는 동종이계 조혈 줄기 세포 이식(HSCT)을 포함한다. 일부 실시형태에서, DLBCL에 대한 치료는 R-CHOP(사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손/프레드니솔론 및 리툭시맙); R-ICE(리툭시맙, 이포스파미드, 카보플라틴 및 에토포시드); R-DHAP(리툭시맙, 덱사메타손, 시타라빈 및 시스플라틴); R-GDP(리툭시맙, 덱사메타손, 겜시타빈 및 시스플라틴); GemOX(겜시타빈 및 옥살리플라틴); 또는 HDCT(고 용량 화학요법) 및 ASCT를 포함하나 이들에 한정되지 않는 조합 요법을 포함할 수 있다.

[1098] DLBCL에 대한 이들 치료, 예를 들어 치료법은 일차 치료법, 이차 치료법, 3차 치료법 또는 4차 치료법으로서 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, DLBCL에 대한 치료는 일차 이상의 치료법, 예를 들어 1, 2, 3 또는 4차의 치료법을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, DLBCL에 대한 치료는 본원에 개시된 치료 중 임의의 하나 이상 또는 그들의 조합을 포함할 수 있다.

[1099] 일부 실시형태에서, 일차 치료법은 R-CHOP, R-ICE, R-DHAP, R-GDP, GemOx, 리툭시맙, HDCT 및 ASCT, 픽산트론, 동종이계 HSCT, CART 치료법(예를 들어 CTL019, CTL119 또는 BCMA CAR) 또는 조사 작용제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 일차 치료법은 R-CHOP이다.

[1100] 일부 실시형태에서, 이차 치료법은 R-CHOP, R-ICE, R-DHAP, R-GDP, GemOx, 리툭시맙, HDCT 및 ASCT, 픽산트론, 동종이계 HSCT, CART 치료법(예를 들어 CTL019, CTL119 또는 BCMA CAR) 또는 조사 작용제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 이차 치료법은 R-ICE, R-DHAP, R-GDP, GemOx, 리툭시맙, HDCT 및 ASCT, 또는 조사 작용제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 이차 치료법은 R-ICE, R-DHAP 또는 R-GDP이다. 일부 실시형태에서, 이차 치료법은 ASCT와 조합되는 HDCT이다. 일부 실시형태에서, 이차 치료법은 리툭시맙이다. 일부 실시형태에서, 이차 치료법은 GemOx이다. 일부 실시형태에서, 이차 치료법은 조사 작용제이다.

[1101] 일부 실시형태에서, 3차 치료법은 R-CHOP, R-ICE, R-DHAP, R-GDP, GemOx, 리툭시맙, HDCT 및 ASCT, 픽산트론, 동종이계 HSCT, CART 치료법(예를 들어 CTL019, CTL119 또는 BCMA CAR) 또는 조사 작용제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 3차 치료법은 픽산트론이다. 일부 실시형태에서, 3차 치료법은 조사 작용제이다. 일부 실시형태에서, 3차 치료법은 CART 치료법(예를 들어 CTL019, CTL119 또는 BCMA CAR)이다. 다른 실시형태에서, 3차 치료법은 동종이계 HSCT이다.

[1102] 일부 실시형태에서, 4차 치료법은 R-CHOP, R-ICE, R-DHAP, R-GDP, GemOx, 리툭시맙, HDCT 및 ASCT, 픽산트론, 동종이계 HSCT, CART 치료법(예를 들어 CTL019, CTL119 또는 BCMA CAR) 또는 조사 작용제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 4차 치료법은 조사 작용제를 포함한다.

[1103] 환자의 약 60%는 리툭시맙 함유 일차 치료법에 반응한다. 일부 실시형태에서, 이차 초과의 치료법, 예를 들어 2, 3 또는 4차의 치료법을 받는 환자는 불량한 예후를 갖는다. 이차 치료법으로서 R-DHAP 및 O-DHAP를 받는 환자는 각각 2.1 및 1.8개월의 무진행 생존(PFS) 중간값 및 각각 13.2 및 13.7개월의 전체 생존(OS) 중간값을 갖는다. 구제 요법이 실패하거나 자가 HSCT 후에 재발하는 환자는 4.4개월의 OS 중간값을 갖는다. 이들 환자의 1년 OS는 23%이며, 이들 환자에 대한 2년 OS는 15.7%이다. 또한, 3차 화학요법에 대한 또는 자가 이식이 실패하거나, 그 자격이 없는 환자에 대한 표준 치료가 존재하지 않는다. 따라서, r/r DLBCL에서의 요구가 충족되지 않는다.

[1104] CART 요법은 잠재적으로 치유적일 수 있지만, 모든 r/r DLBCL 환자에 대해서 그렇지는 않다. CART 요법은 기존 요법보다 개선된 결과를 제공하지만, r/r DLBCL 환자의 약 2/3는 CART 요법에 지속적인 반응을 갖지 않을 것이다. CART 요법과 체크포인트 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체(예를 들어 펨브롤리주맙)의 조합은 r/r DLBCL 환자에서 반응을 개선시킬 수 있다.

[1105] 일부 실시형태에서, CART 요법(예를 들어 CTL019, CTL119 또는 BCMA CAR)과 체크포인트 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체(예를 들어 펨브롤리주맙)의 조합은 3차 치료법으로서 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 조합 요법은 예를 들어 r/r DLBCL이 있는 환자에서 지속적인 반응 속도를 초래할 수 있다. 일부 실시형태에서, 조합 요법은 종양 부위에서(예를 들어 혈액, 골수 또는 비장 내에서) CART 요법(예를 들어 CTL019, CTL119 또는 BCMA CAR)의 지속성을 연장시킬 수 있다. 다른 실시형태에서, 조합 요법은 CART 단일요법, 예를 들어 CTL019, CTL119 또는 BCMA CAR의 단일요법보다 더 나을 수 있다. 일부 실시형태에서, 조합 요법은 예를 들어 림프구고갈 이후 대상체에서 정상적인 T 세포 집단의 회수 시에 반응의 기간을 향상시킬 수 있다. 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체(예를 들어 펨브롤리주맙)는 자발적 면역 반응의 PD-1 매개의 억제를 차단할 수 있다. 일부 실시형태에서,

조합 요법을 받는 대상체는 DLBCL, 예를 들어 GCB 또는 비-GCB DLBCL을 갖는다. 일부 실시형태에서, DLBCL, 예를 들어 GCB 또는 비-GCB DLBCL을 갖는 대상체는 PD-L1 발현 또는 유전자 변경에 기초하여 조합 요법을 위해 선택될 수 있다.

[1106] 여포성 림프종은 일종의 비-호지킨 림프종이고, 적어도 부분적으로 여포성 패턴을 갖는 여포 중심 B-세포(중심세포 및 중심모세포)의 림프종이다. 여포성 림프종 세포는 B-세포 마커 CD10, CD19, CD20, 및 CD22를 발현한다. 여포성 림프종 세포는 통상적으로 CD5에 대해 음성이다. 형태학상, 여포성 림프종 종양은 중심세포(분할 여포 중심 세포 또는 소세포로도 불림) 및 중심모세포 (대 비분할 여포 중심 세포 또는 대세포로도 불림)의 혼합물을 함유하는 여포로 구성된다. 여포는 비-악성 세포, 대부분 T-세포에 의해 둘러싸인다. 여포는 중심세포를 우세하게 함유하고, 중심모세포는 소수이다. 세계 보건 기구(WHO)는 질환을 하기와 같이 형태학적으로 등급화한다: 등급 1(고배율 시야(hpf)당 <5 중심모세포; 등급 2 (6-15 중심모세포/hpf); 등급 3(>15 중심모세포/hpf). 등급 3은 하기 등급으로 추가로 세분된다: 등급 3A(중심세포가 여전히 존재함); 등급 3B(여포가 거의 전적으로 중심모세포로 구성됨).

[1107] 여포성 림프종의 치료는 화학요법, 예를 들어 알킬화제, 뉴클레오시드 유사체, 안트라사이클린-함유 요법, 예를 들어 CHOP-사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손/프레드니솔론, 항체(예를 들어 리툭시맙), 방사선면역요법, 및 조혈 줄기 세포 이식으로 불리는 조합 요법을 포함한다.

[1108] CLL은 골수, 혈액, 림프절 및 비장에서의 신생물성 세포 증식 및 축적을 특징으로 하는 B-세포 악성종양이다. CLL의 진단 시점의 중앙 연령은 약 65세이다. 현행 치료는 화학요법, 방사선 요법, 생물학적 요법 또는 골수 이식을 포함한다. 때때로 증상은 외과적으로(예를 들어 비대된 비장의 비장절제술 제거) 또는 방사선 요법(예를 들어 종창 림프절의 용적축소)에 의해 치료된다. CLL을 치료하기 위한 화학요법제는, 예를 들어 플루다라빈, 2-클로로데옥시아데노신(클라드리빈), 클로람부실, 빈크리스틴, 펜토스타틴, 사이클로포스파미드, 알렘투주맙(CAMPATH-1H), 독소루비신 및 프레드니손을 포함한다. CLL을 위한 생물학적 요법은 항체, 예를 들어 알렘투주맙, 리툭시맙, 및 오파투무맙; 뿐만 아니라 티로신 키나제 억제제 요법을 포함한다. CLL의 병기를 분류하기 위해 수많은 기준, 예를 들어 라이(Rai) 또는 비넷(Binet) 시스템이 사용될 수 있다. 라이 시스템은 CLL이 5개의 병기를 갖는 것으로 기재한다: 병기 0, 림프구증가증만이 존재하는 경우; 병기 I, 림프절병증이 존재하는 경우; 병기 II, 비장비대, 림프절병증 또는 둘 다가 존재하는 경우; 병기 III, 빈혈, 기관비대 또는 둘 다가 존재하는 경우(진행은 체중 감소, 피로, 발열, 대규모 기관비대, 및 신속하게 증가하는 림프구 카운트에 의해 정의됨); 및 병기 IV, 빈혈, 혈소판감소증, 기관비대 또는 그의 조합이 존재하는 경우. 비넷 병기결정 시스템 하에서는, 3종의 카테고리가 존재한다: 병기 A, 림프구증가증이 존재하고, 3개 미만의 림프절이 비대된 경우(이 병기는 모든 라이 병기 0 환자, 1/2의 라이 병기 I 환자, 및 1/3의 라이 병기 II 환자를 포함함); 병기 B, 3개 이상의 림프절이 수반된 경우; 및 병기 C, 빈혈 또는 혈소판감소증 또는 둘 다가 존재하는 경우. 이들 분류 시스템은 면역글로불린 유전자의 돌연변이의 측정과 조합되어 질환 상태의 보다 정확한 특징화를 제공할 수 있다. 돌연변이된 면역글로불린 유전자의 존재는 개선된 예후와 상관된다.

[1109] 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 CAR 발현 세포는, 예를 들어 백혈병 줄기 세포에 의해 암 또는 백혈병을 치료하는데 사용된다. 예를 들어 백혈병 줄기 세포는 $CD34^{+}/CD38^{-}$ 백혈병 세포이다.

[1110] **조합 요법**

[1111] 본원에 기재된 방법 중 임의의 것은 다른 공지된 작용제 및 치료법과 조합하여 사용될 수 있다.

[1112] 본원에 기재된 조합, 예를 들어 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포) 및 PD-1 억제제 및 적어도 하나의 추가의 치료제는 동시에, 동일한 조성물 내에 또는 개별 조성물 내에, 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적인 투여를 위해, 본원에 기재된 CAR-발현 세포 및/또는 PD-1 억제제가 추가의 치료제 후에 투여될 수 있거나, 투여 순서가 역전될 수 있으며, 여기서, 추가의 치료제는 본원에 기재된 CAR-바현 세포 및/또는 PD-1 억제제 후에 투여될 수 있다. 대안적으로, 추가의 치료제는 CAR-발현 세포와 PD-1 억제제의 투여 사이에 투여될 수 있다.

[1113] 추가의 양태에서, 본원에 기재된 조합, 예를 들어 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포) 및 PD-1 억제제는 수술, 화학요법, 방사선, 면역억제제, 예컨대 사이클로스포린, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 미코페놀레이트, 및 FK506, 항체, 또는 다른 면역절제제 예컨대 CAMPATH, 항-CD3 항체 또는 다른 항체 요법, 시톡신, 플루다라빈, 사이클로스포린, FK506, 라파마이신, 미코페놀산, 스테로이드, FR901228, 사이토카인, 및 방사선조사, 펩티드 백신, 예컨대 문헌[Izumoto et al. 2008 J Neurosurg 108:963-971]에 기재된 것과 조합되어 치료 요법

에서 사용될 수 있다.

[1114] 일 실시형태에서, 본원에 기재된 조합, 예를 들어 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포) 및 PD-1 억제제는 화학요법제와 조합되어 사용될 수 있다. 예시적인 화학요법제는 안트라사이클린(예를 들어 독소루비신(예를 들어 리포솜 독소루비신)), 빈카 알칼로이드(예를 들어 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈), 알킬화제(예를 들어 사이클로포스파미드, 데카르바진, 멜팔란, 이포스파미드, 테모졸로미드), 면역 세포 항체(예를 들어 알렘투주맙, 겜투주맙, 리툭시맙, 토시투모맙), 항대사물(예를 들어 폴산 길항제, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체 및 아데노신 데아미나제 억제제(예를 들어 플루다라빈) 포함), mTOR 억제제, TNFR 글루코코르티코이드 유도된 TNFR 관련 단백질(GITR) 효능제, 프로테아솜 억제제(예를 들어 아클라시노마이신 A, 글리오톡신 또는 보르테조밉), 면역조정제, 예컨대 탈리도미드 또는 탈리도미드 유도체(예를 들어 레날리도미드)를 포함한다.

[1115] 일반적인 화학요법제는 전문이 참조로 포함되는 2016년 4월 8일자 출원된 국제 출원 WO 2016/164731호의 페이지 268 내지 269에 개시되어 있다.

[1116] 예시적인 알킬화제는 전문이 참조로 포함되는 2016년 4월 8일자 출원된 국제 출원 WO 2016/164731호의 페이지 270 내지 271에 개시되어 있다.

[1117] 예시적인 mTOR 억제제는, 예를 들어 템시롤리무스; 리다포롤리무스 (공식적으로 데포롤리무스로서 공지됨, (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2 [(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-디하이드록시-19,30-디메톡시-15,17,21,23,29,35-헥사메틸-2,3,10,14,20-펜타옥소-11,36-디옥사-4-아자트리사이클로[30.3.1.$0^{4,9}$]헥사트리아콘타-16,24,26,28-테트라엔-12-일]프로필]-2-메톡시사이클로헥실 디메틸포스피네이트, 또한 AP23573 및 MK8669로도 공지되고 PCT 공개 번호 WO 03/064383에 기재됨); 에베롤리무스(아피니토르(Afinitor)® 또는 RAD001); 라파마이신(AY22989, 시롤리무스(Sirolimus)®); 시마피모드(CAS 164301-51-3); 엠시롤리무스, (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-하이드록시에톡시)사이클로헥실]-6-(6-메톡시-3-피리디닐)-4-메틸-피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(PF04691502, CAS 1013101-36-4); 및 N^2-[1,4-디옥소-4-[[4-(4-옥소-8-페닐-4H-1-벤조피란-2-일)모르폴리늄-4-일]메톡시]부틸]-L-아르기닐글리실-L-α-아스파르틸L-세린-, 내부 염(SEQ ID NO: 526)(SF1126, CAS 936487-67-1) 및 XL765를 포함한다.

[1118] 예시적인 면역조정제는 예를 들어 아푸투주맙(로슈(Roche)®로부터 이용가능함); 페그필그라스팀(뉴라스타(Neulasta)®); 레날리도미드(CC-5013, 레블리미드(Revlimid)®); 탈리도미드(탈로미드(Thalomid)®), 악티미드(CC4047); 및 IRX-2(인터류킨 1, 인터류킨 2, 및 인터페론 γ를 포함한 인간 사이토카인의 혼합물, CAS 951209-71-5, IRX 테라퓨틱스(IRX Therapeutics)로부터 이용가능함)을 포함한다.

[1119] 예시적인 안트라사이클린은 예를 들어 독소루비신(아드리아마이신® 및 루벡스®); 블레오마이신(블레녹산®); 다우노루비신(다우노루비신 하이드로클로라이드, 다우노마이신, 및 루비도마이신 히드로클로라이드, 세루비딘®); 다우노루비신 리포솜(다우노루비신 시트레이트 리포솜, 다우녹솜®); 미톡산트론(DHAD, 노반트론®); 에피루비신(엘렌스(Ellence)™); 이다루비신(이다마이신®, 이다마이신 PFS®); 미토마이신 C(뮤타마이신(Mutamycin)®); 겔다나마이신; 헤르비마이신; 라비도마이신; 및 데스아세틸라비도마이신을 포함한다.

[1120] 예시적인 빈카 알칼로이드는 예를 들어 비노렐빈 타르트레이트(나벨빈®), 빈크리스틴(온코빈®), 및 빈데신(엘디신(Eldisine)®)); 빈블라스틴(빈블라스틴 술페이트, 빈카류코블라스틴 및 VLB, 알카반(Alkaban)-AQ® 및 벨반®으로도 공지됨); 및 비노렐빈(나벨빈®)을 포함한다.

[1121] 예시적인 프로테오솜 억제제는 보르테조밉(벨케이드(Velcade)®); 카르필조밉(PX-171-007, (S)-4-메틸-N-((S)-1-(((S)-4-메틸-1-((R)-2-메틸옥시란-2-일)-1-옥소펜탄-2-일)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)-2-((S)-2-(2-모르폴리노아세트아미도)-4-페닐부탄아미도)-펜탄아미드); 마리조밉(NPI-0052); 익사조밉 시트레이트(MLN-9708); 델란조밉(CEP-18770); 및 O-메틸-N-[(2-메틸-5-티아졸릴)카르보닐]-L-세릴-O-메틸-N-[(1S)-2-[(2R)-2-메틸-2-옥시라닐]-2-옥소-1-(페닐메틸)에틸]-L-세린아미드(ONX-0912)를 포함한다.

[1122] 실시형태에서, 본원에 기재된 조합, 예를 들어 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포) 및 PD-1 억제제는 브렌툭시맙과 조합되어 대상체에게 투여된다. 브렌툭시맙은 항-CD30 항체 및 모노메틸 아우리스타틴 E의 항체-약물 컨쥬게이트이다. 실시형태에서, 대상체는 호지킨 림프종(HL), 예를 들어 재발된 또는 불응성 HL을 갖는다. 실시형태에서, 대상체는 CD30+ HL을 포함한다. 실시형태에서, 대상체는 자가 줄기 세포 이식(ASCT)을 받은 바 있다. 실시형태에서, 대상체는 ASCT를 받은 바 없다. 실시형태에서, 브렌툭시맙은 약 1-3 mg/kg(예를 들어 약

1-1.5, 1.5-2, 2-2.5, 또는 2.5-3 mg/kg)의 투여량으로, 예를 들어 정맥내로, 예를 들어 3주마다 투여된다.

[1123] 실시형태에서, 본원에 기재된 조합, 예를 들어 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포) 및 PD-1 억제제는 브렌툭시맙 및 다카르바진과 조합되어 또는 브렌툭시맙 및 벤다무스틴과 조합되어 대상체에게 투여된다. 다카르바진은 5-(3,3-디메틸-1-트리아제닐)이미다졸-4-카르복스아미드의 화학명을 갖는 알킬화제이다. 벤다무스틴은 4-[5-[비스(2-클로로에틸)아미노]-1-메틸벤즈이미다졸-2-일]부탄산의 화학명을 갖는 알킬화제이다. 실시형태에서, 대상체는 호지킨 림프종 (HL)을 갖는다. 실시형태에서, 대상체는 이전에 암 요법으로 치료받은 바 없다. 실시형태에서, 대상체는 적어도 60세, 예를 들어 60, 65, 70, 75, 80, 85세 이상이다. 실시형태에서, 다카르바진은 약 300-450 mg/㎡(예를 들어 약 300-325, 325-350, 350-375, 375-400, 400-425, 또는 425-450 mg/㎡)의 투여량으로, 예를 들어 정맥내로 투여된다. 실시형태에서, 벤다무스틴은 약 75-125 mg/㎡(예를 들어 75-100 또는 100-125 mg/㎡, 예를 들어 약 90 mg/㎡)의 투여량으로, 예를 들어 정맥내로 투여된다. 실시형태에서, 브렌툭시맙은 약 1-3 mg/kg(예를 들어 약 1-1.5, 1.5-2, 2-2.5, 또는 2.5-3 mg/kg)의 투여량으로, 예를 들어 정맥내로, 예를 들어 3주마다 투여된다.

[1124] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 CD20 억제제, 예를 들어 항-CD20 항체(예를 들어 항-CD20 단일- 또는 이중특이적 항체) 또는 그의 단편과 조합되어 대상체에게 투여된다. 예시적인 항-CD20 항체는 리툭시맙, 오파투무맙, 오크렐리주맙, 벨투주맙, 오비누투주맙, TRU-015(트루비온 파마슈티칼스), 오카라투주맙, 및 Pro131921(제넨테크)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어 문헌[Lim et al. Haematologica. 95.1(2010):135-43]을 참조한다.

[1125] 일부 실시형태에서, 항-CD20 항체는 리툭시맙을 포함한다. 리툭시맙은 예를 들어 www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103705s5311lbl.pdf에 기재된 바와 같은, CD20에 결합하고 CD20 발현 세포의 세포용해를 유발하는 키메라 마우스/인간 모노클로널 항체 IgG1 카파이다. 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 리툭시맙과 조합되어 대상체에게 투여된다. 실시형태에서, 대상체는 CLL 또는 SLL을 갖는다.

[1126] 일부 실시형태에서, 리툭시맙은 정맥내로, 예를 들어 정맥내 주입으로서 투여된다. 예를 들어 각각의 주입은 약 500-2000 mg(예를 들어 약 500-550, 550-600, 600-650, 650-700, 700-750, 750-800, 800-850, 850-900, 900-950, 950-1000, 1000-1100, 1100-1200, 1200-1300, 1300-1400, 1400-1500, 1500-1600, 1600-1700, 1700-1800, 1800-1900, 또는 1900-2000 mg)의 리툭시맙을 제공한다. 일부 실시형태에서, 리툭시맙은 150 mg/㎡ 내지 750 mg/㎡, 예를 들어 약 150-175 mg/㎡, 175-200 mg/㎡, 200-225 mg/㎡, 225-250 mg/㎡, 250-300 mg/㎡, 300-325 mg/㎡, 325-350 mg/㎡, 350-375 mg/㎡, 375-400 mg/㎡, 400-425 mg/㎡, 425-450 mg/㎡, 450-475 mg/㎡, 475-500 mg/㎡, 500-525 mg/㎡, 525-550 mg/㎡, 550-575 mg/㎡, 575-600 mg/㎡, 600-625 mg/㎡, 625-650 mg/㎡, 650-675 mg/㎡, 또는 675-700 mg/㎡의 용량으로 투여되며, 여기서 m^2는 대상체의 체표면적을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 리툭시맙은 적어도 4일, 예를 들어 4, 7, 14, 21, 28, 35일 이상의 투여 간격으로 투여된다. 예를 들어 리툭시맙은 적어도 0.5주, 예를 들어 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8주 이상의 투여 간격으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 리툭시맙은 일정 기간, 예를 들어 적어도 2주, 예를 들어 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20주 이상 동안 본원에 기재된 용량 및 투여 간격으로 투여된다. 예를 들어 리툭시맙은 치료 사이클당 총 적어도 4회 용량(예를 들어 치료 사이클당 적어도 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16회 이상의 용량) 동안 본원에 기재된 용량 및 투여 간격으로 투여된다.

[1127] 일부 실시형태에서, 항-CD20 항체는 오파투무맙을 포함한다. 오파투무맙은 대략 149 kDa의 분자량을 갖는 항-CD20 IgG1κ 인간 모노클로널 항체이다. 예를 들어 오파투무맙은 트랜스제닉 마우스 및 하이브리도마 기술을 사용하여 생성되고, 재조합 쥣과 세포주(NSO)로부터 발현 및 정제된다. 예를 들어 www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125326lbl.pdf; 및 임상 시험 식별자 번호 NCT01363128, NCT01515176, NCT01626352, 및 NCT01397591을 참조한다. 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 오파투무맙과 조합되어 대상체에게 투여된다. 실시형태에서, 대상체는 CLL 또는 SLL을 갖는다.

[1128] 일부 실시형태에서, 오파투무맙은 정맥내 주입으로 투여된다. 예를 들어 각각의 주입은 약 150-3000 mg(예를 들어 약 150-200, 200-250, 250-300, 300-350, 350-400, 400-450, 450-500, 500-550, 550-600, 600-650, 650-700, 700-750, 750-800, 800-850, 850-900, 900-950, 950-1000, 1000-1200, 1200-1400, 1400-1600, 1600-1800, 1800-2000, 2000-2200, 2200-2400, 2400-2600, 2600-2800, 또는 2800-3000 mg)의 오파투무맙을 제공한다. 실시형태에서, 오파투무맙은, 예를 들어 약 11 용량 동안, 예를 들어 24주 동안 약 300 mg의 출발 투여량에 이어서 2000 mg으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 오파투무맙은 적어도 4일, 예를 들어 4, 7, 14, 21,

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

[1129] 일부 경우에, 항-CD20 항체는 오크렐리주맙을 포함한다. 오크렐리주맙은, 예를 들어 임상 시험 식별자 번호 NCT00077870, NCT01412333, NCT00779220, NCT00673920, NCT01194570, 및 문헌[Kappos et al. Lancet. 19.378(2011):1779-87]에 기재된 바와 같은 인간화 항-CD20 모노클로널 항체이다.

[1130] 일부 경우에, 항-CD20 항체는 벨투주맙을 포함한다. 벨투주맙은 CD20에 대한 인간화 모노클로널 항체이다. 예를 들어 임상 시험 식별자 번호 NCT00547066, NCT00546793, NCT01101581, 및 문헌[Goldenberg et al. Leuk Lymphoma. 51(5)(2010):747-55]을 참조한다.

[1131] 일부 경우에, 항-CD20 항체는 GA101을 포함한다. GA101 (오비누투주맙 또는 RO5072759로도 불림)은 인간화 및 글리코-조작된 항-CD20 모노클로널 항체이다. 예를 들어 문헌[Robak. Curr. Opin. Investig. Drugs. 10.6(2009):588-96]; 임상 시험 식별자 번호: NCT01995669, NCT01889797, NCT02229422, 및 NCT01414205; 및 www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125486s000lbl.pdf를 참조한다.

[1132] 일부 경우에, 항-CD20 항체는 AME-133v를 포함한다. AME-133v(LY2469298 또는 오카라투주맙으로도 불림)는 리툭시맙과 비교하여 FcγRIIIa 수용체에 대해 증가된 친화도 및 증진된 항체 의존성 세포성 세포독성(ADCC) 활성을 갖는 CD20에 대한 인간화 IgG1 모노클로널 항체이다. 예를 들어 문헌[Robak et al. BioDrugs 25.1(2011):13-25; 및 Forero-Torres et al. Clin Cancer Res. 18.5(2012):1395-403]을 참조한다.

[1133] 일부 경우에, 항-CD20 항체는 PRO131921을 포함한다. PRO131921은 리툭시맙과 비교하여 FcγRIIIa에 대한 보다 우수한 결합 및 증진된 ADCC를 갖도록 조작된 인간화 항-CD20 모노클로널 항체이다. 예를 들어 문헌[Robak et al. BioDrugs 25.1(2011):13-25; 및 Casulo et al. Clin Immunol. 154.1(2014):37-46]; 및 임상 시험 식별자 번호 NCT00452127을 참조한다.

[1134] 일부 경우에, 항-CD20 항체는 TRU-015를 포함한다. TRU-015는 CD20에 대한 항체의 도메인으로부터 유래된 항-CD20 융합 단백질이다. TRU-015는 모노클로널 항체보다 작지만, Fc-매개 이펙터 기능을 보유한다. 예를 들어 문헌[Robak et al. BioDrugs 25.1(2011):13-25]을 참조한다. TRU-015는 인간 IgG1 힌지, CH2, 및 CH3 도메인에 연결된 항-CD20 단일-쇄 가변 단편(scFv)을 함유하지만, CH1 및 CL 도메인은 결여되어 있다.

[1135] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 항-CD20 항체는 치료제, 예를 들어 본원에 기재된 화학요법제(예를 들어 시톡산, 플루다라빈, 히스톤 데아세틸라제 억제제, 탈메틸화제, 펩티드 백신, 항종양 항생제, 티로신 키나제 억제제, 알킬화제, 항미세관제 또는 항유사분열제), 항알러지제, 항오심제(또는 항구토제), 통증 완화제 또는 세포 보호제에 컨쥬게이트되거나 달리 결합된다.

[1136] 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 B-세포 림프종 2(BCL-2) 억제제(예를 들어 베네토클락스, ABT-199 또는 GDC-0199로도 불림) 및/또는 리툭시맙과 조합되어 대상체에게 투여된다. 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 베네토클락스 및 리툭시맙과 조합되어 대상체에게 투여된다. 베네토클락스는 항아폽토시스 단백질, BCL-2를 억제하는 소분자이다. 베네토클락스는 화학명: (4-(4-{[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸사이클로헥스-1-엔-1-일]메틸}피페라진-1-일)-N-({3-니트로-4-[(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)아미노]페닐}술포닐)-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일옥시)벤즈아미드)을 갖는다.

[1137] 실시형태에서, 대상체는 CLL을 갖는다. 실시형태에서, 대상체는 재발성 CLL을 갖고, 예를 들어 대상체는 이전에 암 요법을 투여받은 바 있다. 실시형태에서, 베네토클락스는 약 15-600 ㎎(예를 들어 15-20, 20-50, 50-75, 75-100, 100-200, 200-300, 300-400, 400-500, 또는 500-600 ㎎)의 투여량으로, 예를 들어 매일 투여된다. 실시형태에서, 리툭시맙은 약 350-550 ㎎/㎡(예를 들어 350-375, 375-400, 400-425, 425-450, 450-475, 또는 475-500 ㎎/㎡)의 투여량으로, 예를 들어 정맥내로, 예를 들어 매월 투여된다.

[1138] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조합, 예를 들어 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포) 및 PD-1 억제제는 종양용해 바이러스와 조합되어 투여된다. 실시형태에서, 종양용해 바이러스는 암 세포 내에서 선택적으로 복제될 수 있고, 그의 사멸을 촉발하거나 성장을 늦출 수 있다. 일부 경우에, 종양용해 바이러스는 비-암 세

포에 대해서는 전혀 효과를 갖지 않거나 최소 효과를 갖는다. 종양용해 바이러스는 종양용해 아데노바이러스, 종양용해 단순 포진 바이러스, 종양용해 레트로바이러스, 종양용해 파르보바이러스, 종양용해 백시니아 바이러스, 종양용해 신드비스 바이러스, 종양용해 인플루엔자 바이러스 또는 종양용해 RNA 바이러스(예를 들어 종양용해 레오바이러스, 종양용해 뉴캐슬병 바이러스(NDV), 종양용해 홍역 바이러스 또는 종양용해 수포성 구내염 바이러스(VSV))를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[1139] 일부 실시형태에서, 종양용해 바이러스는 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 US2010/0178684 A1에 기재된 바이러스, 예를 들어 재조합 종양용해 바이러스이다. 일부 실시형태에서, 재조합 종양용해 바이러스는, 예를 들어 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 US2010/0178684 A1에 기재된 바와 같은, 면역 또는 염증 반응의 억제제를 코딩하는 핵산 서열(예를 들어 이종 핵산 서열)을 포함한다. 실시형태에서, 재조합 종양용해 바이러스, 예를 들어 종양용해 NDV는 아폽토시스촉진 단백질(예를 들어 아폽틴), 사이토카인(예를 들어 GM-CSF, 인터페론-감마, 인터류킨-2 (IL-2), 종양 괴사 인자-알파), 면역글로불린(예를 들어 ED-B 피브로넥틴에 대한 항체), 종양 연관 항원, 이중특이적 어댑터 단백질(예를 들어 NDV HN 단백질 및 T 세포 공동-자극 수용체, 예컨대 CD3 또는 CD28에 대해 지시된 이중특이적 항체 또는 항체 단편; 또는 NDV HN 단백질에 대해 지시된 인간 IL-2와 단일 쇄 항체 사이의 융합 단백질)을 포함한다. 예를 들어 문헌[Zamarin et al. Future Microbiol. 7.3(2012):347-67]을 참조하고, 그의 전문은 본원에 참조로 포함된다. 일부 실시형태에서, 종양용해 바이러스는 US 8591881 B2, US 2012/0122185 A1, 또는 US 2014/0271677 A1에 기재된 키메라 종양용해 NDV이고, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[1140] 일부 실시형태에서, 종양용해 바이러스는 암 세포에서만 독점적으로 복제하도록 설계된 조건부 복제 아데노바이러스(CRAd)를 포함한다. 예를 들어 문헌[Alemany et al. Nature Biotechnol. 18(2000):723-27]을 참조한다. 일부 실시형태에서, 종양용해 아데노바이러스는 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌[Alemany et al.]의 페이지 725의 표 1에 기재된 것을 포함한다.

[1141] 예시적인 종양용해 바이러스는 하기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다:

[1142] 군 B 종양용해 아데노바이러스(ColoAd1)(사이옥수스 테라퓨틱스 리미티드(PsiOxus Therapeutics Ltd.))(예를 들어 임상 시험 식별자: NCT02053220 참조); ONCOS-102(이전에 CGTG-102로 불림), 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자(GM-CSF)를 포함하는 아데노바이러스임(온코스 테라퓨틱스(Oncos Therapeutics))(예를 들어 임상 시험 식별자: NCT01598129 참조); VCN-01, 인간 PH20 히알루로니다제를 코딩하는 유전자 변형된 종양용해 인간 아데노바이러스(브이씨엔 바이오사이언시스, 에스.엘.(VCN Biosciences, S.L.))(예를 들어 임상 시험 식별자: NCT02045602 및 NCT02045589 참조);

[1143] 조건부 복제 아데노바이러스 ICOVIR-5, 탈조절된 망막모세포종/E2F 경로를 갖는 암 세포에서 선택적으로 복제하도록 변형된 야생형 인간 아데노바이러스 혈청형 5(Had5)로부터 유래된 바이러스임(인스티튜트 카탈라 드옹콜로지아(Institut Catala d'Oncologia))(예를 들어 임상 시험 식별자: NCT01864759 참조); 셀리비르(Celyvir), ICOVIR5, 종양용해 아데노바이러스로 감염된 골수-유래 자가 중간엽 줄기 세포 (MSC)를 포함함(호스피탈 인판틸 유니베르시타리오 니노 예수스(Hospital Infantil Universitario Nino Jesus), 스페인 마드리드/ 라몬 알레마니(Ramon Alemany)(예를 들어 임상 시험 식별자: NCT01844661 참조); CG0070, 인간 E2F-1 프로모터가 본질적 E1a 바이러스 유전자의 발현을 구동하여 바이러스 복제 및 세포독성을 Rb 경로-결손 종양 세포로 제한한 조건부 복제 종양용해 혈청형 5 아데노바이러스(Ad5)임(콜드 제네시스, 인크.(Cold Genesys, Inc.))(예를 들어 임상 시험 식별자: NCT02143804 참조); 또는 DNX-2401(이전에 델타-24-RGD로 명명됨), 망막모세포종(Rb)-경로 결손 세포에서 선택적으로 복제되고 특정 RGD-결합 인테그린을 보다 효율적으로 발현하는 세포를 감염시키도록 조작된 아데노바이러스임(클리니카 유니베르시다드 드 나바라(Clinica Universidad de Navarra), 나바라 대학교/ 디엔에이트릭스, 인크.(DNAtrix, Inc.))(예를 들어 임상 시험 식별자: NCT01956734 참조).

[1144] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 종양용해 바이러스는 주사, 예를 들어 피하, 동맥내, 정맥내, 근육내, 척수강내, 또는 복강내 주사에 의해 투여된다. 실시형태에서, 본원에 기재된 종양용해 바이러스는 종양내로, 경피로, 경점막으로, 경구로, 비강내로, 또는 폐 투여를 통해 투여된다. 일 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR을 발현하는 세포는 Treg 세포 집단을 감소시키는 분자와 조합되어 대상체에게 투여된다. Treg 세포의 수를 감소시키는(예를 들어 고갈시키는) 방법은 해당 분야에 공지되어 있고, 예를 들어 CD25 고갈, 사이클로포스파미드 투여, GITR 기능 조정을 포함한다. 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 분리반출술 전 또는 본원에 기재된 CAR-발현 세포의 투여 전에 대상체에서 Treg 세포의 수를 감소시키는 것은 종양 미세환경에서 원치않는 면역 세포(예를 들어 Treg)의 수를 감소시키고 대상체의 재발 위험을 감소시키는 것으로 여겨진다.

[1145] 일 실시형태에서, 본원에 기재된 조합, 예를 들어 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포) 및 PD-1 억제제는 GITR을 표적화하고/거나 GITR 기능을 조정하는 분자, 예컨대 조절 T 세포(Treg)를 고갈시키는 GITR 효능제 및/또는 GITR 항체와 조합되어 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, GITR 결합 분자 및/또는 GITR 기능을 조정하는 분자(예를 들어 GITR 효능제 및/또는 Treg 고갈 GITR 항체)는 CAR-발현 세포 전에 투여된다. 예를 들어 일 실시형태에서, GITR 효능제는 세포의 분리반출술 전에 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, 대상체는 CLL을 갖는다. 예시적인 GITR 효능제는, 예를 들어 GITR 융합 단백질 및 항-GITR 항체(예를 들어 2가 항-GITR 항체), 예컨대 예를 들어 미국 특허 제6,111,090호, 유럽 특허 제090505B1호, 미국 특허 제8,586,023호, PCT 공개 WO 2010/003118호 및 2011/090754호에 기재된 GITR 융합 단백질, 또는 예를 들어 미국 특허 제7,025,962호, 유럽 특허 제1947183B1호, 미국 특허 제7,812,135호, 미국 특허 제8,388,967호, 미국 특허 제8,591,886호, 유럽 특허 제EP 1866339호, PCT 공개 제WO 2011/028683호, PCT 공개 제WO 2013/039954호, PCT 공개 제WO2005/007190호, PCT 공개 제WO 2007/133822호, PCT 공개 제WO2005/055808호, PCT 공개 제WO 99/40196호, PCT 공개 제WO 2001/03720호, PCT 공개 제WO99/20758호, PCT 공개 제WO2006/083289호, PCT 공개 제WO 2005/115451호, 미국 특허 제7,618,632호 및 PCT 공개 제WO 2011/051726호에 기재된 항-GITR 항체를 포함한다.

[1146] 일 실시형태에서, 본원에 기재된 조합, 예를 들어 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포) 및 PD-1 억제제는 mTOR 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 mTOR 억제제, 예를 들어 라파로그(rapalog), 예컨대 에베롤리무스(everolimus)와 조합하여 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, mTOR 억제제는 CAR-발현 세포 이전에 투여된다. 예를 들어 일 실시형태에서, mTOR 억제제는 세포의 분리반출술 이전에 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, 대상체는 CLL을 갖는다.

[1147] 일 실시형태에서, 본원에 기재된 조합, 예를 들어 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포) 및 PD-1 억제제는 GITR 효능제, 예를 들어 본원에 기재된 GITR 효능제와 조합하여 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, GITR 효능제는 CAR-발현 세포 이전에 투여된다. 예를 들어 일 실시형태에서, GITR 효능제는 세포의 분리반출술 이전에 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, 대상체는 CLL을 갖는다.

[1148] 일 실시형태에서, 본원에 기재된 조합, 예를 들어 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포) 및 PD-1 억제제는 발현 세포는 단백질 티로신 포스파타제 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 단백질 티로신 포스파타제 억제제와 조합되어 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, 단백질 티로신 포스파타제 억제제는 SHP-1 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 SHP-1 억제제, 예컨대 예를 들어 소듐 스티보글루코네이트이다. 일 실시형태에서, 단백질 티로신 포스파타제 억제제는 SHP-2 억제제이다.

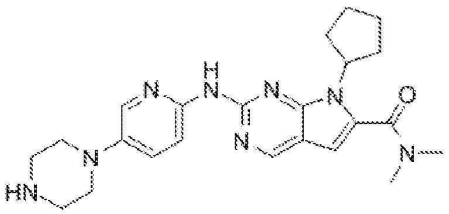
[1149] 일 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 키나제 억제제와 조합되어 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 CDK4 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 CDK4 억제제, 예를 들어 CDK4/6 억제제, 예컨대 예를 들어 6-아세틸-8-사이클로펜틸-5-메틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온, 히드로클로라이드 (팔보시클립 또는 PD0332991로도 지칭됨)이다. 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 BTK 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 BTK 억제제, 예컨대 예를 들어 이브루티닙(ibrutinib)이다. 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 mTOR 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 mTOR 억제제, 예컨대 예를 들어 라파마이신, 라파마이신 유사체, OSI-027이다. mTOR 억제제는, 예를 들어 mTORC1 억제제 및/또는 mTORC2 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 mTORC1 억제제 및/또는 mTORC2 억제제일 수 있다. 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 MNK 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 MNK 억제제, 예컨대 예를 들어 4-아미노-5-(4-플루오로아닐리노)-피라졸로[3,4-d] 피리미딘이다. MNK 억제제는, 예를 들어 MNK1a, MNK1b, MNK2a 및/또는 MNK2b 억제제일 수 있다. 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 본원에 기재된 이중 PI3K/mTOR 억제제, 예컨대, 예를 들어 PF-04695102이다.

[1150] 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 알로이신 A; 플라보피리돌 또는 HMR-1275, 2-(2-클로로페닐)-5,7-디하이드록시-8-[(3S,4R)-3-하이드록시-1-메틸-4-피페리디닐]-4-크로메논; 크리조티닙(PF-02341066); 2-(2-클로로페닐)-5,7-디하이드록시-8-[(2R,3S)-2-(하이드록시메틸)-1-메틸-3-피롤리디닐]-4H-1-벤조피란-4-온, 히드로클로라이드(P276-00);
1-메틸-5-[[2-[5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일]-4-피리디닐]옥시]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-벤즈이미다졸-2-아민(RAF265); 인디술람(E7070); 로스코비틴(CYC202); 팔보시클립(PD0332991); 디나시클립(SCH727965); N-[5-[[(5-tert-부틸옥사졸-2-일)메틸]티오]티아졸-2-일]피페리딘-4-카르복스아미드(BMS 387032); 4-[[9-클로로-7-(2,6-디플루오로페닐)-5H-피리미도[5,4-d][2]벤즈아제핀-2-일]아미노]-벤조산(MLN8054); 5-[3-(4,6-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-1H-인다졸-5-일]-N-에틸-4-메틸-3-피리딘메탄아민(AG-024322); 4-(2,6-디클로로벤조일아미노)-1H-피라졸-3-카르복실산 N-(피페리딘-4-일)아미드(AT7519); 4-[2-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-이미다졸-5-일]-N-[4-(메틸술포닐)페닐]-2-피리미딘아민(AZD5438); 및

XL281(BMS908662)로부터 선택된 CDK4 억제제이다.

[1151] 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 CDK4 억제제, 예를 들어 팔보시클립(PD0332991)이고, 팔보시클립은 일정 기간 동안 매일, 예를 들어 28일 사이클의 14-21일 동안 매일 또는 21일 사이클의 7 내지 12일 동안 매일 약 50 mg, 60 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg (예를 들어 75 mg, 100 mg 또는 125 mg)의 용량으로 투여된다. 일 실시형태에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12회 이상의 사이클의 팔보시클립이 투여된다.

[1152] 실시형태에서, 본원에 기재된 조합, 예를 들어 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포) 및 PD-1 억제제는 사이클린-의존성 키나제(CDK) 4 또는 6 억제제, 예를 들어 본원에 기재된 CDK4 억제제 또는 CDK6 억제제와 조합되어 대상체에게 투여된다. 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 CDK4/6 억제제(예를 들어 CDK4 및 CDK6 둘 다를 표적화하는 억제제), 예를 들어 본원에 기재된 CDK4/6 억제제와 조합되어 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, 대상체는 MCL을 갖는다. MCL은 현행 이용가능한 요법에 대해 불량한 반응성의, 즉 본질적으로 치유불가능한 공격성 암이다. MCL의 많은 경우에, 사이클린 D1(CDK4/6의 조절제)이 MCL 세포에서 발현된다(예를 들어 면역글로불린 및 사이클린 D1 유전자를 수반하는 염색체 전위로 인함). 따라서, 이론에 얽매이지는 않지만, MCL 세포는 CDK4/6 억제에 대해 높은 특이성으로 고도로 감수성인 것으로 생각된다(즉, 정상 면역 세포에 대해서는 최소 효과). CDK4/6 억제제 단독은 MCL을 치료하는데 있어서 일부 효능을 갖지만, 높은 재발률을 갖는 부분적 완화만이 달성된다. 예시적인 CDK4/6 억제제는 LEE011(리보시클립으로도 불림)로, 그의 구조가 하기 제시된다.



[1153]

[1154] 이론에 얽매이지는 않지만, CDK4/6 억제제 (예를 들어 LEE011 또는 본원에 기재된 다른 CDK4/6 억제제)와 함께 본원에 기재된 CAR-발현 세포의 투여는, 예를 들어 CDK4/6 억제제 단독과 비교하여, 예를 들어 더 높은 완화율 및/또는 더 낮은 재발률을 갖는 더 높은 반응성을 달성할 수 있는 것으로 여겨진다.

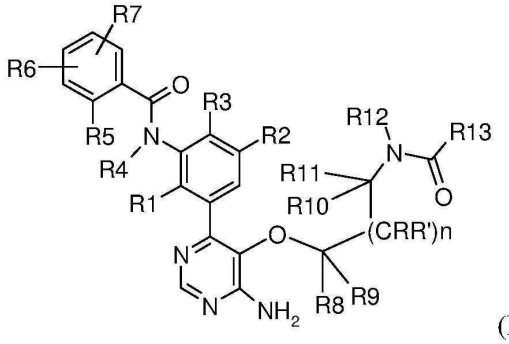
[1155] 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 이브루티닙(PCI-32765); GDC-0834; RN-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774; 및 LFM-A13으로부터 선택된 BTK 억제제이다. 일 실시형태에서, BTK 억제제는 인터류킨-2-유도성 키나제(ITK)의 키나제 활성을 감소시키거나 억제하지 않고, GDC-0834; RN-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774; 및 LFM-A13으로부터 선택된다.

[1156] 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 BTK 억제제, 예를 들어 이브루티닙(PCI-32765)이다. 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 BTK 억제제(예를 들어 이브루티닙)과 조합되어 대상체에게 투여된다. 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 이브루티닙(PCI-32765로도 불림)과 조합되어 대상체에게 투여된다. 이브루티닙은 화학명: (1-[(3R)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온)을 갖는다.

[1157] 실시형태에서, 대상체는 CLL, 외투 세포 림프종(MCL), 또는 소림프구성 림프종(SLL)을 갖는다. 예를 들어 대상체는 짧은 아암의 염색체 17에서 결실(del(17p), 예를 들어 백혈병성 세포에서)을 갖는다. 다른 예에서, 대상체는 del(17p)을 갖지 않는다. 실시형태에서, 대상체는 재발성 CLL 또는 SLL을 갖고, 예를 들어 대상체는 이전에 암 요법을 투여받은 바 있다(예를 들어 이전에 1, 2, 3, 또는 4종의 선행 암 요법을 투여받은 바 있음). 실시형태에서, 대상체는 불응성 CLL 또는 SLL을 갖는다. 다른 실시형태에서, 대상체는 여포성 림프종, 예를 들어 재발 또는 불응성 여포성 림프종을 갖는다. 일부 실시형태에서, 이브루티닙은 약 300-600 mg/일(예를 들어 약 300-350, 350-400, 400-450, 450-500, 500-550 또는 550-600 mg/일, 예를 들어 약 420 mg/일 또는 약 560 mg/일)의 용량으로 예를 들어 경구 투여된다. 실시형태들에서, 이브루티닙은 약 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 420 mg, 440 mg, 460 mg, 480 mg, 500 mg, 520 mg, 540 mg, 560 mg, 580 mg, 600 mg(예를 들어 250 mg, 420 mg 또는 560 mg)의 용량으로 일정 기간 동안 매일, 예를 들어 21일 사이클 사이클 동안 매일, 또는 28일 사이클 동안 매일 투여된다. 일 실시형태에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12사이클 이상의 사이클의 이브루티닙이 투여된다.

[1158] 일부 실시형태에서, 이브루티닙은 리툭시맙과 조합되어 투여된다. 예를 들어 문헌[Burger et al. (2013) Ibrutinib In Combination With Rituximab (iR) Is Well Tolerated and Induces a High Rate Of Durable Remissions In Patients With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): New, Updated Results Of a Phase II Trial In 40 Patients, Abstract 675 presented at 55th ASH Annual Meeting and Exposition, New Orleans, LA 7-10 Dec]을 참조한다. 이론에 얽매이지는 않지만, 이브루티닙의 첨가는 T 세포 증식 반응을 증진시키고, T 세포를 T-헬퍼-2(Th2)에서 T-헬퍼-1(Th1) 표현형으로 이동시킬 수 있는 것으로 생각된다. Th1 및 Th2는 헬퍼 T 세포의 표현형으로, Th1 대 Th2는 상이한 면역 반응 경로를 지시한다. Th1 표현형은 예를 들어 세포, 예컨대 세포내 병원체/바이러스 또는 암성 세포를 사멸시키거나 자가면역 반응을 영속시키는 염증유발 반응과 연관된다. Th2 표현형은 호산구 축적 및 항-염증 반응과 연관된다.

[1159] 본원의 방법, 사용 및 조성물의 일부 실시형태에서, BTK 억제제는 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 국제 출원 WO/2015/079417호에 기재된 BTK 억제제이다. 예를 들어 일부 실시형태에서, BTK 억제제는 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[1160] 

(I)

[1161] 상기 식에서,

[1162] R1은 수소, 또는 하이드록시에 의해 선택적으로 치환된 C1-C6 알킬이고;

[1163] R2는 수소 또는 할로겐이고;

[1164] R3은 수소 또는 할로겐이고;

[1165] R4는 수소이고;

[1166] R5는 수소 또는 할로겐이거나;

[1167] 또는 R4 및 R5는 서로 부착되고, 결합, -CH2-, -CH2-CH2-, -CH=CH-, -CH=CH-CH2-; -CH2-CH=CH-; 또는 -CH2-CH2-CH2-를 나타내고;

[1168] R6 및 R7은 서로 독립적으로 H, 히드록실에 의해 선택적으로 치환된 C1-C6 알킬, 할로겐 또는 하이드록시에 의해 선택적으로 치환된 C3-C6 사이클로알킬, 또는 할로겐을 나타내고;

[1169] R8, R9, R, R', R10 및 R11은 서로 독립적으로 H, 또는 C1-C6 알콕시에 의해 선택적으로 치환된 C1-C6 알킬을 나타내거나; 또는 R8, R9, R, R', R10 및 R11 중 임의의 2개는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 3 - 6원 포화 카르보시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[1170] R12는 수소, 또는 할로겐 또는 C1-C6 알콕시에 의해 선택적으로 치환된 C1-C6 알킬이거나;

[1171] 또는 R12 및 R8, R9, R, R', R10 또는 R11 중 어느 하나는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께, 할로겐, 시아노, 히드록실, C1-C6 알킬 또는 C1-C6 알콕시에 의해 선택적으로 치환될 수 있는 4, 5, 6 또는 7원 아자시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[1172] n은 0 또는 1이고;

[1173] R13은 C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시 또는 N,N-디-C1-C6 알킬 아미노에 의해 선택적으로 치환된 C2-C6 알케닐; C1-C6 알킬 또는 C1-C6 알콕시에 의해 선택적으로 치환된 C2-C6 알키닐; 또는 C1-C6 알킬에 의해 선택적으로 치환된 C2-C6 알킬레닐 옥시드이다.

[1174] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 BTK 억제제는 하기로부터 선택된다:

N-(3-(5-((1-아크릴로일아제티딘-3-일)옥시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; (E)-N-(3-(6-아미노-5-((1-(부트-2-에노일)아제티딘-3-일)옥시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(3-(6-아미노-5-((1-프로피올로일아제티딘-3-일)옥시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(3-(6-아미노-5-((1-(부트-2-이노일)아제티딘-3-일)옥시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(3-(5-((1-아크릴로일피페리딘-4-일)옥시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(3-(6-아미노-5-(2-(N-메틸아크릴아미도)에톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; (E)-N-(3-(6-아미노-5-(2-(N-메틸부트-2-엔아미도)에톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(3-(6-아미노-5-(2-(N-메틸프로피올아미도)에톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; (E)-N-(3-(6-아미노-5-(2-(4-메톡시-N-메틸부트-2-엔아미도)에톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(3-(6-아미노-5-(2-(N-메틸부트-2-인아미도)에톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(2-((4-아미노-6-(3-(4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미도)-5-플루오로-2-메틸페닐)피리미딘-5-일)옥시)에틸)-N-메틸옥시란-2-카르복스아미드; N-(2-((4-아미노-6-(3-(6-사이클로프로필-8-플루오로-1-옥소이소퀴놀린-2(1H)-일)페닐)피리미딘-5-일)옥시)에틸)-N-메틸아크릴아미드; N-(3-(5-(2-아크릴아미도에톡시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(3-(6-아미노-5-(2-(N-에틸아크릴아미도)에톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(3-(6-아미노-5-(2-(N-(2-플루오로에틸)아크릴아미도)에톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(3-(5-((1-아크릴아미도사이클로프로필)메톡시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; (S)-N-(3-(5-(2-아크릴아미도프로폭시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; (S)-N-(3-(6-아미노-5-(2-(부트-2-인아미도)프로폭시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; (S)-N-(3-(6-아미노-5-(2-(N-메틸아크릴아미도)프로폭시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; (S)-N-(3-(6-아미노-5-(2-(N-메틸부트-2-인아미도)프로폭시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(3-(6-아미노-5-(3-(N-메틸아크릴아미도)프로폭시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; (S)-N-(3-(5-((1-아크릴로일피롤리딘-2-일)메톡시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; (S)-N-(3-(6-아미노-5-((1-(부트-2-이노일)피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; (S)-2-(3-(5-((1-아크릴로일피롤리딘-2-일)메톡시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-(하이드록시메틸)페닐)-6-사이클로프로필-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온; N-(2-((4-아미노-6-(3-(6-사이클로프로필-1-옥소-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-5-플루오로-2-(하이드록시메틸)페닐)피리미딘-5-일)옥시)에틸)-N-메틸아크릴아미드; N-(3-(5-(((2S,4R)-1-아크릴로일-4-메톡시피롤리딘-2-일)메톡시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(3-(6-아미노-5-(((2S,4R)-1-(부트-2-이노일)-4-메톡시피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; 2-(3-(5-(((2S,4R)-1-아크릴로일-4-메톡시피롤리딘-2-일)메톡시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-(하이드록시메틸)페닐)-6-사이클로프로필-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온; N-(3-(5-(((2S,4S)-1-아크릴로일-4-메톡시피롤리딘-2-일)메톡시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(3-(6-아미노-5-(((2S,4S)-1-(부트-2-이노일)-4-메톡시피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(3-(5-(((2S,4R)-1-아크릴로일-4-플루오로피롤리딘-2-일)메톡시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(3-(6-아미노-5-(((2S,4R)-1-(부트-2-이노일)-4-플루오로피롤리딘-2-일)메톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; (S)-N-(3-(5-((1-아크릴로일아제티딘-2-일)메톡시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; (S)-N-(3-(6-아미노-5-((1-프로피올로일아제티딘-2-일)메톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; (S)-2-(3-(5-((1-아크릴로일아제티딘-2-일)메톡시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-(하이드록시메틸)페닐)-6-사이클로프로필-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온; (R)-N-(3-(5-((1-아크릴로일아제티딘-2-일)메톡시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; (R)-N-(3-(5-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)메톡시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(3-(5-(((2R,3S)-1-아크릴로일-3-메톡시피롤리딘-2-일)메톡시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; N-(3-(5-(((2S,4R)-1-아크릴로일-4-시아노피롤리딘-2-

일)메톡시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; 또는 N-(3-(5-(((2S,4S)-1-아크릴로일-4-시아노피롤리딘-2-일)메톡시)-6-아미노피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드.

[1175] 달리 제공되지 않는 한, 화학식 I의 BTK 억제제를 기재하는데 상기 사용된 화학 용어는 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 국제 출원 WO/2015/079417호에 제시된 바와 같은 그의 의미에 따라 사용된다.

[1176] 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 하기로부터 선택된 mTOR 억제제이다: 템시롤리무스; 리다포롤리무스(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2 [(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-디하이드록시-19,30-디메톡시-15,17,21,23,29,35-헥사메틸-2,3,10,14,20-펜타옥소-11,36-디옥사-4-아자트리사이클로[30.3.1.$0^{4,9}$] 헥사트리아콘타-16,24,26,28-테트라엔-12-일]프로필]-2-메톡시사이클로헥실 디메틸포스피네이트, AP23573 및 MK8669로도 공지됨; 에베롤리무스(RAD001); 라파마이신(AY22989); 세마피모드; (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-하이드록시에톡시)사이클로헥실]-6-(6-메톡시-3-피리디닐)-4-메틸-피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(PF04691502); 및 N^2-[1,4-디옥소-4-[[4-(4-옥소-8-페닐-4H-1-벤조피란-2-일)모르폴리늄-4-일]메톡시]부틸]-L-아르기닐글리실-L-α-아스파르틸L-세린-, 내부 염(SEQ ID NO: 526)(SF1126); 및 XL765.

[1177] 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 mTOR 억제제, 예를 들어 라파마이신이고, 라파마이신은 약 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg(예를 들어 6 mg)의 용량으로 일정 기간 동안 매일, 예를 들어 21일 사이클 동안 매일, 또는 28일 사이클 동안 매일 투여된다. 일 실시형태에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 사이클 이상의 사이클의 라파마이신이 투여된다. 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 mTOR 억제제, 예를 들어 에베롤리무스이고, 에베롤리무스는 약 2 mg, 2.5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg(예를 들어 10 mg)의 용량으로 일정 기간 동안 매일, 예를 들어 28일 사이클 동안 매일 투여된다. 일 실시형태에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 사이클 이상의 사이클의 에베롤리무스가 투여된다.

[1178] 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 CGP052088; 4-아미노-3-(p-플루오로페닐아미노)-피라졸로[3,4-d] 피리미딘(CGP57380); 세르코스포라미드; ETC-1780445-2; 및 4-아미노-5-(4-플루오로아닐리노)-피라졸로[3,4-d] 피리미딘으로부터 선택된 MNK 억제제이다.

[1179] 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 2-아미노-8-[트랜스-4-(2-하이드록시에톡시)사이클로헥실]-6-(6-메톡시-3-피리디닐)-4-메틸-피리도[2,3-*d*]피리미딘-7(8*H*)-온(PF-04691502); *N*-[4-[[4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐]카보닐]페닐]-*N*'-[4-(4,6-디-4-모르폴리닐-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아(PF-05212384, PKI-587); 2-메틸-2-{4-[3-메틸-2-옥소-8-(퀴놀린-3-일)-2,3-디하이드로-1*H*-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]페닐}프로판니트릴(BEZ-235); 아피톨리십(GDC-0980, RG7422); 2,4-디플루오로-N-{2-(메틸옥시)-5-[4-(4-피리다지닐)-6-퀴놀리닐]-3-피리디닐}벤젠술폰아미드(GSK2126458); 8-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-메틸-1-(4-(피페라진-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2(3H)-온 말레산(NVP-BGT226); 3-[4-(4-모르폴리닐피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-2-일]페놀(PI-103); 5-(9-이소프로필-8-메틸-2-모르폴리노-9H-푸린-6-일)피리미딘-2-아민(VS-5584, SB2343); 및 N-[2-[(3,5-디메톡시페닐)아미노]퀴녹살린-3-일]-4-[(4-메틸-3-메톡시페닐)카보닐]아미노페닐술폰아미드(XL765)로부터 선택되는 이중 포스파티딜이노시톨 3-키나제(PI3K) 및 mTOR 억제제이다.

[1180] 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 CGP052088; 4-아미노-3-(p-플루오로페닐아미노)-피라졸로 [3,4-*d*] 피리미딘(CGP57380); 세르코스포라미드; ETC-1780445-2; 및 4-아미노-5-(4-플루오로아닐리노)-피라졸로 [3,4-*d*] 피리미딘으로부터 선택되는 MNK 억제제이다.

[1181] 실시형태에서, 본원에 기재된 조합, 예를 들어 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포) 및 PD-1 억제제는 포스포이노시티드 3-키나제(PI3K) 억제제(예를 들어 본원에 기재된 PI3K 억제제, 예를 들어 이델라리십 또는 두벨리십) 및/또는 리툭시맙과 조합하여 대상체에게 투여된다. 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 이델라리십 및 리툭시맙과 조합되어 대상체에게 투여된다. 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 두벨리십 및 리툭시맙과 조합되어 대상체에게 투여된다. 이델라리십(GS-1101 또는 CAL-101로도 불림; 길리아드(Gilead))은 PI3K의 델타 이소형을 차단하는 소분자이다. 이델라리십은 화학명: (5-플루오로-3-페닐-2-[(1S)-1-(7H-퓨린-6-일아미노)프로필]-4(3H)-퀴나졸리논)을 갖는다.

[1182] 두벨리십(IPI-145로도 불림; 인피니티 파마슈티칼스(Infinity Pharmaceuticals) 및 아브비(Abbvie))은

PI3K-δ,γ를 차단하는 소분자이다. 두벨리십은 화학명: (8-클로로-2-페닐-3-[(1S)-1-(9H-퓨린-6-일아미노)에틸]-1(2H)-이소퀴놀리논)을 갖는다.

[1183] 실시형태에서, 대상체는 CLL을 갖는다. 실시형태에서, 대상체는 재발성 CLL을 갖고, 예를 들어 대상체는 이전에 암 요법을 투여받은 바 있다(예를 들어 이전에 항-CD20 항체를 투여받은 바 있거나, 또는 이전에 이브루티닙을 투여받은 바 있음). 예를 들어 대상체는 짧은 아암의 염색체 17에서 결실(del(17p), 예를 들어 백혈병성 세포에서)을 갖는다. 다른 예에서, 대상체는 del(17p)을 갖지 않는다. 실시형태에서, 대상체는 면역글로불린 중쇄 가변-영역(IgV_H) 유전자에서 돌연변이를 포함하는 백혈병성 세포를 포함한다. 다른 실시형태에서, 대상체는 면역글로불린 중쇄 가변-영역(IgV_H) 유전자에서 돌연변이를 포함하는 백혈병성 세포를 포함하지 않는다. 실시형태에서, 대상체는 긴 아암의 염색체 11에서 결실(del(11q))을 갖는다. 다른 실시형태에서, 대상체는 del(11q)을 갖지 않는다. 실시형태에서, 이델라리십은 약 100-400 mg(예를 들어 100-125, 125-150, 150-175, 175-200, 200-225, 225-250, 250-275, 275-300, 325-350, 350-375, 또는 375-400 mg)의 투여량으로, 예를 들어 BID 투여된다. 실시형태에서, 두벨리십은 약 15-100 mg(예를 들어 약 15-25, 25-50, 50-75, 또는 75-100 mg)의 투여량으로, 예를 들어 1일 2회 투여된다. 실시형태에서, 리툭시맙은 약 350-550 mg/㎡(예를 들어 350-375, 375-400, 400-425, 425-450, 450-475, 또는 475-500 mg/㎡)의 투여량으로, 예를 들어 정맥내로 투여된다.

[1184] 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 2-아미노-8-[트랜스-4-(2-하이드록시에톡시)시클로헥실]-6-(6-메톡시-3-피리디닐)-4-메틸-피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(PF-04691502); N-[4-[[4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐]카르보닐]페닐]-N'-[4-(4,6-디-4-모르폴리닐-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아(PF-05212384, PKI-587); 2-메틸-2-{4-[3-메틸-2-옥소-8-(퀴놀린-3-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]페닐}프로판니트릴(BEZ-235); 아피톨리십(GDC-0980, RG7422); 2,4-디플루오로-N-{2-(메틸옥시)-5-[4-(4-피리다지닐)-6-퀴놀리닐]-3-피리디닐}벤젠술폰아미드(GSK2126458); 8-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-메틸-1-(4-(피페라진-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-2(3H)-온 말레산(NVP-BGT226); 3-[4-(4-모르폴리닐피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-2-일]페놀(PI-103); 5-(9-이소프로필-8-메틸-2-모르폴리노-9H-퓨린-6-일)피리미딘-2-아민(VS-5584, SB2343); 및 N-[2-[(3,5-디메톡시페닐)아미노]퀴녹살린-3-일]-4-[(4-메틸-3-메톡시페닐)카르보닐]아미노페닐술폰아미드(XL765)로부터 선택된 이중 포스파티딜이노시톨 3-키나제(PI3K) 및 mTOR 억제제이다.

[1185] 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포는 역형성 림프종 키나제(ALK) 억제제와 조합되어 대상체에게 투여된다. 예시적인 ALK 키나제는 크리조티닙(화이자(Pfizer)), 세리티닙(노파르티스), 알렉티닙(츄가이(Chugai)), 브리가티닙(AP26113으로도 불림; 아리아드(Ariad)), 엔트렉티닙(이그니타(Ignyta)), PF-06463922(화이자), TSR-011(테사로(Tesaro))(예를 들어 임상 시험 식별자 번호 NCT02048488 참조), CEP-37440(테바(Teva)), 및 X-396(엑스커버리(Xcovery))을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 고형 암, 예를 들어 본원에 기재된 고형 암, 예를 들어 폐암을 갖는다.

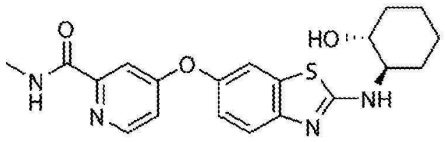
[1186] 크리조티닙의 화학명은 3-[(1R)-1-(2,6-디클로로-3-플루오로페닐)에톡시]-5-(1-피페리딘-4-일피라졸-4-일)피리딘-2-아민이다. 세리티닙의 화학명은 5-클로로-N^2-[2-이소프로폭시-5-메틸-4-(4-피페리디닐)페닐]-N^4-[2-(이소프로필술포닐)페닐]-2,4-피리미딘디아민이다. 알렉티닙의 화학명은 9-에틸-6,6-디메틸-8-(4-모르폴리노피페리딘-1-일)-11-옥소-6,11-디히드로-5H-벤조[b]카르바졸-3-카르보니트릴이다. 브리가티닙의 화학명은 5-클로로-N^2-{4-[4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐]-2-메톡시페닐}-N^4-[2-(디메틸포스포릴)페닐]-2,4-피리미딘디아민이다. 엔트렉티닙의 화학명은 N-(5-(3,5-디플루오로벤질)-1H-인다졸-3-일)-4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)아미노)벤즈아미드이다. PF-06463922의 화학명은 (10R)-7-아미노-12-플루오로-2,10,16-트리메틸-15-옥소-10,15,16,17-테트라히드로-2H-8,4-(메테노)피라졸로[4,3-h][2,5,11]-벤족사디아자시클로테트라데신-3-카르보니트릴이다. CEP-37440의 화학 구조는 (S)-2-((5-클로로-2-((6-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)-1-메톡시-6,7,8,9-테트라히드로-5H-벤조[7]아눌렌-2-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드이다. X-396의 화학명은 (R)-6-아미노-5-(1-(2,6-디클로로-3-플루오로페닐)에톡시)-N-(4-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)페닐)피리다진-3-카르복스아미드이다.

[1187] 칼슘 의존성 포스파타제 칼시뉴린(시클로스포린 및 FK506)을 억제하거나 또는 성장 인자 유도 신호전달에 중요한 p70S6 키나제를 억제하는 약물(라파마이신)(문헌[Liu et al., Cell 66:807-815, 1991]; 문헌[Henderson et al., Immun. 73:316-321, 1991]; 문헌[Bierer et al., Curr. Opin. Immun. 5:763-773, 1993])이 또한 사용될 수 있다. 추가의 양태에서, 본 발명의 세포 조성물은 골수 이식, 플루다라빈과 같은 화학요법제를 사용하는 T

세포 절제 요법, 외부-빔 방사선 요법(XRT), 시클로포스파미드, 및/또는 항체, 예컨대 OKT3 또는 CAMPATH와 공동으로(예를 들어 그 전에, 동시에 또는 그 후에) 환자에게 투여될 수 있다. 한 양태에서, 본 발명의 세포 조성물은 B-세포 절제 요법, 예컨대 CD20과 반응하는 작용제, 예를 들어 리툭산 후에 투여된다. 예를 들어 일 실시형태에서, 대상체는 고용량 화학요법에 이어 말초 혈액 줄기 세포 이식을 사용하는 표준 치료를 받을 수 있다. 특정 실시형태에서, 이식 후에, 대상체는 본 발명의 증량된 면역 세포의 주입을 받는다. 추가의 실시형태에서, 증량된 세포는 수술 전 또는 후에 투여된다.

[1188] 실시형태에서, 본원에 기재된 조합, 예를 들어 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포) 및 PD-1 억제제는 인돌아민 2,3-디옥시게나제(IDO) 억제제와 조합되어 대상체에게 투여된다. IDO는 아미노산, L-트립토판의 키누레닌으로의 분해를 촉매하는 효소이다. 많은 암, 예를 들어 전립선, 결장직장, 췌장, 자궁경부, 위, 난소, 두부 및 폐암이 IDO를 과다발현한다. pDC, 대식세포 및 수지상 세포(DC)는 IDO를 발현할 수 있다. 이론에 얽매이지는 않지만, L-트립토판의 감소(예를 들어 IDO에 의해 촉매됨)는 T-세포 무반응 및 아폽토시스를 유도함으로써 면역 억제 환경을 발생시키는 것으로 생각된다. 따라서, 이론에 얽매이지는 않지만, IDO 억제제는 예를 들어 CAR-발현 면역 세포의 억제 또는 사멸을 감소시킴으로써 본원에 기재된 CAR-발현 세포의 효능을 증진시킬 수 있는 것으로 생각된다. 실시형태에서, 대상체는 고형 종양, 예를 들어 본원에 기재된 고형 종양, 예를 들어 전립선, 결장직장, 췌장, 자궁경부, 위, 난소, 두부 또는 폐암을 갖는다. IDO의 예시적인 억제제는 1-메틸-트립토판, 인독시모드(뉴링크 제네틱스(NewLink Genetics))(예를 들어 임상 시험 식별자 번호 NCT01191216; NCT01792050 참조), 및 INCB024360(인사이트 코포레이션(Incyte Corp.))(예를 들어 임상 시험 식별자 번호 NCT01604889; NCT01685255 참조)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[1189] 실시형태에서, 본원에 기재된 조합, 예를 들어 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포) 및 PD-1 억제제는 골수-유래 억제자 세포(MDSC)의 조정제와 조합되어 대상체에게 투여된다. MDSC는 많은 고형 종양의 주변 및 종양 부위에 축적된다. 이들 세포는 T 세포 반응을 억제함으로써 CAR-발현 세포 요법의 효능을 방해한다. 이론에 얽매이지는 않지만, MDSC 조정제의 투여는 본원에 기재된 CAR-발현 세포의 효능을 증진시키는 것으로 생각된다. 일 실시형태에서, 대상체는 고형 종양, 예를 들어 본원에 기재된 고형 종양, 예를 들어 교모세포종을 갖는다. MDSC의 예시적인 조정제는 MCS110 및 BLZ945를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. MCS110은 대식세포 콜로니-자극 인자(M-CSF)에 대한 모노클로날 항체(mAb)이다. 예를 들어 임상 시험 식별자 번호 NCT00757757을 참조한다. BLZ945는 콜로니 자극 인자 1 수용체(CSF1R)의 소분자 억제제이다. 예를 들어 문헌[Pyonteck et al. Nat. Med. 19(2013):1264-72]을 참조한다. BLZ945의 구조가 하기 제시된다.

