



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0011275
(43) 공개일자 2018년01월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) C07K 16/30 (2006.01)
C07K 16/40 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2809 (2013.01)
C07K 16/2833 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7037826
(22) 출원일자(국제) 2016년06월08일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년12월29일
(86) 국제출원번호 PCT/IL2016/050599
(87) 국제공개번호 WO 2016/199140
국제공개일자 2016년12월15일
(30) 우선권주장
62/172,264 2015년06월08일 미국(US)
N2014935 2015년06월08일 네덜란드(NL)

(71) 출원인
아디셋 바이오, 인크.
미국 94025 캘리포니아주 덴로 파크 컨스티튜션
드라이브 200
(72) 발명자
펠레드 카마르, 미라
이스라엘 헤르츨리야 4676707 샬론스키 스트리트
7
덴크베르거, 갈리트
이스라엘 노피트 3600100 길보아 스트리트 63
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인다나

전체 청구항 수 : 총 42 항

(54) 발명의 명칭 우수한 특이성을 가진 T 세포 수용체 유사 항체

(57) 요약

인간 주 조직 적합성 복합체(MHC)-제한된 특이성을 가지며, HLA-제한된 펩타이드 항원과 복합체를 형성하는 MHC와 결합할 수 있는 항체가 제공된다. 항체는 상기 HLA-제한된 펩타이드에서 적어도 4개 아미노산 잔기에 의해 지시된 결합 특이성을 가지므로 상기 적어도 4개의 아미노산 잔기 각각이 치환될 때 상기 치환을 포함하는 상기 HLA-제한된 펩타이드가 로딩된 세포의 FACS에 의해 측정되는 바와 같이 상기 복합체에 대한 상기 항체의 결합에서 적어도 70% 감소가 관찰되며, 상기 적어도 4개의 아미노산 잔기는 앵커 잔기는 아니다.

(52) CPC특허분류

C07K 16/30 (2013.01)
C07K 16/3053 (2013.01)
C07K 16/40 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/32 (2013.01)
C07K 2317/34 (2013.01)
C07K 2317/55 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)
C07K 2317/73 (2013.01)

(72) 발명자

라이터, 요람

이스라엘 하이파 3498784 에스더 라빈 스트리트 23

비어, 일란

이스라엘 하이파 3455614 페텔 스트리트 3

시니크, 케렌

이스라엘 라마트-이샤이 3009500 하트자빔 스트리트 60

테블 (엘바즈), 야엘

이스라엘 하이파 3298523 하시디 우모트 하울람 스트리트 10

슈페르베 (세리), 야엘

이스라엘 가버-브라덤 2514700 스니르 스트리트 87

에렐 시걸, 레우트

이스라엘 하이파 2650316 솔로모 고렌 스트리트 5/16

오렌, 라비트

이스라엘 하이파 2622153 베이트 알파 스트리트 37

알리셰케비츠, 드로어 사무엘

이스라엘 키르야트-티본 3653405 타마르 스트리트 77

명세서

청구범위

청구항 1

인간 주 조직적합성 복합체(MHC)-제한된 특이성을 가지며 HLA-제한된 펩타이드 종양 항원 또는 자가면역 항원과 복합체를 형성하는 MHC와 결합할 수 있는 항체로, 상기 항체는 상기 HLA-제한된 펩타이드의 적어도 4개의 아미노산 잔기에 의해 영향을 받는 결합 특이성을 가지므로 상기 적어도 4개의 아미노산 잔기 각각이 알라닌으로 치환될 때 상기 HLA-제한된 펩타이드가 로딩된 세포의 FACS에 의해 측정되는 바와 같이 상기 복합체에 대한 상기 항체의 결합에서 적어도 70% 감소가 관찰되며, 상기 적어도 4개의 아미노산 잔기는 앵커 잔기가 아닌, 항체.

청구항 2

인간 주 조직적합성 복합체(MHC)-제한된 특이성을 가지며, HLA-제한된 펩타이드 항원과 복합체를 형성하는 MHC와 결합할 수 있는 항체로, 상기 항체는 상기 HLA-제한된 펩타이드의 적어도 4개의 아미노산 잔기에 의해 영향을 받는 결합 특이성을 가지므로 상기 적어도 4개의 아미노산 잔기 각각이 알라닌으로 치환될 때 상기 치환을 포함하는 HLA-제한된 펩타이드가 로딩된 세포의 FACS에 의해 측정되는 바와 같이 상기 복합체에 대한 상기 항체의 결합에서 적어도 70% 감소가 관찰되며, 상기 적어도 4개의 아미노산 잔기는 앵커 잔기가 아니며, 추가로 항체는 정상 필수 조직상에 제시되는 HLA-제한된 펩타이드 항원들과 결합하지 않고, 상기 HLA-제한된 펩타이드 항원은 LMP-2A 폴리펩타이드에서 유래한 것이 아닌, 항체.

청구항 3

인간 주 조직적합성 복합체(MHC)-제한된 특이성을 가지며, HLA-A2/TyrD369-377 펩타이드 복합체와 결합할 수 있는 항체로, 상기 항체는 상기 TyrD369-377 펩타이드의 적어도 4개의 아미노산 잔기에 의해 영향을 받는 결합 특이성을 가지므로 상기 적어도 4개의 아미노산 잔기 각각이 알라닌으로 치환될 때 상기 치환을 포함하는 상기 펩타이드가 로딩된 세포의 FACS에 의해 측정되는 바와 같이 상기 복합체에 대한 상기 항체의 결합에서 적어도 70% 감소가 관찰되며, 상기 적어도 4개의 아미노산 잔기는 앵커 잔기가 아닌, 항체.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 적어도 4개의 아미노산 잔기는 TyrD369-377의 X1, X3, X4, X6 및 X7로부터 선택되는, 항체.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 적어도 4개의 아미노산 잔기는 TyrD369-377의 X3, X4, X6 및 X7로부터 선택되는, 항체.

청구항 6

제4항에 있어서,

상기 적어도 4개의 아미노산 잔기는 TyrD369-377의 X1, X3, X4 및 X6으로부터 선택되는, 항체.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결합에서 적어도 70% 감소는 상기 적어도 4개의 아미노산 잔기의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 상기 치환을 포함할 때 관찰되는 결합에서 적어도 90% 감소인, 항체.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결합에서 적어도 70% 감소는 상기 적어도 4개의 아미노산 잔기의 적어도 2개의 아미노산 잔기가 상기 치환

을 포함할 때 관찰되는 결합에서 적어도 90% 감소인, 항체.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 적어도 4개의 아미노산 잔기는 5개의 아미노산 잔기를 포함하므로 상기 복합체에 대한 상기 항체의 결합에서 적어도 70% 감소는 상기 5개의 아미노산 잔기의 적어도 4개의 아미노산 잔기 각각이 알라닌으로 치환될 때 관찰되고, 상기 복합체에 대한 상기 항체의 결합에서 적어도 30% 감소는 상기 5개의 아미노산의 다섯 번째 아미노산이 알라닌으로 치환될 때 관찰되는, 항체.

청구항 10

제1항 및 제3항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는 HLA-제시된 펩타이드가 로딩된 세포의 FACS 분석에서 측정된 바와 같이, 필수 조직에 존재하는 상기 HLA-제시된 펩타이드와 결합하지 않으며, 상기 HLA-제시된 펩타이드는 상기 적어도 4개의 아미노산 잔기 중 하나는 아닌 아미노산에서 상기 HLA-제한된 펩타이드 항원과 비교하여 적어도 하나의 아미노산 치환을 가지는, 항체.

청구항 11

인간 주 조직적합성 복합체(MHC)-제한된 특이성을 가지며, HLA-제한된 펩타이드 항원과 복합체를 형성하는 MHC와 결합할 수 있는 항체로, 상기 항체는 HLA-제시된 펩타이드가 로딩된 세포의 FACS에 의해 측정되는 바와 같이 필수 조직에 존재하는 상기 HLA-제시된 펩타이드와 결합하지 않으며, 상기 HLA-제시된 펩타이드는 알라닌 치환을 포함하는 HLA-제한된 펩타이드가 로딩된 세포의 FACS에 의해 측정된 바와 같이, 상기 펩타이드 항원과 결합하는데 중요하지 않은 아미노산 잔기에서 상기 HLA-제한된 펩타이드 항원과 비교하여 적어도 하나의 아미노산 치환을 가지는, 항체.

청구항 12

제2항, 제7항, 제8항 및 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 HLA-제한된 펩타이드 항원은 LMP-2A 폴리펩타이드에서 유래한 것이 아닌, 항체.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

표면 플라즈몬 공명에 의해 측정된 바와 같이, 상기 HLA-제한된 펩타이드 항원과 복합체를 형성하는 단일쇄 인간 주 조직적합성 복합체(MHC)에 20 나노물 미만의 결합 친화도를 갖는, 항체.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

표면 플라즈몬 공명에 의해 측정된 바와 같이, 상기 HLA-제한된 펩타이드 항원과 복합체를 형성하는 단일쇄 인간 주 조직적합성 복합체(MHC)에 10 나노물 미만의 결합 친화도를 갖는, 항체.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

FACS에 의해 측정된 바와 같이, 세포 상에 자연적으로 제시될 때 상기 HLA-제한된 펩타이드 항원과 결합할 수 있는, 항체.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 세포는 암세포인, 항체.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,
IgG1 또는 IgG4 서브클래스인, 항체.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,
치료적 모이어티를 포함하는, 항체.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,
식별 가능한 모이어티를 포함하는, 항체.

청구항 20

제11항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,
인-실리코(in-silico) 예측된 HLA-제한된 펩타이드와 결합하지 않는, 항체.

청구항 21

제2항, 제7항 내지 제15항 및 제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 HLA-제한된 펩타이드 항원은 종양 HLA-제한된 펩타이드 항원, 바이러스 HLA-제한된 펩타이드 항원 및 자가 면역 HLA-제한된 펩타이드 항원으로 구성된 군으로부터 선택되는, 항체.

청구항 22

제1항 및 제11항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 MHC는 MHC 클래스 I인, 항체.

청구항 23

제1항 내지 제18항, 제20항 및 제22항 중 어느 한 항에 있어서,
암을 치료하는데 사용하기 위한 치료적 모이어티를 포함하는, 항체.

청구항 24

제18항 또는 제23항에 있어서,
상기 치료적 모이어티는 CD3을 포함하는, 항체.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,
이중특이적 항체인, 항체.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,
가용성인, 항체.

청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,
불용성인, 항체.

청구항 28

제27항에 있어서,
CAR을 형성하는, 항체.

청구항 29

제1항, 제3항 및 제11항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 HLA-제한된 펩타이드 항원은 티로시나제에서 유래한 것인, 항체.

청구항 30

제1항, 제3항 및 제11항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 HLA-제한된 펩타이드 항원은 WT1에서 유래한 것인, 항체.

청구항 31

제1항, 제3항 및 제11항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 HLA-제한된 펩타이드 항원은 MAGE-A4에서 유래한 것인, 항체.

청구항 32

제1항, 제3항 및 제11항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 HLA-제한된 펩타이드 항원은 MAGE-A9에서 유래한 것인, 항체.

청구항 33

제1항, 제3항 및 제11항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 HLA-제한된 펩타이드 항원은 PAP에서 유래한 것인, 항체.

청구항 34

제11항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 적어도 하나의 아미노산 치환은 1 내지 4개의 아미노산 치환을 포함하는, 항체.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 항체를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드.

청구항 36

시스-액팅 조절 요소에 작동 가능하게 연결된 제34항의 뉴클레오타이드를 포함하는 발현 벡터.

청구항 37

제35항의 폴리뉴클레오타이드 또는 제36항의 발현 벡터를 포함하는 세포.

청구항 38

다음을 포함하는 HLA-제한된 펩타이드 항원과 복합체를 형성하는 특이 MHC에 대해 최적의 우수한 특이성을 가진 고도의 선택적 TCR-유사 항체를 선별하는 방법:

(a) 인간 주 조직적합성 복합체(MHC)-제한된 특이성을 가지며, HLA-제한된 펩타이드 항원과 복합체를 형성하는 MHC와 결합할 수 있는 항체를 제공하고, 여기서, 상기 결합은 소정의 친화도를 가지며;

(b) 앵커 잔기 이외의 아미노산에서 알라닌/글리신/발린/루신으로 돌연변이 된 상기 HLA-제한된 펩타이드 항원과 유사한 펩타이드에 대한 항체의 결합을 측정하여 상기 항체의 상기 HLA-제한된 펩타이드에 대한 결합에 중요한 아미노산을 식별하고;

(c) 적어도 하나의 정상 필수 조직상에 제시되는 인 실리코-예상된 및/또는 확인된 HLA-제시된 펩타이드에 대한 항체의 결합을 측정하고, 상기 HLA-제시된 펩타이드는 상기 HLA-제한된 펩타이드와 비교하여 1 내지 4개의 아미노산 치환을 포함하며;

여기서, 상기 (a) 및 (b)의 상기 항체의 상기 펩타이드에 대한 결합을 측정하는 것은 상기 펩타이드가 로딩된 세포의 FACS 분석 또는 기능 분석에 의한 것이며, 상기 항체는 상기 (b)의 결합이 상기 FACS 분석에 의해 검출되지 않는 경우 적합하다.

청구항 39

제38항에 있어서,

적어도 하나의 필수 조직상에 제시되는 상기 HLA-제시된 펩타이드는 상기 펩타이드 항원과 결합하는데 중요하지 않은 아미노산 잔기에서 상기 HLA-제한된 펩타이드 항원과 비교하여 적어도 하나의 아미노산 치환을 갖는 것인, 방법.

청구항 40

제38항 또는 제39항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 HLA-제한된 펩타이드를 제시하지 않으나 상기 HLA에 대해 양성인 정상 세포에 대한 항체의 결합을 측정하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 41

제38항 내지 제40항 중 어느 한 항의 선택 기준에 적합한 항체.

청구항 42

제38항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 소정의 친화도는 20 nM 미만인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 이의 일부 구현예들에서 우수한 특이성을 가진 T 세포 수용체 유사 항체에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 주 조직적합성 복합체(MHC) 클래스 I 분자는 T-세포 레퍼토리를 형성하고 내인성 항원에서 유래한 펩타이드를 CD8+ 세포독성 T 세포에 제시함으로써 악성 세포에 불리한 면역 반응의 핵심이다. 그들의 독특한 특이성 때문에, MHC-펩타이드 복합체는 새로운 면역요법 접근을 위한 바람직한 표적이다. 이들 복합체는 재조합 T 세포 수용체(TCR)의 표적이 될 수 있다. 그러나 지금까지 생산된 대부분의 TCR은 정상적인 분석 조건하에서 표적 검출을 하기에는 너무 낮은 친화도를 가지며, (단일-쇄 버전으로 생성되므로) 안정성이 제한적이다. TCR-유사 항체라 불리는 종양 에피토프에 대한 TCR-유사 특이성이 부여된 고-친화도 가용성 항체 분자의 개발은 TCR의 낮은 친화도를 다룬다. 이들 고 친화도 TCR-유사 항체는 종양세포를 표적으로 하고, 그들의 특이적 살상을 매개하기 위한 새로운 면역요법 부류로서 개발되고 있다. 또한, 이들 항체는 인간 클래스 I 펩타이드-MHC 리간드-제시 및 TCR-펩타이드-MHC 상호작용의 연구를 가능하게 하는 유용한 연구 시약이다.

[0003] 고 친화도 TCR-유사 항체의 생성은 많은 연구 실험실 및 제약 회사의 초점이었다. TCR-유사 항체의 성공적 생산을 위한 핵심은 T 세포에 의해 인식되는 본래의 형태로 접힌 MHC-펩타이드 복합체를 갖는 것이다(Cohen and Reiter Antibodies 1013 2:517-534에서 검토됨). 일단 그러한 복합체가 준비되면, 하이브리도마 기술을 비롯한 파지 디스플레이 라이브러리(예를 들어, 천연 라이브러리 또는 면역화된 라이브러리)를 포함하여 고 친화도 TCR-유사 항체의 생성 및/또는 선택에 대해 다양한 기술이 구현될 수 있다.

[0004] 그러나 TCR-유사 항체의 가장 중요한 과제 중 하나는 치료에 의해 유도된 독성의 위험성이다. 그러한 상황은 도입된 항체와 표적이 아닌 펩타이드의 비특이적 결합을 통해 발생할 수 있다.

- [0005] 따라서, 표적 외에는 독성이 없는 새로운 부류의 TCR-유사 항체를 스크리닝하는 분석에 대한 요구가 있다.
- [0006] 추가 배경 기술로,
- [0007] W02008/120202
- [0008] Cameron et al. 2013 Sci. Transl. Med. 6:197ra103
- [0009] Cohen and Reiter 2013 Antibodies 2:517-534를 포함한다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

- [0010] 본 발명의 일부 구현예들의 일 양태에 따르면, 인간 주 조직적합성 복합체(MHC)-제한된 특이성을 가지며, HLA-제한된 펩타이드 항원과 복합체를 형성하는 MHC와 결합할 수 있는 항체가 제공되며, 항체는 HLA-제한된 펩타이드의 적어도 4개의 아미노산 잔기에 의해 영향을 받는 결합 특이성을 가지므로 적어도 4개의 아미노산 잔기 각각이 알라닌으로 치환될 때 치환을 포함하는 HLA-제한된 펩타이드가 로딩된 세포의 FACS에 의해 측정되는 바와 같이 복합체에 대한 항체의 결합에서 적어도 70% 감소가 관찰되며, 적어도 4개의 아미노산 잔기는 앵커 잔기가 아니다.
- [0011] 본 발명의 일부 구현예들의 일 양태에 따르면, 인간 주 조직적합성 복합체(MHC)-제한된 특이성을 가지며, HLA-A2/TyrD369-377 펩타이드 복합체와 결합할 수 있는 항체가 제공되며, 항체는 상기 TyrD369-377 펩타이드의 적어도 4개의 아미노산 잔기에 의해 영향을 받는 결합 특이성을 가지므로 적어도 4개의 아미노산 잔기 각각이 알라닌으로 치환될 때 치환을 포함하는 펩타이드가 로딩된 세포의 FACS에 의해 측정되는 바와 같이 복합체에 대한 항체의 결합에서 적어도 70% 감소가 관찰되며, 적어도 4개의 아미노산 잔기는 앵커 잔기가 아니다.
- [0012] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 적어도 4개의 아미노산 잔기는 TyrD 369-377의 X1, X3, X4, X6 및 X7로부터 선택된다.
- [0013] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 적어도 4개의 아미노산 잔기는 TyrD 369-377의 X3, X4, X6 및 X7로부터 선택된다.
- [0014] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 적어도 4개의 아미노산 잔기는 TyrD 369-377의 X1, X3, X4 및 X6으로부터 선택된다.
- [0015] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 결합의 적어도 70% 감소는 상기 적어도 4개의 아미노산 잔기의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 상기 치환을 포함할 때 관찰되는 결합의 적어도 90% 감소이다.
- [0016] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 결합의 적어도 70% 감소는 상기 적어도 4개의 아미노산 잔기의 적어도 2개의 아미노산 잔기가 상기 치환을 포함할 때 관찰되는 결합의 적어도 90% 감소이다.
- [0017] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 인간 주 조직적합성 복합체(MHC)-제한된 특이성을 가지며, HLA-제한된 펩타이드 항원과 복합체를 형성하는 MHC와 결합할 수 있는 항체가 제공되며, 항체는 HLA-제시된 펩타이드가 로딩된 세포의 FACS에 의해 측정되는 바와 같이 필수 조직에 존재하는 임의의 HLA-제시된 펩타이드와 결합하지 않으며, HLA-제시된 펩타이드는 HLA-제한된 펩타이드 항원의 알라닌 스캐닝에 의해 측정된 바와 같이 펩타이드 항원과 결합하는데 중요하지 않은 아미노산 잔기에서 HLA-제한된 펩타이드 항원과 비교하여 적어도 하나의 아미노산 치환을 가진다.
- [0018] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 표면 플라즈몬 공명 분석에 의해 측정된 바와 같이, 항체는 HLA-제한된 펩타이드 항원과 복합체를 형성한 단일쇄 인간 주 조직적합성 복합체(MHC)에 대해 20 나노몰 미만의 결합 친화도를 가진다.
- [0019] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 표면 플라즈몬 공명 분석에 의해 측정된 바와 같이, 항체는 HLA-제한된 펩타이드 항원과 복합체를 형성한 단일쇄 인간 주 조직적합성 복합체(MHC)에 대해 10 나노몰 미만의 결합 친화도를 가진다.
- [0020] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, FACS에 의해 측정된 바와 같이, 항체는 세포상에 자연적으로 제시될 때 HLA-제한된 펩타이드 항원과 결합할 수 있다.

- [0021] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 세포는 암세포이다.
- [0022] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 항체는 IgG1 또는 IgG4 서브클래스의 것이다.
- [0023] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 항체는 치료적 모이어티를 포함한다.
- [0024] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 항체는 식별 가능한 모이어티를 포함한다.
- [0025] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 항체는 인-실리코에 예상된 HLA-제한된 펩타이드와 결합하지 않는다.
- [0026] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, HLA-제한된 펩타이드 항원은 종양 HLA-제한된 펩타이드 항원, 바이러스 HLA-제한된 펩타이드 항원 및 자가면역 HLA-제한된 펩타이드 항원으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0027] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, MHC는 클래스 I MHC이다.
- [0028] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 항체는 암을 치료하는데 사용하기 위한 치료적 모이어티를 포함한다.
- [0029] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 치료적 모이어티는 CD3을 포함한다.
- [0030] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 항체는 이중특이적 항체이다.
- [0031] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 항체는 가용성이다.
- [0032] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 항체는 불용성이다.
- [0033] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 항체는 CAR을 형성한다.
- [0034] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, HLA-제한된 펩타이드 항원은 티로시나제에서 유래한다.
- [0035] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, HLA-제한된 펩타이드 항원은 WT1에서 유래한다.
- [0036] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 적어도 하나의 아미노산 치환은 1 내지 4개의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0037] 본 발명의 일부 구현예들의 일 양태에 따르면, 항체를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드가 제공된다.
- [0038] 본 발명의 일부 구현예들의 일 양태에 따르면, 시스-액팅 조절 요소에 작동 가능하게 연결된 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 발현 벡터가 제공된다.
- [0039] 본 발명의 일부 구현예들의 일 양태에 따르면, 폴리뉴클레오타이드 또는 발현 벡터를 포함하는 세포가 제공된다.
- [0040] 본 발명의 일부 구현예들의 일 양태에 따르면, TCRL 요법을 위한 항체 적합화 방법이 제공되며, 상기 방법은 다음을 포함한다:
- [0041] (a) 인간 주 조직적합성 복합체(MHC)-제한된 특이성을 가지며, HLA-제한된 펩타이드 항원과 복합체를 형성하는 MHC와 결합할 수 있는 항체를 제공하고, 여기서 결합은 소정의 친화도를 가지며;
- [0042] (b) 적어도 하나의 필수 조직상에 제시된 HLA-제시된 펩타이드를 제공하고, HLA-제시된 펩타이드는 HLA-제한된 펩타이드 항원의 알라닌 스캐닝에 의해 측정된 바와 같이 펩타이드 항원과의 결합에 중요하지 않은 아미노산 잔기에서 HLA-제한된 펩타이드 항원과 비교하여 적어도 하나의 아미노산 치환을 가지며;
- [0043] (c) HLA-제시된 펩타이드가 로딩된 세포의 FACS 분석에 의해 HLA-제시된 펩타이드에 대한 항체의 결합을 측정하고, 항체는 결합이 FACS 분석에 의해 검출되지 않는 경우 TCRL 요법에 적합하다.
- [0044] 본 발명의 일부 구현예들의 일 양태에 따르면, 인간 주 조직적합성 복합체(MHC)-제한된 특이성을 가지며, HLA-제한된 펩타이드 종양 항원 또는 자가면역 항원과 복합체를 형성하는 MHC와 결합할 수 있는 항체가 제공되며, 항체는 HLA-제한된 펩타이드의 적어도 4개의 아미노산 잔기에 의해 영향을 받는 결합 특이성을 가지므로 적어도 4개의 아미노산 잔기 각각이 알라닌에 의해 치환될 때 치환을 포함하는 HLA-제한된 펩타이드가 로딩된 세포의 FACS에 의해 측정되는 바와 같이 복합체에 대한 항체의 결합에서 적어도 70% 감소가 관찰되고, 적어도 4개의 아미노산 잔기는 앵커 잔기가 아니다.
- [0045] 본 발명의 일부 구현예들의 일 양태에 따르면, 인간 주 조직적합성 복합체(MHC)-제한된 특이성을 가지며, HLA-제한된 펩타이드 항원과 복합체를 형성하는 MHC와 결합할 수 있는 항체가 제공되며, 항체는 HLA-제한된 펩타이드의 적어도 4개의 아미노산 잔기에 의해 영향을 받는 결합 특이성을 가지므로 적어도 4개의 아미노산 잔기 각

각이 알라닌으로 치환될 때 치환을 포함하는 HLA-제한된 펩타이드가 로딩된 세포의 FACS에 의해 측정된 바와 같이 복합체에 대한 항체의 결합에서 적어도 70% 감소가 관찰되며, 적어도 4개의 아미노산 잔기는 앵커 잔기가 아니며, 추가로 항체는 정상 필수 조직상에 제시된 HLA-제한된 펩타이드 항원과는 결합하지 않으며, HLA-제한된 펩타이드 항원은 LMP-2A 폴리펩타이드에서 유래하지 않는다.

- [0046] 본 발명의 일부 구현예들의 일 양태에 따르면, 인간 주 조직적합성 복합체(MHC)-제한된 특이성을 가지며, HLA-A2/TyrD369-377 펩타이드 복합체와 결합할 수 있는 항체가 제공되며, 항체는 TyrD369-377 펩타이드의 적어도 4개의 아미노산 잔기에 의해 영향을 받는 결합 특이성을 가지므로 적어도 4개의 아미노산 잔기 각각이 알라닌으로 치환될 때 치환을 포함하는 펩타이드가 로딩된 세포의 FACS에 의해 측정된 바와 같이 복합체에 대한 항체의 결합에서 적어도 70% 감소가 관찰되며, 적어도 4개의 아미노산 잔기는 앵커 잔기가 아니다.
- [0047] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 적어도 4개의 아미노산 잔기는 TyrD 369-377의 X1, X3, X4, X6 및 X7로부터 선택된다.
- [0048] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 적어도 4개의 아미노산 잔기는 TyrD 369-377의 X3, X4, X6 및 X7로부터 선택된다.
- [0049] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 적어도 4개의 아미노산 잔기는 TyrD 369-377의 X1, X3, X4 및 X6으로부터 선택된다.
- [0050] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 결합의 적어도 70% 감소는 적어도 4개의 아미노산 잔기의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 치환을 포함할 때 관찰되는 결합의 적어도 90% 감소이다.
- [0051] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 결합의 적어도 70% 감소는 적어도 4개의 아미노산 잔기의 적어도 2개의 아미노산 잔기가 치환을 포함할 때 관찰되는 결합의 적어도 90% 감소이다.
- [0052] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 적어도 4개의 아미노산 잔기는 5개의 아미노산 잔기를 포함하므로 복합체에 대한 항체의 결합에서 적어도 70% 감소는 5개의 아미노산 잔기의 적어도 4개의 아미노산 잔기 각각이 알라닌으로 치환될 때 관찰되고, 복합체에 대한 항체의 결합에서 적어도 30% 감소는 5개의 아미노산의 다섯 번째 아미노산이 알라닌으로 치환될 때 관찰된다.
- [0053] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 항체는 HLA-제시된 펩타이드가 로딩된 세포의 FACS 분석에 의해 측정된 바와 같이 필수 조직에 존재하는 HLA-제시된 펩타이드와 결합하지 않으며, HLA-제시된 펩타이드는 적어도 4개의 아미노산 잔기 중 하나는 아닌 아미노산 잔기에서 HLA-제한된 펩타이드 항원과 비교하여 적어도 하나의 아미노산 치환을 가진다.
- [0054] 본 발명의 일부 구현예들의 일 양태에 따르면, 인간 주 조직적합성 복합체(MHC)-제한된 특이성을 가지며, HLA-제한된 펩타이드 항원과 복합체를 형성하는 MHC와 결합할 수 있는 항체가 제공되며, 항체는 HLA-제시된 펩타이드가 로딩된 세포의 FACS 분석에서 측정된 바와 같이 필수 조직에 존재하는 HLA-제시된 펩타이드와 결합하지 않으며, HLA-제시된 펩타이드는 알라닌 치환을 포함하는 HLA-제한된 펩타이드가 로딩된 세포의 FACS에 의해 측정된 바와 같이 펩타이드 항원과의 결합에 중요하지 않은 아미노산 잔기에서 HLA-제한된 펩타이드 항원과 비교하여 적어도 하나의 아미노산 치환을 가진다.
- [0055] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, HLA-제한된 펩타이드 항원은 LMP-2A 폴리펩타이드에서 유래한 것이 아니다.
- [0056] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 표면 플라즈몬 공명 분석에 의해 측정된 바와 같이, 항체는 HLA-제한된 펩타이드 항원과 복합체를 형성하는 단일쇄 인간 주 조직적합성 복합체(MHC)에 대해 20 나노몰 미만의 결합 친화도를 가진다.
- [0057] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 표면 플라즈몬 공명 분석에 의해 측정된 바와 같이, 항체는 HLA-제한된 펩타이드 항원과 복합체를 형성하는 단일쇄 인간 주 조직적합성 복합체(MHC)에 대해 10 나노몰 미만의 결합 친화도를 가진다.
- [0058] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 항체는 FACS에 의해 측정된 바와 같이 세포 상에 자연적으로 제시될 때 HLA-제한된 펩타이드 항원과 결합할 수 있다.
- [0059] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 세포는 암세포이다.
- [0060] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 항체는 IgG1 또는 IgG4 서브클래스의 것이다.

- [0061] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 항체는 치료적 모이어티를 포함한다.
- [0062] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 항체는 식별 가능한 모이어티를 포함한다.
- [0063] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 항체는 인-실리코에 예상된 HLA-제한된 펩타이드와 결합하지 않는다.
- [0064] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, HLA-제한된 펩타이드 항원은 중앙 HLA-제한된 펩타이드 항원, 바이러스 HLA-제한된 펩타이드 항원 및 자가면역 HLA-제한된 펩타이드 항원으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0065] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, MHC는 클래스 I MHC이다.
- [0066] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 항체는 암을 치료하는데 사용하기 위한 치료적 모이어티를 포함한다.
- [0067] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 치료적 모이어티는 CD3 결합 분자를 포함한다.
- [0068] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 항체는 이중특이적 항체이다.
- [0069] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 항체는 가용성이다.
- [0070] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 항체는 불용성이다.
- [0071] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 항체는 CAR을 형성한다.
- [0072] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, HLA-제한된 펩타이드 항원은 티로시나제에서 유래한다.
- [0073] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, HLA-제한된 펩타이드 항원은 WT1에서 유래한다.
- [0074] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, HLA-제한된 펩타이드 항원은 MAGE-A4에서 유래한다.
- [0075] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, HLA-제한된 펩타이드 항원은 MAGE-A9에서 유래한다.
- [0076] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, HLA-제한된 펩타이드 항원은 PAP에서 유래한다.
- [0077] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 적어도 하나의 아미노산 치환은 1 내지 4개의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0078] 본 발명의 일부 구현예들의 일 양태에 따르면, 항체를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드가 제공된다.
- [0079] 본 발명의 일부 구현예들의 일 양태에 따르면, 시스-액팅 조절 요소에 작동 가능하게 연결된 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 발현 벡터가 제공된다.
- [0080] 본 발명의 일부 구현예들의 일 양태에 따르면, 폴리뉴클레오타이드 또는 발현 벡터를 포함하는 세포가 제공된다.
- [0081] 본 발명의 일부 구현예들의 일 양태에 따르면, HLA-제한된 펩타이드 항원과 복합체를 형성하는 특이 MHC에 대해 최적의 우수한 특이성을 가진 고도의 선택적 TCR-유사 항체를 선별하는 방법이 제공되며, 방법은 다음을 포함한다:
- [0082] (a) 인간 주 조직적합성 복합체(MHC)-제한된 특이성을 가지며, HLA-제한된 펩타이드 항원과 복합체를 형성하는 MHC와 결합할 수 있는 항체를 제공하고, 여기서, 상기 결합은 소정의 친화도를 가지며;
- [0083] (b) 앵커 잔기 이외의 아미노산에서 알라닌/글리신/발린/루신으로 돌연변이 된 HLA-제한된 펩타이드 항원과 유사한 펩타이드에 대한 항체의 결합을 측정하여 항체의 HLA-제한된 펩타이드에 대한 결합에 중요한 아미노산을 식별하고;
- [0084] (c) 적어도 하나의 정상 필수 조직상에서 제시되는 인 실리코에 예상된 및/또는 확인된 HLA-제시된 펩타이드에 대한 항체의 결합을 측정하고, HLA-제시된 펩타이드는 HLA-제한된 펩타이드와 비교하여 1 내지 4개의 아미노산 치환을 포함하며;
- [0085] 여기서, (a) 및 (b)의 항체의 펩타이드에 대한 결합을 측정하는 것은 펩타이드가 로딩된 세포의 FACS 분석 또는 기능 분석에 의한 것이며, 항체는 (b)의 결합이 FACS 분석에 의해 검출되지 않는 경우 적합하다.
- [0086] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 적어도 하나의 필수 조직상에 제시되는 HLA-제시된 펩타이드는 펩타이드 항원과의 결합에 중요하지 않은 아미노산 잔기에서 HLA-제한된 펩타이드 항원과 비교하여 적어도 하나의 아미노산 치환을 가진다.

[0087] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 방법은 HLA-제한된 펩타이드를 제시하지 않으나 HLA에 대해 양성인 정상 세포에 대한 항체의 결합을 측정하는 것을 추가로 포함한다.

[0088] 본 발명의 일부 구현예들의 일 양태에 따르면, 상기 기준에 적합한 항체가 제공된다.

[0089] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 소정의 친화도는 20 nM 미만이다.

[0090] 달리 정의되지 않는 한, 여기에서 사용된 모든 기술 및/또는 과학 용어는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 여기에 기술된 것과 유사한 또는 등가의 방법 및 재료가 본 발명의 구현예들의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 예시적인 방법 및/또는 재료가 하기에 기술된다. 상반되는 경우, 정의를 포함하여 특허 명세서가 우선한다. 또한, 재료, 방법 및 실시예는 단지 예시적인 것이며 반드시 제한하고자 하는 것은 아니다.

도면의 간단한 설명

[0091] 본 발명의 일부 구현예들은 첨부 도면을 참조하여 단지 예시적으로 기술된다. 이제 도면을 상세하게 참조하면, 도시된 세부 사항은 예시적인 것이며 본 발명의 구현예들에 대한 예시적 토론을 목적으로 한 것임을 강조한다. 이와 관련하여, 도면들과 함께 취해진 설명은 본 발명의 구현예들이 실시될 수 있는 방법을 당업자에게 명백하게 한다. 도면에서:

도 1은 HLA-A2/티로시나제 복합체를 표적으로 하는 TCR-유사 항체의 걸보기 결합 친화도 측정을 나타낸다. 정제된 IgG는 항-마우스 또는 인간 IgG를 사용하여 SPR 센서 칩에 간접적으로 고정되었다. 분석물질은 대장균에서 발현된 scHLA-A2 복합체의 인 비트로 리폴딩에 의해 생성된 정제된 재조합 단일-쇄 HLA-A2/티로시나제 복합체이다.

도 2는 알라닌 스캐닝에 의한 TCR-유사 항체의 에피토프 특이성 측정을 나타낸다. 티로시나제 펩타이드 서열은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8의 위치에서 알라닌으로 치환되었다. Ala 돌연변이 된 펩타이드를 합성하고, 37°C에서 12시간 동안 10^{-4} - 10^{-5} M 농도로 T2 세포 APC에 로딩하였다. 10 µg/mL 농도의 TCR-유사 항체의 결합은 플로우 사이토메트리에 의해 접근되고, 평균 형광 강도에 의해 측정된 바와 같이 결합 강도를 측정하고 WT 천연 티로시나제 펩타이드에 대한 결합 강도와 비교하였다. 각각의 위치에서 Ala 치환의 상대적 효과는 WT 펩타이드와의 결합에 대한 백분율로 평가하였다.

도 3은 티로시나제 펩타이드 및 대조군 HLA-A2에 제한된 펩타이드가 로딩된 T2 APC에 대한 D11 및 D7 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. T2 세포에 10^{-4} - 10^{-5} M 농도의 티로시나제 펩타이드 및 표시된 펩타이드를 37°C에서 12시간 동안 로딩하였다. 결합은 2차 PE-표지된 항-마우스 IgG를 사용하는 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 하였다. MAbs BB7.2를 사용하여 HLA-A2의 발현을 모니터링 하였다. 평균 형광 강도(MFI)가 표시된다.

도 4는 티로시나제 펩타이드 및 대조군 HLA-A2에 제한된 펩타이드가 로딩된 T2 APC에 대한 D11 및 D7 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. T2 세포에 10^{-4} - 10^{-5} M 농도의 티로시나제 펩타이드 및 표시된 펩타이드를 37°C에서 12시간 동안 로딩하였다. 결합은 2차 PE-표지된 항-마우스 IgG를 사용하는 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 하였다. MAbs BB7.2를 사용하여 HLA-A2의 발현을 모니터링 하였다. 평균 형광 강도(MFI)가 표시된다.

도 5는 티로시나제 펩타이드 및 대조군 HLA-A2에 제한된 펩타이드가 로딩된 T2 APC에 대한 D11 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. T2 세포에 10^{-4} - 10^{-5} M 농도의 티로시나제 펩타이드 및 표시된 펩타이드를 37°C에서 12시간 동안 로딩하였다. 결합은 2차 PE-표지된 항-마우스 IgG를 사용하는 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 하였다. MAbs BB7.2를 사용하여 HLA-A2의 발현을 모니터링 하였다. 평균 형광 강도(MFI)가 표시된다.

도 6은 티로시나제 펩타이드 및 대조군 HLA-A2에 제한된 펩타이드가 로딩된 T2 APC에 대한 D7 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. T2 세포에 10^{-4} - 10^{-5} M 농도의 티로시나제 펩타이드 및 표시된 펩타이드를 37°C에서 12시간 동안 로딩하였다. 결합은 2차 PE-표지된 항-마우스 IgG를 사용하는 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 하였다. MAbs BB7.2를 사용하여 HLA-A2의 발현을 모니터링 하였다. 평균 형광 강도(MFI)가 표시된다.

도 7은 티로시나제 펩타이드 및 대조군 HLA-A2에 제한된 펩타이드가 로딩된 T2 APC에 대한 MC1 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. T2 세포에 10^{-4} - 10^{-5} M 농도의 티로시나제 펩타이드 및 표시된 펩타이드를 37°C에서 12시간 동안 로딩하였다. 결합은 2차 PE-표지된 항-마우스 IgG를 사용하는 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 하였다.

Mab BB7.2를 사용하여 HLA-A2의 발현을 모니터링 하였다. 평균 형광 강도(MFI)가 표시된다.

도 8은 HLA-A2 및 티로시나제를 발현하는 흑색종 세포에 대한 MC1 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. 흑색종 세포는 2차 PE-표지된 항-마우스 IgG를 사용하여 TCR-유사 항체 MC1의 결합에 대해 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 되었다. Mab BB7.2를 사용하여 HLA-A2의 발현을 모니터링 하였다. 평균 형광 강도(MFI)가 표시된다.

도 9는 HLA-A2+ 및 티로시나제 항원 양성 또는 음성 세포에 대한 MC1 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. HLA-A2를 발현하고 티로시나제에 대해 양성 또는 음성인 종양세포는 2차 PE-표지된 항-인간 IgG를 사용하여 TCR-유사 항체 MC1의 결합에 대해 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 되었다. Mab BB7.2를 사용하여 HLA-A2의 발현을 모니터링 하였다. 평균 형광 강도(MFI)가 표시된다.

도 10은 HLA-A2+ 및 티로시나제 항원 양성 또는 음성 세포에 대한 D11 및 D7 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. HLA-A2를 발현하고 티로시나제에 대해 양성 또는 음성인 종양세포는 2차 PE-표지된 항-마우스 IgG를 사용하여 TCR-유사 항체 MC1의 결합에 대해 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 되었다. Mab BB7.2를 사용하여 HLA-A2의 발현을 모니터링 하였다. 평균 형광 강도(MFI)가 표시된다.