[1190] 

[1191] 실시형태들에서, 본원에 기재된 조합, 예를 들어 본원의 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포) 및 PD-1 억제제는 면역억제 형질 세포의 활성을 억제하거나 감소시키는 작용제와 조합하여 대상체에게 투여된다. 면역억제 형질 세포는 T 세포-의존적 면역원성 화학요법, 예컨대 옥살리플라틴을 방해하는 것으로 나타났다(문헌[Shalapour et al., *Nature* 2015, 521:94-101]). 일 실시형태에서, 면역억제 형질 세포는 IgA, 인터류킨(IL)-10 및 PD-L1 중 하나 이상을 발현할 수 있다. 일 실시형태에서, 작용제는 BCMA CAR-발현 세포이다.

[1192] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조합, 예를 들어 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포) 및 PD-1 억제제는 인터류킨-15(IL-15) 폴리펩티드, 인터류킨-15 수용체 알파(IL-15Ra) 폴리펩티드, 또는 IL-15 폴리펩티드 및 IL-15Ra 폴리펩티드 둘 다의 조합, 예를 들어 hetIL-15(애드뮨 테라퓨틱스, 엘엘씨(Admune Therapeutics, LLC))와 조합되어 대상체에게 투여된다. hetIL-15는 IL-15 및 IL-15Ra의 이종이량체 비-공유 복합체이다. hetIL-15는, 예를 들어 본원에 참조로 포함되는 U.S. 8,124,084호, U.S. 2012/0177598호, U.S. 2009/0082299호, U.S. 2012/0141413호, 및 U.S. 2011/0081311호에 기재되어 있다. 실시형태에서, het-IL-15는 피하로 투여된다. 실시형태에서, 대상체는 암, 예를 들어 고형 암, 예를 들어 흑색종 또는 결장암을 갖는다. 실시형태에서, 대상체는 전이성 암을 갖는다.

[1193] 실시형태들에서, 본원에 기재된 질환을 갖는 대상체에게 작용제, 예를 들어 세포독성 또는 화학요법제, 생물학적 요법(예를 들어 항체, 예를 들어 모노클로날 항체 또는 세포 요법), 또는 억제제(예를 들어 키나제 억제제)와 조합하여 본원에 기재된 조합, 예를 들어 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포) 및 PD-1 억제제가 투여된다. 실시형태에서, 대상체에게 본원에 기재된 CAR-발현 세포가 세포독성제, 예를 들어 CPX-351(세라토르

파마슈티칼스(Celator Pharmaceuticals)), 시타라빈, 다우노루비신, 보사록신(수네시스 파마슈티칼스(Sunesis Pharmaceuticals)), 사파시타빈(시클라셀 파마슈티칼스(Cyclacel Pharmaceuticals)), 이다루비신 또는 미톡산트론과 조합되어 투여된다. CPX-351은 시타라빈 및 다우노루비신을 5:1 몰비로 포함하는 리포솜 제제이다. 실시형태에서, 대상체에게 본원에 기재된 CAR-발현 세포가 저메틸화제, 예를 들어 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, 예를 들어 아자시티딘 또는 데시타빈과 조합되어 투여된다. 실시형태에서, 대상체에게 본원에 기재된 CAR-발현 세포가 생물학적 요법, 예를 들어 항체 또는 세포 요법, 예를 들어 225Ac-린투주맙(악티맙-A; 악티늄 파마슈티칼스(Actinium Pharmaceuticals)), IPH2102 (이네이트 파마(Innate Pharma)/브리스톨 마이어스 스퀩(Bristol Myers Squibb)), SGN-CD33A(시애틀 제네틱스(Seattle Genetics)), 또는 겜투주맙 오조가미신(밀로타르그(Mylotarg); 화이자)과 조합되어 투여된다. SGN-CD33A는 항-CD33 항체에 부착된 피롤로벤조디아제핀 이량체를 포함하는 항체-약물 컨쥬게이트(ADC)이다. 악티맙-A는 악티늄으로 표지된 항-CD33 항체(린투주맙)이다. IPH2102는 킬러 면역글로불린-유사 수용체(KIR)를 표적화하는 모노클로날 항체이다. 실시형태에서, 대상체에게 본원에 기재된 CAR-발현 세포가 FLT3 억제제, 예를 들어 소라페닙(바이엘(Bayer)), 미도스타우린(노파르티스), 퀴자르티닙(다이이치 산쿄(Daiichi Sankyo)), 크레놀라닙(아로그 파마슈티칼스(Arog Pharmaceuticals)), PLX3397(다이이치 산쿄), AKN-028(아키니온 파마슈티칼스(Akinion Pharmaceuticals)), 또는 ASP2215(아스텔라스(Astellas))와 조합되어 투여된다. 실시형태에서, 대상체에게 본원에 기재된 CAR-발현 세포가 이소시트레이트 데히드로게나제(IDH) 억제제, 예를 들어 AG-221(셀진(Celgene)/아기오스(Agios)) 또는 AG-120(아기오스/셀진)과 조합되어 투여된다. 실시형태에서, 대상체에게 본원에 기재된 CAR-발현 세포가 세포 주기 조절제, 예를 들어 폴로-유사 키나제 1(Plk1)의 억제제, 예를 들어 볼라세르팁(베링거 잉겔하임(Boehringer Ingelheim)); 또는 시클린-의존성 키나제 9(Cdk9)의 억제제, 예를 들어 알보시딥(톨레로 파마슈티칼스(Tolero Pharmaceuticals)/사노피 아벤티스(Sanofi Aventis))과 조합되어 투여된다. 실시형태에서, 대상체에게 본원에 기재된 CAR-발현 세포가 B 세포 수용체 신호전달 네트워크 억제제, 예를 들어 B-세포 림프종 2(Bcl-2)의 억제제, 예를 들어 베네토클락스(아브비/로슈(Roche)); 또는 브루톤 티로신 키나제(Btk)의 억제제, 예를 들어 이브루티닙(파마시클릭스(Pharmacyclics)/존슨 & 존슨 얀센 파마슈티칼(Johnson & Johnson Janssen Pharmaceutical))과 조합되어 투여된다. 실시형태에서, 대상체에게 본원에 기재된 CAR-발현 세포가 M1 아미노펩티다제의 억제제, 예를 들어 토세도스타트(씨티아이 바이오파마(CTI BioPharma)/베르날리스(Vernalis)); 히스톤 데아세틸라제(HDAC)의 억제제, 예를 들어 프라시노스타트(엠이아이 파마(MEI Pharma)); 다중-키나제 억제제, 예를 들어 리고세르팁(온코노바 테라퓨틱스(Onconova Therapeutics)/백스터(Baxter)/심바이오(SymBio)); 또는 펩티드성 CXCR4 역 효능제, 예를 들어 BL-8040(바이오라인알엑스(BioLineRx))과 조합되어 투여된다.

[1194] 또 다른 실시형태에서, 대상체는 이식, 예를 들어 세포의 동종이계 줄기 세포 이식 전에 본 발명의 CAR 발현 세포, 예를 들어 CD19 CAR-발현 세포 조성물의 주입을 제공받는다. 바람직한 일 실시형태에서, CAR 발현 세포는, 예를 들어 CAR을 인코딩하는 mRNA의 전기천공에 의해 CAR을 일시적으로 발현하고, 이에 의해 CAR에 의해 표적화된 항원, 예를 들어 CD19의 발현은 생착 실패를 피하기 위해 공여자 줄기 세포의 주입 전에 종결된다.

[1195] 일부 환자는 본 발명의 화합물 및/또는 다른 항암제(들)에 대해, 투여 동안 또는 그 후에 알러지 반응을 경험할 수 있고; 따라서, 알러지 반응의 위험을 최소화하기 위해 항알러지제가 종종 투여된다. 적합한 항알러지제는 코르티코스테로이드, 예컨대 덱사메타손(예를 들어 데카드론(Decadron)®), 베클로메타손(예를 들어 베클로벤트(Beclovent)®), 히드로코르티손(코르티손, 히드로코르티손 소듐 숙시네이트, 히드로코르티손 소듐 포스페이트로도 공지되어 있고, 상표명 알라-코르트(Ala-Cort)®, 히드로코르티손 포스페이트, 솔루-코르테프(Solu-Cortef)®, 히드로코르트 아세테이트(Hydrocort Acetate)® 및 라나코르트(Lanacort)® 하에 판매됨), 프레드니솔론(상표명 델타-코르텔(Delta-Cortel)®, 오라프레드(Orapred)®, 페디아프레드(Pediapred)® 및 프렐론(Prelone)® 하에 판매됨), 프레드니손 (상표명 델타손(Deltasone)®, 리퀴드 레드(Liquid Red)®, 메티코르텐(Meticorten)® 및 오라손(Orasone)® 하에 판매됨), 메틸프레드니솔론 (6-메틸프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 메틸프레드니솔론 소듐 숙시네이트로도 공지되어 있고, 상표명 듀랄론(Duralone)®, 메드랄론(Medralone)®, 메드롤(Medrol)®, M-프레드니솔(M-Prednisol)® 및 솔루-메드롤(Solu-Medrol)® 하에 판매됨); 항히스타민제, 예컨대 디펜히드라민(예를 들어 베나드릴(Benadryl)®), 하이드록시진, 및 시프로헵타딘; 및 기관지확장제, 예컨대 베타-아드레날린성 수용체 효능제, 알부테롤(예를 들어 프로벤틸(Proventil)®) 및 테르부탈린(브레틴(Brethine)®)을 포함한다.

[1196] 일부 환자는 본 발명의 화합물 및/또는 다른 항암제(들)의 투여 동안 및 그 후에 오심을 경험할 수 있고; 따라서, 오심(상부 위) 및 구토를 방지하기 위해 항구토제가 사용된다. 적합한 항구토제는 아프레피탄트(에멘드(Emend)®), 온단세트론(조프란(Zofran)®), 그라니세트론 HCl(키트릴(Kytril)®), 로라제팜(아티반(Ativan)®), 덱사메타손(데카드론(Decadron)®), 프로클로르페라진(콤파진(Compazine)®), 카

소피탄트(레조닉(Rezonic)® 및 준리사(Zunrisa)®) 및 그의 조합을 포함한다.

[1197] 치료 기간 동안 경험한 통증을 완화시키기 위한 의약은 환자를 보다 편안하게 하기 위해 종종 처방된다. 통상의 일반의약품 진통제, 예컨대 타이레놀(Tylenol)®이 종종 사용된다. 그러나, 오피오이드 진통제 약물 예컨대 히드로코돈/파라세타몰 또는 히드로코돈/아세트아미노펜(예를 들어 비코딘(Vicodin)®), 모르핀(예를 들어 아스트라모르프(Astramorph)® 또는 아빈자(Avinza)®), 옥시코돈(예를 들어 옥시콘틴(OxyContin)® 또는 페르코세트(Percocet)®), 옥시모르폰 히드로클로라이드(오파나(Opana)®) 및 펜타닐(예를 들어 두라게식(Duragesic)®)도 또한 중등도 또는 중증 통증에 유용하다.

[1198] 정상 세포를 치료 독성으로부터 보호하고 기관 독성을 제한하기 위한 노력으로, 세포보호제(예컨대 신경보호제, 유리-라디칼 스캐빈저, 심장보호제, 안트라시클린 혈관외유출 중화제, 영양소 등)가 보조 요법으로서 사용될 수 있다. 적합한 세포보호제는 아미포스틴(에티올(Ethyol)®), 글루타민, 디메스나(타보셉트(Tavocept)®), 메스나(메스넥스(Mesnex)®), 덱스라족산(지네카드(Zinecard)® 또는 토텍트(Totect)®), 크살리프로덴(크사프릴라(Xaprila)®) 및 류코보린(칼슘 류코보린, 시트로보룸 인자 및 폴린산으로도 공지됨)을 포함한다. 코드 번호, 일반명 또는 상품명에 의해 확인되는 활성 화합물의 구조는 표준 일람["The Merck Index"]의 현행판 또는 데이터베이스, 예를 들어 페이턴츠 인터내셔널(Patents International)(예를 들어 IMS 월드 퍼블리케이션즈(IMS World Publications))로부터 입수할 수 있다.

[1199] 본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있는 상기 언급된 화합물은 해당 분야에 기재된 바와 같이, 예컨대 상기 인용된 문헌에서와 같이 제조 및 투여될 수 있다.

[1200] 일 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 적어도 1종의 화합물(예를 들어 본 발명의 화합물) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 인간 또는 동물 대상체에게 투여하는데 적합한 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 단독으로 또는 다른 항암제와 함께 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[1201] 일 실시형태에서, 본 발명은 세포 증식성 질환, 예컨대 암을 앓고 있는 인간 또는 동물 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 이러한 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물(예를 들어 본 발명의 화합물) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 단독으로 또는 다른 항암제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.

[1202] 특히, 조성물은 조합 치료제로서 함께 제형화되거나 또는 개별적으로 투여될 것이다.

[1203] 조합 요법에서, 본 발명의 화합물 및 다른 항암제(들)는 동시에, 공동으로 또는 어떠한 구체적 시간 제한 없이 순차적으로 투여될 수 있으며, 여기서 이러한 투여는 환자의 신체 내에서 2개의 화합물의 치료 유효 수준을 제공한다.

[1204] 바람직한 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 다른 항암제(들)는 일반적으로 주입에 의해 또는 경구로 임의의 순서로 순차적으로 투여된다. 투여 요법은 질환의 병기, 환자의 신체적 적합도, 개별 약물의 안전성 프로파일 및 개별 약물의 내성, 뿐만 아니라 조합물을 투여하는 담당 의사 및 의료 진료의(들)에게 널리 공지된 다른 기준에 따라 달라질 수 있다. 본 발명의 화합물 및 다른 항암제(들)는 치료에 사용되는 특정한 사이클에 따라 서로 수분, 수시간, 수일, 또는 심지어 수주 내로 이격되어 투여될 수 있다. 또한, 사이클은 치료 사이클 동안 하나의 약물을 다른 것보다 더 종종 투여하는 것 및 약물의 투여당 상이한 용량으로의 투여를 포함할 수 있다.

[1205] 본 발명의 또 다른 양태에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물 및 본원에 개시된 바와 같은 조합 파트너를 포함하는 키트가 제공된다. 대표적인 키트는 (a) 본 발명의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, (b) 예를 들어 상기 나타낸 바와 같은 적어도 하나의 조합 파트너를 포함하며, 이에 의해 이러한 키트는 패키지 삽입물 및 투여 지침서를 포함한 다른 라벨을 포함할 수 있다.

[1206] 본 발명의 화합물은 또한 공지된 치료 과정, 예를 들어 호르몬의 투여 또는 특히 방사선과 조합되어 유리하게 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 특히 방사선증감제로서, 특히 방사선요법에 대해 불량한 감수성을 나타내는 종양의 치료를 위해 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 대상체에게 CAR-발현 세포의 투여와 연관된 부작용을 감소 또는 개선시키는 작용제를 투여할 수 있다. CAR-발현 세포의 투여와 연관된 부작용은 CRS, 및 대식세포 활성화 증후군(MAS)으로도 불리는 혈구포식성 림프조직구증식증(HLH)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[1207] 따라서, 본원에 기재된 방법은 본원에 기재된 CAR-발현 세포를 대상체에게 투여하는 단계 및 CAR-발현 세포로의 치료로부터 초래되는 상승된 수준의 가용성 인자를 관리하기 위하여 하나 이상의 작용제를 추가로 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 대상체에서 상승되는 가용성 인자는 IFN-γ, TNFα, IL-2 및 IL-6 중

하나 이상이다. 일 실시형태에서, 대상체에서 상승되는 인자는 IL-1, GM-CSF, IL-10, IL-8, IL-5 및 프랙탈킨(fraktalkine) 중 하나 이상이다. 따라서, 이러한 부작용을 치료하기 위해 투여되는 작용제는 이들 가용성 인자 중 하나 이상을 중화시키는 작용제일 수 있다. 이러한 작용제의 예는 스테로이드(예를 들어 코르티코스테로이드), TNFα의 억제제, 및 IL-6의 억제제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. TNFα 억제제의 예는 항-TNFα 항체 분자, 예컨대 인플릭시맙, 아달리무맙, 세르톨리주맙 페골 및 골리무맙이다. TNFα 억제제의 또 다른 예는 융합 단백질, 예컨대 에타너셉트(etanercept)이다. TNFα의 소분자 억제제는 크산틴 유도체(예를 들어 펜톡시필린) 및 부프로피온을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. IL-6 억제제의 예는 항-IL-6 항체 분자, 예컨대 토실리주맙(toc), 사릴루맙(sarilumab), 엘실리모맙(elsilimomab), CNTO 328, ALD518/BMS-945429, CNTO 136, CPSI-2364, CDP6038, VX30, ARGX-109, FE301, 및 FM101이다. 일 실시형태에서, 항-IL-6 항체 분자는 토실리주맙이다. IL-1R 기반 억제제의 예는 아나킨라(anakinra)이다.

[1208] 일부 실시형태에서, 대상체에게 다른 것들 중 특히, 코르티코스테로이드, 예컨대, 예를 들어 메틸프레드니솔론, 하이드로코르티손이 투여된다.

[1209] 일부 실시형태에서, 대상체에게 혈관수축제, 예컨대, 예를 들어 노르에피네프린, 도파민, 페닐에프린, 에피네프린, 바소프레신 또는 그들의 조합이 투여된다.

[1210] 일 실시형태에서, 대상체에게 해열제가 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, 대상체에게 진통제가 투여될 수 있다.

[1211] 일 실시형태에서, 대상체에게 CAR-발현 세포의 활성 또는 적합성을 향상시키는 작용제가 추가로 투여될 수 있다. 예를 들어 일 실시형태에서, 작용제는 T 세포 기능을 조절하거나 조정하는, 예를 들어 억제하는 분자를 억제하는 작용제일 수 있다. 일부 실시형태에서, T 세포 기능을 조절하거나 조정하는 억제성 분자이다. 억제성 분자, 예를 들어 예정사 1(PD-1) 또는 PD-1 리간드(PD-L1)는 일부 실시형태에서, 면역 이펙터 반응을 증가시키기 위한 CAR-발현 세포의 능력을 감소시킬 수 있다. 억제성 분자의 예에는 PD-1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM(예를 들어 CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3(CD276), B7-H4(VTCN1), HVEM(TNFRSF14 또는 CD270), KIR, A2aR, MHC 부류 I, MHC 부류 II, GAL9, 아데노신 및 TGF 베타가 포함된다. 예를 들어 DNA, RNA 또는 단백질 수준에서의 억제에 의해, T 세포 기능을 조절하거나 조정하는, 예를 들어 억제하는 분자의 억제는 CAR-발현 세포 성능을 최적화시킬 수 있다. 실시형태들에서, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 작용제, 예를 들어 억제성 핵산, 예를 들어 억제성 핵산, 예를 들어 억제성 핵산, 예를 들어 dsRNA, 예를 들어 siRNA 또는 shRNA, 클러스터링된 규칙적 간격의 짧은 회문식 반복부(CRISPR), 전사-활성화제 유사 이펙터 뉴클레아제(TALEN), 또는 아연 핑거 엔도뉴클레아제(ZFN)는 CAR-발현 세포에서 억제성 분자의 발현을 억제하기 위해 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 억제제는 shRNA이다.

[1212] 일 실시형태에서, T-세포 기능을 조절하거나 조정하는, 예를 들어 억제하는 작용제는 CAR-발현 세포 내에서 억제된다. 이들 실시형태에서, 예를 들어 T-세포 기능을 조절하거나 조정하는, 예를 들어 억제하는 분자의 발현을 억제하는 dsRNA 분자는 CAR의 성분, 예를 들어 모든 성분을 코딩하는 핵산에 연결된다. 일 실시형태에서, T-세포 기능을 조정 또는 조절, 예를 들어 억제하는 분자의 발현을 억제하는 dsRNA 분자를 코딩하는 핵산 분자는 T-세포 기능을 조정 또는 조절, 예를 들어 억제하는 분자의 발현을 억제하는 dsRNA 분자가 발현되도록, 예를 들어 CAR-발현 세포 내에서 발현되도록 프로모터, 예를 들어 H1- 또는 U6-유래 프로모터에 작동가능하게 연결된다. 예를 들어 문헌[Tiscornia G., "Development of Lentiviral Vectors Expressing siRNA," Chapter 3, in *Gene Transfer: Delivery and Expression of DNA and RNA* (eds. Friedmann and Rossi). Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, USA, 2007; Brummelkamp TR, *et al*. (2002) *Science* 296: 550-553]; 문헌[Miyagishi M, *et al*. (2002) *Nat. Biotechnol*. 19: 497-500]을 참조한다. 일 실시형태에서, T-세포 기능을 조정 또는 조절, 예를 들어 억제하는 분자의 발현을 억제하는 dsRNA 분자를 코딩하는 핵산 분자는 CAR의 성분, 예를 들어 모든 성분을 인코딩하는 핵산 분자를 포함하는 동일한 벡터, 예를 들어 렌티바이러스 벡터 상에 존재한다. 이러한 실시형태에서, T-세포 기능을 조정 또는 조절, 예를 들어 억제하는 분자의 발현을 억제하는 dsRNA 분자를 코딩하는 핵산 분자는 CAR의 성분, 예를 들어 모든 성분을 코딩하는 핵산에 5'- 또는 3'-로 벡터, 예를 들어 렌티바이러스 벡터 상에 위치한다. T-세포 기능을 조정 또는 조절, 예를 들어 억제하는 분자의 발현을 억제하는 dsRNA 분자를 코딩하는 핵산 분자는 CAR의 성분, 예를 들어 모든 성분을 코딩하는 핵산과 동일하거나 상이한 방향으로 전사될 수 있다. 일 실시형태에서, T-세포 기능을 조정 또는 조절, 예를 들어 억제하는 분자의 발현을 억제하는 dsRNA 분자를 코딩하는 핵산 분자는 CAR의 성분, 예를 들어 모든 성분을 코딩하는 핵산 분자를 포함하는 벡터 이외의 벡터 상에 존재한다. 일 실시형태에서, T-세포 기능을 조정 또는 조절, 예를 들어 억제하는 분자의 발현을 억제하는 dsRNA 분자를 코딩하는 핵산 분자는 CAR-발현 세포 내에서 일시적으로 발현된

다. 일 실시형태에서, T-세포 기능을 조정 또는 조절, 예를 들어 억제하는 분자의 발현을 억제하는 dsRNA 분자를 코딩하는 핵산 분자는 CAR-발현 세포의 게놈 내로 안정적으로 통합된다. T 세포 기능을 조절하거나 조정하는, 예를 들어 억제하는 분자의 발현을 억제하는 dsRNA 분자와 함께 CAR의 성분, 예를 들어 모든 성분을 발현하기 위한 예시적인 벡터의 구조는 예를 들어 본원에 참조로 포함되는 2014년 12월 19일자 출원된 국제 공개 WO2015/090230호의 도 47에 제공된다.

[1213] **체크포인트 분자의 억제제와의 조합 요법**

[1214] 일 실시형태에서, T-세포 기능을 조절하거나 조정하는, 예를 들어 억제하는 작용제는 예를 들어 억제성 분자에 결합하는 항체 또는 항체 단편일 수 있다. 예를 들어 작용제는 PD-1, PD-L1, PD-L2 또는 CTLA4에 결합하는 항체 또는 항체 단편일 수 있다(예를 들어 이필리무맙(MDX-010 및 MDX-101로도 지칭되며, 예르보이(Yervoy)®로서 시판됨; 브리스톨-마이어스 스퀩); 트레멜리무맙(화이자로부터 입수 가능하며, 이전에 티실리무맙으로 알려져 있는 IgG2 모노클로널 항체, CP-675,206)). 일 실시형태에서, 작용제는 TIM3에 결합하는 항체 또는 항체 단편이다. 일 실시형태에서, 작용제는 LAG3에 결합하는 항체 또는 항체 단편이다. 일 실시형태에서, 작용제는 PD-L1에 결합하는 항체 또는 항체 단편이다.

[1215] PD-1은 상기에 더욱 상세히 기재되어 있다. PD1, PD-L1 및 PD-L2에 대한 2개의 리간드는 PD1으로의 결합 시에 T 세포 활성화를 하향조절하는 것으로 나타났다(문헌[Freeman et a. 2000 J Exp Med 192:1027-34]; 문헌[Latchman et al. 2001 Nat Immunol 2:261-8; 문헌[Carter et al. 2002 Eur J Immunol 32:634-43]). PD-L1은 인간 암에서 풍부하다(문헌[Dong et al. 2003 J Mol Med 81:281-7]; 문헌[Blank et al. 2005 Cancer Immunol. Immunother 54:307-314]; 문헌[Konishi et al. 2004 Clin Cancer Res 10:5094]). 면역 억제는 PD1과 PD-L1의 국소 상호작용을 억제함으로써 역전될 수 있다. 용어 "예정사 리간드 1" 또는 "PD-L1"은 아이소폼, 포유동물, 예를 들어 인간 PD-L1, PD-L1과 적어도 하나의 공통 에피토프를 포함하는 인간 PD-1의 종 상동체 및 유사체를 포함한다. PD-L1, 예를 들어 인간 PD-1의 아미노산 서열은 해당 분야, 예를 들어 문헌[Dong *et al.* (1999) *Nat Med.* 5(12):1365-9]; 문헌[Freeman *et al.* (2000) *J Exp Med.* 192(7):1027-34)]에 알려져 있다.

[1216] 예를 들어 PD-L1 및 PD-L2의 항체, 항체 단편 및 다른 억제제(예를 들어 소분자; 폴리펩티드, 예를 들어 융합 단백질; 또는 억제성 핵산; 예를 들어 siRNA 또는 shRNA 억제제)는 해당 분야에서 이용 가능하며, 본원에 기재된 CAR(예를 들어 CD19 CAR)(예를 들어 그리고 PD-1 억제제)과 조합하여 사용될 수 있다. MEDI4736(메드이뮨)은 PDL1에 결합하고, 리간드와 PD1의 상호작용을 억제하는 인간 모노클로널 항체이다.

[1217] 일 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 전문이 참조로 포함되는, 명칭이 "Antibody Molecules to PD-L1 and Uses Thereof"이고, 2016년 4월 21일자 공개된 US 2016/0108123호에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자이다.

[1218] 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 MSB0010718C이다. MSB0010718C(A09-246-2로도 지칭됨; 머크 세로노(Merck Serono) 또는 아벨루맙)는 PD-L1에 결합하는 모노클로널 항체이다. 예시적인 인간화 항-PD-L1 항체는 WO2013/079174호(본원에 참조로 포함됨)에 개시되어 있으며, 본원에 개시된 서열(또는 이와 실질적으로 동일하거나 유사한 서열, 예를 들어 특정된 서열과 적어도 85%, 90%, 95% 이상 동일한 서열)을 갖는다.

[1219] MDPL3280A(제넨테크/로슈)는 PD-L1에 결합하는 인간 Fc 최적화된 IgG1 모노클로널 항체이다. 아테졸리주맙(Atezolizumab)으로도 알려져 있는 MDPL3280A 및 PD-L1에 대한 다른 인간 모노클로널 항체는 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 제7,943,743호 및 미국 공개 제20120039906호에 개시되어 있다.

[1220] 일 실시형태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 아테졸리주맙의 CDR 서열(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열 중 하나 이상을 포함한다. 실시형태들에서, 아테졸리주맙은 CAR과 조합하여 투여된다.

[1221] 일 실시형태에서, CAR 요법, 예를 들어 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포)는 림프종, 예를 들어 DLBCL이 있는 대상체를 치료하기 위하여 항-PDL1 항체(예를 들어 아테졸리주맙)와 조합하여 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 DLBCL, 예를 들어 r/r DLBCL을 가지며, 이전의 항-CD20 및 안트라사이클린 요법을 받은 적이 있다. 일부 실시형태에서, 아테졸리주맙은 CAR 요법제(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포)의 투여와 동시에, 그 이전에 또는 그 이후에 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 아테졸리주맙은 CAR 요법제(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포)와 동시에 투여된다. 일부 실시형태에서, 아테졸리주맙은 3주마다 1200 mg(예를 들어 1000, 1200, 1500 또는 2000 mg)의 용량으로 적어도 1회(예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6회 이상) 투여된다. 일부 실시형태에서, 아테졸리주맙은 3주마다 1200 mg의 용량으로 4회 투여된다.

[1222] 다른 항-PD-L1 결합제는 YW243.55.S70(중쇄 및 경쇄 가변 영역은 WO2010/077634호의 SEQ ID NO: 20 및 21에 나

타나 있음) 및 MDX-1105(BMS-936559로도 지칭됨, 및 WO2007/005874호에 개시된 항-PD-L1 결합제)를 포함한다. AMP-224(B7-DCIg; 앰플이뮨; 예를 들어 WO2010/027827호 및 WO2011/066342호에 개시됨)는 PD1과 B7-H1 간의 상호작용을 차단하는 PD-L2 Fc 융합 가용성 수용체이다. RNAi 작용제의 예는 긴 dsRNA, siRNA, shRNA 및 마이크로RNA를 포함한다. 본원에 기재된 억제성 핵산은 압타머, 모르폴리노, 리보자임 및 긴 dsRNA, siRNA, shRNA 또는 마이크로RNA를 포함하거나 인코딩하는 핵산 서열, 예를 들어 플라스미드 또는 벡터를 포함하나 이들에 한정되지 않는다.

[1223] 또한, TIM3(T 세포 면역글로불린-3)은 특히 IFN-g-분비 CD4+ T 헬퍼 1 및 CD8+ T 세포독성 1 세포에서 T 세포 기능을 음성적으로 조절하고, T 세포 소진에서 중요한 역할을 한다. TIM3 및 그의 리간드, 예를 들어 갈렉틴-9(Gal9), 포스파티딜세린(PS), 및 HMGB1 사이의 상호작용의 억제는 면역 반응을 증가시킬 수 있다. TIM3 및 그의 리간드의 항체, 항체 단편, 및 다른 억제제는 해당 분야에서 이용 가능하고, 본원에 기재된 CAR(예를 들어 CD19 CAR)과 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들어 TIM3을 표적화하는 항체, 항체 단편, 소분자, 또는 펩티드 억제제는 TIM3의 IgV 도메인에 결합하여, 그의 리간드와의 상호작용을 억제한다. TIM3을 억제하는 항체 및 펩티드는 WO2013/006490호 및 US20100247521호에 개시되어 있다. 다른 항-TIM3 항체는 인간화 버전의 RMT3-23(문헌[Ngiow et al., 2011, Cancer Res, 71:3540-3551]에 개시됨), 및 클론 8B.2C12(문헌[Monney et al., 2002, Nature, 415:536-541]에 개시됨)를 포함한다. TIM3 및 PD-1을 억제하는 이중-특이적 항체는 US20130156774호에 개시되어 있다.

[1224] 일 실시형태에서, 항-TIM3 항체 또는 그의 단편은 그 전문이 참조로 포함되는 US 2015/0218274호, 표제 "Antibody Molecules to TIM3 and Uses Thereof"에 기재된 바와 같은 항-TIM3 항체 분자이다. 일 실시형태에서, 항-TIM3 항체 분자는 ABTIM3, ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23 중 임의의 것으로부터 선택되거나; 또는 US 2015/0218274호의 표 1 내지 4에 기재되거나; 또는 표 1 내지 4의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 항체로부터의 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 CDR(또는 집합적으로 모든 CDR); 또는 상기 서열 중 임의의 것과 실질적으로 동일한(예를 들어 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한) 서열, 또는 밀접하게 관련된 CDR, 예를 들어 동일하거나 또는 적어도 1개의 아미노산 변경을 갖지만, 2, 3 또는 4개 이하의 변경(예를 들어 치환, 결실, 또는 삽입, 예를 들어 보존적 치환)을 갖는 CDR을 포함한다.

[1225] 또 다른 실시형태에서, 항-TIM3 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 ABTIM3, ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23 중 임의의 것으로부터 선택되거나; 또는 US 2015/0218274호의 표 1 내지 4에 기재되거나; 또는 표 1 내지 4의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 항체로부터의 적어도 1, 2, 3 또는 4개의 가변 영역; 또는 상기 서열 중 임의의 것과 실질적으로 동일한(예를 들어 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한) 서열을 포함한다.

[1226] 다른 실시형태에서, CAR-발현 세포의 활성을 증진시키는 작용제는 CEACAM 억제제(예를 들어 CEACAM-1, CEACAM-3, 및/또는 CEACAM-5 억제제)이다. 일 실시형태에서, CEACAM의 억제제는 항-CEACAM 항체 분자이다. 예시적인 항-CEACAM-1 항체, 예를 들어 모노클로날 항체 34B1, 26H7, 및 5F4가 WO 2010/125571호, WO 2013/082366호, WO 2014/059251호 및 WO 2014/022332호에 기재되어 있거나; 또는 그의 제조합 형태는 예를 들어 US 2004/0047858호, US 7,132,255호 및 WO 99/052552호에 기재된 바와 같다. 다른 실시형태에서, 항-CEACAM 항체는 예를 들어 문헌[Zheng et al. PLoS One. 2010 Sep 2;5(9). pii: e12529 (DOI:10:1371/journal.pone.0021146)]에 기재된 바와 같이 CEACAM-5에 결합하거나, 또는 예를 들어 WO 2013/054331호 및 US 2014/0271618호에 기재된 바와 같이 CEACAM-1 및 CEACAM-5와 교차반응한다.

[1227] 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 암배아성 항원 세포 부착 분자(CEACAM), 예컨대 CEACAM-1 및 CEACAM-5는, 적어도 부분적으로, 항종양 면역 반응의 억제를 매개하는 것으로 여겨진다(예를 들어 문헌[Markel et al. J Immunol. 2002 Mar 15;168(6):2803-10]; 문헌[Markel et al. J Immunol. 2006 Nov 1;177(9):6062-71]; 문헌[Markel et al. Immunology. 2009 Feb;126(2):186-200]; 문헌[Markel et al. Cancer Immunol Immunother. 2010 Feb;59(2):215-30]; 문헌[Ortenberg et al. Mol Cancer Ther. 2012 Jun;11(6):1300-10]; 문헌[Stern et

al. J Immunol. 2005 Jun 1;174(11):6692-701]; 문헌[Zheng et al. PLoS One. 2010 Sep 2;5(9). pii: e12529] 참조). 예를 들어 CEACAM-1은 TIM-3에 대한 이종친화성 리간드로서 및 TIM-3-매개 T 세포 관용 및 소진에서 역할을 하는 것으로서 기재되어 있다(예를 들어 WO 2014/022332호; 문헌[Huang, et al. (2014) Nature doi:10.1038/nature13848] 참조). 실시형태에서, CEACAM-1 및 TIM-3의 공동-차단은 이종이식편 결장직장암 모델에서 항종양 면역 반응을 증진시키는 것으로 밝혀진 바 있다(예를 들어 WO 2014/022332호; 상기 문헌 [Huang, et al. (2014)] 참조). 다른 실시형태에서, CEACAM-1 및 PD-1의 공동-차단은 예를 들어 WO 2014/059251호에 기재된 바와 같이 T 세포 관용을 감소시킨다. 따라서, CEACAM 억제제는 본원에 기재된 다른 면역조정제(예를 들어 항-PD-1 및/또는 항-TIM-3 억제제)와 함께 사용되어 암, 예를 들어 흑색종, 폐암(예를 들어 NSCLC), 방광암, 결장암, 난소암 및 본원에 기재된 바와 같은 다른 암에 대한 면역 반응을 증진시킬 수 있다.

[1228] LAG3(림프구 활성화 유전자-3 또는 CD223)은 CD8+ T 세포 소진에서 소정의 역할을 하는 것으로 밝혀진 바 있는, 활성화된 T 세포 및 B 세포 상에서 발현되는 세포 표면 분자이다. LAG3 및 그의 리간드의 항체, 항체 단편, 및 다른 억제제는 해당 분야에서 이용가능하고, 본원에 기재된 CD19 CAR과 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들어 BMS-986016(브리스톨-마이어스 스퀩)은 LAG3을 표적화하는 모노클로날 항체이다. IMP701(이뮤텝(Immutep))은 길항제 LAG3 항체이고, IMP731(이뮤텝 및 글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline))은 고갈 LAG3 항체이다. 다른 LAG3 억제제는, MHC 부류 II 분자에 결합하고 항원 제시 세포(APC)를 활성화시키는 LAG3의 가용성 부분 및 Ig의 재조합 융합 단백질인 IMP321(이뮤텝)을 포함한다. 다른 항체는 예를 들어 WO2010/019570호에 개시되어 있다.

[1229] 일 실시형태에서, 항-LAG3 항체 또는 그의 단편은 그 전문이 참조로 포함되는 US 2015/0259420, 표제 "Antibody Molecules to LAG3 and Uses Thereof"에 기재된 바와 같은 항-LAG3 항체 분자이다. 일 실시형태에서, 항-LAG3 항체 분자는 BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser)(예를 들어 BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser 또는 BAP050-hum20-Ser), BAP050-클론-F, BAP050-클론-G, BAP050-클론-H, BAP050-클론-I 또는 BAP050-클론-J 중 임의의 것으로부터 선택되거나; 또는 US 2015/0259420호의 표 1에 기재된 바와 같거나; 또는 표 1의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩된 항체로부터의 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 CDR(또는 집합적으로 모든 CDR); 또는 상기 서열 중 임의의 것과 실질적으로 동일한(예를 들어 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한) 서열, 또는 밀접하게 관련된 CDR, 예를 들어 동일하거나 또는 적어도 1개의 아미노산 변경 내지 2, 3 또는 4개 이하의 변경(예를 들어 치환, 결실, 또는 삽입, 예를 들어 보존적 치환)을 갖는 CDR을 포함한다.

[1230] 또 다른 실시형태에서, 항-LAG3 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser)(예를 들어 BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser 또는 BAP050-hum20-Ser), BAP050-클론-F, BAP050-클론-G, BAP050-클론-H, BAP050-클론-I 또는 BAP050-클론-J 중 임의의 것으로부터 선택되거나; 또는 US 2015/0259420호의 표 1에 기재된 바와 같거나; 또는 표 1의 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩된 항체로부터의 적어도 1, 2, 3 또는 4개의 가변 영역; 또는 상기 서열 중 임의의 것과 실질적으로 동일한(예를 들어 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한) 서열을 포함한다.

[1231] 일부 실시형태에서, CAR-발현 세포의 활성을 증진시키는 작용제는 예를 들어 제1 도메인 및 제2 도메인을 포함하는 융합 단백질일 수 있고, 여기서 제1 도메인은 억제성 분자 또는 그의 단편이고, 제2 도메인은 양성 신호와 연관된 폴리펩티드, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 폴리펩티드이다. 일부 실시형태에서, 양성 신호와 연관된 폴리펩티드는 CD28, CD27, ICOS의 공동자극 도메인, 예를 들어 CD28, CD27 및/또는 ICOS의 세포내 신호전달 도메인, 및/또는 예를 들어 본원에 기재된, 예를 들어 CD3 제타의 일차 신호전달 도메인을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 융합 단백질은 CAR을 발현하는 동일한 세포에 의해 발현된다. 또 다른 실시형태에서, 융합 단백질은 항-CD19 CAR을 발현하지 않는 세포, 예를 들어 T 세포에 의해 발현

된다.

[1232] 실시형태들에서, 대상체에게 추가의 작용제가 (추가로 본원에 기재된 CAR-발현 세포 및 PD-1 억제제와 조합하여) 투여되며, 추가의 작용제는 억제성 분자, 예를 들어 체크포인트 분자, 예를 들어 PD-1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM(예를 들어 CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3(CD276), B7-H4(VTCN1), HVEM(TNFRSF14 또는 CD270), KIR, A2aR, MHC 부류 I, MHC 부류 II, GAL9, 아데노신 또는 TGF 베타의 억제제이다. 실시형태들에서, 추가의 작용제는 PD-L1의 억제제, 예를 들어 FAZ053(hIgG4 인간화 항-PD-L1 모노클로널 항체), MPDL3280A, 두르발루맙(durvalumab)(DEMI-4736), 아벨루맙(avelumab)(MSB-0010718C) 또는 BMS-936559이다. 실시형태들에서, 추가의 작용제는 PD-1의 추가의 억제제, 예를 들어 펨브롤리주맙, 니볼루맙, PDR001, MEDI-0680(AMP-514), AMP-224, REGN-2810 또는 BGB-A317이다. 실시형태들에서, 추가의 작용제는 CTLA-4의 억제제, 예를 들어 이필리무맙이다. 실시형태들에서, 추가의 작용제는 LAG-3의 억제제, 예를 들어 LAG525(hIgG4 인간화 항-LAG-3 모노클로널 항체)이다. 실시형태들에서, 추가의 작용제는 TIM-3의 억제제, 예를 들어 MBG453(hIgG4 인간화 항-TIM-3 모노클로널 항체)이다. 실시형태들에서, 추가의 작용제는 효소, B-Raf의 억제제, 예를 들어 다브라페닙(dabrafenib)(GSK2118436; *N*-{3-[5-(2-아미노피리미딘-4-일)-2-*tert*-부틸-1,3-티아졸-4-일]-2-플루오로페닐}-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드)이다. 실시형태들에서, 추가의 작용제는 MEK1 및/또는 MEK2의 억제제, 예를 들어 트라메티닙(trametinib)(*N*-(3-{3-사이클로프로필-5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딘-1(2*H*)-일}페닐)아세트아미드)이다. 실시형태들에서, 추가의 작용제는 다브라페닙 및 트라메티닙이다. 실시형태들에서, 추가의 작용제는 GITR의 억제제, 예를 들어 GWN323이다. 실시형태들에서, 추가의 작용제는 STING(인터페론 유전자의 자극제)의 효능제, 예를 들어 MIW815이다. 실시형태들에서, 추가의 작용제는 IL-15 효능제, 예를 들어 NIZ985이다. 실시형태들에서, 추가의 작용제는 아데노신 수용체의 억제제, 예를 들어 NIR178이다. 실시형태들에서, 추가의 작용제는 대식구 콜로니 자극 인자(CSF-1)의 억제제, 예를 들어 MCS110이다. 실시형태들에서, 추가의 작용제는 cMet의 억제제, 예를 들어 INC280이다. 실시형태들에서, 추가의 작용제는 포르쿠핀(porcupine; PORCN)의 억제제, 예를 들어 WNT974이다. 실시형태들에서, 추가의 작용제는 히스톤 데아세틸라제 억제제, 예를 들어 파노비노스트(panobinost)이다. 실시형태들에서, 추가의 작용제는 mTOR 억제제, 예를 들어 에베롤리무스이다. 실시형태들에서, 추가의 작용제는 카스파제의 제2 미토콘드리아-유래 활성화제(SMAC) 모방체 및/또는 단백질의 IAP(아폽토시스 단백질의 억제제) 과의 억제제, 예를 들어 LCL161이다. 실시형태들에서, 추가의 작용제는 상피 성장 인자 수용체(EGFR)의 억제제, 예를 들어 EGF816이다. 실시형태들에서, 추가의 작용제는 IL-17의 억제제, 예를 들어 CJM112이다. 실시형태들에서, 추가의 작용제는 IL-1베타의 억제제, 예를 들어 ILARIS이다.

[1233] 일 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포의 활성을 증진시키는 작용제는 miR-17-92이다.

[1234] 일 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR의 활성을 증진시키는 작용제는 사이토카인이다. 사이토카인은 T 세포 증량, 분화, 생존, 및 항상성과 관련하여 중요한 기능을 갖는다. 본원에 기재된 CAR-발현 세포를 제공받은 대상체에게 투여될 수 있는 사이토카인은 IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-18, 및 IL-21, 또는 그의 조합을 포함한다. 실시형태에서, 투여되는 사이토카인은 IL-7, IL-15, 또는 IL-21, 또는 그의 조합이다. 사이토카인은 1일에 1회, 또는 1일에 1회 초과, 예를 들어 1일에 2회, 1일에 3회, 또는 1일에 4회 투여될 수 있다. 사이토카인은 1일 초과 동안 투여될 수 있고, 예를 들어 사이토카인은 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주 또는 4주 동안 투여된다. 예를 들어 사이토카인은 7일 동안 1일에 1회 투여된다.

[1235] 실시형태에서, 사이토카인은 본원에 기재된 조합, 예를 들어 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포) 및 PD-1 억제제와 조합되어 투여된다. 사이토카인은 CAR-발현 세포와 동시에 또는 공동으로 투여, 예를 들어 동일한 날에 투여될 수 있다. 사이토카인은 CAR-발현 세포와 동일한 약제학적 조성물 내에 제조될 수 있거나, 또는 개별 약제학적 조성물로 제조될 수 있다. 대안적으로, 사이토카인은 CAR-발현 T 세포의 투여 직후, 예를 들어 CAR-발현 세포의 투여 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 또는 7일 후에 투여될 수 있다. 사이토카인이 1일 초과에 걸쳐 이루어지는 투여 요법으로 투여되는 실시형태에서, 사이토카인 투여 요법의 제1일은 CAR-발현 세포에 의한 투여와 동일한 날일 수 있거나, 또는 사이토카인 투여 요법의 제1일은 CAR-발현 T 세포의 투여 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 또는 7일 후일 수 있다. 일 실시형태에서, 제1일에 CAR-발현 세포가 대상체에게 투여되고, 제2일에 사이토카인이 다음 7일 동안 1일에 1회 투여된다. 일 실시형태에서, CAR-발현 세포와 조합되어 투여되는 사이토카인은 IL-7, IL-15, 및/또는 IL-21이다.

[1236] 다른 실시형태에서, 사이토카인은 CAR-발현 세포의 투여의 충분한 기간 후, 예를 들어 CAR-발현 세포의 투여의 적어도 2주, 3주, 4주, 6주, 8주, 10주, 12주, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월,

또는 1년 이상 후에 투여된다. 일 실시형태에서, 사이토카인은 CAR-발현 세포에 대한 대상체의 반응의 평가 후에 투여된다. 예를 들어 본원에 기재된 투여량 및 요법에 따라 대상체에게 CAR-발현 세포가 투여된다. CART 요법에 대한 대상체의 반응은 종양 성장의 억제, 순환 종양 세포의 감소, 또는 종양 퇴행을 포함한 본원에 기재된 방법 중 임의의 것을 사용하여, CAR-발현 세포의 투여의 2주, 3주, 4주, 6주, 8주, 10주, 12주, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 또는 1년 이상 후에 평가된다. CART 요법에 대해 충분한 반응을 나타내지 않는 대상체에게 사이토카인이 투여될 수 있다. CART 요법에 대해 준-최적 반응을 갖는 대상체에게의 사이토카인의 투여는 CART 효능 및/또는 항종양 활성을 개선시킨다. 일 실시형태에서, CAR-발현 세포의 투여 후에 투여되는 사이토카인은 IL-7이다.

[1237] *낮은 용량의 mTOR 억제제와의 조합*

[1238] 일 실시형태에서, 본원에 기재된 조합, 예를 들어 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포) 및 PD-1 억제제는 낮은, 면역 증진 용량의 mTOR 억제제와 조합하여 투여된다.

[1239] 또 다른 실시형태에서, 낮은, 면역 증진 용량의 mTOR 억제제의 투여는, 예를 들어 배양물 또는 대상체에서, 예를 들어 비-치료 CAR-발현 세포 또는 비-치료 대상체와 비교하여 CAR-발현 세포의 증가 또는 연장된 증식을 발생시킨다. 실시형태에서, 증가된 증식은 CAR-발현 세포의 수에서의 증가와 연관된다. 증가 또는 연장된 증식을 측정하는 방법은 본원의 실시예에 기재되어 있다. 또 다른 실시형태에서, 낮은, 면역 증진 용량의 mTOR 억제제의 투여는, 예를 들어 배양물 또는 대상체에서, 예를 들어 비-치료 CAR-발현 세포 또는 비-치료 대상체와 비교하여 CAR-발현 세포에 의한 암 세포의 증가된 사멸을 발생시킨다. 실시형태에서, 암 세포의 증가된 사멸은 종양 부피에서의 감소와 연관된다.

[1240] 일 실시형태에서, CAR 분자, 예를 들어 본원에 기재된 CAR 분자를 발현하는 세포는 낮은, 면역 증진 용량의 mTOR 억제제, 예를 들어 알로스테릭 mTOR 억제제, 예를 들어 RAD001, 또는 촉매 mTOR 억제제와 조합되어 투여된다. 예를 들어 낮은, 면역 증진 용량의 mTOR 억제제의 투여는 본원에 기재된 CAR-발현 세포의 투여 전에 개시되거나; 본원에 기재된 CAR-발현 세포의 투여 전에 완결되거나; 본원에 기재된 CAR-발현 세포의 투여와 동시에 개시되거나; 본원에 기재된 CAR-발현 세포의 투여와 중첩되거나; 또는 본원에 기재된 CAR-발현 세포의 투여 후에 계속될 수 있다.

[1241] 대안적으로 또는 추가로, 낮은, 면역 증진 용량의 mTOR 억제제의 투여는 본원에 기재된 CAR 분자를 발현하도록 조작하기 위해 면역 이펙터 세포를 최적화할 수 있다. 이러한 실시형태에서, 낮은, 면역 증진 용량의 mTOR 억제제, 예를 들어 알로스테릭 억제제, 예를 들어 RAD001, 또는 촉매 억제제의 투여는 대상체로부터 본원에 기재된 CAR 분자를 발현하도록 조작하기 위해 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포의 수거 전에 개시 또는 완결된다.

[1242] 또 다른 실시형태에서, 예를 들어 대상체로부터의 수거 후의 본원에 기재된 CAR 분자를 발현하도록 조작하기 위한 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포, 또는 예를 들어 대상체에의 투여 전의 CAR-발현 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포는 낮은, 면역 증진 용량의 mTOR 억제제의 존재 하에 배양될 수 있다.

[1243] 본원에 사용된 용어 "mTOR 억제제"는 세포에서 mTOR 키나제를 억제하는 화합물 또는 리간드, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 지칭한다. 일 실시형태에서, mTOR 억제제는 알로스테릭 억제제이다. 일 실시형태에서, mTOR 억제제는 촉매 억제제이다.

[1244] 알로스테릭 mTOR 억제제는 중성 트리시클릭 화합물 라파마이신(시롤리무스), 예를 들어 라파마이신 유도체, 라파마이신 유사체(라파로그로도 지칭됨) 및 mTOR 활성을 억제하는 다른 마크롤리드 화합물을 포함한 라파마이신과 구조적 및 기능적 유사성을 갖는 화합물인 라파마이신-관련 화합물을 포함한다.

[1245] 라파마이신은 스트렙토마이세스 하이그로스코피쿠스(Streptomyces hygroscopicus)에 의해 생성되는 공지된 마크롤리드 항생제이다. 다른 적합한 라파마이신 유사체는 다르게는 에베롤리무스(아피니토르(Afinitor)®)로 알려져 있는 RAD001을 포함하나 이에 한정되지 않으며, 화학명 (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-디하이드록시-12-{(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-하이드록시에톡시)-3-메톡시사이클로헥실]-1-메틸에틸}-19,30-디메톡시-15,17,21,23,29,35-헥사메틸-11,36-디옥사-4-아자-트리사이클로[30.3.1.04,9]헥사트리아콘타-16,24,26,28-테트라엔-2,3,10,14,20-펜타온,시롤리무스(라파마이신, AY-22989), 40-[3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-2-메틸프로파노에이트]-라파마이신(템시롤리무스(temsirolimus) 또는 CCI-779로도 지칭됨) 및 리다포롤리무스(ridaforolimus)(AP-23573/MK-

8669)를 갖는다.b 알로스테릭 mTor 억제제의 다른 예는 내용이 참조로 포함되는 US2005/0101624호에 기재된 바와 같은 조타롤리무스(zotarolimus)(ABT578) 및 우미롤리무스(umirolimus)를 포함한다. 다른 적합한 mTOR 억제제는 전문이 참조로 포함되는 2015년 3월 13일자 출원된 국제 공개 WO2015/142675호의 단락 946 내지 964에 기재되어 있다. 낮은, 면역 증진 용량의 mTOR 억제제, 낮은 용량의 mTOR 억제제와 연관된 적합한 mTOR 억제의 수준, mTOR 억제의 수준의 검출 방법 및 그의 적합한 약제학적 조성물은 전문이 참조로 포함되는 2015년 3월 13일자 출원된 국제 공개 WO2015/142675호의 단락 936 내지 945 및 965 내지 1003에 추가로 기재되어 있다.

[1246] **사이토카인 방출 증후군(CRS)**

[1247] 사이토카인 방출 증후군(CRS)은 암 면역요법, 예를 들어 암 항체 요법 또는 T 세포 면역요법(예를 들어 CAR T 세포)의 결과로서 발생할 수 있는 잠재적으로 생명을 위협하는 사이토카인-관련 독성이다. CRS는 다수의 림프구 및/또는 골수 세포가 활성화 시에 염증성 사이토카인을 방출하는 경우 높은 수준의 면역 활성화로부터 초래된다. CRS의 중증도 및 증후의 발병 시기는 면역 세포 활성화의 세기, 투여되는 요법제의 유형 및/또는 대상체 내의 종양 부담의 정도에 따라 달라질 수 있다. 암을 위한 T-세포 요법의 경우에, 증상은 예를 들어 최대의 생체내 T-세포 증량이 존재하는 경우에 T-세포 요법제의 투여 후 수일 내지 수주에 발병한다. 예를 들어 문헌[Lee et al. Blood. 124.2(2014): 188-95]을 참조한다.

[1248] CRS의 증상은 신경 독성, 파종성 혈관내 응고, 심장 기능장애, 성인 호흡 곤란 증후군, 신부전 및/또는 간부전을 포함할 수 있다. 예를 들어 CRS의 증상은 고열, 구역, 일시적 저혈압, 저산소증 등을 포함한다. CRS는 임상적 구성성 징후 및 증상, 예컨대 열, 피로, 식욕부진, 근육통, 관절통, 구역, 구토 및 두통을 포함할 수 있다. CRS는 임상적 피부 징후 및 증상, 예컨대 발진을 포함할 수 있다. CRS는 임상적 위장 징후 및 증상, 예컨대 구역, 구토 및 설사를 포함할 수 있다. CRS는 임상적 호흡 징후 및 증상, 예컨대 빈호흡 및 저산소증을 포함할 수 있다. CRS는 임상적 심혈관 징후 및 증상, 예컨대 빈맥, 확대된 맥박압, 저혈압, 심박출량 증가(조기) 및 잠재적으로 감소된 심박출량(후기)을 포함할 수 있다. CRS는 임상적 응고 징후 및 증상, 예컨대, 상승된 d-이량체, 출혈이 존재하거나, 존재하지 않는 저섬유소원혈증을 포함할 수 있다. CRS는 임상적 신장 징후 및 증상, 예컨대 질소혈증을 포함할 수 있다. CRS는 임상적 간 징후 및 증상, 예컨대 트랜스아미니티스(transaminitis) 및 고빌리루빈혈증(hyperbilirubinemia)을 포함할 수 있다. CRS는 임상적 신경 징후 및 증상, 예컨대 두통, 정신 상태 변화, 혼동, 섬망, 단어 찾기 어려움 또는 프랭크 실어증(frank aphasia), 환각, 진전, 겨냥이상, 보행 변경 및 발작을 포함할 수 있다.

[1249] IL-6은 CRS 독성의 매개체인 것으로 생각된다. 예를 들어 상기를 참조한다. 높은 IL-6 수준은 전염증성 IL-6 신호전달 캐스케이드를 개시하여, CRS 증상 중 하나 이상을 야기할 수 있다. 일부 경우에, C-반응성 단백질(CRP)(예를 들어 IL-6에 반응하여 간에 의해 생성되는 생물분자)의 수준은 IL-6 활성의 척도일 수 있다. 일부 경우에, CRP 수준은 CRS 동안 몇배(예를 들어 몇 로그) 증가할 수 있다. CRP 수준은 본원에 기재된 방법 및/또는 해당 분야에 이용 가능한 표준 방법을 사용하여 측정될 수 있다.

[1250] *CRS 등급화*

[1251] 일부 실시형태에서, CRS는 중증도가 하기와 같이 1 내지 5로 등급화될 수 있다. 1 내지 3 등급은 중증보다 낮은 CRS이다. 등급 4 및 5는 중증 CRS이다. 등급 1 CRS에 있어서, 증상 치료만이 필요하며(예를 들어 구역, 열, 피로, 근육통, 권태감, 두통), 증상은 생명을 위협하지 않는다. 등급 2 CRS에 있어서, 증상은 중등의 개입을 필요로 하며, 일반적으로 중등의 개입에 반응한다. 등급 2 CRS를 갖는 대상체는 수액 또는 저용량 혈관수축제에 반응성인 저혈압이 발생하거나; 또는 그들은 등급 2 기관 독성 또는 저유량 산소(40% 미만의 산소)에 반응성인 경증 호흡 증상이 발생한다. 등급 3 CRS 대상체에서, 저혈압은 일반적으로 수액 요법 또는 하나의 저용량 혈관수축제에 의해 역전될 수 없다. 이들 대상체는 일반적으로 저유량보다 높은 산소를 필요로 하며, 등급 3 기관 독성(예를 들어 신장 또는 심장 기능이상 또는 응고병증) 및/또는 등급 4 트랜스아미니티스를 갖는다. 등급 3 CRS 대상체는 더욱 공격적인 개입, 예를 들어 40% 이상의 산소, 고용량 혈관수축제(들) 및/또는 다중 혈관수축제를 필요로 한다. 등급 4 CRS 대상체는 등급 4 기관 독성 또는 기계적 인공호흡에 대한 필요를 포함하는 즉시 생명을 위협하는 증상을 앓고 있다. 등급 4 CRS 대상체는 일반적으로 트랜스아미니티스를 갖지 않는다. 등급 5 CRS 대상체에서, 독성은 사망을 야기한다. 예를 들어 CRS를 등급화하기 위한 기준은 본원에 **표 A**로서 제공되어 있다. 달리 특정되지 않는 한, 본원에 사용되는 바와 같은 CRS는 **표 A**의 기준에 따른 CRS를 지칭한다.

[1252] [표 A]

CRS 등급화

등급 1	오직 지지적 관리만
등급 2	IV 요법 +/- 입원
등급 3	IV 수액 또는 저용량 혈관작용제를 필요로 하는 저혈압 또는 산소, CPAP 또는 BIPAP를 필요로 하는 저산소증
등급 4	고용량 혈관작용제를 필요로 하는 저혈압 또는 기계적 인공호흡을 필요로 하는 저산소증
등급 5	사망

[1253]

[1254] *CRS 요법*

[1255] CRS에 대한 요법은 IL-6 억제제 또는 IL-6 수용체(IL-6R) 억제제(예를 들어 토실리주맙 또는 실툭시맙(siltuximab)), sgp130 차단제, 혈관작용 약제, 코르티코스테로이드, 면역억제제 및 기계적 인공호흡을 포함한다. CRS에 대한 예시적인 요법은 본원에 참조로 포함되는 국제 출원 제WO2014011984호에 기재되어 있다.

[1256] 토실리주맙은 인간화 면역글로불린 G1카파 항-인간 IL-6R 모노클로널 항체이다. 예를 들어 상기를 참조한다. 토실리주맙은 가용성 및 막 결합 IL-6 수용체(IL-6R)로의 IL-6의 결합을 차단하며, 이에 따라, 전형적인 트랜스-IL-6 신호전달을 억제한다. 실시형태들에서, 토실리주맙은 성인에 대하여 약 4 내지 12 mg/kg, 예를 들어 약 4 내지 8 mg/kg 및 소아 대상체에 대하여 약 8 내지 12 mg/kg의 용량으로 투여되며, 예를 들어, 1시간의 경과에 걸쳐 투여된다.

[1257] 일부 실시형태에서, CRS 치료제는 IL-6 신호전달의 억제제, 예를 들어 IL-6 또는 IL-6 수용체의 억제제이다. 일 실시형태에서, 억제제는 항-IL-6 항체, 예를 들어 항-IL-6 키메라 모노클로널 항체, 예컨대 실툭시맙이다. 다른 실시형태에서, 억제제는 IL-6 신호전달을 차단할 수 있는 가용성 gp130 또는 그의 단편을 포함한다. 일부 실시형태에서, sgp130 또는 그의 단편은 이종 도메인, 예를 들어 Fc 도메인에 융합되며, 예를 들어 gp130-Fc 융합 단백질, 예컨대 FE301이다. 실시형태들에서, IL-6 신호전달의 억제제는 항체, 예를 들어 IL-6 수용체에 대한 항체, 예컨대 사릴루맙, 올로키주맙(olokizumab)(CDP6038), 엘실리모맙, 시루쿠맙(sirukumab)(CNTO 136), ALD518/BMS-945429, ARGX-109 또는 FM101이다. 일부 실시형태에서, IL-6 신호전달의 억제제는 소분자, 예컨대 CPSI-2364를 포함한다.

[1258] 예시적인 혈관작용 약제는 안디오텐신-11, 엔도텔린-1, 알파 아드레날린 작용성 효능제, 로스타노이드(rostanoid), 포스포디에스테라제 억제제, 엔도텔린 길항제, 강심제(예를 들어 아드레날린(adrenaline), 도부타민(dobutamine), 이소프레날린(dobutamine), 에페드린(ephedrine)), 혈관수축제(예를 들어 노르아드레날린(noradrenaline), 바소프레신(vasopressin), 메타라미놀(metaraminol), 바소프레신, 메틸렌 블루), 혈관확장제(inodilator)(예를 들어 밀리논(milrinone), 레보시멘단(levosimendan)) 및 도파민(dopamine)을 포함하나 이들에 한정되지 않는다.

[1259] 예시적인 혈관수축제는 노르에피네프린(norepinephrine), 도파민, 페닐에프린(phenylephrine), 에피네프린(epinephrine) 및 바소프레신을 포함하나 이들에 한정되지 않는다. 일부 실시형태에서, 고용량 혈관수축제는 하기 중 하나 이상을 포함한다: 20 ㎍/분 이상의 노르에피네프린 단일요법, 10 ㎍/kg/분 이상의 도파민 단일요법, 200 ㎍/분 이상의 페닐에프린 단일요법 및/또는 10 ㎍/분 이상의 에피네프린 단일요법. 일부 실시형태에서, 대상체가 바소프레신이 진행 중이면, 고용량의 혈관수축제는 10 ㎍/분 이상의 바소프레신 + 노르에피네프린 당량을 포함하며, 노르에피네프린 당량 = [노르에피네프린(㎍/분)] + [도파민(㎍/kg/분) / 2] + [에피네프린(㎍/분)] + [페닐에프린(㎍/분) / 10]이다. 일부 실시형태에서, 대상체가 조합 혈관수축제(바소프레신 아님)가 진행 중이면, 고용량 바소프레신은 20 ㎍/분 이상의 노르에피네프린 당량을 포함하며, 노르에피네프린 당량 = [노르에피네프린(㎍/분)] + [도파민(㎍/kg/분) / 2] + [에피네프린(㎍/분)] + [페닐에프린(㎍/분) / 10]이다. 예를 들어 상기 문헌을 참조한다.

[1260] 일부 실시형태에서, 저용량 혈관수축제는 고용량 혈관수축제에 대하여 상기 열거된 용량 중 하나 이상보다 더 낮은 용량으로 투여되는 혈관수축제이다.

[1261] 예시적인 코르티코스테로이드는 덱사메타손, 하이드로코르티손 및 메틸프레드니솔론을 포함하지만, 이들에 한정되지 않는다. 실시형태들에서, 0.5 mg/kg의 덱사메타손의 용량이 사용된다. 실시형태들에서, 10 mg/용량의 덱사메타손의 최대 용량이 사용된다. 실시형태들에서, 2 mg/kg/일의 메틸프레드니솔론의 용량이 사용된다.

[1262] 예시적인 면역억제제는 TNFα의 억제제 또는 IL-1의 억제제를 포함하나 이들에 한정되지 않는다. 실시형태들에서, TNFα의 억제제는 항-TNFα 항체, 예를 들어 모노클로널 항체, 예를 들어 인플릭시맙을 포함한다. 실시형태들에서, TNFα의 억제제는 가용성 TNFα 수용체(예를 들어 에타너셉트)를 포함한다. 실시형태들에서, IL-1 또는 IL-1R 억제제는 아나킨라를 포함한다.

[1263] 일부 실시형태에서, 중증 CRS가 발생할 위험이 있는 대상체에는 항-IFN-감마 또는 항-sIL2Ra 요법제, 예를 들어 IFN-감마 또는 sIL2Ra에 대해 유도된 항체 분자가 투여된다.

[1264] 실시형태들에서, 치료적 항체 분자, 예컨대 블리나투모맙을 받고, CRS를 갖거나, CRS가 발생할 위험이 있는 대상체에 있어서, 치료적 항체 분자는 더 낮은 용량 및/또는 더 낮은 빈도로 투여되거나, 치료적 항체 분자의 투여는 중단된다.

[1265] 실시형태들에서, CRS를 갖거나, CRS가 발생할 위험이 있는 대상체는 해열제 예컨대 아세트아미노펜으로 치료된다.

[1266] 실시형태들에서, 본원에서 대상체에는 본원에 기재된 CRS에 대한 하나 이상의 요법제, 예를 들어 IL-6 억제제 또는 IL-6 수용체(IL-6R) 억제제(예를 들어 토실리주맙), 혈관작용성 약제, 코르티코스테로이드, 면역억제제 또는 기계적 인공호흡 중 하나 이상이 임의의 조합으로, 예를 들어 본원에 기재된 CAR-발현 세포와 조합하여 투여되거나 제공된다.

[1267] 실시형태들에서, CRS(예를 들어 중증 CRS)가 발생할 위험이 있는(예를 들어 중증 CRS가 발생할 위험이 높은 상태를 갖는 것으로 확인된) 대상체에는 본원에 기재된 CRS에 대한 하나 이상의 요법제, 예를 들어 IL-6 억제제 또는 IL-6 수용체(IL-6R) 억제제(예를 들어 토실리주맙), 혈관작용성 약제, 코르티코스테로이드, 면역억제제 또는 기계적 인공호흡 중 하나 이상이 임의의 조합으로, 예를 들어 본원에 기재된 CAR-발현 세포와 조합하여 투여된다.

[1268] 실시형태들에서, 본원의 대상체(예를 들어 중증 CRS가 발생할 위험이 있는 대상체 또는 중증 CRS가 발생할 위험이 있는 것으로 확인된 대상체)는 중환자실로 옮겨진다. 일부 실시형태에서, 본원에서 대상체(예를 들어 중증 CRS가 발생할 위험이 있는 대상체 또는 중증 CRS가 발생할 위험이 있는 것으로 확인된 대상체)는 CRS와 관련된 하나 이상의 증상 또는 병증, 예를 들어 열, 상승된 심박수, 응고병증, MODS(다발성 장기 기능장애 증후군), 심혈관 기능장애, 분포성 쇼크, 심근병증, 간 기능장애, 신장 기능장애, 뇌병증, 임상적 발작, 호흡 부전 또는 빈맥에 대하여 모니터링된다. 일부 실시형태에서, 본원에서 방법은 CRS와 관련된 증상 또는 병증 중 하나에 대한 요법제를 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어 실시형태들에서, 예를 들어 대상체에서 응고병증이 발생한다면, 상기 방법은 한랭침전물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 예를 들어 대상체에서 심혈관 기능장애가 발생한다면, 상기 방법은 혈관작용성 주입 지지체를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 예를 들어 대상체에서 분포성 쇼크가 발생하면, 상기 방법은 알파-효능제 요법을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 예를 들어 대상체에서 심근병증이 발생하면, 상기 방법은 밀리논(milrinone) 요법제를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 예를 들어 대상체에서 호흡 부전이 발생하면, 상기 방법은 기계적 인공호흡(예를 들어 침습성 기계적 인공호흡 또는 비침습성 기계적 인공호흡)을 수행하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 예를 들어 대상체에서 쇼크가 발생한다면, 상기 방법은 정질 및/또는 콜로이드 수액을 투여하는 단계를 포함한다.

[1269] 실시형태들에서, CAR-발현 세포는 본원에 기재된 CRS에 대한 하나 이상의 요법제, 예를 들어 IL-6 억제제 또는 IL-6 수용체(IL-6R) 억제제(예를 들어 토실리주맙), 혈관작용성 약제, 코르티코스테로이드, 면역억제제 또는 기계적 인공호흡 중 하나 이상의 투여 전에, 이와 동시에 또는 이후에 투여된다. 실시형태들에서, CAR-발현 세포는 본원에 기재된 CRS에 대한 하나 이상의 요법제, 예를 들어 IL-6 억제제 또는 IL-6 수용체(IL-6R) 억제제(예를 들어 토실리주맙), 혈관작용성 약제, 코르티코스테로이드, 면역억제제 또는 기계적 인공호흡 중 하나 이상의 투여 2주 이내(예를 들어 2주 또는 1주 이내 또는 14일 이내, 예를 들어 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1일 이내)에 투여된다. 실시형태들에서, CAR-발현 세포는 본원에 기재된 CRS에 대한 하나 이상의 요법제, 예를 들어 IL-6 억제제 또는 IL-6 수용체(IL-6R) 억제제(예를 들어 토실리주맙), 혈관작용성 약제, 코르티코스테로이드, 면역억제제 또는 기계적 인공호흡 중 하나 이상의 투여 전 또는 이후 적어도 1일(예를 들어 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 1주, 2주, 3주, 4주, 1개월, 2개월, 3개월, 3개월 이상)에 투여된다.

[1270] 실시형태들에서, 본원의 대상체(예를 들어 중증 CRS가 발생할 위험이 있는 대상체 또는 중증 CRS가 발생할 위험

이 있는 것으로 확인된 대상체)에는 단일 용량의 IL-6 억제제 또는 IL-6 수용체(IL-6R) 억제제(예를 들어 토실리주맙)가 투여된다. 실시형태들에서, 대상체에게 복수의 용량(예를 들어 2, 3, 4, 5, 6회 이상의 용량)의 IL-6 억제제 또는 IL-6 수용체(IL-6R) 억제제(예를 들어 토실리주맙)가 투여된다.

[1271] 실시형태들에서, CRS(예를 들어 중증 CRS)가 발생할 위험이 낮거나, 이것이 발생할 위험이 없는 대상체(예를 들어 중증 CRS가 발생할 위험이 낮은 상태를 갖는 것으로 확인됨)에는 본원에 기재된 CRS에 대한 요법제, 예를 들어 IL-6 억제제 또는 IL-6 수용체(IL-6R) 억제제(예를 들어 토실리주맙), 혈관작용성 약제, 코르티코스테로이드, 면역억제제 또는 기계적 인공호흡 중 하나 이상이 투여되지 않는다.

[1272] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 방법에 의해 치료되는 대상체는 낮은 중증도의 CRS, 예를 들어 등급 1, 등급 2 또는 등급 3을 갖는다.

[1273] **약제학적 조성물**

[1274] 본 발명의 약제학적 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 CAR-발현 세포, 예를 들어 복수개의 CAR-발현 세포를 1종 이상의 제약상 또는 생리학상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 조합하여 포함할 수 있다. 상기 조성물은 완충제, 예컨대 중성 완충 염수, 포스페이트 완충 염수 등; 탄수화물, 예컨대 글루코스, 만노스, 수크로스 또는 덱스트란, 만니톨; 단백질; 폴리펩티드 또는 아미노산, 예컨대 글리신; 항산화제; 킬레이팅제, 예컨대 EDTA 또는 글루타티온; 아주반트 (예를 들어 수산화알루미늄); 및 방부제를 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 한 양태에서 정맥내 투여를 위해 제형화된다.

[1275] 본 발명의 약제학적 조성물은 치료할(또는 예방할) 질환에 적절한 방식으로 투여될 수 있다. 투여의 양 및 빈도는 환자의 상태, 환자의 질환의 종류 및 중증도와 같은 인자에 의해 결정될 것이지만, 적절한 투여량은 임상 시험에 의해 결정될 것이다.