도 11은 HLA-A2+ 및 티로시나제 항원 음성 세포에 대한 D11 및 D7 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. HLA-A2를 발현하고 티로시나제에 대해 음성인 종양세포는 2차 PE-표지된 항-마우스 IgG를 사용하여 TCR-유사 항체 MC1의 결합에 대해 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 되었다. Mab BB7.2를 사용하여 HLA-A2의 발현을 모니터링 하였다. 평균 형광 강도(MFI)가 표시된다.

도 12는 HLA-A2+ 및 티로시나제 양성 또는 음성 세포에 대한 D11, D7 및 MC1 TCR-유사 항체의 비교 결합을 나타낸다. HLA-A2를 발현하고 티로시나제에 대해 양성 또는 음성인 종양세포는 2차 PE-표지된 항-마우스 IgG를 사용하여 TCR-유사 항체 D11, D7 및 MC1의 결합에 대해 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 되었다.

도 13은 HLA-A2+/티로시나제 음성 정상 프라이머리 세포에 대한 D11 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. HLA-A2를 발현하고 티로시나제에 대해 음성인 것으로 나타난 조직학적 기원의 프라이머리 정상 세포는 2차 PE-표지된 항-마우스 IgG를 사용하여 TCR-유사 항체 D11의 결합에 대해 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 되었다. Mab BB7.2를 사용하여 HLA-A2의 발현을 모니터링 하였다.

도 14는 HLA-A2+/티로시나제 음성 정상 프라이머리 세포에 대한 D11 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. HLA-A2를 발현하고 티로시나제에 대해 음성인 것으로 나타난 조직학적 기원의 프라이머리 정상 세포는 2차 PE-표지된 항-마우스 IgG를 사용하여 TCR-유사 항체 D11의 결합에 대해 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 되었다.

도 15는 HLA-A2+/티로시나제 음성 정상 프라이머리 세포에 대한 D7 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. HLA-A2를 발현하고 티로시나제에 대해 음성인 것으로 나타난 조직학적 기원의 프라이머리 정상 세포는 2차 PE-표지된 항-마우스 IgG를 사용하여 TCR-유사 항체 D7의 결합에 대해 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 되었다.

도 16은 정상 프라이머리 세포에 대한 BB7.2의 결합을 나타낸다. 조직학적 기원의 프라이머리 정상 세포는 Mab BB7.2 및 2차 PE-표지된 항-마우스 IgG를 사용하여 HLA-A2의 발현에 대해 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 되었다.

도 17은 정상 PBMC에 대한 MC1, D11 및 D7 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. PBMC는 PCR에 의해 HLA-A2 동형 또는 이형 접합성인 것을 특징으로 한다. TCR-유사 항체의 결합은 PE-표지된 2차 항-마우스 IgG에 의해 모니터링 하였다.

도 18은 D11 TCR-유사 항체 선택도의 요약을 나타낸다. HLA-A2+ 항원 양성 및 음성 세포에 대한 D11 TCR-유사 항체의 결합은 PE-표지된 항-마우스 IgG를 사용하여 모니터링 하였다. +/-는 PCR에 의해 측정된 티로시나제 mRNA 유전자 발현을 나타낸다. HLA-A2 발현은 Mab BB7.2로 모니터링 하였다.

도 19는 D7 TCR-유사 항체 선택도의 요약을 나타낸다. HLA-A2+ 항원 양성 및 음성 세포에 대한 D7 TCR-유사 항체의 결합은 PE-표지된 항-마우스 IgG를 사용하여 모니터링 하였다. +/-는 PCR에 의해 측정된 티로시나제 mRNA 유전자 발현을 나타낸다. HLA-A2 발현은 Mab BB7.2로 모니터링 하였다.

도 20은 티로시나제 펩타이드 및 티로시나제와 유사한 HLA-A2에 제한된 펩타이드가 로딩된 T2 APC에 대한 MC1, D11 및 D7 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. T2 세포에 10^{-4} - 10^{-5} M 농도의 티로시나제 펩타이드 및 표시된 펩타이드를 37°C에서 12시간 동안 로딩하였다. 결합은 2차 PE-표지된 항-마우스 IgG를 사용하는 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 하였다.

도 21은 티로시나제 펩타이드 및 티로시나제와 유사한 HLA-A2에 제한된 펩타이드가 로딩된 T2 APC에 대한 D11 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. T2 세포에 10^{-5} M 농도의 티로시나제 펩타이드 및 표시된 펩타이드를 37℃에서 12시간 동안 로딩하였다. 결합은 2차 PE-표지된 항-마우스 IgG를 사용하는 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 하였다. MAb BB7.2의 결합은 펩타이드 로딩 효율의 측정을 보장하였다.

도 22는 티로시나제 펩타이드와 유사한 HLA-A2에 제한된 펩타이드가 로딩된 T2 APC에 대한 D11 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. T2 세포에 10^{-5} M 농도의 티로시나제 펩타이드 및 표시된 펩타이드를 37℃에서 12시간 동안 로딩하였다. 결합은 2차 PE-표지된 항-마우스 IgG를 사용하는 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 하였다. MAb BB7.2의 결합은 펩타이드 로딩 효율의 측정을 보장하였다.

도 23은 티로시나제 펩타이드와 유사한 HLA-A2에 제한된 펩타이드가 로딩된 T2 APC에 대한 D11 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. T2 세포에 10^{-5} M 농도의 티로시나제 펩타이드 및 표시된 펩타이드를 37℃에서 12시간 동안 로딩하였다. 결합은 2차 PE-표지된 항-마우스 IgG를 사용하는 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 하였다. MAb BB7.2의 결합은 펩타이드 로딩 효율의 측정을 보장하였다.

도 24는 티로시나제와 유사한 HLA-A2에 제한된 펩타이드가 로딩된 T2 APC에 대한 D11 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. T2 세포에 10^{-5} M 농도의 티로시나제 펩타이드 및 표시된 펩타이드를 37℃에서 12시간 동안 로딩하였다. 결합은 2차 PE-표지된 항-마우스 IgG를 사용하는 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 하였다. MAb BB7.2의 결합은 펩타이드 로딩 효율의 측정을 보장하였다.

도 25는 티로시나제와 유사한 HLA-A2에 제한된 펩타이드가 로딩된 T2 APC에 대한 D7 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. T2 세포에 10^{-5} M 농도의 티로시나제 펩타이드 및 표시된 펩타이드를 37℃에서 12시간 동안 로딩하였다. 결합은 2차 PE-표지된 항-마우스 IgG를 사용하는 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 하였다. MAb BB7.2의 결합은 펩타이드 로딩 효율의 측정을 보장하였다.

도 26은 티로시나제와 유사한 HLA-A2에 제한된 펩타이드가 로딩된 T2 APC에 대한 D7 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. T2 세포에 10^{-5} M 농도의 티로시나제 펩타이드 및 표시된 펩타이드를 37℃에서 12시간 동안 로딩하였다. 결합은 2차 PE-표지된 항-마우스 IgG를 사용하는 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 하였다. MAb BB7.2의 결합은 펩타이드 로딩 효율의 측정을 보장하였다.

도 27은 티로시나제와 유사한 HLA-A2에 제한된 펩타이드가 로딩된 T2 APC에 대한 D7 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. T2 세포에 10^{-5} M 농도의 티로시나제 펩타이드 및 표시된 펩타이드를 37℃에서 12시간 동안 로딩하였다. 결합은 2차 PE-표지된 항-마우스 IgG를 사용하는 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 하였다. MAb BB7.2의 결합은 펩타이드 로딩 효율의 측정을 보장하였다.

도 28은 알려진 스캐닝 후 확인된 티로시나제와 유사한 HLA-A2에 제한된 펩타이드가 로딩된 T2 APC에 대한 D7 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. T2 세포에 10^{-5} M 농도의 티로시나제 펩타이드 및 A1a 돌연변이 된 펩타이드의 D7에 의해 에피토프 인식 특이성에 따라 선별된 표시된 펩타이드를 37℃에서 12시간 동안 로딩하였다. 결합은 2차 PE-표지된 항-마우스 IgG를 사용하는 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 하였다. MAb BB7.2의 결합은 펩타이드 로딩 효율의 측정을 보장하였다.

도 29는 HLA-A2/WT1 복합체를 표적으로 하는 TCR-유사 항체 B47B6의 결합 친화도 측정을 나타낸다. 정제된 IgG는 항-마우스를 사용하여 SPR 센서 칩에 간접적으로 고정되었다. 분석물질은 대장균에서 발현된 scHLA-A2 복합체의 인 비트로 리폴딩에 의해 생성된 재조합 단일-쇄 HLA-A2/WT1 복합체로 정제되었다.

도 30은 WT1 HLA-A2에 제한된 펩타이드가 로딩된 T2 APC에 대한 B47 및 ESK1 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. T2 세포에 10^{-4} - 10^{-5} M 농도의 WT1을 37℃에서 12시간 동안 로딩하였다. 결합은 2차 PE-표지된 항-마우스 IgG(B47의 경우) 또는 인간 IgG(ESK1의 경우)를 사용하는 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 하였다. MAb BB7.2의 결합은 펩타이드 로딩 효율의 측정을 보장하였다. 평균 형광 강도(MFI)가 표시된다.

도 31은 WT1 펩타이드 및 대조군 HLA-A2에 제한된 펩타이드가 로딩된 T2 APC에 대한 B47 및 ESK1 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. T2 세포에 10^{-4} M 농도의 WT1 펩타이드 및 표시된 펩타이드를 37℃에서 12시간 동안 로딩하였다. 결합은 2차 PE-표지된 항-마우스 IgG(B47의 경우) 또는 인간 IgG(ESK1의 경우)를 사용하는 플로우 사이토

메트리에 의해 모니터링 하였다. MAb BB7.2의 결합은 펩타이드 로딩 효율의 측정을 보장하였다. 평균 형광 강도(MFI)가 표시된다.

도 32는 WT1과 유사한 HLA-A2에 제한된 펩타이드가 로딩된 T2 APC에 대한 B47 및 ESK1 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. T2 세포에 10^{-4} - 10^{-5} M 농도의 WT1 펩타이드 및 표시된 펩타이드를 37°C에서 12시간 동안 로딩하였다. 결합은 2차 PE-표지된 항-마우스 IgG(B47의 경우) 또는 인간 IgG(ESK1의 경우)를 사용하는 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 하였다. MAb BB7.2의 결합은 펩타이드 로딩 효율의 측정을 보장하였다.

도 33은 WT1 펩타이드 또는 대조군 HLA-A2에 제한된 펩타이드가 로딩된 T2 APC에 대한 B47 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. T2 세포에 10^{-4} M 농도의 WT1 펩타이드 및 표시된 펩타이드를 37°C에서 12시간 동안 로딩하였다. 결합은 2차 PE-표지된 항-마우스 IgG를 사용하는 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 하였다. MAb BB7.2의 결합은 펩타이드 로딩 효율의 측정을 보장하였다.

도 34는 WT1 펩타이드와 유사한 HLA-A2에 제한된 펩타이드가 로딩된 T2 APC에 대한 B47 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. T2 세포에 10^{-4} - 10^{-5} M 농도의 WT1 펩타이드 및 표시된 펩타이드를 37°C에서 12시간 동안 로딩하였다. 결합은 2차 PE-표지된 항-마우스 IgG를 사용하는 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 하였다. MAb BB7.2의 결합은 펩타이드 로딩 효율의 측정을 보장하였다.

도 35는 WT1을 발현하거나 발현하지 않는 HLA-A2 양성 세포에 대한 B47 및 ESK1 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. 결합은 2차 PE-표지된 항-마우스 IgG(B47의 경우) 또는 인간 IgG(ESK1의 경우)를 사용하는 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 하였다. HLA-A2의 발현은 MAb BB7.2를 사용하여 평가되었다.

도 36은 B47 TCR-유사 항체 선택도의 요약을 나타낸다. HLA-A2+ 항원 양성 및 음성 세포에 대한 B47 TCR-유사 항체의 결합은 PE-표지된 항-마우스 IgG를 사용하여 모니터링 하였다. +/-는 PCR에 의해 측정된 WT1 mRNA 유전자 발현을 나타낸다. HLA-A2 발현은 MAb BB7.2를 사용하여 모니터링 되었다.

도 37은 알라닌 스캐닝에 의한 TCR-유사 항체의 에피토프 특이성 측정을 나타낸다. WT1 펩타이드 서열은 1, 3, 4, 5, 7 및 8의 위치에서 알라닌으로 치환되었다. Ala 돌연변이 된 펩타이드를 합성하고, APC에 로딩하였다. TCR-유사 항체 ESK1의 결합은 플로우 사이토메트리에 의해 접근되고, 평균 형광 강도에 의해 측정된 바와 같이 결합 강도를 측정하고 WT 천연 WT1 펩타이드에 대한 결합 강도와 비교하였다. 각각의 위치에서 Ala 치환의 상대적 효과는 WT 펩타이드와의 결합에 대한 백분율로 평가하였다. 데이터는 Dao et al. Sci Transl Med 5, 176ra33 (2013)로부터 유래함.

도 38은 티로시나제 펩타이드 및 티로시나제와 유사한 HLA-A2에 제한된 펩타이드가 로딩된 T2 APC에 대한 D11, D7 및 비오틴이 결합된 MC1의 결합을 나타낸다. S17-S23은 알라닌-기반 유사 펩타이드이다. T2 세포에 10^{-5} M 농도의 티로시나제 및 표시된 펩타이드를 37°C에서 12시간 동안 로딩하였다. 10µg/mL 농도의 TCRL 항체로 이어서 2차 PE-표지된 스트렙타비딘/항-마우스 항체로 세포를 염색하고, 플로우 사이토메트리로 분석하였다. 평균 형광 강도(MFI)가 표시된다.

도 39는 티로시나제 펩타이드 및 티로시나제와 유사한 HLA-A2에 제한된 펩타이드가 로딩된 T2 APC에 대한 D11, D7 및 MC1 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. KIAA0355, S17-S23은 알라닌-기반 유사 펩타이드이다. T2 세포에 10^{-5} M 농도의 티로시나제 및 표시된 펩타이드를 37°C에서 12시간 동안 로딩하였다. 10µg/mL 농도의 TCRL 항체로 이어서 2차 PE-표지된 스트렙타비딘/항-마우스 항체로 세포를 염색하고, 플로우 사이토메트리로 분석하였다. 평균 형광 강도(MFI)가 표시된다.

도 40A-C는 HLA-A2+, 티로시나제 항원 양성 또는 음성 세포에 대한 D11(도 40A), D7(도 40B) 및 비오틴이 결합된 MC1(도 40C) TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. HLA-A2를 발현하는 종양 및 정상 프라이머리 세포는 티로시나제 mRNA 발현에 대해 qPCR에 의해 시험 되었다. 10µg/mL 농도의 표시된 TCR-유사 항체로 이어서 2차 PE-표지된 스트렙타비딘/항-마우스 항체로 종양세포를 염색하고, 플로우 사이토메트리로 분석하였다. 평균 형광 강도(MFI)가 표시된다.

도 41은 Tyr D11 BS TCRL로 불리는 항-CD-3 암(arm) 및 D11 암(arm)을 가진 이중-특이 적(BS) TCRL에 의한 HLA-A2+/티로시나제+(양성) 및 HLA-A2+/티로시나제-(음성) 세포주의 살상을 나타낸다. Tyr D11 BS TCRL을 흑색 종 HLA-A2+/티로시나제+ 세포 및 HLA-A2+/티로시나제-인 대조군 종양세포와 함께 인큐베이션 하였다. 세포를 Tyr D11 BS TCRL 및 건강한 개체에서 분리된 나이브(naive) PBMC와 10:1의 E:T 비율(10:1의 효과기:표적 비

을)로 24시간 동안 인큐베이션 하였다. 세포독성은 락테이트 디하이드로게나제(LDH) 방출 분석에 의해 측정되었다.

도 42는 Tyr D11에 의한 HLA-A2+/티로시나제- 정상 프라이머리 세포의 살상을 나타낸다. BS D11를 대조군으로서 흑색종 HLA-A2+/티로시나제+ 세포 및 HLA-A2+/티로시나제-인 정상 프라이머리 세포와 함께 인큐베이션 하였다. 세포를 D11 BS TCRL 및 건강한 개체에서 분리된 나이브 PBMC와 10:1의 E:T 비율로 24시간 동안 인큐베이션 하였다.

도 43은 Tyr D7 BS TCRL에 의한 HLA-A2+/티로시나제+ 및 HLA-A2+/티로시나제- 세포주의 살상을 나타낸다. D7 BS를 대조군으로서 흑색종 HLA-A2+/티로시나제+ 세포 및 HLA-A2+/티로시나제-인 대조군 종양세포와 함께 인큐베이션 하였다. 세포를 D7 BS TCRL 및 건강한 개체에서 분리된 나이브 PBMC와 10:1의 E:T 비율로 24시간 동안 인큐베이션 하였다.

도 44는 D7 BS에 의한 HLA-A2+/티로시나제- 정상 프라이머리 세포의 살상을 나타낸다. D7 BS를 대조군으로서 흑색종 HLA-A2+/티로시나제+ 세포 및 HLA-A2+/티로시나제-인 정상 프라이머리 세포와 함께 인큐베이션 하였다. 세포를 D7 BS TCRL 및 건강한 개체에서 분리된 나이브 PBMC와 10:1의 E:T 비율로 24시간 동안 인큐베이션 하였다.

도 45는 NOD/SCID 마우스에서 S.C. 501A 흑색종 종양 형성을 예방하는 데 있어 D7 BS의 인 비보 효능을 나타낸다.

도 46은 WT1 펩타이드 및 다른 HLA-A2에 제한된 펩타이드가 로딩된 T2 APC에 대한 비오틴이 결합된 ESK1 및 B47B6 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. T2 세포에 WT1 펩타이드 및 표시된 펩타이드를 10^{-5} M의 농도로 37°C에서 12시간 동안 로딩하였다. $10\mu\text{g/mL}$ 의 ESK1 또는 B47B6 TCRL 항체로, 이어서 2차 PE-표지된 스트렙타비딘/항-마우스 항체로 세포를 염색하고 플로우 사이토메트리에 의해 분석하였다. 평균 형광 강도(MFI)가 표시된다.

도 47은 WT1 펩타이드 및 WT1과 유사한 HLA-A2에 제한된 펩타이드가 로딩된 T2 APC에 대한 ESK1 및 B47B6 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. S2, S6 및 S7은 알라닌-기반 유사 펩타이드이다. S11은 불규칙 변화를 하는(heteroclitic) 펩타이드이다. T2 세포에 WT1 펩타이드 및 표시된 펩타이드를 10^{-5} M의 농도로 37°C에서 12시간 동안 로딩하였다. $10\mu\text{g/mL}$ 의 ESK1 또는 B47B6 TCRL 항체로, 이어서 2차 PE-표지된 스트렙타비딘/항-마우스 항체로 세포를 염색하고 플로우 사이토메트리에 의해 분석하였다. 평균 형광 강도(MFI)가 표시된다.

도 48은 HLA-A2/WT1 복합체를 표적으로 하는 ESK1 및 B47B6 TCR-유사 항체의 SPR-겉보기 결합 친화도 측정에 의한 친화도를 나타낸다. 대장균에서 발현된 scHLA-A2 복합체의 인 비트로 리폴딩에 의해 생성된 정제된 재조합 비오틴이 결합된 단일-쇄 HLA-A2/WT1 복합체는 뉴트라비딘과 함께 SPR 센서 칩에 간접적으로 고정되었다. 정제된 ESK1 및 B47B6 TCRL Fabs를 분석물질로 제공하였다.

도 49는 알라닌 스캐닝 돌연변이 유발에 의한 에피토프 특이성 측정을 나타낸다. 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8 및 9의 위치에서 알라닌 치환을 가진 돌연변이 WT1 펩타이드를 합성하고, T2 세포 APC에 10^{-5} M의 농도로 37°C에서 12시간 동안 로딩하였다. $10\mu\text{g/mL}$ 농도의 B47B6 TCR-유사 항체로 세포를 염색하고, 플로우 사이토메트리에 의해 분석하였다. 각각의 위치에서 A1a 치환의 상대적 효과는 야생형 펩타이드에 대한 결합의 백분율로 표현하였다.

도 50은 HLA-A2+ 및 WT1 mRNA 양성 또는 음성 세포에 대한 ESK1 및 B47B6 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. HLA-A2를 발현하는 종양세포는 WT1 mRNA 발현에 대해 qPCR에 의해 시험 되었다. $10\mu\text{g/mL}$ 의 비오틴이 결합된 ESK1 및 B47B6 TCRL 항체로, 이어서 2차 PE-표지된 스트렙타비딘으로 종양세포를 염색하였다. 평균 형광 강도(MFI)가 표시된다. 또한, 여기에 기술된 바와 같이, 항체의 이중특이적 형태(항-CD3)를 이용한 mRNA 발현 데이터 및 세포 살상이 도시된다.

도 51A는 B47B6 BS 대 ESK1 BS에 의한 HLA-A2+/WT1+ 및 HLA-A2+/WT1- 정상 프라이머리 세포의 살상을 나타낸다. B47B6 BS 및 ESK1 BS를 HLA-A2+/WT1+ 또는 HLA-A2+/WT1-인 정상 프라이머리 세포와 함께 인큐베이션 하였다. 세포를 B47B6 BS 또는 ESK1 BS 및 건강한 개체에서 분리된 나이브 PBMC와 10:1의 E:T 비율로 24시간 동안 인큐베이션 하였다. LDH 방출 분석에 의해 세포독성을 측정하였다.

도 51B는 B47B6 BS 대 ESK1 BS에 의한 HLA-A2+/WT1+ 및 HLA-A2+/WT1- 세포주의 살상을 나타낸다. B47B6 BS 및 ESK1 BS를 HLA-A2+/WT1+ 또는 HLA-A2+/WT1-인 종양세포와 함께 인큐베이션 하였다. 세포를 B47B6 BS 또는 ESK1 BS 및 건강한 개체에서 분리된 나이브 PBMC와 10:1의 E:T 비율로 24시간 동안 인큐베이션 하였다((#F3-포맷 - 항-CD3 scFv 단편이 Fab의 VLCL에 융합되어 있음).

도 52는 MAGE-A4₂₃₀₋₂₃₉(MAGE-A4 펩타이드로도 지칭됨) 펩타이드 및 다른 HLA-A2에 제한된 펩타이드가 로딩된 T2 APC에 대한 C106B9 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. T2 세포에 10^{-5} M 농도의 MAGE-A4 및 표시된 펩타이드를 37°C에서 12시간 동안 로딩하였다. 10 μ g/mL의 C106B9 TCRL 항체로, 이어서 2차 PE-표지된 항-마우스 항체로 세포를 염색하고 플로우 사이토메트리로 분석하였다. 평균 형광 강도(MFI)가 표시된다.

도 53은 MAGE-A4 펩타이드 및 MAGE-A4와 유사한 HLA-A2에 제한된 펩타이드가 로딩된 T2 APC에 대한 C106B9 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. T2 세포에 10^{-5} M 농도의 MAGE-A4 및 표시된 펩타이드를 37°C에서 12시간 동안 로딩하였다. 10 μ g/mL의 C106B9 TCRL 항체로, 이어서 2차 PE-표지된 항-마우스 항체로 세포를 염색하고 플로우 사이토메트리로 분석하였다.

도 54는 HLA-A2/MAGE-A4 복합체를 표적으로 하는 C106B9 TCR-유사 항체의 SPR-겉보기 결합 친화도 측정에 의한 친화도를 나타낸다. 대장균에서 발현된 scHLA-A2 복합체의 인 비트로 리폴딩에 의해 생성된 정제된 재조합 비오틴이 결합된 단일-쇄 HLA-A2/MAGE-A4 복합체는 뉴트라비딘과 함께 SPR 센서 칩에 간접적으로 고정되었다. 정제된 C106B9 TCRL Fab를 분석물질로 사용하였다.

도 55는 알라닌 스캐닝 돌연변이 유발에 의한 에피토프 특이성 측정을 나타낸다. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 및 9의 위치에서 알라닌 치환을 가진 돌연변이 MAGE-A4 펩타이드를 합성하였다. 가능한 앵커 위치는 회색 별로 표시된다. 천연 및 돌연변이 MAGE-A4 펩타이드를 10^{-5} M의 농도로 T2 세포 APC에 37°C에서 12시간 동안 로딩하였다. 10 μ g/mL 농도의 C106B9 TCR-유사 항체로 세포를 염색하고 플로우 사이토메트리에 의해 분석하였다. 돌연변이 및 야생형 펩타이드가 로딩된 세포에 대한 MFI 값이 비교되었다. 각 Ala 치환의 상대적 효과는 천연의 야생형 펩타이드에 대한 결합의 백분율로 표현하였다.

도 56은 HLA-A2+ 및 MAGE-A4 항원 양성 또는 음성 세포에 대한 C106B9 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. 세포에서 MAGE-A4 mRNA의 발현은 qPCR에 의해 확인되었다. 10 μ g/mL의 C106B9로, 이어서 2차 PE-표지된 항-마우스 항체로 종양세포를 염색하고 플로우 사이토메트리에 의해 분석하였다. 평균 형광 강도(MFI)가 표시된다. 또한, 여기에 기술된 바와 같이, 항체의 이중특이적 형태(항-CD3)를 사용하여 mRNA 발현 데이터 및 세포 살상을 도식한다.

도 57은 C106B9 BS에 의한 HLA-A2+/MAGE-A4+ 및 HLA-A2+/MAGE-A4- 세포주의 살상을 나타낸다. C106B9 BS를 HLA-A2+/MAGE-A4+ 세포인 종양세포 및 HLA-A2+/MAGE-A4-인 대조군 종양세포와 인큐베이션 하였다. 세포를 C106B9 BS 및 건강한 개체에서 분리된 나이브 PBMC와 10:1의 E:T 비율로 24시간 동안 인큐베이션 하였다.

도 58은 C106B9 BS에 의한 HLA-A2+/MAGE-A4- 정상 프라이머리 세포의 살상을 나타낸다. C106B9 BS를 HLA-A2+/MAGE-A4-인 정상 프라이머리 세포와 인큐베이션 하였다. 세포를 C106B9 BS 및 건강한 개체에서 분리된 나이브 PBMC와 10:1의 E:T 비율로 24시간 동안 인큐베이션 하였다.

도 59는 NOD/SCID 마우스에서 S.C. 흑색종 종양 형성을 예방하는데에 있어서 MAGE-A4 BS C106B9 BS의 인 비효능을 나타낸다.

도 60은 MAGE-A9₂₂₃₋₂₃₁ 펩타이드(MAGE-A9 펩타이드로도 지칭됨) 및 다른 HLA-A2에 제한된 펩타이드가 로딩된 T2 APC에 대한 F184C7 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. MAGE-A9 펩타이드 및 표시된 펩타이드를 10^{-5} M의 농도로 T2 세포에 37°C에서 12시간 동안 로딩하였다. 10 μ g/mL의 F184C7 TCRL로, 이어서 2차 PE-표지된 항-마우스 항체로 세포를 염색하고 플로우 사이토메트리에 의해 분석하였다. 평균 형광 강도(MFI)가 표시된다.

도 61은 MAGE-A9 펩타이드 및 MAGE-A9와 유사한 HLA-A2에 제한된 펩타이드가 로딩된 T2 APC에 대한 F184C7 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. S8은 알라닌-기반 유사 펩타이드이다. MAGE-A9 펩타이드 및 표시된 펩타이드를 10^{-5} M의 농도로 T2 세포에 37°C에서 12시간 동안 로딩하였다. 10 μ g/mL의 F184C7 TCRL 항체로, 이어서 2차 PE-표지된 항-마우스 항체로 세포를 염색하고 플로우 사이토메트리에 의해 분석하였다.

도 62는 알라닌 스캐닝 돌연변이 유발에 의한 에피토프 특이성 측정을 나타낸다. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 및 9의 위치에서 알라닌 치환을 가진 돌연변이 MAGE-A9 펩타이드를 합성하였다. Ala 돌연변이 및 천연 펩타이드를 10^{-5} M의 농도로 T2 세포 APC에 37°C에서 12시간 동안 로딩하였다. 10 μ g/mL 농도의 F184C7 TCR-유사 항체로 세포를 염색하고 플로우 사이토메트리에 의해 분석하였다. 돌연변이 및 야생형 펩타이드가 로딩된 세포에 대한 MFI 값

이 비교되었다. 각 A1a 치환의 상대적 효과는 천연 펩타이드에 대한 결합의 백분율로 표현하였다.

도 63은 HLA-A2+ 정상 프라이머리 세포에 대한 F184C7 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. 정상 프라이머리 세포는 10 μ g/mL의 F184C7 TCRL 항체로, 이어서 2차 PE-표지된 항-마우스 항체로 염색하였다. 평균 형광 강도(MFI)가 표시된다.

도 64는 PAP₁₁₂₋₁₂₀ 펩타이드(PAP 펩타이드로도 지칭됨) 및 다른 HLA-A2에 제한된 펩타이드가 로딩된 T2 APC에 대한 D10A3 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. PAP 및 표시된 펩타이드를 10⁻⁵ M의 농도로 T2 세포에 37℃에서 12시간 동안 로딩하였다. 10 μ g/mL의 D10A3 TCRL 항체로, 이어서 2차 PE-표지된 항-마우스 항체로 세포를 염색하였다. 평균 형광 강도(MFI)가 표시된다.

도 65는 PAP 펩타이드 및 PAP와 유사한 HLA-A2에 제한된 펩타이드가 로딩된 T2 APC에 대한 D10A3 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. PAP 및 표시된 펩타이드를 10⁻⁵ M의 농도로 T2 세포에 37℃에서 12시간 동안 로딩하였다. 10 μ g/mL의 D10A3 TCRL 항체로, 이어서 2차 PE-표지된 항-마우스 항체로 세포를 염색하였다. 평균 형광 강도(MFI)가 표시된다.

도 66은 알라닌 스캐닝 돌연변이 유발에 의한 에피토프 특이성 측정을 나타낸다. 1, 3, 4, 6, 7, 8 및 9의 위치에서 알라닌 치환을 가진 돌연변이 PAP 펩타이드를 합성하고 T2 세포 APC에 10⁻⁵ M의 농도로 37℃에서 12시간 동안 로딩하였다. 10 μ g/mL 농도의 D10A3 TCR-유사 항체로 세포를 염색하였다. 돌연변이 및 야생형 펩타이드가 로딩된 세포에 대한 MFI 값이 비교되었다. 각 A1a 치환의 상대적 효과는 WT 펩타이드에 대한 결합의 백분율로 표현하였다.

도 67은 HLA-A2+ 정상 프라이머리 세포에 대한 D10A3 TCR-유사 항체의 결합을 나타낸다. 정상 프라이머리 세포는 10 μ g/mL의 D10A3 TCRL 항체로, 이어서 2차 PE-표지된 항-마우스 항체로 염색되었다. 평균 형광 강도(MFI)가 표시된다.

도 68은 D11 항체의 아미노산 및 핵산을 나타낸다(SEQ ID NOs: 280-295).

도 69는 D7 항체의 아미노산 및 핵산을 나타낸다(SEQ ID NOs: 296-311).

도 70은 B47B6 항체의 아미노산 및 핵산을 나타낸다(SEQ ID NOs: 312-327).

도 71은 C106B9 항체의 아미노산 및 핵산을 나타낸다(SEQ ID NOs: 328-343).

도 72는 F184C7 항체의 아미노산 및 핵산을 나타낸다(SEQ ID NOs: 344-359).

도 73은 D10A3 항체의 아미노산 및 핵산을 나타낸다(SEQ ID NOs: 360-375).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0092] 본 발명은 이의 일부 구현예들에서 우수한 특이성을 가진 T 세포 수용체 유사 항체에 관한 것이다.
- [0093] 본 발명의 적어도 하나의 구현예를 상세하게 설명하기 전에, 본 발명은 그 적용에 있어서 이하의 설명에서 설명되거나 실시예들에 의해 예시된 세부 사항으로 반드시 제한되지는 않는다는 것을 이해해야 한다. 본 발명은 다른 구현예들이 가능하거나 다양한 방식으로 실시되거나 수행될 수 있다.
- [0094] T 세포의 MHC-제한된 특이성을 가진 항체는 드물며 생성하기 어려웠다. 지난 몇 년 동안 몇몇 그룹이 종양 및 바이러스 T-세포 에피토프의 증가하는 레퍼토리에 대항하는 T 세포 수용체(TCR)-유사 항체를 때때로 재현할 수 있는 방식으로 생성할 수 있는 그러한 항체의 개발에서 주요 진전을 목격해 왔다.
- [0095] 상당히 높은 친화도(예를 들어, 10 nM 미만의 K_D)를 가진 TCR-유사 항체의 분리에서의 주요 진전에도 불구하고, 표적의 특이성의 이슈는 무시되어 치료 시 유도된 독성을 가질 수 있는 항체가 생성된다.
- [0096] 본 발명의 구현예들을 이해하고 그것의 실행을 줄이는 한편, 본 발명자들은 TCR-유사 항체(이하 "항체", "TCRL" 또는 "TCRL 항체")의 선택도 및 우수한 특이성을 평가하는데 사용될 수 있는 일련의 기준을 모았다.
- [0097] 일단 HLA-제한된 펩타이드 항원과 복합체를 형성하는 MHC에 대한 소정의 친화도의 항체가 수득되면, 특정 펩타이드 에피토프에 대한 항체의 결합은 펩타이드가 로딩된 세포의 FACS에 의해 대조군 HLA-제한된 펩타이드(대조군 펩타이드와는 무관한) 세트와 비교하여 평가된다.

- [0098] 항체의 결합은 필수 및 비-필수 조직에서 유래한 정상 프라이머리 세포를 포함하여 다양한 조직학적 기원에서 유래한 세포의 큰 패널에 대해 평가된다. 평가 전략은 세포 표면의 제시 수준이 세포 당 ~ 100 복합체의 플로우 사이토메트리 검출로 컷-오프를 가지며 충분히 높을 때는 플로우 사이토메트리가 될 수 있다. 제시 수준이 낮으면(세포 당 100 복합체 미만), 기능 분석을 사용하여 결합의 특이성을 평가할 수 있다. 예를 들어, TCR-유사 항체는 고감도 마커로 표지되거나 TCR-유사 항체는 독소, 약물 또는 CD3 이중-특이적 암(arm)과 같은 강력한 효과기(치료적) 모이어티로 무장된다.
- [0099] 항체는 자연적으로 제시되는 유사 펩타이드(세포로부터 용출된 펩타이드의 MS 데이터베이스 또는 HLA 펩티좀의 다른 데이터베이스에 의해 측정된) 또는 인 실리콘에 생산된 유사 펩타이드의 패널에 대한 결합에 대해 평가된다.
- [0100] 자연적으로 제시되는 유사 펩타이드의 선별은 하기에서 더 기술된다. 이들 펩타이드의 선별은 항체 결합에 중요한 펩타이드의 아미노산을 결정하는 것에 크게 의존한다는 것을 알 수 있을 것이다. 이는 표적 펩타이드 항원의 알려진 돌연변이 된(알라닌 스캐닝) 펩타이드의 패널에 대한 항체의 결합의 평가에 의해 영향을 받는다. 이 펩타이드 에피토프 특이성 측정은 로딩된 세포 상에 제시될 때 표적 항원에 대한 TCR-유사 항체의 결합을 감소시키는 데 있어서 Ala 돌연변이에 민감한 표적 펩타이드 항원의 잔기를 측정한다. 이 도구는 어느 것이 TCR-유사 항체에 의한 결합의 중요한 위치인지를 결정할 수 있게 하며, TCR-유사 항체의 선택도 및 우수한 특이성 수준을 결정하는데 매우 유용하다. 특정 HLA-A2/펩타이드 복합체에 대한 최적의 우수한 특이성을 가진 가장 최적의 고도의 선택적 TCR-유사 항체를 얻기 위해 필터링 도구는 몇 가지 TCR-유사 항체 중에서 최상의 후보를 선택하여 추가의 평가를 할 수 있게 한다. 더욱 민감한 Ala 위치가 식별되면 TCR-유사 항체는 더욱 선택적이고 특이적이다. 여기에 예시된 바와 같이, 4 내지 5개의 민감한 Ala 위치를 가진 TCR-유사 항체는 펩타이드에서 단일 또는 3개의 민감한 위치를 나타내는 TCR-유사 항체와 비교하여 우수한 선택도 및 특이성 패턴을 나타냈다. 이들 에피토프 특이성 측정은 또한 TCR-유사 항체 후보물질의 선택도 및 우수한 특이성의 추가 평가를 위해 추가적인 유사 펩타이드를 선별하는 것을 가능하게 한다.
- [0101] 본 선별 방법의 장점은 임상적으로 관련된 특이성을 가진 TCRL을 식별하거나, 다른 말로, HLA-제한된 펩타이드 항원과 복합체를 형성하는 특정 MHC에 대해 최적의 우수한 특이성을 가진 고도의 선택적 TCR-유사 항체의 선별을 가능케 한다는 것이다. 본 발명자들은 당업계에서 치료제로 인정된 것으로 여겨지는 TCRL조차도 불량한 특이성을 가지고 있어 조직 독성을 유발할 수 있음을 입증할 수 있었다. 예를 들어, MHC에 제시된 티로시나제 펩타이드를 표적으로 하는 MC1 TCRL은 5 nM 미만의 KD를 갖는 임상적으로 관련된 친화도를 나타낸다. 그러나 본 발명자들은 그것의 특이성을 검토한 결과, 여기에서 교시된 엄격한 선별 규칙에 따르지 않았기 때문에 그러한 항체는 독성 위험에 대한 흑색종의 효과적인 치료에 사용될 수 없다는 것을 깨달았다. 유사하게, MHC에 제시된 WT1을 표적으로 하는 ESK TCRL은 낮은 친화도뿐만 아니라 낮은 특이성을 나타내는 것으로 밝혀졌다.
- [0102] 현저히 대조적으로, 본 선별 규칙을 적용함으로써, 본 발명자들은 우수한 특이성의 TCRL의 새로운 부류를 확인할 수 있었고, HLA-제한된 펩타이드 표적을 만드는 9개의 잔기 중 6 또는 7개(또는 MAGE-A4의 경우 10개의 잔기)가 TCRL 결합에 중요하다. 높은 친화도(5 nM 미만)를 나타내는 그러한 항체들은 TCRL의 전체 분야 및 실제로 CAR 기술과 같은 입양 세포 요법을 포함하는 TCR-유사 인식에 기초한 임의의 면역 조절을 진전시키는 것으로 예상된다.
- [0103] 여기에 사용된 바와 같이 "T 세포 수용체-유사 항체" 또는 "TCRL"은 HLA-제한된 펩타이드 항원과 복합체를 형성하는 MHC에 결합하는 항체를 지칭한다. 표적에 대한 TCRL의 결합은 MHC-제한된 특이성을 가진다. TCRL 항체는 상기 복합체화 된 펩타이드의 부재하에 상기 MHC와 결합하지 않으며, 항체는 상기 MHC의 부재하에 상기 펩타이드와 결합하지 않는다.
- [0104] 여기에 사용된 바와 같이 "결합하는" 또는 "결합하다"는 표면 플라즈몬 공명 분석(SPR)에 의해 측정된 바와 같이 일반적으로 임상적으로 관련된 TCRL의 경우 20 nM 미만의 K_D 의 범위에서 항체-항원 결합 방식을 지칭한다.
- [0105] 항원 결합 도메인의 그것의 항원에 대한 친화도는 항체의 항원 결합 도메인의 CDR이 유래하는 항체의 가용성 형태를 사용하여 측정된다. 친화도 평가를 위해, 항원은 그것의 가용성 형태, 예를 들어 하기에서 추가로 기술되는 바와 같이 단일 쇠 MHC-펩타이드 복합체로 사용된다.
- [0106] 여기에 사용된 바와 같이, 용어 " K_D "는 항원 결합 도메인과 그것의 각각의 항원 사이의 평형 해리 상수를 지칭한다.

- [0107] 본 발명의 이 양태의 구현예에 따르면, 항체는 50 nM 미만의 K_D 로 MHC-펩타이드 복합체에 결합한다. 또 다른 구현예에 따르면, K_D 는 20 nM 미만이다. 추가의 구현예에 따르면, 항체는 10 nM 미만의 K_D 로 MHC-펩타이드 복합체에 결합한다. 추가의 구현예에 따르면, 항체는 5 nM 미만의 K_D 로 MHC-펩타이드 복합체에 결합한다. 추가의 구현예에 따르면, 항체는 1 nM 미만의 K_D 로 MHC-펩타이드 복합체에 결합한다. 추가 구현예에 따르면, 항체는 0.1 내지 50 nM 범위의 K_D 로 MHC-펩타이드 복합체에 결합한다. 추가 구현예에 따르면, 항체는 0.1 내지 20 nM 범위의 K_D 로 MHC-펩타이드 복합체에 결합한다. 추가 구현예에 따르면, 항체는 0.1 내지 10 nM 범위의 K_D 로 MHC-펩타이드 복합체에 결합한다. 추가 구현예에 따르면, 항체는 0.1 내지 5 nM 범위의 K_D 로 MHC-펩타이드 복합체에 결합한다. 추가 구현예에 따르면, 항체는 0.1 내지 1 nM 범위의 K_D 로 MHC-펩타이드 복합체에 결합한다. 추가 구현예에 따르면, 항체는 1 내지 50 nM 범위의 K_D 로 MHC-펩타이드 복합체에 결합한다. 추가 구현예에 따르면, 항체는 1 내지 20 nM 범위의 K_D 로 MHC-펩타이드 복합체에 결합한다. 추가 구현예에 따르면, 항체는 1 내지 10 nM 범위의 K_D 로 MHC-펩타이드 복합체에 결합한다. 추가 구현예에 따르면, 항체는 1 내지 5 nM 범위의 K_D 로 MHC-펩타이드 복합체에 결합한다. 추가 구현예에 따르면, 항체는 1 내지 4 nM 범위의 K_D 로 MHC-펩타이드 복합체에 결합한다.
- [0108] 더 높은 친화도는 또한 예를 들어, 50-100 nM, 100 nM-1 μ M, 200 nM-1 μ M, 300 nM-1 μ M, 500 nM-1 μ M, 800 nM-1 μ M, 100-500 nM, 100-400 nM, 100-600 nM이 고려된다.
- [0109] 여기에 사용된 바와 같이, 문구 "주 조직적합성 복합체(major histocompatibility complex(MHC))"는 마우스에서는 H-2 및 인간에서는 HLA로 총칭되는 연결된 좌위(loci)의 군에 의해 인코딩되는 항원의 복합체를 지칭한다. MHC 항원의 두 가지 주요 클래스인 클래스 I과 클래스 II는 각각 조직 유형 및 이식 적합성을 결정하는 역할을 하는 세포 표면 당단백질 세트를 포함한다. 이식 반응에서 세포독성 T 세포(CTL)는 주로 외래의 클래스 I 당단백질에 반응하는 반면, 헬퍼 T-세포는 주로 외래의 클래스 II 당단백질에 반응한다. 특정 구현예에 따르면, MHC는 인간의 MHC이다.
- [0110] 특정 구현예에 따르면, MHC는 클래스 I MHC이다.
- [0111] 주 조직적합성 복합체(MHC) 클래스 I 분자는 거의 모든 세포의 표면에 발현된다. 이들 분자는 주로 $\alpha\beta$ T-세포 수용체와의 상호작용을 통해 CD8+ T 세포에 내재적으로 합성된 단백질에서 유래한 펩타이드를 제시하는 기능을 한다. 클래스 I MHC 분자는 12-kDa 경쇄 β -2 미세글로불린과 비-공유결합된 46-kDa 중쇄로 구성된 이종이량체(heterodimer)이다. 인간에는 예를 들어, HLA-A2, HLA-A1, HLA-A3, HLA-A24, HLA-A28, HLA-A31, HLA-A33, HLA-A34, HLA-B7, HLA-B45 및 HLA-Cw8과 같은 몇몇 MHC 반수체가 있으며, 그들의 서열은 <http://texttransferprotocol://immuno.bme.nwu.edu/kabbat> 데이터베이스에서 찾을 수 있다. MHC 반수체에 관한 더 자세한 정보는 Paul, B. Fundamental Immunology Lippincott-Raven Press에서 찾을 수 있다. 특정 구현예에 따르면, MHC 반수체는 HLA-A2이다.
- [0112] 축적된 실험 데이터에 기초하여, 현재 단백질의 펩타이드 중 어느 것이 MHC, 클래스 I에 결합할 것인지를 예측하는 것이 가능하다. HLA-A2 MHC 클래스 I은 다른 HLA 반수체보다 훨씬 우수한 특성을 나타내지만, 다른 모든 반수체에 대해 예측성 및/또는 산발성 데이터가 이용 가능하다.
- [0113] HLA-A2 결합 펩타이드와 관련하여, 9-mer 펩타이드에서 다음 위치(P1-P9)를 가정한다:
- [0114] P1-P2-P3-P4-P5-P6-P7-P8-P9
- [0115] P2 및 P9 위치는 MHC 분자에 결합하는데 주요 잔기인 앵커 잔기를 포함한다. P2 및 P9 위치에 결합하는 아미노산 잔기는 친수성의 지방족 하전되지 않은 천연 아미노산(예를 들어, Ala, Val, Leu, Ile, Gln, Thr, Ser, Cys, 바람직하게는 Val 및 Leu 임) 또는 비-천연 친수성의 지방족 하전되지 않은 아미노산(예를 들어, 노르루신(Nle), 노르발린(Nva), α -아미노부티르산)이다.
- [0116] 10 mer 펩타이드의 경우, P3 및 P10은 앵커 잔기인 것으로 이해될 것이다.
- [0117] MHC 클래스 I에 관하여 보다 상세한 설명이 여기에 제공되지만, 본 발명은 또한 MHC 클래스 II에 관한 것이다.
- [0118] 특정 구현예에 따르면, MHC는 클래스 II MHC이다.

- [0119] 본 발명에서 사용된 용어 "항체"는 손상되지 않은 분자를 비롯하여 Fab, F(ab')₂, Fv, scFv, dsFv와 같은 이의 기능적 단편들 또는 MHC 제한된 방식으로 항원의 에피토프에 결합할 수 있는 VH 및 VL과 같은 단일 도메인 분자를 포함한다. 보다 일반적인 진술로서 용어 "항체"는 MHC 제한된 특이성을 가진 세포 표면에 제시된 분자를 결합시키는 임의의 친화도 결합 개체를 포함하는 것을 목적으로 한다. 따라서, 본 발명의 일부 구현예들의 항체의 CDR은 이하에서 추가로 기술되는 바와 같이 T 세포 수용체 또는 CAR과 같은 인공 분자에 이식될 수 있다.
- [0120] 본 발명의 일부 구현예들을 실행하기 위한 적당한 항체 단편들은 면역글로불린 경쇄(여기에서 "경쇄"로 지칭됨)의 상보성-결정 영역(CDR), 면역글로불린 중쇄(여기에서 "중쇄"로 지칭됨)의 상보성-결정 영역, 경쇄의 가변 영역, 중쇄의 가변 영역, 경쇄, 중쇄, Fd 단편 및 Fv, 단일 쇠 Fv(scFv), 이황화-안정화된 Fv(dsFv), Fab, Fab' 및 F(ab')₂와 같은 경쇄 및 중쇄 둘 다의 필수적으로 전체 가변 영역을 포함하는 항체 단편을 포함한다.
- [0121] 여기에서 사용된 용어 "상보성-결정 영역" 또는 "CDR"은 중쇄 및 경쇄 폴리펩타이드의 가변 영역 내에서 발견되는 항원 결합 영역을 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용된다. 일반적으로 항체는 VH 각각에서 3개의 CDR(CDR HI 또는 HI; CDR H2 또는 H2; 및 CDR H3 또는 H3) 및 VL 각각에서 3개의 CDR(CDR LI 또는 LI; CDR L2 또는 L2; 및 CDR L3 또는 L3)를 포함한다. 그러한 CDR 서열의 예는 하기 실시예 1에 따라 생산된 D7 및 D11-TCRL에 대해 제공된다. 추가 예로 WT1 B47B6, MAGE-A4 C106B9, MAGE-A9 F184C7, PAP D10A3를 포함한다(도 68-73에 도시됨).
- [0122] 가변 영역 또는 CDR을 구성하는 특정 항체 내의 아미노산 잔기의 정체성은 당업계에 널리 공지된 방법을 사용하여 측정될 수 있고, Kabat 등에 의해 정의된 서열 가변성(예를 들어, Kabat et al., 1992, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed., Public Health Service, NIH, Washington D.C. 참조), Chothia 등에 의해 정의된 바와 같이 구조 루프 영역의 위치(예를 들어, Chothia et al., Nature 342:877-883, 1989. 참조), Oxford Molecular의 AbM 항체 모델링 소프트웨어를 이용하는 Kabat와 Chothia 사이의 타협(현재 Accelrys®, Martin et al., 1989, Proc. Natl Acad Sci USA. 86:9268; 및 www.bioinf-org.uk/abs 참조), 접촉 정의에 의해 정의된 바와 같이, 이용 가능한 복합체 결정 구조(MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745, 1996 참조), "형태 정의"(예를 들어, Makabe et al., Journal of Biological Chemistry, 283:1156-1166, 2008 참조) 및 IMGT [Lefranc MP, et al. (2003) IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains. Dev Comp Immunol 27:55-77]와 같은 방법을 포함한다.
- [0123] 여기에서 사용된 "가변 영역" 및 "CDR"은 접근법들의 조합을 포함하여 당업계에 공지된 임의의 접근법에 의해 정의된 가변 영역 및 CDR을 지칭할 수 있다.
- [0124] 경쇄 및 중쇄 둘 다 전체 또는 필수적으로 전체 가변 영역을 포함하는 기능적 항체 단편은 다음과 같이 정의된다 :
- [0125] (i) Fv, 두 개의 사슬로서 표현되는 경쇄의 가변 영역(VL) 및 중쇄의 가변 영역(VH)으로 구성된 유전적으로 조작된 단편으로 정의됨;
- [0126] (ii) 단일 쇠 Fv("scFv"), 유전적으로 융합된 단일 쇠 분자로서 적당한 폴리펩타이드 링커에 의해 연결되는 경쇄의 가변 영역 및 중쇄의 가변 영역을 포함하는 유전적으로 조작된 단일 쇠 분자.
- [0127] (iii) 이황화-안정화된 Fv("dsFv"), 유전적으로 조작된 이황화 결합에 의해 연결되는 경쇄의 가변 영역 및 중쇄의 가변 영역을 포함하는 유전적으로 조작된 항체.
- [0128] (iv) Fab, 효소 파파인으로 전체 항체를 처리하여 손상되지 않은 경쇄 및 가변 및 이의 CH1 도메인으로 구성된 중쇄의 Fd 단편을 산출하여 얻을 수 있는 항체 분자의 1가 항원-결합 부분을 포함하는 항체 분자의 단편;
- [0129] (v) Fab', 효소 펩신으로 전체 항체를 처리한 후 환원시켜 수득할 수 있는 항체 분자의 1가 항원-결합 부분을 포함하는 항체 분자의 단편(항체 분자당 2개의 Fab' 단편이 수득됨);
- [0130] (vi) F(ab')₂, 효소 펩신을 전체 항체에 처리하여 수득할 수 있는 항체 분자의 1가 항원-결합 부분을 포함하는 항체 분자의 단편(즉, 2개의 이황화 결합에 의해 함께 결합된 Fab' 단편의 이량체); 및
- [0131] (vii) 단일 도메인 항체 또는 나노체는 항원에 대해 충분한 친화도를 나타내는 단일 VH 또는 VL 도메인으로 구성된다.
- [0132] 다클론 및 단클론 항체를 비롯하여 이의 단편의 생산 방법은 당업계에 잘 알려져 있다(예를 들어, 여기에 참고로 포함된 Harlow and Lane, Antibodies : A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, New York,

1988 참조).

- [0133] 본 발명의 일부 구현예들에 따른 항체 단편은 항체의 단백질 분해성 가수분해에 의해 또는 단편을 인코딩하는 DNA의 대장균 또는 포유동물 세포(예를 들어, 차이니스 햄스터 난소 세포 배양 또는 다른 단백질 발현 시스템)에서의 발현에 의해 제조될 수 있다. 항체 단편은 일반적인 방법으로 전체 항체의 펩신 또는 파파인 소화에 의해 수득될 수 있다. 예를 들어, 항체 단편은 펩신으로 항체를 효소적으로 절단하여 F(ab')₂로 나타낸 5S 단편을 제공함으로써 생산될 수 있다. 이 단편은 티올 환원제 그리고 선택적으로 이황화 결합의 절단으로부터 생성된 설프하이드릴기에 대한 차단기를 사용하여 3.5S Fab' 1가 단편을 생산하기 위해 추가로 절단될 수 있다. 또는, 펩신을 사용한 효소적 절단은 2개의 1가 Fab' 단편과 Fc 단편을 직접 생산한다. 이들 방법은 예를 들어, Goldenberg, 미국 특허 제4,036,945호 및 제4,331,647호에 기술되어 있으며, 참고로 여기에 포함되며, 특허들은 그 전체가 여기에 참고로 포함된다. 또한, Porter, R. R. [Biochem. J. 73:119-126 (1959)]를 참고할 것. 손상되지 않은 항체에 의해 인식되는 항원에 단편이 결합하는 한 다른 항체 절단 방법들, 예컨대, 1가 경-중쇄 단편을 형성하기 위한 중쇄의 분리, 단편의 추가 절단, 또는 다른 효소적, 화학적 또는 유전적 기술 역시 사용될 수 있다.
- [0134] Fv 단편은 VH 및 VL 사슬의 결합을 포함한다. 이 결합은 Inbar 등에 기술된 바와 같이 비공유적일 수 있다 [Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 69:2659-62 (1972)]. 또는, 가변 사슬이 분자 간 이황화 결합에 의해 결합되거나 또는 글루타르알데하이드와 같은 화학 물질에 의해 가교 결합될 수 있다. 바람직하게는, Fv 단편은 펩타이드 링커에 의해 연결된 VH 및 VL 사슬을 포함한다. 이들 단일-쇄 항원 결합 단백질(sFv)은 올리고뉴클레오타이드에 의해 연결된 VH 및 VL 도메인을 인코딩하는 DNA 서열을 포함하는 구조 유전자를 작제함으로써 제조된다. 구조 유전자는 이후에 대장균과 같은 숙주 세포에 도입되는 발현 벡터에 삽입된다. 제조할 숙주 세포는 2개의 V 도메인을 연결하는 링커 펩타이드를 갖는 단일 폴리펩타이드 사슬을 합성한다. sFv 생산 방법은 예를 들어 [Whitlow and Filpula, Methods 2:97-105 (1991); Bird et al., Science 242:423-426 (1988); Pack et al., Bio/Technology 11:1271-77 (1993); 및 미국 특허 제4,946,778호에 기술되며, 그 전체가 참고로 여기에 포함된다.
- [0135] 항체 단편의 다른 형태는 단일 상보성-결정 영역(CDR)을 코딩하는 펩타이드이다. CDR 펩타이드("최소 인식 단위")는 관심 항체의 CDR을 인코딩하는 유전자를 작제함으로써 수득될 수 있다. 그러한 유전자는 예를 들어 항체-생산 세포의 RNA로부터 가변 영역을 합성하기 위한 PCR을 사용하여 제조된다. 예를 들어, Larrick and Fry [Methods, 2:106-10 (1991)]를 참조할 것.
- [0136] 비-인간(예를 들어, 쥐) 항체의 인간화 형태는 비-인간 면역글로불린으로부터 유래한 최소 서열을 포함하는 면역글로불린, 면역글로불린 사슬 또는 이의 단편(예컨대, Fv, Fab, Fab', F(ab').sub.2 또는 항체의 다른 항원 결합 하위 서열)의 키메릭 분자이다. 인간화 항체는 수혜자의 상보성 결정 영역(CDR)을 형성하는 잔기가 원하는 특이성, 친화도 및 수용력을 가진 마우스, 랫트 또는 토끼와 같은 비-인간 종(도너 항체)의 CDR로부터의 잔기로 대체된 인간 면역글로불린(수혜자 항체)을 포함한다. 일부 예에서, 인간 면역글로불린의 Fv 골격 잔기는 대응하는 비-인간 잔기로 대체된다. 인간화 항체는 또한 수혜자 항체 또는 도입된 CDR 또는 골격 서열에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 일반적으로, 인간화 항체는 CDR 영역의 전부 또는 실질적으로 전부가 비-인간 면역글로불린의 것에 대응하고 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역이 인간 면역글로불린 컨센서스 서열의 것인 적어도 하나 및 통상 2개의 가변 도메인의 실질적으로 전체를 포함할 것이다. 또한, 인간화 항체는 최적으로 면역글로불린의 불변 영역(Fc)의 적어도 일부, 통상 인간 면역글로불린의 것을 포함할 것이다 [Jones et al., Nature, 321:522-525 (1986); Riechmann et al., Nature, 332:323-329 (1988); 및 Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2:593-596 (1992)].
- [0137] 비-인간 항체를 인간화하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 일반적으로, 인간화 항체는 비-인간인 공급원으로부터 그것에 도입된 하나 이상의 아미노산 잔기를 가진다. 이들 비-인간 아미노산 잔기는 흔히 도입 잔기로 지칭되며, 통상 도입 가변 도메인으로부터 얻는다. 인간화는 필수적으로 Winter와 동료의 방법 [Jones et al., Nature, 321:522-525 (1986); Riechmann 등, Nature 332:323-327 (1988); Verhoeyen et al., Science, 239:1534-1536 (1988)]에 따라 인간 항체의 대응하는 서열에 대해 설치류의 CDRs 또는 CDR 서열로 대체함으로써 수행될 수 있다. 따라서, 그러한 인간화 항체는 키메릭 항체(미국 특허 제4,816,567호)이며, 여기서, 비-인간 종 유래의 대응하는 서열에 의해 손상되지 않은 인간 가변 도메인보다 실질적으로 덜 치환되어 있다. 실제로, 인간화 항체는 통상 일부 CDR 잔기 및 가능하게는 일부 FR 잔기가 설치류 항체에서 유사한 부위의 잔기로 치환된 인간 항체이다.

- [0138] 인간 항체는 또한 파지 디스플레이 라이브러리를 포함하여 당업계에 공지된 다양한 기술을 사용하여 생산될 수 있다[Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227:381 (1991); Marks et al., J. Mol. Biol., 222:581 (1991)]. 인간 단클론 항체의 제조를 위해 Cole 등 및 Boerner 등의 기술이 사용될 수 있다[Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77 (1985) and Boerner et al., J. Immunol., 147(1):86-95 (1991)]. 유사하게, 인간 항체는 형질전환 동물, 예를 들어, 내인성 면역글로불린 유전자가 부분적으로 또는 완전히 불활성화된 마우스 내로 인간 면역글로불린 좌위를 도입함으로써 제조될 수 있다. 감염 시 인간 항체 생산이 관찰되며 이는 유전자 재배열, 어셈블리 및 항체 레퍼토리를 포함하여 모든 측면에서 인간과 매우 유사하다. 이 접근법은 예를 들어, 미국 특허 제5,545,807호; 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 5,661,016 그리고 다음의 과학 간행물에 기술되어 있다: Marks et al., Bio/Technology 10: 779-783 (1992); Lonberg et al., Nature 368:856-859 (1994); Morrison, Nature 368: 812-13 (1994); Fishwild et al., Nature Biotechnology 14: 845-51 (1996); Neuberger, Nature Biotechnology 14:826 (1996); 그리고 Lonberg and Huszar, Intern. Rev. Immunol. 13:65-93 (1995).
- [0139] 항체가 전장(full length) 항체인 구현예에서, 본 발명의 항체의 중쇄 및 경쇄는 전장이거나(예를 들어, 항체는 적어도 하나, 바람직하게는 2개의 완전한 중쇄, 및 적어도 하나 또는 2개의 완전한 경쇄를 포함할 수 있다), 항원-결합 부분(Fab, F(ab').sub.2, Fv 또는 단일 쇠 Fv 단편("scFv"))을 포함할 수 있다. 다른 구현예들에서, 항체 중쇄 불변 영역은 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD 및 IgE로부터 선택된다. 일부 구현예들에서, 면역글로불린 이소타입은 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 IgG1(예를 들어, 인간 IgG1) 또는 IgG4(예를 들어, 인간 IgG4)이다. 항체 유형의 선택은 항체가 유도하도록 설계된 면역 효과기 기능에 달려 있다.
- [0140] 항체의 이중특이적 배열 역시 여기에서 고려된다. 이중특이적 단클론 항체(BsMAb, BsAb)는 두 개의 다른 단클론 항체의 단편들로 구성되어 두 개의 다른 유형의 항원에 결합하는 인공 단백질이다. 특정 구현예에 따르면, BsMAb는 세포독성 세포(예를 들어, CD3과 유사한 수용체를 사용하여) 및 파괴될 종양세포와 유사한 표적에 동시에 결합하도록 조작된다(추가로 후술됨).
- [0141] 여기에서 사용된 문구 "키메라 항원 수용체(CAR)"는 원하는 항원에 대한 항체-기반 특이성을 T 세포 수용체-활성화 세포 내 도메인과 결합하여 특이 항원에 대해 세포성 면역 활성을 나타내는 키메라 단백질을 생성하는 재조합 또는 합성 분자를 지칭한다.
- [0142] 여기에서 사용된 문구 "MHC(또는 HLA)-제한된 펩타이드"는 잠재적으로 MHC 분자 상에 제시되는 펩타이드를 지칭한다. 그러한 펩타이드는 질량-분광법 또는 인-실리코 분석과 같은 "습식" 실험실 과정에 의해 식별될 수 있다. MHC(또는 HLA)-제시된 펩타이드는 MHC 분자에 의해 제시되는 것으로 인 비트로 또는 인 비보에서 확인된 펩타이드를 지칭한다.
- [0143] 여기에서 사용된 바와 같이, 용어 "HLA-제한된 항원"은 MHC의 항원-결합 그루브에 특이적으로 결합할 수 있는 펩타이드를 지칭한다. 그러한 항원은 일반적으로 당업계에서 그러한 MHC에 의해 "제한되는" 것으로 지칭된다. 병원체에서 유래된 항원, 종양 항원 또는 자가항원과 같은 전형적인 항원은 통상 병원체 또는 종양에서 유래한 것과 같은 보다 큰 폴리펩타이드의 세포 내 프로세싱에 의해 인간 세포에서 생성된다. 항원은 일반적으로 특징적인 차원 및/또는 화학적 조성을 가진다-예를 들어, 펩타이드 항원의 경우 특징적인 아미노산 길이 및 앵커 잔기의 세트 각각은 그것이 특정 MHC 반수체의 항원-결합 그루브와 특이적으로 결합할 수 있게 하여 동종 TCR의 가변 영역에 특이적으로 결합할 수 있는 항원 제시 부분을 가진 MHC/항원 복합체를 형성한다. 예를 들어, HLA-A2, ALA-A3, HLA-A*6801, HLA-B7 및 HLA-B27의 경우, 앵커링 위치는 P2 및 P9이다. HLA-B*08의 경우 앵커 위치는 P5 및 P9이다. HLA-C*14:02의 경우 앵커 위치는 P2 및 P3이다.
- [0144] HLA-제한된 펩타이드 항원은 종양 항원(예를 들어, 종양 특이 항원 또는 종양 관련 항원), 바이러스 단백질 항원 또는 자가면역 관련 항원(예를 들어, "자기" 항원)에서 유래할 수 있다.
- [0145] 특정 구현예에 따르면, 펩타이드는 MHC-제한된 바이러스성 항원 구조를 가진다.
- [0146] 특정 구현예에 따르면, 펩타이드는 MHC-제한된 바이러스성 항원 구조를 갖지 않는다.
- [0147] 다음은 본 발명의 TCRL-항체의 항원 결합 도메인에 결합할 수 있는 HLA 클래스 I에 제한된 종양 항원의 비-제한적 서열이다.

표 1

[0148]

암	TAA/마커	종양 항원의 GenBank 등록번호	종양 항원의SEQ ID NO:	HLA
과도기 세포 암종	Uroplakin II (UPKII)	NP_006751.1	16	HLA-A2
과도기 세포 암종	Uroplakin Ia (UPK1A)	NP_001268372.1; NP_008931.1	17, 18	HLA-A2
전립선의 암종	prostate specific antigen (NPSA)	AA016090.1	19	HLA-A2
전립선의 암종	prostate specific membrane antigen (PSCA)	NP_005663.2	20	HLA-A2
전립선의 암종	prostate acid phosphatase (ACPP)	NP_001090.2; NP_001127666.1; NP_001278966.1	21-23	HLA-A2
유방암	BA-46 MFGE8 milk fat globule-EGF factor 8 protein [lactadherin]	NP_001108086.1; NP_005919.2;	24	HLA-A2
유방암	Mucin 1 (MUC1)	NP_001018016.1; NP_001018017.1; NP_001037855.1; NP_001037856.1; NP_001037857.1; NP_001037858.1; NP_001191214.1; NP_001191215.1; NP_001191216.1; NP_001191217.1; NP_001191218.1; NP_001191219.1; NP_001191220.1; NP_001191221.1; NP_001191222.1; NP_001191223.1; NP_001191224.1; NP_001191225.1; NP_001191226.1; NP_002447.4	25-44	HLA-A2
흑색종	premelanosome protein (PMEL; also known as Gp100)	NP_001186982.1; NP_001186983.1; NP_008859.1	45-47	HLA-A2
흑색종	melan-A (MLANA; also known as MART1)	NP_005502.1;	48	HLA-A2
모든 종양	telomerase reverse transcriptase (TERT)	NP_001180305.1; NP_937983.2	49-50	HLA-A2
백혈병 및 버 키즈 림프종	TAX tax p40 [Human T-lymphotropic virus 1] and Tax [Human T-lymphotropic virus 4];	NP_057864.1; YP_002455788.1	51-52	HLA-A2
암종	NY-ESO cancer/testis antigen 1B (CTAG1B)	NP_001318.1	53	HLA-A2
흑색종	Melanoma antigen family A1 (MAGEA1)	NP_004979.3	54	HLA-A2
흑색종	Melanoma antigen family A3 (MAGEA3, MAGE-A3)	NP_005353.1	55	HLA-A24
암종	HER2; erb-b2 receptor tyrosine kinase 2 (ERBB2)	NP_001005862.1; NP_001276865.1; NP_001276866.1; NP_001276867.1; NP_004439.2;	56-60	HLA-A2

흑색종	Beta-catenine; catenin (cadherin-associated protein), beta 1, 88kDa (CTNNB1)	NP_001091679.1; NP_001091680.1; NP_001895.1;	61-63	HLA-A24
흑색종	Tyrosinase (TYR)	NP_000363.1	64	HLA-DRB1
백혈병	Bcr-abl	AAA35594.1	65	HLA-A2
두경부암	caspase 8, apoptosis-related cysteine peptidase (CASP8)	NP_001073593.1; NP_001073594.1; NP_001219.2; NP_203519.1; NP_203520.1; NP_203522.1	66-71	HLA-B35

- [0149] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 종양 관련 항원은 WT1 단백질을 포함한다.
- [0150] 윌름스 종양유전자 단백질(WT1)은 대부분의 백혈병 및 광범위한 암에 대한 면역요법의 매력적인 표적이다. WT1 은 배아 발생 과정에서 중배엽 조직에서 정상적으로 발현되는 징크 핑거 전사 인자이다. 정상 성인 조직에서 WT1 발현은 CD34⁺ 조혈 모세포에서 낮은 수준으로 제한되지만 여러 계통의 백혈병과 광범위한 고형 종양에서 과 발현된다. WT1 발현은 최소한의 잔류 질환의 마커로 보고되었다. 형태학적 관해에서 급성 골수성 백혈병(AML) 환자에서의 전사 수준의 증가는 명백한 임상 재발을 예측하였다. 또한, WT1에 대한 항체는 조혈 모세포 및 고형 종양 환자에서 검출되어 WT1이 고도의 면역원성 항원임을 시사한다.
- [0151] WT1 제시는 예를 들어, 유방암, 난소암, 전립선암, 만성 골수세포성 백혈병, 다발성 골수종, 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수/골수성 백혈병(AML) 및 골수이형성 증후군(MDS)를 포함하여 암과 관련이 있다.
- [0152] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, MHC-제한된 종양 관련 항원은 RMFPNAPYL로 기재된 WT1₁₂₆₋₁₃₄ 펩타이드이다.
- [0153] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 종양 관련 항원은 티로시나제 단백질을 포함한다.
- [0154] 클래스 I MHC 분자(여기에서 상호교환적으로 HLA-제한된 티로시나제 에피토프, HLA-제한된 티로시나제 에피토프 및 MHC-제한된 티로시나제 항원으로도 지칭됨)에 결합하는 티로시나제 펩타이드는 티로시나제 효소(Genebank 등록 번호: NP_000363.1)에서 유래하며, 통상 8-10개의 아미노산 길이로 MHC 분자에서 대응하는 결합 포켓과 상호 작용하는 2개 또는 3개의 앵커 잔기를 통해 중쇄 α1-α2 그루브에 결합한다.
- [0155] 티로시나제는 막-관련 N-연결된 당단백질이며 멜라닌 합성의 핵심 효소이다. 모든 건강한 멜라닌 세포 및 거의 모든 흑색종 종양 시료에서 발현된다(H. Takeuchi, *et al.*, 2003; S. Reinke, *et al.*, 2005). 이 효소에서 유래한 펩타이드는 MHC 클래스 I 분자 상에 제시되며, 흑색종 환자에서 자가 세포 용해성 T 림프구에 의해 인식된다[T. Wolfel, *et al.*, 1994; Brichard, *et al.*, 1993; Renkvist et al, Cancer immunology immunotherapy 2001 50:3-15; Novellino L, et al., March 2004 update. Cancer Immunol Immunotherapy. 54:187-207, 2005]. 종양 관련 항원(TAA)에서 유래한 추가적인 종양 티로시나제 HLA-제한된 펩타이드는 hypertexttransferprotocol://worldwideweb.istitutotumori.mi.it에서 Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori의 웹사이트에서 찾을 수 있다.
- [0156] MHC 클래스 I에 제한된 티로시나제 항원 펩타이드의 비-제한적 예는 여기에 전체가 참고로 포함되어 있는 WO2008/120202, 예를 들어 WO2008/120202의 표 139에서 제공된다.
- [0157] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 티로시나제 항원성 펩타이드는 TyrD369-377 펩타이드[YMDGTMSQV, SEQ ID NO: 1]이다.
- [0158] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, MART-1 항원성 펩타이드는 EAAGIGILTV, SEQ ID NO : 7에 기재된 펩타이드이다.
- [0159] 다음은 본 발명의 TCRL-항체의 항원 결합 도메인에 결합할 수 있는 HLA 클래스 I에 제한된 바이러스 항원의 비-제한적 서열이다(하기 표 2).
- [0160] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 바이러스 항원은 인간 T 세포 림프성 바이러스 타입 I(HTLV-1) 전사 인자 (TAX), 인플루엔자 매트릭스 단백질 에피토프, 엡스타인-바 바이러스(EBV)에서 유래한 에피토프, HIV-1 RT, HIV Gag, HIV Pol, 인플루엔자 막 단백질 M1, 인플루엔자 헤마글루티닌, 인플루엔자 뉴라미니다제, 인플루엔자 뉴클 레오프로테인, 인플루엔자 매트릭스 단백질(M1), 인플루엔자 이온 채널(M2), 인플루엔자 비-구조 단백질 NS-1,

인플루엔자 비-구조 단백질 NS-2, 인플루엔자 PA, 인플루엔자 PB1, 인플루엔자 PB2, 인플루엔자 BM2 단백질, 인플루엔자 NB 단백질, 인플루엔자 뉴클레오캡시드 단백질, 사이토메갈로바이러스(CMV) 인산화된 매트릭스 단백질(pp65), TAX, C형 간염 바이러스(HCV), HBV pre-S protein 85-66, HTLV-1 tax 11-19, HBV 표면 항원 185-194로 구성된 군으로부터 선택된 폴리펩타이드에서 유래한 바이러스성 에피토프를 포함한다.

표 2

[0161]

질환	바이러스 항원	바이러스 항원; 또는 펩타이드 서열의 GenBank 등록번호	바이러스 항원 의 SEQ ID NOs	HLA
AIDS (HTLV-1)	HIV-1 RT 476-484		72	HLA-A2
Gag (HIV)	Gag 77-85	SLYNTVATL	73	
Pol (HIV)	Pol 476-484	ILEPVHGV	74	
인플루엔자		GILGFVFTL	75	HLA-A2
인플루엔자	Membrane protein M1 of influenza A virus A/Korea/426/68(H2N2)	YP_308854.1	76	
인플루엔자	hemagglutinin of influenza B virus; hemagglutinin of influenza A virus (A/New York/392/2004(H3N2))	NP_056660.1; YP_308839.1	77-78	
인플루엔자	neuraminidase of influenza B virus	NP_056663.1	79	
인플루엔자	nucleoprotein of influenza C virus;	YP_089656.1	80	
인플루엔자	nucleoprotein of influenza A virus such as the A/Korea/426/68(H2N2) strain; or the A/Hong Kong/1073/99(H9N2) strain	YP_308871.1; YP_581749.1;	81-82	
인플루엔자	nucleoprotein of influenza B virus	NP_056661.1;	83	
인플루엔자	matrix protein (M1) of influenza B virus	NP_056664.1	84	
인플루엔자	ion channel (M2) of influenza A virus A/Puerto Rico/8/34(H1N1) strain	NP_040979.2	85	
인플루엔자	non-structural protein NS-1 of influenza B virus	NP_056666.1	86	
인플루엔자	non-structural protein NS-2 of influenza B virus	NP_056665.1	87	
인플루엔자	PA of influenza A virus A/Charlottesville/28/95 (H1N1)	AAL60433	88	
인플루엔자	PB1 of influenza B virus	NP_056657.1	89	
인플루엔자	PB2 of influenza A virus (A/Puerto Rico/8/34(H1N1))	NP_040987.1	90	
인플루엔자	BM2 protein of influenza B virus	YP_419283.1	91	
인플루엔자	NB protein of influenza B virus	NP_056662.1	92	

인플루엔자	nucleocapsid protein of influenza A virus A/Puerto Rico/8/34(H1N1)	NP_040982.1	93	
CMV 질병	CMV phosphorylated matrix protein (pp65) [Human herpesvirus 5]	AAA45996; P06725; AAA45994.1; P18139	94	HLA-A2
백혈병 및 버키즈 림프종	TAX tax p40 [Human T-lymphotropic virus 1] and Tax [Human T-lymphotropic virus 4];	NP_057864.1; YP_002455788.1	95	HLA-A2
C형 간염	HCV		100, 384	HLA-A2
B형 간염	HBV pre-S protein 85-66	STNRQSGRQ	101	HLA-A2
HTLV-1 백혈병	HTLV-1 tax 11-19	LLFGYPVYV	102	HLA-A2
간염	HBV surface antigen 185-194	GLSPTVWLSV	103	HLA-A2

- [0162] 사이토메칼로바이러스(CMV)는 인간 헤르페스바이러스에 속한다. 균주 1042, 119, 2387, 4654, 5035, 5040, 5160, 5508, AD169, Eisenhardt, Merlin, PT, Toledo 및 Towne를 포함하여 CMV의 몇 가지 알려진 균주들이 있다. 바이러스 감염 동안, 발현된 바이러스 단백질, 예를 들어, CMV AD169 균주의 pp65[GenBank 등록번호 AAA45996.1; 또는 GenBank 등록번호 P06725], CMV Towne 균주의 pp64[아미노산에 대해 GenBank 등록번호 AAA45994.1; 또는 GenBank 등록번호 P18139]은 단백질 분해성 분해를 겪고, MHC-제한된 펩타이드는 MHC 분자 [예를 들어, MHC 클래스 I 또는 MHC 클래스 II]에 결합하며, 추가로 세포 표면에 제시된다. CMV AD169 및 Towne 균주 각각의 pp65(561 아미노산 길이) 및 pp64(551 아미노산 길이) 단백질은 99% 동일한 단백질이며, pp64의 위치 3-551 및 pp65의 위치 13-561에서 동일한 아미노산 서열을 공유한다.
- [0163] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, MHC-제한된 CMV 항원성 펩타이드는 pp65 또는 pp64 단백질에서 유래한 항원성 펩타이드이며, W02008/120203의 표 137에 기술되어 있고, 그 전체가 참고로 여기에 전적으로 포함되어 있다.
- [0164] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 항원은 자가면역 질환과 연관된 자가항원이다.
- [0165] 여기에 사용된 용어 "자가면역 질환"은 자가면역 반응으로 생기는 장애로 정의된다. 자가면역 질환은 자기-항원에 대한 부적절하게 과도한 반응의 결과이다.
- [0166] 자가면역 질환의 예로 특히 에디슨병(Addison's disease), 알로페시아 그레아타(alopecia greata), 강직성 척추염, 자가면역성 간염, 자가면역성 이하선염, 크론병, 당뇨병(제1형), 이영양성 수포성 표피박리증(dystrophic epidermolysis bullosa), 부고환염, 사구체신염, 그레이브스병(Graves' disease), 켈랑 바레 증후군(Guillain-Barr syndrome), 하시모토병(Hashimoto's disease), 용혈성 빈혈, 전신 홍반성 낭창, 다발성 경화증, 중증 근無力증, 심장 천포창, 건선, 류마티스 열, 류마티스 관절염, 유육종증, 피부경화증, 쇼그렌 증후군, 척추 관절염, 갑상선염, 혈관염, 백반증, 점액수종, 악성빈혈, 케양성 대장염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0167] 여기에 사용된 문구 "자가항원성 펩타이드"는 자가면역 염증 반응의 일부로서 염증 반응이 유도되는 내인성(즉, 자기 단백질) 또는 소비된 단백질(예를 들어, 식품에 의한)에서 유래한 항원을 지칭한다.
- [0168] 문구 "내인성", "자기"는 자가면역 반응이 유도된 개체를 지칭하는 상대적인 표현이라는 점에 유의해야 한다.
- [0169] 자가-항원은 세포성 단백질, 인단백질, 세포성 표면 단백질, 세포성 지질, 핵산, 세포 표면 수용체를 포함한 당 단백질을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0170] 항원 제시 세포(APC) 상에 자가항원성 펩타이드를 제시하면 특이 T 세포에 의한 MHC-자가항원성 펩타이드의 인식을 초래할 수 있어 결과적으로 APC 세포에 대한 T 세포 및 B 세포 반응을 활성화 및 유도할 수 있는 염증 반응을 생성할 수 있음을 유의해야 한다.
- [0171] 다발성 경화증(MS), 제1형 당뇨병(T1D) 및 류마티스 관절염(RA)을 포함하여 여러 자가면역 질환의 공통적인 기

초는 HLA 유전자형과 이 질환에 대한 감수성 사이의 강한 연관성이다(Nepom, 1991; Sawcer, 2005; McDaniel, 1989). 일부 대립유전자는 특정 질환과 밀접하게 관련되어 있지만, 다른 대립유전자는 보호를 제공하고 환자에게서 극히 드문 경우이다. 이러한 연관성은 이들 질환의 진행에 T 세포가 관여하기 때문에 놀라운 일은 아니다. 자기 기관-특이 단백질에 대한 CD4+ T 세포의 활성화 또는 조절 이상은 아직 정의되지 않은 사건과 결합하여 다양한 인간의 자가면역 질환의 발병에 기여할 수 있다.