[1276] 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 예를 들어 내독소, 미코플라스마, 복제 적격 렌티바이러스(RCL), p24, VSV-G 핵산, HIV gag, 잔류 항-CD3/항-CD28 코팅된 비드, 마우스 항체, 풀링된 인간 혈청, 소 혈청 알부민, 소 혈청, 배양 배지 성분, 벡터 패키징 세포 또는 플라스미드 성분, 박테리아 및 진균으로 이루어진 군으로부터 선택된 오염물이 실질적으로 없고, 예를 들어 검출 가능한 수준의 오염물이 없다. 일 실시형태에서, 박테리아는 알칼리게네스 파에칼리스(Alcaligenes faecalis), 칸디다 알비칸스(Candida albicans), 에스케리키아 콜라이(Escherichia coli), 헤모필루스 인플루엔자(Haemophilus influenza), 네이세리아 메닌기티데스(Neisseria meningitides), 슈도모나스 아에루기노사(Pseudomonas aeruginosa), 스타필로코쿠스 아우레우스(Staphylococcus aureus), 스트렙토코쿠스 뉴모니아(Streptococcus pneumonia), 및 스트렙토코쿠스 피오게네스(Streptococcus pyogenes) 군 A로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나이다.

[1277] **치료 방법**

[1278] "면역학적 유효량", "유효량", "항암 유효량", "암-억제 유효량", 또는 "치료량"이 제시되는 경우에, 투여할 본 발명의 조성물의 정확한 양은 연령, 체중, 종양 크기, 감염 또는 전이의 정도, 및 환자(대상체)의 상태에서의 개별 차이를 고려하여 의사가 결정할 수 있다.

[1279] 대상체에게 투여할 상기 치료의 투여량은 치료되는 상태의 정확한 속성 및 치료의 수용자에 따라 달라질 것이다. 인간 투여를 위한 투여량의 스케일링은 해당 분야에서 허용되는 실시에 따라 수행될 수 있다. 예를 들어 CAMPATH에 대한 용량은 일반적으로, 성인 환자의 경우에 예를 들어 1 내지 약 100 mg 범위 내일 수 있고, 보통 1 내지 30일의 기간 동안 매일 투여될 수 있다. 바람직한 1일 용량은 1일에 1 내지 10 mg이지만, 일부 경우에 1일에 최대 40 mg의 보다 많은 용량이 사용될 수 있다 (미국 특허 제6,120,766호에 기재됨).

[1280] 본원에 기재된 조성물의 투여는 에어로졸 흡입, 주사, 섭취, 수혈, 이식(implantation) 또는 이식(transplantation)에 의한 것을 포함하는 임의의 편리한 방식으로 수행될 수 있다. 본원에 기재된 조성물은 경동맥으로, 피하로, 피내로, 종양내로, 결절내로, 수질내로, 근육내로, 정맥내(i.v.) 주사에 의해, 또는 복강내로 환자에게 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, 예를 들어 CAR-발현 세포 및/또는 PD-1 억제제를 포함하는 본원에 기재된 조성물은 피부내 또는 피하 주사에 의해 환자에게 투여된다. 일 실시형태에서, 예를 들어 CAR-발현 세포 및/또는 PD-1 억제제를 포함하는 본원에 기재된 조성물은 정맥내 주사에 의해 투여된다. 예를 들어 CAR-발현 세포 및/또는 PD-1 억제제를 포함하는 본원에 기재된 조성물은 종양, 림프절, 또는 감염 부위 내로 직접 주사될 수 있다.

[1281] 일반적으로 본원에 기재된 면역 이펙터 세포를 포함하는 약제학적 조성물은, 예를 들어 10^4 내지 10^9개 세포/kg

(체중), 일부 경우에, 10^5 내지 10^6개 세포/kg(체중)(그들 범위 내의 모든 정수 값 포함)의 용량으로 투여될 수 있는 것이 언급될 수 있다. 또한, 면역 이펙터 세포 조성물은 이들 용량에서 다수회 투여될 수 있다. 세포는 면역요법에 통상적으로 알려져 있는 주입 기법을 사용함으로써 투여될 수 있다(예를 들어 문헌[Rosenberg *et al.*, New Eng. J. of Med. 319:1676, 1988] 참조).

[1282] 특정 양태에서, 활성화된 면역 이펙터 세포를 대상체에게 투여한 후, 후속적으로 혈액을 재채혈하고(또는 분리반출술을 수행하고), 본 발명에 따라 그로부터 세포를 활성화하고, 환자에게 이들 활성화되고 증량된 세포를 재주입하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 과정은 수주마다 다수회 수행될 수 있다. 특정 양태에서, 세포는 10 cc 내지 400 cc의 혈액 채혈물로부터 활성화될 수 있다. 특정 양태에서, 세포는 20 cc, 30 cc, 40 cc, 50 cc, 60 cc, 70 cc, 80 cc, 90 cc 또는 100 cc의 혈액 채혈물로부터 활성화된다.

[1283] 특정한 예시적인 양태에서, 대상체는 백혈구분리반출술을 거칠 수 있고, 여기서 백혈구는 수집, 농축, 또는 생체외 고갈되어 관심 세포, 예를 들어 T 세포를 선택하고/거나 단리한다. 이들 T 세포 단리물은 해당 분야에 알려져 있는 방법에 의해 증량되고, 본 발명의 하나 이상의 CAR 작제물이 도입되어, 본 발명의 CAR T 세포를 생성할 수 있도록 처리될 수 있다. 그를 필요로 하는 대상체는 후속적으로 고용량 화학요법에 이어 말초 혈액 줄기세포 이식에 의하는 표준 치료를 거칠 수 있다. 특정 양태에서, 이식 이후에 또는 이식과 공동으로, 대상체는 본 발명의 증량된 CAR-발현 세포의 주입을 받는다. 추가의 양태에서, 증량된 세포는 수술 전에 또는 수술 이후에 투여된다.

[1284] 일 실시형태에서, CAR은 예를 들어 시험관내 전사를 사용하여 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포 내로 도입되고, 대상체(예를 들어 인간)는 본 발명의 CAR-발현 세포의 초기 투여 및 본 발명의 CAR-발현 세포의 1회 이상의 후속 투여를 제공받고, 여기서 1회 이상의 후속 투여는 이전 투여 후 15일 미만에, 예를 들어 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 또는 2일에 투여된다. 일 실시형태에서, 본 발명의 CAR-발현 세포의 1회 초과의 투여가 1주에 대상체(예를 들어 인간)에게 투여되고, 예를 들어 본 발명의 CAR-발현 세포의 2, 3 또는 4회 투여가 1주에 투여된다. 일 실시형태에서, 대상체(예를 들어 인간 대상체)는 1주에 1회 초과의 CAR-발현 세포의 투여(예를 들어 1주에 2, 3 또는 4회 투여)(본원에서 사이클로도 지칭됨)를 제공받고, 이어서 어떠한 CAR-발현 세포 투여도 없는 1주에 이어서, CAR-발현 세포의 1회 이상의 추가 투여(예를 들어 1주에 CAR-발현 세포의 1회 초과의 투여)가 대상체에게 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 대상체(예를 들어 인간 대상체)는 CAR-발현 세포의 1회 초과의 사이클을 제공받고, 각각의 사이클 사이의 시간은 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 또는 3일 미만이다. 일 실시형태에서, CAR-발현 세포는 1주에 3회 투여 동안 격일로 투여된다. 일 실시형태에서, 본 발명의 CAR-발현 세포는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8주 이상 동안 투여된다.

[1285] 일부 실시형태에서, CAR-발현 세포(예를 들어 본원에 기재된 CAR-발현 세포, 예를 들어 본원에 기재된 CD19 CAR-발현 세포)의 용량은 약 10^4 내지 약 10^9개 세포/kg, 예를 들어, 약 10^4 내지 약 10^5개 세포/kg, 약 10^5 내지 약 10^6개 세포/kg, 약 10^6 내지 약 10^7개 세포/kg, 약 10^7 내지 약 10^8개 세포/kg, 또는 약 10^8 내지 약 10^9개 세포/kg을 포함한다. 실시형태에서, CAR-발현 세포의 용량은 약 0.6 x 10^6개 세포/kg 내지 약 2 x 10^7개 세포/kg을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 CAR-발현 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포)의 용량은 2 x 10^5, 1 x 10^6, 1.1 x 10^6, 2 x 10^6, 3 x 10^6, 3.6 x 10^6, 5 x 10^6, 1 x 10^7, 1.8 x 10^7, 2 x 10^7, 5 x 10^7, 1 x 10^8, 2 x 10^8, 3 x 10^8 또는 5 x 10^8개 세포/kg을 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR 세포(예를 들어, CD19 CAR-발현 세포)의 용량은 적어도 약 1 x 10^6, 1.1 x 10^6, 2 x 10^6, 3.6 x 10^6, 5 x 10^6, 1 x 10^7, 1.8 x 10^7, 2 x 10^7, 5 x 10^7, 1 x 10^8, 2 x 10^8, 3 x 10^8 또는 5 x 10^8개 세포/kg을 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR 세포(예를 들어, CD19 CAR-발현 세포)의 용량은 최대 약 1 x 10^6, 1.1 x 10^6, 2 x 10^6, 3.6 x 10^6, 5 x 10^6, 1 x 10^7, 1.8 x 10^7, 2 x 10^7, 5 x 10^7, 1 x 10^8, 2 x 10^8, 3 x 10^8, 또는 5 x 10^8개 세포/kg을 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR 세포(예를 들어, CD19 CAR-발현 세포)의 용량은 약 1.1 x 10^6 내지 1.8 x 10^7개 세포/kg을 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR 세포(예를 들어, CD19 CAR-발현 세포)의 용량은 약 1 x 10^7, 2 x 10^7, 5 x 10^7, 1 x 10^8, 2 x 10^8, 3 x 10^8, 5 x 10^8, 1 x 10^9, 2 x 10^9 또는 5 x 10^9개 세포를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR 세포(예를 들어, 예를 들어, CD19 CAR-발현 세포)의 용량은 적어도 약 1 x 10^7, 2 x 10^7, 5 x 10^7, 1 x 10^8, 2 x 10^8, 3 x 10^8, 5 x 10^8, 1 x 10^9, 2 x 10^9 또는 5 x 10^9개 세포를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR 세포(예를

들어, 예를 들어, CD19 CAR-발현 세포)의 용량은 최대 약 1 x 10^7, 2 x 10^7, 5 x 10^7, 1 x 10^8, 2 x 10^8, 3 x 10^8, 5 x 10^8, 1 x 10^9, 2 x 10^9 또는 5 x 10^9개 세포를 포함한다.

[1286] 일부 실시형태에서, CAR 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포)의 용량은 약 1 x 10^7, 1.5 x 10^7, 2 x 10^7, 2.5 x 10^7, 3 x 10^7, 3.5 x 10^7, 4 x 10^7, 5 x 10^7, 1 x 10^8, 1.5 x 10^8, 2 x 10^8, 2.5 x 10^8, 3 x 10^8, 3.5 x 10^8, 4 x 10^8, 5 x 10^8, 1 x 10^9, 2 x 10^9 또는 5 x 10^9개 이하의 세포를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR 세포(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포)의 용량은 최대 약 1-3 x 10^7 내지 1-3 x10^8개를 포함한다. 일부 실시형태에서, 대상체에게 약 1-3 x 10^7개의 CD19 CAR-발현 세포가 투여된다. 다른 실시형태에서, 대상체에게 약 1-3 x 10^8개의 CD19 CAR-발현 세포가 투여된다.

[1287] 일부 실시형태에서, CAR-발현 세포(예를 들어 본원에 기재된 CAR-발현 세포, 예를 들어 본원에 기재된 CD19 CAR-발현 세포)의 용량은 약 1 x 10^6개 세포/㎡ 내지 약 1 x 10^9개 세포/㎡, 예를 들어 약 1 x 10^7개 세포/㎡ 내지 약 5 x 10^8개 세포/㎡, 예를 들어 약 1.5 x 10^7개 세포/㎡, 약 2 x 10^7개 세포/㎡, 약 4.5 x 10^7개 세포/㎡, 약 10^8개 세포/㎡, 약 1.2 x 10^8개 세포/㎡, 또는 약 2 x 10^8개 세포/㎡를 포함한다.

[1288] 실시형태들에서, CD19 CAR-발현 세포는 복수의 용량, 예를 들어 제1 용량, 제2 용량 및 선택적으로 제3 용량으로 투여된다. 실시형태들에서, 상기 방법은 제1 용량, 제2 용량 및 선택적으로 하나 이상의 추가의 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 암(예를 들어 급성 림프성 백혈병(ALL))을 갖는 대상체를 치료하는 단계를 포함하며, 각 용량은 CAR 분자, 예를 들어 CD19 CAR 분자, 예를 들어 SEQ ID NO: 108에 따른 CAR 분자를 발현하는 면역 이펙터 세포를 포함한다.

[1289] 실시형태들에서, 상기 방법은 2-5x10^6개의 생존 가능한 CAR-발현 세포/kg의 용량을 투여하는 단계로서, 대상체가 50 kg 미만의 체질량을 갖는 단계; 또는

[1290] 1.0-2.5 x10^8개의 용량의 생존 가능한 CAR-발현 세포를 투여하는 단계로서, 대상체가 적어도 50 kg의 체질량을 갖는 단계를 포함한다.

[1291] 실시형태들에서, 단일의 용량은 대상체, 예를 들어 소아 대상체에게 투여된다.

[1292] 실시형태들에서, 용량은 순차적으로 투여되며, 예를 들어 제1 용량은 제1일에 투여되며, 제2 용량은 제2일에 투여되며, 임의의 제3 용량(투여된다면)은 제3일에 투여된다.

[1293] 실시형태들에서, 제4, 제5 또는 제6 용량 이상의 용량이 투여된다.

[1294] 실시형태들에서, 제1 용량은 총 용량의 약 10%를 구성하며, 제2 용량은 총 용량의 약 30%를 구성하며, 제3 용량은 총 용량의 약 60%를 구성하며, 상기 백분율은 100%의 합을 갖는다. 실시형태들에서, 제1 용량은 총 용량의 약 9 내지 11%, 8 내지 12%, 7 내지 13% 또는 5 내지 15%를 구성한다. 실시형태들에서, 제2 용량은 총 용량의 약 29 내지 31%, 28 내지 32%, 27 내지 33%, 26 내지 34%, 25 내지 35%, 24 내지 36%, 23 내지 37%, 22 내지 38%, 21 내지 39% 또는 20 내지 40%를 구성한다. 실시형태들에서, 제3 용량은 총 용량의 약 55 내지 65%, 50 내지 70%, 45 내지 75% 또는 40 내지 80%를 구성한다. 실시형태들에서, 총 용량은 1주, 2주, 3주 또는 4주의 과정에 걸쳐 투여되는 생존 가능한 CAR-발현 세포의 총 개수를 지칭한다. 2회의 용량이 투여되는 일부 실시형태에서, 총 용량은 제1 및 제2 용량에서 대상체에게 투여되는 생존 가능한 CAR-발현 세포의 개수의 합을 지칭한다. 3회 용량이 투여되는 일부 실시형태에서, 총 용량은 제1, 제2 및 제3 용량에서 대상체에게 투여되는 생존 가능한 CAR-발현 세포의 개수의 합을 지칭한다.

[1295] 실시형태들에서, 용량은 그 안의 CAR-발현 세포의 개수에 따라 특정된다. CAR 발현은 예를 들어 CAR 분자에 결합하는 항체 분자 및 검출 가능한 표지를 사용하는 유세포측정법에 의해 측정될 수 있다. 생존력은 예를 들어 Cellometer에 의해 측정될 수 있다.

[1296] 실시형태들에서, 생존 가능한 CAR-발현 세포는 상승 용량으로 투여된다. 실시형태들에서, 제2 용량은 제1 용량보다 더 크며, 예를 들어 10%, 20%, 30% 또는 50% 크다. 실시형태들에서, 제2 용량은 제1 용량의 크기의 2배, 3배, 4배 또는 5배이다. 실시형태들에서, 제3 용량은 제2 용량보다 더 크며, 예를 들어 10%, 20%, 30% 또는 50% 더 크다. 실시형태들에서, 제3 용량은 제2 용량의 크기의 2배, 3배, 4배 또는 5배이다.

[1297] 특정 실시형태에서, 상기 방법은 하기 a) 내지 h) 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7개 또는 전부를 포함한다:

[1298] a) 제1 용량에서 투여되는 CAR-발현, 생존 가능한 세포의 개수는 제2 용량에서 투여되는 CAR-발현, 생존 가능한 세포의 개수의 1/3 이하임;

[1299] b) 제1 용량에서 투여되는 CAR-발현, 생존 가능한 세포의 개수는 투여되는 CAR-발현, 생존 가능한 세포의 총 개수의 1/X 이하이며, X는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40 또는 50임;

[1300] c) 제1 용량에서 투여되는 CAR-발현, 생존 가능한 세포의 개수는 1×10^7, 2×10^7, 3×10^7, 4×10^7, 5×10^7, 6×10^7, 7×10^7, 8×10^7, 9×10^7, 1×10^8, 2×10^8, 3×10^8, 4×10^8 또는 5×10^8개 이하의 CAR-발현, 생존 가능한 세포이며, 제2 용량은 제1 용량보다 더 큼;

[1301] d) 제2 용량에서 투여되는 CAR-발현, 생존 가능한 세포의 개수는 제3 용량에서 투여되는 CAR-발현, 생존 가능한 세포의 개수의 1/2 이하임;

[1302] e) 제2 용량에서 투여되는 CAR-발현, 생존 가능한 세포의 개수는 투여되는 CAR-발현, 생존 가능한 세포의 총 개수의 1/Y이하이며, Y는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40 또는 50임;

[1303] f) 제2 용량에서 투여되는 CAR-발현, 생존 가능한 세포의 개수는 1×10^7, 2×10^7, 3×10^7, 4×10^7, 5×10^7, 6×10^7, 7×10^7, 8×10^7, 9×10^7, 1×10^8, 2×10^8, 3×10^8, 4×10^8 또는 5×10^8개 이하의 CAR-발현, 생존 가능한 세포이며, 제3 용량은 제2 용량보다 더 큼;

[1304] h) 제1, 제2 및 선택적으로 제3 용량의 투여량 및 투여 기간은 대상체가 4, 3, 2 또는 1 이하의 수준의 CRS를 경험하도록 선택됨.

[1305] 실시형태들에서, 총 용량은 약 5×10^8개의 CAR-발현, 생존 가능한 세포이다. 실시형태들에서, 총 용량은 약 5×10^7 내지 5×10^8 개의 CAR-발현, 생존 가능한 세포이다. 실시형태들에서, 제1 용량은 약 5×10^7개(예를 들어 ± 10%, 20% 또는 30%)의 CAR-발현, 생존 가능한 세포이며, 제2 용량은 약 1.5×10^8개(예를 들어 ± 10%, 20% 또는 30%)의 CAR-발현, 생존 가능한 세포이며, 제3 용량은 약 3×10^8개(예를 들어 ± 10%, 20% 또는 30%)의 CAR-발현, 생존 가능한 세포이다.

[1306] 실시형태들에서, 대상체는 용량을 제공한 후에, 예를 들어 제1 용량, 제2 용량 및/또는 제3 용량을 제공한 후에 CRS에 대하여 평가된다.

[1307] 실시형태들에서, 대상체는 CRS 치료제, 예를 들어 토실리주맙, 코르티코스테로이드, 에타너셉트 또는 실툭시맙을 받는다. 실시형태들에서, CRS 치료제는 CAR 분자를 포함하는 제1 용량의 세포 이전 또는 이후에 투여된다. 실시형태들에서, CRS 치료는 CAR 분자를 포함하는 제2 용량의 세포 이전 또는 이후에 투여된다. 실시형태들에서, CRS 치료제는 CAR 분자를 포함하는 제3 용량의 세포 이전 또는 이후에 투여된다. 실시형태들에서, CRS 치료제는 CAR 분자를 포함하는 제1 및 제2 용량의 세포 사이 및/또는 CAR 분자를 포함하는 제2 및 제3 용량 사이에 투여된다.

[1308] 실시형태들에서, 제1 용량 후에 CRS, 예를 들어 CRS 등급 1, 2, 3 또는 4를 갖는 대상체에서, 제2 용량은 제1 용량 후 적어도 2, 3, 4 또는 5일에 투여된다. 실시형태들에서, 제2 용량 후에 CRS, 예를 들어 CRS 등급 1, 2, 3 또는 4를 갖는 대상체에서, 제3 용량은 제2 용량 후 적어도 2, 3, 4 또는 5일에 투여된다. 실시형태들에서, 제1 용량 후에 CRS를 갖는 대상체에서, CRS를 갖지 않는 대상체에게 제2 용량이 투여될 경우에 비하여, 제2 용량의 CAR-발현 세포가 지연된다. 실시형태들에서, 제2 용량 이후 CRS를 갖는 대상체에서, CRS를 갖지 않는 대상체에게 제3 용량이 투여될 경우에 비하여 제3 용량의 CAR-발현 세포는 지연된다.

[1309] 실시형태들에서, 대상체는 제1 용량이 투여되기 전에 높은 질환 부담을 갖는 암을 갖는다. 실시형태들에서, 대상체는 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% 또는 50%, 예를 들어 적어도 5%의 골수 모세포 수준을 갖는다. 실시형태들에서, 대상체는 단계 I, II, III 또는 IV의 암을 갖는다. 실시형태들에서, 대상체는 단일의 종양 또는 복수의 종양에서 적어도 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500 또는 1000 g의 종양 질량을 갖는다.

[1310] 일부 실시형태에서, 대상체는 암(예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 고형 암 또는 혈액암)을 갖는다. 일 실시

형태에서, 대상체는 CLL을 갖는다. 실시형태들에서, 대상체는 ALL을 갖는다. 다른 실시형태에서, 대상체는 다발성 골수종을 갖는다.

[1311] 일 실시형태에서, 암은 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 CD19 발현과 관련된 질환이다. 다른 실시형태에서, 암은 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 종양 항원과 관련된 질환이다. 실시형태들에서, CAR 분자는 본원에 기재된 바와 같은 CAR 분자이다.

[1312] 일 양태에서, CAR-발현 세포, 예를 들어 CD19 CAR-발현 세포는 렌티바이러스 바이러스 벡터, 예컨대 렌티바이러스를 사용하여 생성된다. 그 방식으로 생성된 CAR-발현 세포는 안정한 CAR 발현을 가질 것이다.

[1313] 일 양태에서, CAR-발현 세포는 형질도입 이후 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15일 동안 CAR 벡터를 일시적으로 발현한다. CAR의 일시적인 발현은 RNA CAR 벡터 전달에 의해 달성될 수 있다. 일 양태에서, CAR RNA는 전기천공법에 의해 T 세포 내로 형질도입된다.

[1314] 일시적으로 발현하는 CAR-발현 세포를 사용하여 (특히 쥣과 scFv 보유 CAR-발현 세포에 의해) 치료받는 환자에서 일어날 수 있는 잠재적인 이슈는 다중 치료 후 아나필락시스이다.

[1315] 이러한 이론에 얽매이지는 않지만, 이러한 아나필락시스 반응은 체액성 항-CAR 반응, 즉, 항-IgE 이소형을 갖는 항-CAR 항체를 발생시키는 환자에 의해 유발될 수 있는 것으로 여겨진다. 환자의 항체 생산 세포는 항원에의 노출에서 10 내지 14일 중단이 있을 때 IgG 이소형(아나필락시스를 유발하지 않음)으로부터 IgE 이소형으로 부류 전환을 거치는 것으로 생각된다.

[1316] 환자가 일시적 CAR 요법(예컨대, RNA 형질도입에 의해 생성된 것)의 과정 동안 항-CAR 항체 반응을 생성할 위험이 크면, CART 주입 중단은 10 내지 14일 초과로 지속되어서는 안된다.

[1317] 인간(쥣과 대신) scFv를 갖는 CAR의 사용에 의해, 항-CAR 반응을 갖는 환자의 확률 및 강도를 감소시킬 수 있다.

[1318] PD-1 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체 분자의 투여량 및 치료 요법은 숙련자에 의해 결정될 수 있다. 사용되는 분자의 적합한 투여량은 대상체의 연령 및 체중, 및 사용되는 특정 약물에 따라 달라질 것이다.

[1319] 항체 분자의 투여 방법은 해당 분야에 알려져 있으며, 하기 기재되어 있다. 사용되는 분자의 적합한 투여량은 대상체의 연령 및 체중, 및 사용되는 특정 약물에 따라 달라질 것이다. 항-PD-1 항체 분자의 투여량 및 치료 요법은 숙련자에 의해 결정될 수 있다.

[1320] 특정 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 1 내지 30 mg/kg, 예를 들어 약 5 내지 25 mg/kg, 약 10 내지 20 mg/kg, 약 1 내지 5 mg/kg 또는 약 3 mg/kg의 용량으로 주사에 의해(예를 들어 피하 또는 정맥내) 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 1 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 30 mg/kg 또는 약 40 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 1 내지 3 mg/kg 또는 약 3 내지 10 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 0.5 내지 2, 2 내지 4, 2 내지 5, 5 내지 15 또는 5 내지 20 mg/kg의 용량으로 투여된다. 투여 일정은 예를 들어 주 1회에서 2, 3 또는 4주마다 1회로 달라질 수 있다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 10 내지 20 mg/kg의 용량으로 격주 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 2주마다 1회 약 1 mg/kg, 2주마다 1회 약 3 mg/kg, 2주마다 1회 10 mg/kg, 4주마다 1회 3 mg/kg 또는 4주마다 1회 5 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[1321] 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 200 mg 내지 500 mg, 예를 들어 약 250 mg 내지 450 mg, 약 300 mg 내지 400 mg, 약 250 mg 내지 350 mg, 약 350 mg 내지 450 mg, 또는 약 300 mg 또는 약 400 mg의 용량(예를 들어 균일 용량)으로 주사에 의해(예를 들어 피하 또는 정맥내) 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg 또는 약 500 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-PD1 항체는 200 또는 300 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 250 내지 450 mg 또는 약 300 내지 400 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 200 내지 300 mg, 250 내지 350 mg, 300 내지 400 mg, 350 내지 450 mg 또는 400 내지 500 mg의 용량으로 투여된다. 투여 일정은 예를 들어 주 1회에서 2, 3, 4, 5 또는 6주마다 1회로 달라질 수 있다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 300 mg 내지 400 mg의 용량으로 3주마다 1회 또는 4주마다 1회 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 300 mg의 용량으로 3주마다 1회 투여된다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 400 mg의 용량으로 4주마다 1회 투여된다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 300 mg의 용량으로 4주마다 1회 투여된다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 400 mg의 용량으로 3주마

다 1회 투여된다. 항-PD-1 항체는 1회 이상, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7회 이상 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 6회 투여된다. 항-PD-1 항체는 CAR-발현 세포, 예를 들어 CD19(예를 들어 CLT019 또는 CTL119) 또는 BCMA CAR 발현 세포의 투여 후 적어도 5일, 예를 들어 약 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 20, 25, 30, 35 또는 40일에 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 CAR-발현 세포, 예를 들어 CD19 발현 세포(예를 들어 CLT019 또는 CTL119) 또는 BCMA CAR 발현 세포의 투여 후 약 8일 또는 약 15일에 투여될 수 있다.

[1322] 항체 분자는 많은 치료적 응용에 있어서, 바람직한 투여 경로/방식이 정맥내 주사 또는 주입일 수 있지만, 해당 분야에 알려져 있는 다양한 방법에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어 항체 분자는 20 mg/분, 예를 들어 20 내지 40 mg/분, 전형적으로 40 mg/분 이상의 속도로 정맥내 주입에 의해 투여하여, 약 35 내지 440 mg/㎡, 전형적으로 약 70 내지 310 mg/㎡, 더욱 전형적으로, 약 110 내지 130 mg/㎡의 용량을 달성할 수 있다. 실시형태들에서, 항체 분자는 10 mg/분; 바람직하게는 5 mg/분 이하의 속도로 정맥내 주입에 의해 투여하여, 약 1 내지 100 mg/㎡, 바람직하게는 약 5 내지 50 mg/㎡, 약 7 내지 25 mg/㎡, 더욱 바람직하게는, 약 10 mg/㎡의 용량을 달성할 수 있다. 숙련자에 의해 인식될 바와 같이, 투여 경로 및/또는 방식은 원하는 결과에 따라 달라질 것이다. 특정 실시형태에서, 활성 화합물은 화합물을 급속 방출에 대해 보호할 담체를 사용하여, 예컨대 이식물, 경피 패치 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 포함한 제어 방출 제형으로 제조될 수 있다. 생분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제형의 제조를 위한 많은 방법이 특허되었거나, 일반적으로 해당 분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 예를 들어 문헌[*Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978]을 참조한다.

[1323] 항체 분자는 20 mg/분 초과, 예를 들어 20 내지 40 mg/분, 전형적으로 40 mg/분의 속도로 정맥내 주입에 의해 투여되어, 약 35 내지 440 mg/㎡, 전형적으로 약 70 내지 310 mg/㎡, 더욱 전형적으로, 약 110 내지 130 mg/㎡의 용량에 도달할 수 있다. 실시형태들에서, 약 110 내지 130 mg/㎡의 주입 속도에 의해 약 3 mg/kg의 수준이 달성된다. 다른 실시형태에서, 항체 분자는 10 mg/분 미만, 예를 들어 5 mg/분 이하의 속도로 정맥내 주입에 의해 투여되어, 약 1 내지 100 mg/㎡, 예를 들어 약 5 내지 50 mg/㎡, 약 7 내지 25 mg/㎡, 또는 약 10 mg/㎡의 용량에 도달할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 30분의 기간에 걸쳐 주입된다.

[1324] 투여량 값은 완화시키고자 하는 병증의 유형 및 중증도에 따라 달라질 수 있다는 것에 주목하여야 한다. 추가로, 임의의 특정한 대상체의 경우에, 구체적 투여 요법은 개별 필요성, 및 조성물을 투여하거나 투여를 관리하는 사람의 전문적인 판단에 따라 시간의 경과에 따라 조정되어야 하고, 본원에 제시된 투여량 범위는 단지 예시적이며 청구된 조성물의 범주 또는 실시를 제한하는 것으로 의도되지 않는다는 것을 이해해야 한다.

[1325] **실시예**

[1326] 본 발명은 하기 실험 실시예를 참조하여 추가로 상세히 기재된다. 이들 실시예는 단지 예시의 목적으로 제공되고, 달리 명시되지 않는 한 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 따라서, 본 발명은 어떠한 방식으로도 하기 실시예에 제한되는 것으로 해석되어서는 안되고, 대신에 본원에 제공된 교시의 결과로서 분명해지는 임의의 및 모든 변형을 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[1327] **실시예 1: CD19 CAR-발현 세포 및 PD-1 억제제는 인간 대상체에서 종양 부담을 감소시킨다**

[1328] "이중 힛트" DLBCL로 변형된 여포성 림프종이 있는 34세 여성을 PD-1 길항제와 조합하여 CD19 CART 세포 주입으로 처치하였다. 여성은 동종이계 골수 이식을 포함하는 11 종류의 화학요법 및 면역요법을 이전에 겪은 적이 었었지만, 이전의 치료법에 비-반응성이었다. 여성은 CD19 CART 세포(CTL019)의 투여 전에 림프구고갈 화학요법(예를 들어 카보플라틴 및 겜시타빈)을 겪었다. CTL019를 여성에게 투여한 후, 방사선 요법에 이어서 PD-1 길항제, 펨브롤리주맙(인간화 IgG4 항-PD-1 모노클로널 항체)을 투여하였다. 생검을 CTL019의 투여와 방사선 요법 사이에 취하였으며 - 생검을 유세포측정법, 면역조직화학(IHC) 및 형광 동소 혼성화(FISH)에 의해 분석하였다. 유세포측정법에 의하여, 시료는 카파 경쇄, CD10 및 CD19에 대하여 양성이었다. IHC에 의하여, 시료는 거대 PAX5+ B 세포를 가졌으며, PDL1+이었다. FISH에 의해, 시료는 재배열된 c-MYC 및 BCL-2를 가졌다. 제2 생검을 펨브롤리주맙 처치 후에 취하였다. 제2 생검에서 광범위한 괴사가 관찰되었으며, 종양이 검출되지 않았다. 따라서, 데이터에 의해, CD19 CART 세포와 PD-1 길항제의 조합이 인간에서 종양 부담의 감소에 효율적이었음이 입증된다.

[1329] **실시예 2: PD-1 길항제, PDR-001의 특성화**

[1330] PDR-001은 인간 PD-1에 대하여 유도되는 인간화 모노클로널 항체이다. PDR-001은 안정화 힌지 돌연변이를 가져, 절반-항체의 분자 해리 및 형성을 방지한다. PDR-001은 IgG4/카파 이소형 하위부류에 속한다.

[1331] PDR-001은 인간 PD-1에서의 그의 친화성 및 활성에 대하여 시험관내에서 특성화하였다. PDR-001을 CHO 세포주에서 발현시켰다. PDR-001은 높은 친화성으로 인간 PD-1에 결합하였다. Biacore 검정에서, 인간 PD-1에 대한 PDR-001의 Kd는 0.83 nM이었다. 생체 외에서 인간 혈액을 사용하는 림프구 자극 검정에서, PDR-001은 스타필로코커스 장독소 B(SEB)로의 슈퍼 항원 자극에 반응하여 인터류킨-2(IL-2) 생성을 대략 2배 향상시켰다. PDR-001은 설치류 PD-1과 교차 반응하지 않았지만, 사이노몰거스 원숭이 PD-1과 교차 반응하였으며, 기능적으로 활성이었고, 그에 의해, 사이노몰거스가 독성 연구에 적절한 종이 되게 하였다. 사이노몰거스 PD-1에 대한 PDR-001의 친화성은 0.93 nM이었으며, 이는 인간 PD-1에 대한 Kd와 유사하다.

[1332] 또한, PDR-001의 비-임상적 독성학을 안전성 약리학 종점을 갖는 사이노몰거스 원숭이에서의 5주 우수실험실관리기준(GLP) 독성학 연구 및 8주 회복에서 평가하였다. 약물 관련 수명, 사망률, 기관 중량 변화 또는 거시적 소견 없이 100 mg/kg/주만큼 높은 용량을 평가하였다. 시험한 가장 높은 용량에서, 대식구는 비장에서 침윤하고, 제한된 단핵구가 혈관 및 혈관 주위 공간에 침윤한 것이 보고되었다.

[1333] **실시예 3: PDR-001의 임상적 결과**

[1334] 진행되는 악성종양이 있는 환자에서의 PDR-001에서 임상적 연구를 수행하였다. 환자를 1, 3 및 10 mg/kg Q2W, 및 3 및 5 mg/kg Q4W의 용량 수준으로 처치하였다. 어느 환자도 용량 제한 독성을 경험하지 않았으며, 독성 프로파일은 시판되는 PD-1의 억제제의 것과 유사하게 보였다. 용량 상승으로부터 수득되는 약동학적 데이터 및 노출 데이터의 모델링에 의해, 4주마다 투여되는 400 mg의 PDR-001에 대한 균일한 용량의 이용이 뒷받침되었다. 최저 농도(Ctrough)는 펨브롤리주맙에 대한 관찰되는 정상 상태 평균 최저 농도와 일치하였으며, 이는 몇몇의 암 유형에서 상당한 효능이 입증되었다. 또한, 데이터에 의해, 예를 들어 조합 치료 요법에서, 대안적인 용량 요법으로서의 300 mg Q3W의 이용이 뒷받침된다.

[1335] **실시예 4: CTL019 및 PDR-001의 조합을 사용한 임상 연구**

[1336] 연구 대상체는 CD19+로 확인 된 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)을 갖는다. 대상체는 하기의 특성 중 하나 이상을 갖는다: (i) 일차 치료법 이후 잔류 질환 및 자가 줄기 세포 이식에 적격하지 않음; (ii) 이전의 자가 줄기 세포 이식 이후의 재발성 또는 지속성 질환; (iii) 재발 또는 지속성 질환이 있고 통상적인 동종이계 또는 자가 줄기 세포 이식에 적격하거나 적절하지 않은 처음의 완전 반응(CR)을 지남; 및/또는 (iv) 여포성 림프종 또는 CLL/SLL의 선행 병력.

[1337] 대상체는 CART-19(예를 들어 본원에 상세히 기재된 바와 같은, 예를 들어 CTL019 세포)의 주입을 받는다. CART-19 세포를 주입 가능한 동결배지(cryomedia)에서 동결보존하고, 단일의 주입으로서 투여한다. 각 백의 세포는 하기의 주입 가능한 등급의 시약을 함유하는 동결배지를 함유한다(v/v%): 31.25% 플라스마라이트-A, 31.25% 덱스트로스(5%), 0.45% NaCl, 7.5% 이하의 DMSO, 1% 덱스트란 40 및 5% 인간 혈청 알부민, 단일의 용량의 CART-19 세포를 CD19 TCRζ/4-1BB 벡터가 형질도입된 1-5 x 10^8개 세포를 함유하는 주입에 의해 정맥내 투여한다. 주입은 화학요법 이후 대략 1 내지 4일에 이루어진다. CART-19는 쥣과 CART-19(예를 들어 CTL019)이다.

[1338] 또한, 대상체는 PDR-001을 받는다. PDR-001은 CHO 세포에서 발현된다. PDR-001 제형은 바이얼 내의 동결건조된 분말, 바이얼당 100 mg/동결건조물이다. 1.0 mℓ 주사용수를 사용한 동결건조된 분말의 재구성 후에, 생성되는 용액은 100 mg/mℓ PDR-001, 히스티딘/히스티딘-HCl, 수크로스, 폴리소르베이트-20, pH 5.5를 함유한다. 사이토카인 방출 증후군(CRS)이 발생하지 않으면, PDR-001을 CART-19 주입 후에 투여한다. CRS가 CART-19 주입 이후에 발생하면, CRS가 해소된 이후에 PDR-001을 투여한다.

[1339] **실시예 5: 낮은 용량 RAD001은 세포 배양 모델에서 CART 증식을 자극한다**

[1340] 시험관내에서의 CAR T 세포 증식에 대한 낮은 용량 RAD001의 영향은 예를 들어 US2016/0096892A1호의 실시예 8에 기재되어 있으며, 상기 출원의 전문은 본원에 참조로 포함된다.

[1341] **실시예 6: 낮은 용량 RAD001은 생체내에서 CART 증량을 자극한다**

[1342] 생체내에서 CART 증량에 대한 낮은 용량 RAD001의 영향이 예를 들어 US2016/0096892A1호의 실시예 9에 기재되어 있으며, 상기 출원의 전문은 본원에 참조로 포함된다.

[1343] **실시예 7: PD-1 차단은 키메라 항원 수용체(CAR) 변형된 T 세포를 조절하고, 종양 퇴행을 유도한다**

[1344] T 세포 상의 예정사 1 수용체(PD-1)을 차단하는 항체는 PD-L1/PD-1 면역 억제 축을 파괴함으로써 다수의 암에서 종양 퇴행을 생성한다. 예를 들어 문헌[Topalian et al. N. Engl J Med 2012;**366**:2443-54]; 문헌[Brahmer et al. N Engl J Med 2012;**366**:2455-65]; 문헌[Hamid, et al. N Engl J Med 2013;**369**:134-44]; 문헌[Wolchok, et al. N Engl J Med 2013;**369**:122-33]; 및 문헌[Topalian, et al. J Clin Oncol 2014;**32**:1020-30]을 참조한다. 암 면역요법에 대한 이러한 방법은 키메라 항원 수용체(CAR) 변형된 T 세포 요법에 대한 우수한 파트너일 수 있지만, 조합은 아직 시험되지 않았다. 이러한 실시예는 CD19(CART19)에 대하여 유도된 CAR 변형된 T 세포를 사용한 치료법 이후 PD-1 차단 항체가 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL) 및 진행성 림프종이 있는 환자에서 투여되는 시험을 기재한다. PD-1 차단 후에, 환자는 강력한 항종양 반응, CART19 세포의 증량 및 CART19 세포에 의한 PD-1 및 Eomes의 감소된 동시-발현을 가졌다. 이들 결과는 항-PD-1이 CAR 변형된 T 세포 치료법에 반응하지 않는 암에 대하여 고도로 효율적일 수 있음을 뒷받침한다. 또한, PD-1 경로가 CAR 변형된 T 세포 면역요법에 대한 반응을 결정하는데 중요할 수 있음을 제시한다.

[1345] 진단시 소장, 및 진행시 종격, 폐, 심근 및 심낭의 결절외 병발이 있는, 일차 종격 기원의 다양하게 사전 치료된 불응성 DLBCL이 있는 35세 남성을 쥣과 항-CD19 scFv 및 4-1BB - CD3ζ 공동자극 - 활성화 도메인(NCT02030834)을 발현하는 자가 CART19 세포를 사용하여 펜실베니아 대학의 임상 시험에서 처치하였다. 문헌[Schuster et al. Blood 2015;**126**(23):183(abstract)]을 참조한다. CART19 세포를 이전에 기재된 바와 같이 제조하였다. 예를 들어 문헌[Porter Sci Transl Med 2015;7(303):303ra139]; 및 문헌[Milone et al. Mol Ther 2009;17(8):1453-64]을 참조한다. 환자는 2015년 10월 16일에 과분할 사이클로포스파미드(300 mg/㎡ x 6회 용량)를 사용한 림프구고갈 화학요법에 이어서, 자가 CART19 세포 주입(5 x 10^8개 CART19 세포 또는 5.34 x 10^6개 세포/kg)을 받았다. 추적 흉부 CT 스캔을 2015년 11월 11일에 수행하여, 호흡곤란의 악화를 평가하였으며, 종격 및 심낭 종양의 확장뿐 아니라 신규 및 확장된 폐 결절이 있는 진행성 림프종을 보였다(도 1a). 심장 MRI에 의해, 심근 및 심낭 침습이 문서로 입증되었다. 빠른 진행성 저산소증 및 호흡 곤란이 있는 환자의 임상 상태를 고려하여, 종격내시경 또는 흉강경 폐 생검을 수행하지 않았다. 따라서, CTL019 이후 종격 림프절 및 폐 실질 병변 확장의 원인으로서 가진행을 배제할 수 없었다. 그는 2015년 11월 11일에 펨브롤리주맙 2 mg/kg을 받았다. 항-PD-1 치료법이 유전자-변형된 T 세포에 의한 확립된 종양의 제거를 강력하게 향상시키며(예를 들어 문헌[John et al. Clin Cancer Res 2013;19(20):5636-46] 참조), 환자의 종양 세포가 PD-L1을 강력하게 발현하는 것(도 1b)을 나타내는 예비임상 데이터 때문에, 펨브롤리주맙을 치료법을 위해 선택하였다. 열 이외에, 치료법은 널리 용인되었다. 2015년 11월 30일까지, 유의미한 임상적 개선이 주목되었으며; 그 때 흉부 CT는 다발성 폐 결절의 간격 개선, 흉막 삼출액, 종격 림프절 병증 및 심낭 결절증을 보여주었다(도 1a). 따라서, 펨브롤리주맙의 투여 후 병변의 크기의 감소가 존재하였기 때문에, 추가의 진행보다는 CART19 이후 가진행의 가능성이 없는 것으로 고려되었다. 치료법 이후 3주까지, 그는 일하기 위해 복귀할 수 있었다. 펨브롤리주맙, 2 mg/kg을 2주마다 계속하였으며; 2015년 12월 22일 및 2016년 4월 20일에 PET/CT 스캔은 잔류 FDG 흡수(부분적 대사 반응)와 함께 중격 선병증의 계속된 해부학적 개선을 보여주었으며; 림프종에 의한 폐 병발이 해소되었다. 펨브롤리주맙의 개시 12개월 후에, 환자는 임상적으로 계속 양호하다.

[1346] 말초 혈액을 qPCR에 의해 CART19 DNA의 변화(데이터 미도시), 유세포측정법에 의해 CART19 세포 백분율 및 혈청 사이토카인의 변화에 대하여 분석하였다(**도 2a 및 도 2b**). 문헌[Porter et al. Sci Transl Med 2015;7(303):303ra139]을 참조한다. CART19 DNA 카피수는 CART19 세포 주입 후 DNA mcg당 최대 2,350 카피로 증가하였으며, 펨브롤리주맙 이전 제14일에 mcg당 497 카피로부터 펨브롤리주맙 이후 제26일에 mcg당 1,530 카피로 다시 증가하였으며, 펨브롤리주맙을 시작한 후 명백한 지속적인 증가가 존재하였다. CART19 주입 이후 CAR19-발현 T 세포 백분율이 증가하고, 대략 제10일 내지 제14일에 안정화되었지만; 펨브롤리주맙 이후 48시간 동안 가장 높은 CAR19+ T 세포 백분율이 관찰되었다(**도 2a**). 이는 펨브롤리주맙 이후 CAR19+ CD8+ 및 CD4+ T 세포 둘 모두, 특히 CART19+CD8+ 세포의 증가를 반영한다(데이터 미도시). CART19 주입 후 3 내지 7일 및 펨브롤리주맙 이후 24시간 동안 가장 높은 혈청 IL-6 수준이 관찰되었다(**도 2b**). 펨브롤리주맙 주입 이후에, CD4+ CART19+ 세포(**도 2e, 도 2i 및 도 2j**) 및 CD8+ CART19+ 세포(**도 2f, 도 2k 및 도 2l**)에서 PD1/Eomes를 동시-발현하는 CART19 세포가 감소하였다. PD-1 및 CTLA4, TIM3 또는 LAG3을 공동-발현하는 세포에서 변화가 관찰되지 않았다(데이터 미도시). 그랜자임 B+ 발현은 둘 모두의 T 세포 서브세트, 특히, CART19+ CD8+ 세포에서 펨브롤리주맙 이후에 증가하였다(**도 2g 내지 도 2h**).

[1347] 제14일(펨브롤리주맙 이전), 제26일(펨브롤리주맙 이후 1시간) 및 제45일(펨브롤리주맙 이후 19일)에 분리반출술 생성물, CART19 형질도입된 세포 생성물 및 말초 혈액에서 TCRβ 딥 시퀀싱을 수행하였다. 펨브롤리주맙 이후 풍부함(생산적인 재배열) 및 생산적인 클론성의 증가가 관찰되었다(데이터 미도시). 펨브롤리주맙 이후 8개

의 우성 클론(빈도=1%, 범위 1.2% 내지 13.1%)이 관찰되었다. 이들 클론 중 2개는 CART19 주입 이후 초기에 증량되고(제14일, 클론 1: 6.1%, 클론 2: 2.4%), 펨브롤리주맙 이후에 추가로 계속 증량되었다(제26일 및 제45일, 클론 1: 6.1%에서 13.11% 및 클론 2: 2.9%에서 6.45%). 4개의 클론은 CART19 이후 낮은 수준으로 존재하고, 펨브롤리주맙 이후 증량되었으며(제14일에서 제26일에서 제45일, 클론 4: 0.4%에서 0.4%에서 2.1%, 클론 5: 0.1%에서 0.3%에서 1.5%, 클론 7: 0.6%에서 0.9%에서 1.3%, 클론 8: 0.1%에서 0.3%에서 1.2%); 2개의 우성 클론은 오직 펨브롤리주맙 이후에만 존재하였다(제14일에서 제26일에서 제45일, 클론 3: 0%에서 0.27%에서 3.57%, 클론 6: 0%에서 0.04%에서 1.46%). 상관관계 실험실 결과와 조합된 임상적 관찰에 의해, 펨브롤리주맙이 아마도 다른 종양-유도된 클론의 증식의 유도에 더하여, CART19 세포의 효능을 향상시킬 수 있음이 뒷받침된다. 이는 또한, 일반적으로 CAR 변형된 T 세포 면역요법에서 PD-1/PD-L1 경로에 대한 잠재적으로 중요한 역할을 뒷받침한다. 본원에 기재된 결과에 기초하여, CART19 요법(NCT02650999)에 반응하지 않는 CD19+ 림프종이 있는 환자에서의 펨브롤리주맙의 I/II 단계 임상 시험이 수행 중이다.

[1348] **실시예 8: 낮은 수준의 면역 체크포인트 분자는 개선된 결과와 관련이 있다**

[1349] 면역 체크포인트 분자(PD-L1, PD1, LAG3 및 TIM3)가 면역조직화학에 의해 림프종 환자로부터의 시료에서 검출되었다. 양성 및 음성 대조군 조직 및 세포주도 또한 수행하였다. 면역 체크포인트 발현 분석을 종양 세포 및 비-종양 세포, 예컨대 면역 세포를 포함할 수 있는 관심 영역에서의 정량적 영상 분석을 사용하여 수행하였다. 시료를 조직, 림프절 또는 골수로부터 취하였다.

[1350] 면역 체크포인트 단백질 발현을 CD10-표적화 CAR 요법으로의 치료 후에 완전 반응자(CR) 및 진행성 질환(PD)을 갖는 환자에서 비교하였다. 도 3에 나타낸 바와 같이, CR 환자는 치료 이전 및 이후에 낮은 수준의 PD-L1, PD1, LAG3 및 TIM3을 갖는 경향이 있으며, PD 환자는 치료 이전 및 이후에 높은 수준의 이들 분자는 갖는 경향이 있었다. 이러한 실시예는 CAR-발현 세포 및 면역 체크포인트 억제제를 사용한 조합 요법을 지지하며, CAR 요법을 받는 환자에서 면역 체크포인트 분자 수준을 결정하기 위한 시험을 지지한다.

[1351] **실시예 9: CLL 환자의 비-반응자 서브세트는 면역 체크포인트 억제제 분자의 증가된 발현을 나타낸다**

[1352] 본 연구에서, 34명의 CLL 환자로부터의 임상 제조로부터의 CART19 세포를 면역 체크포인트 억제제 분자, 예컨대 PD-1, LAG3, 및 TIM3의 발현에 대해 평가하였다. CART19에 대한 이러한 코호트의 반응은 공지되어 있고, 따라서 반응과 바이오마커 발현 패턴 사이의 상관관계가 평가될 수 있다.

[1353] CART 요법에 대해 상이한 반응을 갖는 CLL 환자로부터 제조된 CART19 세포를 유세포측정법에 의해 분석하여 CAR 및 면역 체크포인트 억제제 분자 PD-1, LAG3, 및 TIM3의 발현을 결정하였다. CART19 세포는 하기로부터의 것이다: 건강한 공여자(HD)(n=2); CART 요법에 반응한 CLL 환자(CR)(n=5); CART 요법에 부분적으로 반응한 CLL 환자(PR)(n=8); CART 요법에 반응하지 않은 CLL 환자(NR)(n=21). 세포를 해당 분야에 공지된 유동 세포측정 분석을 위한 표준 방법에 따라 CD3, CD4, CD8, CD27, CD45RO, CAR19 분자, 및 면역 체크포인트 분자 PD-1, LAG3, 및 TIM3을 특이적으로 인식하는 형광 표지된 항체로 염색하였다. 각각의 마커, 예를 들어 CD4+, CD8+ 등의 발현을 유동 세포측정 분석 소프트웨어에 의해 결정하고, 하위집단(예를 들어 CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, 또는 CAR19-발현 T 세포)을 면역 체크포인트 분자 PD-1, LAG3, 및 TIM3의 발현에 대해 추가로 분석하였다.

[1354] 표면 마커 발현을 결정하는데 사용된 유동 세포측정 프로파일 분석의 예를 도 4a 및 4b에 제시한다. CD4를 발현하는 T 세포를 유세포측정법을 사용하여 결정하고, CAR19 및 PD-1 발현에 대해 추가로 분석하여, 프로파일의 x-축이 CAR19 발현을 나타내고(상부 좌측(Q5) 및 하부 좌측(Q8) 4분면은 CAR19-음성 CD4+ 세포를 보여주고, 상부 우측(Q6) 및 하부 우측(Q7) 4분면은 CAR19-발현 CD4+ 세포를 보여줌) y-축이 PD-1 발현을 보여주도록 하였다(하부 좌측(Q8) 및 우측(Q7) 4분면은 PD-1 음성 CD4+ 세포를 보여주고, 상부 좌측(Q5) 및 우측(Q6) 4분면은 PD-1-발현 CD4+ 세포를 보여줌). CART 반응자로부터의 CD4+ 집단에서, CD4+ 세포 전체의 44.7%가 PD-1을 발현하였고, CAR19-발현 세포의 약 22.3%는 PD-1 양성이고, CAR19-발현 세포의 27.2%는 PD-1 음성이었다(도 4a). 대조적으로, 비-반응자로부터의 CD4+ 집단에서, 전체적인 CAR19-발현 세포의 유의한 감소가 존재하였고(CR에서의 49.5%와 비교하여 약 15.3%), CAR19-발현 세포의 14.7%는 PD-1 양성이고, 단지 0.64%만이 PD-1 음성이었다(도 4b). 도 4a 및 도 4b의 프로파일 사이의 비교는 CART 반응자와 비교하여(약 44.7%) 비-반응자로부터 훨씬 더 높은 백분율의 CD4+ 세포가 PD-1을 발현함(약 92.9%)을 보여준다.

[1355] 상기 기재된 방법 및 분석을 사용하여, CD4+ 집단 및 CD8+ 집단의 PD-1 발현(PD-1+) 세포의 백분율을 각각의 반응 군에서 각각의 환자에 대해 결정하였다. 비-반응자는 CAR 요법에 반응하는 것(CR)과 비교하여 CD4+(도 4c) 및 CD8+(도 4d) 집단 둘 다에서 보다 큰 백분율의 PD-1+ 세포를 갖는 것으로 나타났고; 평균 PD-1 백분율의 증

가는 CD4+ 및 CD8+ 집단 둘 다에 대해 통계적으로 유의하였다. 부분 반응자(PR)는 CD4+(도 4c) 및 CD8+(도 4d) 둘 다의 집단에서 반응자(CR)보다 더 높은 백분율의 PD-1+ 세포를 나타내었다.

[1356] 다음으로, CAR19-발현 CD4+ 집단 및 CAR19-발현 CD8+ 집단의 PD-1 발현(PD-1+) 세포의 백분율을 각각의 반응 군에서 각각의 환자에 대해 결정하였다. CD4+ 및 CD8+ 세포를 CAR19-발현에 대해 분석하고, CAR19-발현 세포의 확인 후 CAR19-발현 세포의 집단으로부터 PD-1 발현을 갖는 세포의 백분율을 결정하는 추가의 단계와 함께, 상기와 유사한 분석을 수행하였다. CD4+ 및 CD8+ 전체 집단에서 관찰된 것과 유사한 경향이 CAR19 발현 CD4+ 및 CD8+ 집단에서 관찰되었고: 비-반응자는 CAR 요법에 반응하는 것(CR)과 비교하여 CD4+(도 5a) 및 CD8+(도 5b) 집단 둘 다에서 보다 큰 백분율의 PD-1+ 세포를 갖는 것으로 나타났고; 평균 PD-1 백분율의 증가는 CD4+ 및 CD8+ 집단 둘 다에 대해 통계적으로 유의하였다. 부분 반응자(PR)는 CD4+(도 5a) 및 CD8+(도 5b) 둘 다의 집단에서 반응자(CR)보다 더 높은 백분율의 PD-1+ 세포를 나타내었다.

[1357] 추가의 분석을 수행하여 CAR 요법에 대해 상이한 반응을 갖는 환자로부터 PD-1, LAG3, 및 TIM3을 발현하는 세포의 분포를 결정하였다. CD4+ 집단에서의 PD-1, LAG3, 및 TIM3발현에 대한 대표적인 세포 프로파일 분석이 도 6에 제시된다. 세포 집단을 먼저 CD4+ 및 CD8+ 발현에 대해 분석하였다. 이어서 CD4+ 집단(또는 CD8+ 집단, 제시되지 않음)을 PD-1 및 CAR19 발현에 대해 분석하였다(도 6, 좌측 프로파일). 이전에 기재된 바와 같이, 비-반응자(NR)는 CART 반응자(CR)와 비교하여 PD-1+ 전체인, 유의하게 증가된 백분율의 세포를 가졌다(CR의 경우에 44.7% PD-1 양성인 것과 비교하여 NR의 경우에 약 92.9% PD-1 양성). 게다가, 비-반응자에서, CAR19-발현 세포는 대부분 PD-1 양성이었다(0.64% PD-1 음성 및 CAR+와 비교하여 14.7% PD-1 양성 및 CAR+). 이어서 집단을 PD-1 및 LAG3 공동-발현에 대해 분석하였다(도 6, 중간 프로파일). PD-1 및 LAG3 둘 다를 발현하는 세포를 상부 우측 4분면(Q2)에 제시한다. 비-반응자는 CART 반응자와 비교하여 면역 체크포인트 억제제, PD-1 및 LAG3 둘 다를 발현하는 유의하게 증가된 백분율의 세포를 가졌다(7.31%와 비교하여 67.3%). PD-1 발현을 또한 TIM3 발현에 의해 분석하였다. 도 6, 우측 프로파일에서, 박스는 PD-1 및 TIM3 둘 다를 발현하는 세포를 나타낸다. PD-1 및 LAG3에 의해 수득된 결과와 유사하게, 비-반응자는 CART 반응자와 비교하여 면역 체크포인트 억제제, PD-1 및 TIM3 둘 다를 발현하는 유의하게 더 높은 백분율의 세포를 가졌다(28.5%와 비교하여 83.3%). PD-1 발현 세포(PD1+), PD-1 및 LAG3-발현 세포(PD1+LAG3+), 및 PD-1 및 TIM3-발현 세포(PD1+TIM3+)의 백분율을 상기 기재된 바와 같은 유동 세포측정 분석을 사용하여 각각의 반응 군에서 각각의 환자에 대해 결정하였다. 비-반응자는 CART 반응자와 비교하여 PD1+ LAG3+ 세포(도 7a) 및 PD1+TIM3+ 세포(도 7b)의 증가된 백분율을 갖는 것으로 나타났고, 이는 둘 다의 세포 집단에 대해 통계적으로 유의하였다. 부분 반응자도 또한 CART 반응자와 비교하여 둘 다의 세포 집단의 증가된 백분율을 나타내었고, 평균은 비-반응자와 비교하여 감소되었다.

[1358] 이들 결과는 CAR 요법에 반응하지 않는 환자가 CAR 요법에 반응하거나 부분적으로 반응하는 환자와 비교하여 면역 체크포인트 억제제(예를 들어 PD-1, LAG3, 및 TIM3)의 증가된 발현을 나타냄을 보여준다. 따라서, 이들 결과는 면역 체크포인트 억제제, 예를 들어 PD-1, LAG3, 또는 TIM3의 발현을 억제 또는 감소시키는 작용제가 면역 체크포인트 경로를 통한(예를 들어 PD-1, LAG3, 또는 TIM3에 의해 매개되는) 면역 억제를 방지하여 CAR-발현 세포의 효능을 증가시키기 위해 CAR 요법을 제공받는 환자에게 투여하는데 유용할 수 있음을 보여준다.

[1359] **실시예 10: 원발성 DLBCL을 갖는 특정 환자는 CD3+/PD1+ 이중 양성 암 세포를 나타낸다**

[1360] 최근 키메라 항원 수용체(CAR) 변형된 T-세포 및 체크포인트 억제제의 형태로 암 면역요법 분야에서 주목할 만한 진보가 존재해왔지만, 이들 조합의 치료 메카니즘을 연구하기 위한 첨단 도구는 광범위하게 이용가능하지 않다. 이러한 늘어나는 필요를 해결하기 위해, 체크포인트 억제제 발현을 평가하고, CAR T 세포를 열거하고, 신규 공동-국재화 알고리즘을 통해 종양 세포와 면역 세포 사이의 상호작용을 결정하기 위한 멀티플렉스 아쿠아(자동 정량 분석) 기술을 사용한 강건한 정량적 형광 면역조직화학 플랫폼이 개발되었다. 이러한 방법의 사용은 전임상- 및 임상 모델 시스템 둘 다에서 특징화되었다. B-세포 림프종의 면역결핍 마우스 모델에서, 일차 림프성 기관 내 악성 B-세포로의 CAR T 세포의 귀속이 평가되었다. CD4, CD8, PD1 및 FOXP3 발현의 멀티플렉스 분석을 통해 CAR T 세포의 표현형 및 기능적 상태가 결정되었다. 추가적으로, 미만성 대 B-세포 림프종(DLBCL) 세팅에서 조합 면역요법을 가능하게 하기 위해, 면역- 및 종양 세포 구획에서의 PD1 및 PD-L1 발현의 형태로의 적응 면역 저항성 메카니즘의 유병률을 DLBCL 환자(n = 63)로부터의 일차 및 이차 생검 둘 다에서 세포질 및 핵 염색에 의해 생성된 랜드마크를 통해 검사하였다. CAR T 시험을 위한 환자 선택을 지지하기 위해, 전통적인 방법에 의해 재현가능하게 점수화될 수 없는 관련 종양 항원의 발현 및 유병률을 정량화하여 객관적 컷 포인트를 산출하였다. 환자의 최적 선택을 위한 이들 정량적 멀티플렉스화 IHC 방법은 앞으로의 신규 조합 면역요법 시험에서 사용될 수 있다.

[1361] DLBCL 조직 시료에 대한 시료 제조, 영상화, 및 영상화의 분석을 원발성 DLBCL(n=49) 및 속발성 DLBCL(15) 인간 환자에서 수행하였다.

[1362] *시료 제조*. 포르말린 고정 파라핀 포매(FFPE) 조직 시료에서 왁스를 제거하였다. 이어서 슬라이드를 크실렌에서 알콜로의 일련의 세척을 통해 재수화한 후, 증류수 중에서 인큐베이션하였다. 이어서 상승된 압력 및 온도 조건을 사용하여 열-유도된 항원 회복을 수행하고, 냉각되도록 하고, 트리스-완충 염수로 옮겼다. 이어서 하기 단계를 수행하여 염색을 행하였다. 먼저, 내인성 퍼옥시다제를 차단한 다음, 단백질-차단 용액과 인큐베이션하여 비특이적 항체 염색을 감소시켰다. 다음으로, 슬라이드를 마우스 항-PD1 일차 항체로 염색하였다. 이어서 슬라이드를 세척한 후, 항-마우스 HRP 이차 항체와 인큐베이션하였다. 슬라이드를 세척한 다음, TSA+ Cy® 5(퍼킨 엘머(Perkin Elmer))를 사용하여 PD-1 염색을 검출하였다. 이어서 일차 및 이차 항체 시약을 마이크로웨이브를 통해 제거하였다. 슬라이드를 다시 세척한 후, 토끼 항-CD3 일차 항체로 염색하였다. 슬라이드를 세척하고, 이어서 항-토끼 HRP 이차 항체 플러스 4',6-디아미디노-2-페닐인돌(DAPI)의 칵테일과 함께 인큐베이션하였다. 슬라이드를 세척하고, 이어서 TSA-Cy® 3(퍼킨 엘머)을 사용하여 CD3 염색을 검출하였다. 슬라이드를 마지막으로 세척한 후, 이를 마운팅 배지로 커버-슬립하고, 밤새 실온에서 건조되도록 하였다.

[1363] *시료 영상화 및 분석*. 이어서 벡트라 2 인텔리전트 슬라이드 분석 시스템을 사용하여 벡트라 소프트웨어 버전 2.0.8(퍼킨 엘머)을 사용하여 형광 영상을 획득하였다. 먼저, DAPI를 사용하여 4x 배율로 슬라이드의 모노크롬 영상화를 행하였다. 자동화 알고리즘(인폼(inForm)을 사용하여 개발됨)을 사용하여 조직을 함유하는 슬라이드의 영역을 확인하였다.

[1364] 조직을 함유하는 것으로 확인된 슬라이드의 영역을 DAPI(청색), Cy®3(녹색), 및 Cy® 5(적색)와 연관된 채널에 대해 4x 배율로 영상화하여 RGB 영상을 생성하였다. 이들 4x 배율 영상을 영상 영역 선택기에서 자동 보강 알고리즘(인폼을 사용하여 개발됨)을 사용하여 프로세싱하여, 최고 Cy® 3 발현에 따라 가능한 20x 배율 영상 영역을 확인하고 등급화하였다.

[1365] 상위 40개 영상 영역을 DAPI, Cy®3, 및 Cy® 5 파장에 걸쳐 20x 배율로 영상화하였다. 미가공 영상을 허용가능성에 대해 검토하여, 포커스를 벗어났거나, 임의의 종양 세포가 결여되었거나, 고도로 괴사성이거나, 예상되는 항체 국재화와 연관되지 않은 형광 신호(즉, 배경 염색)를 높은 수준으로 함유하는 영상은 분석 전에 가려내었다. 허용되는 영상은 아쿠아덕트(AQUAduct)(퍼킨 엘머)를 사용하여 프로세싱하였고, 여기서 각각의 형광단은 스펙트럼 비혼합기에 의해 개별 채널로 스펙트럼 비혼합되었고, 별개의 파일로서 저장되었다.

[1366] 프로세싱된 파일을 아쿠아어낼리시스(AQUAnalysis)™를 사용하여 또는 아쿠아서브(AQUAserve)™를 사용한 완전 자동화 프로세스를 통해 추가로 분석하였다. 각각의 DAPI 영상을 세포 마스커에 의해 프로세싱하여 그러한 영상 내의 모든 세포 핵을 확인하고, 이어서 2 픽셀 확장시켜 전체 세포의 대략적인 크기를 나타내었다. 이러한 생성된 마스크는 그러한 영상 내의 모든 세포를 나타내었다. 각각의 Cy® 5 영상을 바이오마커 마스커에 의해 프로세싱하여 PD-1-양성인 모든 세포의 이원 마스크를 생성하였다. 각각의 Cy® 3 영상을 바이오마커 마스커에 의해 프로세싱하여 CD3-양성인 모든 세포의 이원 마스크를 생성하였다. 모든 세포 PD-1-양성 및 CD3-양성에 대한 이원 마스크를 조합하여 PD-1 및 CD3에 대해 이중 양성인 모든 세포의 이원 마스크를 생성하였다. PD-1을 발현하는 모든 CD3 세포에 대한 % 바이오마커 양성(PBP)은, 양성 계산기를 사용하여, 픽셀로 측정되고 면적 평가기에 의해 결정된 모든 PD-1-양성 종양 세포의 마스크의 총 면적을, 픽셀로 측정되고 면적 평가기에 의해 결정된 모든 CD3-양성 세포의 마스크의 총 면적으로 나누어 유도하였다. 원발성 및 속발성 DLBCL 인간 시료에서 PD-1을 발현하는 모든 CD3-양성 세포에 대한 PBP의 대표적인 값을 **도 8**에 제시한다. CD3 및 PD-1 상태는 원발성에서 CD3+/PD-1+ 세포의 유병률이 속발성 DLBCL 세팅보다 높다는 것을 보여주고, 이는 단일 또는 조합 치료를 위한 환자를 선택할 기회를 제공한다.

[1367] 유사한 실험을 수행하였고, 여기서 PD-L1은 원발성 DLBCL 인간 환자로부터의 DLBCL 조직 시료 상에서 토끼 항-PDL1 일차 항체 및 TSA+Cy5(퍼킨 엘머)를 사용하여 검출되었다. PD1 및 CD3이 또한 동일한 시료 상에서 검출되었다. 실험은 종양 미세환경이 PD1, CD3, 및 PDL1을 발현하는 세포를 포함한다는 것을 나타내었다. 실험은 또한 CD3+PD1+인 세포의 하위-집단을 확인하였다(데이터는 제시되지 않음). 이들 결과는 종양 미세환경이 PD1+ 또는 PD-L1+ 세포에 특이적인 작용제에 의해 표적화될 수 있는 면역 억제 세포를 육성한다는 모델을 지지한다.

[1368] **실시예 11: DLBCL 세포를 포함하는 시료에서 CD19 및 PD-L1의 상호 배타적 발현**

[1369] *시료 제조*. 포르말린 고정 파라핀 포매(FFPE) 조직 시료에서 왁스를 제거하였다. 이어서 슬라이드를 크실렌에서 알콜로의 일련의 세척을 통해 재수화한 후, 증류수 중에서 인큐베이션하였다. 이어서 상승된 압력 및 온도 조건

을 사용하여 열-유도된 항원 회복을 수행하고, 냉각되도록 하고, 트리스-완충 염수로 옮겼다. 이어서 하기 단계를 수행하여 염색을 행하였다. 먼저, 내인성 퍼옥시다제를 차단한 다음, 단백질-차단 용액과 인큐베이션하여 비특이적 항체 염색을 감소시켰다. 다음으로, 슬라이드를 토끼 항-PDL1 일차 항체로 염색하였다. 이어서 슬라이드를 세척한 후, 항-토끼 HRP 이차 항체와 인큐베이션하였다. 슬라이드를 세척한 다음, TSA+ Cy® 3(퍼킨 엘머)을 사용하여 PDL1 염색을 검출하였다. 이어서 일차 및 이차 항체 시약을 마이크로웨이브를 통해 제거하였다. 슬라이드를 다시 세척한 후, 마우스 항-CD19 일차 항체로 염색하였다. 슬라이드를 세척하고, 이어서 항-마우스 HRP 이차 항체 플러스 4',6-디아미디노-2-페닐인돌(DAPI)의 칵테일과 함께 인큐베이션하였다. 슬라이드를 세척하고, 이어서 TSA-Cy® 5(퍼킨 엘머)를 사용하여 CD19 염색을 검출하였다. 슬라이드를 마지막으로 세척한 후, 이를 마운팅 배지로 커버-슬립하고, 밤새 실온에서 건조되도록 하였다.

[1370] *시료 영상화 및 분석.* 이어서 벡트라 2 인텔리전트 슬라이드 분석 시스템을 사용하여 벡트라 소프트웨어 버전 2.0.8(퍼킨 엘머)을 사용하여 형광 영상을 획득하였다. 먼저, DAPI를 사용하여 4x 배율로 슬라이드의 모노크롬 영상화를 행하였다. 자동화 알고리즘(인폼을 사용하여 개발됨)을 사용하여 조직을 함유하는 슬라이드의 영역을 확인하였다.

[1371] 조직을 함유하는 것으로 확인된 슬라이드의 영역을 DAPI(청색), Cy®3(녹색), 및 Cy® 5(적색)와 연관된 채널에 대해 4x 배율로 영상화하여 RGB 영상을 생성하였다. 이들 4x 배율 영상을 영상 영역 선택기에서 자동 보강 알고리즘(인폼을 사용하여 개발됨)을 사용하여 프로세싱하여, 최고 Cy® 3 발현에 따라 가능한 20x 배율 영상 영역을 확인하고 등급화하였다.

[1372] 상위 40개 영상 영역을 DAPI, Cy®3, 및 Cy® 5 파장에 걸쳐 20x 배율로 영상화하였다. 미가공 영상을 허용가능성에 대해 검토하여, 포커스를 벗어났거나, 임의의 종양 세포가 결여되었거나, 고도로 괴사성이거나, 예상되는 항체 국재화와 연관되지 않은 형광 신호(즉, 배경 염색)를 높은 수준으로 함유하는 영상은 분석 전에 가려내었다. 허용되는 영상은 아쿠아덕트(퍼킨 엘머)를 사용하여 프로세싱하였고, 여기서 각각의 형광단은 스펙트럼 비혼합기에 의해 개별 채널로 스펙트럼 비혼합되었고, 별개의 파일로서 저장되었다.

[1373] 프로세싱된 파일을 아쿠아어낼리시스™를 사용하여 또는 아쿠아서브™를 사용한 완전 자동화 프로세스를 통해 이전 실시예에 기재된 바와 같이 추가로 분석하였다.

[1374] 원발성 및 속발성 DLBCL 인간 시료에서 모든 CD19-양성 및 PD-L1-양성 세포에 대한 PBP의 대표적인 값을 **도 9**에 제시한다. CD19 및 PDL1 발현은 DLBCL 시료에서 달랐다. CD19 및 PDL1 발현은 상호 배타적인 경향이 있었고, 즉 일반적으로 주어진 세포는 CD19 또는 PD-L1을 발현하였지만 둘 다 발현하지는 않았다. 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 이는 CD19가 DLBCL 종양 세포에서 발현되고 PD-L1은 비-종양 세포, 예를 들어 종양 미세환경을 지지하는 세포에서 발현되기 때문일 수 있다. 이러한 관찰은 CD19 억제제(예를 들어 CD19 CAR-발현 세포) 및 PD-L1 신호전달의 억제제의 조합 요법이 이들 2종의 세포 집단을 표적화하는데 유용할 수 있다는 것을 지지한다.