- [0172] TCRL-항체를 생성하기 위해, T 세포에 의해 인식되는 천연 형태로 폴딩된 정제된 MHC-펩타이드 복합체가 생성된다. 그러한 복합체는 통상 재조합 DNA 기술을 사용하여 형성된다. 숙련된 기술자는 그러한 복합체를 생산하는 방법을 잘 알고 있으며, 일반적인 주제는 용액 내에서 펩타이드 표적을 가용성 MHC와의 천연 복합체로 만드는 것이다.
- [0173] 예를 들어, MHC 중쇄 및 $\beta 2m$ 의 각각은 대장균에서 개별적으로 생산된다. 펩타이드-MHC 복합체는 대장균에서 생산된 봉입체로부터 인 비트로에서 리폴딩된다(Chames et al. 2000 PNAS 97(14):7969-7974).
- [0174] 또는, 대장균에서 MHC 중쇄 및 $\beta 2m$ 의 세포외 도메인을 봉입체로 발현시킨 후(예를 들어, 단일 쇄로서, 예를 들어, 펩타이드 링커를 통해 $\beta 2m$ 이 중쇄의 N-말단에 번역 시 융합됨), 원하는 HLA-제한된 펩타이드의 존재하에서 인 비트로 리폴딩을 수행하여 MHC-펩타이드 복합체를 생성한다(Altman et al. 1996 Science 274:94-96, Denkberg et al. Eur. J. Immunol. 2000 30:3522-3532).
- [0175] 리폴딩된 펩타이드-MHC 복합체는 통상 단량체 형태로 정제되며, TCRL 분리의 인 비트로 선별 과정에 이용되는 특징인 부위-특이적 방식으로 추가로 비오틴이 결합될 수 있다.
- [0176] 복합체가 준비되면, 표준 하이브리도마 접근법을 사용하여 복합체에 대해 TCRL 항체를 생산하거나, 전장 항체 또는 Fab와 같은 항체 단편의 면역화 또는 비-면역화(예를 들어, 파지) 항체 라이브러리를 사용하여 TCRL 항체를 선별할 수 있다. 따라서, 생산된 TCRL은 예를 들어 Reiter, 미국 특허 출원 공개 제2004/0191260A1호(2003.03.26); Andersen et al., US2002/0150914A1(2001.09.19); Hoogenboom et al., US2003/0223994(2003.02.20); 및 Reiter et al., PCT 출원 공개 제W003/068201호(2003.02.11), W02008/120202(2008.03.27)에 기술된다. TCR-유사 항체를 생산하는 다른 접근법은 T 세포 수용체-유사 항체의 생산방법을 교시하는 미국 특허출원 제20120294874호에 기술되며, 상기 방법은 단량체 MHC-펩타이드 복합체를 포함하는 면역원을 형성하는 단계; 유효량의 면역원을 숙주에 투여하여 MHC-펩타이드 복합체 내 펩타이드에 대한 면역 반응을 유도하는 단계; MHC-펩타이드 복합체에서 펩타이드에 특이적인 B 세포를 선별하는 단계; B 세포와 불멸화된 세포를 융합하여 하이브리도마를 형성하는 단계; 및 하이브리도마에 의해 생산된 항체를 분리하는 단계를 포함한다.
- [0177] 생산 방식에 관계없이 일단 양성 클론이 준비되면 일련의 분석을 사용하여 클론을 특성규명할 수 있다. 하이브리도마 기술을 사용하여 항체를 생성하는 경우, 이들 분석은 하이브리도마 상등액 수준에서, 즉 TCRL 코딩 서열의 클로닝 전에 수행될 수 있다. 그러한 선별은 통상 스크리닝의 강점(높은 처리량)을 증가시킨다. 분석은 다음을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다:
- [0178] 항체가 생산되거나 선별되는 특이 MHC-펩타이드 복합체(이하 "특이 복합체")에 대한 항체의 결합.
- [0179] 이것은 통상 Enzyme Linked Immunosorbent Assay(ELISA)에 의해 영향을 받는다: 방법은 마이크로타이터 플레이트의 웰과 같은 표면에의 복합체(또는 음성 대조군으로서 사용되는 관련이 없는 MHC-펩타이드 복합체)의 고정을 포함한다. 효소에 커플링된 기질 특이 항체가 적용되고 기질에 결합하게 된다. 이어서, 항체의 존재는 항체에 커플링된 효소를 사용하는 비색 반응에 의해 검출되고 정량된다. 이 방법에 일반적으로 사용되는 효소는 호스래디쉬 페록시다제 및 알칼라인 포스파타제를 포함한다. 잘 보정되고 반응의 직선 범위 내에 있는 경우 시료에 존재하는 기질의 양은 생성된 색의 양에 비례한다. 기질 표준은 일반적으로 정량적 정확도를 개선하기 위해 사용된다.
- [0180] ELISA에서 양성 결합을 나타내는 TCRL-항체(양성 클론)에 대한 차등적인 ELISA는 특이적 또는 비특이적(관련이 없는) MHC-펩타이드 복합체를 분석하여 측정한다. 예를 들어, gp100 복합체는 항 티로시나제 TCRL을 스크리닝할 때 관련이 없는 복합체로 사용될 수 있다. 또는, 동일한 표적으로부터의 상이한 HLA-제한된 펩타이드는 관련이 없는 복합체로 사용될 수 있다.
- [0181] 통상, 관련이 없는 MHC-펩타이드 복합체에 대한 TCRL 항체의 결합은 백그라운드 수준(예를 들어, 2차 항체로 염색된 로딩되지 않은 세포)을 초과하지 않는다.

- [0182] 특이 복합체에 대한 TCRL-항체(예를 들어, 상등액의)의 SPR 분석에 의해 추가 분석이 수행되며, 친화도 범위는 통상 pM 내지 nM의 K_D 범위(예를 들어, 20 nM 미만)이다.
- [0183] TCRL-항체의 세포에 대한 결합에 대한 통찰력을 얻기 위해, 펩타이드가 로딩된 세포(즉, 특정 MHC-제한된 펩타이드로 로딩됨) 대 관련이 없는 MHC-제한된 펩타이드가 로딩된 세포에 대한 결합이 측정된다. 이 분석에서 사용된 세포는 MHC 클래스 I 제시를 위한 JY 세포 또는 T2 세포와 같은 항원 제시 세포(APC)이다. HLA-제한된 펩타이드가 제한되는 동일한 HLA(예를 들어, HLA-A2)를 제시하는 APC를 사용하기 위해 측정된다. 특정 구현예에 따르면, 로딩 분석은 T2 세포를 사용한다. MHC 클래스 I 항원 제시 및 세포 표면 발현은 주로 항원 전달과 관련된 트랜스포터(TAP)에 의한 소포체 또는 골지체로의 펩타이드 전달에 달려 있다. T2 세포주는 TAP가 결핍되어 있지만 여전히 세포 표면에 적은 양의 MHC 클래스 I을 발현한다. T2 세포는 B-림프모세포 세포주(B-LCL) LCL 721.174와 8-아자구아닌 및 T-LCL CEM의 오아바인-내성 변이체(CEMR.3)의 PEG 매개 융합에 의해 확립되었다; 세포는 HLA-A2 및 -B5 RNA를 합성하는 것으로 기술되었지만, 세포 표면에 소량의 A2 및 B5 항원만을 발현하였다. 로딩된 펩타이드의 존재하에, HLA-A2가 유도되고 HLA-A2에 대한 펩타이드의 친화도에 따라 10^4 - 10^5 개의 복합체가 제시된다.
- [0184] TCRL-항체의 친화도는 TCRL의 클로닝 후에 또한 분석되며, 최종 산물은 상기 기술된 K_D 범위(예를 들어, 0.1 nM 내지 50 nM)를 특징으로 하는 소정의 친화도를 가진다.
- [0185] 본 발명의 "클로닝"은 TCRL 코딩 서열의 융합 후 클로닝 또는 파지-디스플레이 스크리닝의 경우, 항체 단편을 전장 항체에 클로닝하는 것을 지칭한다.
- [0186] 인 실리코에 예측되거나 자연적으로 제시된 MHC-제한된 펩타이드의 목록과 비교하여 TCRL의 특이성을 추가로 분석한다.
- [0187] **유사 펩타이드**
- [0188] TCRL 발생을 위한 잠재적 표적 펩타이드의 선별에 대한 중요한 기준은 표적 펩타이드와 서열이 유사한 다른 펩타이드의 제시이다. HLA 분자 상에 실제로 제시된 유사 펩타이드는 후보 표적에 대해 TCRL에 의해 바람직하지 않게 표적이 될 수 있다. 이 경우 기본 가정은 서열 유사성이 TCRL 비-특이적 결합을 유추할 수 있다는 것이다. 임의의 후보 표적으로 유사 펩타이드를 고려할 것이고, 펩타이드 후보가 가진 유사 펩타이드의 수가 많을수록 이들 펩타이드에 대한 TCR-유사 항체의 결합에 대한 더욱 광범위한 평가가 수행되어야 하며 선택도에 대해 신중한 평가를 받아야 한다. 이것은 표적 자격으로 간주할 수 있다. 이 평가 및 필터링 과정을 평가하기 위해, Uniprot(www.uniprot.org) 및 NCBI-nr(<ftp://ftp.ncbi.nih.gov/blast/db/FASTA/nr.gz>)과 같은 인간 단백질 라이브러리의 검색이 하기 기준에 따라 표적 펩타이드와 서열 유사성을 갖는 펩타이드에 대해 수행된다:
- [0189] (i) 아미노산 4개까지의 차이
- [0190] (ii) 펩타이드 길이는 9-11개의 아미노산
- [0191] (iii) HLA-A2에 대해 예측된 결합 점수(친화도)는 HLA-A2에 결합할 수 있는 펩타이드만 포함하기 위해 bimas 알고리즘 www-bimas.cit.nih.gov/molbio/hla_bind에 기초하여 2 이상이다.
- [0192] 유사한 특징들이 있는 아미노산을 등가물로 고려할 때 표적 펩타이드와 유사한 펩타이드로 검색이 확장된다. 등가의 부류는 [AG], [DE], [ILV], [NQ] 및 [ST]이다(예를 들어, A와 G는 등가물로 간주한다). 이들 펩타이드에 대해서도 동일한 기준이 상기와 같이 적용된다.
- [0193] 상기 제시된 기준은 다음 기준에 따라 추가 프로세싱 및 평가를 위해 서브세트가 선택되는 것으로부터 유사 펩타이드의 목록을 생성한다:
- [0194] (1) HLA-제한된 펩타이드가 용출되고 펩타이드 서열이 HLA 바인더로 확인된 다양한 세포 또는 조직의 질량 분광 분석에서 발견되는 펩타이드에 최우선 순위가 부여되고, 펩타이드는 문헌에 공지되거나 HLA 펩타이드 데이터베이스에 존재한다;
- [0195] (2) 관심 있는 펩타이드와 동일한 HLA에 의해 제시될 잠재력을 가지는 표적 펩타이드와 가장 유사한 펩타이드가 선택된다(4개 아미노산 치환까지);
- [0196] (3) 필수 조직에 편재되어있는 유전자에서 유래한 펩타이드 역시 높은 우선 순위가 부여된다.

- [0197] 단백질 라이브러리에서 실제 펩타이드의 존재는 펩타이드가 HLA에 의해 자연적으로 제시된다는 것을 나타내는 것은 아니라는 점이 중요하고 중요하다. 따라서, 본 발명의 일부 구현예들에 따라, 인-실리코에서 예측된 펩타이드의 진정한 제시에 대한 검증이 수행된다(예를 들어, 필수 조직의 MS 분석에 의해).
- [0198] 따라서, 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 선택된 유사 펩타이드는 화학적으로 합성되어 몇 가지 추가 분석에 사용된다.
- [0199] 특정 구현예에 따르면, 유사 펩타이드는 항체 결합을 위한 중요한 잔기들(하기 기술된 바와 같이 알라닌/글리신 스캐닝에 의해 측정됨) 그리고 앵커 잔기들을 보존하는 것들이다. 따라서, 알라닌/글리신 스캐닝 데이터가 특정 TCR-유사 항체에 대해 하기에서 기술되는 바와 같이 이용 가능할 때 유사 펩타이드 선별 라운드가 수행된다. 알라닌 스캐닝에 기초하여, 펩타이드가 로딩된 세포의 FACS 분석과 같이, TCRL 결합에 대한 펩타이드 항원의 각 아미노산 잔기의 기여가 측정되고 평가된다. 중요한 위치들을 보존하는 유사 펩타이드는 하기 기술된 도구에 의해 확인되고, 더 높은 우선순위가 부여된다. 이들 펩타이드를 합성하여 하기 기술된 우수한 특이성 평가에 사용한다.
- [0200] 여기에 기술된 전략은 용출된 HLA 펩타이드의 질량 분광 분석과 펩타이드 서열 유사성의 인 실리코 분석을 결합하고, 펩타이드 데이터베이스 및 알라닌 스캐닝은 BLAST 또는 ScanProsite와 같은 다른 도구가 제공하는 것보다 더욱 펩타이드 검색 파라미터들을 완전히 제어할 수 있는 도구 상자를 제공한다. 허가된 펩타이드 길이의 범위, 서열의 최대 허용 수 또는 차이 및 HLA 결합 점수에 대한 요건을 포함하여 추가적인 파라미터들이 사용된다. 이 도구는 또한 특정 아미노산을 등가물로 정의하는 능력을 적용한다. 가장 중요한 것은 질량 분광법이나 데이터베이스 데이터 또는 문헌에서 발견된 펩타이드들을 강조하는 능력이다.
- [0201] MHC-제한된 잠재력을 가진 유사 펩타이드의 목록을 편집하는 수많은 생물 정보 도구가 당업계에 공지되어있다.
- [0202] 예를 들어, 다음을 참조할 것:
- [0203] 1. www.mhc-pathway.net/
- [0204] 2. NetChop 3.1 (20S 3.0)
- [0205] 3. MAPPP
- [0206] 4. PaProC
- [0207] 5. IEDB Analysis Resource
- [0208] 6. BIMAS-scoring peptide presentation potential: www.bimas.cit.nih.gov/molbio/hla_bind/
- [0209] 자연적으로 제시된 펩타이드(또는, 여기에서 "HLA-제시된 펩타이드"로 사용된 것)의 데이터베이스 또는 기타 수집은 인간 조직으로부터 펩타이드의 질량-분광(MS) 분석의 결과와 같이 쉽게 이용 가능하다.
- [0210] 예를 들어, SYFPEITHI:
- [0211] www.syfpeithi.de/bin/MHCServer.dll/FindYourMotif.htm
- [0212] 그리고 HLA-제시된 펩타이드를 나열하는 다음의 특허 출원을 참조할 것:
- [0213] US 2009/041794, US 7396904, EP 2113253 B, US 2010/158929, US 2009/123489, US 2009/136528, US 7833969, US 2010/158931, US 2011/0002963, US 2009/148400, US 2010/021441, US 2010/029571, US 2010/029571, US 2009/317428, US 2009/221509, WO 2011/073215, US 2011150849, US 2011/0117117, US 2011/10229505, US 2011/10229504, US 2010/0003718, US 2010/0003718, US 2009/0226474, US 2009/0062512, US 2007/0099182, US 2007/0026433, WO 2010/111467, US 2010/068186, US 2008/292549, US 2009/214551, US 2011/0014169, WO 2011/001152, US 2008/292602, EP 1771727A, WO 2010/106535, WO 2009/090651, WO 02/094981, US 7488793, US 7351409, WO 97/15597.
- [0214] TCRL-항체의 특이성 선별을 증가시키기 위해, 본 발명은 (치료에 유용할 수 있는) TCR-유사 항체의 적합화 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음을 포함한다:
- [0215] (a) 언급된 바와 같이 TCRL-항체를 제공하고, 항체는 인간 주 조직적합성 복합체(MHC)-제한된 특이성을 가지며 관심 있는 HLA-제한된 펩타이드 항원과 복합체를 형성하는 MHC와 결합할 수 있고, 결합은 소정의 친화도를 가지며;

- [0216] (b) 적어도 하나의 필수 조직상에 제시되는 HLA-제시된 펩타이드를 제공하고, HLA-제한된 펩타이드 항원의 알려진 스캐닝에 의해 측정될 때, HLA-제시된 펩타이드는 HLA-제한된 펩타이드 항원과 비교하여 펩타이드 항원과 결합하는데 중요하지 않은 아미노산 잔기에서 적어도 하나의 아미노산 치환을 가지며; 및
- [0217] (c) HLA-제한된 펩타이드가 로딩된 세포의 FACS 분석에 의해 HLA-제한된 펩타이드에 대한 항체의 결합을 측정하고, FACS 분석에 의해 결합을 검출할 수 없는 경우 항체는 TCRL 요법에 적합하다.
- [0218] 추가적 또는 대안적 양태에 따르면, HLA-제한된 펩타이드 항원과 복합체를 형성하는 특이 MHC에 대해 최적의 우수한 특이성을 갖는 고도의 선택적 TCR-유사 항체를 선별하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 다음을 포함한다:
- [0219] (a) 인간 주 조직적합성 복합체(MHC)-제한된 특이성을 가지며, HLA-제한된 펩타이드 항원과 복합체를 형성하는 MHC와 결합할 수 있는 항체를 제공하고, 여기서 결합은 소정의 친화도를 가지며;
- [0220] (b) 항체의 결합에 중요한 아미노산을 식별하기 위해 앵커 잔기와는 다른 아미노산에서 알라닌/글리신/발린/루신으로 돌연변이 된 HLA-제한된 펩타이드 항원과 유사한 펩타이드에 대한 항체의 결합을 측정하고;
- [0221] (c) 적어도 하나의 정상 필수 조직상에 제시되는 인 실리코에 예측된 및/또는 검증된 HLA-제시된 펩타이드에 대한 항체의 결합을 측정하고, HLA-제시된 펩타이드는 HLA-제한된 펩타이드와 비교하여 1 내지 4개의 아미노산 치환을 포함하며;
- [0222] 여기서, (a) 및 (b)의 펩타이드에 대한 항체의 결합을 측정하는 것은 펩타이드가 로딩된 세포의 FACS 분석에 의해 또는 기능 분석에 의한 것이며, (b)의 결합을 FACS 분석에 의해 검출할 수 없는 경우 항체는 TCRL 요법에 적합하다.
- [0223] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 적어도 하나의 필수 조직상에 제시되는 HLA-제시된 펩타이드는 HLA-제한된 펩타이드 항원과 비교하여 펩타이드 항원의 결합에 중요하지 않은 아미노산 잔기에서 적어도 하나의 아미노산 치환을 가진다.
- [0224] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 상기 방법은 HLA-제한된 펩타이드를 제시하지 않지만 같은 HLA 유형에 대해 양성인 정상 세포에 대한 항체의 결합을 측정하는 것을 추가로 포함한다.
- [0225] 본 발명의 일 양태에 따르면, 여기에 기술된 방법들에 따라 선별되거나 여기에 기술된 선별 기준에 적합한 항체가 제공된다.
- [0226] 특정 구현예에 따르면, 소정의 친화도는 20 nM 미만이다.
- [0227] 여기에 사용된 "필수 조직"은 뇌, 심장, 신장, 간, 췌장, 대장, 위 및 폐 시스템의 다음 조직 중 하나를 지칭한다. 특정 구현예에 따르면, 필수 조직은 질환(예를 들어, 암, 자가면역 또는 병원체-관련 질환, 예를 들어 바이러스 감염)에 의해 영향을 받지 않은 정상 조직이다. 그리하여 스크리닝 된 HLA-제시된 펩타이드는 질환과 관련이 없다.
- [0228] 정상 세포는 질환(예를 들어, 암, 자가면역 또는 병원체-관련 질환, 예를 들어, 바이러스 감염)에 의해 영향을 받지 않은 세포이다.
- [0229] 그리하여, TCRL의 결합 특이성은 TCRL이 생산된 나이브 HLA-제한된 펩타이드와 관련하여 통상 단일 아미노산이 돌연변이 된 일련의 펩타이드에 대해 측정된다.
- [0230] 체계적인 분석을 위해 펩타이드는 알라닌/글리신 스캐닝 분석을 받는다. 알라닌/글리신 스캐닝은 주어진 단백질의 안정성이나 기능에 대한 특정 잔기의 기여를 측정하는 데 사용하는 기술이다. 본 발명의 일 구현예에 따르면, 일반 용어 "알라닌 스캐닝"은 알라닌, 글리신, 발린 또는 루신에 의한 치환을 지칭한다. 이들은 많은 다른 아미노산이 가지고 있는 2차 구조 선호도를 모방하지만 그들의 부피가 크지 않고 화학적으로 비활성인 메틸 작용기 때문에 사용된다.
- [0231] 주목할 것은, 임의의 HLA-제한된 펩타이드가 MHC 복합체에 펩타이드를 고정하는 앵커 잔기들을 포함하는 경우, 돌연변이는 이들 앵커 잔기에 존재하지 않는다는 것이다. 통상 이들 잔기는 HLA-A2의 경우 P2 및 P9이다. 그리하여, 돌연변이는 통상 이 반수체에서 P1, P3, P4, P5, P6, P7 및 P8에 있다.
- [0232] 10개의 아미노산 펩타이드에서 이들 잔기는 HLA-A2의 경우 P2 또는 P3 그리고 P9 또는 P10이다.
- [0233] 그러한 펩타이드는 항원 제시 세포에 로딩되고 나서 TCRL의 결합이 FACS에 의해 측정된다.

- [0234] 상기 기술된 바와 같이 세포 당 100개 미만의 수준으로 제시되는 복합체에 대해서는 기능 분석을 사용해야 한다.
- [0235] FACS는 항체 친화도가 낮은 nM 범위(즉, 10 nM 미만)에 있을 때 세포 당 40-80 펩타이드-HLA(예를 들어, A2) 복합체만큼 낮은 정도를 검출할 수 있다고 평가된다.
- [0236] 중요한 결합 부위는 FACS에 의해 측정된 바와 같이, 천연 펩타이드가 로딩된 세포에 대한 TCRL의 결합과 비교하여 돌연변이 된 펩타이드가 로딩된 세포에 대한 TCRL의 결합을 치환 돌연변이가 적어도 70% 감소시키는 부위로서 결정된다.
- [0237] 특정 구현예에 따르면, 중요한 결합 부위는 FACS에 의해 측정된 바와 같이, 천연 펩타이드가 로딩된 세포에 대한 TCRL의 결합과 비교하여 돌연변이 된 펩타이드가 로딩된 세포에 대한 TCRL의 결합을 치환 돌연변이가 적어도 75% 감소시키는 부위로서 결정된다.
- [0238] 특정 구현예에 따르면, 중요한 결합 부위는 FACS에 의해 측정된 바와 같이, 천연 펩타이드가 로딩된 세포에 대한 TCRL의 결합과 비교하여 돌연변이 된 펩타이드가 로딩된 세포에 대한 TCRL의 결합을 치환 돌연변이가 적어도 80% 감소시키는 부위로서 결정된다.
- [0239] 특정 구현예에 따르면, 중요한 결합 부위는 FACS에 의해 측정된 바와 같이, 천연 펩타이드가 로딩된 세포에 대한 TCRL의 결합과 비교하여 돌연변이 된 펩타이드가 로딩된 세포에 대한 TCRL의 결합을 치환 돌연변이가 적어도 85% 감소시키는 부위로서 결정된다.
- [0240] 특정 구현예에 따르면, 중요한 결합 부위는 FACS에 의해 측정된 바와 같이, 천연 펩타이드가 로딩된 세포에 대한 TCRL의 결합과 비교하여 돌연변이 된 펩타이드가 로딩된 세포에 대한 TCRL의 결합을 치환 돌연변이가 적어도 90% 감소시키는 부위로서 결정된다.
- [0241] 특정 구현예에 따르면, 중요한 결합 부위는 FACS에 의해 측정된 바와 같이, 천연 펩타이드가 로딩된 세포에 대한 TCRL의 결합과 비교하여 돌연변이 된 펩타이드가 로딩된 세포에 대한 TCRL의 결합을 치환 돌연변이가 적어도 95% 감소시키는 부위로서 결정된다.
- [0242] 특정 구현예에 따르면, 중요한 결합 부위는 FACS에 의해 측정된 바와 같이, 천연 펩타이드가 로딩된 세포에 대한 TCRL의 결합과 비교하여 돌연변이 된 펩타이드가 로딩된 세포에 대한 TCRL의 결합을 치환 돌연변이가 100% 감소시키는(완전히 철회된 결합) 부위로서 결정된다.
- [0243] 결합에 중요한 아미노산이 결정되면[통상, 본 교시에 따르면, 적합한 TCRL의 경우, 적어도 4-5개의 잔기(앵커 잔기를 포함하지 않음)], HLA-제한된 펩타이드 항원과 비교하여 펩타이드 항원과 결합하는데 중요하지 않은 아미노산에서 적어도 하나의 아미노산 치환을 가진 적어도 하나의 필수 조직상에 제시된 HLA-제시된 펩타이드(또한, 유사 펩타이드로 지칭됨)가 합성된다. 통상, 이들 아미노산 치환은 HLA-제한된 펩타이드의 1, 2 또는 3의 위치에 있다(이들 아미노산은 상기 측정된 바와 같이 결합에 중요하지 않음).
- [0244] 필수 조직에서의 그러한 HLA-제시된 펩타이드의 제시, 즉, 자연적인 제시는 통상 질량-분광법에 의해 측정된다. 그러한 펩타이드가 식별될 때, 이들 펩타이드가 합성되고 TCRL의 결합은 FACS에 의해 펩타이드-로딩된 세포에서 측정된다. 이들 유사 펩타이드에 대한 결합을 FACS 분석에서 검출할 수 없을 때(예를 들어, FACS 검출 임계치가 상기에서 언급됨), TCRL은 치료에 특이적이고 적당한 것으로 여긴다.
- [0245] TCRL은 필수 조직상에 반드시 제시되는 것은 아닌 것으로 밝혀진 유사한 HLA-펩타이드 복합체에 대해 더욱 한정될 수 있는 것으로 이해할 것이다. 유사하게 HLA 제한된 펩타이드(앵커 위치가 아닌)의 서열에서 1, 2, 3, 4 또는 5개의 변형을 포함할 수 있다. 예를 들어 다음 실시예 섹션에서 D7, D11 및 B47에 대해 수행된 유사 펩타이드들에 대한 적합화를 참조할 것.
- [0246] 본 교시에 따라 선별된 TCRL-항체는 전혀 없는 특이성을 특징으로 한다.
- [0247] 그리하여 본 발명의 일 양태에 따르면, 인간 주 조직적합성 복합체(MHC)-제한된 특이성을 가지며 HLA-제한된 펩타이드 항원과 복합체를 형성하는 MHC와 결합할 수 있는 항체가 제공되며, 항체는 HLA-제한된 펩타이드에서 적어도 4개의 아미노산 잔기에 의해 영향을 받는 결합 특이성을 가지므로, 치환을 포함하는 HLA-제한된 펩타이드가 로딩된 세포의 FACS에 의해 측정되는 바와 같이 적어도 4개의 아미노산 잔기 각각이 치환될 때 복합체에 대한 항체의 결합에서 적어도 70% 감소가 관찰되며, 적어도 4개의 아미노산 잔기는 앵커 잔기가 아니다.
- [0248] FACS 분석은 당업계에 잘 알려져 있다. 대조군(예를 들어, 결합 펩타이드의 양성 대조군), 동일한 항원 제시 세

포(예를 들어, 수지상세포(DC), T2 세포, 엠스타인 바 바이러스-형질전환 된 B 세포주(예를 들어, JY 및 TK-6)] 그리고 분석된 펩타이드 간의 동일한 수준의 제시를 사용하기 위한 측정들이 취해진다.

- [0249] 따라서, 적어도 4개의 아미노산 잔기(앵커 잔기가 아닌)의 각각에서의 치환은 상기 파라미터들에 따라 적어도 70%의 결합 손실을 일으킨다. 본 발명자들은 결합에 중요한 적어도 4개의 잔기, 5 또는 6개 만큼 많은 집합체가 항체에 우수한 특이성을 부여하고 독성에 대한 우려를 완화한다는 것을 깨달았다.
- [0250] 특정 구현예에 따르면, 결합에 중요한 잔기는 X1, X3, X4, X5를 포함한다.
- [0251] 특정 구현예에 따르면, 결합에 중요한 잔기는 X3, X4, X5, X6을 포함한다.
- [0252] 특정 구현예에 따르면, 결합에 중요한 잔기는 X4, X5, X6, X7을 포함한다.
- [0253] 특정 구현예에 따르면, 결합에 중요한 잔기는 X5, X6, X7, X8을 포함한다.
- [0254] 특정 구현예에 따르면, 결합에 중요한 잔기는 X1, X3, X5, X6을 포함한다.
- [0255] 특정 구현예에 따르면, 결합에 중요한 잔기는 X1, X3, X6, X7을 포함한다.
- [0256] 특정 구현예에 따르면, 결합에 중요한 잔기는 X1, X3, X7, X8을 포함한다.
- [0257] 특정 구현예에 따르면, 결합에 중요한 잔기는 X1, X3, X4, X6을 포함한다.
- [0258] 특정 구현예에 따르면, 결합에 중요한 잔기는 X1, X3, X4, X7을 포함한다.
- [0259] 특정 구현예에 따르면, 결합에 중요한 잔기는 X1, X3, X4, X8을 포함한다.
- [0260] 특정 구현예에 따르면, 결합에 중요한 잔기는 X3, X4, X6, X8을 포함한다.
- [0261] 특정 구현예에 따르면, 결합에 중요한 잔기는 X4, X6, X7, X8을 포함한다.
- [0262] 본 발명의 추가 양태에 따르면, 인간 주 조직적합성 복합체(MHC)-제한된 특이성을 가지며 HLA-A2/TyrD369-377 펩타이드 복합체와 결합할 수 있는 항체가 제공되며, 항체는 TyrD369-377 펩타이드에서 적어도 4개의 아미노산 잔기에 의해 영향을 받는 결합 특이성을 가지므로 치환을 포함하는 펩타이드로 로딩된 세포의 FACS에 의해 측정되는 바와 같이 적어도 4개의 아미노산 잔기 각각이 치환될 때 복합체에 대한 항체의 결합에서 적어도 70% 감소가 관찰되며, 적어도 4개의 아미노산 잔기는 앵커 잔기가 아니다.
- [0263] 본 발명의 이 양태의 일 구현예에 따르면, 적어도 4개의 아미노산 잔기는 TyrD369-377의 X₁, X₃, X₄, X₆ 및 X₇로부터 선택된다.
- [0264] 본 발명의 이 양태의 일 구현예에 따르면, 적어도 4개의 아미노산 잔기는 TyrD369-377의 X₁, X₃, X₄, X₆ 및 X₇로부터 선택된다.
- [0265] 본 발명의 이 양태의 일 구현예에 따르면, 적어도 4개의 아미노산 잔기는 TyrD369-377(D7)의 X₃, X₄, X₆ 및 X₇로부터 선택된다.
- [0266] 도 69에 도시된 바와 같이, D7 항체는 CDR 서열(HC-중쇄; LC-경쇄, CDRs는 N에서 C로의 순서이다)를 포함한다.
- [0267] 본 발명의 이 양태의 일 구현예에 따르면, 적어도 4개의 아미노산 잔기는 TyrD369-377(D11)의 X₁, X₃, X₄ 및 X₆으로부터 선택된다.
- [0268] 도 68에 도시된 바와 같이, D11 항체는 다음의 CDR 서열(HC-중쇄; LC-경쇄, CDRs는 N에서 C로의 순서이다)를 포함한다.
- [0269] 특정 구현예에 따르면, 적어도 4개의 아미노산 잔기는 5개의 아미노산 잔기를 포함하므로 5개의 아미노산 잔기의 적어도 4개의 아미노산 잔기 각각이 알라닌으로 치환될 때 복합체에 대한 항체의 결합에서 70% 감소가 관찰되고, 5개의 아미노산의 다섯 번째 아미노산이 알라닌으로 치환될 때 복합체에 대한 항체의 결합에서 적어도 30% 감소가 관찰된다.
- [0270] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 적어도 4개의 아미노산 잔기의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 치환을 포함할 때 결합의 적어도 70% 감소는 관찰된 결합의 적어도 90% 감소이다.
- [0271] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 적어도 4개의 아미노산 잔기의 적어도 2개의 아미노산 잔기 각각이 치환을

포함할 때 결합의 적어도 70% 감소는 관찰된 결합의 적어도 90% 감소이다.

- [0272] 택일적으로 또는 부가적으로, 인간 주 조직적합성 복합체(MHC)-제한된 특이성을 가지며 HLA-제한된 펩타이드 항원과 복합체를 형성하는 MHC와 결합할 수 있는 항체가 제공되고, 항체는 HLA-제시된 펩타이드가 로딩된 세포의 FACS 분석에 의해 측정되는 바와 같이, 필수 조직상에 제시되는 임의의 HLA-제시된 펩타이드와 결합하지 않으며, 상기 HLA-제한된 펩타이드 항원의 알려진 스캐닝에 의해 측정되는 바와 같이 HLA-제시된 펩타이드는 상기 HLA-제한된 펩타이드 항원과 비교하여 상기 펩타이드 항원과의 결합에 중요하지 않은 아미노산 잔기에서 적어도 하나의 아미노산 치환을 가진다.
- [0273] 여기에 기술된 아미노산 치환들은 보존적, 반 보존적 또는 급격한 것일 수 있다. 보존적 치환은 유사한 물리화학적 특성들을 가진 아미노산으로의 변화에 관한 것이다. 다음은 아미노산의 그룹으로의 규범적 분류이나, 다른 보존적 치환들이 합성 아미노산들을 포함하여 이루어질 수도 있다. MHC-펩타이드 에피토프는 단순한 에피토프가 아니기 때문에 일부 아미노산은 보존적으로 치환될 수 있는 반면, 다른 아미노산은 반 보존적으로 또는 급격하게 치환될 수 있다.
- [0274] 지방족 아미노산. 글리신, 알라닌, 발린, 루신 및 이소루신의 측쇄는 포화된 탄소-탄소 및 탄소-수소 결합만을 함유한다.
- [0275] 방향족 아미노산. 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판은 고리 시스템을 포함한다.
- [0276] 이온화할 수 있는 염기성 아미노산. 히스티딘, 라이신 및 아르기닌 각각은 트립토판의 질소와 달리 세포에서 발견되는 pH 범위에서 이온화된 질소 원자를 가진다.
- [0277] 카르복실레이트-함유 아미노산. 아스파르트산 및 아스파라긴은 4개의 탄소를 가진다; 글루탐산과 글루타민은 모두 5개의 탄소를 가진다.
- [0278] 하이드록시 및 설퍼-함유 측쇄. 세린 및 시스테인은 알라닌과 관련된 것으로 생각할 수 있다. 세린은 하이드록시(-OH)기를 가진 알라닌이고 시스테인은 설프하이드릴(-SH)기를 가진 알라닌이다. 트레오닌은 베타 탄소에 하이드록시기가 있는 4개의 탄소를 가진다. 메티오닌은 그것의 황에 메틸기를 가진다.
- [0279] 좀 더 대략적인 선별을 위해 비-보존적 치환이 사용되긴 하나 치환 돌연변이는 보존적 치환 또는 비-보존적 치환(예를 들어, 선택된 위치에서 아미노산 동일성에 의존하는 글리신/알라닌)일 수 있는 것으로 이해될 것이다.
- [0280] 특정 구현예에 따르면, 선별된 TCRL 항체는 그러므로 표면 플라즈몬 공명 분석에 의해 측정된 바와 같이, 상기 HLA-제한된 펩타이드 항원과 복합체를 이루는 가용성(예를 들어, 단일 체 인간) 주 조직적합성 복합체(MHC)에 대해 10 나노몰 미만의 결합 친화도를 가진다.
- [0281] 특정 구현예에 따르면, 선별된 TCRL 항체는 그러므로 FACS에 의해 측정되는 바와 같이, 세포 상에 자연적으로 제시될 때 HLA-제한된 펩타이드 항원과 결합할 수 있다.
- [0282] 특정 구현예에 따르면, 세포는 암세포이다.
- [0283] 본 발명의 TCRL 항체들은 재조합 DNA 기술을 사용하여 생산될 수 있다.
- [0284] 따라서, 본 발명의 일 양태에 따르면, 여기에 기술된 항체를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드가 제공된다.
- [0285] 또한, 시스-엑징 조절 요소에 작동 가능하게 연결된 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 발현 벡터가 제공된다.
- [0286] 본 발명의 일부 구현예들의 핵산 구조물(또는 여기에서 "발현 벡터"로 지칭됨)은 이 벡터를 원핵생물, 진핵생물 또는 바람직하게는 둘 다(예를 들어, 서틀 벡터)에서 복제 및 통합에 적합하게 만드는 추가 서열들을 포함한다. 또한, 전형적인 클로닝 벡터는 전사 및 번역 개시 서열, 전사 및 번역 종결자 및 폴리아데닐화 시그널도 포함할 수 있다. 예를 들어, 그러한 구조물은 일반적으로 5'LTR, tRNA 결합 부위, 패키징 시그널, 2차-가닥 DNA 합성의 기원 및 3'LTR 또는 이의 일부를 포함할 것이다.
- [0287] 본 발명의 일부 구현예들의 핵산 구조물은 일반적으로 항체가 놓이는 숙주 세포로부터 항체를 분비하기 위한 시그널 서열을 포함한다. 바람직하게는 이 목적을 위한 시그널 서열은 포유동물의 시그널 서열이다.
- [0288] 진핵생물의 프로모터는 일반적으로 두 가지 유형의 인식 서열, TATA 박스 및 업스트림 프로모터 요소들을 포함한다. TATA 박스는 전사 개시 지점의 업스트림 25-30 염기쌍에 위치하며, RNA 합성을 시작하기 위해 RNA 중합효소를 유도하는 것과 관련이 있는 것으로 생각된다. 다른 업스트림 프로모터 요소들은 전사가 시작되는 속도를

결정한다.

- [0289] 바람직하게는, 본 발명의 일부 구현예들의 핵산 구조물에 의해 사용되는 프로모터는 형질전환된 특정 세포 집단에서 활동적이다. 세포 유형-특이적 및/또는 조직-특이 프로모터의 예는 간 특이적인 알부민 같은 프로모터들 [Pinkert et al., (1987) Genes Dev. 1:268-277], 림프성 특이적인 프로모터들 [Calame et al., (1988) Adv. Immunol. 43:235-275]; 특히 T-세포 수용체의 프로모터들 [Winoto et al., (1989) EMBO J. 8:729-733] 그리고 면역글로불린 [Banerji et al. (1983) Cell 33:729-740]; 뉴로필라멘트 프로모터와 같은 뉴런-특이 프로모터 [Byrne et al. (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:5473-5477], 췌장-특이 프로모터 [Edlunch et al. (1985) Science 230:912-916] 또는 우유 유청 프로모터와 같은 유선-특이 프로모터들(미국 특허 제4,873,316호 및 유럽 출원 공개 제264,166호)을 포함한다.
- [0290] 인핸서 요소들은 동종 또는 이종 프로모터들에 연결된 것으로부터 1,000배까지 전사를 촉진할 수 있다. 인핸서는 전사 개시 지점으로부터 다운스트림 또는 업스트림에 위치할 때 활동적이다. 바이러스 유래의 많은 인핸서 요소들은 광범위한 숙주 범주를 가지며, 다양한 조직에서 활동적이다. 예를 들어, SV40 초기 유전자 인핸서는 많은 세포 유형에 적합하다. 본 발명의 일부 구현예들에 적당한 다른 인핸서/프로모터 조합들은 폴리오마 바이러스, 인간 또는 쥐의 사이토메갈로바이러스(CMV)에서 유래한 것들, 쥐의 류케미아 바이러스, 쥐 또는 라우스육종 바이러스 및 HIV와 같은 다양한 레트로바이러스에서 유래한 롱 텀 리피트(long term repeat)를 포함한다. 여기에 참조로 포함되어 있는 Enhancers and Eukaryotic Expression, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. 1983를 참고할 것.
- [0291] 발현 벡터의 구축 시, 프로모터는 바람직하게는 그것의 자연 설정에서 전사 개시 부위로부터의 거리와 거의 같은 이종 전사 개시 부위로부터의 거리에 위치한다. 그러나 당업계에 공지되어 있는 바와 같이, 이 거리의 약간의 변화는 프로모터 기능의 손실 없이 수용될 수 있다.
- [0292] TCRL mRNA 번역의 효율을 향상시키기 위해 폴리아데닐화 서열도 발현 벡터에 첨가될 수 있다. 정확하고 효율적인 폴리아데닐화를 위해서는 두 개의 별개의 서열 요소가 필요하다: GU 또는 U 풍부 서열은 폴리아데닐화 부위로부터 다운스트림에 위치하고, 6개의 뉴클레오타이드의 고도로 보존된 서열 AAUAAA는 11-30 뉴클레오타이드 업스트림에 위치한다. 본 발명의 일부 구현예들에 적당한 종결 및 폴리아데닐화 시그널은 SV40에서 유래한 것들을 포함한다.
- [0293] 이미 기술된 요소들에 추가하여, 본 발명의 일부 구현예들의 발현 벡터는 일반적으로 복제된 핵산의 발현 수준을 향상하거나, 재조합 DNA를 보유하는 세포의 식별을 용이하게 하는 다른 특수화된 요소들을 함유할 수 있다. 예를 들어, 다수의 동물 바이러스는 수용 가능한 세포 유형에서 바이러스 게놈의 여분의 염색체 복제를 촉진하는 DNA 서열을 포함한다. 이들 바이러스 레플리콘을 보유한 플라스미드는 플라스미드 또는 숙주 세포의 게놈과 함께 운반되는 유전자들에 의해 적당한 인자들이 제공되는 한 에피솜으로 복제된다.
- [0294] 벡터는 진핵생물의 레플리콘을 포함하거나 그렇지 않을 수 있다. 진핵생물의 레플리콘이 존재하는 경우, 벡터는 적당한 선별 마커를 사용하여 진핵세포에 증폭될 수 있다. 벡터가 진핵생물의 레플리콘을 포함하지 않으면, 에피솜 복제는 가능하지 않을 수 있다. 대신에, 재조합 DNA가 조작된 세포의 게놈에 통합되어 프로모터가 원하는 핵산의 발현을 지시한다.
- [0295] 또한, 여기에 기술된 폴리뉴클레오타이드/발현 벡터를 포함하는 세포가 제공된다.
- [0296] 그러한 세포들은 통상 재조합 단백질의 고 발현을 위해 선택되나(예를 들어, 세균, 식물 또는 진핵세포, 예컨대 CHO, HEK-293 세포), 예를 들어, TCRL의 CDR이 T 세포 수용체로 이식되거나 추가로 후술되는 입양 세포 요법에 사용되는 상기 세포들에서 CAR이 형질도입될 때 특이 면역 효과기 활성을 가진 숙주 세포(예를 들어, T 세포 또는 NK 세포)일 수 있다.
- [0297] TCRL의 높은 특이성은 진단 및 치료적 적용에 그들을 특히 적합하도록 한다.
- [0298] 따라서, 본 발명의 일 양태에 따르면, 관심 있는 HLA-제한된 펩타이드 항원을 제시하는 세포를 검출하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 관심 있는 HLA-제한된 펩타이드 항원에 특이성을 가진 본 발명의 TCRL과 세포를 접촉시키는 것을 포함한다. 접촉은 면역복합체 형성을 허용하는 조건하에서 달성되며, 면역복합체의 존재 또는 이의 수준은 관심 있는 HLA-제한된 펩타이드 항원을 제시하는 세포를 나타낸다.
- [0299] 여기에 사용된 바와 같이, 용어 "검출하는"은 세포를 검출, 인지, 발견, 노출, 시각화 또는 식별하는 행위를 지칭한다. 정확한 검출 방법은 여기에 아래 추가로 기술되는 바와 같이 항체에 부착되는 검출 가능한 모이어티(여

기에서, 식별 가능한 모이어티로도 지칭됨)에 달려있다.

- [0300] 본 발명의 교시에 따라 복수의 세포를 비롯하여 단일 세포가 사용될 수 있다. 예를 들어, 세포는 세포주, 프라이머리(예를 들어, 종양 배양물) 및 세포성 시료, 예를 들어, 절개 또는 절제 생검을 포함한 수술 생검, 미세 바늘 흡입기 등의 임의의 생물학적 시료에서 유래할 수 있다. 생검 회수 방법은 당업계에 잘 알려져 있다.
- [0301] 상기-언급된 검출 방법은 HLA-펩타이드 복합체의 상기 정상 제시 또는 상이한 조직 분포를 특징으로 하는 질환의 진단에 이용될 수 있다.
- [0302] 여기에 사용된 바와 같이 용어 "진단하는"은 질환의 분류, 질환의 중증도의 측정(등급 또는 병기), 진행의 모니터링, 질환의 결과 및/또는 회복의 전망을 예견하는 것을 지칭한다.
- [0303] 대상체는 건강 검진을 받는 건강한 대상체(예를 들어, 사람)일 수 있다. 또는, 대상체는 질환의 위험에 처해 있을 수 있다. 또 다르게는, 상기 방법은 치료 효능을 모니터링 하는데 이용될 수 있다.
- [0304] TCRL은 예를 들어 식별 가능한 모이어티에 부착되어 포함할 수 있다. 택일적으로 또는 부가적으로, TCRL(또는, 동일한 것을 포함하는 복합체)은 2차 항체를 사용하는 것과 같이 간접적으로 확인될 수 있다.
- [0305] 접촉시키는 것은 인 비트로(즉, 세포주, 프라이머리 세포에서), 엑스 비보 또는 인 비보에서 수행될 수 있다.
- [0306] 언급된 바와 같이, 본 발명의 방법은 복합체(예를 들어, 본 발명의 항체 및 MHC와 복합체를 형성하는 펩타이드 간의 복합체)를 형성하기에 충분한 조건하에서 수행된다; 그러한 조건(예를 들어, 적당한 농도, 버퍼, 온도, 반응 시간) 그리고 그러한 조건을 최적화하는 방법은 당업자에게 공지되어 있으며, 예시들은 여기에 개시된다. 특정 구현예에 따르면, 여기에 기술된 HLA-A2/티로시나제 펩타이드와 결합하는 항체는 흑색종의 진단에 사용될 수 있다. 특정 구현예에 따르면, 여기에 기술된 WT1 제한된 펩타이드와 결합하는 항체는 상기 기술된 바와 같은 WT1과 관련된 혈액학적 악성 종양 및 기타 악성 종양의 진단에 사용될 수 있다.
- [0307] 본 발명의 면역복합체의 존재 또는 수준을 측정하는 것은 항체가 부착된 검출 가능한 모이어티에 달려 있다.
- [0308] 본 발명에 사용될 수 있는 검출 가능한 모이어티의 예시는 방사성 동위원소, 인광성 화학물질, 화학발광성 화학 물질, 형광 화학물질, 효소, 형광 폴리펩타이드 및 에피토프 태그를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 검출 가능한 모이어티는 결합 쌍의 구성원일 수 있고, 결합 쌍의 추가 구성원과 그것의 상호작용을 통해 식별 가능하며, 직접 시각화되는 표지될 수 있다. 일 예로, 결합 쌍의 구성원은 대응하는 표지된 항체에 의해 확인되는 항원이다. 일 예로, 표지는 형광 단백질 또는 비색 반응을 생산하는 효소이다.
- [0309] 검출 가능한 모이어티의 추가 예시는 Positron Emission Tomography(PET) 및 Magnetic Resonance Imaging(MRI)에 의해 검출 가능한 것을 포함하며, 모두 당업자에게 잘 알려져 있다.
- [0310] 검출 가능한 모이어티가 폴리펩타이드인 경우, 면역표지(즉, 검출 가능한 모이어티에 컨쥬게이트 된 항체)는 재조합 수단에 의해 생산되거나 예를 들어, 고체상 펩타이드 합성 기술을 이용하여 명확한 순서로 하나 이상의 아미노산 잔기를 단계적으로 첨가하여 화학적으로 합성될 수 있다. 재조합 DNA 기술을 이용한 본 발명의 항체에 연결될 수 있는 폴리펩타이드 검출 가능한 모이어티의 예시는 형광 폴리펩타이드, 인광성 폴리펩타이드, 효소 및 에피토프 태그를 포함한다(여기서, TCRL을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드는 검출 가능한 모이어티에 번역 시 융합된다).
- [0311] 또는, 본 발명의 항체로의 검출 가능한 모이어티의 화학적 부착은 임의의 적당한 화학적 결합을 이용하여 직접 또는 간접으로 펩타이드 결합(검출 가능한 모이어티가 폴리펩타이드인 경우)을 통해, 또는 링커 펩타이드 또는 유기 고분자와 같은 다른 화학적 모이어티와 같은 중개 링커 요소와의 공유 결합을 통해 수행될 수 있다. 그러한 키메릭 펩타이드는 펩타이드의 카르복실(C) 또는 아미노(N) 말단에의 결합, 또는 직선, 분지 또는 환 측쇄와 같은 내부 화학기, 내부 탄소 또는 질소 원자 등과의 결합을 통해 연결될 수 있다. 그러한 변형된 펩타이드는 잘 알려진 펩타이드 합성 및/또는 펩타이드의 공유 결합의 방법들을 사용하여 당업자에 의해 쉽게 확인 및 제조될 수 있다. 항체의 형광 표지에 대한 설명은 미국 특허 제3,940,475호, 제4,289,747호 및 제4,376,110호에서 구체적으로 제공된다.
- [0312] 두 개의 펩타이드 모이어티를 컨쥬게이션하는 예시적 방법은 여기 아래에 기술된다:
- [0313] **SPDP 컨쥬게이션:**
- [0314] 당업자에게 공지된 임의의 SPDP 컨쥬게이션 방법이 사용될 수 있다. 예를 들어, 하나의 예시적 구현예에서, 아

래에 기술된 바와 같이 Cumber et al.(1985, Methods of Enzymology 112: 207-224)의 방법의 변형이 사용된다.

- [0315] 식별 가능한 모이어티 또는 치료적 모이어티와 같은 펩타이드(1.7 mg/mL)를 10배 과량의 SPDP(에탄올 중 50 mM)과 혼합하고, 20 mM 소듐 포스페이트, 0.10 M NaCl pH7.2에서 25배 과량의 SPDP와 항체를 혼합하고 각각의 반응을 예를 들어 실온에서 3시간 동안 인큐베이션 하였다. 그리고 나서 반응은 PBS에 대해 투석된다.
- [0316] 펩타이드는 예를 들어 50 mM DTT를 사용하여 실온에서 1시간 동안 환원시켰다. 환원된 펩타이드는 50 mM KH_2PO_4 pH6.5로 G-25 컬럼(5%까지 시료/컬럼 부피) 상에서 평형화하여 탈염시켰다. 환원된 펩타이드는 항체:펩타이드=1:10의 몰 비율로 SPDP-항체와 혼합되고, 4°C에서 밤새 인큐베이션하여 펩타이드-항체 컨쥬게이트를 형성하였다.
- [0317] **글루타알데하이드 컨쥬게이션:**
- [0318] 항체와 펩타이드(예를 들어, 식별 가능한 모이어티 또는 치료적 모이어티)의 컨쥬게이션은 글루타알데하이드를 사용하여 당업자에게 공지된 방법들에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 하나의 예시적 구현예에서, 아래에 기술된 G.T. Hermanson (1996, "Antibody Modification and Conjugation, in Bioconjugate Techniques, Academic Press, San Diego)에 의한 컨쥬게이션 방법이 이용된다.
- [0319] 0.1 M 포스페이트, 0.15 M NaCl pH6.8 중의 0.05% 글루타알데하이드를 10배 과량으로 항체 및 펩타이드(1.1 mg/mL)와 혼합하여 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 과량의 부위들을 차단하기 위해 0.01 M 라이신을 첨가할 수 있다. 반응 후, 과량의 글루타알데하이드는 PBS(10% v/v 시료/컬럼 부피)로 평형화된 G-25 컬럼을 이용하여 제거된다.
- [0320] **카보디이미드 컨쥬게이션:**
- [0321] 항체와 펩타이드의 컨쥬게이션은 카보디이미드와 같은 탈수제를 사용하여 당업자에게 공지된 방법들에 의해 달성될 수 있다. 가장 바람직하게는, 카보디이미드는 4-디메틸 아미노피리딘의 존재에서 사용된다. 당업자에게 잘 알려져 있는 바와 같이, 카보디이미드 컨쥬게이션은 펩타이드의 카르복실기와 항체의 하이드록시기(결과적으로 에스테르 결합을 형성) 또는 항체의 아민기(결과적으로 아미드 결합을 형성) 또는 항체의 설프하이드릴기(결과적으로 티오에스테르 결합을 형성) 간의 공유 결합을 형성하는데 사용될 수 있다.
- [0322] 유사하게, 카보디이미드 커플링은 항체의 탄소 기와 펩타이드의 하이드록시, 아미노 또는 설프하이드릴기 사이에 유사한 공유 결합을 형성하는데 사용될 수 있다. 일반적으로, J. March, Advanced Organic Chemistry: Reaction's, Mechanism, and Structure, pp. 349-50 & 372-74 (3d ed.), 1985를 볼 것. 제한이 아닌 예시에 의해, 펩타이드는 디시클로헥실카보디이미드와 같은 카보디이미드를 사용하는 공유 결합을 통해 항체에 컨쥬게이트 된다. 일반적으로 B. Neises et al. (1978, Angew Chem., Int. Ed. Engl. 17:522; A. Hassner et al. (1978, Tetrahedron Lett. 4475); E.P. Boden et al. (1986, J. Org. Chem. 50:2394) 및 L.J. Mathias (1979, Synthesis 561)에 의한 컨쥬게이션 방법을 볼 것. 면역복합체의 수준은 질환이 없는 대상체의 대조군 시료와 비교될 수 있으며, 면역복합체의 형성의 상향-조절은 흑색종을 나타낸다. 바람직하게는, 대상체는 동일한 종(species), 예를 들어 인간의 동일한 연령, 체중, 성별 등과 일치하는 것이 바람직하다. 또한, 대조군 시료는 질환 진행 전에 또는 질환 완화 후에 건강한 조직으로부터 동일한 대상체의 것일 수 있음을 이해할 것이다.
- [0323] 특정 구현예에 따르면, 검출은 FACS에 의해 수행된다.
- [0324] 언급된 바와 같이, 본 발명의 항체들은 항체가 치료적 모이어티를 포함하는 경우 치료제로 사용될 수 있다.
- [0325] 치료적 모이어티는 항체의 필수 부분, 예를 들어 전체 항체의 경우에서 항체 의존성 세포 매개 세포 독성(ADCC)을 활성화하는 Fc 도메인일 수 있다. ADCC는 세포 매개 면역 방어의 메커니즘으로 면역계의 효과기 세포가 표적 세포를 능동적으로 용해하는데, 그 막 표면 항원은 특정 항체에 의해 결합되어 있다. 체액성 면역 반응의 일부로서 항체는 감염을 제한하고 억제하는 작용을 할 수 있는 메커니즘 중 하나이다. 고전적 ADCC는 자연 살해(NK) 세포에 의해 매개 된다; 대식세포, 호중구 및 호산구도 ADCC를 중재할 수 있다. 예를 들어, 호산구는 IgE에 의해 매개되는 ADCC를 통해 연충(helminths)으로 알려진 특정 기생충을 죽일 수 있다. ADCC는 이전 항체 반응에 대한 의존성 때문에 적응 면역 반응의 일부이다.
- [0326] 택일적으로 또는 부가적으로, 항체는 치료적 모이어티가 예를 들어 항 CD3 항체 또는 항 CD16a와 같은 T 세포 결합체인 이중특이적 항체일 수 있으며, 택일적으로 치료적 모이어티는 항 면역 체크포인트 분자(항 PD-1)일 수 있다.

- [0327] 택일적으로 또는 부가적으로, 항체는 이중의 치료적 모이어티에 부착될 수 있다(퀵제이션 방법은 상기 기재됨). 치료적 모이어티는 예를 들어 세포독성 모이어티, 독성 모이어티, 사이토카인 모이어티, 약물일 수 있다.
- [0328] 항체는 가용성 또는 불용성 형태일 수 있다.
- [0329] 불용성 형태는 항체의 CDR을 포함하는 분자가 세포 또는 입자에 의해 고정되거나 발현되는 것일 수 있다(후자는 진단 그리고 치료 적용을 위해 사용될 수 있음).
- [0330] 그러한 세포의 예는 면역세포, T 세포, B 세포, 수지상세포, CIK, NKT, NK 세포(자가, 동종, 이종)를 포함한다.
- [0331] 특정 구현예에 따르면, 항체(또는 실제로는 이의 CDR)는 CAR(상술한 바와 같은) 또는 인공 T 세포 수용체를 형성한다. 그리하여 그러한 분자를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드는 관심 있는 세포에 형질도입된다.
- [0332] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 세포는 T 세포, 자연 살해 세포, 표적 세포에 효과기 살상 기능을 발휘하는 세포, 효과기 살상 기능을 가진 조작된 세포 또는 억제 기능이 있는 조작된 세포이다.
- [0333] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 세포는 T 세포 또는 $\alpha\beta$ T 세포 또는 $\gamma\delta$ T 세포이다.
- [0334] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 세포는 자연 살해 세포이다.
- [0335] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 자연 살해 세포는 암, 바이러스 및/또는 자가면역 질환에서와 같이 면역세포를 표적으로 하는데 사용된다.
- [0336] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 자연 살해 세포는 바이러스 감염과 관련되거나 암에 의해 유발된 병변을 치료하는 데 사용된다.
- [0337] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, T 세포는 세포독성 T 세포(효과기 T 세포)이다.
- [0338] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 세포독성 T 세포(효과기 T 세포)는 암, 및/또는 바이러스 항원을 표적으로 하는데 사용된다.
- [0339] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 세포독성 T 세포는 바이러스 감염과 관련되거나, 암에 의해 유발된 병변을 치료하는데 사용된다.
- [0340] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, T 세포는 Treg(T 조절 세포)를 포함한다.
- [0341] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, Treg는 자가-면역 항원(들)을 표적으로 하는데 사용된다.
- [0342] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, Treg는 자가면역 질환을 치료하는데 사용된다.
- [0343] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, T 세포는 CD3 T 세포를 포함한다.
- [0344] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, T 세포는 CD4 T 세포를 포함한다.
- [0345] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, T 세포는 CD8 T 세포를 포함한다.
- [0346] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 항원 결합 도메인은 단일쇄 Fv(scFv) 분자를 포함한다.
- [0347] 본 발명의 CAR 분자의 세포질 도메인("세포 내 신호전달 도메인"으로도 지칭됨)은 CAR이 배치된 면역세포의 정상 효과기 기능들 중 적어도 하나의 활성화를 담당한다.
- [0348] 용어 "효과기 기능"은 세포의 특수 기능을 지칭한다. 예를 들어, T 세포의 효과기 기능은 세포 용해 활성 또는 사이토카인 분비를 포함하는 헬퍼 활성일 수 있다. 따라서, 용어 "세포 내 신호전달 도메인"은 효과기 기능 시그널을 전달하고 세포가 특수 기능을 수행하도록 지시하는 단백질 부분을 지칭한다. 일반적으로 전체 세포 내 신호전달 영역을 사용할 수 있지만, 대부분의 경우 전체 사슬을 사용할 필요는 없다. 세포 내 신호전달 도메인의 절단된 부분이 사용되는 정도까지, 그러한 절단된 부분은 그것이 효과기 기능 시그널을 전달하는 한 온전한 사슬 대신에 사용될 수 있다. 따라서, 용어, 세포 내 신호전달 도메인은 효과기 기능 시그널을 전달하기에 충분한 세포 내 신호전달 도메인의 임의의 절단된 부분을 포함하는 것을 의미한다.
- [0349] 본 발명의 CAR 분자에 사용하기 위한 세포 내 신호전달 도메인의 예로는 T 세포 수용체(TCR)의 세포질 서열 그리고 항원 수용체 결합에 뒤따르는 시그널의 전달을 개시하기 위해 협력하여 작용하는 보조 수용체, 그리고 이들 서열의 임의의 유도체 또는 변이체 및 동일한 기능적 능력을 갖춘 임의의 합성 서열을 포함한다.

- [0350] TCR 만으로 생성된 시그널은 T 세포의 완전 활성화에는 불충분하며 2차 또는 보조-자극 시그널이 또한 필요하다. T 세포 활성화는 세포질 신호전달 서열의 2개의 별개의 부류에 의해 매개될 수 있다: TCR(1차 세포질 신호전달 서열) 및 항원-독립적 방식으로 작용하여 2차 또는 보조-자극 시그널(2차 세포질 신호전달 서열)을 제공하는 것들을 통해 항원-의존적 1차 활성화를 개시하는 것들을 포함한다.
- [0351] 1차 세포질 신호전달 서열은 TCR 복합체의 일차적 활성화를 자극 방식으로 또는 억제 방식으로 조절한다. 자극 방식으로 작용하는 1차 세포질 신호전달 서열은 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프(ITAM)로 알려진 신호전달 모티프를 포함할 수 있다.
- [0352] 본 발명에서 특히 사용되는 1차 세포질 신호전달 서열을 함유하는 ITAM의 예는 TCR 제타, FcR 감마, FcR 베타, CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD5, CD22, CD79a, CD79b 및 CD66d에서 유래한 것들을 포함한다. 본 발명의 CAR에서 세포질 신호전달 분자는 CD3 제타에서 유래한 세포질 신호전달 서열을 포함하는 것이 특히 바람직하다.
- [0353] 바람직한 구현예에서, CAR의 세포질 도메인은 그 자체로 CD3-제타 신호전달 도메인을 포함하거나 또는 본 발명의 CAR의 맥락에서 유용한 임의의 다른 바람직한 세포질 도메인(들)과 조합되도록 설계될 수 있다. 예를 들어, CAR의 세포질 도메인은 CD3 제타 사슬 부분 및 보조자극 신호전달 영역을 포함할 수 있다. 보조자극 신호전달 영역은 보조자극 분자의 세포 내 도메인을 포함하는 CAR의 한 부분을 지칭한다. 보조-자극 분자는 항원 수용체 또는 항원에 대한 림프구의 효율적인 반응에 필요한 그들의 리간드 이외의 세포 표면 분자이다. 그러한 분자들의 예시는 CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, lymphocyte function-associated antigen-1(LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3 및 CD83과 특이적으로 결합하는 리간드 등을 포함한다. 따라서, 본 발명은 보조-자극 신호전달 요소로 주로 4-1BB를 예시하였지만, 다른 보조자극 요소들이 본 발명의 범위 내에 있다.
- [0354] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 세포 내 도메인은 보조-자극 신호전달 영역 및 제타 사슬 부분을 포함한다. 보조-자극 신호전달 영역은 보조-자극 분자의 세포 내 도메인을 포함하는 CAR 분자의 한 부분을 지칭한다. 보조-자극 분자는 항원 수용체 또는 항원에 대한 림프구의 효율적인 반응에 필요한 그들의 리간드 이외의 세포 표면 분자이다.
- [0355] 여기에 사용된 용어 "보조-자극 리간드"는 T 세포 상의 동족 보조-자극 분자와 특이적으로 결합하여, 예를 들어, 펩타이드가 로딩된 MHC 분자와 TCR/CD3 복합체의 결합에 의해 제공된 1차 시그널에 추가하여 이에 제한되는 것은 아니나 증식, 활성화, 분화 등을 포함하여 T 세포 반응을 매개하는 시그널을 제공하는 항원 제시 세포 [예를 들어, aAPC(인공 항원 제시 세포), 수지상 세포, B 세포 등] 상의 분자를 포함한다. 보조-자극 리간드는 CD7, B7-1(CD80), B7-2(CD86), PD-L1, PD-L2, 4-1BBL, OX40L, inducible costimulatory ligand(ICOS-L), intercellular adhesion molecule(ICAM), CD30L, CD40, CD70, CD83, HLA-G, MICA, MICB, HVEM, 림포톡신 베타 수용체, 3/TR6, ILT3, ILT4, HVEM, Toll 리간드 수용체에 결합하는 작용제 또는 항체 및 B7-H3와 특이적으로 결합하는 리간드를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0356] 또한, 보조-자극 리간드는 특히 T 세포 상에 존재하는 보조-자극 분자와 특이적으로 결합하는 항체를 포함하며, 예컨대, CD27, CD28, 4-1BB, OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, lymphocyte function-associated antigen-1(LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3 및 CD83과 특이적으로 결합하는 리간드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0357] "보조-자극 분자"는 보조-자극 리간드와 특이적으로 결합하는 T 세포 상의 동족 결합 파트너를 지칭하며, 이에 의해 T 세포에 의한 보조-자극 반응, 예컨대, 증식을 매개하나, 이에 제한되지는 않는다. 보조-자극 분자는 MHC 클래스 I 분자, BTLA 및 Toll 리간드 수용체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0358] 여기에 사용된 바와 같이, "보조-자극 시그널"은 TCR/CD3 라이게이션과 같은 1차 시그널과 조합하여 T 세포 증식 및/또는 주요 분자의 상향조절 또는 하향조절을 유도하는 시그널을 지칭한다.
- [0359] 용어 "자극"은 자극 분자(예를 들어, TCR/CD3 복합체)와 그것의 동족 리간드의 결합에 의해 유도된 1차 반응을 의미하며, 이에 따라 TCR/CD3 복합체를 통한 시그널 전달과 같은 시그널 전달 사건을 매개하나, 이에 제한되지는 않는다. 자극은 TGF- β 의 하향조절 및/또는 세포골격 구조의 재구성 등과 같은 특정 분자의 변화된 발현을 매개할 수 있다.
- [0360] 여기에 사용된 용어 "자극 분자"는 항원 제시 세포 상에 제시하는 동족 자극 리간드와 특이적으로 결합하는 T 세포 상의 분자를 의미한다.

- [0361] 여기에 사용된 "자극 리간드"는 항원 제시 세포(예를 들어, aAPC, 수지상세포, B 세포 등)상에 제시될 때 T 세포 상의 동족 결합 파트너(여기서 "자극 분자"로 지칭됨)와 특이적으로 결합하여 활성화, 면역 반응의 개시, 증식 등을 포함하여 이에 제한되지는 않는 T 세포에 의한 1차 반응을 매개할 수 있는 리간드를 의미한다. 자극 리간드는 당업계에 잘 알려져 있으며, 특히 펩타이드가 로딩된 MHC 클래스 I 분자, 항-CD3 항체, 거대작용제 항-CD28 항체 및 거대작용제 항-CD2 항체를 포함한다.
- [0362] 세포질 도메인과 관련하여, 본 발명의 일부 구현예들의 CAR 분자는 CD28 및/또는 4-1BB 신호전달 도메인 그 자체를 포함하거나, 본 발명의 일부 구현예들의 CAR 분자의 맥락에서 유용한 임의의 다른 원하는 세포질 도메인(들)과 조합하여 포함하도록 설계될 수 있다. 일 구현예에서, CAR의 세포질 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인을 추가로 포함하도록 설계될 수 있다. 예를 들어, CAR의 세포질 도메인은 CD3-제타, 4-1BB 및 CD28 신호전달 분자 및 이의 조합을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0363] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 세포 내 도메인은 CD3ζ(CD247, CD3z), CD28, 41BB, ICOS, OX40 및 CD137로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나, 예를 들어, 적어도 둘, 적어도 셋, 적어도 넷, 적어도 다섯, 예컨대, 적어도 여섯 개의 폴리펩타이드를 포함한다.
- [0364] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 세포 내 도메인은 CD3ζ-사슬[CD247 분자, "CD3-제타" 및 "CD3z"로도 알려짐; GenBank Accession NOs. NP_000725.1 및 NP_932170.1]를 포함하고, 이는 내재적 TCR로부터의 시그널의 1차 송신기이다.
- [0365] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 세포 내 도메인은 CAR의 세포질 꼬리에 다양한 보조-자극 단백질 수용체를 포함하여 T 세포에 추가 시그널을 제공한다(2세대 CAR). 예시는 CD28[예를 들어, GenBank Accession Nos. NP_001230006.1, NP_001230007.1, NP_006130.1], 4-1BB[tumor necrosis factor receptor superfamily, member 9(TNFRSF9)], "CD137"로도 알려짐, 예를 들어, GenBank Accession No. NP_001552.2] 및 ICOS[inducible T-cell co-stimulator, 예를 들어, GenBank Accession No. NP_036224.1]를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 전임상 연구에 따르면 2세대 CAR 디자인은 T 세포의 항종양 활성을 향상시키는 것으로 나타났다.
- [0366] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 세포 내 도메인은 효능을 추가로 향상시키기 위해 CD3z-CD28-41BB 또는 CD3z-CD28-OX40과 같은 복수의 신호전달 도메인을 포함한다. 용어 "OX40"은 tumor necrosis factor receptor superfamily, member 4(TNFRSF4), 예를 들어, GenBank Accession No. NP_003318.1("3세대" CARs)로 지칭된다.
- [0367] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 세포 내 도메인은 CD28-CD3z, CD3z, CD28-CD137-CD3z를 포함한다. 용어 "CD137"은 tumor necrosis factor receptor superfamily, member 9(TNFRSF9), 예를 들어, GenBank Accession No. NP_001552.2로 지칭된다.
- [0368] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, CAR 분자가 자연 살해 세포로 설계되면 신호전달 도메인은 CD28 및/또는 CD3ζ일 수 있다.
- [0369] 막관통 도메인은 천연 또는 합성 소스로부터 유래할 수 있다. 소스가 천연 인 경우, 도메인은 임의의 막-결합 또는 막관통 단백질로부터 유래할 수 있다. 본 발명에서 특히 사용되는 막관통 영역은 T-세포 수용체의 알파, 베타 또는 제타 사슬(즉, 이들의 적어도 막관통 영역(들)을 포함한다), CD28, CD3 epsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154로부터 유래할 수 있다. 택일적으로, 막관통 도메인은 합성일 수 있고, 이 경우, 주로 루신 및 발린과 같은 소수성 잔기를 포함할 것이다. 바람직하게는 페닐알라닌, 트립토판 및 발린의 삼중항이 합성 막관통 도메인의 각 말단에서 발견될 것이다. 선택적으로, 바람직하게는 2 내지 10의 아미노산 길이의 짧은 올리고- 또는 폴리펩타이드 링커가 막관통 도메인과 CAR의 세포질 신호전달 도메인 간의 결합을 형성할 수 있다. 글리신-세린 이중항은 특히 적당한 링커를 제공한다.
- [0370] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 본 발명의 일부 구현예들의 CAR 분자에 포함된 막관통 도메인은 CAR에서 도메인 중 하나와 자연적으로 결합되는 막관통 도메인이다. 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 막관통 도메인은 수용체 복합체의 다른 구성원과의 상호작용을 최소화하기 위해 같거나 상이한 표면 막 단백질의 막관통 도메인들에 그러한 도메인들이 결합하는 것을 피하기 위해 선택되거나 아미노산 치환에 의해 변형될 수 있다.
- [0371] 일부 구현예들에 따르면, CAR 분자의 세포외 도메인과 막관통 도메인 사이, 또는 CAR 분자의 세포질 도메인과 막관통 도메인 사이에 스페이서 도메인이 포함될 수 있다. 여기에 사용된 바와 같이, 용어 "스페이서 도메인"은 일반적으로 세포외 도메인 또는 폴리펩타이드 사슬 내 세포질 도메인 중 어느 하나에 막관통 도메인을 결합시키는 기능을 하는 임의의 올리고- 또는 폴리펩타이드를 의미한다. 스페이서 도메인은 300까지의 아미노산, 바람직

하계는, 10 내지 100의 아미노산, 및 가장 바람직하게는 25 내지 50의 아미노산을 포함할 수 있다.

- [0372] 본 발명의 일부 구현예들의 일 양태에 따르면, TCRL 항체(가용성 또는 불용성, 예를 들어 TCR/CAR)를 대상체에 투여하여 대상체의 병변을 치료하는 것을 포함하는 그것을 필요로 하는 대상체에서 병변을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0373] 또한, 병변, 예를 들어, 암, 바이러스 감염 또는 자가면역 질환을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 여기에 정의된 TCRL 항체(가용성 또는 불용성, 예를 들어, TCR/CAR)의 용도가 제공된다.
- [0374] TCRL의 선택은 자연적으로 병변에서의 그것의 제시에 의존할 것이다. 예시적 TCRL 및 그들의 병변과의 연계는 상기 표들에서 제공된다.
- [0375] 용어 "치료하는"은 병변(질환, 장애 또는 상태)의 발생을 억제, 예방 또는 정지, 및/또는 병변의 감소, 경감 또는 퇴행을 유발하는 것을 지칭한다. 당업자는 다양한 방법론 및 분석들이 병변의 발생을 평가하는데 사용될 수 있고, 유사하게, 다양한 방법론 및 분석들이 병변의 감소, 경감 또는 퇴행을 평가하는데 이용될 수 있는 것으로 이해할 것이다.
- [0376] 여기에 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는 포유동물, 바람직하게는, 병변으로 고통받는 임의의 연령의 인간을 포함한다.
- [0377] 병변은 암, 바이러스 감염 및/또는 자가면역 질환일 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0378] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 병변은 암이다.
- [0379] 여기에 사용된 용어 "암"은 이상 세포의 빠르고 비조절적인 성장을 특징으로 하는 질환으로 정의된다. 암세포는 국소적으로 또는 혈류 및 림프계를 통해 신체의 다른 부분들로 확산할 수 있다.
- [0380] 암은 혈액학적 악성종양, 고형 종양, 일차 또는 전이 종양일 수 있다. 다양한 암의 예시는 유방암, 전립선암, 난소암, 자궁경부암, 피부암, 췌장암, 대장암, 신장암, 간암, 뇌암, 림프종, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 백혈병, 폐암 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 일부 구현예들의 방법에 의해 치료될 수 있는 암의 추가적인 비-제한적 예시는 상기 표 1에서 제공된다.
- [0381] 치료될 수 있는 암은 혈관이 생성된 종양을 비롯하여 혈관이 생성되지 않거나, 아직 실질적으로 혈관이 생성되지 않은 종양을 포함한다. 암은 비-고형 종양(예컨대, 혈액학적 종양, 예를 들어 백혈병 및 림프종)을 포함하거나, 고형 종양을 포함할 수 있다. 본 발명의 항체로 치료되는 암의 유형은 암종, 아세포종 및 육종, 그리고 특정 백혈병 또는 림프성 악성종양, 양성 및 악성 종양들, 그리고, 악성종양들, 예를 들어, 육종, 암종 및 흑색종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 성인 종양/암 및 소아 종양/암 역시 포함된다.
- [0382] 혈액학적 암은 혈액 또는 골수의 암이다. 혈액학적(또는 혈액성) 암의 예시는 급성 백혈병(예컨대, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성(myelocytic) 백혈병, 급성 골수성(myelogenous) 백혈병 및 골수아구성, 전골수세포성, 골수단핵구성, 단핵구성 및 적백혈병), 만성 백혈병(예컨대, 만성 골수성(과립성) 백혈병, 만성 골수성(myelogenous) 백혈병 및 만성 림프구성 백혈병), 진성 적혈구 증가증, 림프종, 호지킨병, 비-호지킨 림프종(무통 및 고급 형), 다발성 골수종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 증쇄병, 골수이형성 증후군, 모상세포백혈병 및 골수이형성증을 포함한다.
- [0383] 고형 종양은 일반적으로 낭종이나 액체 영역을 포함하지 않는 비정상 조직이다. 고형 종양은 양성 또는 악성일 수 있다. 다른 유형의 고형 종양은 이들을 형성하는 세포의 유형(예를 들어, 육종, 암종 및 림프종)으로 명명된다. 육종 및 암종과 같은 고형 종양의 예시는 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골육종 및 다른 육종, 윤활막종, 중피종, 유잉종양, 평활근육종, 횡문근육종, 대장 암종, 림프구성 악성종양, 췌장암, 유방암, 폐암, 난소암, 전립선암, 간세포 암종, 편평세포 암종, 기저세포 암종, 선암, 땀샘 암종, 연수 갑상선암, 갑상선 유두암, 크롬친화성 세포종 피지샘암, 유두암, 유두 선암, 수질암, 기관지원성 암종, 신장세포 암종, 간세포 선종, 담관암, 융모막 암종, 윌름스 종양, 자궁경부암, 고환 종양, 정상피종, 방광 암종, 흑색종 및 CNS 종양(예컨대, 신경교종(뇌줄기 신경교종 및 혼합 신경교종 같은), 교모세포종(다형성 교모세포종으로도 알려짐) 성상세포종, CNS 림프종, 배아종, 수모세포종, 신경집종 두개인두종(Schwannoma craniopharyngioma), 뇌실막세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경종, 희소돌기아교세포종, 뇌수막종, 신경아세포종, 망막아세포종 및 뇌 전이)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0384] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 병변은 고형 종양이다.

- [0385] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 본 발명의 일부 구현예들의 방법의 의약 결과물은 항-종양 효과를 가진다.
- [0386] 여기에 사용된 용어 "항-종양 효과"는 종양 체적의 감소, 종양세포 수의 감소, 전이 수의 감소, 기대 수명의 증가, 또는 암 상태와 연관된 다양한 생리적 징후의 개선으로 나타날 수 있는 생물학적 효과를 지칭한다. "항-종양 효과"는 또한 본래의 종양 발생의 예방에 본 발명의 의약이 능력을 나타낼 수 있다.
- [0387] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 병변은 바이러스 감염이다.
- [0388] 본 발명의 일부 구현예들의 항체들에 의해 치료될 수 있는 바이러스 감염의 비-제한적 예시는 상기 표 2에 기술된다.
- [0389] 본 발명의 일부 구현예들에 따르면, 병변은 자가면역 질환이다.
- [0390] 본 발명의 일부 구현예들의 방법 및 의약에 의해 치료될 수 있는 자가면역 질환의 비-제한적 예시는 특히 에디슨 질환, 알로페시아 그레아타(alopecia greata), 강직성 척추염, 자가면역성 간염, 자가면역성 이하선염, 쉐리악(코엘리악), 크론병, 당뇨병(제1형), 이영양성 수포성 표피박리증, 부고환염, 사구체신염, 그레이브스병, 켈랑-바레 증후군, 하시모토병, 용혈성 빈혈, 진신 홍반성 낭창, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 심상 천포창, 건선, 류마티스 열, 류마티스 관절염, 사르코이드증, 피부경화증, 쇼그렌 증후군, 척추관절증, 갑상선염, 혈관염, 백반증, 점액수종, 악성 빈혈, 폐양성 대장염, 뇌졸중을 포함한다.
- [0391] 본 발명의 일부 구현예들의 항체는 유기체에 그 자체로 또는 적당한 담체 또는 부형제들과 혼합한 약학 조성물로 투여될 수 있다.
- [0392] 여기에 사용된 "약학 조성물"은 생리학적으로 적당한 담체 및 부형제들과 같은 다른 화학적 성분들과 함께 여기에 기술된 하나 이상의 활성 성분들의 제제를 지칭한다. 약학 조성물의 목적은 유기체로의 화합물의 투여를 용이하게 하기 위한 것이다.
- [0393] 여기에서 용어 "활성 성분"은 생물학적 효과에 대해 책임이 있는 항체를 지칭한다.
- [0394] 하기에, 상호교환적으로 사용될 수 있는 문구 "생리학적으로 허용 가능한 담체" 및 "약학적으로 허용 가능한 담체"는 유기체에 유의적인 자극을 유발하지 않고 투여된 화합물의 생물학적 활성 및 특성들을 폐기하지 않는 담체 또는 희석제를 지칭한다. 어쥘버트는 이들 문구에 포함된다.
- [0395] 여기서, 용어 "부형제"는 활성 성분의 투여를 보다 용이하게 하기 위해 약학 조성물에 추가된 불활성 물질을 지칭한다. 부형제들의 예시는 칼슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트, 다양한 당과 전분 유형, 셀룰로스 유도체들, 젤라틴, 식물성 오일 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0396] 약물의 제형 및 투여를 위한 기술은 "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, latest edition에서 볼 수 있고, 이는 참조로 여기에 포함된다.
- [0397] 투여의 적당한 경로는 예를 들어, 경구, 직장, 경점막, 특히 경비(transnasal), 장 또는 근육내, 피하 및 골수내 주사를 포함하여 비경구 전달, 그리고, 척수강내, 직접 심실내, 심장내, 예를 들어, 우심실 또는 좌심실로, 공통 관상 동맥으로, 정맥내, 정맥내, 복강내, 비강내 또는 안내 내 주사를 포함할 수 있다.
- [0398] 중추신경계(CNS)로의 약물 전달의 통상적인 접근법은 다음을 포함한다: 신경외과적 전략들(예를 들어, 뇌내 주사 또는 뇌실내 주입); BBB의 내인성 수송 경로 중 하나를 이용하는 시도에서 약제의 분자 조작(예를 들어, 내피세포 표면 분자에 대한 친화도를 가진 수송 펩타이드와 그 자체가 BBB를 가로지르는 것이 불가능한 약제를 포함하는 키메라 융합 단백질의 생산); 약제의 지질 용해도를 증가하도록 설계된 약학적 전략들(예를 들어, 지질 또는 콜레스테롤 담체와 수용성 약제의 컨주게이션); 및 (경구 동맥으로의 만니톨 용액의 주입 또는 안지오텐신 펩타이드와 같은 생물학적 활성 약제의 사용으로 인한) 고삼투적 붕괴에 의한 BBB의 본래의 상태의 일시적 파괴를 포함한다. 그러나 이들 전략 각각은 침습성 외과적 절차와 관련된 내재적 위험, 내인성 수송 시스템에서 고유한 한계에 의해 부과된 크기 제한, CNS의 외부에서 활동적인 담체 모티프로 이루어진 키메라 분자의 전신 투여와 연관된 잠재적으로 바람직하지 않은 생물학적 부작용, 그리고, BBB가 손상된 뇌의 영역 내 뇌 손상의 잠재적 위험과 같은 한계를 가지고 있어 차선의 전달 방법에 불과하다.
- [0399] 택일적으로, 예를 들어, 약학 조성물을 환자의 조직 영역 내로 직접 주사함으로써 전신적 방식보다는 국소적 방식으로 약학 조성물을 투여할 수 있다.
- [0400] 용어 "조직"은 기능 또는 기능들을 수행하도록 설계된 세포로 구성된 유기체의 일부를 지칭한다. 예시는

뇌조직, 망막, 피부 조직, 간 조직, 췌장 조직, 뼈, 연골, 연결 조직, 혈액 조직, 근육 조직, 심장 조직 뇌 조직, 혈관 조직, 신장 조직, 폐 조직, 생식 조직, 조혈 조직을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

- [0401] 본 발명의 일부 구현예들의 약학 조성물들은 당업계에 잘 알려진 공정들, 예를 들어, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 균질화, 유화, 캡슐화, 포집 또는 동결건조 공정들에 의해 제조될 수 있다.
- [0402] 따라서, 본 발명의 일부 구현예들에 따른 용도를 위한 약학 조성물들은 약학 적으로 사용될 수 있는 제제로 활성 성분을 가공하는 것을 용이하게 하는 부형제 및 보조제들을 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용 가능한 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제형화 될 수 있다. 적당한 제형은 선택된 투여 경로에 의존한다.
- [0403] 주사의 경우, 약학 조성물의 활성 성분들은 수용액, 바람직하게는 한스 용액, 링거 용액 또는 생리 식염수와 같은 생리학적으로 적합한 버퍼로 제형화될 수 있다. 경점막 투여를 위해, 침투되는 장벽에 적합한 침투제가 제형에 사용된다. 그러한 침투제는 일반적으로 당업계에 공지되어있다.
- [0404] 경구 투여의 경우, 당업계에 잘 알려진 약학적으로 허용 가능한 담체와 활성 화합물을 배합하여 약학 조성물을 쉽게 제형화할 수 있다. 그러한 담체는 환자에 의한 경구 섭취를 위한 정제, 환제, 당의정, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 현탁액 등과 같이 제형화 될 수 있다. 경구용 약학 제제는 고체 부형제를 사용하여 선택적으로, 생성된 혼합물을 분쇄하고, 원한다면 적합한 보조제를 첨가한 후 과립의 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 수득하여 제조될 수 있다. 적당한 부형제들은 특히 락토오스, 수크로오스, 만니톨 또는 솔비톨을 포함하여 당류와 같은 충전제; 예를 들어 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 검 트라가칸스, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로스, 소듐 카보메틸셀룰로스과 같은 셀룰로스 제제; 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)와 같은 생리학적으로 허용 가능한 고분자이다. 원한다면, 가교-결합된 폴리비닐 피롤리돈, 아가, 또는 알긴산 또는 이의 염, 예컨대, 소듐 알기네이트와 같은 붕해제를 첨가할 수 있다.
- [0405] 당의정 코어는 적당한 코팅제와 함께 제공된다. 이 목적을 위해, 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 젤, 폴리에틸렌 글리콜, 티타늄 디옥사이드, 래커 용액 및 적당한 유기용매 또는 용매 혼합물을 선택적으로 포함할 수 있는 농축된 당 용액이 사용될 수 있다. 염료 또는 안료를 정제 또는 당의정 코팅에 첨가하여 활성 화합물 투여량의 상이한 조합을 확인하거나 특성화할 수 있다.
- [0406] 경구적으로 사용될 수 있는 약학 조성물은 젤라틴으로 제조된 푸쉬-핏(push-fit) 캡슐 그리고 젤라틴 및 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소제로 제조된 연질의, 밀봉 캡슐을 포함한다. 푸쉬-핏 캡슐은 락토오스와 같은 충전제, 전분과 같은 바인더, 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제 및 선택적으로 안정화제와의 혼합물에서 활성 성분들을 포함할 수 있다. 연질의 캡슐에서, 활성 성분들은 적당한 액체, 예컨대, 지방 오일, 액상 파라핀 또는 액상 폴리에틸렌 글리콜에 용해되거나 현탁될 수 있다. 추가로, 안정화제가 첨가될 수 있다. 경구 투여용 제형 모두 선택된 투여 경로에 적합한 투여량이어야 한다.
- [0407] 구강 투여의 경우, 조성물은 통상적인 방식으로 제형화 된 정제 또는 로젠 지 형태를 취할 수 있다.
- [0408] 비강 흡입에 의한 투여의 경우, 본 발명의 일부 구현예들에 따른 용도를 위한 활성 성분들은 적절한 추진제, 예를 들어 디클로로플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄 또는 이산화탄소를 사용하여 가압 팩 또는 네블라이저로부터 에어로졸 스프레이 제시의 형태로 편리하게 전달된다. 가압된 에어로졸의 경우에서, 투여량 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 디스펜서에 사용하기 위한 젤라틴과 같은 캡슐 및 카트리지는 화합물과 락토오스 또는 전분과 같은 적합한 분말 베이스의 분말 혼합물을 함유하여 제형화 될 수 있다.
- [0409] 여기에 기술된 약학 조성물은 예를 들어, 일시 주사(bolus injection) 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여용으로 제형화될 수 있다. 주사용 제형은 단위 투여량 형태, 예를 들어, 앰플, 또는 선택적으로 첨가된 보존제와 함께 다회투여량 컨테이너로 제시될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀션일 수 있으며 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 함유할 수 있다.
- [0410] 비경구 투여용 약학 조성물은 수용성 형태로 활성 제제의 수용액을 포함한다. 추가로, 활성 성분들의 현탁액은 적당한 유성 또는 수성 기반 주사 현탁액으로 제조될 수 있다. 적당한 지용성 용매 또는 비히클은 참기름과 같은 지방성 오일 또는 에틸 올레이트, 트리글리세라이드 또는 리포솜과 같은 합성 지방산 에스테르를 포함한다. 수성 주사 현탁액은 소듐 카복시메틸 셀룰로스, 솔비톨 또는 텍스트란과 같이 현탁액의 점도를 증가하는 물질을 포함할 수 있다. 선택적으로, 현탁액은 고도로 농축된 용액의 제제를 허용하기 위해 활성 성분들의 용해도를 증가시키는 적당한 안정화제 또는 제제들 역시 포함할 수 있다.