[1375] 유사한 실험을 수행하여, 예를 들어 CART19 효능을 모니터링하기 위해 아쿠아 분석의 능력을 입증하였다. 본 연구는 CART19+ Jurkat 세포 및 CD19+ REH 세포와의 혼합 세포주를 포함하는 시료에서 CD19, CD3, 및 CART19 핵산을 모니터링하였다. CD19 및 CD3 단백질은 항체에 의해 검출되었고, CART19는 CAR 핵산의 3' UTR에 대한 RNA 프로브를 사용하여 검출되었다. 실험은 세포주 시료가 CD19, CD3, 및 CART19를 발현하는 세포를 포함한다는 것을 나타내었다(데이터는 제시되지 않음). 실험은 또한 세포주 시료가 CD3+/CART19+인 세포의 하위-집단을 포함한다는 것을 나타내었다(데이터는 제시되지 않음). 근접 분석을 수행하였고, 이는 CART19 세포가 CD19+ 세포와 물리적으로 근위에 있다는 것을 나타내었다(데이터는 제시되지 않음). 이들 실험은 CD3+ CART19 세포가 CD19+ 세포를 포함하는 종양 미세환경에 침윤하고, CD19 및 CART19 세포의 물리적 위치로 CART19 요법의 효능을 해석하는 모델을 지지한다.

[1376] **실시예 12: 반응을 증강하기 위한 CD19-표적화된 CAR T 세포와 조합된 펨브롤리주맙**

[1377] 주의: 달리 특정되지 않는 한, 이러한 실시예에서 사용되는 펨브롤리주맙의 용량은 200 mg의 용량에 도달하여, 200 mg의 균일한 용량을 투여할 때까지 환자의 체중에 기초하여 2 mg/kg이었다.

[1378] CD19-표적화된 키메라 항원 수용체(CAR)-변형된 T 세포는 B-세포 급성 림프모구성 백혈병(B-ALL)에서 90%를 초과하는 완전 반응(CR)률을 나타내었다. 환자의 서브세트는 CAR T 요법에 반응하지 않거나, 불량한 CAR T 세포 지속성으로 인하여 재발할 수 있다. 이러한 실시예에 기재된 연구는 PD-1 체크포인트 경로의 억제가 CAR T 세포 기능 및 지속성을 개선시킬 수 있는지 여부를 시험하였다.

[1379] 쥣과(CTL019) 또는 인간화(CTL119) 항-CD19 CAR T 세포로 처치된 환자는 CAR T 세포 주입 후 14일에 시작하여 2개월까지 1 내지 3회 용량의 PD-1 억제제를 받았다. CTL019(n=1) 또는 CTL119(n=3) 주입 이후 불량한 CAR T 세포 지속성(n=1)의 이전의 병력 또는 부분적인 반응/반응 부재(n=3)를 위하여, 재발성/불응성 B-ALL이 있는 4명의 소아에게 펨브롤리주맙을 제공하였다. 펨브롤리주맙은 널리 용인되었으며, 2명의 환자에서 열이 있었고, 자가면역 독성은 존재하지 않았다. (이전의 주입에 비하여) 검출 가능한 순환 CAR+ T 세포(유세포측정법에 의한 CD3+ 세포의 %)의 증가 및/또는 연장된 검출이 펨브롤리주맙 이후에 4명 모두의 소아에서 관찰되었다.

[1380] 환자 1 및 2에는 이전의 쥣과 CD19 CAR T 세포 이후 CD19+ 재발을 위하여 CTL119를 제공하였으며, CTL119에 대한 부분적인 반응 또는 반응 부재를 위하여 펨브롤리주맙으로 처치하였다. 둘 모두는 펨브롤리주맙 이후에 진행성 질환을 가졌으며, 1명은 유지된 CD19 발현을 가졌고, 1명은 감소된 CD19 발현을 가졌다.

[1381] 2명의 환자는 펨브롤리주맙의 부가에 대한 객관적 반응을 가졌다. 환자 3에서, CTL019 및 CTL119 둘 모두로의 이전의 처치는 불량한 CAR T 세포 지속성을 갖는 CR에 이어서 CD19+ 재발을 초래하였다. 펨브롤리주맙과 조합된 반복 CTL119 주입 이후에, 환자 3은 CAR T 세포 지속성이 연장된 CR을 달성하였다(초기 CTL119 주입 이후 제36일까지의 소실에 비하여, 제50일에 검출 가능함). CAR T 세포 처치의 이전의 이력이 없는 환자 4에, 골수의 형태적 관해에도 불구하고 CTL019 주입 후 제28일에 널리 퍼진 림프절 병발을 위하여 펨브롤리주맙을 제공하였다. 펨브롤리주맙 이후의 CAR T 세포 증식은 CTL019 이후 3개월까지 PET-아비드 질환의 현저한 감소와 관련이 있었다.

[1382] 결과는 펨브롤리주맙이 CAR T 세포 처치와 안전하게 조합되었으며, 객관적 반응과 함께 증가되거나 연장된 CAR+ T 세포 검출이 관찰되었음을 보여준다. 따라서, 면역 체크포인트 경로는 CAR T 세포 처치에 대한 반응에 영향을 줄 수 있다.

[1383] **실시예 13: 재발된 급성 림프구성 백혈병(ALL)에서 CD19 CAR T 세포에 대한 반응을 증강시키기 위한 펨브롤리주맙**

[1384] 주의: 달리 특정되지 않는 한, 이러한 실시예에서 사용되는 펨브롤리주맙의 용량은 200 mg의 용량에 도달하여, 200 mg의 균일한 용량을 투여할 때까지 환자의 체중에 기초하여 2 mg/kg이었다.

[1385] *연구 설계*

[1386] CAR T 세포의 불량한 지속성을 나타내는 CD19 CAR-발현 T 세포로 이전에 처치된, 재발된 불응성 ALL 환자는 펨브롤리주맙과 함께 또는 이것 없이 CAR T 세포의 반복 주입을 제공하기에 적격하였다. R/R ALL 환자를 임상 시험(NCT02374333)에 등록하였다. 환자는 CAR-T 세포의 제1 주입 이전에 화학요법 및 림프구고갈을 가졌다. 제-1일에, 기준선 평가에 이어서 인간 CD19 CAR T 세포(CTL119)의 제1 주입을 수행하였다. 환자를 반응에 대하여 제28일에 평가하고, 추적 평가를 3개월, 6개월, 9개월 및 12개월에 수행하였다. 환자를 최소 잔류 질환(MRD), B 세포 무형성증 및 CTL119 지속성에 대하여 모니터링하였다. CTL119 지속성의 상태에 기초하여, 환자에 CTL119를 재주입하였다. 또한, 일부 환자를 재주입 이후 또는 CRS로부터의 회복 이후 적어도 2주에 펨브롤리주맙으로 처치하였다. 도 10은 연구 설계를 보여준다.

[1387] *결과*

[1388] <u>증례 1: 부분 반응을 위한 펨브롤리주맙</u>

[1389] 증례 1에는 이전의 CD19 CAR 요법에 대한 반응 부재(NR)를 갖는 R/R ALL을 갖는 환자가 기재되어 있다. huCART19의 증식이 이러한 환자에서 관찰되었으며, 제28일에, 환자는 1.2% CD19+ MRD가 있는 완전 반응(CR)으로서 존재하였다. 주입 후 제7주에, 환자는 CD19+ 질환 및 낮은 수준의 huCART19가 재발되었다. 그 다음, 환자에게 제52일에 펨브롤리주맙을 제공하였다. 말초 모세포의 일시적인 제거에 이어서 질환의 진행과 함께 huCART19의 중등의 증가가 관찰되었다.

[1390] <u>증례 2: 반응 부재를 위한 펨브롤리주맙</u>

[1391] 증례 2에는 이전의 CD19 CAR 요법 이후 12개월에 CD19+ 재발과 함께 R/R/ ALL을 갖는 환자가 기재되어 있다. huCART19의 우수한 증식이 이러한 환자에서 관찰되었다. 제28일에, 환자는 CD19+ 재발과 함께 NR로서 존재하였다. HuCART19를 제6주에 이러한 환자에게 재주입하고, 재주입 후 14일에 펨브롤리주맙으로의 처치로 이어졌다. 세포의 연장된 지속성과 함께 huCART19의 우수한 증식이 관찰되었다. 재주입 후 제28일에서의 평가 시에, 환자는 가변적인 CD19 발현과 함께 지속성 질환을 보였다.

[1392] 증례 3 내지 5: 불량한 지속성을 위한 펨브롤리주맙

[1393] 증례 3, 4 및 5에는 이전의 huCART19의 주입을 가졌지만, CAR T 세포의 불량한 지속성을 보이는 R/R ALL 환자가 기재되어 있다. 이들 환자는 우수한 초기 huCART19 증식을 가졌다. 모든 3명의 환자에게 huCART19의 재주입에 이어서 재주입 이후 14일에 소정의 용량의 펨브롤리주맙을 제공하였다.

[1394] 증례 3에는 이전의 huCART19의 주입 이후 9개월에 CD19+ 재발과 함께 R/R/ ALL을 갖는 환자가 기재되어 있다. huCART19의 처음의 주입 이후 제28일 평가에 의해, 검출되는 MRD 없이 CR이 나타났다. 비록 CAR T 세포가 증식될지라도, CAR T 세포는 2개월의 B 세포 회복과 함께 오직 단기간만 동안 지속되었다. 주입 후 15개월에, 환자는 재발을 가졌으며, 17개월에 huCART19의 재주입에 이어서 14일 이후에 소정의 용량의 펨브롤리주맙을 제공하였다. 이러한 환자는 3주마다 1회 투여되는 펨브롤리주맙과 함께 연장된 지속성 및 계속된 B 세포 무형성증을 보였다. **도 11**은 펨브롤리주맙 처치의 존재 또는 부재 하의 huCART19 주입 이후의 huCART19 세포의 백분율을 보인다. 펨브롤리주맙은 huCART19 세포의 지속성을 증가시킨다.

[1395] 증례 4에는 huCART19의 이전의 주입 이후 9개월에 CD19+ 재발과 함께 R/R ALL을 나타내는 환자가 기재되어 있다. huCART19의 처음의 주입 후 제28일 평가에 의해, 검출되는 MRD 없이 CR이 나타났다. 비록 우수한 CAR T 세포가 관찰되었을지라도, CAR T 세포는 오직 단기간만 동안 지속되었으며, B 세포 회복은 2개월에 관찰되었다. 주입 후 12개월에, 환자는 재발을 가졌으며, 14개월에 huCART19의 재주입에 이어서 14일 이후에 소정의 용량의 펨브롤리주맙을 제공하였다. huCART19의 증식이 관찰되지 않았으며, 두번째 주입 이후 제28일 평가에 의해, 반응 부재(NR)가 드러났으며, CD19+ MRD가 검출되었다.

[1396] 증례 5에는 huCART19의 이전의 주입 이후 12개월에 CD19+ 재발과 함께 R/R ALL을 나타내는 환자가 기재되어 있다. huCART19의 처음의 주입 후 제28일 평가에 의해, 검출되는 MRD 없이 CR이 나타났다. 비록 우수한 CAR T 세포가 관찰되었을지라도, CAR T 세포는 오직 단기간만 동안 지속되었다. 처음의 주입 후 6개월에, 환자에게 두번째 주입을 제공하였으며, CAR T 세포의 지속성은 짧았다. 처음의 주입 이후 8개월에, 환자에게 huCART19의 또 다른 주입에 이어서 14일 이후에 소정의 용량의 펨브롤리주맙을 제공하였다. 이러한 환자는 3주마다 1회 투여되는 펨브롤리주맙을 사용하여 연장된 지속성 및 계속된 B 세포 무형성증을 보였다. **도 12**는 오직 huCART19만을 제공하는 환자(n=4) 및 huCART19 및 펨브롤리주맙을 제공하는 환자(n=7)에서 B 세포 회복의 확률을 비교하는 그래프를 보여준다.

[1397] 증례 6: 림프종성 질환을 위한 펨브롤리주맙

[1398] 증례 6에는 골수 및 광범위 림프성 질환(LAD)에 M3 병기가있는 R/R ALL 환자가 기재되어 있다. 이러한 환자에게 CART19의 주입을 제공하였으며, 세포는 잘 증식되었다. 제28일 평가에 의해, 골수 내의 CR이 나타났지만, PET 분석에 의해 림프절(들) 내의 광범위 흡수가 나타났다. 그 다음, 이러한 환자에게 주입 후 제32일에, 2 내지 3주마다 1회 펨브롤리주맙을 제공하였다. **도 13**에 나타낸 바와 같이, 펨브롤리주맙 처치는 CART19 세포의 백분율을 증가시켰다. 또한, PET 아비드 병변의 감소가 펨브롤리주맙으로의 처치 이후에 관찰되었다(**도 14**).

[1399] **실시예 14: 재발된/불응성 미만성 거대 B-세포 림프종 환자(r/r DLBCL)에서의 펨브롤리주맙과 조합된 CD19 표적화된 CAR T 세포**

[1400] *연구 근거*

[1401] CD19 표적화된 CART 요법(CTL019)은 환자의 36 내지 45%의 r/r DLBCL에서 잠재적으로 치유적이다. 그러나, PD-L1은 DLBCL 세포에서 고도로 발현되어, 형질도입된 T 세포, 예를 들어 CTL019 세포에서 PD-1의 활성화를 초래한다. CTL019 세포 상의 PD-1의 활성화는 CTL019 요법의 기능적 손상을 초래한다. 항-PD-1으로의 처치는 PD-1/PD-L1 상호작용을 차단하며, 이는 CTL019 세포를 DLBCL 환자로부터 재활성화시키고, 반응률을 개선시킬 수 있다.

[1402] r/r DLBCL에서 CTL019의 C2201(JULIET) 연구의 초기 분석에 의해, CTL019 요법에 대한 비-반응자인 환자에서 반응자에 비하여, 상호관련된 CTL019 완제품에서 체크포인트 억제제(예를 들어 PD-1 및 TIM-3)의 더 큰 발현이 나타났다. 사이토카인 방출 증후군이 이러한 연구에서 환자의 57%(99명 중 57.6명)에서 관찰되었으며, 11%는 등급 1 CRS를 가졌으며, 23%는 등급 2 CRS를 가졌으며, 15%는 등급 3 CRS를 가졌으며, 8%는 등급 4 CRS를 가졌다. CRS를 가졌던 환자 중에, CRS의 발병까지의 평균 시간(일)은 4.1일이었으며, 중간값은 3.0일이었다. 가장 빨리 CRS가 발생한 환자는 CTL019 투여 후 1일이었으며, CRS가 관찰되는 마지막 시점은 CTL019 투여 후 51일이었다. 이들 환자에서 CRS의 평균 기간은 8.3일이었으며, 중간값은 7.0일이고, CRS의 지속 범위는 모든 환자에서 2 내지 30일이었다. 평균하여, 등급 3 또는 등급 4 CRS가 발생하는데 4.2일이 걸렸다. 등급 3 또는 등급 4

CRS가 관찰되는 가장 빠른 시점은 2일이었으며, 등급 3 또는 등급 4 CRS가 관찰되는 가장 늦은 시점은 8일이었다.

[1403] r/r DLBCL에서 CTL019의 A2101J(DLBCL) 연구에서, 반응자로부터 수득되는 시료에 비하여 비-반응자로부터 생체 내에서 수득되는 CTL019 세포 및 생검 시료에서 더 높은 체크포인트 억제제(예를 들어 TIM3, LAG-3, PD1, PD-L1)의 발현이 관찰되었다. 림프절 및 골수 시료의 면역조직화학 분석에 의해, 진행성 질환(PD) 환자에서, TIM3, LAG-3, PD1 및 PD-L1의 더 큰 발현이 나타났다. 또한, r/r DLBCL에서 펨브롤리주맙을 연구하는 이러한 연구에 의해, CTL019를 제공한 후에 진행된 9명의 환자 중 5명은 펨브롤리주맙으로의 처치에 반응하는 것이 나타났다. CRS 증례가 펨브롤리주맙에 반응하는 환자에서 관찰되지 않았으며, 반응 기간(DoR)은 1년 초과였다.

[1404] 종합하여, 이들 시험으로부터의 데이터에 의해, CLT019와 짝지은 항-PD1 요법이 더 높은 전체 및 완전 반응률에 의해 입증되는 바와 같이, 이식에 적격하지 않은 r/r DLBCL 환자에 대한 이류 가능성을 제공하는 유효한 치료 요법일 수 있는 것이 뒷받침된다. 또한, 항-PD1과 CTL019의 조합은 단독의 CTL019 및 대안적인 치료 옵션과 비교하는 경우, 지속적인 반응 기간을 나타내었다. 조합 요법은 CTL019 단일요법과 유사한 부작용 프로파일을 가지며, 원하지 않는 추가의 장기간 영향을 갖지 않는다. 따라서, 개선된 환자 결과를 갖는 펨브롤리주맙 및 CTL019의 조합은 더 나은 비용 효율적인 치료 요법이 된다. 추가로, 조합 요법은 서로 단기간 내에 투여될 수 있으며, 예를 들어 항-PD-1 항체는 예를 들어 CRS가 발생되지 않는 환자에서 CTL019 투여 직후(예를 들어 5 내지 15일 후)에 투여될 수 있다. CTL019 요법 이후 CRS 환자에 있어서, 예를 들어 CRS의 해소 시에 항-PD-1 항체가 투여될 수 있다.

[1405] *연구 설계*

[1406] r/r(JULIET) DLBCL 환자 집단에서 CTL019 및 펨브롤리주맙의 동시의 투여의 단계 I/II 연구를 수행할 것이다. 단일-아암 연구에는 20 내지 25명의 환자가 등록될 것이며, 연구는 투여 시기 조사 결과를 포함할 것이다. 이식에 적격하지 않는 r/r DLBDL 환자를 이러한 연구에 등록시킬 것이다. 요법의 개시 전 5주(제-5주)에, 자가 CTL019 세포를 생성하고 동결보존시킬 것이다. 구제 요법을 이러한 기간 동안 개시할 것이며, 질환의 병기를 CTL019 주입 전 1주(제-1주)에 수행할 것이다. 그 다음, CTL019를 환자에 주입할 것이다. 펨브롤리주맙 요법을 CTL019 주입 후 적어도 5일에 제공할 것이다. 펨브롤리주맙의 6회의 투여를 300 mg의 용량으로 3주마다 1회 제공할 것이다. 환자를 주입 후 처음 6개월 동안 개월마다, 7개월 내지 24개월에는 3개월마다, 그리고 이후에는 6개월마다 평가할 것이다. 환자를 유전자 전달 프로토콜에 대한 FDA 규정에 따라 15년 동안 추적할 것이다.

[1407] 이러한 연구의 결과는 90명의 환자를 사용한 2-아암 무작위화 단계 II 등록 연구의 개시를 가이드할 것이다. 이식에 적격하지 않은 r/r DLBCL 환자를 이러한 연구에 등록시킬 것이다. 단계 II 연구에서, 60명의 환자의 1개의 코호트에는 CTL019와 조합하여 펨브롤리주맙의 동시의 투여를 제공할 것이며, 30명의 환자의 또 다른 코호트에는 단독의 CTL019의 투여를 제공할 것이다. 이러한 연구의 일차 목표는 펨브롤리주맙과 조합되는 CTL019의 효능을 평가하는 것일 것이다. 이러한 연구의 일차 종점은 치료 후 3개월에서의 환자의 반응률(RR)일 것이다. 이러한 연구의 이차 목적은 CTL019를 단독으로 제공하는 환자와 비교하여 조합 요법을 제공하는 환자 간의 3개월에서의 RR의 차이를 평가하는 것일 것이다.

[1408] **실시예 15: CD19 표적화된 CAR T 세포로 이전에 처치된 재발된/불응성 미만성 거대 B-세포 림프종 환자(r/r DLBCL)를 위한 펨브롤리주맙 요법**

[1409] 펨브롤리주맙을 사용한 임상 시험을 CTL019 주입 이후 진행이 문서화된 r/r DLBCL 환자에서 개시하였다. 제1 용량의 펨브롤리주맙을 진행이 관찰되고 문서화되자 마자 투여하였다. 펨브롤리주맙을 2년 동안 3주마다 1회 투여한다. CTL019 주입 후 대략 28일에 환자에게 펨브롤리주맙을 제공하였다.

[1410] 이전에 CTL019를 제공한 적이 있고, 이후에 펨브롤리주맙으로 처치된 진행성 DLBCL이 있는 9명의 환자 중 5명에서 요법에 대한 반응이 입증되었다. 가장 긴 반응 기간은 1년 초과였다. 이들 환자에서 CRS가 관찰되지 않았다.

[1411] **실시예 16: 불응성/재발된 호지킨 림프종(HL) 환자에서의 비-바이러스, RNA-재유도된 자가 항-CD19 T-세포**

[1412] *배경*

[1413] 항-CD19 자가 키메라 항원 수용체 T(CART19) 세포를 사용하는 세포 요법에 의해, B-세포 기원의 몇몇의 혈액 악성종양에서 유망한 결과가 입증되었지만, 이러한 요법은 호지킨 림프종(HL) 환자에서 연구된 적이 없다. 신생물 HL 리드-슈테른q버그(HRS) 세포가 CD19 음성인 것으로 여겨지지만, 순환하는 CD19 양성 클론 HRS 세포 전구체 및 HRS 종양 미세환경 내의 CD19 양성 반응성 세포는 HL에서 CART19에 대한 잠재적인 치료 표적을 나타낸다.

[1414] *방법*

[1415] 공개-표지 예비 연구를 설계하여, 치유적 치료 옵션이 없는 1가지 초과의 방식의 표준 구제 요법에 반응하지 않거나 이를 용인하지 않는 재발된/불응성 HL 환자에서의 RNA CART19 세포 주입의 타당성, 안전성 및 효능을 추정하였다. 키메라 항-CD19 면역수용체 scFv가 전기천공된 자가 T-세포(RNA CART19 세포)를 이들 환자에서 렌티바이러스 형질도입에 의해 조작된 더욱 지속적인 세포 대신에 사용하여, 일시적인 CD19 표적화를 가능하게 하고, 급성 및 장기간 독성에 대한 창을 제한하였다. 분리반출술 및 RNA CART19 세포의 제조 후에, 환자는 체중이 80 kg 미만인 환자에 대하여 8 x10^5 내지 1.5 x 10^6개의 RNA CART19 세포/kg/용량 및 체중이 80 kg 초과인 환자에 대하여 1 x 10^8개의 RNA CART19 세포/용량(±20%)의 6회 이하의 정맥내(IV) 주입을 겪었다. 정맥내 사이클로포스파미드(30 mg/kg)를 제1 및 제4 RNA CART19 세포 용량 이전에 투여하여, 생착을 향상시켰다. Cheson 2007 기준을 사용한 안전성 및 반응 평가를 연구 내내 정의된 시점에 측정하였다. 일차 목적은 재발된 HL에서 RNA CART19 세포의 제조 타당성, 안정성 및 생물학적 생착을 설명하는 것이었다. 이차 목적은 전체 반응률(ORR)에 의하여 효능 및 전신 가용성 면역 인자에 대한 RNA CART19 세포의 효과를 추정하는 것이었다.

[1416] *결과*

[1417] 5명의 환자를 등록시켰으며, RNA CART19를 제조하였으며, 4명의 환자에게 주입하고, 반응 및/또는 독성에 대하여 평가하였다. 등록 시에 5명의 환자의 특징에는 다음이 포함된다: 42세의 중간값과 21 내지 42세의 범위; ii) 병기 IV/결절외 질환이 있는 4명의 환자, iii) 이전의 요법의 수의 중간값은 5였으며, 범위는 0 내지 8가지의 이전의 요법임; iv) 4명의 환자는 줄기 세포 이식을 가졌음(3명의 환자는 자가 줄기 세포 이식을 가졌으며, 1명의 환자는 자가 및 동종이계 줄기 세포 이식 둘 모두를 가졌음). RNA CART19 세포로 처치된 환자 중에, 3명의 환자(60%)는 이전에 PD-1 억제제를 진행하였다. 분리반출술 시의 절대 림프구 계수의 중간값은 1,030 mmol/㎕(범위: 830 내지 2,650)였다. 모든 환자는 성공적인 RNA CART19의 제조를 겪었다. 2명의 환자는 연계 화학요법을 필요로 하였으며, 1명의 환자에는 브렌툭시맙을 제공하였고, 다른 환자에는 벤다무스틴 및 펨브롤리주맙을 제공하였다. 처치된 4명 모두의 환자는 프로토콜에 따라 사이클로포스파미드로의 림프구고갈 처치를 겪었다. CART19 세포/kg/용량의 중간값은 1.5 x 10^6(범위: 7.3 x 10^5 내지 1.52 x 10^6)이었다. 각 환자에는 2주의 기간에 걸쳐 RNA CART19 세포의 6회의 개별 용량 또는 주입을 제공하였다. qRT-PCR을 사용하여. RNA CART19을 80%의 주입 이후에 투여 직후 말초 혈액 시료에서 일시적으로 검출하였다(**도 14**). 연구 관련 사망 또는 등급 3 내지 4 비-혈액 독성이 존재하지 않았다. 가장 흔한 등급 1 내지 2 독성에는 3명의 환자에서 관찰되는 일시적인 두통 및 2명의 환자에서 관찰되는 불면증이 포함된다. 사이토카인 방출 증후군의 증거가 존재하지 않았다. 주입 후 1개월에서의 전체 반응률(ORR)은 50%였으며: 1건의 완전 반응(CR) 및 1건의 부분 반응(PR)이 관찰되었다. 추가의 1명의 환자는 안정한 질환(SD)을 가졌다. 3개월에 CR 환자가 진행되었으며, PR 환자는 연구를 중단시켜, 다른 요법을 추진하였다. SD 환자는 3개월에 진행되었다. 현재, 2명의 환자는 PD-1 억제제에 대한 CR 상태이다. 1명의 환자는 레날리도미드에 대한 PR 상태이며, 1명은 진행성 질환으로 사망하였다. 임의의 명백한 장기간 독성이 존재하지 않았다.

[1418] *결론*

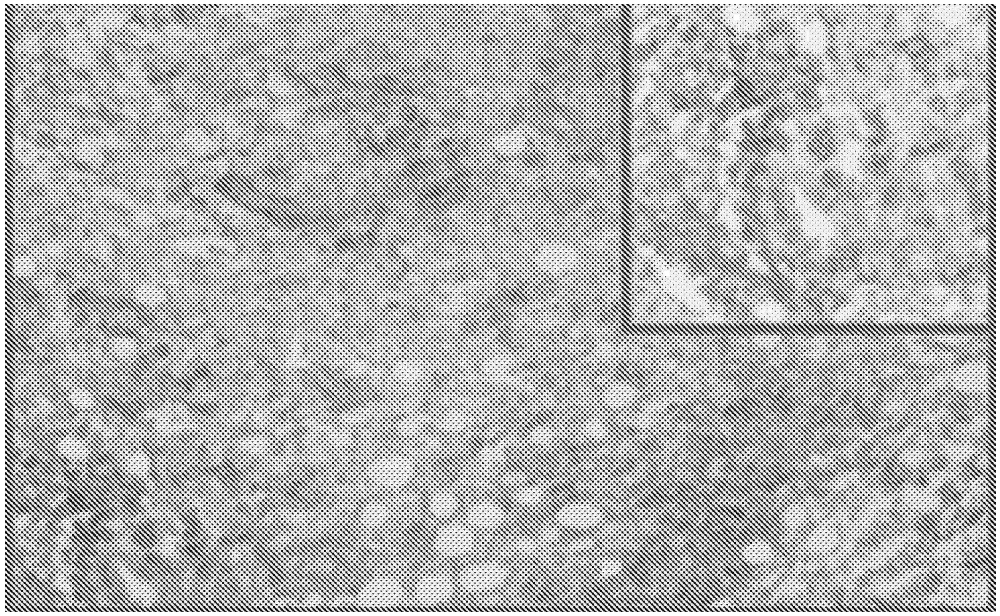
[1419] 이들 데이터는 비-바이러스, RNA-재유도된 CART19 세포를 사용한 세포 요법이 재발된/불응성 HL 환자에서 실현 가능하며, 안전한 것을 뒷받침한다.

[1420] **등가물**

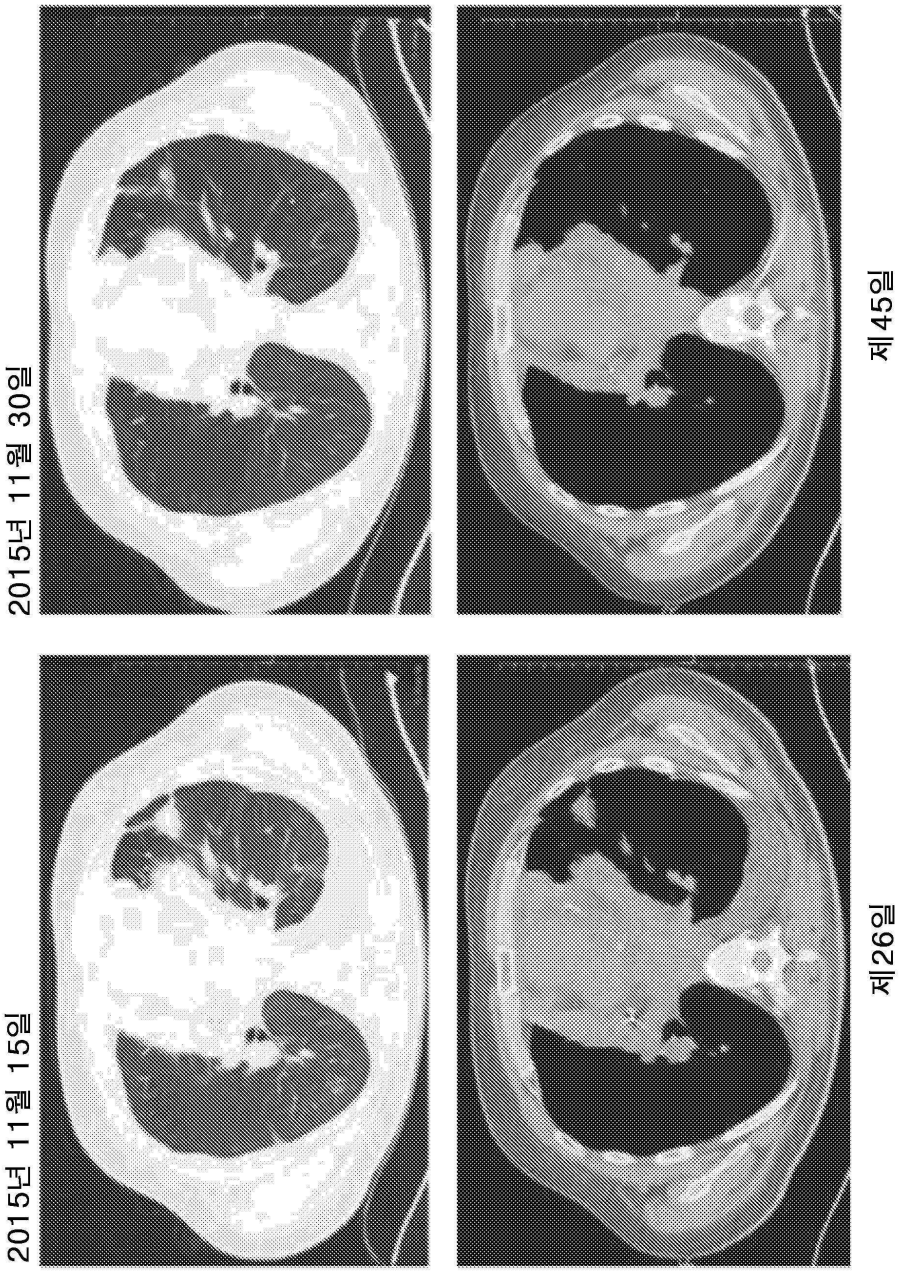
[1421] 본원에 인용된 각각의 및 모든 특허, 특허 출원 및 공개의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 본 발명은 구체적 양태과 관련하여 개시되지만, 해당 분야의 다른 통상의 기술자가 본 발명의 진정한 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 본 발명의 다른 양태 및 변형을 고안할 수 있을 것임이 분명하다. 첨부된 청구범위는 모든 이러한 양태 및 등가의 변형을 포함하는 것으로 해석되는 것으로 의도된다.

도면

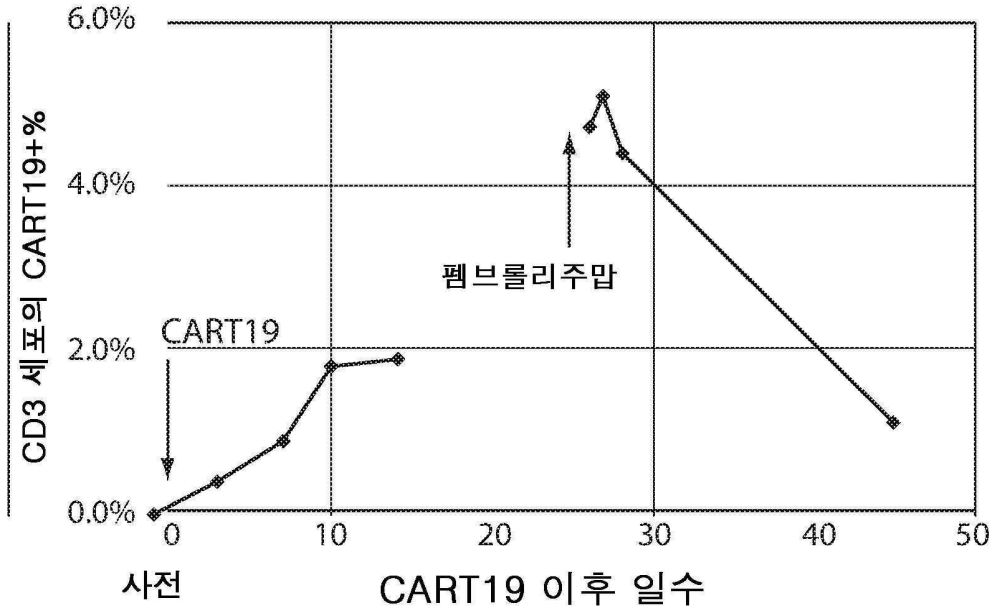
도면1a



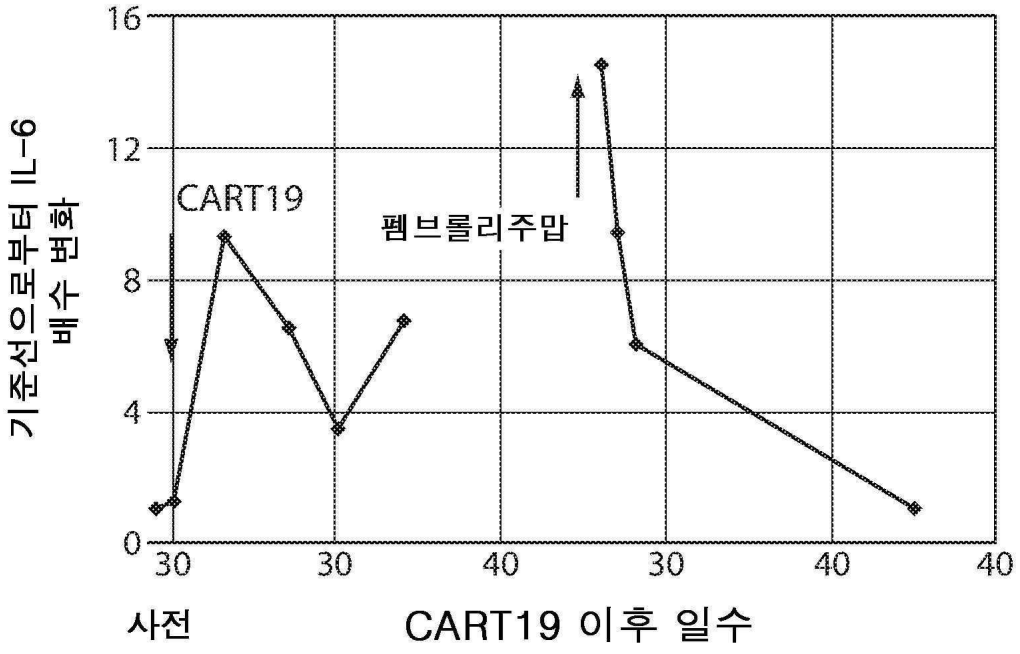
도면1b



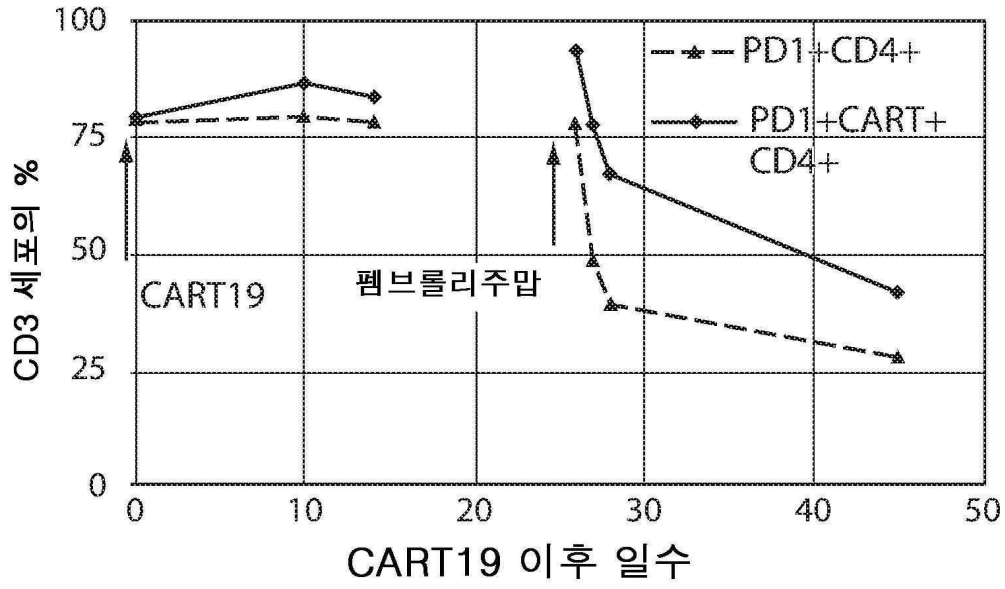
도면2a


6.0%
4.0%
2.0%
0.0%
CD3 세포의 CART19+%
CART19
펨브롤리주맙
0
10
20
30
40
50
사전
CART19 이후 일수

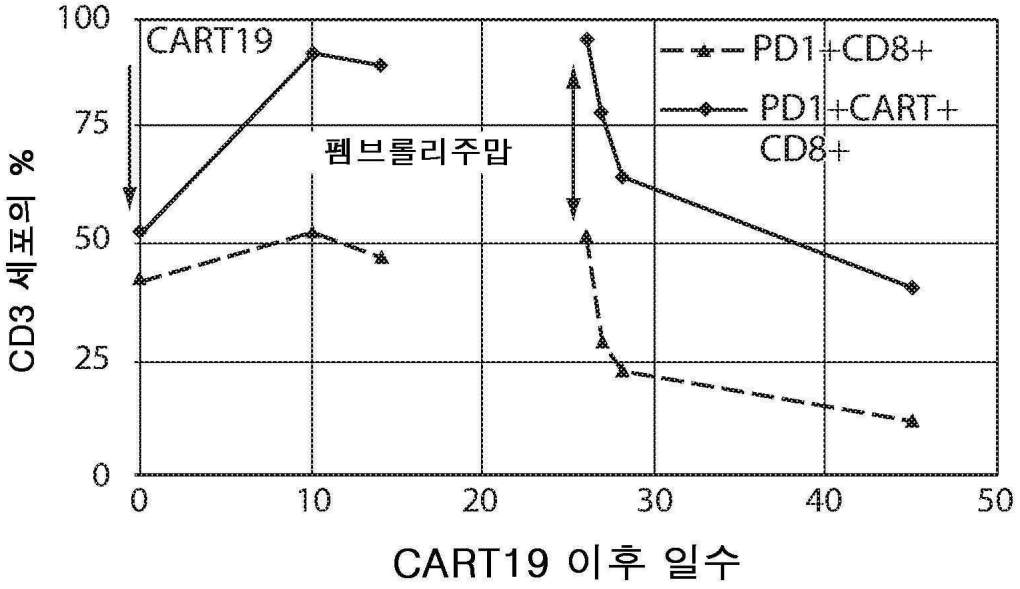
도면2b


16
12
8
4
0
기준선으로부터 IL-6
배수 변화
CART19
펨브롤리주맙
30
30
40
30
40
40
사전
CART19 이후 일수

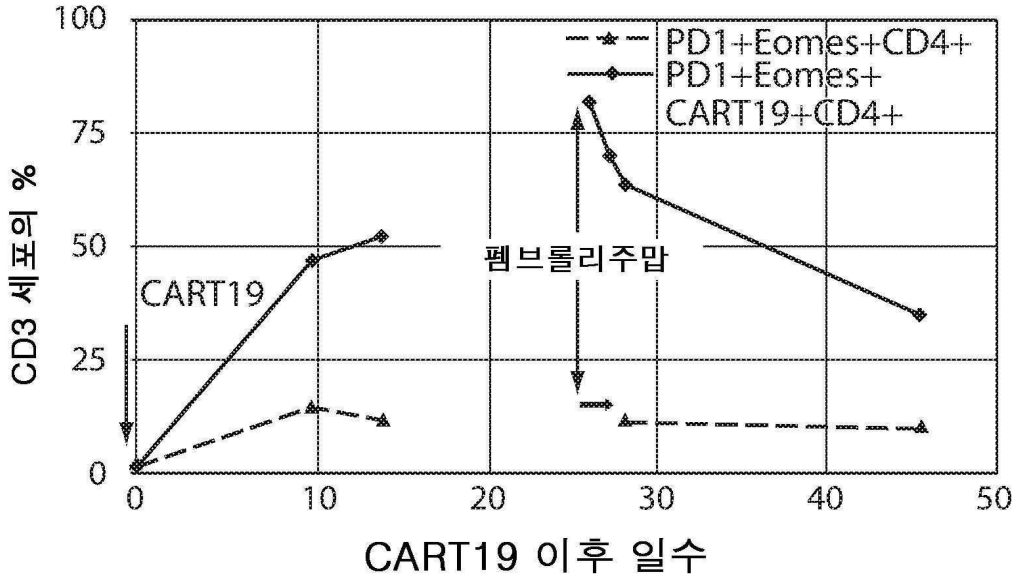
도면2c


100
75
50
25
0
CD3 세포의 %
0
10
20
30
40
50
CART19 이후 일수
PD1+CD4+
PD1+CART+
CD4+
CART19
펨브롤리주맙

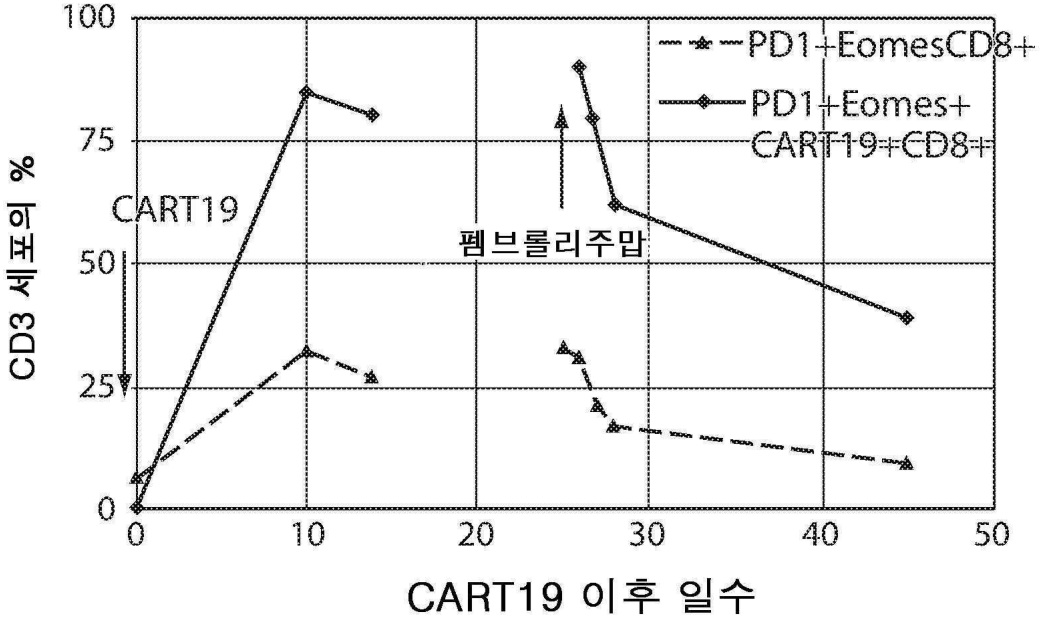
도면2d


100
75
50
25
0
CD3 세포의 %
0
10
20
30
40
50
CART19 이후 일수
CART19
PD1+CD8+
PD1+CART+
CD8+
펨브롤리주맙

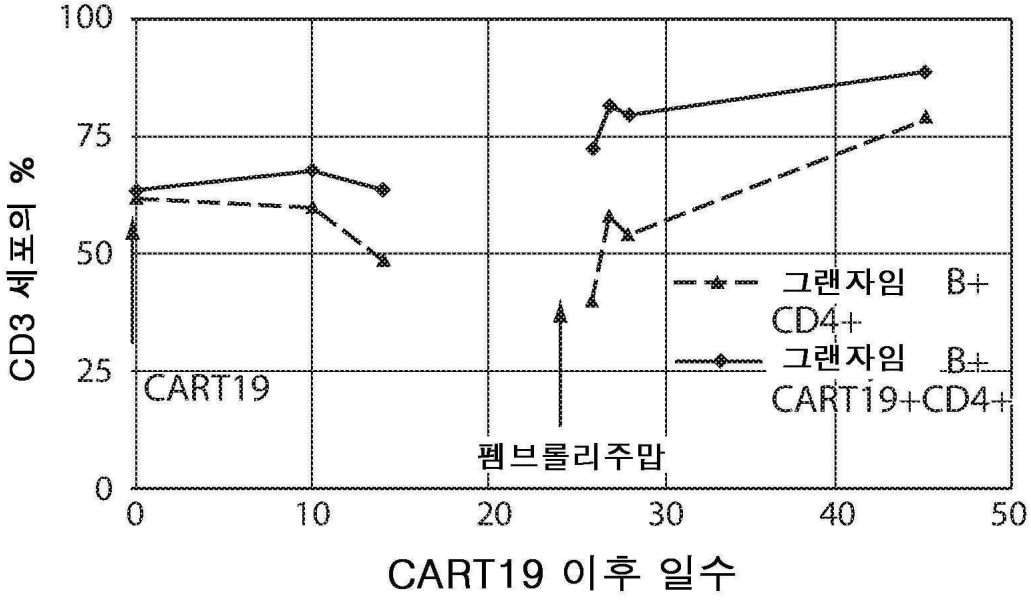
도면2e


100
75
50
25
0
CD3 세포의 %
0
10
20
30
40
50
CART19 이후 일수
PD1+Eomes+CD4+
PD1+Eomes+
CART19+CD4+
CART19
펨브롤리주맙

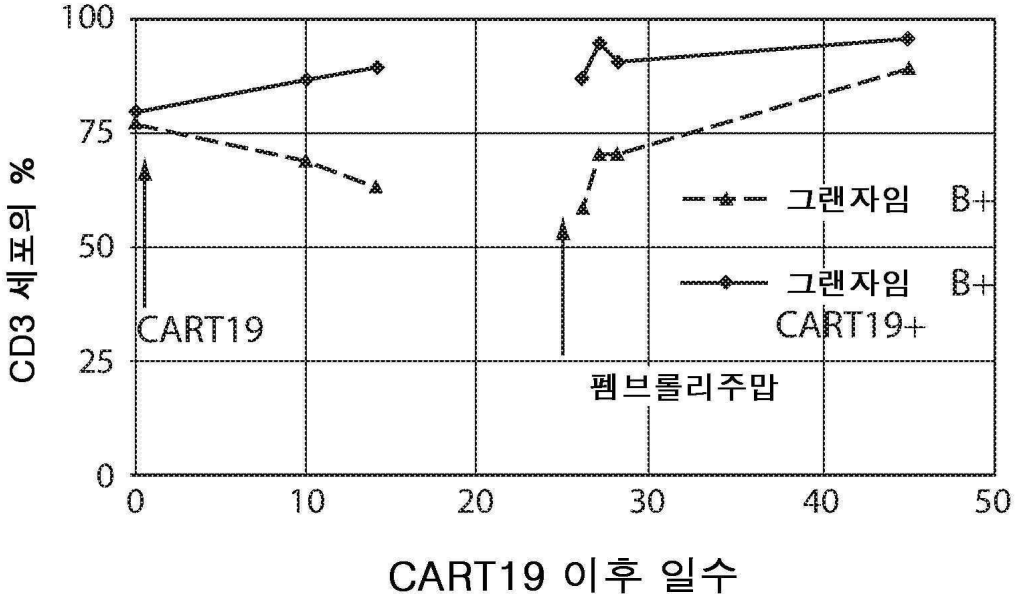
도면2f


100
75
50
25
0
CD3 세포의 %
0
10
20
30
40
50
CART19 이후 일수
PD1+EomesCD8+
PD1+Eomes+
CART19+CD8+
CART19
펨브롤리주맙

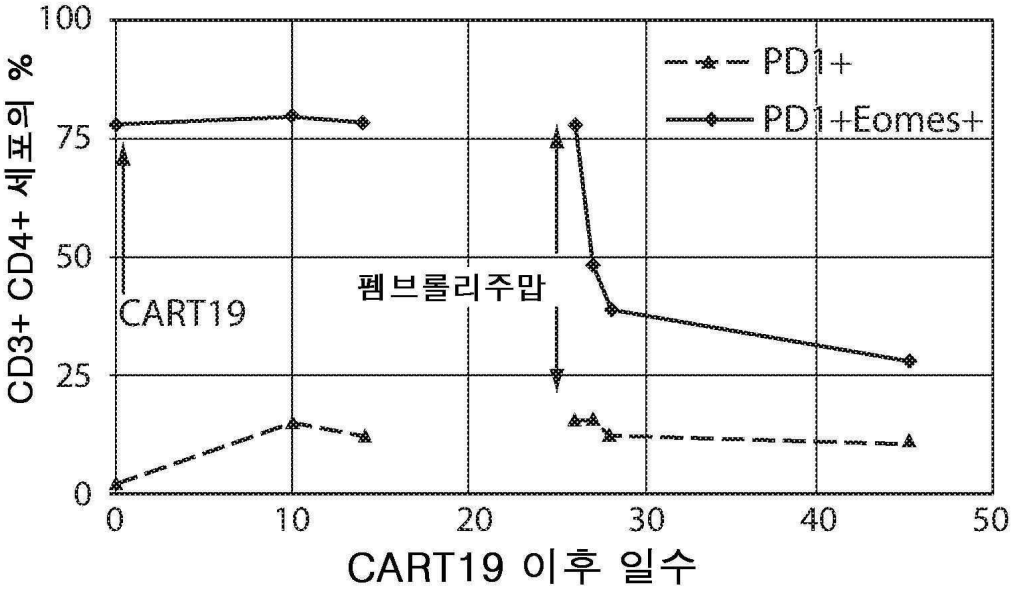
도면2g


100
75
50
25
0
CD3 세포의 %
0
10
20
30
40
50
CART19 이후 일수
CART19
펨브롤리주맙
그랜자임 B+ CD4+
그랜자임 B+ CART19+CD4+

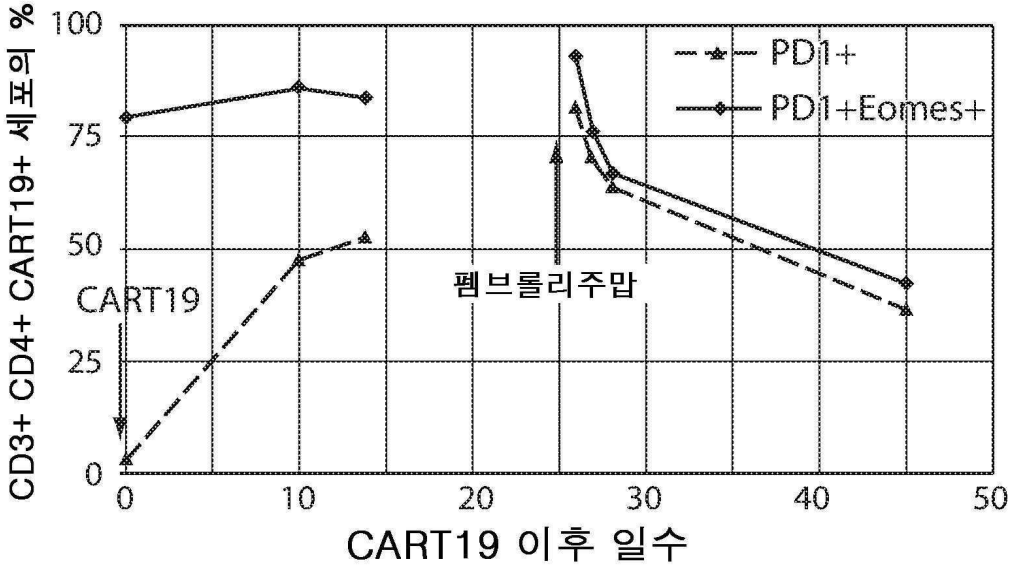
도면2h


100
75
50
25
0
CD3 세포의 %
0
10
20
30
40
50
CART19 이후 일수
CART19
펨브롤리주맙
그랜자임 B+
그랜자임 B+ CART19+

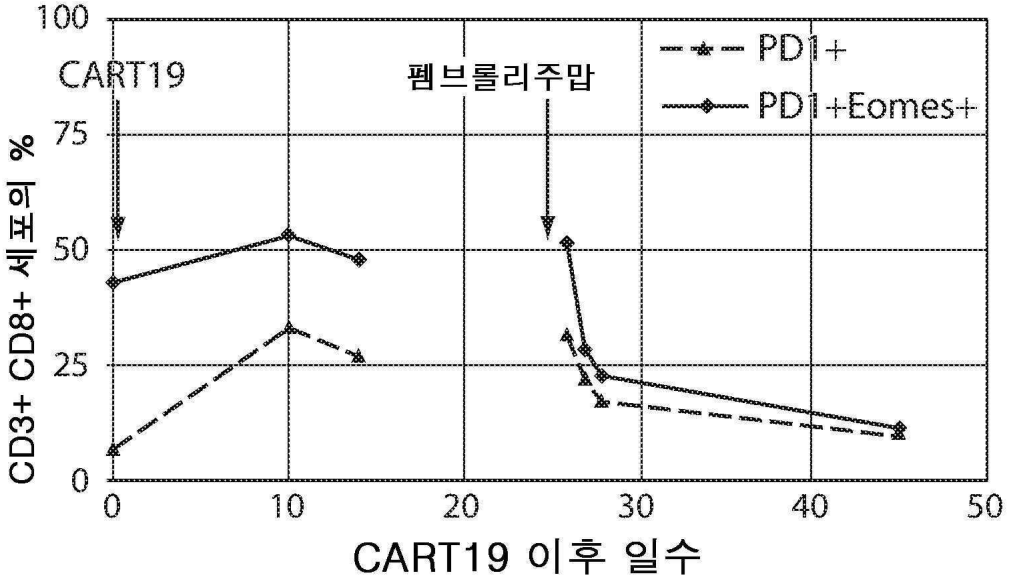
도면2i


100
75
50
25
0
CD3+ CD4+ 세포의 %
PD1+
PD1+Eomes+
CART19
펨브롤리주맙
0
10
20
30
40
50
CART19 이후 일수

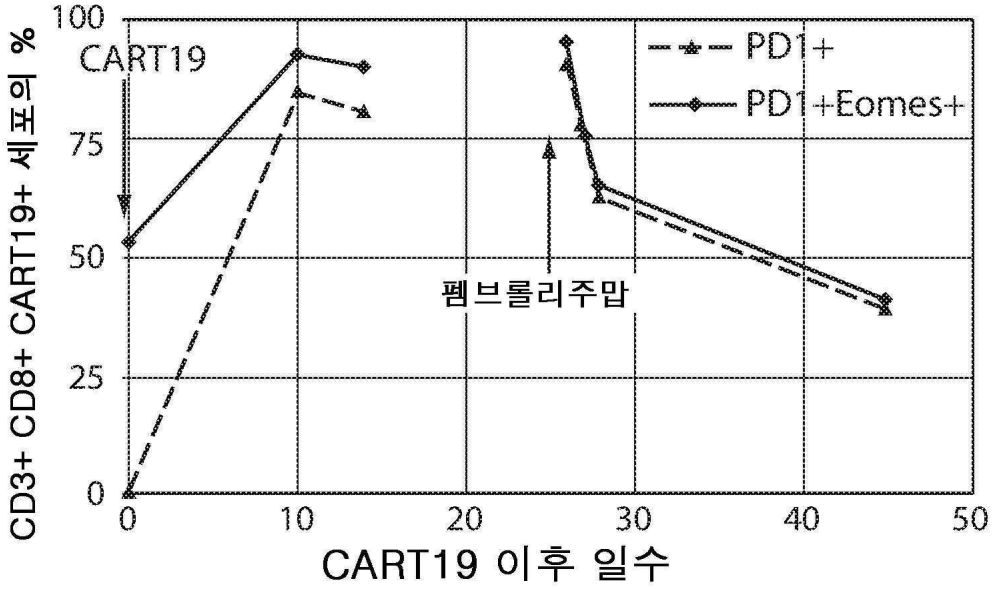
도면2j


100
75
50
25
0
CD3+ CD4+ CART19+ 세포의 %
PD1+
PD1+Eomes+
CART19
펨브롤리주맙
0
10
20
30
40
50
CART19 이후 일수

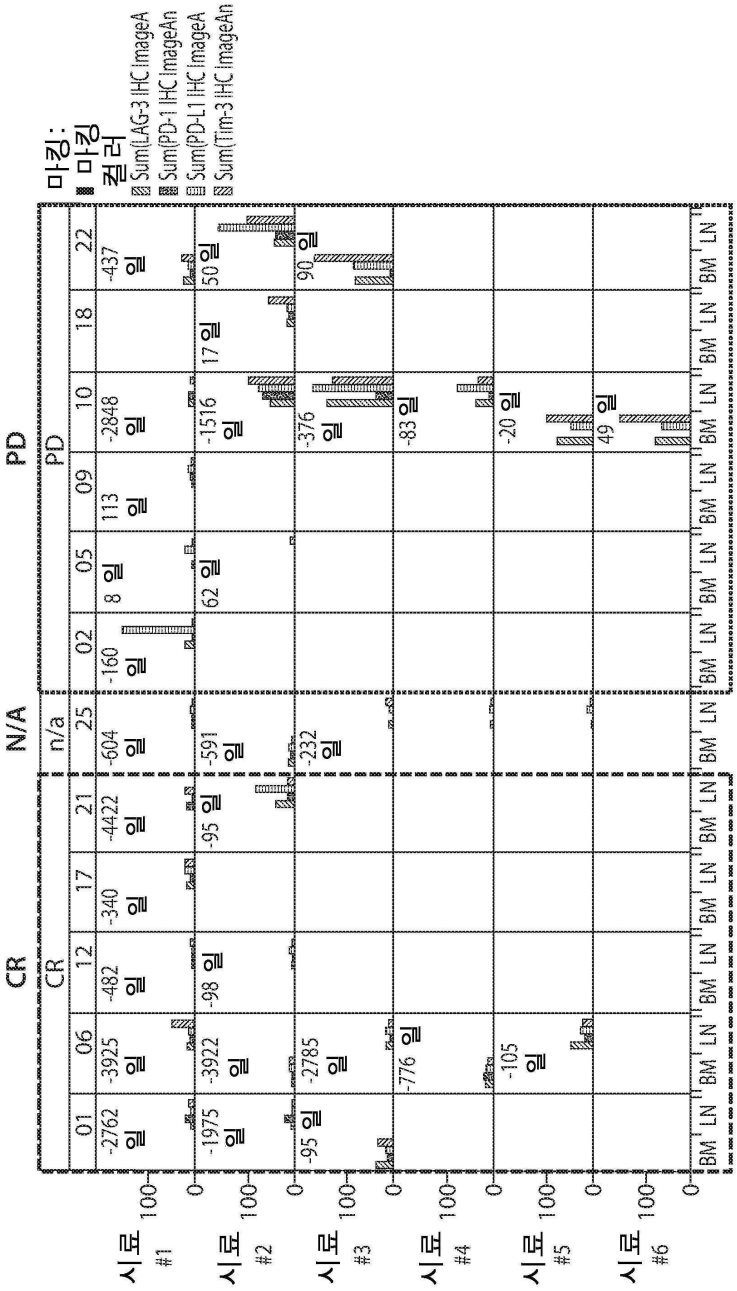
도면2k


100
75
50
25
0
CD3+ CD8+ 세포의 %
CART19
펨브롤리주맙
PD1+
PD1+Eomes+
0
10
20
30
40
50
CART19 이후 일수

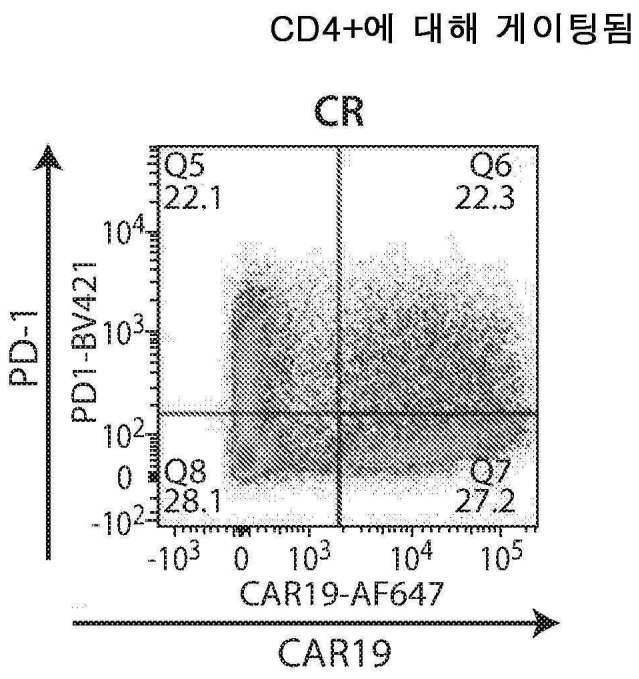
도면21


100
75
50
25
0
CD3+ CD8+ CART19+ 세포의 %
CART19
PD1+
PD1+Eomes+
펨브롤리주맙
0
10
20
30
40
50
CART19 이후 일수

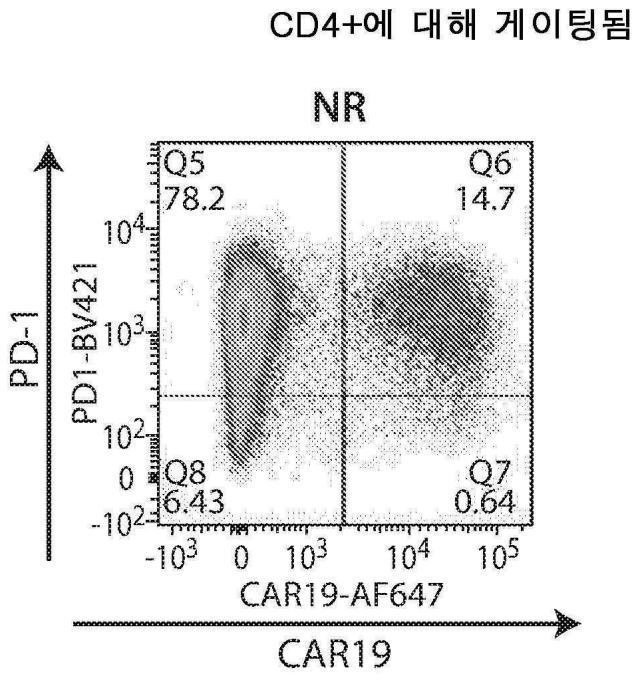
도면3


CR
N/A
PD
CR
n/a
PD
01
06
12
17
21
25
02
05
09
10
18
22
-2762 일
-3925 일
-482 일
-340 일
-4422 일
-604 일
-160 일
8 일
113 일
-2848 일
-437 일
-1975 일
-3922 일
-98 일
-95 일
-591 일
62 일
-1516 일
17 일
50 일
-95 일
-2785 일
-232 일
-376 일
90 일
-776 일
-83 일
-105 일
-20 일
49 일
BM
LN
100
0
시료 #1
시료 #2
시료 #3
시료 #4
시료 #5
시료 #6
마킹:
마킹
컬러
Sum(LAG-3 IHC ImageA
Sum(PD-1 IHC ImageAn
Sum(PD-L1 IHC ImageA
Sum(Tim-3 IHC ImageAn

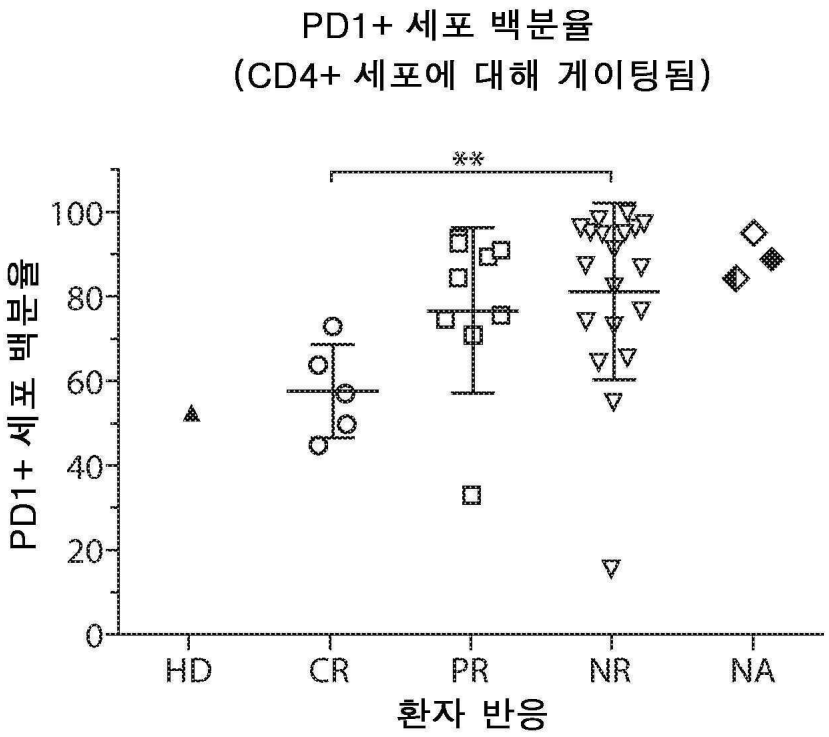
도면4a


CD4+에 대해 게이팅됨
CR
Q5
22.1
Q6
22.3
Q8
28.1
Q7
27.2
PD-1
PD1-BV421
CAR19-AF647
CAR19

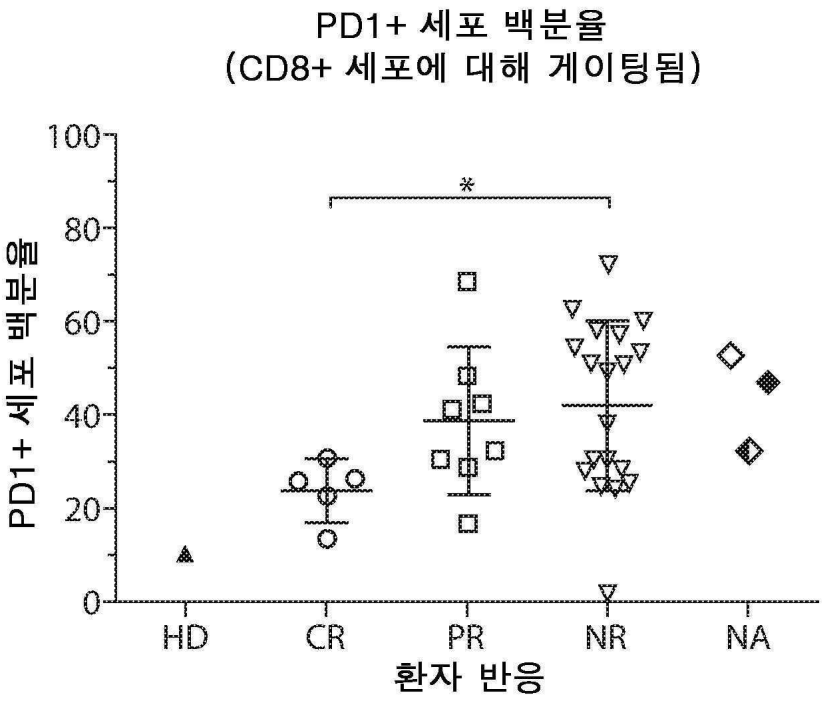
도면4b


CD4+에 대해 게이팅됨
NR
Q5
78.2
Q6
14.7
Q8
6.43
Q7
0.64
PD-1
PD1-BV421
CAR19-AF647
CAR19

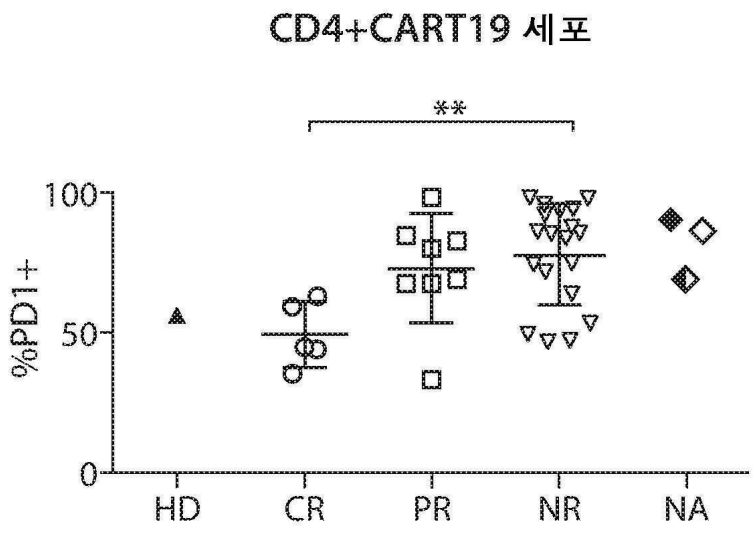
도면4c


PD1+ 세포 백분율
(CD4+ 세포에 대해 게이팅됨)
**
100
80
60
40
20
0
PD1+ 세포 백분율
HD
CR
PR
NR
NA
환자 반응

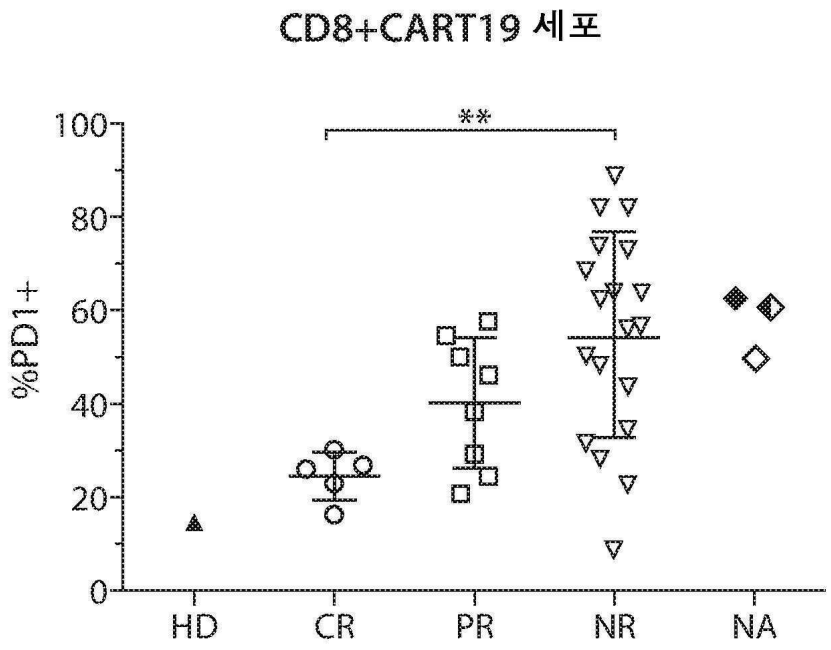
도면4d


PD1+ 세포 백분율
(CD8+ 세포에 대해 게이팅됨)
*
100
80
60
40
20
0
PD1+ 세포 백분율
HD
CR
PR
NR
NA
환자 반응

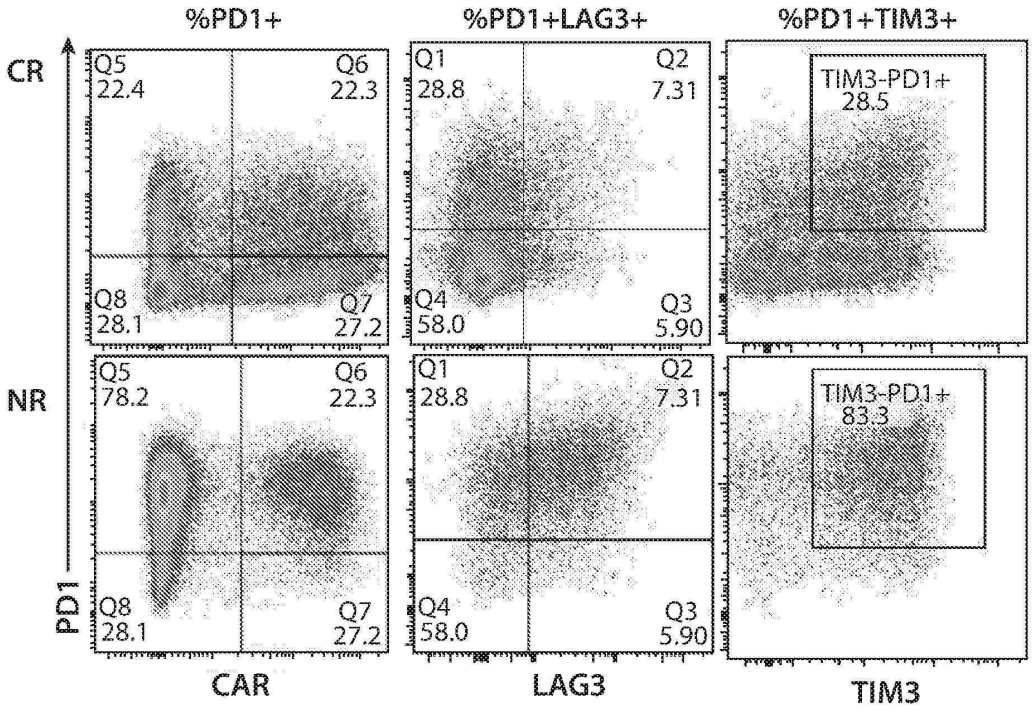
도면5a


CD4+CART19 세포
**
100
50
0
%PD1+
HD
CR
PR
NR
NA

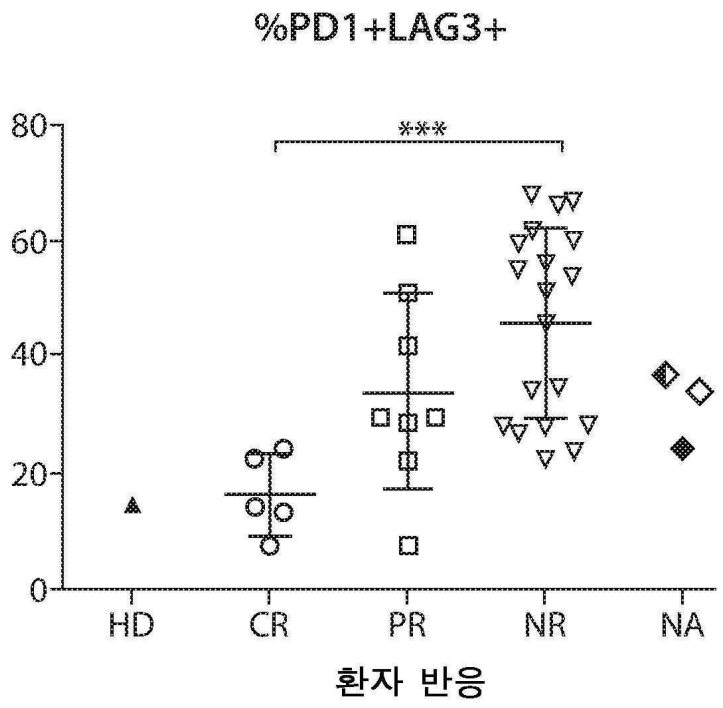
도면5b


CD8+CART19 세포
**
100
80
60
40
20
0
%PD1+
HD
CR
PR
NR
NA

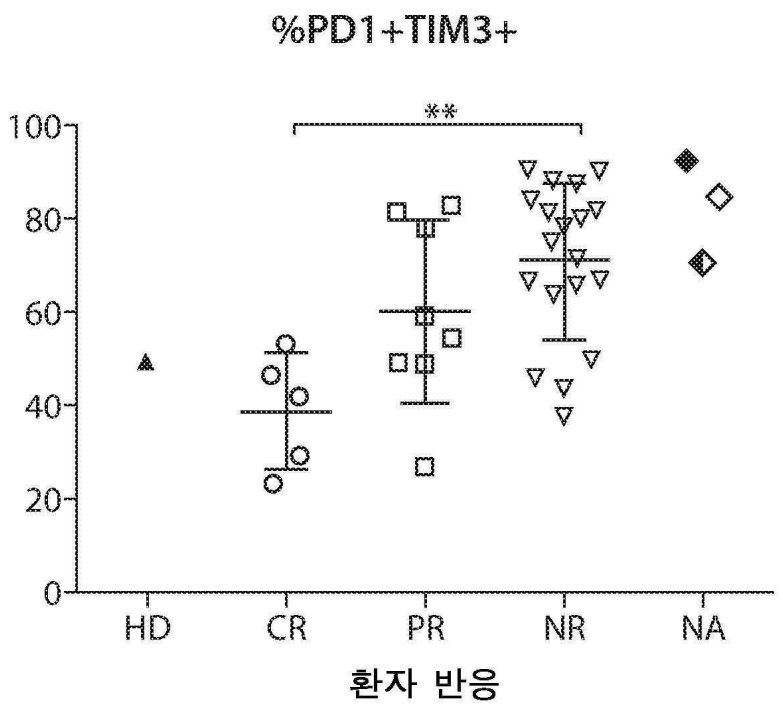
도면6


%PD1+
%PD1+LAG3+
%PD1+TIM3+
CR
NR
PD1
Q5
22.4
Q6
22.3
Q8
28.1
Q7
27.2
Q5
78.2
Q6
22.3
Q8
28.1
Q7
27.2
Q1
28.8
Q2
7.31
Q4
58.0
Q3
5.90
Q1
28.8
Q2
7.31
Q4
58.0
Q3
5.90
TIM3-PD1+
28.5
TIM3-PD1+
83.3
CAR
LAG3
TIM3

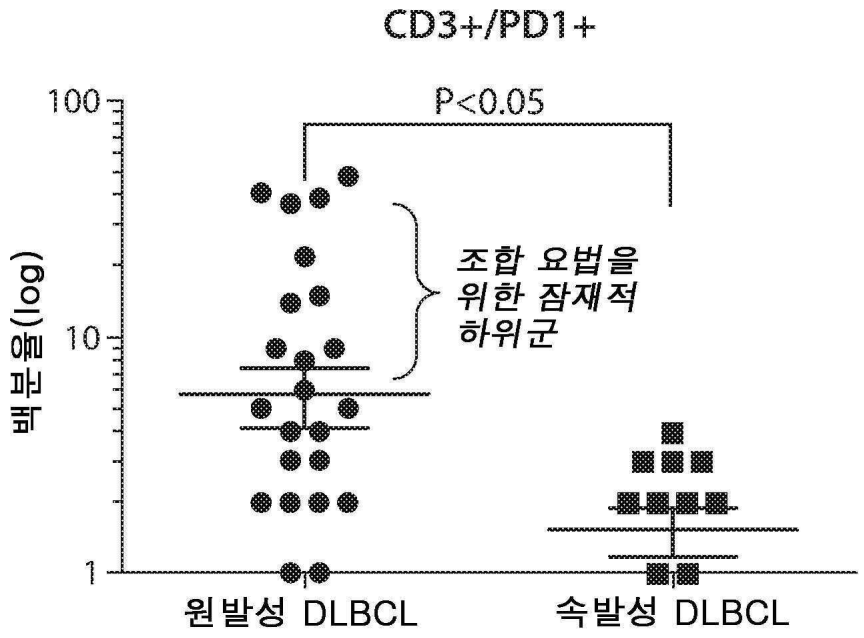
도면7a


%PD1+LAG3+
***
80
60
40
20
0
HD
CR
PR
NR
NA
환자 반응

도면7b

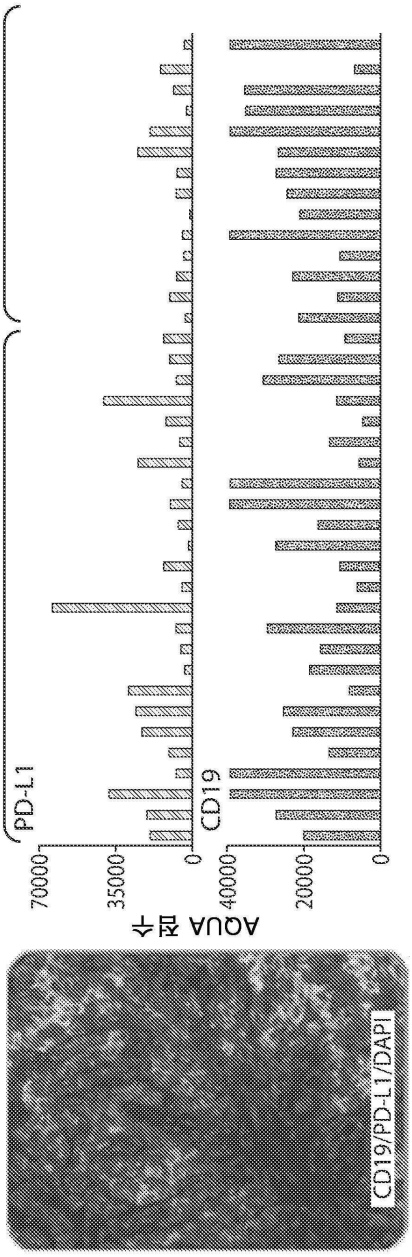

%PD1+TIM3+
**
100
80
60
40
20
0
HD
CR
PR
NR
NA
환자 반응

도면8

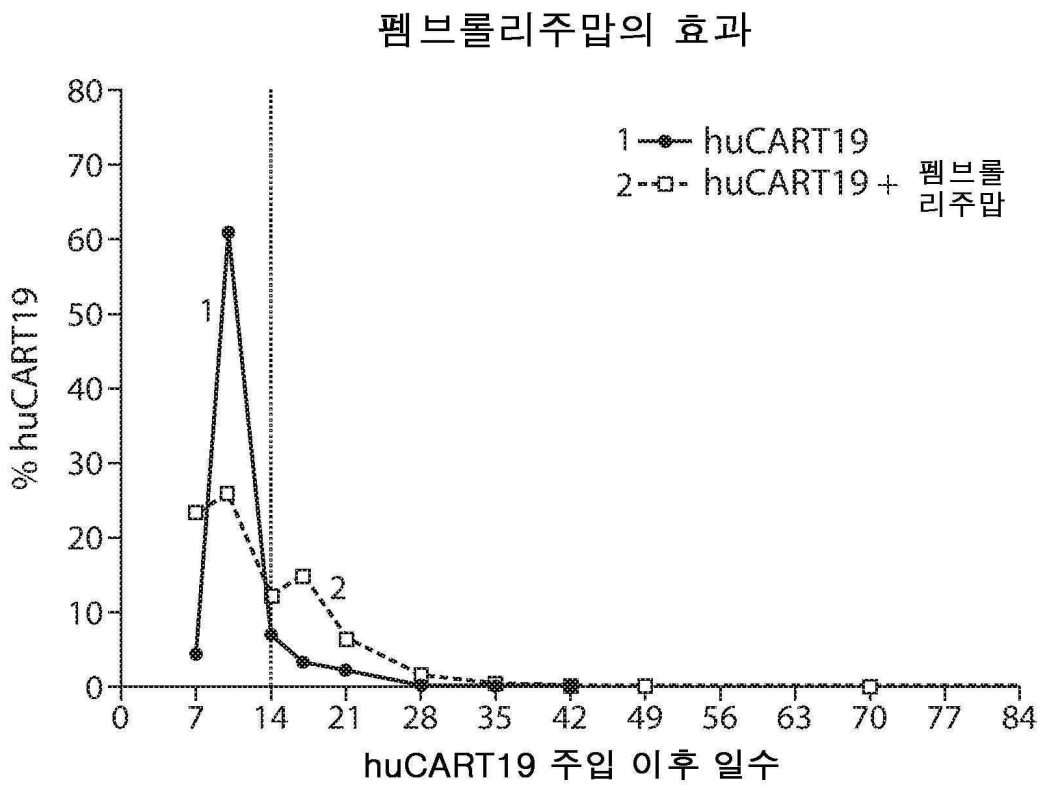

CD3+/PD1+
P<0.05
100
10
1
백분율(log)
조합 요법을
위한 잠재적
하위군
원발성 DLBCL
속발성 DLBCL

도면9

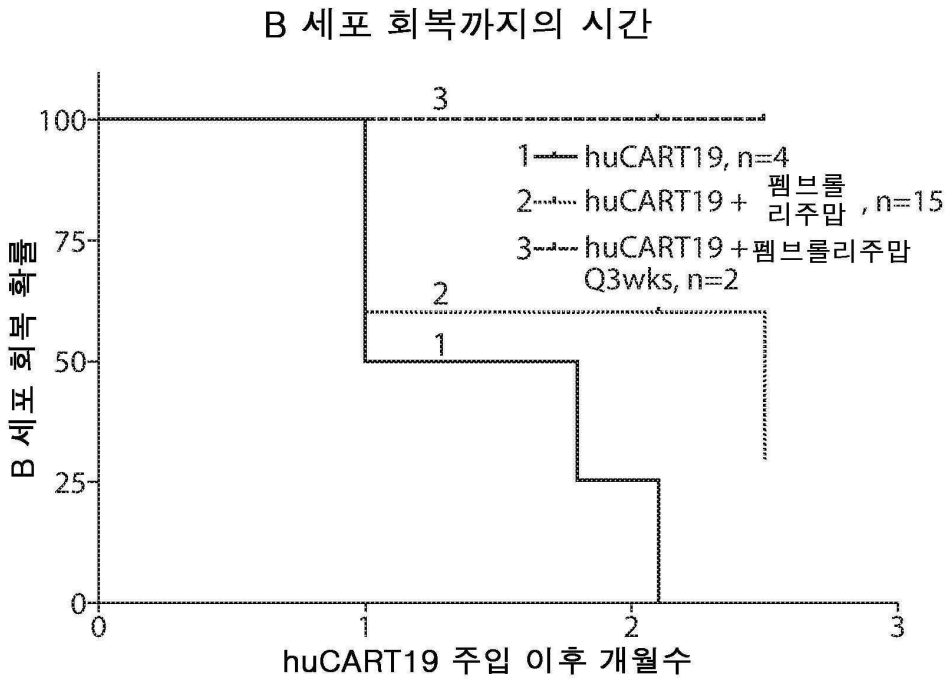
넓은 범위의 CD19가 DLBCL 환자에서 발현된다
PD-L1은 비 종양 세포 DLBCL 환자와 연관된다



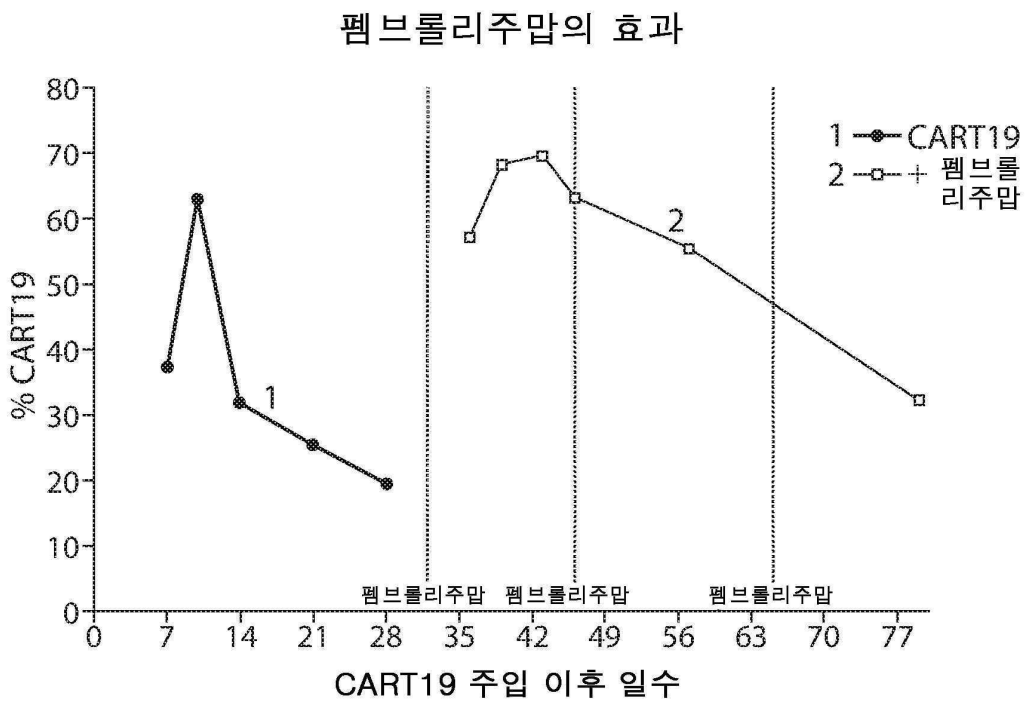
도면10


펨브롤리주맙의 효과
% huCART19
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
7
14
21
28
35
42
49
56
63
70
77
84
1
2
1 huCART19
2 huCART19 + 펨브롤리주맙
huCART19 주입 이후 일수

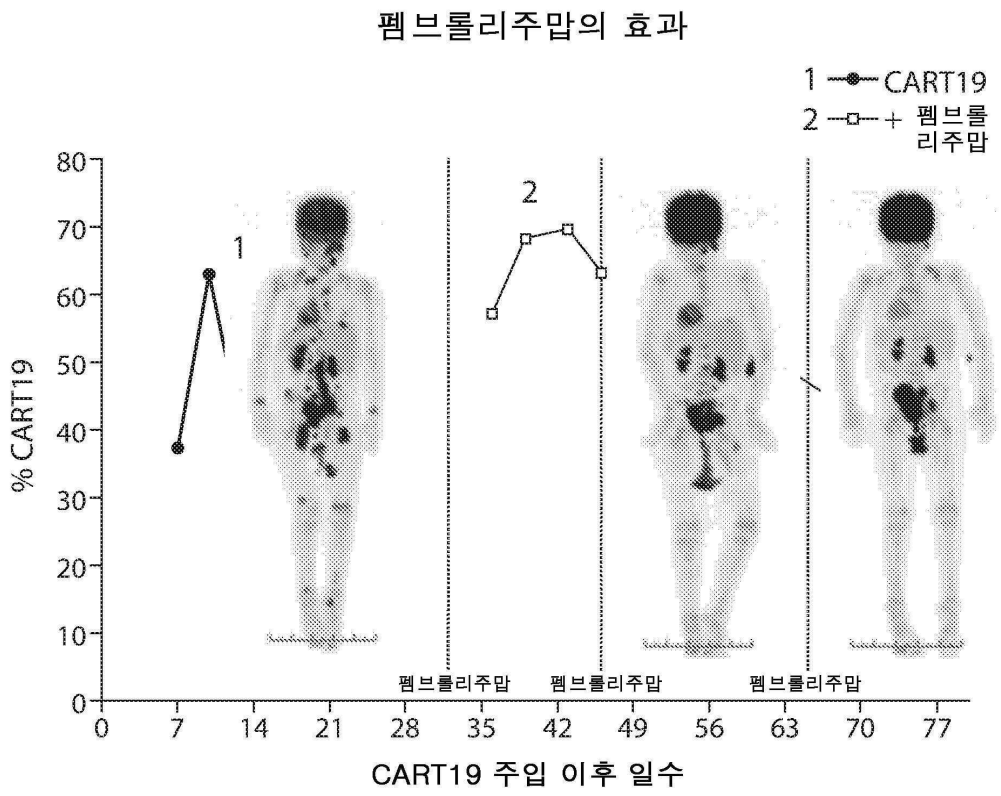
도면11


B 세포 회복까지의 시간
B 세포 회복 확률
100
75
50
25
0
0
1
2
3
3
2
1
1 huCART19, n=4
2 huCART19 + 펨브롤리주맙 , n=15
3 huCART19 + 펨브롤리주맙 Q3wks, n=2
huCART19 주입 이후 개월수

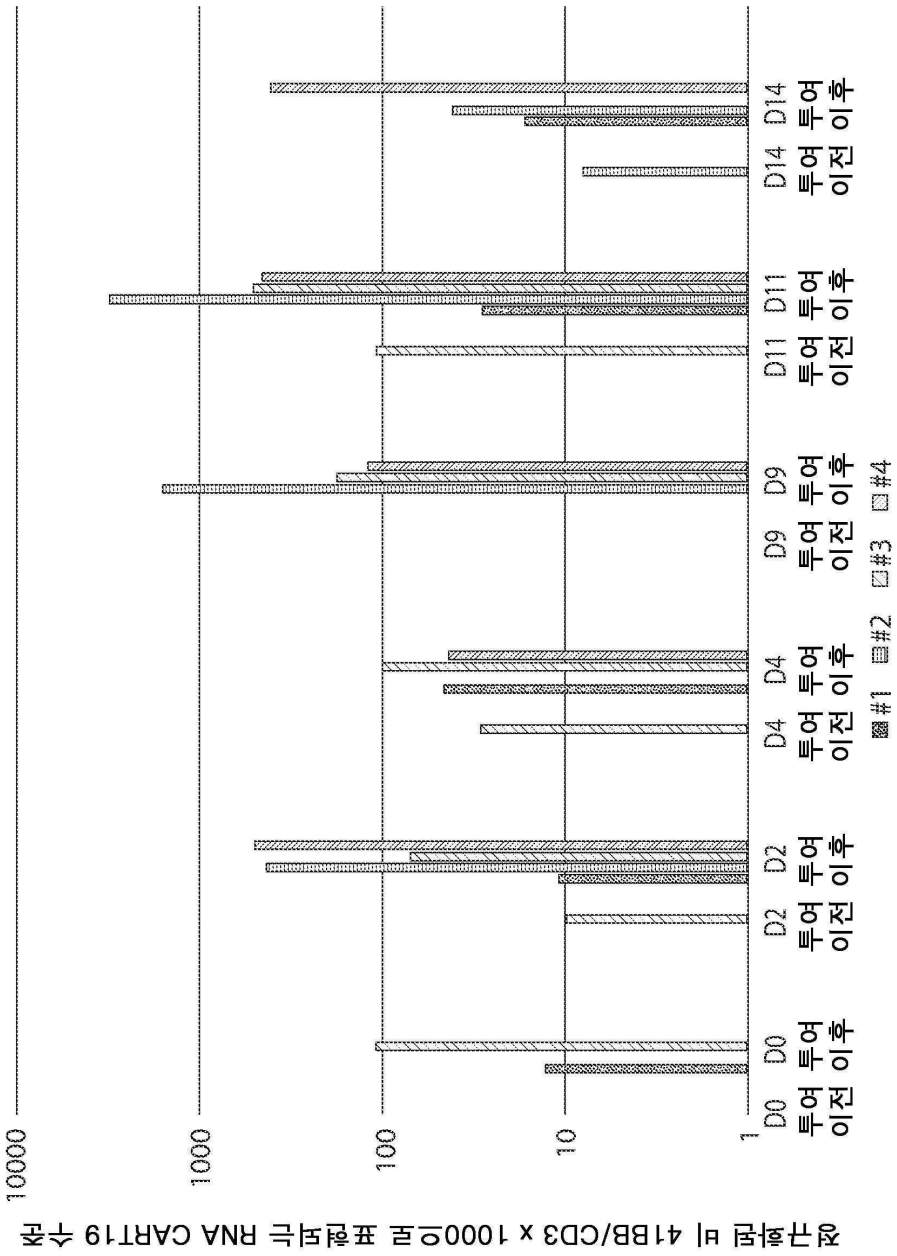
도면12


펨브롤리주맙의 효과
% CART19
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
7
14
21
28
35
42
49
56
63
70
77
CART19 주입 이후 일수
1
2
펨브롤리주맙
펨브롤리주맙
펨브롤리주맙
1 CART19
2 + 펨브롤리주맙

도면13


펨브롤리주맙의 효과
% CART19
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
7
14
21
28
35
42
49
56
63
70
77
CART19 주입 이후 일수
1
2
펨브롤리주맙
펨브롤리주맙
펨브롤리주맙
1 CART19
2 + 펨브롤리주맙

도면14



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> BILIC, SANELA

HOWARD JR., DANNY ROLAND

CAMERON, JOHN SCOTT

BROGDON, JENNIFER

ISAAC, RANDI

QUINTAS-CARDAMA, ALFONSO

SHUSTER, STEPHEN

JUNE, CARL H.

MELENHORST, JAN J.

LACEY, SIMON

MAUDE, SHANNON

CHOU, WILLIAM

ANAK, OEZLEM

<120> COMBINATION THERAPIES OF CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS AND PD-1 INHIBITORS

<130> N2067-7109WO

<140><141><150> 62/514,542

<151> 2017-06-02

<150> 62/482,846

<151> 2017-04-07

<150> 62/455,547

<151> 2017-02-06

<150> 62/368,100

<151> 2016-07-28

<160> 532

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro

20

<210> 2

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
1 5 10 15

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
20 25 30

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
35 40 45

<210> 3

<211> 230

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

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

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220
Leu Ser Leu Gly Lys Met
225 230
<210> 4
<211> 282
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 4
Arg Trp Pro Glu Ser Pro Lys Ala Gln Ala Ser Ser Val Pro Thr Ala
1 5 10 15
Gln Pro Gln Ala Glu Gly Ser Leu Ala Lys Ala Thr Thr Ala Pro Ala
20 25 30
Thr Thr Arg Asn Thr Gly Arg Gly Gly Glu Glu Lys Lys Lys Glu Lys
35 40 45

Glu Lys Glu Glu Gln Glu Glu Arg Glu Thr Lys Thr Pro Glu Cys Pro

50 55 60

Ser His Thr Gln Pro Leu Gly Val Tyr Leu Leu Thr Pro Ala Val Gln

65 70 75 80

Asp Leu Trp Leu Arg Asp Lys Ala Thr Phe Thr Cys Phe Val Val Gly

85 90 95

Ser Asp Leu Lys Asp Ala His Leu Thr Trp Glu Val Ala Gly Lys Val

100 105 110

Pro Thr Gly Gly Val Glu Glu Gly Leu Leu Glu Arg His Ser Asn Gly

115 120 125

Ser Gln Ser Gln His Ser Arg Leu Thr Leu Pro Arg Ser Leu Trp Asn

130 135 140

Ala Gly Thr Ser Val Thr Cys Thr Leu Asn His Pro Ser Leu Pro Pro

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Ser Leu Asn Leu Leu Ala Ser Ser Asp Pro Pro Glu Ala Ala Ser

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Ala Arg Pro Pro Pro Gln Pro Gly Ser Thr Thr Phe Trp Ala Trp Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Ser Leu Glu Val Ser Tyr Val Thr Asp His

275 280

<210> 5

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 5

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 6

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 6

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu

1 5 10 15

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys

20

<210> 7

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 7

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> 8

<211> 48

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 8

Gln Arg Arg Lys Tyr Arg Ser Asn Lys Gly Glu Ser Pro Val Glu Pro

1 5 10 15

Ala Glu Pro Cys Arg Tyr Ser Cys Pro Arg Glu Glu Glu Gly Ser Thr

20 25 30

Ile Pro Ile Gln Glu Asp Tyr Arg Lys Pro Glu Pro Ala Cys Ser Pro

35 40 45

<210> 9

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<

223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 9

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly

1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr

20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys

35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys

50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

100 105 110

<210> 10

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 10

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> 11

<211> 1184

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 11

cgtgaggctc cggtgcccgt cagtgggcag agcgcacatc gcccacagtc cccgagaagt 60

tgggggggagg ggtcggcaat tgaaccggtg cctagagaag gtggcgcggg gtaaactggg 120

aaagtgatgt cgtgtactgg ctccgccttt ttcccgaggg tgggggagaa ccgtatataa 180

gtgcagtagt cgccgtgaac gttctttttc gcaacgggtt tgccgccaga acacaggtaa 240

gtgccgtgtg tggttcccgc gggcctggcc tctttacggg ttatggccct tgcgtgcctt 300

gaattacttc cacctggctg cagtacgtga ttcttgatcc cgagcttcgg gttggaagtg 360

ggtgggagag ttcgaggcct tgcgcttaag gagccccttc gcctcgtgct tgagttgagg 420

cctggcctgg gcgctggggc cgccgcgtgc gaatctggtg gcaccttcgc gcctgtctcg 480

ctgctttcga taagtctcta gccatttaaa atttttgatg acctgctgcg acgctttttt 540

tctggcaaga tagtcttgta aatgcgggcc aagatctgca cactggtatt tcggtttttg 600

gggccgcggg cggcgacggg gcccgtgcgt cccagcgcac atgttcggcg aggcggggcc 660

tgcgagcgcg gccaccgaga atcggacggg ggtagtctca agctggccgg cctgctctgg 720

tgcctggcct cgcgccgccg tgtatcgccc cgccctgggc ggcaaggctg gcccggtcgg 780

caccagttgc gtgagcggaa agatggccgc ttcccggccc tgctgcaggg agctcaaaat 840

ggaggacgcg gcgctcggga gagcgggcgg gtgagtcacc cacacaaagg aaaagggcct 900

ttccgtcctc agccgtcgct tcatgtgact ccacggagta ccgggcgccg tccaggcacc 960

tcgattagtt ctcgagcttt tggagtacgt cgtctttagg ttgggggggag gggttttatg 1020

cgatggagtt tccccacact gagtgggtgg agactgaagt taggccagct tggcacttga 1080

tgtaattctc cttggaattt gccctttttg agtttggatc ttggttcatt ctcaagcctc 1140

agacagtggt tcaaagtttt tttcttccat ttcaggtgtc gtga 1184

<210> 12

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 12

atggccctgc ctgtgacagc cctgctgctg cctctggctc tgctgctgca tgccgctaga 60

ccc 63

<210> 13

<211> 135

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 13

accacgacgc cagcgccgcg accaccaaca ccggcgccca ccatcgcgtc gcagcccctg 60

tccctgcgcc cagaggcgtg ccggccagcg gcgggggcg cagtgcacac gagggggctg 120

gacttcgcct gtgat 135

<210> 14

<211> 690

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 14

gagagcaagt acggccctcc ctgcccccct tgccctgccc ccgagttcct gggcggaccc 60

agcgtgttcc tgttcccccc caagcccaag gacaccctga tgatcagccg gacccccgag 120

gtgacctgtg tggtggtgga cgtgtcccag gaggaccccg aggtccagtt caactggtac 180

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagcccc gggaggagca gttcaatagc 240

acctaccggg tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaggaa 300

tacaagtgta aggtgtccaa caagggcctg cccagcagca tcgagaaaac catcagcaag 360

gccaagggcc agcctcggga gccccaggtg tacaccctgc cccctagcca agaggagatg 420

accaagaacc aggtgtccct gacctgcctg gtgaagggct tctaccccag cgacatcgcc 480

gtggagtggg agagcaacgg ccagcccgag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg 540

gacagcgacg gcagcttctt cctgtacagc cggctgaccg tggacaagag ccggtggcag 600

gagggcaacg tctttagctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccag 660

aagagcctga gcctgtccct gggcaagatg 690

<210> 15

<211> 847

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 15

aggtggcccg aaagtcccaa ggcccaggca tctagtgttc ctactgcaca gccccaggca 60

gaaggcagcc tagccaaagc tactactgca cctgccacta cgcgcaatac tggccgtggc 120

ggggaggaga agaaaaagga gaaagagaaa gaagaacagg aagagaggga gaccaagacc 180

cctgaatgtc catcccatac ccagccgctg ggcgtctatc tcttgactcc cgcagtacag 240

gacttgtggc ttagagataa ggccaccttt acatgtttcg tcgtgggctc tgacctgaag 300

gatgcccatt tgacttggga ggttgccgga aaggtaccca cagggggggt tgaggaaggg 360

ttgctggagc gccattccaa tggctctcag agccagcact caagactcac ccttccgaga 420

tccctgtgga acgccgggac ctctgtcaca tgtactctaa atcatcctag cctgccccca 480

cagcgtctga tggcccttag agagccagcc gcccaggcac cagttaagct tagcctgaat 540

ctgctcgcca gtagtgatcc cccagaggcc gccagctggc tcttatgcga agtgtccggc 600

tttagcccgc ccaacatctt gctcatgtgg ctggaggacc agcgagaagt gaacaccagc 660

ggcttcgctc cagcccggcc cccaccccag ccgggttcta ccacattctg ggcctggagt 720

gtcttaaggg tcccagcacc acctagcccc cagccagcca catacacctg tgttgtgtcc 780

catgaagata gcaggaccct gctaaatgct tctaggagtc tggaggtttc ctacgtgact 840

gaccatt 847

<210> 16

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 16

ggtggcggag gttctggagg tggaggttcc 30

<210> 17

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 17

atctacatct gggcgccctt ggccgggact tgtggggtcc ttctcctgtc actggttatc 60

acccttttact gc 72

<210> 18

<211> 126

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 18

aaacggggca gaaagaaact cctgtatata ttcaaacaac catttatgag accagtacaa 60

actactcaag aggaagatgg ctgtagctgc cgatttccag aagaagaaga aggaggatgt 120

gaactg 126

<210> 19

<211> 123

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400

> 19

aggagtaaga ggagcaggct cctgcacagt gactacatga acatgactcc ccgccgcccc 60

gggcccaccc gcaagcatta ccagccctat gccccaccac gcgacttcgc agcctatcgc 120

tcc 123

<210> 20

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 20

agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtaca agcagggcca gaaccagctc 60

tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gagtacgatg ttttggacaa gagacgtggc 120

cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat 180

gaactgcaga aagataagat ggcggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc 240

cggaggggca aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc 300

tacgacgccc ttcacatgca ggccctgccc cctcgc 336

<210> 21

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 21

agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtacc agcagggcca gaaccagctc 60

tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gagtacgatg ttttggacaa gagacgtggc 120

cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat 180

gaactgcaga aagataagat ggcggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc 240

cggaggggca aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc 300

tacgacgccc ttcacatgca ggccctgccc cctcgc 336

<210> 22

<211> 373

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 22

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
85 90 95

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

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
130 135 140

Gln Phe Gln Thr Leu Val Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
145 150 155 160

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
165 170 175

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
180 185 190

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
195 200 205

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
210 215 220

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
225 230 235 240
Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
245 250 255

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

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
325 330 335
Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
340 345 350
Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
355 360 365
Ala Leu Pro Pro Arg
370

<210> 23
<211> 1182
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"
<400> 23
atggccctcc ctgtcactgc cctgcttctc cccctcgcac tcctgctcca cgccgctaga 60
ccacccggat ggtttctgga ctctccggat cgcccgtgga atcccccaac cttctcaccg 120
gcactcttgg ttgtgactga gggcgataat gcgaccttca cgtgctcgtt ctccaacacc 180
tccgaatcat tcgtgctgaa ctggtaccgc atgagcccgt caaaccagac cgacaagctc 240

gccgcgtttc cggaagatcg gtcgcaaccg ggacaggatt gtcggttccg cgtgactcaa 300

ctgccgaatg gcagagactt ccacatgagc gtggtccgcg ctaggcgaaa cgactccggg 360

acctacctgt gcggagccat ctcgctggcg cctaaggccc aaatcaaaga gagcttgagg 420

gccgaactga gagtgaccga gcgcagagct gaggtgccaa ctgcacatcc atccccatcg 480

cctcggcctg cggggcagtt tcagaccctg gtcacgacca ctccggcgcc gcgcccaccg 540

actccggccc caactatcgc gagccagccc ctgtcgctga ggccggaagc atgccgccct 600

gccgccggag gtgctgtgca tacccgggga ttggacttcg catgcgacat ctacatttgg 660

gctcctctcg ccggaacttg tggcgtgctc cttctgtccc tggtcatcac cctgtactgc 720

aagcggggtc ggaaaaagct tctgtacatt ttcaagcagc ccttcatgag gcccgtgcaa 780

accacccagg aggaggacgg ttgctcctgc cggttccccg aagaggaaga aggaggttgc 840

gagctgcgcg tgaagttctc ccggagcgcc gacgcccccg cctataagca gggccagaac 900

cagctgtaca acgaactgaa cctgggacgg cgggaagagt acgatgtgct ggacaagcgg 960

cgcggccggg accccgaaat gggcgggaag cctagaagaa agaaccctca ggaaggcctg 1020

tataacgagc tgcagaagga caagatggcc gaggcctact ccgaaattgg gatgaaggga 1080

gagcggcgga ggggaaaggg gcacgacggc ctgtaccaag gactgtccac cgccaccaag 1140

gacacatacg atgccctgca catgcaggcc cttccccctc gc 1182

<210> 24

<211> 394

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 24

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro

20 25 30

Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly

35 40 45

Asp Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe

50 55 60

Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu

65 70 75 80

Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe

85 90 95

Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser

180 185 190

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

195 200 205

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala

210 215 220

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys

225 230 235 240

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met

245 250 255

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe

260 265 270

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

275 280 285

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn

290 295 300

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

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
370 375 380
Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
385 390
<210> 25
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 25
Gly Gly Gly Gly Ser
1 5
<210> 26
<211> 30
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(30)
<223> /note="This sequence may encompass 1-6 "Gly Gly Gly Gly Ser"

repeating units"

<400> 26

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25 30

<210> 27

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 27

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 28

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 28

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 29

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 29

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 30

<211> 5000

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(5000)

<223> /note="This sequence may encompass 50-5000 nucleotides"

<400> 30

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 60

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 120

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 180

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 240

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 300

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 360

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 420

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 480

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 540

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 660

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 720

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 780

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 840

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 900

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 960

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1020

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1080

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1140

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1200

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1260

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1320

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1380

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1440

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1500

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1560

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1620

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1680

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1740

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1920

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1980

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2040

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2100

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2160

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2220

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2280

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2340

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2400

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2460

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2520

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2580

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2640

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2700

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2760

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2820
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2880
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2940

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3000
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3060
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3120
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3180
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3240
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3300
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3360

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3420
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3480
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3540
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3600
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3660
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3720
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3780

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3840
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3900
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3960
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4020
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4080
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4140
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4200

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4260
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4320
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4380
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4440
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4500
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4560

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4620

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4680
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4740
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4920
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4980
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 5000

<210> 31
<211> 100
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 31
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 60
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 100
<210> 32
<211> 5000
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<220>
<221
> misc_feature
<222> (1)..(5000)
<223> /note="This sequence may encompass 50-5000 nucleotides"
<400> 32
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 60
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 120

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 180

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 240

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 300

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 360

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 420

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 480

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 540

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 600

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 660

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 720

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 780

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 840

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 900

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 960

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1020

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1080

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1140

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1200

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1260

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1320

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1380

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1440

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1500

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1560

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1620

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1680

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1740

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1800

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1860

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1920

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1980

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2040

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2100
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2160
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2220
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2280
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2340
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2400
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2460

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2520
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2580
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2640
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2700
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2760
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2820
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2880

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 2940
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3000
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3060
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3120
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3180
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3240
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3300

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3360
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3420
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3480
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3540
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3600
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3660
tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3720

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3780

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3840

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3900

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 3960

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4020

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4080

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4140

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4200

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4260

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4320

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4380

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4440

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4500

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4560

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4620

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4680

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4740

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4800

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4860

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4920

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 4980

tttttttttt tttttttttt 5000

<210> 33

<211> 5000

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(5000)

<223> /note="This sequence may encompass 100-5000 nucleotides"

<400> 33

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 60

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 120

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 180

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 240

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 300

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 360

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 420

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 480

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 540

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 660

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 720

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 780

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 840

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 900

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 960

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1020

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1080

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1140

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1200

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1260

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1320

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1380

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1440

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1500

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1560

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1620

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1680

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1740

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1920
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1980
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2040
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2100
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2160
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2220

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2280
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2340
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2400
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2460
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2520
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2580
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2640

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2700
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2760
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2820
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2880
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2940
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3000
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3060

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3120
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3180
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3240
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3300
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3360
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3420
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3480

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3540

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3600

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3660

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3720

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3780

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3840

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3900

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3960

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4020

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4080

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4140

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4200

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4260

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4320

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4380

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4440

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4500

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4560

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4620

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4680

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4740

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4920

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4980

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 5000

<210> 34

<211> 400

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(400)

<223> /note="This sequence may encompass 100-400 nucleotides"

<400> 34

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 60

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 120

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 180

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 240

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 300

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 360

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 400

<210> 35

<211> 2000

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(2000)

<223> /note="This sequence may encompass 50-2000 nucleotides"

<400> 35

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 60

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 120

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 180

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 240

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 300

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 360

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 420

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 480

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 540

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 660

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 720

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 780

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 840

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 900

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 960

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1020

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1080

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1140

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1200

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1260

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1320

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1380

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1440

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1500

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1560

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1620

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1680

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1740

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1920

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1980

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2000

<210> 36

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 36

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> 37

<211> 123

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 37

aggagtaaga ggagcaggct cctgcacagt gactacatga acatgactcc ccgccgcccc 60

gggcccaccc gcaagcatta ccagccctat gccccaccac gcgacttcgc agcctatcgc 120

tcc 123

<210> 38

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 38

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Thr Leu

35

<210> 39

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 39

ggtggcggag gttctggagg tgggggttcc 30

<210> 40

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 40

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 41

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(40)

<223> /note="This sequence may encompass 1-10 "Gly Gly Gly Ser"

repeating units"

<400> 41

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

35 40

<210> 42

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 42

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 43

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 43

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Thr Leu

35

<210> 44

<211> 105

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 44

acaaaaaaga agtattcatc cagtgtgcac gaccctaacg gtgaatacat gttcatgaga 60

gcagtgaaca cagccaaaaa atccagactc acagatgtga cccta 105

<210> 45

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 45

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr

195 200 205

Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly

210 215 220

Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

225 230 235 240

Ser Ser

<210> 46

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 46

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr

195 200 205

Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly

210 215 220

Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

225 230 235 240

Ser Ser

<210> 47

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 47

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala
130 135 140

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly
180 185 190

Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln
210 215 220

Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
225 230 235 240
Ile Lys

<210> 48
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr
20 25 30
Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys
50 55 60

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

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

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

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

<210> 49
<211> 247
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 49
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
115 120 125

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

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

<210> 50
<211> 247
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 50
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

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

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

180 185 190
Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
195 200 205
Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
210 215 220
His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 51
<211> 247
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 51

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
145 150 155 160

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser
180 185 190

Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

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

210 215 220

Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

225 230 235 240

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

245

<210> 52

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 52

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr

165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser

180 185 190

Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

225 230 235 240

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

245

<210> 53

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 53

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

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

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

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 54
<211> 247
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 54
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr

165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser

180 185 190

Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

225 230 235 240

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

245

<210> 55

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 55

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu
115 120 125

Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
130 135 140

Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg
145 150 155 160

Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser
165 170 175

Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser
180 185 190

Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr

195 200 205

Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly
210 215 220
Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240
Ser Ser

<210> 56
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 56
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

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

65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

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

130 135 140

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala

145 150 155 160

Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

165 170 175

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln

210 215 220

Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu

225 230 235 240

Ile Lys

<210> 57

<211> 813

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 57

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact 480

ctttcactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggt gtcttggatc 540

agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact 600

tactactctt catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag 660

gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag 720

cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc 780

gtgtccagcc accaccatca tcaccatcac cat 813

<210> 58

<211> 813

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 58

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact 480

ctttcactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggt gtcttggatc 540

agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact 600

tactaccaat catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag 660

gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag 720

cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc 780

gtgtccagcc accaccatca tcaccatcac cat 813

<210> 59

<211> 813

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 59

atggctctgc ccgtgaccgc actcctcctg ccactggctc tgctgcttca cgccgctcgc 60

ccacaagtcc agcttcaaga atcagggcct ggtctggtga agccatctga gactctgtcc 120

ctcacttgca ccgtgagcgg agtgtccctc ccagactacg gagtgagctg gattagacag 180

cctcccggaa agggactgga gtggatcgga gtgatttggg gtagcgaaac cacttactat 240

tcatcttccc tgaagtcacg ggtcaccatt tcaaaggata actcaaagaa tcaagtgagc 300

ctcaagctct catcagtcac cgccgctgac accgccgtgt attactgtgc caagcattac 360

tactatggag ggtcctacgc catggactac tggggccagg gaactctggt cactgtgtca 420

tctggtggag gaggtagcgg aggaggcggg agcggtggag gtggctccga aatcgtgatg 480

acccagagcc ctgcaaccct gtccctttct cccggggaac gggctaccct ttcttgtcgg 540

gcatcacaag atatctcaaa atacctcaat tggtatcaac agaagccggg acaggcccct 600

aggcttctta tctaccacac ctctcgcctg catagcggga ttcccgcacg ctttagcggg 660

tctggaagcg ggaccgacta cactctgacc atctcatctc tccagcccga ggacttcgcc 720

gtctacttct gccagcaggg taacaccctg ccgtacacct tcggccaggg caccaagctt 780

gagatcaaac atcaccacca tcatcaccat cac 813

<210> 60

<211> 813

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 60

atggctctgc ccgtgaccgc actcctcctg ccactggctc tgctgcttca cgccgctcgc 60

ccacaagtcc agcttcaaga atcagggcct ggtctggtga agccatctga gactctgtcc 120

ctcacttgca ccgtgagcgg agtgtccctc ccagactacg gagtgagctg gattagacag 180

cctcccggaa agggactgga gtggatcgga gtgatttggg gtagcgaaac cacttactat 240

caatcttccc tgaagtcacg ggtcaccatt tcaaaggata actcaaagaa tcaagtgagc 300

ctcaagctct catcagtcac cgccgctgac accgccgtgt attactgtgc caagcattac 360

tactatggag ggtcctacgc catggactac tggggccagg gaactctggt cactgtgtca 420

tctggtggag gaggtagcgg aggaggcggg agcggtggag gtggctccga aatcgtgatg 480

acccagagcc ctgcaaccct gtccctttct cccggggaac gggctaccct ttcttgtcgg 540

gcatcacaag atatctcaaa atacctcaat tggtatcaac agaagccggg acaggcccct 600

aggcttctta tctaccacac ctctcgcctg catagcggga ttcccgcacg ctttagcggg 660

tctggaagcg ggaccgacta cactctgacc atctcatctc tccagcccga ggacttcgcc 720

gtctacttct gccagcaggg taacaccctg ccgtacacct tcggccaggg caccaagctt 780

gagatcaaac atcaccacca tcatcaccat cac 813

<210> 61

<211> 828

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 61

atggccctcc cagtgaccgc tctgctgctg cctctcgcac ttcttctcca tgccgctcgg 60

cctgagatcg tcatgaccca aagccccgct accctgtccc tgtcacccgg cgagagggca 120

acccttttcat gcagggccag ccaggacatt tctaagtacc tcaactggta tcagcagaag 180

ccagggcagg ctcctcgcct gctgatctac cacaccagcc gcctccacag cggtatcccc 240

gccagatttt ccgggagcgg gtctggaacc gactacaccc tcaccatctc ttctctgcag 300

cccgaggatt tcgccgtcta tttctgccag caggggaata ctctgccgta caccttcggt 360

caaggtacca agctggaaat caagggaggc ggaggatcag gcggtggcgg aagcggagga 420

ggtggctccg gaggaggagg ttcccaagtg cagcttcaag aatcaggacc cggacttgtg 480

aagccatcag aaaccctctc cctgacttgt accgtgtccg gtgtgagcct ccccgactac 540

ggagtctctt ggattcgcca gcctccgggg aagggtcttg aatggattgg ggtgatttgg 600

ggatcagaga ctacttacta ctcttcatca cttaagtcac gggtcaccat cagcaaagat 660

aatagcaaga accaagtgtc acttaagctg tcatctgtga ccgccgctga caccgccgtg 720

tactattgtg ccaaacatta ctattacgga gggtcttatg ctatggacta ctggggacag 780

gggaccctgg tgactgtctc tagccatcac catcaccacc atcatcac 828

<210> 62

<211> 828

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 62

atggccctcc cagtgaccgc tctgctgctg cctctcgcac ttcttctcca tgccgctcgg 60

cctgagatcg tcatgaccca aagccccgct accctgtccc tgtcacccgg cgagagggca 120

acccttttcat gcagggccag ccaggacatt tctaagtacc tcaactggta tcagcagaag 180

ccagggcagg ctcctcgcct gctgatctac cacaccagcc gcctccacag cggtatcccc 240

gccagatttt ccgggagcgg gtctggaacc gactacaccc tcaccatctc ttctctgcag 300

cccgaggatt tcgccgtcta tttctgccag caggggaata ctctgccgta caccttcggt 360

caaggtacca agctggaaat caagggaggc ggaggatcag gcggtggcgg aagcggagga 420

ggtggctccg gaggaggagg ttcccaagtg cagcttcaag aatcaggacc cggacttgtg 480

aagccatcag aaaccctctc cctgacttgt accgtgtccg gtgtgagcct ccccgactac 540

ggagtctctt ggattcgcca gcctccgggg aagggtcttg aatggattgg ggtgatttgg 600

ggatcagaga ctacttacta ccagtcatca cttaagtcac gggtcaccat cagcaaagat 660

aatagcaaga accaagtgtc acttaagctg tcatctgtga ccgccgctga caccgccgtg 720

tactattgtg ccaaacatta ctattacgga gggtcttatg ctatggacta ctggggacag 780

gggaccctgg tgactgtctc tagccatcac catcaccacc atcatcac 828

<210> 63

<211> 828

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 63

atggcactgc ctgtcactgc cctcctgctg cctctggccc tccttctgca tgccgccagg 60

ccccaagtcc agctgcaaga gtcaggaccc ggactggtga agccgtctga gactctctca 120

ctgacttgta ccgtcagcgg cgtgtccctc cccgactacg gagtgtcatg gatccgccaa 180

cctcccggga aagggcttga atggattggt gtcatctggg gttctgaaac cacctactac 240

tcatcttccc tgaagtccag ggtgaccatc agcaaggata attccaagaa ccaggtcagc 300

cttaagctgt catctgtgac cgctgctgac accgccgtgt attactgcgc caagcactac 360

tattacggag gaagctacgc tatggactat tggggacagg gcactctcgt gactgtgagc 420

agcggcggtg gagggtctgg aggtggagga tccggtggtg gtgggtcagg cggaggaggg 480

agcgagattg tgatgactca gtcaccagcc acccttctc tttcacccgg cgagagagca 540

accctgagct gtagagccag ccaggacatt tctaagtacc tcaactggta tcagcaaaaa 600

ccggggcagg cccctcgcct cctgatctac catacctcac gccttcactc tggtatcccc 660

gctcggttta gcggatcagg atctggtacc gactacactc tgaccatttc cagcctgcag 720

ccagaagatt tcgcagtgta tttctgccag cagggcaata cccttcctta caccttcggt 780

cagggaacca agctcgaaat caagcaccat caccatcatc accaccat 828

<210> 64

<211> 828

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 64

atggcactgc ctgtcactgc cctcctgctg cctctggccc tccttctgca tgccgccagg 60

ccccaagtcc agctgcaaga gtcaggaccc ggactggtga agccgtctga gactctctca 120

ctgacttgta ccgtcagcgg cgtgtccctc cccgactacg gagtgtcatg gatccgccaa 180

cctcccggga aagggcttga atggattggt gtcatctggg gttctgaaac cacctactac 240

cagtcttccc tgaagtccag ggtgaccatc agcaaggata attccaagaa ccaggtcagc 300

cttaagctgt catctgtgac cgctgctgac accgccgtgt attactgcgc caagcactac 360

tattacggag gaagctacgc tatggactat tggggacagg gcactctcgt gactgtgagc 420

agcggcggtg gagggtctgg aggtggagga tccggtggtg gtgggtcagg cggaggaggg 480

agcgagattg tgatgactca gtcaccagcc acccttctc tttcacccgg cgagagagca 540

accctgagct gtagagccag ccaggacatt tctaagtacc tcaactggta tcagcaaaaa 600

ccggggcagg cccctcgcct cctgatctac catacctcac gccttcactc tggtatcccc 660

gctcggttta gcggatcagg atctggtacc gactacactc tgaccatttc cagcctgcag 720

ccagaagatt tcgcagtgta tttctgccag cagggcaata cccttcctta caccttcggt 780

cagggaacca agctcgaaat caagcaccat caccatcatc atcaccac 828

<210> 65

<211> 828

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 65

atggccctcc cagtgaccgc tctgctgctg cctctcgcac ttcttctcca tgccgctcgg 60

cctgagatcg tcatgaccca aagccccgct accctgtccc tgtcacccgg cgagagggca 120

acccttttcat gcagggccag ccaggacatt tctaagtacc tcaactggta tcagcagaag 180

ccagggcagg ctcctcgcct gctgatctac cacaccagcc gcctccacag cggtatcccc 240

gccagatttt ccgggagcgg gtctggaacc gactacaccc tcaccatctc ttctctgcag 300

cccgaggatt tcgccgtcta tttctgccag caggggaata ctctgccgta caccttcggt 360

caaggtacca agctggaaat caagggaggc ggaggatcag gcggtggcgg aagcggagga 420

ggtggctccg gaggaggagg ttcccaagtg cagcttcaag aatcaggacc cggacttgtg 480

aagccatcag aaaccctctc cctgacttgt accgtgtccg gtgtgagcct ccccgactac 540

ggagtctctt ggattcgcca gcctccgggg aagggtcttg aatggattgg ggtgatttgg 600

ggatcagaga ctacttacta caattcatca cttaagtcac gggtcaccat cagcaaagat 660

aatagcaaga accaagtgtc acttaagctg tcatctgtga ccgccgctga caccgccgtg 720

tactattgtg ccaaacatta ctattacgga gggtcttatg ctatggacta ctggggacag 780

gggaccctgg tgactgtctc tagccatcac catcaccacc atcatcac 828

<210> 66

<211> 828

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 66

atggcactgc ctgtcactgc cctcctgctg cctctggccc tccttctgca tgccgccagg 60

ccccaagtcc agctgcaaga gtcaggaccc ggactggtga agccgtctga gactctctca 120

ctgacttgta ccgtcagcgg cgtgtccctc cccgactacg gagtgtcatg gatccgccaa 180

cctcccggga aagggcttga atggattggt gtcatctggg gttctgaaac cacctactac 240

aactcttccc tgaagtccag ggtgaccatc agcaaggata attccaagaa ccaggtcagc 300

cttaagctgt catctgtgac cgctgctgac accgccgtgt attactgcgc caagcactac 360

tattacggag gaagctacgc tatggactat tggggacagg gcactctcgt gactgtgagc 420

agcggcggtg gagggtctgg aggtggagga tccggtggtg gtgggtcagg cggaggaggg 480

agcgagattg tgatgactca gtcaccagcc accctttctc tttcacccgg cgagagagca 540

accctgagct gtagagccag ccaggacatt tctaagtacc tcaactggta tcagcaaaaa 600

ccggggcagg cccctcgcct cctgatctac catacctcac gccttcactc tggtatcccc 660

gctcggttta gcggatcagg atctggtacc gactacactc tgaccatttc cagcctgcag 720

ccagaagatt tcgcagtgta tttctgccag cagggcaata cccttcctta caccttcggt 780

cagggaacca agctcgaaat caagcaccat caccatcatc accaccat 828

<210> 67

<211> 813

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 67

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact 480

ctttcactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggt gtcttggatc 540

agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact 600

tactacaatt catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag 660

gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag 720

cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc 780

gtgtccagcc accaccatca tcaccatcac cat 813

<210> 68

<211> 813

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 68

atggctctgc ccgtgaccgc actcctcctg ccactggctc tgctgcttca cgccgctcgc 60

ccacaagtcc agcttcaaga atcagggcct ggtctggtga agccatctga gactctgtcc 120

ctcacttgca ccgtgagcgg agtgtccctc ccagactacg gagtgagctg gattagacag 180

cctcccggaa agggactgga gtggatcgga gtgatttggg gtagcgaaac cacttactat 240

aactcttccc tgaagtcacg ggtcaccatt tcaaaggata actcaaagaa tcaagtgagc 300

ctcaagctct catcagtcac cgccgctgac accgccgtgt attactgtgc caagcattac 360

tactatggag ggtcctacgc catggactac tggggccagg gaactctggt cactgtgtca 420

tctggtggag gaggtagcgg aggaggcggg agcggtggag gtggctccga aatcgtgatg 480

acccagagcc ctgcaaccct gtccctttct cccggggaac gggctaccct ttcttgtcgg 540

gcatcacaag atatctcaaa atacctcaat tggtatcaac agaagccggg acaggcccct 600

aggcttctta tctaccacac ctctcgcctg catagcggga ttcccgcacg ctttagcggg 660

tctggaagcg ggaccgacta cactctgacc atctcatctc tccagcccga ggacttcgcc 720

gtctacttct gccagcaggg taacaccctg ccgtacacct tcggccaggg caccaagctt 780

gagatcaaac atcaccacca tcatcaccat cac 813

<210> 69

<211> 271

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 69

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

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

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80

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

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

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
130 135 140

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
145 150 155 160

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
165 170 175

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
180 185 190

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Leu Lys Ser
195 200 205

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
210 215 220

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
225 230 235 240
His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His His His
260 265 270
<210> 70
<211> 271
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 70
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30
Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
35 40 45
Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

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

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
130 135 140

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
145 150 155 160
Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
165 170 175
Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
180 185 190

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His His His
260 265 270
<210> 71
<211> 271
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 71
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val
35 40 45
Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr
65 70 75 80
Ser Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
85 90 95

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

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

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

<210> 72
<211> 271
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 72

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val
35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser
195 200 205

Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
225 230 235 240
Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys His His His His His His His His
260 265 270
<210> 73
<211> 276
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 73
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

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

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

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
145 150 155 160

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

Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
225 230 235 240
Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp
245 250 255
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His
260 265 270
His His His His
275
<210> 74
<211> 276
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 74
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30
Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro

65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile

85 90 95

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

100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly

180 185 190

Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln

195 200 205

Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn

210 215 220

Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val

225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp

245 250 255

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

260 265 270

His His His His

275

<210> 75

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 75

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val
35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Ser Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro
165 170 175

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys
180 185 190

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

195 200 205

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

His His His His
275

<210> 76
<211> 276
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 76
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30
Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val

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

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala

100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met

115 120 125

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

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys

180 185 190

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

195 200 205

Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser

210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

225 230 235 240

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro

245 250 255

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys His His His His

260 265 270

His His His His

275

<210> 77

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 77

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

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

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

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

245 250 255

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

260 265 270

His His His His

275

<210> 78

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 78

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu

20 25 30

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

35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr

65 70 75 80

Asn Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys

85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala

100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met

115 120 125

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

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys

180 185 190

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

195 200 205

Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser

210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

225 230 235 240

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro

245 250 255

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys His His His His

260 265 270

His His His His

275

<210> 79

<211> 271

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 79

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu

20 25 30

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

35 40 45

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

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

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

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His His His
260 265 270

<210> 80

<211> 271

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 80

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val
35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met
145 150 155 160

Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr
180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser

195 200 205

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

<210> 81
<211> 1458
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 81
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120
accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180
cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240
gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360
cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420
ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact 480
ctttcactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggt gtcttggatc 540
agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact 600
tactactctt catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag 660
gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag 720

cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc 780
gtgtccagca ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 82

<211> 1458

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 82

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact 480

ctttcactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggt gtcttggatc 540

agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact 600

tactaccaat catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag 660

gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag 720

cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc 780

gtgtccagca ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 83

<211> 1458

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 83

atggctctgc ccgtgaccgc actcctcctg ccactggctc tgctgcttca cgccgctcgc 60

ccacaagtcc agcttcaaga atcagggcct ggtctggtga agccatctga gactctgtcc 120

ctcacttgca ccgtgagcgg agtgtccctc ccagactacg gagtgagctg gattagacag 180

cctcccggaa agggactgga gtggatcgga gtgatttggg gtagcgaaac cacttactat 240

tcatcttccc tgaagtcacg ggtcaccatt tcaaaggata actcaaagaa tcaagtgagc 300

ctcaagctct catcagtcac cgccgctgac accgccgtgt attactgtgc caagcattac 360

tactatggag ggtcctacgc catggactac tggggccagg gaactctggt cactgtgtca 420

tctggtggag gaggtagcgg aggaggcggg agcggtggag gtggctccga aatcgtgatg 480

acccagagcc ctgcaaccct gtccctttct cccggggaac gggctaccct ttcttgtcgg 540

gcatcacaag atatctcaaa atacctcaat tggtatcaac agaagccggg acaggcccct 600

aggcttctta tctaccacac ctctcgcctg catagcggga ttcccgcacg ctttagcggg 660

tctggaagcg ggaccgacta cactctgacc atctcatctc tccagcccga ggacttcgcc 720

gtctacttct gccagcaggg taacaccctg ccgtacacct tcggccaggg caccaagctt 780

gagatcaaaa ccactactcc cgctccaagg ccacccaccc ctgccccgac catcgcctct 840

cagccgcttt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 84

<211> 1458

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 84

atggctctgc ccgtgaccgc actcctcctg ccactggctc tgctgcttca cgccgctcgc 60

ccacaagtcc agcttcaaga atcagggcct ggtctggtga agccatctga gactctgtcc 120

ctcacttgca ccgtgagcgg agtgtccctc ccagactacg gagtgagctg gattagacag 180

cctcccggaa agggactgga gtggatcgga gtgatttggg gtagcgaaac cacttactat 240

caatcttccc tgaagtcacg ggtcaccatt tcaaaggata actcaaagaa tcaagtgagc 300

ctcaagctct catcagtcac cgccgctgac accgccgtgt attactgtgc caagcattac 360

tactatggag ggtcctacgc catggactac tggggccagg gaactctggt cactgtgtca 420

tctggtggag gaggtagcgg aggaggcggg agcggtggag gtggctccga aatcgtgatg 480

acccagagcc ctgcaaccct gtccctttct cccggggaac gggctaccct ttcttgtcgg 540

gcatcacaag atatctcaaa atacctcaat tggtatcaac agaagccggg acaggcccct 600

aggcttctta tctaccacac ctctcgcctg catagcggga ttcccgcacg ctttagcggg 660

tctggaagcg ggaccgacta cactctgacc atctcatctc tccagcccga ggacttcgcc 720

gtctacttct gccagcaggg taacaccctg ccgtacacct tcggccaggg caccaagctt 780

gagatcaaaa ccactactcc cgctccaagg ccacccaccc ctgccccgac catcgcctct 840

cagccgcttt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 85

<211> 1473

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 85

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcg gcggaggcgg gagccaggtc caactccaag aaagcggacc gggtcttgtg 480

aagccatcag aaactctttc actgacttgt actgtgagcg gagtgtctct ccccgattac 540

ggggtgtctt ggatcagaca gccaccgggg aagggtctgg aatggattgg agtgatttgg 600

ggctctgaga ctacttacta ctcttcatcc ctcaagtcac gcgtcaccat ctcaaaggac 660

aactctaaga atcaggtgtc actgaaactg tcatctgtga ccgcagccga caccgccgtg 720

tactattgcg ctaagcatta ctattatggc gggagctacg caatggatta ctggggacag 780

ggtactctgg tcaccgtgtc cagcaccact accccagcac cgaggccacc caccccggct 840

cctaccatcg cctcccagcc tctgtccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt 900

ggggccgtgc atacccgggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggcccctctg 960

gctggtactt gcggggtcct gctgctttca ctcgtgatca ctctttactg taagcgcggt 1020

cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggcctgtgca gactactcaa 1080

gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc 1140

gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctacaagc aggggcagaa ccagctctac 1200

aacgaactca atcttggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg 1260

gacccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag 1320

ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga 1380

agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccaccaa ggacacctat 1440

gacgctcttc acatgcaggc cctgccgcct cgg 1473

<210> 86

<211> 1473

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 86

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcg gaggcggagg gagccaggtc caactccaag aaagcggacc gggtcttgtg 480

aagccatcag aaactctttc actgacttgt actgtgagcg gagtgtctct ccccgattac 540

ggggtgtctt ggatcagaca gccaccgggg aagggtctgg aatggattgg agtgatttgg 600

ggctctgaga ctacttacta ccaatcatcc ctcaagtcac gcgtcaccat ctcaaaggac 660

aactctaaga atcaggtgtc actgaaactg tcatctgtga ccgcagccga caccgccgtg 720

tactattgcg ctaagcatta ctattatggc gggagctacg caatggatta ctggggacag 780

ggtactctgg tcaccgtgtc cagcaccact accccagcac cgaggccacc caccccggct 840

cctaccatcg cctcccagcc tctgtccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt 900

ggggccgtgc atacccgggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggcccctctg 960

gctggtactt gcggggtcct gctgctttca ctcgtgatca ctctttactg taagcgcggt 1020

cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggcctgtgca gactactcaa 1080

gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc 1140

gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctacaagc aggggcagaa ccagctctac 1200

aacgaactca atcttggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg 1260

gacccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag 1320

ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga 1380

agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccaccaa ggacacctat 1440

gacgctcttc acatgcaggc cctgccgcct cgg 1473

<210> 87

<211> 1473

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 87

atggctctgc ccgtgaccgc actcctcctg ccactggctc tgctgcttca cgccgctcgc 60

ccacaagtcc agcttcaaga atcagggcct ggtctggtga agccatctga gactctgtcc 120

ctcacttgca ccgtgagcgg agtgtccctc ccagactacg gagtgagctg gattagacag 180

cctcccggaa agggactgga gtggatcgga gtgatttggg gtagcgaaac cacttactat 240

tcatcttccc tgaagtcacg ggtcaccatt tcaaaggata actcaaagaa tcaagtgagc 300

ctcaagctct catcagtcac cgccgctgac accgccgtgt attactgtgc caagcattac 360

tactatggag ggtcctacgc catggactac tggggccagg gaactctggt cactgtgtca 420

tctggtggag gaggtagcgg aggaggcggg agcggtggag gtggctccgg aggtggcgga 480

agcgaaatcg tgatgaccca gagccctgca accctgtccc tttctcccgg ggaacgggct 540

acccttttctt gtcgggcatc acaagatatc tcaaaatacc tcaattggta tcaacagaag 600

ccgggacagg cccctaggct tcttatctac cacacctctc gcctgcatag cgggattccc 660

gcacgcttta gcgggtctgg aagcgggacc gactacactc tgaccatctc atctctccag 720

cccgaggact tcgccgtcta cttctgccag cagggtaaca ccctgccgta caccttcggc 780

cagggcacca agcttgagat caaaaccact actcccgctc caaggccacc cacccctgcc 840

ccgaccatcg cctctcagcc gctttccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt 900

ggggccgtgc atacccgggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggcccctctg 960

gctggtactt gcggggtcct gctgctttca ctcgtgatca ctctttactg taagcgcggt 1020

cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggcctgtgca gactactcaa 1080

gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc 1140

gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctacaagc aggggcagaa ccagctctac 1200

aacgaactca atcttggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg 1260

gacccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag 1320

ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga 1380

agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccaccaa ggacacctat 1440

gacgctcttc acatgcaggc cctgccgcct cgg 1473

<210> 88

<211> 1473

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 88

atggctctgc ccgtgaccgc actcctcctg ccactggctc tgctgcttca cgccgctcgc 60

ccacaagtcc agcttcaaga atcagggcct ggtctggtga agccatctga gactctgtcc 120

ctcacttgca ccgtgagcgg agtgtccctc ccagactacg gagtgagctg gattagacag 180

cctcccggaa agggactgga gtggatcgga gtgatttggg gtagcgaaac cacttactat 240

caatcttccc tgaagtcacg ggtcaccatt tcaaaggata actcaaagaa tcaagtgagc 300

ctcaagctct catcagtcac cgccgctgac accgccgtgt attactgtgc caagcattac 360

tactatggag ggtcctacgc catggactac tggggccagg gaactctggt cactgtgtca 420

tctggtggag gaggtagcgg aggaggcggg agcggtggag gtggctccgg aggcggtggg 480

tcagaaatcg tgatgaccca gagccctgca accctgtccc tttctcccgg ggaacgggct 540

accctttctt gtcgggcatc acaagatatc tcaaaatacc tcaattggta tcaacagaag 600

ccgggacagg cccctaggct tcttatctac cacacctctc gcctgcatag cgggattccc 660

gcacgcttta gcgggtctgg aagcgggacc gactacactc tgaccatctc atctctccag 720

cccgaggact tcgccgtcta cttctgccag cagggtaaca ccctgccgta caccttcggc 780

cagggcacca agcttgagat caaaaccact actcccgctc caaggccacc cacccctgcc 840

ccgaccatcg cctctcagcc gctttccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt 900

ggggccgtgc atacccgggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggcccctctg 960

gctggtactt gcggggtcct gctgctttca ctcgtgatca ctctttactg taagcgcggt 1020

cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggcctgtgca gactactcaa 1080

gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc 1140

gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctacaagc aggggcagaa ccagctctac 1200

aacgaactca atcttggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg 1260

gacccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag 1320

ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga 1380

agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccaccaa ggacacctat 1440

gacgctcttc acatgcaggc cctgccgcct cgg 1473

<210> 89

<211> 1473

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 89

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcg gaggcggtgg gagccaggtc caactccaag aaagcggacc gggtcttgtg 480

aagccatcag aaactctttc actgacttgt actgtgagcg gagtgtctct ccccgattac 540

ggggtgtctt ggatcagaca gccaccgggg aagggtctgg aatggattgg agtgatttgg 600

ggctctgaga ctacttacta caactcatcc ctcaagtcac gcgtcaccat ctcaaaggac 660

aactctaaga atcaggtgtc actgaaactg tcatctgtga ccgcagccga caccgccgtg 720

tactattgcg ctaagcatta ctattatggc gggagctacg caatggatta ctggggacag 780

ggtactctgg tcaccgtgtc cagcaccact accccagcac cgaggccacc caccccggct 840

cctaccatcg cctcccagcc tctgtccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt 900

ggggccgtgc atacccgggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggcccctctg 960

gctggtactt gcggggtcct gctgctttca ctcgtgatca ctctttactg taagcgcggt 1020

cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggcctgtgca gactactcaa 1080

gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc 1140

gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctacaagc aggggcagaa ccagctctac 1200

aacgaactca atcttggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg 1260

gacccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag 1320

ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga 1380

agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccaccaa ggacacctat 1440

gacgctcttc acatgcaggc cctgccgcct cgg 1473

<210> 90

<211> 1473

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 90

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcg gaggcggtgg gagccaggtc caactccaag aaagcggacc gggtcttgtg 480

aagccatcag aaactctttc actgacttgt actgtgagcg gagtgtctct ccccgattac 540

ggggtgtctt ggatcagaca gccaccgggg aagggtctgg aatggattgg agtgatttgg 600

ggctctgaga ctacttacta caactcatcc ctcaagtcac gcgtcaccat ctcaaaggac 660

aactctaaga atcaggtgtc actgaaactg tcatctgtga ccgcagccga caccgccgtg 720

tactattgcg ctaagcatta ctattatggc gggagctacg caatggatta ctggggacag 780

ggtactctgg tcaccgtgtc cagcaccact accccagcac cgaggccacc caccccggct 840

cctaccatcg cctcccagcc tctgtccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt 900

ggggccgtgc atacccgggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggcccctctg 960

gctggtactt gcggggtcct gctgctttca ctcgtgatca ctctttactg taagcgcggt 1020

cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggcctgtgca gactactcaa 1080

gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc 1140

gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctacaagc aggggcagaa ccagctctac 1200

aacgaactca atcttggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg 1260

gacccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag 1320

ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga 1380

agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccaccaa ggacacctat 1440

gacgctcttc acatgcaggc cctgccgcct cgg 1473

<210> 91

<211> 1473

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 91

atggctctgc ccgtgaccgc actcctcctg ccactggctc tgctgcttca cgccgctcgc 60

ccacaagtcc agcttcaaga atcagggcct ggtctggtga agccatctga gactctgtcc 120

ctcacttgca ccgtgagcgg agtgtccctc ccagactacg gagtgagctg gattagacag 180

cctcccggaa agggactgga gtggatcgga gtgatttggg gtagcgaaac cacttactat 240

aactcttccc tgaagtcacg ggtcaccatt tcaaaggata actcaaagaa tcaagtgagc 300

ctcaagctct catcagtcac cgccgctgac accgccgtgt attactgtgc caagcattac 360

tactatggag ggtcctacgc catggactac tggggccagg gaactctggt cactgtgtca 420

tctggtggag gaggtagcgg aggaggcggg agcggtggag gtggctccgg aggtggcgga 480

agcgaaatcg tgatgaccca gagccctgca accctgtccc tttctcccgg ggaacgggct 540

acccttttctt gtcgggcatc acaagatatc tcaaaatacc tcaattggta tcaacagaag 600

ccgggacagg cccctaggct tcttatctac cacacctctc gcctgcatag cgggattccc 660

gcacgcttta gcgggtctgg aagcgggacc gactacactc tgaccatctc atctctccag 720

cccgaggact tcgccgtcta cttctgccag cagggtaaca ccctgccgta caccttcggc 780

cagggcacca agcttgagat caaaaccact actcccgctc caaggccacc cacccctgcc 840

ccgaccatcg cctctcagcc gctttccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt 900

ggggccgtgc atacccgggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggcccctctg 960

gctggtactt gcggggtcct gctgctttca ctcgtgatca ctctttactg taagcgcggt 1020

cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggcctgtgca gactactcaa 1080

gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc 1140

gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctacaagc aggggcagaa ccagctctac 1200

aacgaactca atcttggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg 1260

gacccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag 1320

ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga 1380

agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccaccaa ggacacctat 1440

gacgctcttc acatgcaggc cctgccgcct cgg 1473

<210> 92

<211> 1458

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 92

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaaattg tgatgaccca gtcacccgcc actcttagcc tttcacccgg tgagcgcgca 120

accctgtctt gcagagcctc ccaagacatc tcaaaatacc ttaattggta tcaacagaag 180

cccggacagg ctcctcgcct tctgatctac cacaccagcc ggctccattc tggaatccct 240

gccaggttca gcggtagcgg atctgggacc gactacaccc tcactatcag ctcactgcag 300

ccagaggact tcgctgtcta tttctgtcag caagggaaca ccctgcccta cacctttgga 360

cagggcacca agctcgagat taaaggtgga ggtggcagcg gaggaggtgg gtccggcggt 420

ggaggaagcc aggtccaact ccaagaaagc ggaccgggtc ttgtgaagcc atcagaaact 480

ctttcactga cttgtactgt gagcggagtg tctctccccg attacggggt gtcttggatc 540

agacagccac cggggaaggg tctggaatgg attggagtga tttggggctc tgagactact 600

tactacaact catccctcaa gtcacgcgtc accatctcaa aggacaactc taagaatcag 660

gtgtcactga aactgtcatc tgtgaccgca gccgacaccg ccgtgtacta ttgcgctaag 720

cattactatt atggcgggag ctacgcaatg gattactggg gacagggtac tctggtcacc 780

gtgtccagca ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 93

<211> 486

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 93

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

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

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80

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

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

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
130 135 140

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
145 150 155 160

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys

210 215 220

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys

225 230 235 240

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

245 250 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly

305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg

325 330 335

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

340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp

405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu

420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445
Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met