- [0411] 또는, 활성 성분은 사용하기 전에 적절 비히클, 예를 들어, 무균의 발열원이 없는 물 기반 용액으로 구성하기 위한 분말 형태일 수 있다.
- [0412] 본 발명의 일부 구현예들의 약학 조성물은 예를 들어, 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드와 같은 통상의 좌약 베이스를 사용하여 좌약 또는 정제 관장과 같은 직장 조성물로 제형화될 수도 있다.
- [0413] 본 발명의 일부 구현예들과 관련하여 사용하기에 적합한 약학 조성물은 활성 성분들이 의도된 목적을 달성하는데 효과적인 양으로 함유된 조성물들을 포함한다. 보다 구체적으로, 치료적 유효량은 장애(예를 들어, 암)의 예방, 경감 또는 개선 또는 치료되는 대상체의 수명을 연장하는데 효과적인 활성 성분들(TCRL-항체)의 양을 의미한다.
- [0414] 치료적 유효량의 결정은 특히 여기에서 제공된 구체적인 개시물에 비추어 당업자의 능력 범위 내에 있다.
- [0415] 본 발명의 방법에 사용된 임의의 제제에 대하여, 치료적 유효량 또는 투여량은 초기에 인 비트로 및 세포 배양 분석에서 추정될 수 있다. 예를 들어, 원하는 농도 또는 역가를 달성하기 위해 동물 모델에서 투여량을 공식화할 수 있다. 그러한 정보는 인간에서 유용한 투여량을 보다 정확하게 결정하는데 사용될 수 있다.
- [0416] 여기에 기술된 활성 성분들의 독성 및 치료적 효능은 인 비트로, 세포 배양 또는 실험동물에서의 표준 약학적 과정들에 의해 측정될 수 있다. 이들 인 비트로 및 세포 배양 분석 및 동물 연구에서 얻은 데이터는 인간에서 사용하기 위한 투여량의 범위를 공식화하는데 이용될 수 있다. 투여량은 사용된 투여 경로 및 사용된 투여 형태에 따라 다양할 수 있다. 정확한 제형, 투여 경로 및 투여량은 환자의 상태를 고려하여 개개인의 의사에 의해 선택될 수 있다(예를 들어, Fingl, et al., 1975, in "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch. 1 p.1를 볼 것).
- [0417] 투여 함량과 간격은 활성 성분들의 TCRL(TCRL 조직) 수준이 생물학적 효과를 유도하거나 억제하기에 충분하도록 개별적으로 조정될 수 있다(최소 유효 농도, MEC). MEC는 각 제제에 대해 다양할 것이나, 인 비트로 데이터로부터 평가될 수 있다. MEC를 달성하는데 필수적인 투여량은 개개인의 특징들과 투여 경로에 의존할 것이다. 검출 분석들은 혈장 농도를 측정하는데 사용될 수 있다.
- [0418] 치료될 상태의 중증도 및 반응성에 따라, 투약은 수일 내지 수주에서 지속 되는 치료 과정으로, 또는 관리가 이루어지거나 질환 상태의 감소가 달성될 때까지 단일 또는 복수의 투여일 수 있다.
- [0419] 투여되는 조성물의 양은 물론 치료되는 대상체, 고통의 중증도, 투여 방식, 처방 의사의 판단 등에 따라 좌우될 것이다.
- [0420] 본 발명의 일부 구현예들의 조성물들은 원한다면 FDA 승인을 받은 키트(진단 또는 치료)와 같이 활성 성분을 포함하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 포함할 수 있는 팩 또는 디스펜서 장치로 제시될 수 있다. 팩은 예를 들어 블리스터 팩과 같이 금속 또는 플라스틱 호일을 포함할 것이다. 팩 또는 디스펜서 장치에는 투여를 위한 설명서가 첨부될 수 있다. 팩 또는 디스펜서에는 의약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태로 컨테이너와 관련된 주의사항이 첨부될 수 있고, 상기 주의사항은 조성물의 형태 또는 인간 또는 수의학 투여에 대한 관청의 승인을 반영한 것이다. 그러한 주의사항은 예를 들어, 미국 식품의약국(FDA)의 승인을 받은 처방약이나 승인된 제품 삽입물의 라벨일 수 있다. 적합한 약학적 담체의 제제를 포함하는 조성물이 제조되고, 적당한 컨테이너에 넣고, 상술 한 바와 같이 지시된 상태의 치료를 위해 표지할 수 있다.
- [0421] 본 발명의 특정 구현예에 따르면, TCRL은 하기 표 3에 나타난 다음 항체들의 CDR을 포함하지 않으며, 각각의 CDR은 별개의 구현예로 간주된다.

표 3

#	항원	펩타이드	HLA 유형	TCRL 명칭	공정	Isotype	친화도	회사 또는 그룹	공개 년도	참고문헌
1	hCG-beta	TMTRVLQGV	HLA-A02	3F9	hybridoma	hIgG1		ReceptorLogic	2008	Neethling et al., 2008
2	hCG-beta	GVLPALPQV	HLA-A02	1B10	hybridoma	hIgG1		ReceptorLogic	2008	Neethling et al., 2008

3	MAGE-A3	FLWGPRLV	HLA-AO2	7D4	hybridoma		2.4 nM	INSERM V601, Nantes univ, (france)	2005	Bernardeau et al., 2005
4	NY-ESO-1	SLLMWITQV	HLA-AO2	3M4E5; 3M4F4	phage display	Fab	2-4 nM	Renner. Wellcome Trust Centre, U Oxford; U Hospital Zurich	2009	
5	WT1	RMFPNAPYL	HLA-AO2	ESK1	phage display	hIgG1	100 pM	Sloan Kettering	2013	US 2014/0271644 US 2014/0294841
6	PR1	VLQELNVTV	HLA-AO2	8F4	hybridoma	mouse IgG2a	9.9 nM	Texas univ. and Bio Scientific Corporation, Austin, TX	2011	Sergeeva et al., 2011
7	MAGE-A1	EADPTGHSY	HLA-AO1	G8; Hyb3 (hyb3 lost specificity)	phage disp.	Fab	250 nM; 14 nM	U Maastricht; U Rotterdam; Dyax	2000, 2008	Chames et al., 2000
8	p68	YLLPAIVHI	HLA-AO2	RL6A	hybridoma		0.42nM	Texas Tech U; Receptor Logic	2010	Verma et al., 2010
9	HBV Env 138-191	FLLTRILT I	HLA-AO2		hybridoma				2011	Sastry et al., 2011
10	West Nile Virus NS4B	SSVWNATTA (I)	H-2Db	RL36A	hybridoma		234 nM	Receptor Logic; Washington University School of Medicine	2014	
11	HA-1 H	VLHDDLLEA	HLA-AO2	#131	immunized phage display library	scFv CAR	14.9 nM	Fujita Health University, Toyoake, Japan	2014	
12	chorionic gonadotropin beta	GVLPALQV	HLA-AO2	3.2G1	hybridoma	IgG2a		Receptor Logic; Texas Tech University	2007	Weidanz et al., 2007
13	chorionic gonadotropin beta	GVLPALQV	HLA-AO2	RL4B	hybridoma	IgG	1.5 nM	Receptor Logic; Texas Tech University		
14	HBV Env	FLLTRILTI	HLA-AO2	Env183 /A2 MAb	hybridoma	IgG1 Kappa		Singapore Institute for Clinical Sciences	2011	
15	ovalbumin	SIINFEKL	H-2Kb	25-D1.16	hybridoma	IgG1	70 nM	NIH	1997	

16	Her2	KIFGSLAFL	HLA-A02	RL1B	hybridoma		2.69 nM	Texas Tech University (and Receptor Logic)	2013	US 2014/0065708
17	EBV EBNA1, LMP1, LMP2A	FMVFLQTHI, YLLEMLWRL, CLGGLTMTV	HLA-A02	LMP1#226	hybridoma, immunomagnetic enrichment		1.85-6.98 nM	Singapore universities	2013	US 2012/0294874
18	GP100	ITDQVPFSV	HLA-A02	GPA7				Chinese universities		
19	Multi-MAGE-A	YLEYRQVPG	HLA-A02	Fab AH5						US 2014/0120090; EP2658873; WO 2012/091564; APO-T B.V
21	West Nile	SLFGQRIEV	HLA-A02	RL14C			6.96 nM	Receptor logic		US 2014/0065708
22	Virus epitopes	SVGGVFTSV	HLA-A02	RL15A						

[0423] 이 적용으로부터 성숙한 특허의 존속기간 동안 많은 관련 TCRL이 개발될 것이고 TCRL이라는 용어의 범위는 그러한 모든 신기술을 선형적으로 포함하고자 하는 것으로 예상된다.

[0424] 여기에 사용된 용어 "약"은 $\pm 10\%$ 를 지칭한다.

[0425] 용어 "포함하다", "포함하는", "함유하다", "함유하는", "가지는" 및 그들의 활용은 "함유하나 이에 제한하지는 않는"을 의미한다.

[0426] 용어 "구성하는"은 "함유하고 이에 제한되는"을 의미한다.

[0427] 용어 "필수적으로 구성하는"은 조성물, 방법 또는 구조가 추가 성분들, 단계 및/또는 부분들을 포함할 수 있으나, 단지 추가 성분들, 단계 및/또는 부분들이 청구된 조성물, 방법 또는 구조의 기본적인 새로운 특징들을 실질적으로 바꾸지 않음을 의미한다.

[0428] 여기에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 맥락에서 명확하게 달리 지시하지 않는 한 복수의 참조들을 포함한다. 예를 들어, 용어 "하나의 화합물" 또는 "적어도 하나의 화합물"은 이의 혼합물을 포함하여 복수의 화합물을 포함할 수 있다.

[0429] 본 출원 전반에 걸쳐, 본 발명의 다양한 구현예들이 범위 포맷으로 제시될 수 있다. 범위 형식에서의 설명은 편의상 및 간략화를 위한 것이며 본 발명의 범위에 대한 융통성 없는 제한으로 해석되어서는 안 됨을 이해해야 한다. 따라서, 범위의 설명은 가능한 모든 하위 범위 그리고 그 범위 내의 개별 수치를 구체적으로 개시한 것으로 간주하여야 한다. 예를 들어, 1 내지 6과 같은 범위의 설명은 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등과 같은 하위 범위, 그리고, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5 및 6과 같은 개별 숫자를 구체적으로 개시한 것으로 간주하여야 한다. 이는 범위의 폭에 관계없이 적용된다.

[0430] 여기에서 수치 범위가 지시될 때마다, 표시된 범위 내에서 임의의 인용된 수치(분수 또는 정수)를 포함하는 의미이다. 문구 제1 지시 숫자와 제2 지시 숫자 "사이를 범위로 하는/범위로 하다", 그리고 제1 지시 숫자 "에서" 제2 지시 숫자 "까지"를 "범위로 하는/범위로 하다"는 여기에서 상호교환적으로 사용되며, 제1 및 제2 지시 숫자 그리고 그 사이의 모든 소수 및 정수 숫자들을 포함하는 의미이다.

[0431] 여기에 사용된 용어 "방법"은 공지되거나 화학, 약리학, 생물학, 생화학 및 의학 분야의 실무자에 의해 공지된 방식, 수단, 기술 및 과정들로부터 쉽게 개발되는 방식, 수단, 기술 및 과정들을 포함하여 주어진 일을 달성하기 위한 방식, 수단, 기술 및 과정들을 지칭한다.

- [0432] 여기에 사용된 바와 같이, 용어 "치료하는"은 상태의 진행을 폐기, 실질적으로 억제, 지연 또는 역전시키는 것, 상태의 임상적 또는 미적 증후를 실질적으로 개선하거나 상태의 임상적 또는 미적 증후의 출현을 실질적으로 예방하는 것을 포함한다.
- [0433] 특정 서열목록이 참조될 때, 그러한 참조는 예를 들어, 시퀀싱 오류, 클로닝 오류로부터 생기는 최소한의 서열 변이, 또는 염기 치환, 염기 결실 또는 염기 부가로부터 생기는 다른 변경들을 포함하여 그것의 상보적 서열에 실질적으로 대응하는 서열들도 포함하는 것으로 이해되며, 그러한 변이의 빈도는 50 뉴클레오타이드에서 1 미만, 또는 100 뉴클레오타이드에서 1 미만, 또는 200 뉴클레오타이드에서 1 미만, 또는 500 뉴클레오타이드에서 1 미만, 또는 1000 뉴클레오타이드에서 1 미만, 또는 5,000 뉴클레오타이드에서 1 미만, 또는 10,000 뉴클레오타이드에서 1 미만이 제공된다.
- [0434] 명확한 설명을 위해, 별도의 구현예들의 맥락에서 기술된 본 발명의 특정 특징들은 단일 구현예들의 조합을 통해 제공될 수도 있음을 알 수 있다. 반대로, 간략화를 위해, 단일 구현예의 맥락에서 기술된 본 발명의 다양한 특징들은 또한 개별적으로 또는 임의의 적절한 서브-컴비네이션으로 또는 본 발명의 임의의 다른 기술된 구현예에 적합하게 제공될 수 있다. 다양한 구현예들의 맥락에서 기술된 특정 특징들은 구현예가 이들 요소 없이 작동하지 않는 한, 그러한 구현예들의 본질적인 특징들로 고려되어서는 안된다.
- [0435] 진술한 바와 같이 청구 범위의 항에 청구된 바와 같은 본 발명의 다양한 구현예들 및 양태들은 하기 실시예에서 실험적 뒷받침을 발견한다.
- [0436] **실시예**
- [0437] 상기 설명과 더불어 본 발명의 일부 구현예들을 비제한적 방식으로 예시하는 하기 실시예들을 참조한다.
- [0438] 일반적으로, 여기에 사용된 명명법 및 본 발명에서 이용되는 실험실 과정들은 분자, 생화학적, 미생물학적 및 재조합 DNA 기술을 포함한다. 그러한 기술은 문헌에서 철저히 설명된다. 예를 들어, "Molecular Cloning: A laboratory Manual" Sambrook et al., (1989); "Current Protocols in Molecular Biology" Volumes I-III Ausubel, R. M., ed. (1994); Ausubel et al., "Current Protocols in Molecular Biology", John Wiley and Sons, Baltimore, Maryland (1989); Perbal, "A Practical Guide to Molecular Cloning", John Wiley & Sons, New York (1988); Watson et al., "Recombinant DNA", Scientific American Books, New York; Birren et al. (eds) "Genome Analysis: A Laboratory Manual Series", Vols. 1-4, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York (1998); US4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659 및 5,272,057에 기재된 방법론; "Cell Biology: A Laboratory Handbook", Volumes I-III Cellis, J. E., ed. (1994); "Culture of Animal Cells - A Manual of Basic Technique" by Freshney, Wiley-Liss, N. Y. (1994), Third Edition; "Current Protocols in Immunology" Volumes I-III Coligan J. E., ed. (1994); Stites et al. (eds), "Basic and Clinical Immunology" (8th Edition), Appleton & Lange, Norwalk, CT (1994); Mishell and Shiigi (eds), "Selected Methods in Cellular Immunology", W. H. Freeman and Co., New York (1980); 특허 및 과학 문헌에 광범위하게 기재되어 있는 이용 가능한 면역분석법, 예를 들어, US3,791,932; 3,839,153; 3,850,752; 3,850,578; 3,853,987; 3,867,517; 3,879,262; 3,901,654; 3,935,074; 3,984,533; 3,996,345; 4,034,074; 4,098,876; 4,879,219; 5,011,771 및 5,281,521; "Oligonucleotide Synthesis" Gait, M. J., ed. (1984); "Nucleic Acid Hybridization" Hames, B. D., and Higgins S. J., eds. (1985); "Transcription and Translation" Hames, B. D., and Higgins S. J., eds. (1984); "Animal Cell Culture" Freshney, R. I., ed. (1986); "Immobilized Cells and Enzymes" IRL Press, (1986); "A Practical Guide to Molecular Cloning" Perbal, B., (1984) and "Methods in Enzymology" Vol. 1-317, Academic Press; "PCR Protocols: A Guide To Methods And Applications", Academic Press, San Diego, CA (1990); Marshak et al., "Strategies for Protein Purification and Characterization - A Laboratory Course Manual" CSHL Press (1996); 이들 모두는 여기에 완전히 기재된 것처럼 참조로 포함된다. 이 문서 전반에 걸쳐 다른 일반적인 참조들이 제공된다. 여기의 과정들은 당업계에 잘 알려진 것으로 생각되며, 독자의 편의를 위해 제공된다. 여기에 포함된 모든 정보는 여기에 참조로 포함된다.
- [0439] **일반적인 재료 및 방법**
- [0440] **비오틴이 결합된 단일-쇄 MHC-펩타이드 복합체의 생산**
- [0441] 단일-쇄 MHC(scMHC)³-펩타이드 복합체는 이소프로필 β-D-티오갈락토사이드(IPTG) 유도 시 대장균에서 생산된

봉입체의 인 비트로 리폴딩에 의해 생산되었다. 간략하게, β_2 -미세글로불린 및 유연한 링커에 의해 서로 연결된 HLA-A2 유전자의 세포외 도메인을 함유하는 scMHC가 C 말단에서 부위-특이적 비오틴화를 위한 BirA 인식 서열을 포함하도록 조작하였다(scMHC-BirA). 인 비트로 리폴딩은 기술된 바와 같이 펩타이드의 존재하에서 수행되었다. 올바르게 접힌 MHC-펩타이드 복합체를 음이온 교환 Q-Sepharose 크로마토그래피(Pharmacia)에 의해 분리 및 정제한 다음, BirA 효소(Avidity)를 사용하여 부위-특이적 비오틴화를 수행하였다. 단일 쇠-MHC 펩타이드 복합체의 생산에 대한 더 상세한 설명은 Denkberg, et al. (2002) PNAS. 99:9421-9426에서 제공된다.

[0442] **플로우 사이토메트리**

[0443] T-B 하이브리드 T2 세포를 무혈청 RPMI 1640 배지로 세척하고 10^{-4} - 10^{-5} M 티로시나제₃₆₉₋₃₇₇YMDGTMSQV(SEQ ID NO: 1)/WT1₁₂₆₋₁₃₄(RMFPNAPYL, SEQ ID NO: 141) 펩타이드/MAGE-A4₂₃₀₋₂₃₉ SEQ ID NO: 176/MAGE-A9₂₂₃₋₂₃₁ 203/PAP₁₁₂₋₁₂₀ SEQ ID NO: 230 펩타이드 또는 관련 대조군 펩타이드(하기 표 15에 나열됨)를 포함하는 배지와 밤새 인큐베이션 하였다. 펩타이드-로딩된 T2 세포 상의 HLA-A2 결합 항체 BB7.2의 MFI와 로딩되지 않은 T2 세포(> 1)의 MFI 사이의 비를 사용하여 펩타이드 로딩 효율을 검증하였다(미도시됨).

[0444] T2 또는 프라이머리 세포 또는 세포주(10^6)를 4°C에서 1시간 동안 10 μ g/mL의 특이 Ab(비오틴화 되거나 그렇지 않은)와 함께 인큐베이션 한 다음, PE-표지된 항-마우스/인간/스트렙타비딘 Ab와 함께 4°C에서 45분간 인큐베이션 하였다. 항 마우스 2차 항체 또는 스트렙타비딘과의 작업은 D11 및 B47B6에 대해 유사한 결과를 제공하였음을 알 수 있을 것이다. 세포를 최종적으로 세척하고 다음에 따라 분석하였다:

[0445] FACS 1:

[0446] 기계: BD FACS calibur

[0447] 분석 소프트웨어: CELLQuest

[0448] FACS 2:

[0449] 기계: Beckman Coulter NAVIOS

[0450] 분석 소프트웨어: Kaluza version 1.3

[0451] **하이브리도마 기술을 이용한 HLA-A2/티로시나제₃₆₉₋₃₇₇/WT1₁₂₆₋₁₃₄/MAGE-A4₂₃₀₋₂₃₉/MAGE-A9₂₂₃₋₂₃₁/PAP₁₁₂₋₁₂₀에 대한 TCR-유사 항체의 생산**

[0452] HHD 마우스를 마우스당 50 μ g의 HLA-A2-펩타이드 복합체를 5-6회 주사로 면역화시켰다. QuilA 어쥬번트를 추가하여 첫 주사를 s.c로 2-3회 투여하였다. 하이브리도마 클론은 상기 복합체(이전에 Weidanz 등, Int. Rev. Immunol., 30:328-340에 기술된 바와 같이)로 면역화된 마우스로부터 분리한 비장 세포를 NSO 골수종 세포와 융합시켜 생성하고, 아래에 기술된 자동적 ELISA 분석에 의해 스크리닝 및 분리하였다. 예를 들어, 티로시나제 TCRL 선별을 위해 관련 TyrD369-377 펩타이드 HLA-A2 복합체를 사용하여 관련이 없는 p68-DDX5 대조군 펩타이드(SEQ ID NO: 2 YLLPAIVHI) HLA-A2 복합체와 비교하였다. 정제된 HLA-A2-Tyr 복합체 그리고 다른 HLA-A2 제한 펩타이드를 나타내는 대조군 HLA-A2 복합체(표 15)를 사용한 ELISA를 사용하여 특정 클론을 선별하였다. 분리된 하이브리도마 클론을 서브-클로닝하고 시퀀싱 하였다. 두 개의 클론(D11이라 부름, 도 68) 및 905-2-D7(D7이라 부름, 도 69)의 특성을 규명하였다.

[0453] 하이브리도마는 HAT DMEM 또는 무혈청 DCCM2 배지에서 >80%의 컨플루언시(confluency)가 되고, 상등액을 수집하였다. 정제된 IgG는 단백질 A 컬럼을 사용하는 친화도 크로마토그래피에 의해 배양 상등액으로부터 분리하였다. 정제된 단백질의 SDS-PAGE 분석은 ~ 150 kDa의 예상 분자량을 가진 균일하고 순수한 IgG를 나타냈다.

[0454] **전체 IgG Ab의 구축**

[0455] 인간 IgG1 κ Ab로의 발현을 위해 H 및 L Fab 유전자(MC1에만 해당)는 진핵생물 발현 벡터 pOptiVEC 및 pcDNA3.3-TOPO에 각각 클로닝 되었다. 각 서플 발현 벡터는 상이한 유전자 선택(pOptiVEC에 대해서는 DHFR/HT- 및 pcDNA3.3에 대해서는 제네티신)을 전달한다. FreeStyle MAX 시약(Invitrogen)을 사용하여 현탁 배양에서 디하이드로폴레이트 리덕타제(DHFR)-결핍, 중국 햄스터 난소(CHO) 유래 DG44 세포에 두 가지 구조물의 공동-트랜스펙션에 의해 발현이 촉진되었다. 공동-트랜스펙션 후, 세포를 선택 배지에서 성장시켰다. 티로시나제 369-377 펩타이드로 펄스된 JY T2 세포와 특이적으로 반응한 클론을 0.5% 혈청에서 성장에 적응시키고, 단백질 A 친화

도 크로마토그래피를 사용하여 추가로 정제하였다. 정제된 단백질의 SDS-PAGE 분석은 ~ 150 kDa의 예상 분자량을 가진 균일하고 순수한 IgG를 나타냈다.

[0456] **상등액 또는 정제된 Abs를 이용한 ELISA**

[0457] 개별 상등액 또는 정제된 TCRL 항체의 결합 특이성은 비오틴이 결합된 scMHC-펩타이드 복합체를 사용하여 ELISA에 의해 측정하였다. Maxi sorp 96 웰 ELISA 플레이트(Nunc #442404)를 밤새 BSA-비오틴($1\mu\text{g}/\text{웰}$)으로 코팅하였다. 세척 후, 플레이트를 스트렙타비딘($1\mu\text{g}/\text{웰}$)과 함께 인큐베이션 하고(1시간, RT), 광범위하게 세척한 다음, $0.25\mu\text{g}$ 의 MHC/펩타이드 복합체와 함께 인큐베이션하였다(1시간, RT). 플레이트를 PBS/2% 탈지유로 실온에서 30분간 차단한 후, $1\mu\text{g}/\text{웰}$ 의 상등액 또는 정제된 TCRL 항체와 함께 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 세척 후, 플레이트를 HRP-컨쥬게이트 된/항-인간 또는 마우스 Ab와 함께 인큐베이션 하였다. 검출은 TMB 테트라메틸벤지딘 시약(DAKO, S1599)을 사용하여 수행하였다. 정제된 상등액 또는 정제된 TCRL 항체들의 특이성 연구를 위해 HLA-A2-제한 펩타이드를 사용하였다.

[0458] **프로테온 XPR36 표면 플라즈몬 공명 결합 분석**

[0459] IgG TCR-유사 항체의 고정은 25°C 에서 수직 배향으로 GLM(일반 층 배지) 칩(Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA)상에서 수행하였고, 연속 러닝 버퍼는 PBST(10mM Na-포스페이트, 150 mM NaCl 및 0.005 % Tween 20, pH7.4)로 하였다. 5개의 채널을 $30\mu\text{L}/\text{min}$ 의 유속으로 0.04 M N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필) 카보디이미드(EDC)와 0.01 M 설폰-N-하이드록시숙신이미드(Sulfo-NHS)의 혼합물 $50\mu\text{L}$ 로 활성화시켰다. 항-마우스 또는 인간 IgG/뉴트라비딘을 10 mM 소듐 아세테이트 버퍼(pH 4.5)에서 $25\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 최종 농도로 희석하고 $150\mu\text{L}$ 의 1 M 에탄올아민-HCl(pH8.5)를 주입하였다. IgG TCRL 항체/정제된 비오틴이 결합된 단일-쇄 제조합 HLA-A2/티로시나제/WT1/MAGE-A4/MAGE-A9/PAP 복합체 리간드를 PBST에서 $5\text{--}10\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 희석하고 $90\mu\text{L}$ 를 $30\mu\text{L}/\text{min}$ 의 유속으로 수직 배향으로 주입하였다. 여섯 번째 채널은 참조로 사용하기 위해 비워 두었다. 분석물질인 정제된 단일-쇄 제조합 HLA-A2/티로시나제/WT1/MAGE-A4/MAGE-A9/PAP 복합체/Fab TCRL 항체를 5개의 상이한 농도(1000, 500, 250, 125 및 62.5 nM)를 사용하여 프로테온의 수평 배향으로($50\mu\text{L}/\text{min}$ 으로 $75\mu\text{L}$) 주입하였다. 실험 동안 칩 센서 표면에서 포획된 항체의 손실을 보정하기 위해 러닝 버퍼를 이중 참조용으로 여섯 번째 채널에 동시에 주입하였다. 모든 결합 센서그램은 통합된 ProteOn Manager(Bio-Rad Laboratories, Hercules, USA) 소프트웨어를 사용하여 수집, 처리 및 분석되었다. 결합 곡선은 1:1 결합 화학량론을 기술하는 랭무어 모델을 사용하거나 랭무어 및 물질 전달 한계 모델을 사용하여 조정하였다.

[0460] **기능 분석**

[0461] **LDH-방출 분석**

[0462] CytTox96®(Promega)을 사용하는 비-방사성 세포독성 분석에서 이중특이적 TCRL에 재지정된 표적 세포 살상을 측정하였다. 이 분석은 세포 용해시 방출되는 효소인 락테이트 탈수소효소(LDH)를 정량적으로 분석한다. 배양 상등액에서 방출된 LDH는 10분 결합된 효소적 분석으로 측정되며, 이로 인해 테트라졸륨 염(INT)이 적색 포르마잔 산물로 전환된다. 생산된 색의 양은 용해된 세포의 수에 비례한다.

[0463] 특히, 표적 세포 및 효과기 세포를 세척하고, 계수하고, 페놀 레드가 없는 cRPMI 배지(1% FBS)에서 재현탁 하였다. 표적 세포는 2.5×10^5 세포/mL의 세포 밀도로 조정하였고, 효과기 세포는 2.5×10^6 세포/mL의 세포 밀도로 조정하였다. $40\mu\text{L}(1 \times 10^4)$ 세포의 표적 세포를 96-웰 V-형 플레이트에서 배양하였다. 이중특이적 TCRL 시험 시약의 5배 농축 스톱을 다른 시험 농도를 얻기 위해 별도의 플레이트에 페놀 레드가 없는 배지에서 10배로 연속적으로 희석하여 가장 높은 시험 농도로 준비하였다. 이어서, 이중특이적 TCRL을 분석 플레이트에서 표적 세포에 $20\mu\text{L}/\text{웰}$ 씩 첨가하여 최종 지시된 적정된 양을 제공하였다. 이중특이적 TCRL과 혼합된 표적 세포를 함유하는 분석 플레이트를 $37^{\circ}\text{C}/5\% \text{CO}_2$ 에서 20분 동안 인큐베이션 하였다. 인큐베이션 후, $40\mu\text{L}$ 의 효과기 세포(1×10^5 세포)를 각 웰에 첨가하여 표적에 대한 효과기(E:T) 비율을 10:1로 만들었다. 효과기 자연 방출을 계산하기 위해 효과기 세포 단독, 표적 자연 방출을 계산하기 위해 표적 세포 단독, 그리고 최대 방출을 계산하기 위해 최종 $80\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 디곡시게닌과 함께 표적 세포를 사용하여 대조군 웰을 설정하였다. 각 조건은 최종 부피 $100\mu\text{L}$ 에서 3반복으로 분석하였다. 플레이트를 $37^{\circ}\text{C}/5\% \text{CO}_2$ 에서 24시간 동안 인큐베이션 하였다. 인큐베이션 기간 후, 플레이트를 $700 \times g$ 에서 5분간 원심분리하고 각 웰에서 옮긴 $50\mu\text{L}$ 를 96-웰 평평 바닥 Maxisorb 플레이트(Nunc)에서 대응하는 웰로 옮겼다. CytoTox96® 기질 혼합물은 제조사의 지침에 따라 CytoTox96® 분석 버퍼를 사용하여 재구성되었으며, $50\mu\text{L}$ 씩 플레이트의 각 웰에 첨가되었다. 플레이트를 알루미늄 호일로 덮고 실온에서 10분 동안

인큐베이션 하였다. 그런 다음 플레이트 판독기에서 흡광도를 490 nm에서 기록하였다. 세포독성의 백분율은 다음 방정식을 사용하여 계산되었다:

[0464] 특이 용해=[(실험-효과기 자연-표적 자연)/(표적 최대-표적 자연)]×100

[0465] 살상 분석을 위한 PBMC는 건강한 기증자로부터 분리하고, 모든 규제 IRB 승인 및 서면 동의를 갖추었다. 효과기 PBMC는 Lymphoprep 과정을 이용하여 분리한다.

[0466] **종양세포주 및 정상 프라이머리 세포**

[0467] 세포주 A375(흑색종), U2OS(골육종), TCCSUP(방광 암종) 및 Fib(섬유아세포)를 10% FBS(모두 GIBCO에 의해 공급됨)가 보충된 완전 DMEM에서 배양하였다. 501A, SKMe15, Mewo 및 1938(흑색종), Saos2(골육종), Panc1(췌장 암종), J82 및 UMUC3(방광), H1703(비소세포 폐 선암종), JVM2(맨틀세포 림프종), IM9(다발성 골수종), U266(골수종) 및 SW620(대장 선암종)을 10% FBS(모두 GIBCO에 의해 공급됨)가 보충된 완전 RPMI에서 배양하였다. 20% FBS(모두 GIBCO에 의해 공급됨)가 보충된 완전 RPMI에서 Malme3m(흑색종), JEK01(맨틀세포 림프종), SET2(필수 혈소판 감소증) 및 BV173(B 세포 전구체 백혈병)를 배양하였다. THP-1(AML)을 10% FBS(모두 GIBCO에서 공급됨)와 0.05 mM 베타-머캅토에탄올(Thermo-fisher 제품)이 보충된 완전 RPMI에서 배양하였다. OVCAR-3(난소 선암)은 20% FBS(모두 GIBCO에서 공급) 및 0.01mg/mL의 소 인슐린(시그마에서 공급)이 보충된 완전 RPMI에서 배양하였다. 모든 세포주는 7.5% CO₂의 가습 분위기에서 37°C에서 유지되었으며 American Type Culture Collection에서 구입하였다.

[0468] Sciencell에서 정상 프라이머리 간세포, 심장 근세포, 조골세포, 성상세포, 기관지 상피세포, 결장 평활근세포, 요로 상피세포 및 신장 상피세포를 얻고 제조사의 지침에 따라 배양하였다. 모든 세포주는 7.5% CO₂의 가습 분위기에서 37°C에서 유지되었다.

[0469] **Expi293 시스템에서 가용성 재조합 Fab Abs의 발현 및 정제**

[0470] Tyr D11 및 D7, MAGE-A4 C106B9, WT1 B47B6 및 ESK1 IgG의 VH-CH1 및 VL-CL 유전자를 진핵생물 발현 벡터 pcDNA3.4에서 Fab로 발현하도록 클로닝 하였다. His- 태그는 CH1 영역의 C-말단에 연결되었다.

[0471] 발현은 Fectamine transfection reagent(Life technologies)에 의해 Expi293 발현 배지(둘 다 Expi293 발현 시스템의 구성 성분들임)에서 Expi293F 인간 세포 내로 두 가지 구조물(중쇄 및 경쇄)의 동시 트랜스펙션에 의해 촉진되었다. 동시-트랜스펙션 후, 세포를 6일 동안 성장시켰다. 6일 후 세포를 700×g에서 5분간 원심분리 하였다. 원심분리 후, D11, D7, C106B9, B47B6 또는 ESK1 Fab를 함유하는 상등액을 세포로부터 제거하고, 0.22μm-필터를 통해 여과하였다. 상등액은 PBS에 대하여 밤새 투석하였다.

[0472] D11, D7, C106B9, B47B6 또는 ESK1 Fab 재조합 단백질을 금속 친화도 칼럼(Talon)으로 정제하고 PBS에 대해 밤새 투석하였다. 정제된 D11, D7, C106B9, B47B6 또는 ESK1 Fab를 환원 및 비-환원된 SDS-PAGE 상에서 분석하였다.

[0473] **Expi293 시스템에서 이중특이적 TCRL의 구축, 발현 및 정제**

[0474] 진핵생물 발현 벡터 pcDNA3.4에서 Tyr D11 및 D7, WT1 B47B6 및 ESK1 및 MAGE-A4 C106B9, IgGs의 VH-CH1 및 VL-CL 유전자를 이중특이적(BS)으로 발현하도록 클로닝 하였다(서열은 도 68-70에 도시됨, ESK1의 서열은 WO 2015/070061에서 이용 가능함). Tyr D11, WT1 B47B6 및 ESK1 및 MAGE-A4 C106B9의 경쇄 벡터의 경우, 항 CD3(클론 UCHT1) scFv를 VL 영역의 N-말단에 연결하였다(BS 포맷 3, #F3). 중쇄 벡터의 경우, His-태그는 CH1 영역의 C-말단에 연결되었다. Tyr D7의 경우, 항 CD3(클론 UCHT1) scFv를 중쇄의 VH 부위의 N-말단에 연결하고(BS 포맷 1, #F1), His-태그를 CH1 영역의 C-말단에 연결하였다.

[0475] 발현은 Fectamine transfection reagent(Life technologies)에 의해 Expi293 발현 배지(둘 다 Expi293 발현 시스템의 성분들임)에 있는 Expi293F 인간 세포 내로 두 구조물의 동시 트랜스펙션에 의해 촉진되었다. 동시-트랜스펙션 후, 세포를 6일 동안 성장시켰다. 6일 후에 세포를 700×g에서 5분간 원심분리 하였다. 원심분리 후, TCRL 이중특이적 항체를 함유하는 상등액을 세포로부터 제거하고, 0.22μm 필터를 통해 여과하였다. 상등액을 PBS에 대하여 밤새 투석하였다.