465 470 475 480
Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485
<210> 94
<211> 486
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 94
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

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

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
100 105 110
Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
130 135 140
Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
145 150 155 160

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

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
225 230 235 240
His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270
Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300
Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320
Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335
Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365
Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala

370 375 380

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

385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp

405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu

420 425 430

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

435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr

450 455 460

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

465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 95

<211> 486

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 95

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu

20 25 30

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

35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr

65 70 75 80

Ser Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys

85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala

100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met

115 120 125

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

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr

180 185 190

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser

195 200 205

Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln

245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly

305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335
Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350
Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu

355 360 365
Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380
Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400
Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415
Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu

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

<210> 96
<211> 486
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 96
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30
Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val
35 40 45

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

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

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

Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
245 250 255
Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly

305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg

325 330 335

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

340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp

405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu

420 425 430

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

435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr

450 455 460

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

465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 97

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 97

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu

20 25 30

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

35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro

65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile

85 90 95

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

100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly

180 185 190

Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Ser

195 200 205

Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn
210 215 220
Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
225 230 235 240
Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp

245 250 255
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro
260 265 270
Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
275 280 285
Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
290 295 300
Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu

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

370 375 380
Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
385 390 395 400
Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
405 410 415
Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
420 425 430
Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu

435 440 445
Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly

450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr

465 470 475 480

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 98

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 98

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu

20 25 30

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

35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro

65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile

85 90 95

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

100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly

180 185 190

Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln

195 200 205

Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn

210 215 220

Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val

225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp

245 250 255

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

260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu

275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His

290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu

305 310 315 320

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

325 330 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe

340 345 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg

355 360 365

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

370 375 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr

385 390 395 400

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
405 410 415
Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
420 425 430
Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu

435 440 445
Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
450 455 460
His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465 470 475 480
Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490
<210> 99
<211> 491
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223>
/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 99
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30
Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val
35 40 45
Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys

50 55 60
Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr
65 70 75 80
Ser Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys
85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala

100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met

115 120 125

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

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys

180 185 190

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

195 200 205

Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser

210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

225 230 235 240

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro

245 250 255

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

260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu

275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His

290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu

305 310 315 320

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

325 330 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe

340 345 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg

355 360 365

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

370 375 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr

385 390 395 400

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

405 410 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn

420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu

435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly

450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr

465 470 475 480

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 100

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 100

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu

20 25 30

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

35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr

65 70 75 80

Gln Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys

85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala

100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met

115 120 125

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

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys

180 185 190

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

195 200 205

Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser

210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

225 230 235 240

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro

245 250 255

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

260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu

275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His

290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu

305 310 315 320

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

325 330 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe

340 345 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg

355 360 365

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

370 375 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr

385 390 395 400

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

405 410 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn

420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu

435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly

450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr

465 470 475 480

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 101

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 101

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

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

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80

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

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

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
145 150 155 160

Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser
165 170 175

Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly

180 185 190

Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn
195 200 205

Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn
210 215 220

Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val

225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp

245 250 255

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

260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu

275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His

290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu

305 310 315 320

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

325 330 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe

340 345 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg

355 360 365

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

370 375 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr

385 390 395 400

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

405 410 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn

420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu

435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly

450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr

465 470 475 480

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 102

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 102

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu

20 25 30

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

35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro

65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile

85 90 95

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

100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly

180 185 190

Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn

195 200 205

Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn

210 215 220

Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val

225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp

245 250 255

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

260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu

275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His

290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu

305 310 315 320

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

325 330 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe

340 345 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg

355 360 365

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

370 375 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr

385 390 395 400

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

405 410 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn

420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu

435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly

450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr

465 470 475 480

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 103

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 103

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu

20 25 30

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

35 40 45

Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr

65 70 75 80

Asn Ser Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys

85 90 95

Asn Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala

100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met

115 120 125

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

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys

180 185 190

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

195 200 205

Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser

210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

225 230 235 240

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro

245 250 255

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

260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu

275 280 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His

290 295 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu

305 310 315 320

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

325 330 335

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe

340 345 350

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg

355 360 365

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

370 375 380

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr

385 390 395 400

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

405 410 415

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn

420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu

435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly

450 455 460

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr

465 470 475 480

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 104

<211> 486

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 104

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu

20 25 30

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

35 40 45

Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro

65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile

85 90 95

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

100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser

195 200 205

Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys

210 215 220

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys

225 230 235 240

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

245 250 255

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly

305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg

325 330 335

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

340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp

405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu

420 425 430

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

435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr

450 455 460

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

465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 105

<211> 813

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 105

atggccctgc ccgtcaccgc tctgctgctg ccccttgctc tgcttcttca tgcagcaagg 60

ccggacatcc agatgaccca aaccacctca tccctctctg cctctcttgg agacagggtg 120

accatttctt gtcgcgccag ccaggacatc agcaagtatc tgaactggta tcagcagaag 180

ccggacggaa ccgtgaagct cctgatctac catacctctc gcctgcatag cggcgtgccc 240

tcacgcttct ctggaagcgg atcaggaacc gattattctc tcactatttc aaatcttgag 300

caggaagata ttgccaccta tttctgccag cagggtaata ccctgcccta caccttcgga 360

ggagggacca agctcgaaat caccggtgga ggaggcagcg gcggtggagg gtctggtgga 420

ggtggttctg aggtgaagct gcaagaatca ggccctggac ttgtggcccc ttcacagtcc 480

ctgagcgtga cttgcaccgt gtccggagtc tccctgcccg actacggagt gtcatggatc 540

agacaacctc cacggaaagg actggaatgg ctcggtgtca tctggggtag cgaaactact 600

tactacaatt cagccctcaa aagcaggctg actattatca aggacaacag caagtcccaa 660

gtctttctta agatgaactc actccagact gacgacaccg caatctacta ttgtgctaag 720

cactactact acggaggatc ctacgctatg gattactggg gacaaggtac ttccgtcact 780

gtctcttcac accatcatca ccatcaccat cac 813

<210> 106

<211> 271

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 106

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu
20 25 30

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

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

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

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

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

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
245 250 255
Thr Ser Val Thr Val Ser Ser His His His His His His His His
260 265 270
<210> 107
<211> 1458
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 107

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60

ccggacatcc agatgacaca gactacatcc tccctgtctg cctctctggg agacagagtc 120

accatcagtt gcagggcaag tcaggacatt agtaaatatt taaattggta tcagcagaaa 180

ccagatggaa ctgttaaact cctgatctac catacatcaa gattacactc aggagtccca 240

tcaaggttca gtggcagtgg gtctggaaca gattattctc tcaccattag caacctggag 300

caagaagata ttgccactta cttttgccaa cagggtaata cgcttccgta cacgttcgga 360

ggggggacca agctggagat cacaggtggc ggtggctcgg gcggtggtgg gtcgggtggc 420

ggcggatctg aggtgaaact gcaggagtca ggacctggcc tggtggcgcc ctcacagagc 480

ctgtccgtca catgcactgt ctcaggggtc tcattacccg actatggtgt aagctggatt 540

cgccagcctc cacgaaaggg tctggagtgg ctgggagtaa tatggggtag tgaaaccaca 600

tactataatt cagctctcaa atccagactg accatcatca aggacaactc caagagccaa 660

gttttcttaa aaatgaacag tctgcaaact gatgacacag ccatttacta ctgtgccaaa 720

cattattact acggtggtag ctatgctatg gactactggg gccaaggaac ctcagtcacc 780

gtctcctcaa ccacgacgcc agcgccgcga ccaccaacac cggcgcccac catcgcgtcg 840

cagcccctgt ccctgcgccc agaggcgtgc cggccagcgg cgggggggcgc agtgcacacg 900

agggggctgg acttcgcctg tgatatctac atctgggcgc ccttggccgg gacttgtggg 960

gtccttctcc tgtcactggt tatcaccctt tactgcaaac ggggcagaaa gaaactcctg 1020

tatatattca aacaaccatt tatgagacca gtacaaacta ctcaagagga agatggctgt 1080

agctgccgat ttccagaaga agaagaagga ggatgtgaac tgagagtgaa gttcagcagg 1140

agcgcagacg cccccgcgta caagcagggc cagaaccagc tctataacga gctcaatcta 1200

ggacgaagag aggagtacga tgttttggac aagagacgtg gccgggaccc tgagatgggg 1260

ggaaagccga gaaggaagaa ccctcaggaa ggcctgtaca atgaactgca gaaagataag 1320

atggcggagg cctacagtga gattgggatg aaaggcgagc gccggagggg caaggggcac 1380

gatggccttt accagggtct cagtacagcc accaaggaca cctacgacgc ccttcacatg 1440

caggccctgc cccctcgc 1458

<210> 108

<211> 486

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 108

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu
20 25 30

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

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

Val Lys Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly
100 105 110

Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
130 135 140

Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser
145 150 155 160

Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
165 170 175

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly
180 185 190

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser
195 200 205

Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys

210 215 220

Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys

225 230 235 240

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly

305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg

325 330 335

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

340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp

405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu

420 425 430

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

435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr

450 455 460

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

465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 109

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 109

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Gly Gly Gly Ser

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Lys Leu Gln Glu

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

210 215 220
Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
225 230 235 240
Ser Ser

<210> 110
<211> 244
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 110
Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

Met Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys
85 90 95

Ala Arg Lys Thr Ile Ser Ser Val Val Asp Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Leu Thr Gln Ser Pro Lys
130 135 140

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

Thr Ile Thr Asn Val Gln Ser Lys Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln
210 215 220
Tyr Asn Arg Tyr Pro Tyr Thr Ser Phe Phe Phe Thr Lys Leu Glu Ile
225 230 235 240
Lys Arg Arg Ser

<210> 111
<211> 464
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 111
Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser

1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Gln Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys

85 90 95

Ala Arg Lys Thr Ile Ser Ser Val Val Asp Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala

145 150 155 160

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

165 170 175

Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Ser Ala Thr Tyr Arg Asn Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Asn Arg Tyr Pro Tyr Thr Ser Phe Phe Phe Thr Lys Leu Glu Ile

225 230 235 240

Lys Arg Arg Ser Lys Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp

245 250 255

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

260 265 270

Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu

275 280 285

Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val

290 295 300

Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His

305 310 315 320

Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys

325 330 335

His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser

340 345 350

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly

355 360 365

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr

370 375 380

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys

385 390 395 400

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys

405 410 415

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg

420 425 430

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

435 440 445

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

450 455 460

<210> 112

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 112

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly

100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys

115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile

165 170 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn

195 200 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr

210 215 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Glu

245

<210> 113

<211> 439

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 113

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140

Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
165 170 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn
195 200 205
Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
210 215 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
245 250 255
Pro Met Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr
260 265 270
Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Lys Arg Gly
275 280 285

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

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

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
420 425 430
Gln Ala Leu Pro Pro Arg Leu

435

<210> 114

<211> 819

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 114

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys
115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
130 135 140

Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile
165 170 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn

195 200 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr

210 215 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Pro Met Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr

260 265 270

Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Lys Arg Gly

275 280 285

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

290 295 300

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Glu Glu Glu

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu

340 345 350

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp

355 360 365

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu

370 375 380

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

385 390 395 400

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr

405 410 415

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

420 425 430

Gln Ala Leu Pro Pro Arg Leu Glu Gly Gly Gly Glu Gly Arg Gly Ser
435 440 445
Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Arg Met Leu
450 455 460
Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro Ala Phe

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

530 535 540
Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala
545 550 555 560
Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile
565 570 575
Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val
580 585 590
Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser

595 600 605
Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn
610 615 620
Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys
625 630 635 640
Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val
645 650 655
Cys His Ala Leu Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg

660 665 670
Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp

675 680 685

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

690 695 700

Glu Cys Ile Gln Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile

705 710 715 720

Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr

725 730 735

Ile Asp Gly Pro His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly

740 745 750

Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys

755 760 765

His Leu Cys His Pro Asn Cys Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu

770 775 780

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

785 790 795 800

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

805 810 815

Leu Phe Met

<210> 115

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 115

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly

100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys

115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile

165 170 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn

195 200 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr

210 215 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 116

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 116

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Ser Thr Ser Gly

100 105 110

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys

115 120 125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile

165 170 175

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn

195 200 205

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr

210 215 220

Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
225 230 235 240
Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro
245 250 255
Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly

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

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

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

450 455 460
Pro Pro Arg

465

<210> 117

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 117

Asp Tyr Gly Val Ser

1 5

<210> 118

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 118

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

1 5 10 15

<210> 119

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 119

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

1 5 10 15

<210> 120

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 120

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 121

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 121

Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 122

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 122

His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 123

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 123

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 124

<211> 7

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 124

His Thr Ser Arg Leu His Ser

1 5

<210> 125

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 125

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 126

<211> 521

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 126

acccctctct ccagccacta agccagttgc tccctcggct gacggctgca cgcgaggcct 60

ccgaacgtct tacgccttgt ggcgcgcccg tccttgtccc gggtgtgatg gcggggtgtg 120

gggcggaggg cgtggcgggg aagggccggc gacgagagcc gcgcgggacg actcgtcggc 180

gataaccggt gtcgggtagc gccagccgcg cgacggtaac gagggaccgc gacaggcaga 240

cgctcccatg atcactctgc acgccgaagg caaatagtgc aggccgtgcg gcgcttggcg 300

ttccttggaa gggctgaatc cccgcctcgt ccttcgcagc ggcccccccgg gtgttcccat 360

cgccgcttct aggcccactg cgacgcttgc ctgcacttct tacacgctct gggtcccagc 420

cgcggcgacg caaagggcct tggtgcgggt ctcgtcggcg cagggacgcg tttgggtccc 480

gacggaacct tttccgcgtt ggggttgggg caccataagc t 521

<210> 127

<211> 118

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 127

acccctctct ccagccacta agccagttgc tccctcggct gacggctgca cgcgaggcct 60

ccgaacgtct tacgccttgt ggcgcgcccg tccttgtccc gggtgtgatg gcggggtg 118

<210> 128

<211> 221

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 128

acccctctct ccagccacta agccagttgc tccctcggct gacggctgca cgcgaggcct 60

ccgaacgtct tacgccttgt ggcgcgcccg tccttgtccc gggtgtgatg gcggggtgtg 120

gggcggaggg cgtggcgggg aagggccggc gacgagagcc gcgcgggacg actcgtcggc 180

gataaccggt gtcgggtagc gccagccgcg cgacggtaac g 221

<210> 129

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 129

acccctctct ccagccacta agccagttgc tccctcggct gacggctgca cgcgaggcct 60

ccgaacgtct tacgccttgt ggcgcgcccg tccttgtccc gggtgtgatg gcggggtgtg 120

gggcggaggg cgtggcgggg aagggccggc gacgagagcc gcgcgggacg actcgtcggc 180

gataaccggt gtcgggtagc gccagccgcg cgacggtaac gagggaccgc gacaggcaga 240

cgctcccatg atcactctgc acgccgaagg caaatagtgc aggccgtgcg gcgcttggcg 300

ttccttggaa gggctgaatc cccg 324

<210> 130

<211> 422

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 130

acccctctct ccagccacta agccagttgc tccctcggct gacggctgca cgcgaggcct 60

ccgaacgtct tacgccttgt ggcgcgcccg tccttgtccc gggtgtgatg gcggggtgtg 120

gggcggaggg cgtggcgggg aagggccggc gacgagagcc gcgcgggacg actcgtcggc 180

gataaccggt gtcgggtagc gccagccgcg cgacggtaac gagggaccgc gacaggcaga 240

cgctcccatg atcactctgc acgccgaagg caaatagtgc aggccgtgcg gcgcttggcg 300

ttccttggaa gggctgaatc cccgcctcgt ccttcgcagc ggcccccccgg gtgttcccat 360

cgccgcttct aggcccactg cgacgcttgc ctgcacttct tacacgctct gggtcccagc 420

cg 422

<210> 131

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<220><221> VARIANT
<222> (1)..(3)
<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature
<222> (1)..(21)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"
<400> 131
Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu
1 5 10 15
Glu Asn Pro Gly Pro
20
<210> 132
<211> 22
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"
<220><221> VARIANT
<222> (1)..(3)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(22)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"
<400> 132
Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro

20

<210> 133

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(3)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(23)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no

preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 133

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

1 5 10 15

Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro

20

<210> 134

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(3)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(25)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 134

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

1 5 10 15

Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro

20 25

<210> 135

<211> 1132

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 135

Met Pro Arg Ala Pro Arg Cys Arg Ala Val Arg Ser Leu Leu Arg Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Leu Val Ala Gln Cys Leu Val Cys Val Pro Trp Asp Ala Arg Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Ala Arg Val Leu Gln Arg Leu Cys Glu Arg Gly Ala Lys Asn Val

85 90 95

Leu Ala Phe Gly Phe Ala Leu Leu Asp Gly Ala Arg Gly Gly Pro Pro

100 105 110

Glu Ala Phe Thr Thr Ser Val Arg Ser Tyr Leu Pro Asn Thr Val Thr

115 120 125

Asp Ala Leu Arg Gly Ser Gly Ala Trp Gly Leu Leu Leu Arg Arg Val

130 135 140

Gly Asp Asp Val Leu Val His Leu Leu Ala Arg Cys Ala Leu Phe Val
145 150 155 160
Leu Val Ala Pro Ser Cys Ala Tyr Gln Val Cys Gly Pro Pro Leu Tyr

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

225 230 235 240
Gly Ala Ala Pro Glu Pro Glu Arg Thr Pro Val Gly Gln Gly Ser Trp
245 250 255
Ala His Pro Gly Arg Thr Arg Gly Pro Ser Asp Arg Gly Phe Cys Val
260 265 270
Val Ser Pro Ala Arg Pro Ala Glu Glu Ala Thr Ser Leu Glu Gly Ala
275 280 285
Leu Ser Gly Thr Arg His Ser His Pro Ser Val Gly Arg Gln His His

290 295 300
Ala Gly Pro Pro Ser Thr Ser Arg Pro Pro Arg Pro Trp Asp Thr Pro
305 310 315 320
Cys Pro Pro Val Tyr Ala Glu Thr Lys His Phe Leu Tyr Ser Ser Gly
325 330 335
Asp Lys Glu Gln Leu Arg Pro Ser Phe Leu Leu Ser Ser Leu Arg Pro
340 345 350
Ser Leu Thr Gly Ala Arg Arg Leu Val Glu Thr Ile Phe Leu Gly Ser

355 360 365
Arg Pro Trp Met Pro Gly Thr Pro Arg Arg Leu Pro Arg Leu Pro Gln
370 375 380
Arg Tyr Trp Gln Met Arg Pro Leu Phe Leu Glu Leu Leu Gly Asn His

385 390 395 400

Ala Gln Cys Pro Tyr Gly Val Leu Leu Lys Thr His Cys Pro Leu Arg

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Val Gln Leu Leu Arg Gln His Ser Ser Pro Trp Gln Val Tyr Gly Phe

450 455 460

Val Arg Ala Cys Leu Arg Arg Leu Val Pro Pro Gly Leu Trp Gly Ser

465 470 475 480

Arg His Asn Glu Arg Arg Phe Leu Arg Asn Thr Lys Lys Phe Ile Ser

485 490 495

Leu Gly Lys His Ala Lys Leu Ser Leu Gln Glu Leu Thr Trp Lys Met

500 505 510

Ser Val Arg Gly Cys Ala Trp Leu Arg Arg Ser Pro Gly Val Gly Cys

515 520 525

Val Pro Ala Ala Glu His Arg Leu Arg Glu Glu Ile Leu Ala Lys Phe

530 535 540

Leu His Trp Leu Met Ser Val Tyr Val Val Glu Leu Leu Arg Ser Phe

545 550 555 560

Phe Tyr Val Thr Glu Thr Thr Phe Gln Lys Asn Arg Leu Phe Phe Tyr

565 570 575

Arg Lys Ser Val Trp Ser Lys Leu Gln Ser Ile Gly Ile Arg Gln His

580 585 590

Leu Lys Arg Val Gln Leu Arg Glu Leu Ser Glu Ala Glu Val Arg Gln

595 600 605

His Arg Glu Ala Arg Pro Ala Leu Leu Thr Ser Arg Leu Arg Phe Ile

610 615 620

Pro Lys Pro Asp Gly Leu Arg Pro Ile Val Asn Met Asp Tyr Val Val

625 630 635 640

Gly Ala Arg Thr Phe Arg Arg Glu Lys Arg Ala Glu Arg Leu Thr Ser
645 650 655
Arg Val Lys Ala Leu Phe Ser Val Leu Asn Tyr Glu Arg Ala Arg Arg
660 665 670
Pro Gly Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Gly Leu Asp Asp Ile His Arg

675 680 685
Ala Trp Arg Thr Phe Val Leu Arg Val Arg Ala Gln Asp Pro Pro Pro
690 695 700
Glu Leu Tyr Phe Val Lys Val Asp Val Thr Gly Ala Tyr Asp Thr Ile
705 710 715 720
Pro Gln Asp Arg Leu Thr Glu Val Ile Ala Ser Ile Ile Lys Pro Gln
725 730 735
Asn Thr Tyr Cys Val Arg Arg Tyr Ala Val Val Gln Lys Ala Ala His

740 745 750
Gly His Val Arg Lys Ala Phe Lys Ser His Val Ser Thr Leu Thr Asp
755 760 765
Leu Gln Pro Tyr Met Arg Gln Phe Val Ala His Leu Gln Glu Thr Ser
770 775 780
Pro Leu Arg Asp Ala Val Val Ile Glu Gln Ser Ser Ser Leu Asn Glu
785 790 795 800
Ala Ser Ser Gly Leu Phe Asp Val Phe Leu Arg Phe Met Cys His His

805 810 815
Ala Val Arg Ile Arg Gly Lys Ser Tyr Val Gln Cys Gln Gly Ile Pro
820 825 830
Gln Gly Ser Ile Leu Ser Thr Leu Leu Cys Ser Leu Cys Tyr Gly Asp
835 840 845
Met Glu Asn Lys Leu Phe Ala Gly Ile Arg Arg Asp Gly Leu Leu Leu
850 855 860
Arg Leu Val Asp Asp Phe Leu Leu Val Thr Pro His Leu Thr His Ala

865 870 875 880
Lys Thr Phe Leu Arg Thr Leu Val Arg Gly Val Pro Glu Tyr Gly Cys

885 890 895

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

900 905 910

Ala Leu Gly Gly Thr Ala Phe Val Gln Met Pro Ala His Gly Leu Phe

915 920 925

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

930 935 940

Asp Tyr Ser Ser Tyr Ala Arg Thr Ser Ile Arg Ala Ser Leu Thr Phe

945 950 955 960

Asn Arg Gly Phe Lys Ala Gly Arg Asn Met Arg Arg Lys Leu Phe Gly

965 970 975

Val Leu Arg Leu Lys Cys His Ser Leu Phe Leu Asp Leu Gln Val Asn

980 985 990

Ser Leu Gln Thr Val Cys Thr Asn Ile Tyr Lys Ile Leu Leu Leu Gln

995 1000 1005

Ala Tyr Arg Phe His Ala Cys Val Leu Gln Leu Pro Phe His Gln

1010 1015 1020

Gln Val Trp Lys Asn Pro Thr Phe Phe Leu Arg Val Ile Ser Asp

1025 1030 1035

Thr Ala Ser Leu Cys Tyr Ser Ile Leu Lys Ala Lys Asn Ala Gly

1040 1045 1050

Met Ser Leu Gly Ala Lys Gly Ala Ala Gly Pro Leu Pro Ser Glu

1055 1060 1065

Ala Val Gln Trp Leu Cys His Gln Ala Phe Leu Leu Lys Leu Thr

1070 1075 1080

Arg His Arg Val Thr Tyr Val Pro Leu Leu Gly Ser Leu Arg Thr

1085 1090 1095

Ala Gln Thr Gln Leu Ser Arg Lys Leu Pro Gly Thr Thr Leu Thr

1100 1105 1110

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

1115 1120 1125

Thr Ile Leu Asp

1130

<210> 136

<211> 4027

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 136

caggcagcgt ggtcctgctg cgcacgtggg aagccctggc cccggccacc cccgcgatgc 60

cgcgcgctcc ccgctgccga gccgtgcgct ccctgctgcg cagccactac cgcgaggtgc 120

tgccgctggc cacgttcgtg cggcgcctgg ggccccaggg ctggcggctg gtgcagcgcg 180

gggacccggc ggctttccgc gcgctggtgg cccagtgcct ggtgtgcgtg ccctgggacg 240

cacggccgcc ccccgccgcc ccctccttcc gccaggtgtc ctgcctgaag gagctggtgg 300

cccgagtgct gcagaggctg tgcgagcgcg gcgcgaagaa cgtgctggcc ttcggcttcg 360

cgctgctgga cggggcccgc gggggccccc ccgaggcctt caccaccagc gtgcgcagct 420

acctgcccaa cacggtgacc gacgcactgc gggggagcgg ggcgtggggg ctgctgttgc 480

gccgcgtggg cgacgacgtg ctggttcacc tgctggcacg ctgcgcgctc tttgtgctgg 540

tggctcccag ctgcgcctac caggtgtgcg ggccgccgct gtaccagctc ggcgctgcca 600

ctcaggcccg gcccccgcca cacgctagtg gaccccgaag gcgtctggga tgcgaacggg 660

cctggaacca tagcgtcagg gaggccgggg tccccctggg cctgccagcc ccgggtgcga 720

ggaggcgcgg gggcagtgcc agccgaagtc tgccgttgcc caagaggccc aggcgtggcg 780

ctgcccctga gccggagcgg acgcccgttg ggcaggggtc ctgggcccac ccgggcagga 840

cgcgtggacc gagtgaccgt ggtttctgtg tggtgtcacc tgccagaccc gccgaagaag 900

ccacctcttt ggagggtgcg ctctctggca cgcgccactc ccacccatcc gtgggccgcc 960

agcaccacgc gggccccccca tccacatcgc ggccaccacg tccctgggac acgccttgtc 1020

ccccggtgta cgccgagacc aagcacttcc tctactcctc aggcgacaag gagcagctgc 1080

ggccctcctt cctactcagc tctctgaggc ccagcctgac tggcgctcgg aggctcgtgg 1140

agaccatctt tctgggttcc aggccctgga tgccagggac tccccgcagg ttgccccgcc 1200

tgccccagcg ctactggcaa atgcggcccc tgtttctgga gctgcttggg aaccacgcgc 1260

agtgccccta cggggtgctc ctcaagacgc actgcccgct gcgagctgcg gtcaccccag 1320

cagccggtgt ctgtgcccgg gagaagcccc agggctctgt ggcggccccc gaggaggagg 1380

acacagaccc ccgtcgcctg gtgcagctgc tccgccagca cagcagcccc tggcaggtgt 1440

acggcttcgt gcgggcctgc ctgcgccggc tggtgccccc aggcctctgg ggctccaggc 1500

acaacgaacg ccgcttcctc aggaacacca agaagttcat ctccctgggg aagcatgcca 1560

agctctcgct gcaggagctg acgtggaaga tgagcgtgcg gggctgcgct tggctgcgca 1620
ggagcccagg ggttggctgt gttccggccg cagagcaccg tctgcgtgag gagatcctgg 1680
ccaagttcct gcactggctg atgagtgtgt acgtcgtcga gctgctcagg tctttctttt 1740
atgtcacgga gaccacgttt caaaagaaca ggctcttttt ctaccggaag agtgtctgga 1800
gcaagttgca aagcattgga atcagacagc acttgaagag ggtgcagctg cgggagctgt 1860
cggaagcaga ggtcaggcag catcgggaag ccaggcccgc cctgctgacg tccagactcc 1920
gcttcatccc caagcctgac gggctgcggc cgattgtgaa catggactac gtcgtgggag 1980

ccagaacgtt ccgcagagaa aagagggccg agcgtctcac ctcgagggtg aaggcactgt 2040
tcagcgtgct caactacgag cgggcgcggc gccccggcct cctgggcgcc tctgtgctgg 2100
gcctggacga tatccacagg gcctggcgca ccttcgtgct gcgtgtgcgg gcccaggacc 2160
cgccgcctga gctgtacttt gtcaaggtgg atgtgacggg cgcgtacgac accatccccc 2220
aggacaggct cacggaggtc atcgccagca tcatcaaacc ccagaacacg tactgcgtgc 2280
gtcggtatgc cgtggtccag aaggccgccc atgggcacgt ccgcaaggcc ttcaagagcc 2340
acgtctctac cttgacagac ctccagccgt acatgcgaca gttcgtggct cacctgcagg 2400

agaccagccc gctgagggat gccgtcgtca tcgagcagag ctcctccctg aatgaggcca 2460
gcagtggcct cttcgacgtc ttcctacgct tcatgtgcca ccacgccgtg cgcatcaggg 2520
gcaagtccta cgtccagtgc caggggatcc cgcagggctc catcctctcc acgctgctct 2580
gcagcctgtg ctacggcgac atggagaaca agctgtttgc ggggattcgg cgggacgggc 2640
tgctcctgcg tttggtggat gatttcttgt tggtgacacc tcacctcacc cacgcgaaaa 2700
ccttcctcag gaccctggtc cgaggtgtcc ctgagtatgg ctgcgtggtg aacttgcgga 2760
agacagtggt gaacttccct gtagaagacg aggccctggg tggcacggct tttgttcaga 2820

tgccggccca cggcctattc ccctggtgcg gcctgctgct ggatacccgg accctggagg 2880
tgcagagcga ctactccagc tatgcccgga cctccatcag agccagtctc accttcaacc 2940
gcggcttcaa ggctgggagg aacatgcgtc gcaaactctt tggggtcttg cggctgaagt 3000
gtcacagcct gtttctggat ttgcaggtga acagcctcca gacggtgtgc accaacatct 3060
acaagatcct cctgctgcag gcgtacaggt ttcacgcatg tgtgctgcag ctcccatttc 3120
atcagcaagt ttggaagaac cccacatttt tcctgcgcgt catctctgac acggcctccc 3180
tctgctactc catcctgaaa gccaagaacg cagggatgtc gctgggggcc aagggcgccg 3240

ccggccctct gccctccgag gccgtgcagt ggctgtgcca ccaagcattc ctgctcaagc 3300

tgactcgaca ccgtgtcacc tacgtgccac tcctggggtc actcaggaca gcccagacgc 3360

agctgagtcg gaagctcccg gggacgacgc tgactgccct ggaggccgca gccaacccgg 3420

cactgccctc agacttcaag accatcctgg actgatggcc acccgcccac agccaggccg 3480

agagcagaca ccagcagccc tgtcacgccg ggctctacgt cccagggagg gaggggcggc 3540

ccacacccag gcccgcaccg ctgggagtct gaggcctgag tgagtgtttg gccgaggcct 3600

gcatgtccgg ctgaaggctg agtgtccggc tgaggcctga gcgagtgtcc agccaagggc 3660

tgagtgtcca gcacacctgc cgtcttcact tccccacagg ctggcgctcg gctccacccc 3720

agggccagct tttcctcacc aggagcccgg cttccactcc ccacatagga atagtccatc 3780

cccagattcg ccattgttca cccctcgccc tgccctcctt tgccttccac ccccaccatc 3840

caggtggaga ccctgagaag gaccctggga gctctgggaa tttggagtga ccaaaggtgt 3900

gccctgtaca caggcgagga ccctgcacct ggatgggggt ccctgtgggt caaattgggg 3960

ggaggtgctg tgggagtaaa atactgaata tatgagtttt tcagttttga aaaaaaaaaa 4020

aaaaaaa 4027

<210> 137

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 137

Thr Tyr Trp Met His

1 5

<210> 138

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 138

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

1 5 10 15

Asn

<210> 139

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 139

Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr

1 5

<210> 140

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 140

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

1 5

<210> 141

<211> 6

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 141

Tyr Pro Gly Thr Gly Gly

1 5

<210> 142

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 142

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 143

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 143

caggtccagc tgcagcaacc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240

atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 144

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 144

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 145

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 145

caggtccagc tgcagcagtc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240

atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 146

<211

> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 146

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu

1 5 10 15

Thr

<210> 147

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 147

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 148

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 148

Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr

1 5

<210> 149

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 149

Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Gly Asn Gln Lys Asn Phe

1 5 10

<210> 150

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 150

Trp Ala Ser

1

<210> 151

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 151

Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys

1 5

<210> 152

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 152

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 153

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 153

gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact 60

atgagctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtgcacgt tcggaggggg gaccaagctg gaaataaaa 339

<210> 154

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 154

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 155

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 155

caggtccagc tgcagcagcc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240

atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c 351

<210> 156

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 156

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320
Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

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

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

<210> 157
<211> 1332
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 157
caggtccagc tgcagcagcc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60
tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg 120
cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180
gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240

atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc 360

aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660

cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcctggggg gaccatcagt cttcctgttc 720

cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg 780

gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtg 960

tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020

cgagagccac aggtgtacac cctgcccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200

ttcttcctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320

tctctgggta aa 1332

<210> 158

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 158

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

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

Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 159
<211> 351
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 159
caggtccagc tgcagcagtc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg 120
cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180
gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240
atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact 300
actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c 351
<210> 160
<211> 444
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 160

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

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

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

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

<210> 161

<211

> 1332

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 161

caggtccagc tgcagcagtc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240

atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc 360

aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660

cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcctggggg gaccatcagt cttcctgttc 720

cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg 780

gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtg 960

tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020

cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200

ttcttcctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320

tctctgggta aa 1332

<210> 162

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 162

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

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

100 105 110

Lys

<210> 163

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 163

gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact 60

atgagctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtgcacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 164

<211> 220

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 164

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr

180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 165

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 165

gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact 60

atgagctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtgcacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 166

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 166

Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 167

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 167

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr

1 5

<210> 168

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 168

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 169

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 169

gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact 60

atgagctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 170

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 170

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

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

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

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 171
<211> 660
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"
<400> 171
gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact 60
atgagctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 172

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 172

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 173

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 173

gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120

actggacaag ggcttgagtg gatgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaagaacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c 351

<210> 174

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 174

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285

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

290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335

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

340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440

<210> 175

<211> 1332

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 175

gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120

actggacaag ggcttgagtg gatgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaagaacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc 360

aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660

cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcctggggg gaccatcagt cttcctgttc 720

cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg 780

gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtg 960

tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020

cgagagccac aggtgtacac cctgcccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200

ttcttcctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320

tctctgggta aa 1332

<210> 176

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 176

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 177
<211> 339
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 177
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120
tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180
gaatctgggg tcccatcaag gttcagcggc agtggatctg ggacagaatt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcagcctga tgattttgca acttattact gtcagaatga ttatagttat 300
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339
<210> 178
<211> 220
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 178
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220
<210> 179
<211> 660
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 179

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccatcaag gttcagcggc agtggatctg ggacagaatt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcagcctga tgattttgca acttattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 180

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 180

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile

50 55 60

Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Asn Asn Ile Glu Ser Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 181

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 181

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctggga tcccacctcg attcagtggc agcgggtatg gaacagattt taccctcaca 240

attaataaca tagaatctga ggatgctgca tattacttct gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 182

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 182

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile

50 55 60

Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Asn Asn Ile Glu Ser Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

115 120 125

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

130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp

165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr

180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 183

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 183

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctggga tcccacctcg attcagtggc agcgggtatg gaacagattt taccctcaca 240

attaataaca tagaatctga ggatgctgca tattacttct gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 184

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 184

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 185

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 185

gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactggat caggcagtcc 120

ccatcgagag gccttgagtg gctgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c 351

<210> 186

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 186

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285

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

290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335

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

340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440

<210> 187

<211> 1332

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 187

gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactggat caggcagtcc 120

ccatcgagag gccttgagtg gctgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc 360

aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660

cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcctggggg gaccatcagt cttcctgttc 720

cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg 780

gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtg 960

tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020

cgagagccac aggtgtacac cctgcccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200

ttcttcctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320

tctctgggta aa 1332

<210> 188

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 188

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 189

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 189

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccatcaag gttcagtgga agtggatctg ggacagattt tactttcacc 240

atcagcagcc tgcagcctga agatattgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 190

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 190

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 191

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 191

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccatcaag gttcagtgga agtggatctg ggacagattt tactttcacc 240

atcagcagcc tgcagcctga agatattgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 192

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 192

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 193

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 193

gatattgtga tgacccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 194

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 194

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

115 120 125

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

130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp

165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr

180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 195

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 195

gatattgtga tgacccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 196

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 196

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 197
<211> 339
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 197
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120
tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240
atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339
<210> 198
<211> 220
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 198
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

115 120 125

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

130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp

165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr

180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 199

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 199

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 200

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 200

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

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

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 201

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 201

gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60

atcacctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 202

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 202

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

115 120 125

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

130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp

165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr

180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 203

<211

> 660

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 203

gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60

atcacctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 204

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 204

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 205

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 205

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 206

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 206

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

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

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

<210> 207

<211

> 660

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 207

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120
tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180
gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240
atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 208

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 208

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

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

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 209

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 209

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtacctgc agaagccagg gcagtctcca cagctcctga tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 210

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 210

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

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

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

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

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220
<210> 211
<211
> 660
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 211
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120
tggtacctgc agaagccagg gcagtctcca cagctcctga tctattgggc atccactagg 180
gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240
atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 212

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 212

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 213

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 213

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttaacc 120

tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 214

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 214

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

115 120 125

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

130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp

165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr

180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 215

<211

> 660

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 215

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttaacc 120

tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 216

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 216

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 217

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 217

caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactggat caggcagtcc 120

ccatcgagag gccttgagtg gctgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttactg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c 351

<210> 218

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 218

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285

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

290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335

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

340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440

<210> 219

<211> 1332

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 219

caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactggat caggcagtcc 120

ccatcgagag gccttgagtg gctgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttactg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc 360

aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660

cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcctggggg gaccatcagt cttcctgttc 720

cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg 780

gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtg 960

tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020

cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200

ttcttcctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320

tctctgggta aa 1332

<210> 220

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 220

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 221

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 221

gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c 351

<210> 222

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 222

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285

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

290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335

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

385 390 395 400
Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440
<210> 223
<211> 1332
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 223
gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60
tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180
gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300
actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc 360

aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc 420
gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540
tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660

cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcctggggg gaccatcagt cttcctgttc 720

cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg 780

gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtg 960

tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020

cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200

ttcttcctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320

tctctgggta aa 1332

<210> 224

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 224

gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60

tcctgcaagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcgacaggct 120

accggccagg gcctggaatg gatgggcaac atctatcctg gcaccggcgg ctccaacttc 180

gacgagaagt tcaagaacag agtgaccatc accgccgaca agtccacctc caccgcctac 240

atggaactgt cctccctgag atccgaggac accgccgtgt actactgcac ccggtggaca 300

accggcacag gcgcttattg gggccagggc accacagtga ccgtgtcctc t 351

<210> 225

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 225

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro

210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

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

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

385 390 395 400
Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440
<210> 226
<211> 1329
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 226

gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60

tcctgcaagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcgacaggct 120

accggccagg gcctggaatg gatgggcaac atctatcctg gcaccggcgg ctccaacttc 180

gacgagaagt tcaagaacag agtgaccatc accgccgaca agtccacctc caccgcctac 240

atggaactgt cctccctgag atccgaggac accgccgtgt actactgcac ccggtggaca 300

accggcacag gcgcttattg gggccagggc accacagtga ccgtgtcctc tgcttctacc 360

aaggggccca gcgtgttccc cctggccccc tgctccagaa gcaccagcga gagcacagcc 420

gccctgggct gcctggtgaa ggactacttc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc 480

ggagccctga ccagcggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540

agcctgagca gcgtggtgac cgtgcccagc agcagcctgg gcaccaagac ctacacctgt 600

aacgtggacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gggtggagag caagtacggc 660

ccaccctgcc ccccctgccc agcccccgag ttcctgggcg gacccagcgt gttcctgttc 720

ccccccaagc ccaaggacac cctgatgatc agcagaaccc ccgaggtgac ctgtgtggtg 780

gtggacgtgt cccaggagga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 840

gtgcacaacg ccaagaccaa gcccagagag gagcagttta acagcaccta ccgggtggtg 900

tccgtgctga ccgtgctgca ccaggactgg ctgaacggca aagagtacaa gtgtaaggtc 960

tccaacaagg gcctgccaag cagcatcgaa aagaccatca gcaaggccaa gggccagcct 1020

agagagcccc aggtctacac cctgccaccc agccaagagg agatgaccaa gaaccaggtg 1080

tccctgacct gtctggtgaa gggcttctac ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc acccccccag tgctggacag cgacggcagc 1200

ttcttcctgt acagcaggct gaccgtggac aagtccagat ggcaggaggg caacgtcttt 1260

agctgctccg tgatgcacga ggccctgcac aaccactaca cccagaagag cctgagcctg 1320

tccctgggc 1329

<210> 227

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 227

gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc 60

ctgtcctgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccacccgg 180

gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgagtt taccctgacc 240

atctccagcc tgcagcccga cgacttcgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300

ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaag 339

<210> 228

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 228

gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc 60

ctgtcctgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccacccgg 180

gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgagtt taccctgacc 240

atctccagcc tgcagcccga cgacttcgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300

ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaagc gtacggtggc cgctcccagc 360

gtgttcatct tccccccaag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt 420

ctgctgaaca acttctaccc cagggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 480

cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 229

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 229

gaggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgagaatt 60

agctgtaaag gttcaggcta caccttcact acctactgga tgcactgggt ccgccaggct 120

accggtcaag gcctcgagtg gatgggtaat atctaccccg gcaccggcgg ctctaacttc 180

gacgagaagt ttaagaatag agtgactatc accgccgata agtctactag caccgcctat 240

atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcac taggtggact 300

accggcacag gcgcctactg gggtcaaggc actaccgtga ccgtgtctag c 351

<210> 230

<211> 1329

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 230

gaggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgagaatt 60

agctgtaaag gttcaggcta caccttcact acctactgga tgcactgggt ccgccaggct 120

accggtcaag gcctcgagtg gatgggtaat atctaccccg gcaccggcgg ctctaacttc 180

gacgagaagt ttaagaatag agtgactatc accgccgata agtctactag caccgcctat 240

atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcac taggtggact 300

accggcacag gcgcctactg gggtcaaggc actaccgtga ccgtgtctag cgctagcact 360

aagggcccgt ccgtgttccc cctggcacct tgtagccgga gcactagcga atccaccgct 420

gccctcggct gcctggtcaa ggattacttc ccggagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc 480

ggagccctga cctccggagt gcacaccttc cccgctgtgc tgcagagctc cgggctgtac 540

tcgctgtcgt cggtggtcac ggtgccttca tctagcctgg gtaccaagac ctacacttgc 600

aacgtggacc acaagccttc caacactaag gtggacaagc gcgtcgaatc gaagtacggc 660

ccaccgtgcc cgccttgtcc cgcgccggag ttcctcggcg gtccctcggt ctttctgttc 720

ccaccgaagc ccaaggacac tttgatgatt tcccgcaccc ctgaagtgac atgcgtggtc 780

gtggacgtgt cacaggaaga tccggaggtg cagttcaatt ggtacgtgga tggcgtcgag 840

gtgcacaacg ccaaaaccaa gccgagggag gagcagttca actccactta ccgcgtcgtg 900

tccgtgctga cggtgctgca tcaggactgg ctgaacggga aggagtacaa gtgcaaagtg 960

tccaacaagg gacttcctag ctcaatcgaa aagaccatct cgaaagccaa gggacagccc 1020

cgggaacccc aagtgtatac cctgccaccg agccaggaag aaatgactaa gaaccaagtc 1080

tcattgactt gccttgtgaa gggcttctac ccatcggata tcgccgtgga atgggagtcc 1140

aacggccagc cggaaaacaa ctacaagacc acccctccgg tgctggactc agacggatcc 1200

ttcttcctct actcgcggct gaccgtggat aagagcagat ggcaggaggg aaatgtgttc 1260

agctgttctg tgatgcatga agccctgcac aaccactaca ctcagaagtc cctgtccctc 1320

tccctggga 1329

<210> 231

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 231

gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60

ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg taaagcccct aagctgctga tctactgggc ctctactaga 180

gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttcact 240

atctctagcc tgcagcccga ggatatcgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300

ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaag 339

<210> 232

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 232

gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60

ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg taaagcccct aagctgctga tctactgggc ctctactaga 180

gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttcact 240

atctctagcc tgcagcccga ggatatcgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300

ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaagc gtacggtggc cgctcccagc 360

gtgttcatct tccccccag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgc 420

ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 480

cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcataaggt gtacgcctgc 600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 233

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 233

gagatcgtgc tgacccagtc ccccgacttc cagtccgtga cccccaaaga aaaagtgacc 60

atcacatgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccacccgg 180

gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc 240

atctccagcc tggaagccga ggacgccgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300

ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaag 339

<210> 234

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 234

gagatcgtgc tgacccagtc ccccgacttc cagtccgtga cccccaaaga aaaagtgacc 60

atcacatgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccacccgg 180

gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc 240

atctccagcc tggaagccga ggacgccgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300

ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaagc gtacggtggc cgctcccagc 360

gtgttcatct tccccccaag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt 420

ctgctgaaca acttctaccc cagggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 480

cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 235

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 235

gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60

tcctgcaagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcactggat ccggcagtcc 120

ccctctaggg gcctggaatg gctgggcaac atctaccctg gcaccggcgg ctccaacttc 180

gacgagaagt tcaagaacag gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtac cagatggacc 300

accggaaccg gcgcctattg gggccagggc acaacagtga ccgtgtcctc c 351

<210> 236

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 236

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285

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

290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335

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

340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440

<210> 237

<211> 1329

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 237

gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60

tcctgcaagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcactggat ccggcagtcc 120

ccctctaggg gcctggaatg gctgggcaac atctaccctg gcaccggcgg ctccaacttc 180

gacgagaagt tcaagaacag gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtac cagatggacc 300

accggaaccg gcgcctattg gggccagggc acaacagtga ccgtgtcctc cgcttctacc 360

aaggggccca gcgtgttccc cctggccccc tgctccagaa gcaccagcga gagcacagcc 420

gccctgggct gcctggtgaa ggactacttc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc 480

ggagccctga ccagcggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540

agcctgagca gcgtggtgac cgtgcccagc agcagcctgg gcaccaagac ctacacctgt 600

aacgtggacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gggtggagag caagtacggc 660

ccaccctgcc ccccctgccc agcccccgag ttcctgggcg gacccagcgt gttcctgttc 720

ccccccaagc ccaaggacac cctgatgatc agcagaaccc ccgaggtgac ctgtgtggtg 780

gtggacgtgt cccaggagga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 840

gtgcacaacg ccaagaccaa gcccagagag gagcagttta acagcaccta ccgggtggtg 900

tccgtgctga ccgtgctgca ccaggactgg ctgaacggca aagagtacaa gtgtaaggtc 960

tccaacaagg gcctgccaag cagcatcgaa aagaccatca gcaaggccaa gggccagcct 1020

agagagcccc aggtctacac cctgccaccc agccaagagg agatgaccaa gaaccaggtg 1080

tccctgacct gtctggtgaa gggcttctac ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc acccccccag tgctggacag cgacggcagc 1200

ttcttcctgt acagcaggct gaccgtggac aagtccagat ggcaggaggg caacgtcttt 1260

agctgctccg tgatgcacga ggccctgcac aaccactaca cccagaagag cctgagcctg 1320

tccctgggc 1329

<210> 238

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 238

gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc 60

ctgtcctgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccacccgg 180

gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc 240

atctccagcc tggaagccga ggacgccgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300

ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaag 339

<210> 239

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 239

gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc 60

ctgtcctgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccacccgg 180

gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc 240

atctccagcc tggaagccga ggacgccgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300

ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaagc gtacggtggc cgctcccagc 360

gtgttcatct tccccccaag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt 420

ctgctgaaca acttctaccc cagggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 480

cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 240

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 240

gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60

ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg tcaagcccct agactgctga tctactgggc ctctactaga 180

gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttcact 240

atctctagcc tggaagccga ggacgccgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300

ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaag 339

<210> 241

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 241

gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60

ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg tcaagcccct agactgctga tctactgggc ctctactaga 180

gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttcact 240

atctctagcc tggaagccga ggacgccgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300

ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaagc gtacggtggc cgctcccagc 360

gtgttcatct tccccccag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgc 420

ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 480

cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcataaggt gtacgcctgc 600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 242

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 242

acttactgga tgcac 15

<210> 243

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 243

aatatttatc ctggtactgg tggttctaac ttcgatgaga agttcaagaa c 51

<210> 244

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 244

tggactactg ggacgggagc ttat 24

<210> 245

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 245

ggctacacat tcaccactta c 21

<210> 246

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 246

tatcctggta ctggtggt 18

<210> 247

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 247

aagtccagtc agagtctgtt agacagtgga aatcaaaaga acttcttgac c 51

<210> 248

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 248

tgggcatcca ctagggaatc t 21

<210> 249

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 249

cagaatgatt atagttatcc gtgcacg 27

<210> 250

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 250

agtcagagtc tgttagacag tggaaatcaa aagaacttc 39

<210> 251

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 251

tgggcatcc 9

<210> 252

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 252

gattatagtt atccgtgc 18

<210> 253

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 253

cagaatgatt atagttatcc gtacacg 27

<210> 254

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 254

gattatagtt atccgtac 18

<210> 255

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 255

tggactactg ggacgggagc ttac 24

<210> 256

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 256

acctactgga tgcac 15

<210> 257

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 257

aacatctatc ctggcaccgg cggctccaac ttcgacgaga agttcaagaa c 51

<210> 258

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 258

tggacaaccg gcacaggcgc ttat 24

<210> 259

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 259

ggctacacct tcaccaccta c 21

<210> 260

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 260

tatcctggca ccggcggc 18

<210> 261

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 261

aagtcctccc agtccctgct ggactccggc aaccagaaga acttcctgac c 51

<210> 262

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 262

tgggcctcca cccgggaatc t 21

<210> 263

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 263

cagaacgact actcctaccc ctacacc 27

<210> 264

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 264

tcccagtccc tgctggactc cggcaaccag aagaacttc 39

<210> 265

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 265

tgggcctcc 9

<210> 266

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 266

gactactcct acccctac 18

<210> 267

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 267

acctactgga tgcac 15

<210> 268

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 268

aatatctacc ccggcaccgg cggctctaac ttcgacgaga agtttaagaa t 51

<210> 269

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 269

tggactaccg gcacaggcgc ctac 24

<210> 270

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 270

ggctacacct tcactaccta c 21

<210> 271

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 271

taccccggca ccggcggc 18

<210> 272

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 272

aaatctagtc agtcactgct ggatagcggt aatcagaaga acttcctgac c 51

<210> 273

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 273

tgggcctcta ctagagaatc a 21

<210> 274

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 274

cagaacgact atagctaccc ctacacc 27

<210> 275

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 275

agtcagtcac tgctggatag cggtaatcag aagaacttc 39

<210> 276

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 276

tgggcctct 9

<210> 277

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 277

gactatagct acccctac 18

<210> 278

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 278

aacatctacc ctggcaccgg cggctccaac ttcgacgaga agttcaagaa c 51

<210> 279

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 279

tggaccaccg gaaccggcgc ctat 24

<210> 280

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 280

taccctggca ccggcggc 18

<210> 281

<211> 440

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 281

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

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

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

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

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
305 310 315 320

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

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
385 390 395 400
Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
405 410 415
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
420 425 430
Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440
<210> 282
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 282
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

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

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 283
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 283

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

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

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 284

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 284

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 285

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 285

aagtccagtc agagtctgtt agacagtgga aatcaaaaga acttcttaac c 51

<210> 286

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 286

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Trp Met His

1 5 10

<210> 287

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 287

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Gln Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys
85 90 95
Ala Arg Lys Thr Ile Ser Ser Val Val Asp Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
115

<210> 288
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 288
Glu Leu Val Leu Thr Gln Ser Pro Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile
35 40 45

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

<210> 289

<211> 465

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 289

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Lys Leu Gln Glu
115 120 125

Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys
130 135 140

Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg
145 150 155 160

Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser
165 170 175

Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile
180 185 190

Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln
195 200 205
Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly
210 215 220
Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
245 250 255
Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
260 265 270
Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
275 280 285
Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
290 295 300

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

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

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr

435 440 445

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro

450 455 460

Arg

465

<210> 290

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 290

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccc 63

<210> 291

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 291

atctacattt gggcccctct ggctggtact tgcggggtcc tgctgctttc actcgtgatc 60

actctttact gt 72

<210> 292

<211> 126

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 292

aagcgcggtc ggaagaagct gctgtacatc tttaagcaac ccttcatgag gcctgtgcag 60

actactcaag aggaggacgg ctgttcatgc cggttcccag aggaggagga aggcggctgc 120

gaactg 126

<210> 293

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 293

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc 60

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 120

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 180

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 240

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 300

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 336

<210> 294

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 294

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr
210 215 220
Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
225 230 235
<210> 295
<211> 717
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"
<400> 295

gaagtgcaat tggtggaatc agggggagga cttgtgcagc ctggaggatc gctgagactg 60

tcatgtgccg tgtccggctt tgccctgtcc aaccacggga tgtcctgggt ccgccgcgcg 120

cctggaaagg gcctcgaatg ggtgtcgggt attgtgtaca gcggtagcac ctactatgcc 180

gcatccgtga aggggagatt caccatcagc cgggacaact ccaggaacac tctgtacctc 240

caaatgaatt cgctgaggcc agaggacact gccatctact actgctccgc gcatggcgga 300

gagtccgacg tctggggaca ggggaccacc gtgaccgtgt ctagcgcgtc cggcggaggc 360

ggcagcgggg gtcgggcatc agggggcggc ggatcggaca tccagctcac ccagtccccg 420

agctcgctgt ccgcctccgt gggagatcgg gtcaccatca cgtgccgcgc cagccagtcg 480

atttcctcct acctgaactg gtaccaacag aagcccggaa aagccccgaa gcttctcatc 540

tacgccgcct cgagcctgca gtcaggagtg ccctcacggt tctccggctc cggttccggt 600

actgatttca ccctgaccat ttcctccctg caaccggagg acttcgctac ttactactgc 660

cagcagtcgt actccacccc ctacactttc ggacaaggca ccaaggtcga aatcaag 717

<210> 296

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 296

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 297

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 297

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 298

<211> 483

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 298

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

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

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg
85 90 95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser
145 150 155 160

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
165 170 175

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
180 185 190

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln
195 200 205

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
210 215 220

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
225 230 235 240

Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

245 250 255

Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala

260 265 270

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

275 280 285

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys

290 295 300

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu

305 310 315 320

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu

325 330 335

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln

340 345 350

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly

355 360 365

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr

370 375 380

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg

385 390 395 400

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met

405 410 415

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu

420 425 430

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys

435 440 445

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu

450 455 460

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu

465 470 475 480

Pro Pro Arg

<210> 299

<211> 1449

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 299

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aattggtgga atcaggggga ggacttgtgc agcctggagg atcgctgaga 120

ctgtcatgtg ccgtgtccgg ctttgccctg tccaaccacg ggatgtcctg ggtccgccgc 180

gcgcctggaa agggcctcga atgggtgtcg ggtattgtgt acagcggtag cacctactat 240

gccgcatccg tgaaggggag attcaccatc agccgggaca actccaggaa cactctgtac 300

ctccaaatga attcgctgag gccagaggac actgccatct actactgctc cgcgcatggc 360

ggagagtccg acgtctgggg acaggggacc accgtgaccg tgtctagcgc gtccggcgga 420

ggcggcagcg ggggtcgggc atcagggggc ggcggatcgg acatccagct cacccagtcc 480

ccgagctcgc tgtccgcctc cgtgggagat cgggtcacca tcacgtgccg cgccagccag 540

tcgatttcct cctacctgaa ctggtaccaa cagaagcccg gaaaagcccc gaagcttctc 600

atctacgccg cctcgagcct gcagtcagga gtgccctcac ggttctccgg ctccggttcc 660

ggtactgatt tcaccctgac catttcctcc ctgcaaccgg aggacttcgc tacttactac 720

tgccagcagt cgtactccac cccctacact ttcggacaag gcaccaaggt cgaaatcaag 780

accactaccc cagcaccgag gccacccacc ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg 840

tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt 900

gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg 960

ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt 1020

aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg 1080

ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat 1140

gctccagcct acaagcaggg gcagaaccag ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga 1200

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg 1260

cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa 1320

gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg 1380

taccagggac tcagcaccgc caccaaggac acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg 1440

ccgcctcgg 1449

<210> 300

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 300

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gly Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Arg Ser Gly Glu Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ala His Tyr Tyr Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser

130 135 140

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

145 150 155 160

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Arg Arg

180 185 190

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

195 200 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr

210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly

225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys

245

<210> 301

<211> 738

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 301

caagtgcaac tcgtggaatc tggtggagga ctcgtgcaac ccggaagatc gcttagactg 60

tcgtgtgccg ccagcgggtt cactttctcg aactacgcga tgtcctgggt ccgccaggca 120

cccggaaagg gactcggttg ggtgtccggc atttcccggt ccggcgaaaa tacctactac 180

gccgactccg tgaagggccg cttcaccatc tcaagggaca acagcaaaaa caccctgtac 240

ttgcaaatga actccctgcg ggatgaagat acagccgtgt actattgcgc ccggtcgcct 300

gcccattact acggcggaat ggacgtctgg ggacagggaa ccactgtgac tgtcagcagc 360

gcgtcgggtg gcggcggctc agggggtcgg gcctccgggg ggggagggtc cgacatcgtg 420

ctgacccagt ccccgggaac cctgagcctg agcccgggag agcgcgcgac cctgtcatgc 480

cgggcatccc agagcattag ctcctccttt ctcgcctggt atcagcagaa gcccggacag 540

gccccgaggc tgctgatcta cggcgctagc agaagggcta ccggaatccc agaccggttc 600

tccggctccg gttccgggac cgatttcacc cttactatct cgcgcctgga acctgaggac 660

tccgccgtct actactgcca gcagtaccac tcatccccgt cgtggacgtt cggacagggc 720

accaagctgg agattaag 738

<210> 302

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 302

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gly Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Arg Ser Gly Glu Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Ala His Tyr Tyr Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 303

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 303

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

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

100 105
<210> 304
<211> 490
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 304
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30
Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

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

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ala His Tyr Tyr Gly Gly Met

115 120 125

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser Phe Leu

180 185 190

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

195 200 205

Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

210 215 220

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu

225 230 235 240

Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp

245 250 255

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

260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser

275 280 285

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

290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala

305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys

325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met

340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe

355 360 365

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

370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn

385 390 395 400

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

405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro

420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala

435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His

450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp

465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 305

<211> 1470

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 305

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactcgtgga atctggtgga ggactcgtgc aacccggaag atcgcttaga 120

ctgtcgtgtg ccgccagcgg gttcactttc tcgaactacg cgatgtcctg ggtccgccag 180

gcacccggaa agggactcgg ttgggtgtcc ggcatttccc ggtccggcga aaatacctac 240

tacgccgact ccgtgaaggg ccgcttcacc atctcaaggg acaacagcaa aaacaccctg 300

tacttgcaaa tgaactccct gcgggatgaa gatacagccg tgtactattg cgcccggtcg 360

cctgcccatt actacggcgg aatggacgtc tggggacagg gaaccactgt gactgtcagc 420

agcgcgtcgg gtggcggcgg ctcagggggt cgggcctccg gggggggagg gtccgacatc 480

gtgctgaccc agtccccggg aaccctgagc ctgagcccgg gagagcgcgc gaccctgtca 540

tgccgggcat cccagagcat tagctcctcc tttctcgcct ggtatcagca gaagcccgga 600

caggccccga ggctgctgat ctacggcgct agcagaaggg ctaccggaat cccagaccgg 660

ttctccggct ccggttccgg gaccgatttc acccttacta tctcgcgcct ggaacctgag 720

gactccgccg tctactactg ccagcagtac cactcatccc cgtcgtggac gttcggacag 780

ggcaccaagc tggagattaa gaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 306

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 306

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Val His Ser Phe Leu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro

130 135 140

Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser

145 150 155 160

Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys

165 170 175

Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala

180 185 190

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe

195 200 205

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

210 215 220

Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

225 230 235 240

Val Glu Ile Lys

<210> 307

<211> 732

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 307

caagtgcaac tcgtcgaatc cggtggaggt ctggtccaac ctggtagaag cctgagactg 60

tcgtgtgcgg ccagcggatt cacctttgat gactatgcta tgcactgggt gcggcaggcc 120

ccaggaaagg gcctggaatg ggtgtcggga attagctgga actccgggtc cattggctac 180

gccgactccg tgaagggccg cttcaccatc tcccgcgaca acgcaaagaa ctccctgtac 240

ttgcaaatga actcgctcag ggctgaggat accgcgctgt actactgctc cgtgcattcc 300

ttcctggcct actggggaca gggaactctg gtcaccgtgt cgagcgcctc cggcggcggg 360

ggctcgggtg gacgggcctc gggcggaggg gggtccgaca tcgtgatgac ccagaccccg 420

ctgagcttgc ccgtgactcc cggagagcct gcatccatct cctgccggtc atcccagtcc 480

cttctccact ccaacggata caactacctc gactggtacc tccagaagcc gggacagagc 540

cctcagcttc tgatctacct ggggtcaaat agagcctcag gagtgccgga tcggttcagc 600

ggatctggtt cgggaactga tttcactctg aagatttccc gcgtggaagc cgaggacgtg 660

ggcgtctact actgtatgca ggcgctgcag acccccctata ccttcggcca agggacgaaa 720

gtggagatca ag 732

<210> 308

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 308

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Val His Ser Phe Leu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 309

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 309

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 310

<211> 488

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 310

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

20 25 30

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

35 40 45

Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Val His Ser Phe Leu Ala Tyr Trp Gly Gln

115 120 125

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

130 135 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr

145 150 155 160

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

165 170 175

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

180 185 190

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu

195 200 205

Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe

245 250 255

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

260 265 270

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg

275 280 285

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly

290 295 300

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr

305 310 315 320

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg

325 330 335

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro

340 345 350

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu

355 360 365

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala

370 375 380

Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
420 425 430
Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
435 440 445
Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
450 455 460

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
465 470 475 480
His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 311
<211> 1464
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 311
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
ccccaagtgc aactcgtcga atccggtgga ggtctggtcc aacctggtag aagcctgaga 120

ctgtcgtgtg cggccagcgg attcaccttt gatgactatg ctatgcactg ggtgcggcag 180
gccccaggaa agggcctgga atgggtgtcg ggaattagct ggaactccgg gtccattggc 240
tacgccgact ccgtgaaggg ccgcttcacc atctcccgcg acaacgcaaa gaactccctg 300
tacttgcaaa tgaactcgct cagggctgag gataccgcgc tgtactactg ctccgtgcat 360
tccttcctgg cctactgggg acagggaact ctggtcaccg tgtcgagcgc ctccggcggc 420
gggggctcgg gtggacgggc ctcgggcgga ggggggtccg acatcgtgat gacccagacc 480
ccgctgagct tgcccgtgac tcccggagag cctgcatcca tctcctgccg gtcatcccag 540

tcccttctcc actccaacgg atacaactac ctcgactggt acctccagaa gccgggacag 600
agccctcagc ttctgatcta cctggggtca aatagagcct caggagtgcc ggatcggttc 660
agcggatctg gttcgggaac tgatttcact ctgaagattt cccgcgtgga agccgaggac 720
gtgggcgtct actactgtat gcaggcgctg cagacccccct ataccttcgg ccaagggacg 780
aaagtggaga tcaagaccac taccccagca ccgaggccac ccaccccggc tcctaccatc 840

gcctcccagc ctctgtccct gcgtccggag gcatgtagac ccgcagctgg tggggccgtg 900

catacccggg gtcttgactt cgcctgcgat atctacattt gggcccctct ggctggtact 960

tgcggggtcc tgctgctttc actcgtgatc actctttact gtaagcgcgg tcggaagaag 1020

ctgctgtaca tctttaagca acccttcatg aggcctgtgc agactactca agaggaggac 1080

ggctgttcat gccggttccc agaggaggag gaaggcggct gcgaactgcg cgtgaaattc 1140

agccgcagcg cagatgctcc agcctacaag caggggcaga accagctcta caacgaactc 1200

aatcttggtc ggagagagga gtacgacgtg ctggacaagc ggagaggacg ggacccagaa 1260

atgggcggga agccgcgcag aaagaatccc caagagggcc tgtacaacga gctccaaaag 1320

gataagatgg cagaagccta tagcgagatt ggtatgaaag gggaacgcag aagaggcaaa 1380

ggccacgacg gactgtacca gggactcagc accgccacca aggacaccta tgacgctctt 1440

cacatgcagg ccctgccgcc tcgg 1464

<210> 312

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 312

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser
130 135 140
Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser

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

210 215 220
Cys Met Gln Asn Ile Gln Phe Pro Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240
Glu Ile Lys

<210> 313
<211> 729
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 313
gaagtgcaat tgttggaatc tggaggagga cttgtgcagc ctggaggatc actgagactt 60
tcgtgtgcgg tgtcaggctt cgccctgagc aaccacggca tgagctgggt gcggagagcc 120

ccggggaagg gtctggaatg ggtgtccggg atcgtctact ccggttcaac ttactacgcc 180
gcaagcgtga agggtcgctt caccatttcc cgcgataact cccggaacac cctgtacctc 240

caaatgaact ccctgcggcc cgaggacacc gccatctact actgttccgc gcatggagga 300

gagtccgatg tctggggaca gggcactacc gtgaccgtgt cgagcgcctc ggggggagga 360

ggctccggcg gtcgcgcctc cgggggggt ggcagcgaca ttgtgatgac gcagactcca 420

ctctcgctgt ccgtgacccc gggacagccc gcgtccatct cgtgcaagag ctcccagagc 480

ctgctgagga acgacggaaa gactcctctg tattggtacc tccagaaggc tggacagccc 540

ccgcaactgc tcatctacga agtgtcaaat cgcttctccg gggtgccgga tcggttttcc 600

ggctcgggat cgggcaccga cttcaccctg aaaatctcca gggtcgaggc cgaggacgtg 660

ggagcctact actgcatgca aaacatccag ttcccttcct tcggcggcgg cacaaagctg 720

gagattaag 729

<210> 314

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 314

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 315

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 315

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ala Tyr Tyr Cys Met Gln Asn

85 90 95

Ile Gln Phe Pro Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 316

<211> 487

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 316

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu

20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe

35 40 45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr

65 70 75 80

Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg

85 90 95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala

100 105 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln

115 120 125

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

130 135 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr

145 150 155 160

Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

Val Gly Ala Tyr Tyr Cys Met Gln Asn Ile Gln Phe Pro Ser Phe Gly

245 250 255

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

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

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

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
450 455 460
Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
465 470 475 480
Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485
<210> 317
<211> 1461

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 317

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aattgttgga atctggagga ggacttgtgc agcctggagg atcactgaga 120

ctttcgtgtg cggtgtcagg cttcgccctg agcaaccacg gcatgagctg ggtgcggaga 180

gccccgggga agggtctgga atgggtgtcc gggatcgtct actccggttc aacttactac 240

gccgcaagcg tgaagggtcg cttcaccatt tcccgcgata actcccggaa caccctgtac 300

ctccaaatga actccctgcg gcccgaggac accgccatct actactgttc cgcgcatgga 360

ggagagtccg atgtctgggg acagggcact accgtgaccg tgtcgagcgc ctcgggggga 420

ggaggctccg gcggtcgcgc ctccgggggg ggtggcagcg acattgtgat gacgcagact 480

ccactctcgc tgtccgtgac cccgggacag cccgcgtcca tctcgtgcaa gagctcccag 540

agcctgctga ggaacgacgg aaagactcct ctgtattggt acctccagaa ggctggacag 600

cccccgcaac tgctcatcta cgaagtgtca aatcgcttct ccggggtgcc ggatcggttt 660

tccggctcgg gatcgggcac cgacttcacc ctgaaaatct ccagggtcga ggccgaggac 720

gtgggagcct actactgcat gcaaaacatc cagttccctt ccttcggcgg cggcacaaag 780

ctggagatta agaccactac cccagcaccg aggccaccca ccccggctcc taccatcgcc 840

tcccagcctc tgtccctgcg tccggaggca tgtagacccg cagctggtgg ggccgtgcat 900

acccggggtc ttgacttcgc ctgcgatatc tacatttggg cccctctggc tggtacttgc 960

ggggtcctgc tgctttcact cgtgatcact ctttactgta agcgcggtcg gaagaagctg 1020

ctgtacatct ttaagcaacc cttcatgagg cctgtgcaga ctactcaaga ggaggacggc 1080

tgttcatgcc ggttcccaga ggaggaggaa ggcggctgcg aactgcgcgt gaaattcagc 1140

cgcagcgcag atgctccagc ctacaagcag gggcagaacc agctctacaa cgaactcaat 1200

cttggtcgga gagaggagta cgacgtgctg gacaagcgga gaggacggga cccagaaatg 1260

ggcgggaagc cgcgcagaaa gaatccccaa gagggcctgt acaacgagct ccaaaaggat 1320

aagatggcag aagcctatag cgagattggt atgaaagggg aacgcagaag aggcaaaggc 1380

cacgacggac tgtaccaggg actcagcacc gccaccaagg acacctatga cgctcttcac 1440

atgcaggccc tgccgcctcg g 1461

<210> 318

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 318

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Thr Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Asp Asn Phe
20 25 30

Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Gln Ser Tyr Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr
130 135 140

Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
145 150 155 160

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asn
165 170 175

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu
180 185 190

Gly Ser Lys Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205

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

<210> 319
<211> 747
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400
> 319
caagtccaac tcgtccagtc cggcgcagaa gtcagaaaaa ccggtgctag cgtgaaagtg 60
tcctgcaagg cctccggcta cattttcgat aacttcggaa tcaactgggt cagacaggcc 120
ccgggccagg ggctggaatg gatgggatgg atcaacccca agaacaacaa caccaactac 180
gcacagaagt tccagggccg cgtgactatc accgccgatg aatcgaccaa taccgcctac 240
atggaggtgt cctccctgcg gtcggaggac actgccgtgt attactgcgc gaggggccca 300
tactactacc aaagctacat ggacgtctgg ggacagggaa ccatggtgac cgtgtcatcc 360
gcctccggtg gtggaggctc cgggggggcgg gcttcaggag gcggaggaag cgatattgtg 420

atgacccaga ctccgcttag cctgcccgtg actcctggag aaccggcctc catttcctgc 480
cggtcctcgc aatcactcct gcattccaac ggttacaact acctgaattg gtacctccag 540
aagcctggcc agtcgcccca gttgctgatc tatctgggct cgaagcgcgc ctccggggtg 600
cctgaccggt ttagcggatc tgggagcggc acggacttca ctctccacat cacccgcgtg 660
ggagcggagg acgtgggagt gtactactgt atgcaggcgc tgcagactcc gtacacattc 720
ggacagggca ccaagctgga gatcaag 747
<210> 320
<211> 120
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 320
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Thr Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Asp Asn Phe
20 25 30
Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 321
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 321
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Lys Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu His Ile

65 70 75 80

Thr Arg Val Gly Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

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

100 105 110

<210> 322

<211> 493

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 322

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

20 25 30

Arg Lys Thr Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45

Ile Phe Asp Asn Phe Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Lys Asn Asn Asn Thr Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Gln Ser Tyr Met

115 120 125

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile

145 150 155 160

Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro

165 170 175

Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly

180 185 190

Tyr Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln

195 200 205

Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Lys Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg

210 215 220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu His Ile Thr Arg

225 230 235 240

Val Gly Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala

290 295 300

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala

305 310 315 320

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr

325 330 335

Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln

340 345 350

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser

355 360 365

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

370 375 380

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln

385 390 395 400

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu

405 410 415

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg

420 425 430

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

435 440 445

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly

450 455 460

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp

465 470 475 480

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 323

<211> 1479

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 323

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtcc aactcgtcca gtccggcgca gaagtcagaa aaaccggtgc tagcgtgaaa 120

gtgtcctgca aggcctccgg ctacattttc gataacttcg gaatcaactg ggtcagacag 180

gccccgggcc aggggctgga atggatggga tggatcaacc ccaagaacaa caacaccaac 240

tacgcacaga agttccaggg ccgcgtgact atcaccgccg atgaatcgac caataccgcc 300

tacatggagg tgtcctccct gcggtcggag gacactgccg tgtattactg cgcgaggggc 360

ccatactact accaaagcta catggacgtc tggggacagg gaaccatggt gaccgtgtca 420

tccgcctccg gtggtggagg ctccgggggg cgggcttcag gaggcggagg aagcgatatt 480

gtgatgaccc agactccgct tagcctgccc gtgactcctg gagaaccggc ctccatttcc 540

tgccggtcct cgcaatcact cctgcattcc aacggttaca actacctgaa ttggtacctc 600

cagaagcctg gccagtcgcc ccagttgctg atctatctgg gctcgaagcg cgcctccggg 660

gtgcctgacc ggtttagcgg atctgggagc ggcacggact tcactctcca catcacccgc 720

gtgggagcgg aggacgtggg agtgtactac tgtatgcagg cgctgcagac tccgtacaca 780

ttcggacagg gcaccaagct ggagatcaag accactaccc cagcaccgag gccacccacc 840

ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca 900

gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc 960

cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag 1020

cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact 1080

actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa 1140

ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat gctccagcct acaagcaggg gcagaaccag 1200

ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga 1260

ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac 1320

aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa 1380

cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg taccagggac tcagcaccgc caccaaggac 1440

acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg ccgcctcgg 1479

<210> 324

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 324

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Ser Val Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Leu Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Ala Arg Gly Pro Arg Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr

165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser

180 185 190

Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

195 200 205

Thr His Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Ser Glu Asp Ser Ala

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Lys Val Glu Ile Lys

245

<210> 325

<211> 738

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 325

caagtgcaac ttcaagaatc aggcggagga ctcgtgcagc ccggaggatc attgcggctc 60

tcgtgcgccg cctcgggctt caccttctcg agcgacgcca tgacctgggt ccgccaggcc 120

ccggggaagg ggctggaatg ggtgtctgtg atttccggct ccgggggaac tacgtactac 180

gccgattccg tgaaaggtcg cttcactatc tcccgggaca acagcaagaa cacccttttat 240

ctgcaaatga attccctccg cgccgaggac accgccgtgt actactgcgc caagctggac 300

tcctcgggct actactatgc ccggggtccg agatactggg gacagggaac cctcgtgacc 360

gtgtcctccg cgtccggcgg aggagggtcg ggagggcggg cctccggcgg cggcggttcg 420

gacatccagc tgacccagtc cccatcctca ctgagcgcaa gcgtgggcga cagagtcacc 480

attacatgca gggcgtccca gagcatcagc tcctacctga actggtacca acagaagcct 540

ggaaaggctc ctaagctgtt gatctacggg gcttcgaccc tggcatccgg ggtgcccgcg 600

aggtttagcg gaagcggtag cggcactcac ttcactctga ccattaacag cctccagtcc 660

gaggattcag ccacttacta ctgtcagcag tcctacaagc gggccagctt cggacagggc 720

actaaggtcg agatcaag 738

<210> 326

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 326

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Ser Val Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Leu Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Ala Arg Gly Pro Arg Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 327

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 327

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr His Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Lys Arg Ala Ser

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 328

<211> 490

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 328

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu

20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

35 40 45

Thr Phe Ser Ser Asp Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Arg Gly Pro Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

130 135 140

Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly

145 150 155 160

Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

165 170 175

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

195 200 205

Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr His Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln

225 230 235 240

Ser Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Lys Arg Ala

245 250 255

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

260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser

275 280 285

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

290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala

305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys

325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met

340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe

355 360 365

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

370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn

385 390 395 400

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

405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro

420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala

435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His

450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp

465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 329

<211> 1470

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 329

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aacttcaaga atcaggcgga ggactcgtgc agcccggagg atcattgcgg 120

ctctcgtgcg ccgcctcggg cttcaccttc tcgagcgacg ccatgacctg ggtccgccag 180

gccccgggga aggggctgga atgggtgtct gtgatttccg gctccggggg aactacgtac 240

tacgccgatt ccgtgaaagg tcgcttcact atctcccggg acaacagcaa gaacaccctt 300

tatctgcaaa tgaattccct ccgcgccgag gacaccgccg tgtactactg cgccaagctg 360

gactcctcgg gctactacta tgcccggggt ccgagatact ggggacaggg aaccctcgtg 420

accgtgtcct ccgcgtccgg cggaggaggg tcgggagggc gggcctccgg cggcggcggt 480

tcggacatcc agctgaccca gtccccatcc tcactgagcg caagcgtggg cgacagagtc 540

accattacat gcagggcgtc ccagagcatc agctcctacc tgaactggta ccaacagaag 600

cctggaaagg ctcctaagct gttgatctac ggggcttcga ccctggcatc cggggtgccc 660

gcgaggttta gcggaagcgg tagcggcact cacttcactc tgaccattaa cagcctccag 720

tccgaggatt cagccactta ctactgtcag cagtcctaca agcgggccag cttcggacag 780

ggcactaagg tcgagatcaa gaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 330

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 330

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg
115 120 125
Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu
130 135 140

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

Thr Asp Phe Lys Leu Gln Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly
210 215 220
Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Arg Gln Phe Pro Tyr Ser Phe Gly Gln
225 230 235 240
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 331
<211> 741
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 331
caagtccaac tggtccagag cggtgcagaa gtgaagaagc ccggagcgag cgtgaaagtg 60

tcctgcaagg cttccgggta caccttctcc aactacggca tcacttgggt gcgccaggcc 120
ccgggacagg gcctggaatg gatggggtgg atttccgcgt acaacggcaa tacgaactac 180
gctcagaagt tccagggtag agtgaccatg actaggaaca cctccatttc caccgcctac 240
atggaactgt cctccctgcg gagcgaggac accgccgtgt actattgcgc ccggggacca 300
tactactact acatggatgt ctgggggaag gggactatgg tcaccgtgtc atccgcctcg 360

ggaggcggcg gatcaggagg acgcgcctct ggtggtggag gatcggagat cgtgatgacc 420

cagagccctc tctccttgcc cgtgactcct ggggagcccg catccatttc atgccggagc 480

tcccagtcac ttctctactc caacggctat aactacgtgg attggtacct ccaaaagccg 540

ggccagagcc cgcagctgct gatctacctg ggctcgaaca gggccagcgg agtgcctgac 600

cggttctccg ggtcgggaag cgggaccgac ttcaagctgc aaatctcgag agtggaggcc 660

gaggacgtgg gaatctacta ctgtatgcag ggccgccagt ttccgtactc gttcggacag 720

ggcaccaaag tggaaatcaa g 741

<210> 332

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 332

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr

100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 333

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 333

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Val Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Lys Leu Gln Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95

Arg Gln Phe Pro Tyr Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 334

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 334

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val

20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr

35 40 45

Thr Phe Ser Asn Tyr Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn

65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser

85 90 95

Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val

115 120 125

Trp Gly Lys Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Tyr Val Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu

195 200 205

Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Arg Gln Phe Pro

245 250 255

Tyr Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro

260 265 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
275 280 285
Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
290 295 300

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

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
370 375 380
Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
385 390 395 400
Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
405 410 415
Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
420 425 430

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
435 440 445
Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
450 455 460
His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465 470 475 480
Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 335

<211> 1473

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 335

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtcc aactggtcca gagcggtgca gaagtgaaga agcccggagc gagcgtgaaa 120

gtgtcctgca aggcttccgg gtacaccttc tccaactacg gcatcacttg ggtgcgccag 180

gccccgggac agggcctgga atggatgggg tggatttccg cgtacaacgg caatacgaac 240

tacgctcaga agttccaggg tagagtgacc atgactagga acacctccat ttccaccgcc 300

tacatggaac tgtcctccct gcggagcgag gacaccgccg tgtactattg cgcccgggga 360

ccatactact actacatgga tgtctggggg aaggggacta tggtcaccgt gtcatccgcc 420

tcgggaggcg gcggatcagg aggacgcgcc tctggtggtg gaggatcgga gatcgtgatg 480

acccagagcc ctctctcctt gcccgtgact cctggggagc ccgcatccat ttcatgccgg 540

agctcccagt cacttctcta ctccaacggc tataactacg tggattggta cctccaaaag 600

ccgggccaga gcccgcagct gctgatctac ctgggctcga acagggccag cggagtgcct 660

gaccggttct ccgggtcggg aagcgggacc gacttcaagc tgcaaatctc gagagtggag 720

gccgaggacg tgggaatcta ctactgtatg cagggccgcc agtttccgta ctcgttcgga 780

cagggcacca aagtggaaat caagaccact accccagcac cgaggccacc caccccggct 840

cctaccatcg cctcccagcc tctgtccctg cgtccggagg catgtagacc cgcagctggt 900

ggggccgtgc atacccgggg tcttgacttc gcctgcgata tctacatttg ggcccctctg 960

gctggtactt gcggggtcct gctgctttca ctcgtgatca ctctttactg taagcgcggt 1020

cggaagaagc tgctgtacat ctttaagcaa cccttcatga ggcctgtgca gactactcaa 1080

gaggaggacg gctgttcatg ccggttccca gaggaggagg aaggcggctg cgaactgcgc 1140

gtgaaattca gccgcagcgc agatgctcca gcctacaagc aggggcagaa ccagctctac 1200

aacgaactca atcttggtcg gagagaggag tacgacgtgc tggacaagcg gagaggacgg 1260

gacccagaaa tgggcgggaa gccgcgcaga aagaatcccc aagagggcct gtacaacgag 1320

ctccaaaagg ataagatggc agaagcctat agcgagattg gtatgaaagg ggaacgcaga 1380

agaggcaaag gccacgacgg actgtaccag ggactcagca ccgccaccaa ggacacctat 1440

gacgctcttc acatgcaggc cctgccgcct cgg 1473

<210> 336

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 336

Glu Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
130 135 140

Val Ser Pro Gly Glu Ser Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
165 170 175

Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Asp
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Ser Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

225 230 235

<210> 337

<211> 714

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 337

gaagtgcaat tgctcgaaac tggaggaggt ctggtgcaac ctggaggatc acttcgcctg 60

tcctgcgccg tgtcgggctt tgccctgtcc aaccatggaa tgagctgggt ccgccgcgcg 120

ccggggaagg gcctcgaatg ggtgtccggc atcgtctact ccggctccac ctactacgcc 180

gcgtccgtga agggccggtt cacgatttca cgggacaact cgcggaacac cctgtacctc 240

caaatgaatt cccttcggcc ggaggatact gccatctact actgctccgc ccacggtggc 300

gaatccgacg tctggggcca gggaaccacc gtgaccgtgt ccagcgcgtc cgggggagga 360

ggaagcgggg gtagagcatc gggtggaggc ggatcagaga tcgtgctgac ccagtccccc 420

gccaccttga gcgtgtcacc aggagagtcc gccaccctgt catgccgcgc cagccagtcc 480

gtgtcctcca acctggcttg gtaccagcag aagccggggc aggcccctag actcctgatc 540

tatggggcgt cgacccgggc atctggaatt cccgataggt tcagcggatc gggctcgggc 600

actgacttca ctctgaccat ctcctcgctg caagccgagg acgtggctgt gtactactgt 660

cagcagtacg gaagctccct gactttcggt ggcgggacca aagtcgagat taag 714

<210> 338

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 338

Glu Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 339

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 339

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 340

<211> 482

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 340

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe

35 40 45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr

65 70 75 80

Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg

85 90 95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala

100 105 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys

180 185 190

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala

195 200 205

Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro

260 265 270

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

275 280 285

Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp

290 295 300

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu

305 310 315 320

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu

325 330 335

Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu

340 345 350

Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys

355 360 365

Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys

370 375 380

Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
385 390 395 400
Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
405 410 415
Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
420 425 430

Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
435 440 445
Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
450 455 460
Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
465 470 475 480
Pro Arg

<210> 341
<211> 1446
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"
<400> 341
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
cccgaagtgc aattgctcga aactggagga ggtctggtgc aacctggagg atcacttcgc 120
ctgtcctgcg ccgtgtcggg ctttgccctg tccaaccatg gaatgagctg ggtccgccgc 180
gcgccgggga agggcctcga atgggtgtcc ggcatcgtct actccggctc cacctactac 240
gccgcgtccg tgaagggccg gttcacgatt tcacgggaca actcgcggaa caccctgtac 300
ctccaaatga attcccttcg gccggaggat actgccatct actactgctc cgcccacggt 360
ggcgaatccg acgtctgggg ccagggaacc accgtgaccg tgtccagcgc gtccggggga 420

ggaggaagcg ggggtagagc atcgggtgga ggcggatcag agatcgtgct gacccagtcc 480
cccgccacct tgagcgtgtc accaggagag tccgccaccc tgtcatgccg cgccagccag 540
tccgtgtcct ccaacctggc ttggtaccag cagaagccgg ggcaggcccc tagactcctg 600

atctatgggg cgtcgacccg ggcatctgga attcccgata ggttcagcgg atcgggctcg 660

ggcactgact tcactctgac catctcctcg ctgcaagccg aggacgtggc tgtgtactac 720

tgtcagcagt acggaagctc cctgactttc ggtggcggga ccaaagtcga gattaagacc 780

actaccccag caccgaggcc acccaccccg gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc 840

ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac 900

ttcgcctgcg atatctacat ttgggcccct ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt 960

tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc ggtcggaaga agctgctgta catctttaag 1020

caacccttca tgaggcctgt gcagactact caagaggagg acggctgttc atgccggttc 1080

ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct 1140

ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag 1200

gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc 1260

agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc 1320

tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc agaagaggca aaggccacga cggactgtac 1380

cagggactca gcaccgccac caaggacacc tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg 1440

cctcgg 1446

<210> 342

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 342

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Ser Ser Lys Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

165 170 175

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

180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ser Ser Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

225 230 235

<210> 343

<211> 717

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 343

gaagtgcaat tggtggaaac tggaggagga cttgtgcaac ctggaggatc attgagactg 60

agctgcgcag tgtcgggatt cgccctgagc aaccatggaa tgtcctgggt cagaagggcc 120

cctggaaaag gcctcgaatg ggtgtcaggg atcgtgtact ccggttccac ttactacgcc 180

gcctccgtga aggggcgctt cactatctca cgggataact cccgcaatac cctgtacctc 240

caaatgaaca gcctgcggcc ggaggatacc gccatctact actgttccgc ccacggtgga 300

gagtctgacg tctggggcca gggaactacc gtgaccgtgt cctccgcgtc cggcggtgga 360

gggagcggcg gccgcgccag cggcggcgga ggctccgaga tcgtgatgac ccagagcccc 420

gctactctgt cggtgtcgcc cggagaaagg gcgaccctgt cctgccgggc gtcgcagtcc 480

gtgagcagca agctggcttg gtaccagcag aagccgggcc aggcaccacg cctgcttatg 540

tacggtgcct ccattcgggc caccggaatc ccggaccggt tctcggggtc ggggtccggt 600

accgagttca cactgaccat ttcctcgctc gagcccgagg actttgccgt ctattactgc 660

cagcagtacg gctcctcctc atggacgttc ggccagggga ccaaggtcga aatcaag 717

<210> 344

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 344

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 345

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 345

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Lys

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Met

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Ser Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 346

<211> 483

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 346

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu
20 25 30

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

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg
85 90 95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser
145 150 155 160

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

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Lys Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
180 185 190

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Met Tyr Gly Ala Ser Ile Arg Ala
195 200 205

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe
210 215 220

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
225 230 235 240

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

245 250 255

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

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

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

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
450 455 460
Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
465 470 475 480
Pro Pro Arg

<210> 347

<211> 1449

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 347

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aattggtgga aactggagga ggacttgtgc aacctggagg atcattgaga 120

ctgagctgcg cagtgtcggg attcgccctg agcaaccatg gaatgtcctg ggtcagaagg 180

gcccctggaa aaggcctcga atgggtgtca gggatcgtgt actccggttc cacttactac 240

gccgcctccg tgaaggggcg cttcactatc tcacgggata actcccgcaa taccctgtac 300

ctccaaatga acagcctgcg gccggaggat accgccatct actactgttc cgcccacggt 360

ggagagtctg acgtctgggg ccagggaact accgtgaccg tgtcctccgc gtccggcggt 420

ggagggagcg gcggccgcgc cagcggcggc ggaggctccg agatcgtgat gacccagagc 480

cccgctactc tgtcggtgtc gcccggagaa agggcgaccc tgtcctgccg ggcgtcgcag 540

tccgtgagca gcaagctggc ttggtaccag cagaagccgg gccaggcacc acgcctgctt 600

atgtacggtg cctccattcg ggccaccgga atcccggacc ggttctcggg gtcggggtcc 660

ggtaccgagt tcacactgac catttcctcg ctcgagcccg aggactttgc cgtctattac 720

tgccagcagt acggctcctc ctcatggacg ttcggccagg ggaccaaggt cgaaatcaag 780

accactaccc cagcaccgag gccacccacc ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg 840

tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt 900

gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg 960

ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt 1020

aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg 1080

ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat 1140

gctccagcct acaagcaggg gcagaaccag ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga 1200

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg 1260

cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa 1320

gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg 1380

taccagggac tcagcaccgc caccaaggac acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg 1440

ccgcctcgg 1449

<210> 348

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 348

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
130 135 140

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Val Gly Ser Thr Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
165 170 175

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro
180 185 190
Asp Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
210 215 220
Gly Ser Ser Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
225 230 235 240
Lys

<210> 349
<211> 723
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 349
gaagtgcaat tggtggagac tggaggagga gtggtgcaac ctggaggaag cctgagactg 60

tcatgcgcgg tgtcgggctt cgccctctcc aaccacggaa tgtcctgggt ccgccgggcc 120
cctgggaaag gacttgaatg ggtgtccggc atcgtgtact cgggttccac ctactacgcg 180
gcctcagtga agggccggtt tactattagc cgcgacaact ccagaaacac actgtacctc 240
caaatgaact cgctgcggcc ggaagatacc gctatctact actgctccgc ccatggggga 300
gagtcggacg tctggggaca gggcaccact gtcactgtgt ccagcgcttc cggcggtggt 360
ggaagcgggg gacgggcctc aggaggcggt ggcagcgaga ttgtgctgac ccagtccccc 420
gggaccctga gcctgtcccc gggagaaagg gccaccctct cctgtcgggc atcccagtcc 480

gtggggtcta ctaaccttgc atggtaccag cagaagcccg gccaggcccc tcgcctgctg 540
atctacgacg cgtccaatag agccaccggc atcccggatc gcttcagcgg aggcggatcg 600
ggcaccgact tcaccctcac catttcaagg ctggaaccgg aggacttcgc cgtgtactac 660
tgccagcagt atggttcgtc cccaccctgg acgttcggcc aggggactaa ggtcgagatc 720
aag 723
<210> 350

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 350

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 351

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 351

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

85 90 95

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 352

<211> 485

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221

> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 352

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe

35 40 45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr

65 70 75 80

Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg

85 90 95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala

100 105 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

165 170 175

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Thr Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln

180 185 190

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg

195 200 205

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp

210 215 220

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr

225 230 235 240

Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly

245 250 255

Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr

260 265 270

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

275 280 285

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe

290 295 300

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val

305 310 315 320

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys

325 330 335

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr

340 345 350

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu

355 360 365

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

370 375 380

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly

385 390 395 400

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro

405 410 415

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr

420 425 430

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly

435 440 445

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln

450 455 460

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

465 470 475 480

Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 353

<211> 1455

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 353

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aattggtgga gactggagga ggagtggtgc aacctggagg aagcctgaga 120

ctgtcatgcg cggtgtcggg cttcgccctc tccaaccacg gaatgtcctg ggtccgccgg 180

gcccctggga aaggacttga atgggtgtcc ggcatcgtgt actcgggttc cacctactac 240

gcggcctcag tgaagggccg gtttactatt agccgcgaca actccagaaa cacactgtac 300

ctccaaatga actcgctgcg gccggaagat accgctatct actactgctc cgcccatggg 360

ggagagtcgg acgtctgggg acagggcacc actgtcactg tgtccagcgc ttccggcggt 420

ggtggaagcg ggggacgggc ctcaggaggc ggtggcagcg agattgtgct gacccagtcc 480

cccgggaccc tgagcctgtc cccgggagaa agggccaccc tctcctgtcg ggcatcccag 540

tccgtggggt ctactaacct tgcatggtac cagcagaagc ccggccaggc ccctcgcctg 600

ctgatctacg acgcgtccaa tagagccacc ggcatcccgg atcgcttcag cggaggcgga 660

tcgggcaccg acttcaccct caccatttca aggctggaac cggaggactt cgccgtgtac 720

tactgccagc agtatggttc gtccccaccc tggacgttcg gccaggggac taaggtcgag 780

atcaagacca ctaccccagc accgaggcca cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag 840

cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg 900

ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc 960

ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac 1020

atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggctgttca 1080

tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc 1140

gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttggt 1200

cggagagagg agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggacccaga aatgggcggg 1260

aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg 1320

gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac 1380

ggactgtacc agggactcag caccgccacc aaggacacct atgacgctct tcacatgcag 1440

gccctgccgc ctcgg 1455

<210> 354

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 354

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ser Gly Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

130 135 140

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser

145 150 155 160

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

165 170 175

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val

180 185 190

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

195 200 205

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

210 215 220

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

225 230 235

<210> 355

<211> 717

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 355

caagtgcaac tcgtggaatc tggtggagga ctcgtgaaac ctggaggatc attgagactg 60

tcatgcgcgg cctcgggatt cacgttctcc gattactaca tgagctggat tcgccaggct 120

ccggggaagg gactggaatg ggtgtcctac atttcctcat ccggctccac catctactac 180

gcggactccg tgaaggggag attcaccatt agccgcgata acgccaagaa cagcctgtac 240

cttcagatga actccctgcg ggctgaagat actgccgtct actactgcgc aagggagagc 300

ggagatggga tggacgtctg gggacagggt accactgtga ccgtgtcgtc ggcctccggc 360

ggagggggtt cgggtggaag ggccagcggc ggcggaggca gcgacatcca gatgacccag 420

tccccctcat cgctgtccgc ctccgtgggc gaccgcgtca ccatcacatg ccgggcctca 480

cagtcgatct cctcctacct caattggtat cagcagaagc ccggaaaggc ccctaagctt 540

ctgatctacg cagcgtcctc cctgcaatcc ggggtcccat ctcggttctc cggctcgggc 600

agcggtaccg acttcactct gaccatctcg agcctgcagc cggaggactt cgccacttac 660

tactgtcagc aaagctacac cctcgcgttt ggccagggca ccaaagtgga catcaag 717

<210> 356

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 356

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ser Gly Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 357

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 357

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Leu Ala Phe

85 90 95

Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 358

<211> 483

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400>

358

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr
65 70 75 80

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

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Ser Gly Asp Gly Met Asp Val Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
145 150 155 160

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
165 170 175

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
180 185 190

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser

195 200 205

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

210 215 220

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr

225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Leu Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys

245 250 255

Val Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala

260 265 270

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

275 280 285

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys

290 295 300

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu

305 310 315 320

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu

325 330 335

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln

340 345 350

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly

355 360 365

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr

370 375 380

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg

385 390 395 400

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met

405 410 415

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu

420 425 430

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys

435 440 445

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
450 455 460
Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
465 470 475 480
Pro Pro Arg

<210> 359
<211> 1449
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 359
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactcgtgga atctggtgga ggactcgtga aacctggagg atcattgaga 120
ctgtcatgcg cggcctcggg attcacgttc tccgattact acatgagctg gattcgccag 180
gctccgggga agggactgga atgggtgtcc tacatttcct catccggctc caccatctac 240
tacgcggact ccgtgaaggg gagattcacc attagccgcg ataacgccaa gaacagcctg 300
taccttcaga tgaactccct gcgggctgaa gatactgccg tctactactg cgcaagggag 360
agcggagatg ggatggacgt ctggggacag ggtaccactg tgaccgtgtc gtcggcctcc 420
ggcggagggg gttcgggtgg aagggccagc ggcggcggag gcagcgacat ccagatgacc 480

cagtccccct catcgctgtc cgcctccgtg ggcgaccgcg tcaccatcac atgccgggcc 540
tcacagtcga tctcctccta cctcaattgg tatcagcaga agcccggaaa ggcccctaag 600
cttctgatct acgcagcgtc ctccctgcaa tccggggtcc catctcggtt ctccggctcg 660
ggcagcggta ccgacttcac tctgaccatc tcgagcctgc agccggagga cttcgccact 720
tactactgtc agcaaagcta caccctcgcg tttggccagg gcaccaaagt ggacatcaag 780
accactaccc cagcaccgag gccacccacc ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg 840
tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt 900

gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg 960
ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt 1020
aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg 1080

ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat 1140

gctccagcct acaagcaggg gcagaaccag ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga 1200

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg 1260

cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa 1320

gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg 1380

taccagggac tcagcaccgc caccaaggac acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg 1440

ccgcctcgg 1449

<210> 360

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 360

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Thr Met Val Arg Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser

130 135 140

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

Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val
210 215 220
Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Thr His Trp Pro Gly Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 361
<211> 738
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 361
caagtgcaac tggtgcaaag cggaggagga ttggtcaaac ccggaggaag cctgagactg 60

tcatgcgcgg cctctggatt caccttctcc gattactaca tgtcatggat cagacaggcc 120
ccggggaagg gcctcgaatg ggtgtcctac atctcgtcct ccgggaacac catctactac 180
gccgacagcg tgaagggccg ctttaccatt tcccgcgaca acgcaaagaa ctcgctgtac 240
cttcagatga attccctgcg ggctgaagat accgcggtgt actattgcgc ccggtccact 300
atggtccggg aggactactg gggacagggc acactcgtga ccgtgtccag cgcgagcggg 360
ggtggaggca gcggtggacg cgcctccggc ggcggcggtt cagacatcgt gctgactcag 420
tcgcccctgt cgctgccggt caccctgggc caaccggcct caattagctg caagtcctcg 480

gagagcctgg tgcacaactc aggaaagact tacctgaact ggttccatca gcggcctgga 540

cagtccccac ggaggctcat ctatgaagtg tccaacaggg attcgggggt gcccgaccgc 600

ttcactggct ccgggtccgg caccgacttc accttgaaaa tctccagagt ggaagccgag 660

gacgtgggcg tgtactactg tatgcagggt acccactggc ctggaacctt tggacaagga 720

actaagctcg agattaag 738

<210> 362

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 362

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 363

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 363

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

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

Ser Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe His Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95

Thr His Trp Pro Gly Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 364

<211> 490

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 364

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

35 40 45

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

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

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

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Thr His Trp Pro Gly
245 250 255
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
260 265 270
Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300

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

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380
Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400
Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415
Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445
Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460
Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480
Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 365
<211> 1470
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 365

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactggtgca aagcggagga ggattggtca aacccggagg aagcctgaga 120

ctgtcatgcg cggcctctgg attcaccttc tccgattact acatgtcatg gatcagacag 180

gccccgggga agggcctcga atgggtgtcc tacatctcgt cctccgggaa caccatctac 240

tacgccgaca gcgtgaaggg ccgctttacc atttcccgcg acaacgcaaa gaactcgctg 300

taccttcaga tgaattccct gcgggctgaa gataccgcgg tgtactattg cgcccggtcc 360

actatggtcc gggaggacta ctggggacag ggcacactcg tgaccgtgtc cagcgcgagc 420

gggggtggag gcagcggtgg acgcgcctcc ggcggcggcg gttcagacat cgtgctgact 480

cagtcgcccc tgtcgctgcc ggtcaccctg ggccaaccgg cctcaattag ctgcaagtcc 540

tcggagagcc tggtgcacaa ctcaggaaag acttacctga actggttcca tcagcggcct 600

ggacagtccc cacggaggct catctatgaa gtgtccaaca gggattcggg ggtgcccgac 660

cgcttcactg gctccgggtc cggcaccgac ttcaccttga aaatctccag agtggaagcc 720

gaggacgtgg gcgtgtacta ctgtatgcag ggtacccact ggcctggaac ctttggacaa 780

ggaactaagc tcgagattaa gaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 366

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 366

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125

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

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asp
145 150 155 160

Ile Asn Lys Phe Leu Asn Trp Tyr His Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu
210 215 220
Ser Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
225 230 235

<210> 367
<211> 717
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 367
caagtgcaac tcgtggaatc tggtggagga ctcgtgcaac ccggtggaag ccttaggctg 60
tcgtgcgccg tcagcgggtt tgctctgagc aaccatggaa tgtcctgggt ccgccgggca 120
ccgggaaaag ggctggaatg ggtgtccggc atcgtgtaca gcgggtcaac ctattacgcc 180
gcgtccgtga agggcagatt cactatctca agagacaaca gccggaacac cctgtacttg 240
caaatgaatt ccctgcgccc cgaggacacc gccatctact actgctccgc ccacggagga 300

gagtcggacg tgtggggcca gggaacgact gtgactgtgt ccagcgcatc aggagggggt 360
ggttcgggcg gccgggcctc ggggggagga ggttccgaca ttcggctgac ccagtccccg 420
tccccactgt cggcctccgt cggcgaccgc gtgaccatca cttgtcaggc gtccgaggac 480
attaacaagt tcctgaactg gtaccaccag acccctggaa aggcccccaa gctgctgatc 540
tacgatgcct cgacccttca aactggagtg cctagccggt tctccgggtc cggctccggc 600
actgatttca ctctgaccat caactcattg cagccggaag atatcgggac ctactattgc 660
cagcagtacg aatccctccc gctcacattc ggcgggggaa ccaaggtcga gattaag 717

<210> 368
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 368

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

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

Val Ser Ser
115
<210> 369
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 369
Asp Ile Arg Leu Thr Gln Ser Pro Ser Pro Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Asn Lys Phe
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr His Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Ser Leu Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 370
<211> 483
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 370
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
35 40 45

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

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln
115 120 125
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Arg Leu Thr Gln Ser
145 150 155 160
Pro Ser Pro Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
165 170 175

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

Cys Gln Gln Tyr Glu Ser Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
245 250 255
Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
260 265 270
Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
275 280 285
Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
290 295 300

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

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
370 375 380
Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg

385 390 395 400

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met

405 410 415

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu

420 425 430

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys

435 440 445

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu

450 455 460

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu

465 470 475 480

Pro Pro Arg

<210> 371

<211> 1449

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<

223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 371

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc aactcgtgga atctggtgga ggactcgtgc aacccggtgg aagccttagg 120

ctgtcgtgcg ccgtcagcgg gtttgctctg agcaaccatg gaatgtcctg ggtccgccgg 180

gcaccgggaa aagggctgga atgggtgtcc ggcatcgtgt acagcgggtc aacctattac 240

gccgcgtccg tgaagggcag attcactatc tcaagagaca acagccggaa caccctgtac 300

ttgcaaatga attccctgcg ccccgaggac accgccatct actactgctc cgcccacgga 360

ggagagtcgg acgtgtgggg ccagggaacg actgtgactg tgtccagcgc atcaggaggg 420

ggtggttcgg gcggccgggc ctcgggggga ggaggttccg acattcggct gacccagtcc 480

ccgtccccac tgtcggcctc cgtcggcgac cgcgtgacca tcacttgtca ggcgtccgag 540

gacattaaca agttcctgaa ctggtaccac cagacccctg gaaaggcccc caagctgctg 600

atctacgatg cctcgaccct tcaaactgga gtgcctagcc ggttctccgg gtccggctcc 660

ggcactgatt tcactctgac catcaactca ttgcagccgg aagatatcgg gacctactat 720

tgccagcagt acgaatccct cccgctcaca ttcggcgggg gaaccaaggt cgagattaag 780

accactaccc cagcaccgag gccacccacc ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg 840

tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt 900

gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg 960

ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt 1020

aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg 1080

ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat 1140

gctccagcct acaagcaggg gcagaaccag ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga 1200

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg 1260

cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa 1320

gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg 1380

taccagggac tcagcaccgc caccaaggac acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg 1440

ccgcctcgg 1449

<210> 372

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 372

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Gly Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Gly Pro

165 170 175

Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala

180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser

195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn

210 215 220

Asp Trp Leu Pro Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

225 230 235 240

<210> 373

<211> 720

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 373

gaagtgcaat tggtggaaac tggaggagga cttgtgcaac ctggaggatc attgcggctc 60

tcatgcgctg tctccggctt cgccctgtca aatcacggga tgtcgtgggt cagacgggcc 120

ccgggaaagg gtctggaatg ggtgtcgggg attgtgtaca gcggctccac ctactacgcc 180

gcttcggtca agggccgctt cactatttca cgggacaaca gccgcaacac cctctatctg 240

caaatgaact ctctccgccc ggaggatacc gccatctact actgctccgc acacggcggc 300

gaatccgacg tgtggggaca gggaaccact gtcaccgtgt cgtccgcatc cggtggcgga 360

ggatcgggtg gccgggcctc cgggggcggc ggcagcgaga ctaccctgac ccagtcccct 420

gccactctgt ccgtgagccc gggagagaga gccaccctta gctgccgggc cagccagagc 480

gtgggctcca acctggcctg gtaccagcag aagccaggac agggtcccag gctgctgatc 540

tacggagcct ccactcgcgc gaccggcatc cccgcgaggt tctccgggtc gggttccggg 600

accgagttca ccctgaccat ctcctccctc caaccggagg acttcgcggt gtactactgt 660

cagcagtaca acgattggct gcccgtgaca tttggacagg ggacgaaggt ggaaatcaaa 720

<210> 374

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 374

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 375

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 375

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asp Trp Leu Pro

85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 376

<211> 484

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 376

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe

35 40 45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr

65 70 75 80

Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg

85 90 95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala

100 105 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys

180 185 190

Pro Gly Gln Gly Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala

195 200 205

Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe

210 215 220

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr

225 230 235 240

Cys Gln Gln Tyr Asn Asp Trp Leu Pro Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr

245 250 255

Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro

260 265 270

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

275 280 285

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala

290 295 300

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu

305 310 315 320

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys

325 330 335

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr

340 345 350

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly

355 360 365

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

370 375 380

Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg

385 390 395 400

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu

405 410 415

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn

420 425 430

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met

435 440 445

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly

450 455 460

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala

465 470 475 480

Leu Pro Pro Arg

<210> 377

<211> 1452

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 377

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aattggtgga aactggagga ggacttgtgc aacctggagg atcattgcgg 120

ctctcatgcg ctgtctccgg cttcgccctg tcaaatcacg ggatgtcgtg ggtcagacgg 180

gccccgggaa agggtctgga atgggtgtcg gggattgtgt acagcggctc cacctactac 240

gccgcttcgg tcaagggccg cttcactatt tcacgggaca acagccgcaa caccctctat 300

ctgcaaatga actctctccg cccggaggat accgccatct actactgctc cgcacacggc 360

ggcgaatccg acgtgtgggg acagggaacc actgtcaccg tgtcgtccgc atccggtggc 420

ggaggatcgg gtggccgggc ctccgggggc ggcggcagcg agactaccct gacccagtcc 480

cctgccactc tgtccgtgag cccgggagag agagccaccc ttagctgccg ggccagccag 540

agcgtgggct ccaacctggc ctggtaccag cagaagccag gacagggtcc caggctgctg 600

atctacggag cctccactcg cgcgaccggc atccccgcga ggttctccgg gtcgggttcc 660

gggaccgagt tcaccctgac catctcctcc ctccaaccgg aggacttcgc ggtgtactac 720

tgtcagcagt acaacgattg gctgcccgtg acatttggac aggggacgaa ggtggaaatc 780

aaaaccacta ccccagcacc gaggccaccc accccggctc ctaccatcgc ctcccagcct 840

ctgtccctgc gtccggaggc atgtagaccc gcagctggtg gggccgtgca tacccggggt 900

cttgacttcg cctgcgatat ctacatttgg gcccctctgg ctggtacttg cggggtcctg 960

ctgctttcac tcgtgatcac tctttactgt aagcgcggtc ggaagaagct gctgtacatc 1020

tttaagcaac ccttcatgag gcctgtgcag actactcaag aggaggacgg ctgttcatgc 1080

cggttcccag aggaggagga aggcggctgc gaactgcgcg tgaaattcag ccgcagcgca 1140

gatgctccag cctacaagca ggggcagaac cagctctaca acgaactcaa tcttggtcgg 1200

agagaggagt acgacgtgct ggacaagcgg agaggacggg acccagaaat gggcgggaag 1260

ccgcgcagaa agaatcccca agagggcctg tacaacgagc tccaaaagga taagatggca 1320

gaagcctata gcgagattgg tatgaaaggg gaacgcagaa gaggcaaagg ccacgacgga 1380

ctgtaccagg gactcagcac cgccaccaag gacacctatg acgctcttca catgcaggcc 1440

ctgccgcctc gg 1452

<210> 378

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 378

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Pro Arg Leu Leu Met Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ser Gly Ile Pro

180 185 190

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile

195 200 205

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr

210 215 220

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

225 230 235 240

Lys

<210> 379

<211> 723

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 379

gaagtgcaat tggtggaatc tggtggagga cttgtgcaac ctggaggatc actgagactg 60

tcatgcgcgg tgtccggttt tgccctgagc aatcatggga tgtcgtgggt ccggcgcgcc 120

cccggaaagg gtctggaatg ggtgtcgggt atcgtctact ccgggagcac ttactacgcc 180

gcgagcgtga agggccgctt caccatttcc cgcgataact cccgcaacac cctgtacttg 240

caaatgaact cgctccggcc tgaggacact gccatctact actgctccgc acacggagga 300

gaatccgacg tgtggggcca gggaactacc gtgaccgtca gcagcgcctc cggcggcggg 360

ggctcaggcg gacgggctag cggcggcggt ggctccgaga tcgtgctgac ccagtcgcct 420

ggcactctct cgctgagccc cggggaaagg gcaaccctgt cctgtcgggc cagccagtcc 480

attggatcat cctccctcgc ctggtatcag cagaaaccgg gacaggctcc gcggctgctt 540

atgtatgggg ccagctcaag agcctccggc attcccgacc ggttctccgg gtccggttcc 600

ggcaccgatt tcaccctgac tatctcgagg ctggagccag aggacttcgc cgtgtactac 660

tgccagcagt acgcggggtc cccgccgttc acgttcggac agggaaccaa ggtcgagatc 720

aag 723

<210> 380

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 380
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Val Ser Ser
115
<210> 381
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 381
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser

20 25 30

Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Met Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala Gly Ser Pro

85 90 95

Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 382

<211> 485

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 382

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe

35 40 45

Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr

65 70 75 80

Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg

85 90 95

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala

100 105 110

Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

165 170 175

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln

180 185 190

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

195 200 205

Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

210 215 220

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr

225 230 235 240

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

245 250 255

Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr

260 265 270

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

275 280 285

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe

290 295 300

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val

305 310 315 320

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys

325 330 335

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr

340 345 350

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu

355 360 365

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

370 375 380

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly

385 390 395 400

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro

405 410 415

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr

420 425 430

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly

435 440 445

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln

450 455 460

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

465 470 475 480

Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210

> 383

<211> 1455

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 383

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aattggtgga atctggtgga ggacttgtgc aacctggagg atcactgaga 120

ctgtcatgcg cggtgtccgg ttttgccctg agcaatcatg ggatgtcgtg ggtccggcgc 180

gcccccggaa agggtctgga atgggtgtcg ggtatcgtct actccgggag cacttactac 240

gccgcgagcg tgaagggccg cttcaccatt tcccgcgata actcccgcaa caccctgtac 300

ttgcaaatga actcgctccg gcctgaggac actgccatct actactgctc cgcacacgga 360
ggagaatccg acgtgtgggg ccagggaact accgtgaccg tcagcagcgc ctccggcggc 420
gggggctcag gcggacgggc tagcggcggc ggtggctccg agatcgtgct gacccagtcg 480
cctggcactc tctcgctgag ccccggggaa agggcaaccc tgtcctgtcg ggccagccag 540
tccattggat catcctccct cgcctggtat cagcagaaac cgggacaggc tccgcggctg 600
cttatgtatg gggccagctc aagagcctcc ggcattcccg accggttctc cgggtccggt 660
tccggcaccg atttcaccct gactatctcg aggctggagc cagaggactt cgccgtgtac 720

tactgccagc agtacgcggg gtccccgccg ttcacgttcg gacagggaac caaggtcgag 780
atcaagacca ctaccccagc accgaggcca cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag 840
cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg 900
ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc 960
ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac 1020
atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggctgttca 1080
tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc 1140

gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttggt 1200
cggagagagg agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggacccaga aatgggcggg 1260
aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg 1320
gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac 1380
ggactgtacc agggactcag caccgccacc aaggacacct atgacgctct tcacatgcag 1440
gccctgccgc ctcgg 1455

<210> 384
<211> 243
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 384
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

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

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

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

Glu Ile Lys

<210> 385

<211> 729

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 385

caagtgcagc ttcaggaaag cggaccgggc ctggtcaagc catccgaaac tctctccctg 60

acttgcactg tgtctggcgg ttccatctca tcgtcgtact actactgggg ctggattagg 120

cagccgcccg gaaagggact ggagtggatc ggaagcatct actattccgg ctcggcgtac 180

tacaacccta gcctcaagtc gagagtgacc atctccgtgg atacctccaa gaaccagttt 240

tccctgcgcc tgagctccgt gaccgccgct gacaccgccg tgtactactg tgctcggcat 300

tggcaggaat ggcccgatgc cttcgacatt tggggccagg gcactatggt cactgtgtca 360

tccgggggtg gaggcagcgg gggaggaggg tccgggggg gaggttcaga gacaaccttg 420

acccagtcac ccgcattcat gtccgccact ccgggagaca aggtcatcat ctcgtgcaaa 480

gcgtcccagg atatcgacga tgccatgaat tggtaccagc agaagcctgg cgaagcgccg 540

ctgttcatta tccaatccgc aacctcgccc gtgcctggaa tcccaccgcg gttcagcggc 600

agcggtttcg gaaccgactt ttccctgacc attaacaaca ttgagtccga ggacgccgcc 660

tactacttct gcctgcaaca cgacaacttc cctctcacgt tcggccaggg aaccaagctg 720

gaaatcaag 729

<210> 386

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 386

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg His Trp Gln Glu Trp Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 387

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 387

Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Phe Met Ser Ala Thr Pro Gly

1 5 10 15

Asp Lys Val Ile Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asp Ala

20 25 30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Leu Phe Ile Ile

35 40 45

Gln Ser Ala Thr Ser Pro Val Pro Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Leu Gln His Asp Asn Phe Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 388

<211> 487

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 388

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg His Trp Gln Glu Trp Pro Asp Ala

115 120 125

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Thr Thr

145 150 155 160

Leu Thr Gln Ser Pro Ala Phe Met Ser Ala Thr Pro Gly Asp Lys Val

165 170 175

Ile Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asp Ala Met Asn Trp
180 185 190
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Leu Phe Ile Ile Gln Ser Ala

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

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

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

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

420 425 430

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

435 440 445

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu

450 455 460

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His

465 470 475 480

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 389

<211> 1461

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 389

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agcttcagga aagcggaccg ggcctggtca agccatccga aactctctcc 120

ctgacttgca ctgtgtctgg cggttccatc tcatcgtcgt actactactg gggctggatt 180

aggcagccgc ccggaaaggg actggagtgg atcggaagca tctactattc cggctcggcg 240

tactacaacc ctagcctcaa gtcgagagtg accatctccg tggatacctc caagaaccag 300

ttttccctgc gcctgagctc cgtgaccgcc gctgacaccg ccgtgtacta ctgtgctcgg 360

cattggcagg aatggcccga tgccttcgac atttggggcc agggcactat ggtcactgtg 420

tcatccgggg gtggaggcag cgggggagga gggtccgggg ggggaggttc agagacaacc 480

ttgacccagt cacccgcatt catgtccgcc actccgggag acaaggtcat catctcgtgc 540

aaagcgtccc aggatatcga cgatgccatg aattggtacc agcagaagcc tggcgaagcg 600

ccgctgttca ttatccaatc cgcaacctcg cccgtgcctg gaatcccacc gcggttcagc 660

ggcagcggtt tcggaaccga cttttccctg accattaaca acattgagtc cgaggacgcc 720

gcctactact tctgcctgca acacgacaac ttccctctca cgttcggcca gggaaccaag 780

ctggaaatca agaccactac cccagcaccg aggccaccca ccccggctcc taccatcgcc 840

tcccagcctc tgtccctgcg tccggaggca tgtagacccg cagctggtgg ggccgtgcat 900

acccggggtc ttgacttcgc ctgcgatatc tacatttggg cccctctggc tggtacttgc 960
ggggtcctgc tgctttcact cgtgatcact ctttactgta agcgcggtcg gaagaagctg 1020
ctgtacatct ttaagcaacc cttcatgagg cctgtgcaga ctactcaaga ggaggacggc 1080
tgttcatgcc ggttcccaga ggaggaggaa ggcggctgcg aactgcgcgt gaaattcagc 1140
cgcagcgcag atgctccagc ctacaagcag gggcagaacc agctctacaa cgaactcaat 1200
cttggtcgga gagaggagta cgacgtgctg gacaagcgga gaggacggga cccagaaatg 1260
ggcgggaagc cgcgcagaaa gaatccccaa gagggcctgt acaacgagct ccaaaaggat 1320

aagatggcag aagcctatag cgagattggt atgaaagggg aacgcagaag aggcaaaggc 1380
cacgacggac tgtaccaggg actcagcacc gccaccaagg acacctatga cgctcttcac 1440
atgcaggccc tgccgcctcg g 1461

<210> 390
<211> 244
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 390

Val Asn Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln Thr
1 5 10 15

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

Leu Arg Met Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Ala Gly Gly Thr Ser Ala Thr Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110
Gly Pro Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
130 135 140

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

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
210 215 220
Cys Gln His Tyr Tyr Arg Phe Pro Tyr Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys
225 230 235 240
Leu Glu Ile Lys

<210> 391
<211> 735
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 391
caagtcaatc tgcgcgaatc cggccccgcc ttggtcaagc ctacccagac cctcactctg 60

acctgtactt tctccggctt ctccctgcgg acttccggga tgtgcgtgtc ctggatcaga 120
cagcctccgg gaaaggccct ggagtggctc gctcgcattg actgggatga ggacaagttc 180
tactccacct cactcaagac caggctgacc atcagcaaag atacctctga caaccaagtg 240

gtgctccgca tgaccaacat ggacccagcc gacactgcca cttactactg cgcgaggagc 300

ggagcgggcg gaacctccgc caccgccttc gatatttggg gcccgggtac catggtcacc 360

gtgtcaagcg gaggaggggg gtccgggggc ggcggttccg ggggaggcgg atcggacatt 420

cagatgactc agtcaccatc gtccctgagc gctagcgtgg gcgacagagt gacaatcact 480

tgccgggcat cccaggacat ctataacaac cttgcgtggt tccagctgaa gcctggttcc 540

gcaccgcggt cacttatgta cgccgccaac aagagccagt cgggagtgcc gtcccggttt 600

tccggttcgg cctcgggaac tgacttcacc ctgacgatct ccagcctgca acccgaggat 660

ttcgccacct actactgcca gcactactac cgctttccct actcgttcgg acagggaacc 720

aagctggaaa tcaag 735

<210> 392

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 392

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Arg Thr Ser

20 25 30

Gly Met Cys Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Ala Arg Ile Asp Trp Asp Glu Asp Lys Phe Tyr Ser Thr Ser

50 55 60

Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Asp Asn Gln Val

65 70 75 80

Val Leu Arg Met Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ser Gly Ala Gly Gly Thr Ser Ala Thr Ala Phe Asp Ile

100 105 110

Trp Gly Pro Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 393

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 393

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Asn Asn

20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Leu Lys Pro Gly Ser Ala Pro Arg Ser Leu Met

35 40 45

Tyr Ala Ala Asn Lys Ser Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Tyr Arg Phe Pro Tyr

85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 394

<211> 489

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 394

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Asn Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu

20 25 30

Val Lys Pro Thr Gln Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe

35 40 45

Ser Leu Arg Thr Ser Gly Met Cys Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro

50 55 60

Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala Arg Ile Asp Trp Asp Glu Asp Lys

65 70 75 80

Phe Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Ala Gly Gly Thr Ser Ala

115 120 125

Thr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ala Ala Asn Lys Ser Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Tyr Arg Phe Pro Tyr Ser

245 250 255

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

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

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
370 375 380
Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
385 390 395 400
Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
405 410 415
Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
420 425 430

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
435 440 445
Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
450 455 460
Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
465 470 475 480
Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 395

<211> 1467

<212> DNA

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 395

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtca atctgcgcga atccggcccc gccttggtca agcctaccca gaccctcact 120

ctgacctgta ctttctccgg cttctccctg cggacttccg ggatgtgcgt gtcctggatc 180

agacagcctc cgggaaaggc cctggagtgg ctcgctcgca ttgactggga tgaggacaag 240

ttctactcca cctcactcaa gaccaggctg accatcagca aagatacctc tgacaaccaa 300

gtggtgctcc gcatgaccaa catggaccca gccgacactg ccacttacta ctgcgcgagg 360

agcggagcgg gcggaacctc cgccaccgcc ttcgatattt ggggcccggg taccatggtc 420

accgtgtcaa gcggaggagg ggggtccggg ggcggcggtt ccgggggagg cggatcggac 480

attcagatga ctcagtcacc atcgtccctg agcgctagcg tgggcgacag agtgacaatc 540

acttgccggg catcccagga catctataac aaccttgcgt ggttccagct gaagcctggt 600

tccgcaccgc ggtcacttat gtacgccgcc aacaagagcc agtcgggagt gccgtcccgg 660

ttttccggtt cggcctcggg aactgacttc accctgacga tctccagcct gcaacccgag 720

gatttcgcca cctactactg ccagcactac taccgctttc cctactcgtt cggacaggga 780

accaagctgg aaatcaagac cactacccca gcaccgaggc cacccacccc ggctcctacc 840

atcgcctccc agcctctgtc cctgcgtccg gaggcatgta gacccgcagc tggtggggcc 900

gtgcataccc ggggtcttga cttcgcctgc gatatctaca tttgggcccc tctggctggt 960

acttgcgggg tcctgctgct ttcactcgtg atcactcttt actgtaagcg cggtcggaag 1020

aagctgctgt acatctttaa gcaacccttc atgaggcctg tgcagactac tcaagaggag 1080

gacggctgtt catgccggtt cccagaggag gaggaaggcg gctgcgaact gcgcgtgaaa 1140

ttcagccgca gcgcagatgc tccagcctac aagcaggggc agaaccagct ctacaacgaa 1200

ctcaatcttg gtcggagaga ggagtacgac gtgctggaca agcggagagg acgggaccca 1260

gaaatgggcg ggaagccgcg cagaaagaat ccccaagagg gcctgtacaa cgagctccaa 1320

aaggataaga tggcagaagc ctatagcgag attggtatga aaggggaacg cagaagaggc 1380

aaaggccacg acggactgta ccagggactc agcaccgcca ccaaggacac ctatgacgct 1440

cttcacatgc aggccctgcc gcctcgg 1467

<210> 396

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 396

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Thr Ile Ala Ala Val Tyr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser
130 135 140

Leu Pro Val Thr Pro Glu Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser
145 150 155 160

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn

180 185 190

Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly

225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys

245

<210> 397

<211> 738

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 397

gaagtgcagc ttgtcgaatc cgggggggga ctggtcaagc cgggcggatc actgagactg 60

tcctgcgccg cgagcggctt cacgttctcc tcctactcca tgaactgggt ccgccaagcc 120

cccgggaagg gactggaatg ggtgtcctct atctcctcgt cgtcgtccta catctactac 180

gccgactccg tgaagggaag attcaccatt tcccgcgaca acgcaaagaa ctcactgtac 240

ttgcaaatga actcactccg ggccgaagat actgctgtgt actattgcgc caagactatt 300

gccgccgtct acgctttcga catctggggc cagggaacca ccgtgactgt gtcgtccggt 360

ggtggtggct cgggcggagg aggaagcggc ggcgggggt ccgagattgt gctgacccag 420

tcgccactga gcctccctgt gacccccgag gaacccgcca gcatcagctg ccggtccagc 480

cagtccctgc tccactccaa cggatacaat tacctcgatt ggtaccttca gaagcctgga 540

caaagcccgc agctgctcat ctacttggga tcaaaccgcg cgtcaggagt gcctgaccgg 600

ttctccggct cgggcagcgg taccgatttc accctgaaaa tctccagggt ggaggcagag 660

gacgtgggag tgtattactg tatgcaggcg ctgcagactc cgtacacatt tgggcagggc 720

accaagctgg agatcaag 738

<210> 398

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 398

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Thr Ile Ala Ala Val Tyr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 399

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 399

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Glu
1 5 10 15

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 400
<211> 490
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 400
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met

340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe

355 360 365

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

370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn

385 390 395 400

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

405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro

420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala

435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His

450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp

465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 401

<211> 1470

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 401

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agcttgtcga atccgggggg ggactggtca agccgggcgg atcactgaga 120

ctgtcctgcg ccgcgagcgg cttcacgttc tcctcctact ccatgaactg ggtccgccaa 180

gcccccggga agggactgga atgggtgtcc tctatctcct cgtcgtcgtc ctacatctac 240

tacgccgact ccgtgaaggg aagattcacc atttcccgcg acaacgcaaa gaactcactg 300

tacttgcaaa tgaactcact ccgggccgaa gatactgctg tgtactattg cgccaagact 360

attgccgccg tctacgcttt cgacatctgg ggccagggaa ccaccgtgac tgtgtcgtcc 420

ggtggtggtg gctcgggcgg aggaggaagc ggcggcgggg ggtccgagat tgtgctgacc 480

cagtcgccac tgagcctccc tgtgaccccc gaggaacccg ccagcatcag ctgccggtcc 540

agccagtccc tgctccactc caacggatac aattacctcg attggtacct tcagaagcct 600

ggacaaagcc cgcagctgct catctacttg ggatcaaacc gcgcgtcagg agtgcctgac 660

cggttctccg gctcgggcag cggtaccgat ttcaccctga aaatctccag ggtggaggca 720

gaggacgtgg gagtgtatta ctgtatgcag gcgctgcaga ctccgtacac atttgggcag 780

ggcaccaagc tggagatcaa gaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 402

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 402

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu

165 170 175

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

180 185 190

Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly

195 200 205

Val Gln Ala Gly Asp Glu Ala Asp Phe Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

<210> 403

<211> 720

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 403

gaagtccagc tcgtggagtc cggcggaggc cttgtgaagc ctggaggttc gctgagactg 60

tcctgcgccg cctccggctt caccttctcc gactactaca tgtcctggat cagacaggcc 120

ccgggaaagg gcctggaatg ggtgtcctac atctcgtcat cgggcagcac tatctactac 180

gcggactcag tgaaggggcg gttcaccatt tcccgggata acgcgaagaa ctcgctgtat 240

ctgcaaatga actcactgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgcgatctc 300

cgcggggcat ttgacatctg gggacaggga accatggtca cagtgtccag cggaggggga 360

ggatcgggtg gcggaggttc cgggggtgga ggctcctcct acgtgctgac tcagagccca 420

agcgtcagcg ctgcgcccgg ttacacggca accatctcct gtggcggaaa caacattggg 480

accaagtctg tgcactggta tcagcagaag ccgggccaag ctcccctgtt ggtgatccgc 540

gatgactccg tgcggcctag caaaattccg ggacggttct ccggctccaa cagcggcaat 600

atggccactc tcaccatctc gggagtgcag gccggagatg aagccgactt ctactgccaa 660

gtctgggact cagactccga gcatgtggtg ttcgggggcg gaaccaagct gactgtgctc 720

<210> 404

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 404

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 405
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 405
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Tyr

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

65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Phe Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Asp Ser Glu His
85 90 95
Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105
<210> 406
<211> 484
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 406

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

20 25 30

Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

35 40 45

Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser

145 150 155 160

Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Tyr Thr Ala Thr Ile Ser Cys Gly

165 170 175

Gly Asn Asn Ile Gly Thr Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

180 185 190

Gly Gln Ala Pro Leu Leu Val Ile Arg Asp Asp Ser Val Arg Pro Ser

195 200 205

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

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

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

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

450 455 460

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala

465 470 475 480

Leu Pro Pro Arg

<210> 407

<211> 1452

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 407

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtcc agctcgtgga gtccggcgga ggccttgtga agcctggagg ttcgctgaga 120

ctgtcctgcg ccgcctccgg cttcaccttc tccgactact acatgtcctg gatcagacag 180

gccccgggaa agggcctgga atgggtgtcc tacatctcgt catcgggcag cactatctac 240

tacgcggact cagtgaaggg gcggttcacc atttcccggg ataacgcgaa gaactcgctg 300

tatctgcaaa tgaactcact gagggccgag gacaccgccg tgtactactg cgcccgcgat 360

ctccgcgggg catttgacat ctggggacag ggaaccatgg tcacagtgtc cagcggaggg 420

ggaggatcgg gtggcggagg ttccgggggt ggaggctcct cctacgtgct gactcagagc 480

ccaagcgtca gcgctgcgcc cggttacacg gcaaccatct cctgtggcgg aaacaacatt 540

gggaccaagt ctgtgcactg gtatcagcag aagccgggcc aagctcccct gttggtgatc 600

cgcgatgact ccgtgcggcc tagcaaaatt ccgggacggt tctccggctc caacagcggc 660

aatatggcca ctctcaccat ctcgggagtg caggccggag atgaagccga cttctactgc 720

caagtctggg actcagactc cgagcatgtg gtgttcgggg gcggaaccaa gctgactgtg 780

ctcaccacta ccccagcacc gaggccaccc accccggctc ctaccatcgc ctcccagcct 840

ctgtccctgc gtccggaggc atgtagaccc gcagctggtg gggccgtgca tacccggggt 900

cttgacttcg cctgcgatat ctacatttgg gcccctctgg ctggtacttg cggggtcctg 960

ctgctttcac tcgtgatcac tctttactgt aagcgcggtc ggaagaagct gctgtacatc 1020

tttaagcaac ccttcatgag gcctgtgcag actactcaag aggaggacgg ctgttcatgc 1080

cggttcccag aggaggagga aggcggctgc gaactgcgcg tgaaattcag ccgcagcgca 1140

gatgctccag cctacaagca ggggcagaac cagctctaca acgaactcaa tcttggtcgg 1200

agagaggagt acgacgtgct ggacaagcgg agaggacggg acccagaaat gggcgggaag 1260

ccgcgcagaa agaatcccca agagggcctg tacaacgagc tccaaaagga taagatggca 1320

gaagcctata gcgagattgg tatgaaaggg gaacgcagaa gaggcaaagg ccacgacgga 1380

ctgtaccagg gactcagcac cgccaccaag gacacctatg acgctcttca catgcaggcc 1440

ctgccgcctc gg 1452

<210> 408

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 408

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Pro Ser Gly Tyr Thr Val Thr Ser His

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Met Ile Asn Pro Ser Gly Gly Val Thr Ala Tyr Ser Gln Thr Leu

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Ser Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ser Gly Ser Gly Trp Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Arg

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser

130 135 140

Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp

145 150 155 160

Gly Leu Ser Lys Lys Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Gln

165 170 175

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

180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Ala Asp Thr Ala Thr Leu Thr

195 200 205

Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala

210 215 220

Trp Asp Asp Thr Thr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val

225 230 235 240

Leu

<210> 409

<211> 723

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 409

caagtgcagc tggtgcagag cggggccgaa gtcaagaagc cgggagcctc cgtgaaagtg 60

tcctgcaagc cttcgggata caccgtgacc tcccactaca ttcattgggt ccgccgcgcc 120

cccggccaag gactcgagtg gatgggcatg atcaacccta gcggcggagt gaccgcgtac 180

agccagacgc tgcagggacg cgtgactatg acctcggata cctcctcctc caccgtctat 240

atggaactgt ccagcctgcg gtccgaggat accgccatgt actactgcgc ccgggaagga 300

tcaggctccg ggtggtattt cgacttctgg ggaagaggca ccctcgtgac tgtgtcatct 360

gggggagggg gttccggtgg tggcggatcg ggaggaggcg gttcatccta cgtgctgacc 420

cagccaccct ccgtgtccgt gagccccggc cagactgcat cgattacatg tagcggcgac 480

ggcctctcca agaaatacgt gtcgtggtac cagcagaagg ccggacagag cccggtggtg 540

ctgatctcaa gagataagga gcggcctagc ggaatcccgg acaggttctc gggttccaac 600

tccgcggaca ctgctactct gaccatctcg gggacccagg ctatggacga agccgattac 660

tactgccaag cctgggacga cactactgtc gtgtttggag ggggcaccaa gttgaccgtc 720

ctt 723

<210> 410

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 410

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Pro Ser Gly Tyr Thr Val Thr Ser His

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Met Ile Asn Pro Ser Gly Gly Val Thr Ala Tyr Ser Gln Thr Leu

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Ser Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ser Gly Ser Gly Trp Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Arg

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 411

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 411

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Gly Leu Ser Lys Lys Tyr Val
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Gln Ser Pro Val Val Leu Ile Ser
35 40 45

Arg Asp Lys Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Ala Asp Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asp Thr Thr Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 412

<211> 485

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 412

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Pro Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Val Thr Ser His Tyr Ile His Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Gln

50 55 60

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

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

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

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

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
305 310 315 320

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

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

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
450 455 460
Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
465 470 475 480
Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 413
<211> 1455
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 413

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agctggtgca gagcggggcc gaagtcaaga agccgggagc ctccgtgaaa 120
gtgtcctgca agccttcggg atacaccgtg acctcccact acattcattg ggtccgccgc 180
gcccccggcc aaggactcga gtggatgggc atgatcaacc ctagcggcgg agtgaccgcg 240
tacagccaga cgctgcaggg acgcgtgact atgacctcgg atacctcctc ctccaccgtc 300
tatatggaac tgtccagcct gcggtccgag gataccgcca tgtactactg cgcccgggaa 360
ggatcaggct ccgggtggta tttcgacttc tggggaagag gcaccctcgt gactgtgtca 420
tctgggggag ggggttccgg tggtggcgga tcgggaggag gcggttcatc ctacgtgctg 480

acccagccac cctccgtgtc cgtgagcccc ggccagactg catcgattac atgtagcggc 540
gacggcctct ccaagaaata cgtgtcgtgg taccagcaga aggccggaca gagcccggtg 600
gtgctgatct caagagataa ggagcggcct agcggaatcc cggacaggtt ctcgggttcc 660
aactccgcgg acactgctac tctgaccatc tcggggaccc aggctatgga cgaagccgat 720
tactactgcc aagcctggga cgacactact gtcgtgtttg gagggggcac caagttgacc 780
gtccttacca ctaccccagc accgaggcca cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag 840
cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg 900

ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc 960
ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac 1020
atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggctgttca 1080
tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc 1140
gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttggt 1200
cggagagagg agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggacccaga aatgggcggg 1260
aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg 1320

gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac 1380
ggactgtacc agggactcag caccgccacc aaggacacct atgacgctct tcacatgcag 1440
gccctgccgc ctcgg 1455

<210> 414
<211> 245
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 414

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Gly Ile Ala Ala Arg Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln
130 135 140

Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Ile Ile Thr
145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu
180 185 190

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp
195 200 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr
210 215 220

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

225 230 235 240

Lys Val Asp Ile Lys

245

<210> 415

<211> 735

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 415

caagtgcagc ttcaggagag cggcccggga ctcgtgaagc cgtcccagac cctgtccctg 60

acttgcaccg tgtcgggagg aagcatctcg agcggaggct actattggtc gtggattcgg 120

cagcaccctg gaaagggcct ggaatggatc ggctacatct actactccgg ctcgacctac 180

tacaacccat cgctgaagtc cagagtgaca atctcagtgg acacgtccaa gaatcagttc 240

agcctgaagc tctcttccgt gactgcggcc gacaccgccg tgtactactg cgcacgcgct 300

ggaattgccg cccggctgag gggtgccttc gacatttggg gacagggcac catggtcacc 360

gtgtcctccg gcggcggagg ttccgggggt ggaggctcag gaggaggggg gtccgacatc 420

gtcatgactc agtcgccctc aagcgtcagc gcgtccgtcg gggacagagt gatcatcacc 480

tgtcgggcgt cccagggaat tcgcaactgg ctggcctggt atcagcagaa gcccggaaag 540

gcccccaacc tgttgatcta cgccgcctca aacctccaat ccggggtgcc gagccgcttc 600

agcggctccg gttcgggtgc cgatttcact ctgaccatct cctccctgca acctgaagat 660

gtggctacct actactgcca aaagtacaac tccgcacctt ttactttcgg accggggacc 720

aaagtggaca ttaag 735

<210> 416

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 416

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ala Gly Ile Ala Ala Arg Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 417
<211> 107

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 417
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

<210> 418
<211> 489

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 418
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30
Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly
35 40 45

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

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Ile Ala Ala Arg Leu Arg
115 120 125
Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
145 150 155 160
Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp
165 170 175

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

Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe Thr
245 250 255
Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro
260 265 270
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
275 280 285
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
290 295 300

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

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
370 375 380
Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu

385 390 395 400

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

405 410 415

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln

420 425 430

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr

435 440 445

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp

450 455 460

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala

465 470 475 480

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 419

<211> 1467

<212> DNA

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 419

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agcttcagga gagcggcccg ggactcgtga agccgtccca gaccctgtcc 120

ctgacttgca ccgtgtcggg aggaagcatc tcgagcggag gctactattg gtcgtggatt 180

cggcagcacc ctggaaaggg cctggaatgg atcggctaca tctactactc cggctcgacc 240

tactacaacc catcgctgaa gtccagagtg acaatctcag tggacacgtc caagaatcag 300

ttcagcctga agctctcttc cgtgactgcg gccgacaccg ccgtgtacta ctgcgcacgc 360

gctggaattg ccgcccggct gaggggtgcc ttcgacattt ggggacaggg caccatggtc 420

accgtgtcct ccggcggcgg aggttccggg ggtggaggct caggaggagg ggggtccgac 480

atcgtcatga ctcagtcgcc ctcaagcgtc agcgcgtccg tcggggacag agtgatcatc 540

acctgtcggg cgtcccaggg aattcgcaac tggctggcct ggtatcagca gaagcccgga 600

aaggccccca acctgttgat ctacgccgcc tcaaacctcc aatccggggt gccgagccgc 660

ttcagcggct ccggttcggg tgccgatttc actctgacca tctcctccct gcaacctgaa 720

gatgtggcta cctactactg ccaaaagtac aactccgcac cttttacttt cggaccgggg 780
accaaagtgg acattaagac cactacccca gcaccgaggc cacccacccc ggctcctacc 840
atcgcctccc agcctctgtc cctgcgtccg gaggcatgta gacccgcagc tggtggggcc 900
gtgcataccc ggggtcttga cttcgcctgc gatatctaca tttgggcccc tctggctggt 960
acttgcgggg tcctgctgct ttcactcgtg atcactcttt actgtaagcg cggtcggaag 1020
aagctgctgt acatctttaa gcaacccttc atgaggcctg tgcagactac tcaagaggag 1080
gacggctgtt catgccggtt cccagaggag gaggaaggcg gctgcgaact gcgcgtgaaa 1140

ttcagccgca gcgcagatgc tccagcctac aagcaggggc agaaccagct ctacaacgaa 1200
ctcaatcttg gtcggagaga ggagtacgac gtgctggaca agcggagagg acgggaccca 1260
gaaatgggcg ggaagccgcg cagaaagaat ccccaagagg gcctgtacaa cgagctccaa 1320
aaggataaga tggcagaagc ctatagcgag attggtatga aaggggaacg cagaagaggc 1380
aaaggccacg acggactgta ccagggactc agcaccgcca ccaaggacac ctatgacgct 1440
cttcacatgc aggccctgcc gcctcgg 1467