[0476] BS-TCRL 재조합 단백질은 2단계의 금속 친화도(Talon) 및 크기 배제 크로마토그래피(Superdex 200 10/300 GL GE)로 정제하였다. 정제된 BS-TCRL을 SDS-PAGE 상에서 분석하였다.

- [0477] **인 비보 분석**
- [0478] **501A 흑색종 세포주의 경우(ATCC, Manassas VA, USA)**
- [0479] 세포를 10% 우태아 혈청(GIBCO, Waltham MA, USA)이 보충된 RPMI1640 성장 배지(GIBCO, Waltham MA, USA)에서 배양하였다. 사람 말초혈액 단핵세포(PBMC)는 건강한 기증자로부터 SepMate™-50 튜브(Stemcell)를 사용하여 준비하였다.
- [0480] 0일째, 0.25mL의 인산염 완충 식염수(PBS)의 최종 부피에서 5×10^6 501A 흑색종 세포 \pm 25×10^6 PBMC(효과기:종양세포=5:1)를 단일 플랭크에서 8 내지 10주령의 암컷 NOD/SCID 마우스(Envigo, Israel; n = 6-8)에 피하 주사하였다; D7 이중특이적 TCRL(0.1mg/kg) 또는 비히클(PBS)을 0.2mL의 최종 부피로 s.c. 접종 후 24시간 마다 4회 투여량으로 1시간에 i.v.으로 투여하였다.
- [0481] **A375 흑색종 세포주(ATCC, Manassas VA, USA)의 경우**
- [0482] 세포를 10% 우태아 혈청(GIBCO, Waltham MA, USA)이 보충된 RPMI1640 성장 배지(GIBCO, Waltham MA, USA)에서 배양하였다.
- [0483] 활성화된 CD8 T-세포는 급속 팽창 프로토콜(REP)을 사용하여 인간 말초혈액 단핵세포(PBMC)로부터 제조되었다. Dynabeads® Untouched™ Human CD8 T Cells kit(Invitrogen)를 사용하여 CD8 T 세포를 농축한 후 SepMate™-50 튜브(Stemcell)를 사용하여 건강한 기증자의 말초혈액으로부터 나이트 PBMC를 생산하였다. 정제된 CD8 T 세포의 활성화는 10% FBS 및 100IU/mL의 인간 IL-2가 보충된 배지에서 72시간 동안 CD3(OKT3) 및 CD28에 대한 단클론 항체로 미리 코팅된 플라스크에서 수행하였다. 10% FBS, 3000IU/mL의 IL-2, 30ng/mL의 OKT3 및 2×10^8 조사된 PBMC가 보충된 배지에서 14일 동안 활성화된 세포를 확장시켰다.
- [0484] 0일째, 0.25mL의 인산염 완충 생리 식염수(PBS)의 최종 부피에서 5×10^6 A375 흑색종 세포 \pm 10×10^6 REP CD8 T 세포(효과기:종양세포=2:1)를 단일 플랭크에서 8 내지 10주령의 암컷 NOD/SCID 마우스(Envigo, Israel; n = 6-8)에 피하 주사하였다; MAGE-A4 C106B9 이중특이적 TCRL(0.1mg/kg), WT1 B47B6 이중특이적 TCRL(0.1mg/kg) 또는 비히클(PBS)을 최종 부피 0.2mL에서 s.c. 접종 후 1시간에 24시간 마다 4회 투여량으로 i.v. 투여하였다.
- [0485] 두 경우 모두(501A 및 A375) 두 개의 수직 치수로 캘리퍼를 사용하여 매주 2회 종양을 측정하였고, 종양 체적은 다음 공식을 사용하여 계산되었다:
- [0486]
$$width \times \left(\frac{length}{2} \right)^2 \times 3.14$$
- [0487] **본 연구에 사용된 다른 TCRL 항체들**
- [0488] MC1의 생성은 W02008/120202에 기술된다.
- [0489] ESK1의 생성(Dao T, Yan S, Veomett N, Pankov D, Zhou L, Korontsvit T, Scott A, Whitten J, Maslak P, Casey E, Tan T, Liu H, Zakhaleva V, Curcio M, Doubrovina E, O'Reilly RJ, Liu C, Scheinberg DA. Targeting the intracellular WT1 oncogene product with a therapeutic human antibody. Sci Transl Med. 2013 Mar 13;5(176):176ra33). 따라서, ESK1은 공개된 서열 W02015/070061의 서열목록에서 ESK1 전장 VH-SEQ ID NO:128 및 ESK1 전장 VL - SEQ ID NO: 130에 따라 합성 유전자 합성에 의해 생성되었다. 항체는 상술된 Expi293 시스템을 사용하여 IgG로서 HEK293 세포에서 생산되며, 단백질 A 친화도 크로마토그래피를 사용하여 배양 상등액으로부터 정제되었다.
- [0490] **핵산 추출**
- [0491] 제조사의 지침에 따라 RNeasy Plus Mini(Qiagen)를 사용하여 배양된 1×10^6 - 5×10^6 세포로부터 총 RNA를 추출하였다.
- [0492] **cDNA 합성**
- [0493] cDNA는 제조사의 지침에 따라 SuperScript® III First-Strand Synthesis System(Invitrogen)을 사용하여 oligo dT와 랜덤 헥사머(1:1)의 조합을 사용하여 1-5μg의 RNA로부터 합성하였다. F 또는 정량적 PCR에서 cDNA를 H₂O로 1:5로 희석하였다.

[0494] 일반 PCR

[0495] PCR 사이클링 조건은 95℃에서 2분간, 이어서 95℃에서 20초, 60℃에서 1분간, 72℃에서 1분간 40회 반복하였다. PCR은 72℃에서 10분 동안 최종 연장 후 종료되었다. 제조자의 지침에 따라 KAPA HiFi PCR Kit(Kapa Biosystems)를 사용하여 반응을 수행하였다.

[0496] 다음의 프라이머를 사용하였다:

[0497] 티로시나제 발현(예상 산물 크기: 117bp)을 위해, TYR_S: TTAGCAAAGCATACCATCA(SEQ ID NO: 3) 및 TYR_AS: CCAGACAAAGAGGTCATAA(SEQ ID NO: 4).

[0498] WT1(예상 산물 크기: 188bp)에 대해, WT1_S: AGGCTGCAATAAGAGATA(SEQ ID NO: 5) 및 WT1_AS: TTCGCTGACAAGTTTAC(SEQ ID NO: 6).

[0499] 증폭된 산물을 가시화하기 위해, 10 μ l의 시료를 2 μ l의 6 \times 로딩 버퍼(New England Biolabs)와 혼합하고, DNA 마커(New England Biolabs)와 함께 에티디움 브로마이드로 염색된 1.5% 아가로스 젤 상에서 전기영동 하였다. PCR 산물 밴드의 존재 및 강도는 ImageQuant LAS 4000(GE Healthcare Life Sciences)에서 측정하였다.

[0500] 정량적 PCR(qPCR)

[0501] 정량적 PCR은 제조사의 지침에 따라 ABI 7300 instrument(Applied Biosystems) 상에서 TaqMan Gene Expression Master Mix를 사용하여 시행되었다. 실시간 PCR을 위한 사이클 조건은 95℃에서 10분, 95℃에서 15초 및 60℃에서 1분간 40 사이클이었다. 실시간 PCR을 위한 프로브는 Applied Biosystems에서 구입하였다; 5' 말단에서, 이들은 형광색소 FAM에 컨주게이트 되었다. TYR(cat# Hs00165976), MAGE A4(cat# Hs00751150) 및 WT1(cat# Hs01103751)에 대해 다음의 분석(프라이머 및 프로브)을 사용하였다. 베타-액틴은 정규화를 위한 하우스 키핑 유전자로 사용되었다(cat # Hs99999903).

표 4

[0502] 본 연구에 사용된 펩타이드

Ala Scan - TyrD		
펩타이드 명칭	펩타이드-HLA-A2 서열	SEQ ID NO:
TyrD-A1	AMDGTMSQV	104
TyrD-A2	YADGTMSQV	105
TyrD-A3	YMAGTMSQV	106
TyrD-A4	YMDATMSQV	107
TyrD-A5	YMDGAMSQV	108
TyrD-A6	YMDGTASQV	109
TyrD-A7	YMDGTMAQV	110
TyrD-A8	YMDGTMSAV	111
TyrD-A9	YMDGTMSQA	112

표 5

[0503] 유사 펩타이드-TyrD

펩타이드 명칭	펩타이드-HLA-A2 서열	SEQ ID NO:	유사성
티로시나제 D (티로시나제 펩타이드)	YMDGTMSQV	113	
Tyrosinase N	YMNGTMSQV	114	
*KIAA0355	YMDNVMSQV	115	TyrD
KPNA1	VMDSKIVQV	116	TyrD
GPLD1	LMNGTLKQV	117	TyrD
TyrD-S1	SQDGTMSQV	118	TyrD
TyrD-S2	VMDTTKSQV	119	TyrD
TyrD-S3	GMDGTQQQI	120	TyrD
TyrD-S4	GMVGTMTQV	121	TyrD
TyrD-S5	MMDATFSQV	122	TyrD

TyrD-S6	QMDPTGSQL	123	TyrD
*TyrD-S7	SMDGSMRTV	124	TyrD
TyrD-S8	WMDGIASQI	125	TyrD
TyrD-S9	YLEGILSQV	126	TyrD
TyrD-S10	YMAIKMSQL	127	TyrD
TyrD-S11	YMDAVVSLV	128	TyrD
TyrD-S12	YMDGTNRRI	129	TyrD
TyrD-S13	YMDPSTYQV	130	TyrD
TyrD-S14	YMLGTHNHL	131	TyrD
TyrD-S15	YMPGTASLI	132	TyrD
TyrD-S16	YMRETRSQL	133	TyrD
*TyrD-S17	MMDGAMGYV	134	TyrD
*TyrD-S18	NMDSFMAQV	135	TyrD
*TyrD-S19	QMDFIMSCV	136	TyrD
*TyrD-S20	YEDLKMYQV	137	TyrD
*TyrD-S21	YMDTIMELV	138	TyrD
*TyrD-S22	YTDLMSTV	139	TyrD
*TyrD-S23	YVDFVMSSV	140	TyrD

[0504] * Ala-기반 유사 펩타이드

표 6

[0505] 유사 펩타이드-WT1

펩타이드 명칭	펩타이드-HLA-A2 서열	SEQ ID NO:	유사성
WT1(WT1 펩타이드)	RMFPNAPYL	141	
WT1-S1	LDFPNLPYL	142	WT1
*WT1-S2	RCFPNCPFL	143	WT1
WT1-S3	LMFENAAAYL	144	WT1
WT1-S4	RMFPNKYSL	145	WT1
WT1-S5	RLFPNAKFL	146	WT1
*WT1-S6	RLFPNLPFL	147	WT1
*WT1-S7	RMFPTPPSL	148	WT1
WT1-S8	RMVPRAVYL	149	WT1
WT1-S9	RMFFNGRYI	150	WT1
WT1-S10	RMLPHAPGV	151	WT1
WT1-S11	YMFPNAPYL	152	WT1
WT1-S12	AMDPNAAVY	153	WT1
WT1-S13	ICFPNAPKV	154	WT1
WT1-S14	NMFENGCYL	155	WT1
WT1-S15	NMPPNFPYI	156	WT1
WT1-S16	REMTQAPYL	157	WT1
WT1-S17	RMAPRAPWI	158	WT1
WT1-S18	RMEPRAPWI	159	WT1
WT1-S19	RMEPRAPWV	160	WT1
WT1-S20	RMFLNNPSI	161	WT1
WT1-S21	RMFQQTFYL	162	WT1
WT1-S22	RMNPNPSI	163	WT1
WT1-S23	RQFPNASLI	164	WT1
WT1-S24	RQFPNKDAL	165	WT1
WT1-S25	RVFPWASSL	166	WT1
WT1-S26	RLFPWGNKL	167	WT1

[0506] * Ala-기반 유사 펩타이드

표 7

[0507]

Ala 스캔-WT1

펩타이드 명칭	펩타이드-HLA-A2 서열	SEQ ID NO:
WT1-A1	AMFPNAPYL	168
WT1-A2	RAFPNAPYL	169
WT1-A3	RMAPNAPYL	170
WT1-A4	RMFANAPYL	171
WT1-A5	RMFPAAPYL	172
WT1-A7	RMFPNAAYL	173
WT1-A8	RMFPNAPAL	174
WT1-A9	RMFPNAPYA	175

표 8

[0508]

유사 펩타이드-MAGE-A4

펩타이드 명칭	펩타이드-HLA-A2 서열	SEQ ID NO:	유사성
MAGE-A4 (MAGE-A4 펩타이드)	GVYDGREHTV	176	
MAGE-A4-S1	GLADGRTHTV	177	MAGE-A4
MAGE-A4-S2	GVSDGRWHSV	178	MAGE-A4
MAGE-A4-S4	GVYDGEEHSV	179	MAGE-A4
MAGE-A4-S5	GLYDGMEHL	180	MAGE-A4
MAGE-A4-S6	GVSDGQWHTV	181	MAGE-A4
MAGE-A4-S9	GVYAGREHFL	182	MAGE-A4
MAGE-A4-S10	GLYDGMEHL I	183	MAGE-A4
MAGE-A4-S12	ASYDGTEVTV	184	MAGE-A4
MAGE-A4-S13	AVLDGRELRV	185	MAGE-A4
MAGE-A4-S15	GLYDGI EHF M	186	MAGE-A4
MAGE-A4-S16	GLYDGPVHEV	187	MAGE-A4
MAGE-A4-S17	GVCAGREHF I	188	MAGE-A4
MAGE-A4-S18	GVYAGRPLSV	189	MAGE-A4
MAGE-A4-S19	TVYDLREQSV	190	MAGE-A4
MAGE-A4-S20	VVDDGVEHTI	191	MAGE-A4
MAGE-A4-S21	GVFDGLHTV	192	MAGE-A4

표 9

[0509]

Ala 스캔-MAGE-A4

펩타이드 명칭	펩타이드-HLA-A2 서열	SEQ ID NO:
MAGE-A4-A1	AVYDGREHTV	193
MAGE-A4-A2	GAYDGREHTV	194
MAGE-A4-A3	GVADGREHTV	195
MAGE-A4-A4	GVYAGREHTV	196
MAGE-A4-A5	GVYDAREHTV	197
MAGE-A4-A6	GVYDGAHTV	198
MAGE-A4-A7	GVYDGRAHTV	199
MAGE-A4-A8	GVYDGREATV	200
MAGE-A4-A9	GVYDGREHAV	201
MAGE-A4-A10	GVYDGREHTA	202

표 10

[0510]

유사 펩타이드-MAGE-A9

펩타이드 명칭	펩타이드-HLA-A2 서열	SEQ ID NO:	유사성
MAGE-A9 (MAGE-A9 펩타이드)	ALSMGVYV	203	
MAGE-A9S1	ALSVLGVMV	204	MAGE-A9
MAGE-A9S3	ALSRKGIYV	205	MAGE-A9
MAGE-A9S4	ALSMYSYL	206	MAGE-A9
MAGE-A9S6	AVSHMGVLV	207	MAGE-A9
MAGE-A9S7	LLSLMGVLV	208	MAGE-A9
*MAGE-A9S8	VLSIMGVYA	209	MAGE-A9
MAGE-A9S10	ALQVRKVVV	210	MAGE-A9
MAGE-A9S11	ALQVYGVEV	211	MAGE-A9
MAGE-A9S13	ALSVAGGFV	212	MAGE-A9
MAGE-A9S14	ALSVLGKVV	213	MAGE-A9
MAGE-A9S15	ALSMIPAV	214	MAGE-A9
MAGE-A9S16	DLSVCSVYV	215	MAGE-A9
MAGE-A9S17	ILGVMGVDV	216	MAGE-A9
MAGE-A9S20	LLSVNGVSV	217	MAGE-A9
MAGE-A9S23	SLSPMGRYV	218	MAGE-A9
MAGE-A9S24	ALSAVMGVTL	219	MAGE-A9
MAGE-A9S25	AILLVMGVDV	220	MAGE-A9
MAGE-A9S26	ALSDHHVYL	221	MAGE-A9

[0511]

* Ala-기반 유사 펩타이드

표 11

[0512]

Ala 스캔-MAGE-A9

펩타이드 명칭	펩타이드-HLA-A2 서열	SEQ ID NO:
MAGE-A9-A2	AASVMGVYV	222
MAGE-A9-A3	ALAVMGVYV	223
MAGE-A9-A4	ALSAMGVYV	224
MAGE-A9-A5	ALSVAGVYV	225
MAGE-A9-A6	ALSVMAVYV	226
MAGE-A9-A7	ALSVMGAYV	227
MAGE-A9-A8	ALSVMGVAV	228
MAGE-A9-A9	ALSMGVYA	229

표 12

[0513]

유사 펩타이드-PAP

펩타이드 명칭	펩타이드-HLA-A2 서열	SEQ ID NO:	유사성
PAP (PAP 펩타이드)	TLMSAMTNL	230	
PAP(TLM)S1	TLMSAEANL	231	PAP
PAP(TLM)S2	QLCSAMTQL	232	PAP
PAP(TLM)S3	RLMSALTQL	233	PAP
PAP(TLM)S4	GLMSLTNTL	234	PAP
PAP(TLM)S5	GLMSMATNL	235	PAP
PAP(TLM)S6	GLMSMTNTL	236	PAP
PAP(TLM)S7	LLMSISTNL	237	PAP
PAP(TLM)S8	QLPSTMTNL	238	PAP
PAP(TLM)S9	TLASSMGNL	239	PAP
PAP(TLM)S10	TLFSALTGL	240	PAP
PAP(TLM)S11	TLGSATTEL	241	PAP

PAP(TLM)S12	TLMRAMTDC	242	PAP
PAP(TLM)S13	TLMSMVANL	243	PAP
PAP(TLM)S14	TLPSAETAL	244	PAP
PAP(TLM)S15	TLPSRMTVL	245	PAP
PAP(TLM)S18	RLMSALTQV	246	PAP
PAP(TLM)S19	SIHSQMTNL	247	PAP
PAP(TLM)S20	SIMFAMTPL	248	PAP
PAP(TLM)S21	TIVAAMSNL	249	PAP
PAP(TLM)S22	TLITAMEQL	250	PAP
PAP(TLM)S23	TLTSNMSQL	251	PAP

표 13

Ala 스캔-PAP

펩타이드 명칭	펩타이드-HLA-A2 서열	SEQ ID NO:
PAP A1	ALMSAMTNL	252
PAP A3	TLASAMTNL	253
PAP A4	TLMAAMTNL	254
PAP A6	TLMSAATNL	255
PAP A7	TLMSAMANL	256
PAP A8	TLMSAMTAL	257
PAP A9	TLMSAMTNA	258

표 14

MS에 의해 정상 필수 조직에서 발견된 유사 펩타이드

펩타이드 명칭	펩타이드 서열/ SEQ ID NO:	유전자	MS에 의해 정상 조직에서 발견된 펩타이드
KPNA1	VMDSKIVQV/259	KPNA1, KPNA5, KPNA6	Adrenal, bladder, brain cerebellum, brain cerebral cortex, brain cerebrum, colon, heart, intestine, kidney, liver, lung, mesothelial, nerve, pituitary, retina, spinal cord cervical, adipose, breast, duodenum, esophagus, gallbladder, ovary, pancreas, prostate, skin, spleen, stomach, testis, uterus
WT1-S10	RMLPHAPGV/260	HDAC1, HDAC2	Adrenal, bladder, brain cerebellum, brain cerebral cortex, brain cerebrum, colon, heart, intestine, kidney, liver, lung, mesothelial, nerve, pituitary, retina, spinal cord cervical, adipose, breast, duodenum, esophagus, gallbladder, ovary, pancreas, prostate, skin, spleen, stomach, testis, uterus
WT1-S12	AMDPNAAV/261	SERPINA6	Liver
WT1-S22	RMNPNSPSI/262	ERH	Colon, intestine, kidney, lung, duodenum, gallbladder, uterus
MAGE-A4-S1	GLADGRTHV/263	THBS3	Colon, endothelium, intestine, kidney, mesothelial, nerve, pituitary, duodenum, stomach
MAGE-A4-S16	GLYDGPVHEV/264	DPYSL4	Brain cerebellum, brain cerebrum, intestine, lung, prostate, spleen

MAGE-A4-S21	GVFDGLHTV/265	BTD	Brain cerebral cortex, intestine, kidney, liver, lung, mesothelial, retina, breast, duodenum, stomach, testis, uterus
MAGE-A9-S26	ALSDHHVYL/266	ALDOC	Adrenal, bladder, brain cerebellum, brain cerebral cortex, brain cerebrum, colon, endothelium, heart, intestine, kidney, liver, lung, mesothelial, nerve, pituitary, retina, spinal cord cervical, breast, duodenum, esophagus, prostate skin, spleen, stomach, testis, uterus
PAP-S3	RLMSALTQL/267	DAB2IP	Brain cerebellum, brain cerebral cortex, brain cerebrum, colon, heart, intestine, kidney, lung, mesothelial, nerve, retina, spinal cord cervical, adipose, breast, duodenum, prostate, spleen, uterus
PAP-S18	RLMSALTQV/268	RASAL2	Bladder, brain cerebellum, brain cerebral cortex, brain cerebrum, colon, endothelium, heart, intestine, kidney, liver, lung, mesothelial, nerve, pituitary, retina, spinal cord cervical, adipose, breast, duodenum, esophagus, gallbladder, ovary, prostate, skin, spleen, stomach, testis, uterus

표 15

대조군 펩타이드

펩타이드	펩타이드-HLA-A2 서열	SEQ ID NO:
MART1(26)	ELAGIGILTV	269
CMV	NLVPMVATV	270
Gag	SLYNTVATL	271
Tyrosinase D	YMDGTMSQV	272
WT-1	RMFPNAPYL	273
MAGE-A4	GVYDGREHTV	274
PAP	TLMSAMTNL	275
MAGE-A9	ALSVMGVYV	276
SSX-2	KASEKIFYV	277
NY-ESO	SLLMWITQC	278
UHRF1	TLFDYEVRL	279

실시예 I:

HLA-A2/티로시나제에 대한 TCR-유사 항체

HLA-A2/티로시나제369-377에 대한 TCR-유사 특이성을 가진 항체의 분리

MHC-TyrD369-377 복합체의 생성 - 본 발명자들에 의해 수행된 이전의 연구는 라지 항체 파지 라이브러리를 사용하여 종양 및 바이러스 T 세포 에피토프에 대한 펩타이드-특이적, HLA-A2-제한된 특이성을 가진 재조합 항체의 생성을 보여주었다. 이들 분자를 TCR-유사 항체라고 부른다. HLA-A2/TyrD369-377 복합체에 대한 특이성을 가진 항체를 생성하기 위해, 단일 쇠 MHC 구조물을 사용하여 티로시나제 펩타이드(티로시나제₃₆₉₋₃₇₇YMDGTMSQV, SEQ ID NO: 1)를 제시하는 재조합 펩타이드-HLA-A2 복합체를 생성하였다. 50µg/mouse의 HLA-A2-펩타이드 복합체를 HHD

마우스에 5-6회 주사로 면역화시켰다. QuilA 어쥬번트를 추가하여 첫 주사를 s.c로 2-3회 투여하였다. 하이브리도마 클론은 NS0 골수종 세포와 면역화된 마우스(이전에 Weidanz 등, Int. Rev. Immunol., 30: 328-340에 기재된 바와 같음)에서 분리된 비장 세포의 융합에 의해 생성되고, 상기 p68-DDX5 대조군 펩타이드와 접힌 TyrD369-377 펩타이드 및 HLA-A2 복합체를 사용하여 상술한 바와 같은 차등적 ELISA 분석에 의해 스크리닝 및 분리되었다.

[0521] 특이 클론들을 선별하기 위해 정제된 HLA-A2-Tyr 그리고 다른 HLA-A2-제한된 펩타이드를 나타내는 대조군 HLA-A2 복합체를 ELISA에 사용하였다. 분리된 하이브리도마 클론들을 서브-클로닝하고, 시퀀싱하였다. 두 개의 클론 906-11-D11(D11라 부름, 도 69) 및 905-2-D7(D7라 부름, 도 68)에 대해 특성규명을 하였다.

[0522] **HLA-A2/티로시나제 369-377에 대해 특이성을 가진 TCR-유사 항체의 특성규명**

[0523] 분리된 TCR-유사 항체들의 겔보기 친화도를 측정하기 위해, 항-마우스 IgG를 사용하여 SPR 센서 칩에 분리 정제된 IgG TCR-유사 항체를 고정하여 칩 표면에 TCR-유사 항체를 간접적으로 고정하는데 표면 플라즈몬 공명 결합 분석을 사용하였다. 분석물질은 다양한 농도로 사용된 정제된 단일-쇄 HLA-A2/티로시나제 복합체이다. 도 1에 도시된 바와 같이, SPR 분석의 센서그램은 HLA-A2/티로시나제 특이 TCR-유사 항체 클론 MC1, D11 및 D7에 대해 유사한 친화도를 나타내며, MC1 및 D11에 대해서는 4.1nM, D7에 대해서는 3.8nM의 대응하는 친화도를 가졌다. 이들 결과는 세 가지 TCR-유사 항체들 모두 특이 HLA-A2/펩타이드 복합체에 대해 4nM의 유사한 높은 친화도를 나타냄을 시사한다.

[0524] 티로시나제 369-377 펩타이드에 대해 분리된 TCR-유사 항체들의 우수한 펩타이드 에피토프 특이성을 조사하기 위해, 펩타이드 내 특이 잔기들이 알라닌으로 돌연변이되고 Ala 돌연변이 된 펩타이드에 대한 TCR-유사 항체들의 결합은 T2 항원 제시 세포로의 그들의 로딩에 의해 시험되는 알라닌 스캐닝이 수행되었다. 플로우 사이토메트리에 의해 결합이 모니터링 되었고, 평균 형광 강도(MFI)에 의해 측정된 바와 같이 제시된 돌연변이 펩타이드에 대한 TCR-유사 항체들의 결합의 정도는 천연의 돌연변이 되지 않은 티로시나제 펩타이드가 로딩된 T2 APC와의 비교를 통해 비교되었다. 다양한 Ala 돌연변이 된 펩타이드의 적당한 로딩(도 2에 기술됨)은 HLA-A2에 대한 BB7.2 단클론 항체를 사용하여 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 되었다.

[0525] 모든 Ala 돌연변이 된 펩타이드는 천연의 돌연변이 되지 않은 티로시나제 펩타이드와 비교하여 T2 세포로 효율적으로 로딩되었다(미도시됨). 펩타이드 로딩 효율은 펩타이드-로딩된 T2 세포에서 HLA-A2-결합 Ab BB7.2의 MFI와 로딩되지 않은 T2 세포의 MFI 사이의 비(> 1)를 사용하여 검증하였다. 도 2에 도시된 바와 같이, 세 가지 TCR-유사 항체들 모두 특정 돌연변이가 결합에 영향을 미치고 특정 펩타이드 위치에 Ala가 도입될 때 TCR-유사 항체의 결합 강도가 감소함에 따라 펩타이드 의존성 결합을 나타냈다. 이들 결과는 다양한 Ala 돌연변이 된 티로시나제 펩타이드로 로딩된 HLA-A2의 맥락에서 세 가지 TCR-유사 항체들 모두 펩타이드-특이적이고 제한된 결합을 나타냄을 시사하며, 이들 항체가 그들의 결합 특성들에서 TCR과 유사하므로 그들이 MHC-제한된 그리고 펩타이드-특이적 방식으로 MHC-펩타이드 복합체와 결합함을 시사한다.

[0526] 그러나 세 가지 TCR-유사 항체들은 Ala 돌연변이에 민감하고, 결합 민감도에 영향을 받는 펩타이드 내 위치의 수와 함께 그들의 우수한 특이성 및 펩타이드-의존적 반응성에서 상이하다. MC1은 한 위치 #6에서 단일 Ala 돌연변이 된 펩타이드에 대한 결합 시 90%의 현저한 감소를 나타냈고, D11 및 D7은 D11에 대해 두 개의 위치 #3, 6에서 >90%의 감소, 그리고 D7에 대해 4개의 위치 #3, 4, 6, 7에서 >90%의 감소를 나타냈다. Ala 돌연변이 된 펩타이드에 대한 MC1 결합에 대해 3개의 위치 #1, 3, 6에서 >70%의 매우 완만하지만 매우 유의한 감소가 더 관찰되었으나, D11 및 D7은 5개의 펩타이드 잔기가 Ala로 돌연변이 될 때(D11에 대해서는 #1, 2, 3, 4, 6의 위치, 그리고 D7에 대해서는 #2, 3, 4, 6, 7의 위치), >70%의 결합에서의 유의적인 감소를 나타냈다.

[0527] 종합적으로, 알라닌 스캐닝 분석은 Tyr 특이 TCR-유사 항체들을 적절히 결합시키는 다양한 Ala 돌연변이 된 Tyr 펩타이드의 능력에 의해 관찰되는 바와 같이 D11 및 D7은 MC1과 비교하여 Ala 돌연변이에 대해 더 영향을 받고 민감함을 나타낸다. 도 2에 제시된 데이터에 따르면, D11 및 D7은 MC1과 비교하여 그들의 결합 특성에서 더 펩타이드 제한적이고 민감하다: 그들은 4 내지 9개의 펩타이드 잔기에서 Ala 돌연변이에 민감하나(앵커 위치들을 포함하지 않는), MC1은 단지 3개의 위치에 민감하다. D11 및 D7은 각각 다섯 번째 위치 7 및 5에서 그들의 결합 특성이 훨씬 민감하다. 특히 D11은 위치 #7에서 68%, 위치 #5에서 67%, #8에서 59%로 결합을 감소시킨다: D7은 위치 #5에서 66%, 위치 #1에서 63%, 위치 #8에서 63%로 결합을 감소시킨다.

[0528] Ala 스캐닝은 TCR-유사 항체들의 민감도 및 우수한 특이성을 결정하기 위한 측정법으로 사용될 수 있는 것으로 결론 내렸다. Ala 돌연변이에 대해 더욱 민감도를 나타낼수록, 더욱 특이적이며 펩타이드-의존적 결합이 관찰될

것이다. 이 전략은 MHC-제한된 펩타이드-특이 바인더로서 더 높고 최적화된 선택도와 특이성 특성을 나타내는 최적의 TCR-유사 항체들을 여과하고 선별하는데 사용될 수 있다.

[0529] **HLA-A2/티로시나제에 대한 TCR-유사 항체의 결합 선택도 및 특이성**

[0530] 분리된 TCR-유사 항체들의 결합 특이성을 특성 규명하기 위해 정제된 IgG의 반응성 및 특이성을 플로우 사이토메트리에 의해 평가하였다. T2 APC에 특이 또는 대조군 펩타이드를 로딩하고, Ab와 인큐베이션 하고, 이어서 PE-표지된 항-인간 또는 마우스 Ab와 인큐베이션 하였다.

[0531] 도 3-7에 도시된 바와 같이, D11 및 D7(도 3-6) IgG는 티로시나제 펩타이드가 로딩된 T2 세포와 결합하나, 대조군 펩타이드가 로딩된 세포에는 유의적으로 결합하지 않았다(표 15). MC1에 대한 MFI 비율이 3-7인 대조군 펩타이드에서 매우 낮은 백그라운드 결합이 관찰되나(도 7), D7은 임의의 백그라운드 결합을 나타내지 않았다(도 3-6). 로딩된 펩타이드 제시의 정도는 HLA-A2 펩타이드 복합체 모두와 결합하는 MAb BB7.2의 결합에 의해 모니터링 되었다. 이들 결과는 세 가지 TCR-유사 항체 모두 티로시나제를 제시하는 세포에만 결합하고 다른 HLA-A2-제한된 펩타이드에는 그렇지 않으므로 그들이 HLA-A2-제한된 펩타이드-특이 결합을 나타냄을 시사한다.

[0532] HLA-A2/티로시나제 TCR-유사 항체들이 종양세포의 표면에서 내재적으로 유래한 MHC-티로시나제 복합체와 결합할 수 있는 지를 연구하기 위해, 흑색종 환자들로부터 유래한 세포주에서 플로우 사이토메트리 분석을 행하였다. 세포를 항-티로시나제 369-377/HLA-A2 TCR-유사 항체들과 인큐베이션하고, 이어서 PE-표지된 항-인간 또는 항-마우스 Ab와 인큐베이션 하였다. 도 8-12에 도시된 바와 같이, TCR-유사 항체들은 티로시나제-양성 및 HLA-A2 양성 세포를 매우 높은 강도로 인식하였다. 이것은 많은 수의 HLA-A2-티로시나제 복합체가 흑색종 세포의 표면에 제시됨을 나타낸다. TCR-유사 항체의 염색은 매우 균질하였다: 티로시나제 단백질에 대한 Ab로 이들 흑색종 세포(예를 들어, 624.38 및 501A)를 세포 내 염색한 결과, 시험된 각 세포주에서 세포의 ~95%가 티로시나제 단백질을 발현하였다(미도시됨). 티로시나제-음성 또는 HLA-A2-음성 세포에서는 반응성이 검출되지 않았다. 항-티로시나제/HLA-A2 TCR-유사 Ab의 특이성은 HLA-A2 양성 및 Ag(티로시나제) 음성인 다양한 조직학적 기원의 다수의 세포주의 광범위한 플로우 사이토메트리에 의해 검증되었다. 이 분석은 도 10-12에 도시되었다. D11 및 D7 반응성 또한 내피세포, 섬유아세포, 성상세포, 간세포, 신장세포, 심장 근세포, 결장 근육 및 PBMC를 포함하는 정상 프라이머리 세포의 패널 상에서 시험 되었다(도 13-17). 이들 HLA-A2+ 및 Tyr- 정상 프라이머리 세포에 대한 결합이 관찰되지 않으나 PBMC에서 MC1이 시험될 때 백그라운드 결합이 관찰되었다(도 17). 정상 프라이머리 세포를 포함하여 다양한 조직학적 기원을 가진 HLA-A2+/티로시나제+ 흑색종 세포와 D11 및 D7의 반응성 분석 그리고 HLA-A2+/티로시나제- 세포의 광범위한 패널의 요약은 도 18-19에 제시된다. D11 및 D7 TCR-유사 항체들의 반응성은 HLA-A2 및 항원 티로시나제를 발현하는 흑색종 세포에서만 극히 특이적으로 보인다.

[0533] 이들 연구로부터 종합적인 결론은 TCR-유사 항체들이 특이적이며, 그들은 HLA 대립유전자 및 Ag의 적당한 조합이 존재할 때, 세포 표면에 제시된 특이 펩타이드-MHC 복합체만을 인식한다는 것이다. 그러나 플로우 사이토메트리 데이터의 주의깊은 평가는 D11 및 D7과 비교하여 MC1의 차등적인 선택도를 입증하는 결과를 나타냈다. 예를 들어, 도 9에 도시된 바와 같이, HLA-A2+ 및 Tyr- 세포주 HepG2, SW620 및 Loucy에 대한 MC1의 결합 분석은 MFI에 의해 측정된 바와 같이 백그라운드 결합을 나타낸다. 그러나 이들 세포에서의 D11 및 D7의 유사한 분석은 결합이 없음을 나타냈다(도 10 및 12). 이들 및 추가 세포들에서 세 가지 TCR-유사 항체들을 나란히 비교한 결과(도 12), MC1은 HLA-A2+/Tyr+ 흑색종 세포에 대해 현저한 결합을 나타냈지만, 다양한 HLA-A2+/Tyr- 세포(SW620, Colo205, HepG2, Panc1, RPMI, DG75, Jeko1 및 Loucy)에는 백그라운드 결합을 보이는 반면, D11 및 D7은 이들 세포에 어떠한 백그라운드 결합도 나타내지 않았다.

[0534] 따라서, D11 및 D7은 MC1과 비교하여 더 특이적이고 선택적이며, 포괄적인 플로우 사이토메트리 연구 및 다른 분석들, 예를 들어, 적당한 HLA 대립유전자를 발현하고 항원에 대해 양성 또는 음성인 상이한 조직학적 기원의 세포들의 라지 패널을 이용한 기능 분석들은 TCR-유사 항체들의 선택도를 평가하는 유용한 도구라는 결론을 내릴 수 있다.

[0535] 티로시나제 특이 TCR-유사 항체들의 우수한 특이성을 추가로 평가하기 위해, 천연 티로시나제에 서열 유사성을 나타내는 펩타이드와 그들의 반응성을 평가하였다(표 5).

[0536] 따라서, 특정 TCR-유사 항체에 대해 상술한 바와 같이 알라닌/글리신 스캐닝 데이터를 이용할 때 유사 펩타이드 선별의 다른 라운드가 수행된다. 알라닌 스캐닝에 기초하여 TCRL 결합에 대해 펩타이드 항원에서 각 아미노산 잔기의 기여도를 측정하고 평가한다. 중요한 위치들을 보존하는 유사 펩타이드들은 상술한 도구들에 의해 식별되고, 더 높은 우선순위가 부여된다. 이들 펩타이드를 합성하고, 상술한 우수한 특이성 평가에 사용한다.