<210> 420
<211> 253
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 420
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Gly Tyr Gln Leu Leu Arg Trp Asp Val Gly Leu Leu

100 105 110

Arg Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val

165 170 175

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Leu Tyr

180 185 190

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

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

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asp His

225 230 235 240

Leu Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

245 250

<210> 421

<211> 759

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 421

caagtgcagc tggtccagtc gggcgccgag gtcaagaagc ccgggagctc tgtgaaagtg 60

tcctgcaagg cctccggggg cacctttagc tcctacgcca tctcctgggt ccgccaagca 120

ccgggtcaag gcctggagtg gatgggggga attatcccta tcttcggcac tgccaactac 180

gcccagaagt tccagggacg cgtgaccatt accgcggacg aatccacctc caccgcttat 240

atggagctgt ccagcttgcg ctcggaagat accgccgtgt actactgcgc ccggaggggt 300

ggataccagc tgctgagatg ggacgtgggc ctcctgcggt cggcgttcga catctggggc 360

cagggcacta tggtcactgt gtccagcgga ggaggcggat cgggaggcgg cggatcaggg 420

ggaggcggtt ccagctacgt gcttactcaa cccccttcgg tgtccgtggc cccgggacag 480

accgccagaa tcacttgcgg aggaaacaac attgggtcca agagcgtgca ttggtaccag 540

cagaagccag gacaggcccc tgtgctggtg ctctacggga agaacaatcg gcccagcgga 600

gtgccggaca ggttctcggg ttcacgctcc ggtacaaccg cttcactgac tatcaccggg 660

gcccaggcag aggatgaagc ggactactac tgttcctccc gggattcatc cggcgaccac 720

ctccgggtgt tcggaaccgg aacgaaggtc accgtgctg 759

<210> 422

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 422

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Gly Tyr Gln Leu Leu Arg Trp Asp Val Gly Leu Leu

100 105 110

Arg Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser

<210> 423

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 423

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

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Leu Tyr

35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asp His

85 90 95

Leu Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105

<210> 424

<211> 497

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 424

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly
35 40 45

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

Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn
65 70 75 80

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

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Gly Gly Tyr Gln Leu Leu Arg Trp
115 120 125

Asp Val Gly Leu Leu Arg Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
130 135 140

Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145 150 155 160

Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser
165 170 175

Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile
180 185 190

Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
195 200 205

Val Leu Val Leu Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp

210 215 220

Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr

225 230 235 240

Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Arg Asp

245 250 255

Ser Ser Gly Asp His Leu Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr

260 265 270

Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr

275 280 285

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

290 295 300

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile

305 310 315 320

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser

325 330 335

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr

340 345 350

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu

355 360 365

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu

370 375 380

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln

385 390 395 400

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu

405 410 415

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly

420 425 430

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln

435 440 445

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu

450 455 460

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
465 470 475 480
Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
485 490 495
Arg

<210> 425
<211> 1491
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"
<400> 425
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
ccccaagtgc agctggtcca gtcgggcgcc gaggtcaaga agcccgggag ctctgtgaaa 120
gtgtcctgca aggcctccgg gggcaccttt agctcctacg ccatctcctg ggtccgccaa 180
gcaccgggtc aaggcctgga gtggatgggg ggaattatcc ctatcttcgg cactgccaac 240
tacgcccaga agttccaggg acgcgtgacc attaccgcgg acgaatccac ctccaccgct 300
tatatggagc tgtccagctt gcgctcggaa gataccgccg tgtactactg cgcccggagg 360
ggtggatacc agctgctgag atgggacgtg ggcctcctgc ggtcggcgtt cgacatctgg 420

ggccagggca ctatggtcac tgtgtccagc ggaggaggcg gatcgggagg cggcggatca 480
gggggaggcg gttccagcta cgtgcttact caaccccctt cggtgtccgt ggccccggga 540
cagaccgcca gaatcacttg cggaggaaac aacattgggt ccaagagcgt gcattggtac 600
cagcagaagc caggacaggc ccctgtgctg gtgctctacg ggaagaacaa tcggcccagc 660
ggagtgccgg acaggttctc gggttcacgc tccggtacaa ccgcttcact gactatcacc 720
ggggcccagg cagaggatga agcggactac tactgttcct cccgggattc atccggcgac 780
cacctccggg tgttcggaac cggaacgaag gtcaccgtgc tgaccactac cccagcaccg 840

aggccaccca ccccggctcc taccatcgcc tcccagcctc tgtccctgcg tccggaggca 900
tgtagacccg cagctggtgg ggccgtgcat acccggggtc ttgacttcgc ctgcgatatc 960
tacatttggg cccctctggc tggtacttgc ggggtcctgc tgctttcact cgtgatcact 1020
ctttactgta agcgcggtcg gaagaagctg ctgtacatct ttaagcaacc cttcatgagg 1080

cctgtgcaga ctactcaaga ggaggacggc tgttcatgcc ggttcccaga ggaggaggaa 1140

ggcggctgcg aactgcgcgt gaaattcagc cgcagcgcag atgctccagc ctacaagcag 1200

gggcagaacc agctctacaa cgaactcaat cttggtcgga gagaggagta cgacgtgctg 1260

gacaagcgga gaggacggga cccagaaatg ggcgggaagc cgcgcagaaa gaatccccaa 1320

gagggcctgt acaacgagct ccaaaaggat aagatggcag aagcctatag cgagattggt 1380

atgaaagggg aacgcagaag aggcaaaggc cacgacggac tgtaccaggg actcagcacc 1440

gccaccaagg acacctatga cgctcttcac atgcaggccc tgccgcctcg g 1491

<210> 426

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 426

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Ser Phe Tyr Ala

50 55 60

Ile Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ile Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Lys Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Pro Glu Gly Leu Phe Leu Tyr Trp Phe

100 105 110

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Asp

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser Glu Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Gly Asn Tyr Tyr Ala Thr Trp Tyr Gln

165 170 175

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

180 185 190

Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Ser Ser Ser Gly Asn

195 200 205

Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp

210 215 220

Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly His His Leu Leu Phe Gly

225 230 235 240

Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

245

<210> 427

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 427

gaagtgcagc tccaacagtc aggaccgggg ctcgtgaagc catcccagac cctgtccctg 60

acttgtgcca tctcgggaga tagcgtgtca tcgaactccg ccgcctggaa ctggattcgg 120

cagagcccgt cccgcggact ggagtggctt ggaaggacct actaccggtc caagtggtac 180

tctttctacg cgatctcgct gaagtcccgc attatcatta accctgatac ctccaagaat 240

cagttctccc tccaactgaa atccgtcacc cccgaggaca cagcagtgta ttactgcgca 300

cggagcagcc ccgaaggact gttcctgtat tggtttgacc cctggggcca ggggactctt 360

gtgaccgtgt cgagcggcgg agatgggtcc ggtggcggtg gttcgggggg cggcggatca 420

tcatccgaac tgacccagga cccggctgtg tccgtggcgc tgggacaaac catccgcatt 480

acgtgccagg gagactccct gggcaactac tacgccactt ggtaccagca gaagccgggc 540

caagcccctg tgttggtcat ctacgggacc aacaacagac cttccggcat ccccgaccgg 600

ttcagcgctt cgtcctccgg caacactgcc agcctgacca tcactggagc gcaggccgaa 660

gatgaggccg actactactg caacagcaga gactcctcgg gtcatcacct cttgttcgga 720

actggaacca aggtcaccgt gctg 744

<210> 428

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 428

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Ser Phe Tyr Ala

50 55 60

Ile Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ile Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn

65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Lys Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Pro Glu Gly Leu Phe Leu Tyr Trp Phe

100 105 110

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 429

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 429

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

Thr Ile Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Gly Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Thr Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly His His
85 90 95

Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105

<210> 430

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 430

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

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

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

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

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

275 280 285

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300
His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320
Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335
Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365
Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380
Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430
Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445
Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460
Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 431
<211> 1476
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 431

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctccaaca gtcaggaccg gggctcgtga agccatccca gaccctgtcc 120

ctgacttgtg ccatctcggg agatagcgtg tcatcgaact ccgccgcctg gaactggatt 180

cggcagagcc cgtcccgcgg actggagtgg cttggaagga cctactaccg gtccaagtgg 240

tactctttct acgcgatctc gctgaagtcc cgcattatca ttaaccctga tacctccaag 300

aatcagttct ccctccaact gaaatccgtc acccccgagg acacagcagt gtattactgc 360

gcacggagca gccccgaagg actgttcctg tattggtttg acccctgggg ccaggggact 420

cttgtgaccg tgtcgagcgg cggagatggg tccggtggcg gtggttcggg gggcggcgga 480

tcatcatccg aactgaccca ggacccggct gtgtccgtgg cgctgggaca aaccatccgc 540

attacgtgcc agggagactc cctgggcaac tactacgcca cttggtacca gcagaagccg 600

ggccaagccc ctgtgttggt catctacggg accaacaaca gaccttccgg catccccgac 660

cggttcagcg cttcgtcctc cggcaacact gccagcctga ccatcactgg agcgcaggcc 720

gaagatgagg ccgactacta ctgcaacagc agagactcct cgggtcatca cctcttgttc 780

ggaactggaa ccaaggtcac cgtgctgacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggcccct 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 432

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 432

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Glu Gly Ser Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
130 135 140

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
145 150 155 160

Ser Val Ser Ser Ala Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
165 170 175

Pro Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Gly Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
195 200 205

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His
210 215 220

Tyr Gly Ser Ser Phe Asn Gly Ser Ser Leu Phe Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245

<210> 433
<211> 738
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 433
gaagtgcagc tcgtggagtc aggaggcggc ctggtccagc cgggagggtc ccttagactg 60
tcatgcgccg caagcggatt cactttctcc tcctatgcca tgagctgggt ccgccaagcc 120

cccggaaagg gactggaatg ggtgtccgcc atctcggggt ctggaggctc aacttactac 180
gctgactccg tgaagggacg gttcaccatt agccgcgaca actccaagaa caccctctac 240
ctccaaatga actccctgcg ggccgaggat accgccgtct actactgcgc caaagtggaa 300
ggttcaggat cgctggacta ctggggacag ggtactctcg tgaccgtgtc atcgggcgga 360
ggaggttccg gcggtggcgg ctccggcggc ggagggtcgg agatcgtgat gacccagagc 420
cctggtactc tgagcctttc gccgggagaa agggccaccc tgtcctgccg cgcttcccaa 480
tccgtgtcct ccgcgtactt ggcgtggtac cagcagaagc cgggacagcc ccctcggctg 540

ctgatcagcg gggccagcac ccgggcaacc ggaatcccag acagattcgg gggttccggc 600
agcggcacag atttcaccct gactatttcg aggttggagc ccgaggactt tgcggtgtat 660
tactgtcagc actacgggtc gtcctttaat ggctccagcc tgttcacgtt cggacagggg 720
acccgcctgg aaatcaag 738
<210> 434
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 434
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Val Glu Gly Ser Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 435
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 435
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ala
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Ser Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Ser Ser Phe

85 90 95

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

100 105 110

Lys

<210> 436

<211> 490

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 436

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Glu Gly Ser Gly Ser Leu Asp Tyr

115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ala Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln

180 185 190

Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Thr

195 200 205

Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Gly Gly Ser Gly Ser Gly Thr

210 215 220

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val

225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Ser Ser Phe Asn Gly Ser Ser Leu Phe

245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala

260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser

275 280 285

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

290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala

305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys

325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met

340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380

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

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460
Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480
Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 437
<211> 1470
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 437
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
cccgaagtgc agctcgtgga gtcaggaggc ggcctggtcc agccgggagg gtcccttaga 120
ctgtcatgcg ccgcaagcgg attcactttc tcctcctatg ccatgagctg ggtccgccaa 180
gcccccggaa agggactgga atgggtgtcc gccatctcgg ggtctggagg ctcaacttac 240
tacgctgact ccgtgaaggg acggttcacc attagccgcg acaactccaa gaacaccctc 300
tacctccaaa tgaactccct gcgggccgag gataccgccg tctactactg cgccaaagtg 360

gaaggttcag gatcgctgga ctactgggga cagggtactc tcgtgaccgt gtcatcgggc 420

ggaggaggtt ccggcggtgg cggctccggc ggcggagggt cggagatcgt gatgacccag 480

agccctggta ctctgagcct ttcgccggga gaaagggcca ccctgtcctg ccgcgcttcc 540

caatccgtgt cctccgcgta cttggcgtgg taccagcaga agccgggaca gccccctcgg 600

ctgctgatca gcggggccag cacccgggca accggaatcc cagacagatt cgggggttcc 660

ggcagcggca cagatttcac cctgactatt tcgaggttgg agcccgagga ctttgcggtg 720

tattactgtc agcactacgg gtcgtccttt aatggctcca gcctgttcac gttcggacag 780

gggacccgcc tggaaatcaa gaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 438

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 438

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Asp Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Ala

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Val Ser Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

165 170 175

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro

180 185 190

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile

195 200 205

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe

210 215 220

Gly Thr Ser Ser Gly Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile

225 230 235 240

Lys

<210> 439

<211> 723

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 439

gaagtgcaac tggtggaaac cggtggcggc ctggtgcagc ctggaggatc attgaggctg 60

tcatgcgcgg ccagcggtat taccttctcc cggtacccca tgtcctgggt cagacaggcc 120

ccggggaaag ggcttgaatg ggtgtccggg atctcggact ccggtgtcag cacttactac 180

gccgactccg ccaagggacg cttcaccatt tcccgggaca actcgaagaa caccctgttc 240

ctccaaatga gctccctccg ggacgaggat actgcagtgt actactgcgt gacccgcgcc 300

gggtccgagg cgtctgacat ttggggacag ggcactatgg tcaccgtgtc gtccggcgga 360

gggggctcgg gaggcggtgg cagcggagga ggagggtccg agatcgtgct gacccaatcc 420

ccggccaccc tctcgctgag ccctggagaa agggcaacct tgtcctgtcg cgcgagccag 480

tccgtgagca actccctggc ctggtaccag cagaagcccg gacaggctcc gagacttctg 540

atctacgacg cttcgagccg ggccactgga atccccgacc gcttttcggg gtccggctca 600

ggaaccgatt tcaccctgac aatctcacgg ctggagccag aggatttcgc catctattac 660

tgccagcagt tcggtacttc ctccggcctg actttcggag gcggcacgaa gctcgaaatc 720

aag 723

<210> 440

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 440

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Asp Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Ala

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 441

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 441

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Gly Thr Ser Ser Gly

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 442

<211> 485

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 442

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu
20 25 30

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

Thr Phe Ser Arg Tyr Pro Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Ser Asp Ser Gly Val Ser Thr Tyr
65 70 75 80

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

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

Ala Val Tyr Tyr Cys Val Thr Arg Ala Gly Ser Glu Ala Ser Asp Ile
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln
145 150 155 160

Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
165 170 175

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
180 185 190

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg

195 200 205

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

210 215 220

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

225 230 235 240

Tyr Cys Gln Gln Phe Gly Thr Ser Ser Gly Leu Thr Phe Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe

290 295 300

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val

305 310 315 320

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys

325 330 335

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr

340 345 350

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu

355 360 365

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

370 375 380

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly

385 390 395 400

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro

405 410 415

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr

420 425 430

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly

435 440 445

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln

450 455 460

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

465 470 475 480

Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210

> 443

<211> 1455

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 443

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aactggtgga aaccggtggc ggcctggtgc agcctggagg atcattgagg 120

ctgtcatgcg cggccagcgg tattaccttc tcccggtacc ccatgtcctg ggtcagacag 180

gccccgggga aagggcttga atgggtgtcc gggatctcgg actccggtgt cagcacttac 240

tacgccgact ccgccaaggg acgcttcacc atttcccggg acaactcgaa gaacaccctg 300

ttcctccaaa tgagctccct ccgggacgag gatactgcag tgtactactg cgtgacccgc 360

gccgggtccg aggcgtctga catttgggga cagggcacta tggtcaccgt gtcgtccggc 420

ggagggggct cgggaggcgg tggcagcgga ggaggagggt ccgagatcgt gctgacccaa 480

tccccggcca ccctctcgct gagccctgga gaaagggcaa ccttgtcctg tcgcgcgagc 540

cagtccgtga gcaactccct ggcctggtac cagcagaagc ccggacaggc tccgagactt 600

ctgatctacg acgcttcgag ccgggccact ggaatccccg accgcttttc ggggtccggc 660

tcaggaaccg atttcaccct gacaatctca cggctggagc cagaggattt cgccatctat 720

tactgccagc agttcggtac ttcctccggc ctgactttcg gaggcggcac gaagctcgaa 780

atcaagacca ctaccccagc accgaggcca cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag 840

cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg 900

ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc 960

ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac 1020

atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggctgttca 1080

tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc 1140

gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttggt 1200

cggagagagg agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggacccaga aatgggcggg 1260

aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg 1320

gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac 1380

ggactgtacc agggactcag caccgccacc aaggacacct atgacgctct tcacatgcag 1440

gccctgccgc ctcgg 1455

<210> 444

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 444

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Phe Leu Ala Trp Tyr

165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser

180 185 190

Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

195 200 205

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Ser Ala

210 215 220

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

225 230 235 240

Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

245

<210> 445

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 445

caagtgcagc tcgtggaatc gggtggcgga ctggtgcagc cgggggctc acttagactg 60

tcctgcgcgg ccagcggatt cactttctcc tcctacgcca tgtcctgggt cagacaggcc 120

cctggaaagg gcctggaatg ggtgtccgca atcagcggca gcggcggctc gacctattac 180

gcggattcag tgaagggcag attcaccatt tcccgggaca acgccaagaa ctccttgtac 240

cttcaaatga actccctccg cgcggaagat accgcaatct actactgcgc tcgggccact 300

tacaagaggg aactgcgcta ctactacggg atggacgtct ggggccaggg aaccatggtc 360

accgtgtcca gcggaggagg aggatcggga ggaggcggta gcgggggtgg agggtcggag 420

atcgtgatga cccagtcccc cggcactgtg tcgctgtccc ccggcgaacg ggccaccctg 480

tcatgtcggg ccagccagtc agtgtcgtca agcttcctcg cctggtacca gcagaaaccg 540

ggacaagctc cccgcctgct gatctacgga gccagcagcc gggccaccgg tattcctgac 600

cggttctccg gttcggggtc cgggaccgac tttactctga ctatctctcg cctcgagcca 660

gaggactccg ccgtgtatta ctgccagcag taccactcct ccccgtcctg gacgttcgga 720

cagggcacaa ggctggagat taag 744

<210> 446

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 446

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 447

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 447

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Val Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro

85 90 95

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 448

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 448

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45
Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr

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

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

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

260 265 270
Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro

275 280 285

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

290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro

305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu

325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro

340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys

355 360 365

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

370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu

385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp

405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys

420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala

435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys

450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr

465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 449

<211> 1476

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 449

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

ccccaagtgc agctcgtgga atcgggtggc ggactggtgc agccgggggg ctcacttaga 120

ctgtcctgcg cggccagcgg attcactttc tcctcctacg ccatgtcctg ggtcagacag 180

gcccctggaa agggcctgga atgggtgtcc gcaatcagcg gcagcggcgg ctcgacctat 240

tacgcggatt cagtgaaggg cagattcacc atttcccggg acaacgccaa gaactccttg 300

taccttcaaa tgaactccct ccgcgcggaa gataccgcaa tctactactg cgctcgggcc 360

acttacaaga gggaactgcg ctactactac gggatggacg tctggggcca gggaaccatg 420

gtcaccgtgt ccagcggagg aggaggatcg ggaggaggcg gtagcggggg tggagggtcg 480

gagatcgtga tgacccagtc ccccggcact gtgtcgctgt cccccggcga acgggccacc 540

ctgtcatgtc gggccagcca gtcagtgtcg tcaagcttcc tcgcctggta ccagcagaaa 600

ccgggacaag ctccccgcct gctgatctac ggagccagca gccgggccac cggtattcct 660

gaccggttct ccggttcggg gtccgggacc gactttactc tgactatctc tcgcctcgag 720

ccagaggact ccgccgtgta ttactgccag cagtaccact cctccccgtc ctggacgttc 780

ggacagggca caaggctgga gattaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggcccct 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 450

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 450

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Ser Ala Thr Leu
145 150 155 160

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Thr Phe Leu Ala Trp Tyr
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ser Ser
180 185 190

Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

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

<210> 451
<211> 744
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"
<400> 451

gaggtgcagc ttgtggaaac cggtggcgga ctggtgcagc ccggaggaag cctcaggctg 60
tcctgcgccg cgtccggctt caccttctcc tcgtacgcca tgtcctgggt ccgccaggcc 120
cccggaaagg gcctggaatg ggtgtccgcc atctctggaa gcggaggttc cacgtactac 180
gcggacagcg tcaagggaag gttcacaatc tcccgcgata attcgaagaa cactctgtac 240
cttcaaatga acaccctgaa ggccgaggac actgctgtgt actactgcgc acgggccacc 300
tacaagagag agctccggta ctactacgga atggacgtct ggggccaggg aactactgtg 360
accgtgtcct cgggaggggg tggctccggg gggggcggct ccggcggagg cggttccgag 420

attgtgctga cccagtcacc ttcaactctg tcgctgtccc cgggagagag cgctactctg 480
agctgccggg ccagccagtc cgtgtccacc accttcctcg cctggtatca gcagaagccg 540
gggcaggcac cacggctctt gatctacggg tcaagcaaca gagcgaccgg aattcctgac 600
cgcttctcgg ggagcggttc aggcaccgac ttcaccctga ctatccggcg cctggaaccc 660
gaagatttcg ccgtgtatta ctgtcaacag taccactcct cgccgtcctg gacctttggc 720
caaggaacca aagtggaaat caag 744

<210> 452
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 452

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 453

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 453

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

Glu Ser Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Thr
20 25 30

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ser Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro

85 90 95

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 454

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 454

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Thr Leu Lys Ala Glu Asp Thr

100 105 110

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

115 120 125

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

145 150 155 160

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

165 170 175

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

180 185 190

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

195 200 205

Ile Tyr Gly Ser Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro

245 250 255

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro

305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu

325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro

340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys

355 360 365

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380
Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430
Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445
Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460
Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 455
<211> 1476
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 455
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
cccgaggtgc agcttgtgga aaccggtggc ggactggtgc agcccggagg aagcctcagg 120
ctgtcctgcg ccgcgtccgg cttcaccttc tcctcgtacg ccatgtcctg ggtccgccag 180

gcccccggaa agggcctgga atgggtgtcc gccatctctg gaagcggagg ttccacgtac 240
tacgcggaca gcgtcaaggg aaggttcaca atctcccgcg ataattcgaa gaacactctg 300
taccttcaaa tgaacaccct gaaggccgag gacactgctg tgtactactg cgcacgggcc 360
acctacaaga gagagctccg gtactactac ggaatggacg tctggggcca gggaactact 420
gtgaccgtgt cctcgggagg gggtggctcc ggggggggcg gctccggcgg aggcggttcc 480

gagattgtgc tgacccagtc accttcaact ctgtcgctgt ccccgggaga gagcgctact 540

ctgagctgcc gggccagcca gtccgtgtcc accaccttcc tcgcctggta tcagcagaag 600

ccggggcagg caccacggct cttgatctac gggtcaagca acagagcgac cggaattcct 660

gaccgcttct cggggagcgg ttcaggcacc gacttcaccc tgactatccg gcgcctggaa 720

cccgaagatt tcgccgtgta ttactgtcaa cagtaccact cctcgccgtc ctggaccttt 780

ggccaaggaa ccaaagtgga aatcaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggcccct 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 456

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 456

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

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

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

Ser Thr Pro Tyr Ser Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
225 230 235
<210> 457
<211> 717
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 457

gaagtgcagc tcgtggaaac tggaggtgga ctcgtgcagc ctggacggtc gctgcggctg 60

agctgcgctg catccggctt caccttcgac gattatgcca tgcactgggt cagacaggcg 120

ccagggaagg gacttgagtg ggtgtccggt atcagctgga atagcggctc aatcggatac 180

gcggactccg tgaagggaag gttcaccatt tcccgcgaca acgccaagaa ctccctgtac 240

ttgcaaatga acagcctccg ggatgaggac actgccgtgt actactgcgc ccgcgtcgga 300

aaagctgtgc ccgacgtctg gggccaggga accactgtga ccgtgtccag cggcgggggt 360

ggatcgggcg gtggagggtc cggtggaggg ggctcagata ttgtgatgac ccagaccccc 420

tcgtccctgt ccgcctcggt cggcgaccgc gtgactatca catgtagagc ctcgcagagc 480

atctccagct acctgaactg gtatcagcag aagccgggga aggccccgaa gctcctgatc 540

tacgcggcat catcactgca atcgggagtg ccgagccggt tttccgggtc cggctccggc 600

accgacttca cgctgaccat ttcttccctg caacccgagg acttcgccac ttactactgc 660

cagcagtcct actccacccc ttactccttc ggccaaggaa ccaggctgga aatcaag 717

<210> 458

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 458

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val Gly Lys Ala Val Pro Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 459

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 459

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr

85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 460

<211> 483

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 460

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu
20 25 30

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

Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly
65 70 75 80

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

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

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Gly Lys Ala Val Pro Asp Val Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr
145 150 155 160

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
165 170 175

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
180 185 190

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln
195 200 205

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
210 215 220

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

225 230 235 240

Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Ser Phe Gly Gln Gly Thr Arg

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys

290 295 300

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu

305 310 315 320

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu

325 330 335

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln

340 345 350

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly

355 360 365

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr

370 375 380

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg

385 390 395 400

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met

405 410 415

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu

420 425 430

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys

435 440 445

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu

450 455 460

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu

465 470 475 480

Pro Pro Arg

<210> 461

<211> 1449

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 461

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctcgtgga aactggaggt ggactcgtgc agcctggacg gtcgctgcgg 120

ctgagctgcg ctgcatccgg cttcaccttc gacgattatg ccatgcactg ggtcagacag 180

gcgccaggga agggacttga gtgggtgtcc ggtatcagct ggaatagcgg ctcaatcgga 240

tacgcggact ccgtgaaggg aaggttcacc atttcccgcg acaacgccaa gaactccctg 300

tacttgcaaa tgaacagcct ccgggatgag gacactgccg tgtactactg cgcccgcgtc 360

ggaaaagctg tgcccgacgt ctggggccag ggaaccactg tgaccgtgtc cagcggcggg 420

ggtggatcgg gcggtggagg gtccggtgga gggggctcag atattgtgat gacccagacc 480

ccctcgtccc tgtccgcctc ggtcggcgac cgcgtgacta tcacatgtag agcctcgcag 540

agcatctcca gctacctgaa ctggtatcag cagaagccgg ggaaggcccc gaagctcctg 600

atctacgcgg catcatcact gcaatcggga gtgccgagcc ggttttccgg gtccggctcc 660

ggcaccgact tcacgctgac catttcttcc ctgcaacccg aggacttcgc cacttactac 720

tgccagcagt cctactccac cccttactcc ttcggccaag gaaccaggct ggaaatcaag 780

accactaccc cagcaccgag gccacccacc ccggctccta ccatcgcctc ccagcctctg 840

tccctgcgtc cggaggcatg tagacccgca gctggtgggg ccgtgcatac ccggggtctt 900

gacttcgcct gcgatatcta catttgggcc cctctggctg gtacttgcgg ggtcctgctg 960

ctttcactcg tgatcactct ttactgtaag cgcggtcgga agaagctgct gtacatcttt 1020

aagcaaccct tcatgaggcc tgtgcagact actcaagagg aggacggctg ttcatgccgg 1080

ttcccagagg aggaggaagg cggctgcgaa ctgcgcgtga aattcagccg cagcgcagat 1140

gctccagcct acaagcaggg gcagaaccag ctctacaacg aactcaatct tggtcggaga 1200

gaggagtacg acgtgctgga caagcggaga ggacgggacc cagaaatggg cgggaagccg 1260

cgcagaaaga atccccaaga gggcctgtac aacgagctcc aaaaggataa gatggcagaa 1320

gcctatagcg agattggtat gaaaggggaa cgcagaagag gcaaaggcca cgacggactg 1380

taccagggac tcagcaccgc caccaaggac acctatgacg ctcttcacat gcaggccctg 1440

ccgcctcgg 1449

<210> 462

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 462

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser His Gln Gly Val Ala Tyr Tyr Asn Tyr Ala Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160

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

Tyr Cys Gln His Tyr Glu Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 463
<211> 738
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 463
gaagtgcagc tcgtggagag cgggggagga ttggtgcagc ccggaaggtc cctgcggctc 60
tcctgcactg cgtctggctt caccttcgac gactacgcga tgcactgggt cagacagcgc 120

ccgggaaagg gcctggaatg ggtcgcctca atcaactgga agggaaactc cctggcctat 180
ggcgacagcg tgaagggccg cttcgccatt tcgcgcgaca acgccaagaa caccgtgttt 240
ctgcaaatga attccctgcg gaccgaggat accgctgtgt actactgcgc cagccaccag 300
ggcgtggcat actataacta cgccatggac gtgtggggaa gagggacgct cgtcaccgtg 360
tcctccgggg gcggtggatc gggtggagga ggaagcggtg gcgggggcag cgaaatcgtg 420
ctgactcaga gcccgggaac tctttcactg tccccgggag aacgggccac tctctcgtgc 480
cgggccaccc agtccatcgg ctcctccttc cttgcctggt accagcagag gccaggacag 540

gcgccccgcc tgctgatcta cggtgcttcc caacgcgcca ctggcattcc tgaccggttc 600
agcggcagag ggtcgggaac cgatttcaca ctgaccattt cccgggtgga gcccgaagat 660
tcggcagtct actactgtca gcattacgag tcctcccctt catggacctt cggtcaaggg 720

accaaagtgg agatcaag 738

<210> 464

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 464

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ser Ile Asn Trp Lys Gly Asn Ser Leu Ala Tyr Gly Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ser His Gln Gly Val Ala Tyr Tyr Asn Tyr Ala Met Asp Val Trp

100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 465

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 465

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Gln Ser Ile Gly Ser Ser

20 25 30

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Gln Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Glu Ser Ser Pro

85 90 95

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 466

<211> 490

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 466

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

20 25 30

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

35 40 45

Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Asn Trp Lys Gly Asn Ser Leu Ala

65 70 75 80

Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala

85 90 95

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

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser His Gln Gly Val Ala Tyr Tyr Asn Tyr

115 120 125

Ala Met Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Gln Ser Ile Gly Ser Ser Phe Leu

180 185 190

Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

195 200 205

Gly Ala Ser Gln Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Arg

210 215 220

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

225 230 235 240

Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Glu Ser Ser Pro Ser Trp

245 250 255

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala

260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser

275 280 285

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

290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala

305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380

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

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460
Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480
Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 467
<211> 1470
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 467
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
cccgaagtgc agctcgtgga gagcggggga ggattggtgc agcccggaag gtccctgcgg 120

ctctcctgca ctgcgtctgg cttcaccttc gacgactacg cgatgcactg ggtcagacag 180

cgcccgggaa agggcctgga atgggtcgcc tcaatcaact ggaagggaaa ctccctggcc 240

tatggcgaca gcgtgaaggg ccgcttcgcc atttcgcgcg acaacgccaa gaacaccgtg 300

tttctgcaaa tgaattccct gcggaccgag gataccgctg tgtactactg cgccagccac 360

cagggcgtgg catactataa ctacgccatg gacgtgtggg gaagagggac gctcgtcacc 420

gtgtcctccg ggggcggtgg atcgggtgga ggaggaagcg gtggcggggg cagcgaaatc 480

gtgctgactc agagcccggg aactctttca ctgtccccgg gagaacgggc cactctctcg 540

tgccgggcca cccagtccat cggctcctcc ttccttgcct ggtaccagca gaggccagga 600

caggcgcccc gcctgctgat ctacggtgct tcccaacgcg ccactggcat tcctgaccgg 660

ttcagcggca gagggtcggg aaccgatttc acactgacca tttcccgggt ggagcccgaa 720

gattcggcag tctactactg tcagcattac gagtcctccc cttcatggac cttcggtcaa 780

gggaccaaag tggagatcaa gaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960

ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020

aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080

gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140

aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200

gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260

ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380

ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440

gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 468

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 468

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Val Val Arg Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

165 170 175

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro

180 185 190

Asp Arg Phe Ser Gly Asn Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile

195 200 205

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr

210 215 220

Gly Ser Pro Pro Arg Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile

225 230 235 240

Lys

<210> 469

<211> 723

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 469

gaggtgcagt tggtcgaaag cgggggcggg cttgtgcagc ctggcggatc actgcggctg 60

tcctgcgcgg catcaggctt cacgttttct tcctacgcca tgtcctgggt gcgccaggcc 120

cctggaaagg gactggaatg ggtgtccgcg atttcggggt ccggcgggag cacctactac 180

gccgattccg tgaagggccg cttcactatc tcgcgggaca actccaagaa caccctctac 240

ctccaaatga atagcctgcg ggccgaggat accgccgtct actattgcgc taaggtcgtg 300

cgcgacggaa tggacgtgtg gggacagggt accaccgtga cagtgtcctc ggggggaggc 360

ggtagcggcg gaggaggaag cggtggtgga ggttccgaga ttgtgctgac tcaatcaccc 420

gcgaccctga gcctgtcccc cggcgaaagg gccactctgt cctgtcgggc cagccaatca 480

gtctcctcct cgtacctggc ctggtaccag cagaagccag gacaggctcc gagactcctt 540

atctatggcg catcctcccg cgccaccgga atcccggata ggttctcggg aaacggatcg 600

gggaccgact tcactctcac catctcccgg ctggaaccgg aggacttcgc cgtgtactac 660

tgccagcagt acggcagccc gcctagattc actttcggcc ccggcaccaa agtggacatc 720

aag 723

<210> 470

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 470

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 471
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 471
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Asn Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Pro Pro

85 90 95

Arg Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 472

<211> 485

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 472

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Val Arg Asp Gly Met Asp Val Trp

115 120 125

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

165 170 175

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln

180 185 190

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg

195 200 205

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Asn Gly Ser Gly Thr Asp

210 215 220

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr

225 230 235 240

Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Pro Pro Arg Phe Thr Phe Gly Pro Gly

245 250 255

Thr Lys Val Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr

260 265 270

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

275 280 285

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe

290 295 300

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val

305 310 315 320

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys

325 330 335

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr

340 345 350

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu

355 360 365

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

370 375 380

Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly

385 390 395 400

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro

405 410 415

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr

420 425 430

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly

435 440 445

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln

450 455 460

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

465 470 475 480

Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210

> 473

<211> 1455

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 473

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaggtgc agttggtcga aagcgggggc gggcttgtgc agcctggcgg atcactgcgg 120

ctgtcctgcg cggcatcagg cttcacgttt tcttcctacg ccatgtcctg ggtgcgccag 180

gcccctggaa agggactgga atgggtgtcc gcgatttcgg ggtccggcgg gagcacctac 240

tacgccgatt ccgtgaaggg ccgcttcact atctcgcggg acaactccaa gaacaccctc 300

tacctccaaa tgaatagcct gcgggccgag gataccgccg tctactattg cgctaaggtc 360

gtgcgcgacg gaatggacgt gtggggacag ggtaccaccg tgacagtgtc ctcgggggga 420

ggcggtagcg gcggaggagg aagcggtggt ggaggttccg agattgtgct gactcaatca 480

cccgcgaccc tgagcctgtc ccccggcgaa agggccactc tgtcctgtcg ggccagccaa 540

tcagtctcct cctcgtacct ggcctggtac cagcagaagc caggacaggc tccgagactc 600

cttatctatg gcgcatcctc ccgcgccacc ggaatcccgg ataggttctc gggaaacgga 660

tcggggaccg acttcactct caccatctcc cggctggaac cggaggactt cgccgtgtac 720

tactgccagc agtacggcag cccgcctaga ttcactttcg gccccggcac caaagtggac 780

atcaagacca ctaccccagc accgaggcca cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag 840

cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg 900

ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc 960

ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac 1020

atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg cagactactc aagaggagga cggctgttca 1080

tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc 1140

gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag aaccagctct acaacgaact caatcttggt 1200

cggagagagg agtacgacgt gctggacaag cggagaggac gggacccaga aatgggcggg 1260

aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg 1320

gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac 1380

ggactgtacc agggactcag caccgccacc aaggacacct atgacgctct tcacatgcag 1440

gccctgccgc ctcgg 1455

<210> 474

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 474

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Ile Pro Gln Thr Gly Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln

165 170 175

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile

180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

195 200 205

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His

210 215 220

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

225 230 235 240

Ile Lys

<210> 475

<211> 726

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 475

gaagtgcagc tgctggagtc cggcggtgga ttggtgcaac cgggggggatc gctcagactg 60

tcctgtgcgg cgtcaggctt caccttctcg agctacgcca tgtcatgggt cagacaggcc 120

cctggaaagg gtctggaatg ggtgtccgcc atttccggga gcgggggatc tacatactac 180

gccgatagcg tgaagggccg cttcaccatt tcccgggaca actccaagaa cactctctat 240

ctgcaaatga actccctccg cgctgaggac actgccgtgt actactgcgc caaaatccct 300

cagaccggca ccttcgacta ctggggacag gggactctgg tcaccgtcag cagcggtggc 360

ggaggttcgg ggggaggagg aagcggcggc ggagggtccg agattgtgct gacccagtca 420

cccggcactt tgtccctgtc gcctggagaa agggccaccc tttcctgccg ggcatcccaa 480

tccgtgtcct cctcgtacct ggcctggtac cagcagaggc ccggacaggc cccacggctt 540

ctgatctacg gagcaagcag ccgcgcgacc ggtatcccgg accggttttc gggctcgggc 600

tcaggaactg acttcaccct caccatctcc cgcctggaac ccgaagattt cgctgtgtat 660

tactgccagc actacggcag ctccccgtcc tggacgttcg gccagggaac tcggctggag 720

atcaag 726

<210> 476

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 476

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Ile Pro Gln Thr Gly Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 477

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 477

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Ser Ser Pro

85 90 95

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 478

<211> 486

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 478

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

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

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

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

210 215 220
Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val
225 230 235 240
Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly Gln

245 250 255

Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly

305 310 315 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg

325 330 335

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

340 345 350

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp

405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu

420 425 430

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

435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr

450 455 460

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

465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 479

<211> 1458

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 479

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctgctgga gtccggcggt ggattggtgc aaccgggggg atcgctcaga 120

ctgtcctgtg cggcgtcagg cttcaccttc tcgagctacg ccatgtcatg ggtcagacag 180

gcccctggaa agggtctgga atgggtgtcc gccatttccg ggagcggggg atctacatac 240

tacgccgata gcgtgaaggg ccgcttcacc atttcccggg acaactccaa gaacactctc 300

tatctgcaaa tgaactccct ccgcgctgag gacactgccg tgtactactg cgccaaaatc 360

cctcagaccg gcaccttcga ctactgggga caggggactc tggtcaccgt cagcagcggt 420

ggcggaggtt cgggggggagg aggaagcggc ggcggagggt ccgagattgt gctgacccag 480

tcacccggca ctttgtccct gtcgcctgga gaaagggcca ccctttcctg ccgggcatcc 540

caatccgtgt cctcctcgta cctggcctgg taccagcaga ggcccggaca ggccccacgg 600

cttctgatct acggagcaag cagccgcgcg accggtatcc cggaccggtt ttcgggctcg 660

ggctcaggaa ctgacttcac cctcaccatc tcccgcctgg aacccgaaga tttcgctgtg 720

tattactgcc agcactacgg cagctccccg tcctggacgt tcggccaggg aactcggctg 780

gagatcaaga ccactacccc agcaccgagg ccacccaccc cggctcctac catcgcctcc 840

cagcctctgt ccctgcgtcc ggaggcatgt agacccgcag ctggtggggc cgtgcatacc 900

cggggtcttg acttcgcctg cgatatctac atttgggccc ctctggctgg tacttgcggg 960

gtcctgctgc tttcactcgt gatcactctt tactgtaagc gcggtcggaa gaagctgctg 1020

tacatcttta agcaaccctt catgaggcct gtgcagacta ctcaagagga ggacggctgt 1080

tcatgccggt tcccagagga ggaggaaggc ggctgcgaac tgcgcgtgaa attcagccgc 1140

agcgcagatg ctccagccta caagcagggg cagaaccagc tctacaacga actcaatctt 1200

ggtcggagag aggagtacga cgtgctggac aagcggagag gacgggaccc agaaatgggc 1260

gggaagccgc gcagaaagaa tccccaagag ggcctgtaca acgagctcca aaaggataag 1320

atggcagaag cctatagcga gattggtatg aaaggggaac gcagaagagg caaaggccac 1380

gacggactgt accagggact cagcaccgcc accaaggaca cctatgacgc tcttcacatg 1440

caggccctgc cgcctcgg 1458

<210> 480

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 480

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Glu Asn Asp Lys Asn Ser Val Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Asn Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Ser Ala Thr Leu
145 150 155 160

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ala Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr

165 170 175

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

180 185 190

Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

195 200 205

Thr Asp Phe Thr Leu Ala Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Ser Ala

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asp Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly

225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

245

<210> 481

<211> 744

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 481

gaagtgcaac tggtggaaac cggtggagga ctcgtgcagc ctggcggcag cctccggctg 60

agctgcgccg cttcgggatt cacctttcc tcctacgcga tgtcttgggt cagacaggcc 120

cccggaaagg ggctggaatg ggtgtcagcc atctccggct ccggcggatc aacgtactac 180

gccgactccg tgaaaggccg gttcaccatg tcgcgcgaga atgacaagaa ctccgtgttc 240

ctgcaaatga actccctgag ggtggaggac accggagtgt actattgtgc gcgcgccaac 300

tacaagagag agctgcggta ctactacgga atggacgtct ggggacaggg aactatggtg 360

accgtgtcat ccggtggagg gggaagcggc ggtggaggca gcgggggcgg gggttcagaa 420

attgtcatga cccagtcccc gggaactctt tccctctccc ccggggaatc cgcgactttg 480

tcctgccggg ccagccagcg cgtggcctcg aactacctcg catggtacca gcataagcca 540

ggccaagccc cttccctgct gatttccggg gctagcagcc gcgccactgg cgtgccggat 600

aggttctcgg gaagcggctc gggtaccgat ttcaccctgg caatctcgcg gctggaaccg 660

gaggattcgg ccgtgtacta ctgccagcac tatgactcat ccccctcctg gacattcgga 720

cagggcacca aggtcgagat caag 744

<210> 482

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 482

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Glu Asn Asp Lys Asn Ser Val Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ala Asn Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 483

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 483

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

50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ala Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asp Ser Ser Pro
85 90 95
Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 484
<211> 492
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221
> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 484
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu
20 25 30
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45
Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

50 55 60
Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Glu Asn Asp

85 90 95

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

100 105 110

Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Asn Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr

115 120 125

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser

130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

145 150 155 160

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

165 170 175

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

180 185 190

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ser Leu Leu

195 200 205

Ile Ser Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ala Ile Ser Arg Leu Glu

225 230 235 240

Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asp Ser Ser Pro

245 250 255

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro

305 310 315 320

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu

325 330 335

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro

340 345 350

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys

355 360 365

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

370 375 380

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu

385 390 395 400

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp

405 410 415

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys

420 425 430

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala

435 440 445

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys

450 455 460

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr

465 470 475 480

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 485

<211> 1476

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 485

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc aactggtgga aaccggtgga ggactcgtgc agcctggcgg cagcctccgg 120

ctgagctgcg ccgcttcggg attcaccttt tcctcctacg cgatgtcttg ggtcagacag 180

gcccccggaa aggggctgga atgggtgtca gccatctccg gctccggcgg atcaacgtac 240

tacgccgact ccgtgaaagg ccggttcacc atgtcgcgcg agaatgacaa gaactccgtg 300

ttcctgcaaa tgaactccct gagggtggag gacaccggag tgtactattg tgcgcgcgcc 360

aactacaaga gagagctgcg gtactactac ggaatggacg tctggggaca gggaactatg 420

gtgaccgtgt catccggtgg agggggaagc ggcggtggag gcagcggggg cgggggttca 480

gaaattgtca tgacccagtc cccgggaact ctttccctct cccccgggga atccgcgact 540

ttgtcctgcc gggccagcca gcgcgtggcc tcgaactacc tcgcatggta ccagcataag 600

ccaggccaag ccccttccct gctgatttcc ggggctagca gccgcgccac tggcgtgccg 660

gataggttct cgggaagcgg ctcgggtacc gatttcaccc tggcaatctc gcggctggaa 720

ccggaggatt cggccgtgta ctactgccag cactatgact catccccctc ctggacattc 780

ggacagggca ccaaggtcga gatcaagacc actaccccag caccgaggcc acccaccccg 840

gctcctacca tcgcctccca gcctctgtcc ctgcgtccgg aggcatgtag acccgcagct 900

ggtggggccg tgcatacccg gggtcttgac ttcgcctgcg atatctacat ttgggcccct 960

ctggctggta cttgcggggt cctgctgctt tcactcgtga tcactcttta ctgtaagcgc 1020

ggtcggaaga agctgctgta catctttaag caacccttca tgaggcctgt gcagactact 1080

caagaggagg acggctgttc atgccggttc ccagaggagg aggaaggcgg ctgcgaactg 1140

cgcgtgaaat tcagccgcag cgcagatgct ccagcctaca agcaggggca gaaccagctc 1200

tacaacgaac tcaatcttgg tcggagagag gagtacgacg tgctggacaa gcggagagga 1260

cgggacccag aaatgggcgg gaagccgcgc agaaagaatc cccaagaggg cctgtacaac 1320

gagctccaaa aggataagat ggcagaagcc tatagcgaga ttggtatgaa aggggaacgc 1380

agaagaggca aaggccacga cggactgtac cagggactca gcaccgccac caaggacacc 1440

tatgacgctc ttcacatgca ggccctgccg cctcgg 1476

<210> 486

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 486

Glu Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly

130 135 140

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala

145 150 155 160

Ser Gln Ser Leu Ser Ser Asn Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

165 170 175

Gly Gln Ala Pro Gly Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Trp Ala Thr

180 185 190

Gly Thr Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

195 200 205

Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

210 215 220

Gln Tyr Tyr Gly Thr Ser Pro Met Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

225 230 235 240

Val Glu Ile Lys

<210> 487

<211> 732

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 487

gaagtgcagc tgctcgaaac cggtggaggg ctggtgcagc caggggggctc cctgaggctt 60

tcatgcgccg ctagcggatt ctccttctcc tcttacgcca tgtcgtgggt ccgccaagcc 120

cctggaaaag gcctggaatg ggtgtccgcg atttccggga gcggaggttc gacctattac 180

gccgactccg tgaagggccg ctttaccatc tcccgggata actccaagaa cactctgtac 240

ctccaaatga actcgctgag agccgaggac accgccgtgt attactgcgc gaaggcgctg 300

gtcggcgcga ctggggcatt cgacatctgg ggacagggaa ctcttgtgac cgtgtcgagc 360

ggaggcggcg gctccggcgg aggagggagc gggggcggtg gttccgaaat cgtgttgact 420

cagtccccgg gaaccctgag cttgtcaccc ggggagcggg ccactctctc ctgtcgcgcc 480

tcccaatcgc tctcatccaa tttcctggcc tggtaccagc agaagcccgg acaggccccg 540

ggcctgctca tctacggcgc ttcaaactgg gcaacgggaa cccctgatcg gttcagcgga 600

agcggatcgg gtactgactt taccctgacc atcaccagac tggaaccgga ggacttcgcc 660

gtgtactact gccagtacta cggcacctcc cccatgtaca cattcggaca gggtaccaag 720

gtcgagatta ag 732

<210> 488

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 488

Glu Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 489
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 489
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Ser Asn
20 25 30
Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Gly Leu Leu

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

Met Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 490

<211> 488

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 490

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ala Leu Val Gly Ala Thr Gly Ala Phe

115 120 125

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

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Ser Asn Phe Leu Ala Trp

180 185 190

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

195 200 205

Ser Asn Trp Ala Thr Gly Thr Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

210 215 220

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe

225 230 235 240

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Tyr Tyr Gly Thr Ser Pro Met Tyr Thr Phe

245 250 255

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

260 265 270

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg

275 280 285

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly

290 295 300

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr

305 310 315 320

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg

325 330 335

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro

340 345 350

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu

355 360 365

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala

370 375 380

Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu

420 425 430

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser

435 440 445

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly

450 455 460

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu

465 470 475 480

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 491

<211> 1464

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 491

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctgctcga aaccggtgga gggctggtgc agccaggggg ctccctgagg 120

ctttcatgcg ccgctagcgg attctccttc tcctcttacg ccatgtcgtg ggtccgccaa 180

gcccctggaa aaggcctgga atgggtgtcc gcgatttccg ggagcggagg ttcgacctat 240

tacgccgact ccgtgaaggg ccgctttacc atctcccggg ataactccaa gaacactctg 300

tacctccaaa tgaactcgct gagagccgag gacaccgccg tgtattactg cgcgaaggcg 360

ctggtcggcg cgactggggc attcgacatc tggggacagg gaactcttgt gaccgtgtcg 420

agcggaggcg gcggctccgg cggaggaggg agcgggggcg gtggttccga aatcgtgttg 480

actcagtccc cgggaaccct gagcttgtca cccggggagc gggccactct ctcctgtcgc 540

gcctcccaat cgctctcatc caatttcctg gcctggtacc agcagaagcc cggacaggcc 600

ccgggcctgc tcatctacgg cgcttcaaac tgggcaacgg gaacccctga tcggttcagc 660

ggaagcggat cgggtactga ctttaccctg accatcacca gactggaacc ggaggacttc 720

gccgtgtact actgccagta ctacggcacc tcccccatgt acacattcgg acagggtacc 780

aaggtcgaga ttaagaccac taccccagca ccgaggccac ccaccccggc tcctaccatc 840

gcctcccagc ctctgtccct gcgtccggag gcatgtagac ccgcagctgg tggggccgtg 900

catacccggg gtcttgactt cgcctgcgat atctacattt gggcccctct ggctggtact 960

tgcggggtcc tgctgctttc actcgtgatc actctttact gtaagcgcgg tcggaagaag 1020

ctgctgtaca tctttaagca acccttcatg aggcctgtgc agactactca agaggaggac 1080

ggctgttcat gccggttccc agaggaggag gaaggcggct gcgaactgcg cgtgaaattc 1140

agccgcagcg cagatgctcc agcctacaag caggggcaga accagctcta caacgaactc 1200

aatcttggtc ggagagagga gtacgacgtg ctggacaagc ggagaggacg ggacccagaa 1260

atgggcggga agccgcgcag aaagaatccc caagagggcc tgtacaacga gctccaaaag 1320

gataagatgg cagaagccta tagcgagatt ggtatgaaag gggaacgcag aagaggcaaa 1380

ggccacgacg gactgtacca gggactcagc accgccacca aggacaccta tgacgctctt 1440

cacatgcagg ccctgccgcc tcgg 1464

<210> 492

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 492

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Leu Trp Phe Gly Glu Gly Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

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

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

Val Asp Ile Lys

<210> 493
<211> 733
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 493
gaagtgcagc tgcttgagag cggtggaggt ctggtgcagc ccgggggatc actgcgcctg 60
tcctgtgccg cgtccggttt cactttctcc tcgtacgcca tgtcgtgggt cagacaggca 120
ccgggaaagg gactggaatg ggtgtcagcc atttcgggtt cgggggcag cacctactac 180

gctgactccg tgaagggccg gttcaccatt tcccgcgaca actccaagaa caccttgtac 240

ctccaaatga actccctgcg ggccgaagat accgccgtgt attactgcgt gctgtggttc 300

ggagagggat tcgacccgtg gggacaagga acactcgtga ctgtgtcatc cggcggaggc 360

ggcagcggtg gcggcggttc cggcggcggc ggatctgaca tcgtgttgac ccagtcccct 420

ctgagcctgc cggtcactcc tggcgaacca gccagcatct cctgccggtc gagccagtcc 480

ctcctgcact ccaatgggta caactacctc gattggtatc tgcaaaagcc gggccagagc 540

ccccagctgc tgatctacct tgggtcaaac cgcgcttccg gggtgcctga tagattctcc 600

gggtccggga gcggaaccga ctttaccctg aaaatctcga gggtggaggc cgaggacgtc 660

ggagtgtact actgcatgca ggcgctccag actcccctga ccttcggagg aggaacgaag 720

gtcgacatca aga 733

<210> 494

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 494

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Leu Trp Phe Gly Glu Gly Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 495

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 495

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

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

100 105 110

<210> 496

<211> 488

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 496

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

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

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

Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
210 215 220
Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp
225 230 235 240
Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe

245 250 255

Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg

260 265 270

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg

275 280 285

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly

290 295 300

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr

305 310 315 320

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg

325 330 335

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro

340 345 350

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu

355 360 365

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala

370 375 380

Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu

420 425 430

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser

435 440 445

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly

450 455 460

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu

465 470 475 480

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

<210> 497

<211> 1464

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 497

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtgc agctgcttga gagcggtgga ggtctggtgc agcccggggg atcactgcgc 120

ctgtcctgtg ccgcgtccgg tttcactttc tcctcgtacg ccatgtcgtg ggtcagacag 180

gcaccgggaa agggactgga atgggtgtca gccatttcgg gttcgggggg cagcacctac 240

tacgctgact ccgtgaaggg ccggttcacc atttcccgcg acaactccaa gaacaccttg 300

tacctccaaa tgaactccct gcgggccgaa gataccgccg tgtattactg cgtgctgtgg 360

ttcggagagg gattcgaccc gtggggacaa ggaacactcg tgactgtgtc atccggcgga 420

ggcggcagcg gtggcggcgg ttccggcggc ggcggatctg acatcgtgtt gacccagtcc 480

cctctgagcc tgccggtcac tcctggcgaa ccagccagca tctcctgccg gtcgagccag 540

tccctcctgc actccaatgg gtacaactac ctcgattggt atctgcaaaa gccgggccag 600

agcccccagc tgctgatcta ccttgggtca aaccgcgctt ccggggtgcc tgatagattc 660

tccgggtccg ggagcggaac cgactttacc ctgaaaatct cgagggtgga ggccgaggac 720

gtcggagtgt actactgcat gcaggcgctc cagactcccc tgaccttcgg aggaggaacg 780

aaggtcgaca tcaagaccac taccccagca ccgaggccac ccaccccggc tcctaccatc 840

gcctcccagc ctctgtccct gcgtccggag gcatgtagac ccgcagctgg tggggccgtg 900

catacccggg gtcttgactt cgcctgcgat atctacattt gggcccctct ggctggtact 960

tgcggggtcc tgctgctttc actcgtgatc actctttact gtaagcgcgg tcggaagaag 1020

ctgctgtaca tctttaagca acccttcatg aggcctgtgc agactactca agaggaggac 1080

ggctgttcat gccggttccc agaggaggag gaaggcggct gcgaactgcg cgtgaaattc 1140

agccgcagcg cagatgctcc agcctacaag caggggcaga accagctcta caacgaactc 1200

aatcttggtc ggagagagga gtacgacgtg ctggacaagc ggagaggacg ggacccagaa 1260

atgggcggga agccgcgcag aaagaatccc caagagggcc tgtacaacga gctccaaaag 1320

gataagatgg cagaagccta tagcgagatt ggtatgaaag gggaacgcag aagaggcaaa 1380

ggccacgacg gactgtacca gggactcagc accgccacca aggacaccta tgacgctctt 1440

cacatgcagg ccctgccgcc tcgg 1464

<210> 498

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 498

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Val Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Arg Asp Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly

195 200 205

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

245 250

<210> 499

<211> 753

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 499

caagtgcagc tcgtggagtc aggcggagga ctggtgcagc ccgggggctc cctgagactt 60

tcctgcgcgg catcgggttt taccttctcc tcctatgcta tgtcctgggt gcgccaggcc 120

ccgggaaagg gactggaatg ggtgtccgca atcagcggta gcgggggctc aacatactac 180

gccgactccg tcaagggtcg cttcactatt tcccgggaca actccaagaa taccctgtac 240

ctccaaatga acagcctcag ggccgaggat actgccgtgt actactgcgc caaagtcgga 300

tacgatagct ccggttacta ccgggactac tacggaatgg acgtgtgggg acagggcacc 360

accgtgaccg tgtcaagcgg cggaggcggt tcaggagggg gaggctccgg cggtggaggg 420

tccgaaatcg tcctgactca gtcgcctggc actctgtcgt tgtccccggg ggagcgcgct 480

accctgtcgt gtcgggcgtc gcagtccgtg tcgagctcct acctcgcgtg gtaccagcag 540

aagcccggac aggcccctag acttctgatc tacggcactt cttcacgcgc caccgggatc 600

agcgacaggt tcagcggctc cggctccggg accgacttca ccctgaccat tagccggctg 660

gagcctgaag atttcgccgt gtattactgc caacactacg gaaactcgcc gccaaagttc 720

acgttcggac ccggaaccaa gctggaaatc aag 753

<210> 500

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 500

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Arg Asp Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 501

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 501

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Thr Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Ser Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Lys Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 502

<211> 495

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 502

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr

115 120 125

Arg Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

130 135 140

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

145 150 155 160

Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg

195 200 205

Leu Leu Ile Tyr Gly Thr Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Ser Asp Arg

210 215 220

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg

225 230 235 240

Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Asn

245 250 255

Ser Pro Pro Lys Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

260 265 270

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

275 280 285

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly

290 295 300

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile

305 310 315 320

Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val

325 330 335

Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
340 345 350
Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
355 360 365

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg
370 375 380
Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln
385 390 395 400
Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
405 410 415
Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
420 425 430

Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
435 440 445
Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
450 455 460
Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
465 470 475 480
Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490 495

<210> 503
<211> 1485
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 503
atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60
ccccaagtgc agctcgtgga gtcaggcgga ggactggtgc agcccggggg ctccctgaga 120
ctttcctgcg cggcatcggg ttttaccttc tcctcctatg ctatgtcctg ggtgcgccag 180
gccccgggaa agggactgga atgggtgtcc gcaatcagcg gtagcggggg ctcaacatac 240

tacgccgact ccgtcaaggg tcgcttcact atttcccggg acaactccaa gaataccctg 300

tacctccaaa tgaacagcct cagggccgag gatactgccg tgtactactg cgccaaagtc 360
ggatacgata gctccggtta ctaccgggac tactacggaa tggacgtgtg gggacagggc 420
accaccgtga ccgtgtcaag cggcggaggc ggttcaggag ggggaggctc cggcggtgga 480
gggtccgaaa tcgtcctgac tcagtcgcct ggcactctgt cgttgtcccc gggggagcgc 540
gctaccctgt cgtgtcgggc gtcgcagtcc gtgtcgagct cctacctcgc gtggtaccag 600
cagaagcccg gacaggcccc tagacttctg atctacggca cttcttcacg cgccaccggg 660
atcagcgaca ggttcagcgg ctccggctcc gggaccgact tcaccctgac cattagccgg 720

ctggagcctg aagatttcgc cgtgtattac tgccaacact acggaaactc gccgccaaag 780
ttcacgttcg gacccggaac caagctggaa atcaagacca ctaccccagc accgaggcca 840
cccaccccgg ctcctaccat cgcctcccag cctctgtccc tgcgtccgga ggcatgtaga 900
cccgcagctg gtggggccgt gcatacccgg ggtcttgact tcgcctgcga tatctacatt 960
tgggcccctc tggctggtac ttgcggggtc ctgctgcttt cactcgtgat cactctttac 1020
tgtaagcgcg gtcggaagaa gctgctgtac atctttaagc aacccttcat gaggcctgtg 1080
cagactactc aagaggagga cggctgttca tgccggttcc cagaggagga ggaaggcggc 1140

tgcgaactgc gcgtgaaatt cagccgcagc gcagatgctc cagcctacaa gcaggggcag 1200
aaccagctct acaacgaact caatcttggt cggagagagg agtacgacgt gctggacaag 1260
cggagaggac gggacccaga aatgggcggg aagccgcgca gaaagaatcc ccaagagggc 1320
ctgtacaacg agctccaaaa ggataagatg gcagaagcct atagcgagat tggtatgaaa 1380
ggggaacgca gaagaggcaa aggccacgac ggactgtacc agggactcag caccgccacc 1440
aaggacacct atgacgctct tcacatgcag gccctgccgc ctcgg 1485

<210> 504
<211> 246
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 504
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

Thr Lys Val Asp Ile Lys
245
<210> 505

<211> 739

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 505

gaagtccaac tggtggagtc cgggggaggg ctcgtgcagc ccggaggcag ccttcggctg 60

tcgtgcgccg cctccgggtt cacgttctca tcctacgcga tgtcgtgggt cagacaggca 120

ccaggaaagg gactggaatg ggtgtccgcc attagcggct ccggcggtag cacctactat 180

gccgactcag tgaagggaag gttcactatc tcccgcgaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctccaaatga actctctgcg ggccgaggat accgcggtgt actattgcgc caagatgggt 300

tggtccagcg gatacttggg agccttcgac atttggggac agggcactac tgtgaccgtg 360

tcctccgggg gtggcggatc gggaggcggc ggctcgggtg gagggggttc cgaaatcgtg 420

ttgacccagt caccgggaac cctctcgctg tccccgggag aacgggctac actgtcatgt 480

agagcgtccc agtccgtggc ttcctcgttc ctggcctggt accagcagaa gccgggacag 540

gcaccccgcc tgctcatcta cggagccagc ggccgggcga ccggcatccc tgaccgcttc 600

tccggttccg gctcgggcac cgactttact ctgaccatta gcaggcttga gcccgaggat 660

tttgccgtgt actactgcca acactacggg gggagccctc gcctgacctt cggaggcgga 720

actaaggtcg atatcaaaa 739

<210> 506

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 506

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Met Gly Trp Ser Ser Gly Tyr Leu Gly Ala Phe Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 507

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 507

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ala Ser Ser

20 25 30

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Gly Ser Pro

85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 508

<211> 490

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 508

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser

85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Met Gly Trp Ser Ser Gly Tyr Leu Gly

115 120 125

Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile

145 150 155 160

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg

165 170 175

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ala Ser Ser Phe Leu

180 185 190

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

195 200 205

Gly Ala Ser Gly Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

210 215 220

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu

225 230 235 240

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Gly Ser Pro Arg Leu

245 250 255

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala

260 265 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser

275 280 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr

290 295 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala

305 310 315 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys

325 330 335

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met

340 345 350

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe

355 360 365

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg

370 375 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn

385 390 395 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg

405 410 415

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro

420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala

435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His

450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp

465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485 490

<210> 509

<211> 1470

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 509

atggccctcc ctgtcaccgc cctgctgctt ccgctggctc ttctgctcca cgccgctcgg 60

cccgaagtcc aactggtgga gtccggggga gggctcgtgc agcccggagg cagccttcgg 120

ctgtcgtgcg ccgcctccgg gttcacgttc tcatcctacg cgatgtcgtg ggtcagacag 180

gcaccaggaa agggactgga atgggtgtcc gccattagcg gctccggcgg tagcacctac 240

tatgccgact cagtgaaggg aaggttcact atctcccgcg acaacagcaa gaacaccctg 300

tacctccaaa tgaactctct gcgggccgag gataccgcgg tgtactattg cgccaagatg 360

ggttggtcca gcggatactt gggagccttc gacatttggg gacagggcac tactgtgacc 420

gtgtcctccg ggggtggcgg atcgggaggc ggcggctcgg gtggaggggg ttccgaaatc 480

gtgttgaccc agtcaccggg aaccctctcg ctgtccccgg gagaacgggc tacactgtca 540

tgtagagcgt cccagtccgt ggcttcctcg ttcctggcct ggtaccagca gaagccggga 600

caggcacccc gcctgctcat ctacggagcc agcggccggg cgaccggcat ccctgaccgc 660

ttctccggtt ccggctcggg caccgacttt actctgacca ttagcaggct tgagcccgag 720

gattttgccg tgtactactg ccaacactac ggggggagcc ctcgcctgac cttcggaggc 780

ggaactaagg tcgatatcaa aaccactacc ccagcaccga ggccacccac cccggctcct 840

accatcgcct cccagcctct gtccctgcgt ccggaggcat gtagacccgc agctggtggg 900

gccgtgcata cccggggtct tgacttcgcc tgcgatatct acatttgggc ccctctggct 960
ggtacttgcg gggtcctgct gctttcactc gtgatcactc tttactgtaa gcgcggtcgg 1020
aagaagctgc tgtacatctt taagcaaccc ttcatgaggc ctgtgcagac tactcaagag 1080
gaggacggct gttcatgccg gttcccagag gaggaggaag gcggctgcga actgcgcgtg 1140
aaattcagcc gcagcgcaga tgctccagcc tacaagcagg ggcagaacca gctctacaac 1200
gaactcaatc ttggtcggag agaggagtac gacgtgctgg acaagcggag aggacgggac 1260
ccagaaatgg gcgggaagcc gcgcagaaag aatccccaag agggcctgta caacgagctc 1320

caaaaggata agatggcaga agcctatagc gagattggta tgaaagggga acgcagaaga 1380
ggcaaaggcc acgacggact gtaccaggga ctcagcaccg ccaccaagga cacctatgac 1440
gctcttcaca tgcaggccct gccgcctcgg 1470

<210> 510
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 510
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Asp Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Phe Lys Trp Met
35 40 45
Ala Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Tyr Phe Ala Asp Asp Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Val Glu Thr Ser Ala Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Glu Ile Tyr Tyr Gly Tyr Asp Gly Gly Phe Ala Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120
<210> 511
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 511
Asp Val Val Met Thr Gln Ser His Arg Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30
Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Phe Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys
100 105
<210> 512
<211> 244
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 512

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Asp Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Phe Lys Trp Met
35 40 45

Ala Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Tyr Phe Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Val Glu Thr Ser Ala Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Glu Ile Tyr Tyr Gly Tyr Asp Gly Gly Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser
130 135 140

His Arg Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys
165 170 175

Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Phe Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr
180 185 190

Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe
195 200 205

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys

225 230 235 240

Leu Asp Ile Lys

<210> 513

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 513

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Asp Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Phe Lys Trp Met

35 40 45

Ala Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Tyr Phe Ala Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Val Glu Thr Ser Ala Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Ile Tyr Tyr Gly Tyr Asp Gly Gly Phe Ala Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser

130 135 140

His Arg Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys

145 150 155 160

Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys

165 170 175

Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Phe Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr

180 185 190

Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe

195 200 205

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr

210 215 220

Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys

225 230 235 240

Leu Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala

245 250 255

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg

260 265 270

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys

275 280 285

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu

290 295 300

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu

305 310 315 320

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln

325 330 335

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly

340 345 350

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr

355 360 365

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg

370 375 380

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met

385 390 395 400

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu

405 410 415

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
420 425 430
Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu

435 440 445
Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
450 455 460
Pro Pro Arg
465
<210> 514
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 514
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe
50 55 60
Arg Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 515

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 515

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Met Ser Leu Gly

1 5 10 15

Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Val Ile

20 25 30

Gly Ala His Leu Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp

65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Ile Tyr Ser Cys Leu Gln Ser Arg

85 90 95

Ile Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 516

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 516

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys

130 135 140

Lys Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr

145 150 155 160

Phe Thr Asp Tyr Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly

165 170 175

Leu Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr

180 185 190

Ala Tyr Asp Phe Arg Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala

195 200 205

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala

210 215 220

Thr Tyr Phe Cys Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

225 230 235 240

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 517

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 517

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys
130 135 140

Lys Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
145 150 155 160

Phe Thr Asp Tyr Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr
180 185 190

Ala Tyr Asp Phe Arg Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala

195 200 205

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala

210 215 220

Thr Tyr Phe Cys Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

225 230 235 240

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg

245 250 255

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg

260 265 270

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly

275 280 285

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr

290 295 300

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg

305 310 315 320

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro

325 330 335

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu

340 345 350

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala

355 360 365

Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu

370 375 380

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly

385 390 395 400

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu

405 410 415

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser

420 425 430

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly

435 440 445

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
450 455 460
His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470
<210> 518
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 518
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Arg His Tyr
20 25 30
Ser Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Asn Thr Glu Ser Gly Val Pro Ile Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Val Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Val Ile Asn Asn Leu Lys Asp Glu Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys
85 90 95
Ser Asn Asp Tyr Leu Tyr Ser Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Ala
100 105 110
Leu Thr Val Ser Ser
115
<210> 519
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 519

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala Met Ser Leu Gly

1 5 10 15

Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu

20 25 30

Gly Ser His Leu Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr Gly Val Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp

65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg

85 90 95

Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 520

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 520

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Arg His Tyr

20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Asn Thr Glu Ser Gly Val Pro Ile Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Val Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Val Ile Asn Asn Leu Lys Asp Glu Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys

85 90 95

Ser Asn Asp Tyr Leu Tyr Ser Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Ala

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala

130 135 140

Met Ser Leu Gly Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser

145 150 155 160

Val Thr Ile Leu Gly Ser His Leu Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

165 170 175

Gly Gln Pro Pro Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr

180 185 190

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr

195 200 205

Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys

210 215 220

Leu Gln Ser Arg Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu

225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 521

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 521

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Arg His Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asn Thr Glu Ser Gly Val Pro Ile Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Val Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Val Ile Asn Asn Leu Lys Asp Glu Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys
85 90 95

Ser Asn Asp Tyr Leu Tyr Ser Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Ala
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala
130 135 140

Met Ser Leu Gly Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser
145 150 155 160

Val Thr Ile Leu Gly Ser His Leu Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Pro Pro Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr
180 185 190

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Leu Gln Ser Arg Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu

225 230 235 240

Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro

245 250 255

Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro

260 265 270

Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp

275 280 285

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu

290 295 300

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu

305 310 315 320

Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu

325 330 335

Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys

340 345 350

Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys

355 360 365

Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu

370 375 380

Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly

385 390 395 400

Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu

405 410 415

Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly

420 425 430

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser

435 440 445

Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro

450 455 460

Pro Arg

465

<210> 522

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 522

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Leu Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Val Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Phe Phe Cys
85 90 95

Ser Asn Asp Tyr Leu Tyr Ser Cys Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 523

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 523

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala Met Ser Leu Gly

1 5 10 15

Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu
20 25 30
Gly Ser His Leu Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95
Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 524
<211> 243
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 524
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr
20 25 30
Ser Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Leu Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Val Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Phe Phe Cys
85 90 95
Ser Asn Asp Tyr Leu Tyr Ser Cys Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala
130 135 140

Met Ser Leu Gly Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser
145 150 155 160
Val Thr Ile Leu Gly Ser His Leu Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175
Gly Gln Pro Pro Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr
180 185 190
Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr
195 200 205

Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220
Leu Gln Ser Arg Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240
Glu Ile Lys

<210> 525
<211> 466
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 525
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr

20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Leu Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Val Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Phe Phe Cys

85 90 95

Ser Asn Asp Tyr Leu Tyr Ser Cys Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala

130 135 140

Met Ser Leu Gly Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser

145 150 155 160

Val Thr Ile Leu Gly Ser His Leu Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

165 170 175

Gly Gln Pro Pro Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr

180 185 190

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr

195 200 205

Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys

210 215 220

Leu Gln Ser Arg Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu

225 230 235 240

Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro

245 250 255

Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro

260 265 270

Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp

275 280 285

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu

290 295 300

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu

305 310 315 320

Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu

325 330 335

Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys

340 345 350

Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys

355 360 365

Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu

370 375 380

Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly

385 390 395 400

Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu

405 410 415

Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly

420 425 430

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser

435 440 445

Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro

450 455 460

Pro Arg

465

<210> 526

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 526

Arg Gly Asp Ser

1

<210> 527

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 527

Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His

1 5 10 15

<210> 528

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 528

Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser

1 5

<210> 529

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 529

Gln His Ser Arg Asp Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 530

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 530

Asn Tyr Tyr Met Tyr

1 5

<210> 531

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 531

Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asn

<210> 532

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 532

Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr

1 5 10