- [0537] 여기에 기술된 전략은 용출된 HLA 펩타이드의 질량 분광 분석과 펩타이드 서열 유사성의 인 실리코 분석을 결합하고, 펩타이드 데이터베이스 및 알라닌 스캐닝은 BLAST 또는 ScanProsite와 같은 다른 도구가 제공하는 것보다 더욱 펩타이드 검색 파라미터들을 완전히 제어할 수 있는 도구 상자를 제공한다. 허가된 펩타이드 길이의 범위, 서열의 최대 허용 수 또는 차이 및 HLA 결합 점수에 대한 요건을 포함하여 추가적인 파라미터들이 사용된다. 이 도구는 또한 특정 아미노산을 등가물로 정의하는 능력을 적용한다. 가장 중요한 것은 질량 분광법이나 데이터베이스 데이터 또는 문헌에서 발견된 펩타이드들을 강조하는 능력이다.
- [0538] 상기 도구들을 적용하여, 여기에 기술된 기준에 따라 평가를 위해 선택된 유사 펩타이드들의 라지 패널을 합성하여 세 가지 TCR-유사 항체들의 우수한 특이성을 평가하였다(표 5). 이들 유사 펩타이드는 T2 APC에 로딩되었고, TCR-유사 항체들의 반응성을 시험하였다. 도 20에 도시된 바와 같이, MC1을 천연 티로시나제 펩타이드에 대한 결합과 비교하여 유사 펩타이드의 패널 상에서 시험할 때, 그것이 KIAA0335 및 KPNA1과 같은 티로시나제와 서열 유사성을 가진 펩타이드에 백그라운드 결합을 나타냄을 관찰하였다. 그러나 도 21-28에 도시된 바와 같이, D11 및 D7 TCR-유사 항체들은 MC1과 백그라운드 결합을 나타낸 KIAA0335 및 KPNA1 펩타이드의 인지 없이 펩타이드 로딩에 의해 분석된 라지 패널로부터 어떠한 유사 펩타이드와 결합하지 않았다. 이들 데이터는 MC1과 비교하여 D11 및 D7의 높은 선택도와 우수한 특이성을 입증하며, 추가 평가를 위한 최고 및 최적의 후보에 대한 TCR-유사 항체들의 패널을 평가할 때 선택도 및 우수한 특이성 계층을 평가하는 중요한 도구로서 상술한 바와 같이 개발된 유사 펩타이드 접근법과 도구의 유용성을 입증한다.
- [0539] 더욱이, TCR-유사 항체들의 알라닌 스캐닝 후, 추가적인 유사 펩타이드들을 선별하고 시험하였다. TyrD 펩타이드 서열 내 각 아미노산은 Tyr TCRL 결합에 동등하게 기여하지는 않기 때문에, Tyr TCRL에 의한 인지에 중요한 펩타이드 잔기들을 식별하였다. TyrD 9-mer의 각 아미노산을 순차적으로 알라닌으로 치환하여 합성 펩타이드 세트를 생산하였다. 이들 알라닌-치환된 펩타이드 각각이 펠스된 세포와 결합할 수 있는 Tyr TCRL의 능력은 FACS 분석에 의해 측정되었고, 결합 결과는 돌연변이 되지 않은 펩타이드로 얻은 것들과 비교하였다. 알라닌 치환이 돌연변이 되지 않은 펩타이드와 비교하여 결합에서 큰 감소를 유발하는 위치의 잔기를 중요한 것으로 간주하였다. 그리고 나서, 중요한 위치 모티브만을 포함하는 단백질 서열을 식별하기 위해 지시된 인-실리코 검색을 수행하였다. 이들 펩타이드 역시 Tyr TCRL의 특이성 평가에 사용하였다(표 5, S17-S23). 이들 알라닌 스캐닝 분석-유래된 유사 펩타이드들을 합성하고 T2 APC 세포에 로딩하였으며, D11 및 D7의 반응성을 시험하였다. 도 28에 도시된 바와 같이, 이들 펩타이드에 대한 결합이 관찰되지 않아 추가로 이들 TCR-유사 항체들의 우수한 특이성 및 선택도를 확인 및 강화하였다.
- [0540] **실시예 IA**
- [0541] **HLA-A2/티로시나제에 대한 TCR-유사 항체의 특성규명**
- [0542] **HLA-A2/티로시나제369-377에 대해 TCR-유사 특이성을 가진 항체의 우수한 특이성 비교**
- [0543] 분리된 TCR-유사 항체들의 결합 특이성을 특성 규명하기 위해, (비오틴화가 있거나 없는) 정제된 IgG의 반응성과 특이성을 플로우 사이토메트리에 의해 평가하였다. T2 APC에 티로시나제 펩타이드 또는 대조군 펩타이드(표 15)를 로딩하고, 이어서 PE-표지된 스트렙타비딘 또는 PE-표지된 항 마우스 Ab와 인큐베이션 하였다. 도 38에 도시된 바와 같이, D11 및 D7 TCRL은 티로시나제 펩타이드가 로딩된 T2 세포에 결합하나, 대조군 펩타이드가 로딩된 세포에는 결합하지 않았다. 대조적으로, MC1 TCRL은 티로시나제 펩타이드 및 대조군으로 사용된 관련이 없는 펩타이드 둘 다 로딩된 T2 세포와의 결합을 보여주었다.
- [0544] D7 및 D11 TCR-유사 항체들의 특이성을 추가로 평가하기 위해 티로시나제 펩타이드에 대해 서열 유사성을 나타내는 펩타이드와 그들의 반응성을 평가하였다. 펩타이드는 표 5에 도시하였다.
- [0545] 도 39에 도시된 바와 같이, MC1 TCRL은 KIAA0335 및 KPNA1(표 14) 그리고 S2, S4, S5, S9, S11, S13, S18 (S19, S22 및 S23)로 표기된 펩타이드와 같은 티로시나제 펩타이드와 서열 유사성을 가진 다양한 펩타이드에 대해 쉽게 검출 가능한 결합을 나타낸다. D11 및 D7 TCR-유사 항체들은 유사 펩타이드들의 이 같은 패널로부터 유래한 어떠한 펩타이드와도 결합하지 않았다. 이들 데이터는 MC1 TCRL과 비교하여 D11 및 D7 TCRL의 높은 선택도와 우수한 특이성을 입증하며, TCRL의 선택도와 우수한 특이성 계층을 평가하기 위해 상기에서 기술한 바와 같이 개발된 유사한 펩타이드 접근법과 도구들의 유용성을 입증한다.
- [0546] 본 발명자들은 흑색종 세포주의 표면에서 내재적으로 나타나는 MHC-티로시나제 펩타이드 복합체에 대한 HLA-A2/티로시나제 TCR-유사 항체들의 결합 특이성을 연구하였다. 세포를 (비오틴화 되거나 그렇지 않은) 항-티로시나제 369-377/HLA-A2 TCR-유사 항체들과 인큐베이션 하고, 이어서 PE-표지된 스트렙타비딘 또는 항-마우스 항체와

인큐베이션 하였다. HLA-A2(양성) 및 티로시나제(양성 또는 음성) 발현을 특징으로 하는 종양세포 및 정상 프라이머리 세포의 패널을 TCR-유사 항체들의 결합을 비교하는데 사용하였다. 도 40A-C에 도시된 바와 같이, TCR-유사 항체들은 티로시나제-양성 및 HLA-A2-양성 세포를 인식하였다. Tyr RNA 발현을 보이지 않는(Tyr-음성) 다양한 기원의 복수의 HLA-A2-양성 세포주에서 TCR-유사 항체들을 시험하였다. 도 40A-B에 도시된 바와 같이, D11 및 D7 TCRL은 이들 세포 중 어떠한 것과도 결합하지 않으나, MC1은 다양한 HLA-A2+/Tyr- 세포를 쉽게 염색시켰다. D7 및 D11 TCRL은 정상 프라이머리 세포에 대해 어떠한 결합도 나타내지 않으나, MC1은 그들 중 일부와 검출 가능한 결합을 나타냈다(도 40C).

[0547] 종합적으로, D7 및 D11 TCRL은 MC1 TCRL과 비교하여 HLA-A2에 의해 제시된 티로시나제 펩타이드를 인식하는 높은 특이성 및 선택도를 입증하였다.

[0548] 기능 분석은 D7 및 D11 TCR-유사 항체들의 특성을 추가로 규명하는데 이용하였다. TCRL 가변 영역을 효과기 T 세포를 다시 표적으로 하여 이중-특이적 포맷으로 종양 표적 세포를 죽일 수 있는 항-CD3 scFv에 융합시켰다. 도 41-44에 도시된 바와 같이, D7 및 D11 CD3 이중-특이적 TCR-유사 항체 구조물은 인간 PBMC의 존재하에서 인 비트로에서 흑색종 501A 세포에 대해 강한 세포독성을 나타내었다. Panc-1, 티로시나제 음성 세포주를 음성 대조군으로 제공하였고, 세포독성이 없음을 입증하였다. D7 및 D11 TCRL의 경우 HLA-A2+/Tyr- 정상 인간 프라이머리 세포의 패널에 대해 세포독성이 검출되지 않아 이들의 선택도를 확인하였다.

[0549] 실시예 IB

[0550] NOD/SCID 마우스의 s.c. 501A 흑색종 종양 형성 모델에서 D7 BS TCRL의 인 비보 효능

[0551] 도 45는 NOD/SCID 마우스의 s.c. 501A 흑색종 종양 형성 모델에서 D7 BS TCRL의 인 비보 효능을 나타낸다. 명백하게, 이중특이적 항체의 투여는 종양 체적에 의해 입증된 바와 같이, 실험 65일에 걸쳐 종양 형성을 완전히 억제하였다. 그 결과는 임상 설정에서 여기에 기술된 TCRL의 가변 서열의 사용을 지지한다.

[0552] 실시예 II

[0553] HLA-A2/WT1에 대한 TCR-유사 항체

[0554] HLA-A2/WT1에 대해 TCR-유사 특이성을 가진 항체의 분리 및 특성규명

[0555] HLA-A2/WT1 복합체에 대해 특이성을 가진 그러한 항체를 생성하기 위해, 단일쇄 MHC 구조물을 이용하여 WT1 펩타이드(RMFPNAPYL, SEQ ID NO: 151)를 제시하는 재조합 펩타이드-HLA-A2 복합체를 생성하였다. 항체의 생성은 일반적인 재료 및 방법 그리고 상기 실시예 I에서 기술된 바와 같다. B47로 부르는 TCR-유사 특이 클론(B47B6으로도 지칭됨)을 분리하고 특성 규명하였다(도 70).

[0556] TCR-유사 항체의 결합 선택도에 대한 비교로서, TCR-유사 항체는 ESK1으로 명명되었다(Dao T, Yan S, Veomett N, Pankov D, Zhou L, Korontsvit T, Scott A, Whitten J, Maslak P, Casey E, Tan T, Liu H, Zakhaleva V, Curcio M, Doubrovina E, O'Reilly RJ, Liu C, Scheinberg DA).

[0557] B47의 결합 친화도는 항-마우스 IgG를 사용하여 분리 정제된 IgG TCR-유사 항체가 SPR 센서 칩에 고정되어 칩 표면상에서 TCR-유사 항체들을 간접적으로 고정하는 표면 플라즈몬 공명 결합 분석에 의해 평가하였다. 분석물질은 다양한 농도로 사용된 정제된 단일-쇄 재조합 HLA-A2/WT1 복합체이다. 도 29에 도시된 바와 같이, SPR 분석의 센서그램은 HLA-A2/WT1 특이 TCR-유사 항체 클론 B47에 대해 4.4nM의 친화도를 나타냈다.

[0558] 분리된 TCR-유사 항체의 결합 특이성을 특성 규명하기 위해 정제된 IgG의 반응성과 특이성을 플로우 사이토메트리에 의해 평가하였다. T2 APC에 특이 또는 대조군 펩타이드(표 15)를 로딩하고, 항체와 인큐베이션하고, 이어서, PE-표지된 항-인간 또는 마우스 항체와 인큐베이션 하였다. 도 30 및 31에 도시된 바와 같이, B47 및 ESK1은 WT1 펩타이드가 로딩된 T2 세포에 결합하나(도 30), 대조군 펩타이드가 로딩된 세포에는 결합하지 않았다(도 31). B47 및 ESK1에 대해 관찰된 결합 강도에서 유의적인 차이가 있었다. B47은 10^{-4} - 10^{-5} M 펩타이드가 로딩된 T2 세포에서 강력하게 결합하나, ESK1은 10^{-4} M WT1 펩타이드가 로딩된 T2 세포에 훨씬 더 약하게 결합하였다(MFI는 B47에 대해 474인 것과 비교하여 ESK1은 18임). 10^{-5} M의 펩타이드 농도에서 B47은 여전히 유의적으로 결합하나(MFI 88), ESK1의 결합은 거의 검출되지 않거나 매우 낮았다(도 30). 이들 결과는 펩타이드 농도의 10배 감소와 함께 B47에 비해 ESK1의 결합 강도의 급격한 감소와 ESK1에 비해 B47의 친화도 및 결합 민감도에서의 현저한 차이를 나타냈다. B47 및 ESK1은 대조군 HLA-A2 제한된 펩타이드들이 로딩된 T2 APC에 결합하지 않았다(도 31). 이들 결과는 TCR-유사 항체들이 그들이 WT1을 제시하는 세포에만 결합하고 다른 HLA-A2에 제한된 펩타이드에는

그렇지 않으므로 HLA-A2-제한 펩타이드-특이 결합을 나타냄을 시사한다.

- [0559] WT1 TCR-유사 항체들을 추가로 조사하기 위해, 상술한 전략으로 인 실리코에서 식별된 유사 펩타이드에 대한 결합의 우수한 특이성 평가를 수행하였다. 도 32 및 33에 도시된 바와 같이, B47은 설계된 패널로부터 어떠한 유사 펩타이드와도 결합하지 않았다(표 6). 그러나 도 32에 도시된 바와 같이, ESK1은 두 개의 유사 펩타이드와 낮은 백그라운드 결합을 나타냈다. B47은 추가적인 대조군 펩타이드 및 유사 펩타이드에서 평가하였다(도 34). 이들 TCR-유사 항체들의 추가 분석은 HLA-A2이고 WT1 항원을 발현하거나 그렇지 않은 종양세포를 이용한 플로우 사이토메트리에 의해 수행되었다. 도 35에 도시된 바와 같이, ESK1 WT1 TCR-유사 항체는 HLA-A2+/WT+ BV173 및 SET2 세포에 강력하게 결합하나, B47은 플로우 사이토메트리 민감도의 수준으로 이들 세포에 어떠한 결합을 나타내지 않았다. 특이성을 추가로 조사하기 위해 ESK1 및 B47의 반응성을 PCR에 의해 평가될 때 HLA-A2이나 WT1 유전자를 발현하지 않는 세포에서 평가하였다. B47은 이들 세포 중 어느 것에도 결합하지 않으나, ESK1은 WT1 음성인 것으로 밝혀진 501, A498 및 SKMEL 세포에 결합하였다. 다른 WT1 음성 세포는 ESK1에 의해 결합하지 않았다. HLA-A2 발현 수준은 세포 표면상에서 HLA-A2/펩타이드 분자를 전부 인식하는 MAb BB7.2로 모니터링 하였다. B47 WT-특이 TCR-유사 항체에 대한 결합 데이터의 요약은 도 36에 도시하였다.
- [0560] HLA-A2+/WT1+ BV173 및 SET2 세포에 대한 ESK1 및 B47의 결합 즉, ESK1에 의해 결합이 유의적으로 검출되나 B47에 의해서는 그렇지 않은 상반되는 데이터를 추가로 조사하기 위해, 우리는 이들 세포에서 실제 WT1 제시를 평가하기 위해 직접적인 생화학적 수단을 사용하였다. 우리는 다양한 조직으로부터 그리고 BV173 및 SET2 세포로부터 HLA 펩타이드 용출 전략에 이어서 용출된 펩타이드의 MS 분석을 사용하였다. 이들 실험의 데이터는 WT1 펩타이드가 임상 조직 또는 세포주의 MS 주행에서 검출되지 않았음을 나타낸다. BV173 또는 SET-2 세포주(mRNA WT1 양성)의 심층 분석에서 펩타이드(Orbitrap 또는 Q Exactive MS 기기)를 검출하지 못하였다. WT1 펩타이드는 T2 펩타이드-로딩된 세포로부터 직접 용출된 OrbiTrap MS에 의해 검출되었다. 이들 T2 세포는 10^{-5} , 10^{-7} , 10^{-9} M 의 다양한 WT1 펩타이드 농도로 로딩되었고 펩타이드는 10^{-5} 및 10^{-7} M의 펩타이드 농도로 로딩된 T2 APC로부터의 용출로 MS에 의해 검출되었다. MS에 의해 10^{-7} M 펩타이드로 로딩된 T2 세포로부터 펩타이드를 검출하는 것은 ~ 250개 부위/세포의 실제 제시에 해당한다(Orbitrap MS를 사용하여).
- [0561] 이들 데이터는 TCR-유사 항체의 특이성 및 선택도를 평가하기 위해 유사 펩타이드 및 다양한 조직학적 기원의 세포를 나타내는 펩타이드 로딩된 세포에 대해 기술된 결합 도구의 유용성을 예시한다.
- [0562] 에피토프 특이성을 추가로 조사하기 위해, 알려진 스캐닝 돌연변이 유발을 WT1 펩타이드 서열에서 수행하였다. 도 37에 도시된 바와 같이, WT1 펩타이드의 위치 1에서의 돌연변이만이 ESK1의 결합 강도에 영향을 준다는 점을 입증하여 유사한 펩타이드 및 HLA-A2+/WT1- 세포에 대해 관찰된 특이성 패턴에 대해서도 관찰된 바와 같이, ESK1의 결합 선택도 및 우수한 특이성은 B47에 비해 제한적이다. 이들 데이터는 B47의 선택도 및 우수한 특이성이 ESK1에 비해 우수하며, 여기에 제시된 도구 박스는 그들의 선별, 특성규명 및 전-임상 개발의 과정에서 TCR-유사 항체들의 선택도 및 우수한 특이성을 평가하는 가치있는 도구임을 시사한다.
- [0563] **실시예 IIA**
- [0564] **HLA-A2/WT1에 대한 TCR-유사 항체**
- [0565] **HLA-A2/WT1에 대해 TCR-유사 특이성을 가진 항체의 우수한 특이성의 비교**
- [0566] 둘 다 WT1 펩타이드를 인식하는 TCR-유사 항체들 B47 및 ESK1의 선택도를 비교하였다(Dao et al. Sci Transl Med. 2013 Mar 13;5(176):176ra33) .
- [0567] T2 APC에 특이(WT1, SEQ ID NO: 141) 또는 대조군 펩타이드(표 15)를 로딩하고, B47 및 ESK1 항체들과 인큐베이션하고, 이어서 PE-표지된 스트렙타비딘 또는 항-마우스 항체와 인큐베이션 하였다. B47 및 ESK1 TCRL 둘 다 WT1 펩타이드가 로딩된 T2 세포에 결합하나 대조군 펩타이드가 로딩된 세포와는 결합하지 않았다(도 46). WT1 TCRL의 특이성을 추가로 특성 규명하기 위해 유사 펩타이드들의 패널(표 6)을 합성하였다. B47 TCRL은 T2 세포에 로딩된 임의의 유사 펩타이드와 결합하지 않으나, ESK1은 몇몇 유사 펩타이드에 대해 검출 가능한 결합을 보여주었다(도 47). ESK1 TCRL은 많은 정상 세포에 의해 편재되어 제시되는 HDAC2(Histone deacetylase 2, 표 14)에서 유래한 유사 펩타이드와의 결합을 보여주었다. 뇌, 대뇌 피질, 심장, 신장, 간, 폐 및 다른 정상 조직(표 14)에서 질량 분광법에 의해 입증된 바와 같이 WT1-S10(SEQ ID NO: 151)은 정상 조직에서 제시된다.
- [0568] SPR에 의한 B47 및 ESK1 TCRL의 결합의 추가 특성 규명은 주로 ESK1 및 MHC-WT1 펩타이드 복합체의 더 빠른 해리 속도로 인해 B47의 친화도(5 nM)가 ESK1의 것(200 nM) 보다 훨씬 더 강함을 보여주었다(도 48). WT1 펩타이드

드의 추가 알라닌 스캐닝 돌연변이 유발이 B47 TCR-유사 항체들의 펩타이드 에피토프 특이성을 개선하기 위해 수행되었다(도 49). 돌연변이 펩타이드를 T2 세포에 로딩하고 상술한 바와 같이 결합 분석을 수행하였다. 다양한 A1a 돌연변이체의 로딩은 HLA-A2에 대한 BB7.2 단클론 항체를 이용한 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링되었다.

[0569] 도 49에 도시된 바와 같이, 일부 위치들에서 A1a로의 치환은 돌연변이 된 펩타이드에 대한 B47 결합에 유의적으로 영향을 미쳤다. B47 TCRL은 위치적 치환에 대해 더 큰 민감도를 나타냈다(ESK1과 비교하여, 도 37). B47 TCR-유사 항체는 펩타이드 내 4개의 잔기가 알라닌으로 돌연변이 될 때(위치 1, 3, 4 및 7), 제시된 펩타이드에 대한 그것의 결합의 >73%를 상실하였다. 다섯 번째 위치 민감도는 위치 번호 5에서 기인할 수 있다. HLA-A2 펩타이드 결합 그루브에서 펩타이드에 대해 앵커 위치로 제공할 것으로 기대되므로 B47 및 ESK1 TCRL 둘 다 위치 2가 중요하였다.

[0570] 종양세포주 및 다양한 기원의 프라이머리 세포에서 B47 및 ESK1 TCRL 사이의 추가 특성 및 비교가 이루어졌다. 도 50에 도시된 바와 같이, B47은 HLA-A2 양성이고 WT1 mRNA 양성 또는 음성 세포인 세포의 패널에 결합하지 않았다. 대조적으로, ESK1 TCRL은 다수의 종양 및 정상 프라이머리 세포(모두 HLA-A2+) 둘 다에 결합하였다. 예를 들어, JVM2 및 IM9(둘 다 HLA-A2 양성 및 WT1 음성) 그리고 정상 프라이머리 성상세포는 결합을 나타냈다. TCRL-aCD3 이중특이적 구조물과 인간 PBMC를 이용한 세포독성 분석 결과 B47 TCRL은 HLA-A2+/WT1+ 또는 HLA-A2+/WT1- 세포의 사멸을 유도하지 않으나, ESK1 TCRL-aCD3는 WT-1 음성을 포함하여 다수의 세포에 대해 세포독성을 보여주었다. 따라서, B47 TCRL은 WT-1 발현과 상관없이 정상 프라이머리 세포를 포함하여 일부 세포에 대해 CD3 T 세포와 결합하고 다시 표적으로 하는 ESK1과 비교하여 이중-특이적 포맷에서 결합 및 기능적 활성 둘 다에서 우수한 특이성을 입증한다.

[0571] 실시예 III

[0572] HLA-A2/MAGE-A4에 대해 특이성을 가진 TCR-유사 항체

[0573] 실시예 IIIIA

[0574] HLA-A2/MAG-A4에 대해 특이성을 가진 TCRL의 분리 및 특성규명

[0575] 분리된 TCR-유사 항체들의 결합 특이성을 특성 규명하기 위해, 정제된 IgG의 반응성과 특이성을 플로우 사이토메트리에 의해 평가하였다. T2 APC에 MAGE-A4 펩타이드 또는 대조군 펩타이드(표 15)를 로딩하고, TCRL Ab C106B와 인큐베이션 하고, 이어서, PE-표지된 스트렙타비딘 또는 PE-표지된 항 마우스 항체와 인큐베이션 하였다. 도 52에 도시된 바와 같이, C106B9는 MAGE-A4 펩타이드가 로딩된 T2 세포에 결합하나, 대조군 펩타이드가 로딩된 세포에는 결합하지 않았다.

[0576] C106B9 TCR-유사 항체의 특이성을 추가로 평가하기 위해, AGE-A4 펩타이드에 서열 유사성을 나타내는 펩타이드들과 그것의 반응성을 평가하였다. 펩타이드들은 표 8에 도시하였다.

[0577] 도 53에 도시된 바와 같이, C106B9 TCRL은 유사 펩타이드들의 이 패널로부터의 어떠한 펩타이드와도 결합하지 않았다. 이들 데이터는 C106B9의 높은 선택도와 우수한 특이성을 입증하며, TCRLDML 선택도와 우수한 특이성을 평가하기 위한 상술한 바와 같이 개발된 유사한 펩타이드 접근법과 도구들의 유용성을 입증한다.

[0578] 분리된 TCR-유사 항체의 겉보기 친화도를 측정하기 위해, 항-마우스 IgG를 사용하여 분리 정제된 IgG TCR-유사 항체를 SPR 센서 칩에 고정하여 칩 표면에 TCR-유사 항체를 간접적으로 고정하는 표면 플라즈몬 공명 결합 분석을 사용하였다. 분석물질은 다양한 농도에서 사용된 정제된 단일-쇄 재조합 HLA-A2/MAGE-A4 복합체이다. 도 54에 도시된 바와 같이, SPR 분석의 센서그램은 HLA-A2/MAGE-A4 특이 TCR-유사 항체 클론 C106B9에 대해 친화도를 나타냈고, 대응하는 친화도는 8.8nM이다.

[0579] MAGE-A4 펩타이드에 대한 분리된 TCR-유사 항체들의 우수한 펩타이드 에피토프 특이성을 조사하기 위해, 알라닌 스캐닝을 수행하였다.

[0580] 펩타이드 내 특이 잔기들이 알라닌으로 돌연변이 되고 A1a 돌연변이 된 펩타이드에 대한 TCR-유사 항체의 결합을 T2 항원 제시 세포(표 9)로의 그들의 로딩에 의해 시험 되는 알라닌 스캐닝을 수행하였다. 결합은 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 되었고, 평균 형광 강도(MFI)에 의해 측정되는 바와 같이 돌연변이 된 제시된 펩타이드에 대한 TCR-유사 항체들의 결합 정도는 천연의 돌연변이 되지 않은 MAGE-A4 펩타이드가 로딩된 T2 APC와의 비교로 비교되었다. 다양한 A1a 돌연변이 된 펩타이드의 적당한 로딩(도 2에 기술됨)은 HLA-A2에 대한 BB7.2 단

클론 항체를 사용한 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 되었다.

- [0581] 천연의 돌연변이 되지 않은 MAGE-A4 펩타이드와 비교하여 A1a 돌연변이 된 펩타이드 모두 T2 세포에 효율적으로 로딩되었다(미도시됨). 도 55에 도시된 바와 같이, 특정 돌연변이들은 결합에 영향을 미치고, 특정 펩타이드 위치들에서 A1a의 유도 시 TCR-유사 항체의 결합 강도에서의 감소를 유도하므로 TCR-유사 항체는 펩타이드 의존적 결합을 나타냈다. 이들 결과는 다양한 A1a 돌연변이 된 MAGE-A4 펩타이드가 로딩된 HLA-A2의 맥락에서 MAGE-A4 TCR-유사 항체가 펩타이드-특이적이고 제한된 결합을 나타내므로 이 항체는 그것의 결합 특성들에서 TCR과 유사하며, 따라서, MHC-제한된 그리고 펩타이드-특이적인 방식으로 MHC-펩타이드 복합체에 결합함을 시사한다.
- [0582] C106B9 TCR-유사 항체는 4개의 위치, # 4, 5, 6 및 7에서 A1a 돌연변이 된 펩타이드와의 결합에서 90%의 현저한 감소를 나타냈다. 다섯 번째 위치 민감도는 위치 번호 2에서 기인할 수 있다(33%의 감소).
- [0583] 종합적으로, 알려진 스캐닝 분석은 A1a 스캐닝이 TCR-유사 항체들의 선택도 및 우수한 특이성을 결정하기 위한 측정으로 사용될 수 있음을 나타낸다. A1a 돌연변이에 대한 민감도가 증가할수록 보다 특이적이고 펩타이드-의존적 결합이 관찰될 것이다. 이 전략은 MHC-제한된 펩타이드-특이 바인더와 같이 더 높고 최적화된 선택도 및 특이성을 나타내는 최적의 TCR-유사 항체를 여과하고 선별하는데 사용될 수 있다.
- [0584] 본 발명자들은 HLA-A2/MAGE-A4 TCR-유사 항체의 종양세포주 표면에 내재적으로 표시된 MHC-MAGE-A4 펩타이드 복합체에 대한 결합 특이성을 조사하였다. 세포를 항-MAGE-A4-HLA-A2 TCR-유사 항체와 함께 인큐베이션 한 후, PE-표지된 스트렙타비딘 또는 항-마우스 Ab와의 인큐베이션을 수행하였다. HLA-A2(양성) 및 MAGE-A4(양성 또는 음성) 발현을 특징으로 하는 종양세포 및 정상 프라이머리 세포의 패널을 사용하여 TCR-유사 항체들의 결합을 비교하였다. 도 56에 도시된 바와 같이, TCR-유사 항체는 MAGE4-양성 및 HLA-A2-양성 세포를 낮은 강도로 인식하였다. TCR-유사 항체들은 MAGE-A4 RNA 발현을 보이지 않는(MAGE-A4-음성) 다양한 기원의 복수의 HLA-A2-양성 세포주에서 시험하였고, MAGE-A4/HLA-A2 TCRL-이중특이적 구조물로 이들 세포의 살상 활성 역시 시험하였다. 도 56에 도시된 바와 같이, C106B9 TCRL는 이들 세포 중 어떠한 것과도 결합하지 않았다.
- [0585] C106B9 TCR-유사 항체를 추가로 특성 규명하는데 기능 분석을 사용하였다. TCRL 가변 영역은 이중특이적 포맷으로 종양 표적 세포를 살상하기 위해 효과기 T 세포를 다시 표적으로 할 수 있는 항-CD3 scFv에 융합되었다. 도 57에 도시된 바와 같이, C106B9 이중-특이적 TCR-유사 항체 구조물들은 인간 PBMC의 존재하에 인 비트로에서 MAGE-A4 양성 세포에 대해 강력한 세포독성을 나타냈다. TCCSUP 및 OVCAR, MAGE-A4 음성 세포주는 음성 대조군으로 사용되었고, 세포독성을 나타내지 않았다. 도 58에 추가로 도시된 바와 같이, C106B9 TCRL의 경우 HLA-A2+/MAGE-A4- 정상 인간 프라이머리 세포의 패널에 대한 세포독성은 검출되지 않아 그것의 선택도가 확인되었다.
- [0586] **실시예 IIIB**
- [0587] **NOD/SCID 마우스의 s.c. A375 흑색종 종양 형성 모델에서 MAGE-A4 C106B9 BS TCRL의 인 비보 효능**
- [0588] 도 59는 NOD/SCID 마우스의 s.c. A375 흑색종 종양 형성 모델에서 MAGE-A4 C106B9 BS TCRL의 인 비보 효능을 도시한다. 분명히, 종양 체적에 의해 입증된 바와 같이, 이중 특이적 항체의 투여는 실험 35일에 걸쳐 종양 형성을 완전히 저해하였다. 그 결과는 임상 설정에서 여기에 기술된 TCRL의 가변 서열의 사용을 지지한다.
- [0589] **실시예 IV**
- [0590] **HLA-A2/MAGE-A9에 대해 특이성을 가진 TCR-유사 항체**
- [0591] **HLA-A2/MAGE-A9에 대해 특이성을 가진 TCRL의 분리 및 특성 규명**
- [0592] 분리된 TCR-유사 항체들의 결합 특이성을 특성 규명하기 위해, 정제된 IgG의 반응성 및 특이성을 플로우 사이토메트리로 평가하였다. T2 APCs에 MAGE-A9 펩타이드 또는 대조군 펩타이드를 로딩하고, TCRL Ab F184C7과 함께 인큐베이션 한 다음, PE-표지된 스트렙타비딘 또는 PE-표지된 항-마우스 Abs와 함께 인큐베이션 하였다. 도 60에 도시된 바와 같이, F184C7은 MAGE-A9 펩타이드가 로딩된 T2 세포에 결합하였으나, 대조군 펩타이드가 로딩된 세포에는 결합을 나타내지 않았다.
- [0593] F184C7 TCR-유사 항체의 특이성을 추가로 평가하기 위해, MAGE-A9 펩타이드와 서열 유사성을 나타내는 펩타이드들과의 반응성을 평가하였다. 펩타이드들은 표 10에 나타낸다.
- [0594] 도 61에 도시된 바와 같이, F184C7 TCRL은 유사 펩타이드의 패널로부터의 펩타이드 중 어느 것에도 결합하지 않았다. 이들 데이터는 F184C7의 높은 선택도와 우수한 특이성을 입증하고 TCRL의 선택도와 우수한 특이성을 평가

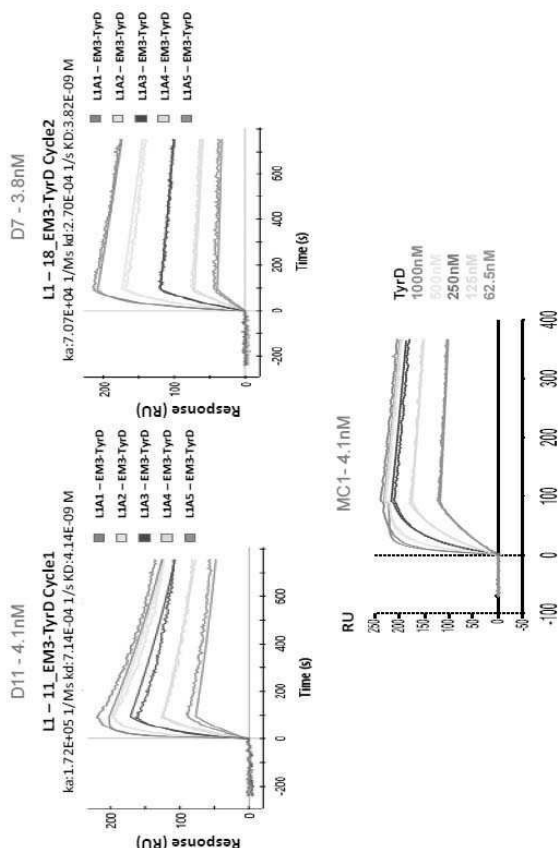
하기 위해 상술한 것과 같이 개발된 유사한 펩타이드 접근법 및 도구들의 유용성을 입증한다.

- [0595] MAGE-A9 펩타이드에 대한 분리된 TCR-유사 항체의 우수한 펩타이드 에피토프 특이성을 조사하기 위해, 펩타이드의 특정 잔기가 알라닌으로 돌연변이 되고, A1a 돌연변이 된 펩타이드에 대한 TCR-유사 항체의 결합이 T2 항원 제시 세포에 이들을 로딩하여 시험된 알라닌 스캐닝이 수행되었다(표 11). 결합은 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 되었고, 평균 형광 강도(MFI)로 측정된 돌연변이 된 제시 펩타이드에 대한 TCR-유사 항체의 결합 정도는 천연의 돌연변이 되지 않은 MAGE-A9 펩타이드가 로딩된 T2 APC와 비교하여 비교되었다. 다양한 A1a 돌연변이 펩타이드(도 2에 기술됨)의 로딩은 HLA-A2에 대한 단클론 항체 BB7.2를 사용하여 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 되었다.
- [0596] 모든 A1a 돌연변이 된 펩타이드는 천연의 돌연변이 되지 않은 MAGE-A9 펩타이드와 비교하여 T2 세포 상으로 효과적으로 로딩되었다(미도시됨). 도 62에 도시된 바와 같이, TCR-유사 항체는 특정 돌연변이가 결합에 영향을 미치고 특정 펩타이드 위치에 A1a를 도입할 때 TCR-유사 항체의 결합 강도를 감소시킴에 따라 펩타이드-의존적 결합을 나타냈다. 이들 결과는 다양한 A1a 돌연변이 된 MAGE-A9 펩타이드가 로딩된 HLA-A2의 맥락에서 MAGE-A9 TCR-유사 항체는 펩타이드-특이적이고 제한된 결합을 나타냄을 시사하고, 이는 이 항체가 그의 결합 특성들에서 TCR과 유사하므로, 그것은 MHC-제한된 그리고 펩타이드-특이적 방식으로 MHC-펩타이드 복합체에 결합함을 시사한다.
- [0597] F184C7 TCR-유사 항체는 5개의 위치, # 3, 5, 6, 7 및 8에서 5개의 A1a 돌연변이 된 펩타이드에 대한 결합에서 90%의 현저한 감소를 나타냈다.
- [0598] 종합적으로, 알라닌 스캐닝 분석은 A1a 스캐닝이 TCR-유사 항체의 선택도와 우수한 특이성을 결정하는 측정으로 사용될 수 있음을 보여준다. A1a 돌연변이에 대한 민감도가 증가할수록 보다 특이적이고 펩타이드-의존적인 결합이 관찰될 것이다. 이 전략은 MHC-제한된 펩타이드-특이 바인더와 같이 더 높고 최적화된 선택도 및 특이성을 나타내는 최적의 TCR-유사 항체를 여과하고 선별하는데 사용될 수 있다.
- [0599] 본 발명자들은 MAGE-A9 RNA 발현을 나타내지 않는 다양한 기원의 정상 프라이머리 세포의 패널에 대한 HLA-A2/MAGE-A9 TCR-유사 항체의 결합 특이성을 조사하였다. 도 63에 도시된 바와 같이, F184C7 TCRL은 이들 세포 중 어느 것에도 결합하지 않았다. 양성 대조군은 F184C7이 강하게 결합된 MAGE-A9 펩타이드로 로딩된 T2 세포였다.
- [0600] **실시예 V**
- [0601] **HLA-A2/PAP에 대해 특이성을 가진 TCR-유사 항체**
- [0602] **HLA-A2/PAP에 대해 특이성을 가진 TCRL의 분리 및 특성 규명**
- [0603] 분리된 TCR-유사 항체들의 결합 특이성을 특성 규명하기 위해, 정제된 IgG의 반응성 및 특이성을 플로우 사이토메트리로 평가하였다. T2 APC에 PAP 펩타이드 또는 대조군 펩타이드를 로딩하고, TCRL Ab D10A3과 함께 인큐베이션 한 후, PE-표지 된 스트렙타비딘 또는 PE-표지된 항-마우스 Abs와 함께 인큐베이션 하였다. 도 64에 도시된 바와 같이, D10A3은 PAP 펩타이드가 로딩된 T2 세포에 결합하였으나, 대조군 펩타이드가 로딩된 세포에는 결합을 나타내지 않았다.
- [0604] D10A3 TCR-유사 항체의 특이성을 추가로 평가하기 위해, PAP 펩타이드와 서열 유사성을 나타내는 펩타이드들과의 반응성을 평가하였다. 펩타이드는 표 12에 도시하였다.
- [0605] 도 65에 도시된 바와 같이, D10A3 TCRL은 유사 펩타이드들의 패널로부터 어떤 펩타이드와도 결합하지 않았다. 이들 데이터는 D10A3의 높은 선택도와 우수한 특이성을 입증하고 TCRL의 선택도와 우수한 특이성을 평가하기 위해 상술한 것과 유사한 펩타이드 접근법 및 도구의 유용성을 입증한다.
- [0606] PAP 펩타이드에 대한 분리된 TCR-유사 항체들의 우수한 펩타이드 에피토프 특이성을 조사하기 위해, 펩타이드의 특정 잔기가 알라닌으로 돌연변이 되고 A1a 돌연변이 된 펩타이드에 대한 TCR-유사 항체의 결합을 T2 항원 제시 세포로의 그들의 로딩에 의해 시험 되는 알라닌 스캐닝이 수행되었다(표 13). 결합은 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 되었고, 평균 형광 강도(MFI)로 측정된 돌연변이 된 제시된 펩타이드에 대한 TCR-유사 항체의 결합 정도는 천연의 돌연변이되지 않은 PAP 펩타이드가 로딩된 T2 APC와 비교하여 비교되었다. 다양한 A1a 돌연변이 된 펩타이드(도 2에 기술됨)의 로딩은 HLA-A2에 대한 단클론 항체 BB7.2를 사용한 플로우 사이토메트리에 의해 모니터링 되었다.

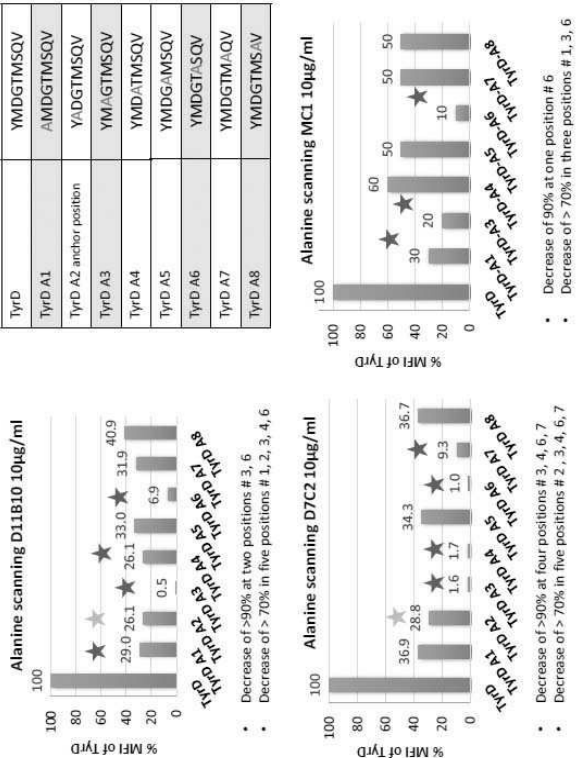
- [0607] 모든 Ala 돌연변이 된 펩타이드는 천연의 돌연변이 되지 않은 PAP 펩타이드와 비교하여 T2 세포로 효과적으로 로딩되었다(미도시됨). 도 66에 도시된 바와 같이, TCR-유사 항체는 특정 돌연변이가 결합에 영향을 미치고, 특정 펩타이드 위치에 Ala를 도입한 경우 TCR-유사 항체의 결합 강도를 감소시킴에 따라 펩타이드 의존적 결합을 나타내었다. 이들 결과는 다양한 Ala 돌연변이 된 PAP 펩타이드가 로딩된 HLA-A2의 맥락에서 PAP TCR-유사 항체가 펩타이드-특이적이고 제한된 결합을 나타냄을 시사하며, 이는 이 항체가 그의 결합 특성들에서 TCR과 유사하므로 MHC-제한된 그리고 펩타이드-특이적 방식으로 펩타이드 복합체에 결합함을 시사한다.
- [0608] D10A3 TCR-유사 항체는 3개의 위치 # 3, 6 및 8에서 3개의 Ala 돌연변이 된 펩타이드에 대한 결합에서 90%의 현저한 감소를 나타냈다. 위치 # 4에서 하나의 Ala 돌연변이 된 펩타이드에 대한 결합에서 70%의 감소가 관찰되었다. 다섯 번째 민감도는 위치 번호 7에서 기인할 수 있다(45% 감소).
- [0609] 본 발명자들은 PAP RNA 발현을 나타내지 않는 다양한 기원의 정상 프라이머리 세포들의 패널에 대한 HLA-A2/PAP TCR-유사 항체의 결합 특이성을 조사하였다. 도 67에 도시된 바와 같이, D10A3 TCRL은 이들 세포 중 어느 것에도 결합하지 않았다. 양성 대조군은 D10A3 TCRL이 강하게 결합된 PAP 펩타이드로 로딩된 T2 세포였다.
- [0610] 본 발명은 이의 특정 구현예들과 관련하여 기술되었지만, 많은 대안, 변형 및 변이들이 당업자에게는 명백하다는 것은 분명하다. 따라서, 첨부된 청구 범위의 사상 및 광범위한 범위 내에 있는 그러한 모든 대안, 변형 및 변이들을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0611] 본 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 구체적으로 및 개별적으로 참조로 여기에 포함되는 것으로 표시된 것과 동일한 정도로 본 명세서에 참조로서 전체적으로 포함된다. 또한, 본 출원에서 임의의 참조의 인용 또는 식별은 그러한 참조가 본 발명의 선행기술로써 이용될 수 있다는 인정으로 해석되어서는 안 된다. 섹션 표제가 사용되는 한, 반드시 제한적인 것으로 해석되어서는 안 된다.

도면

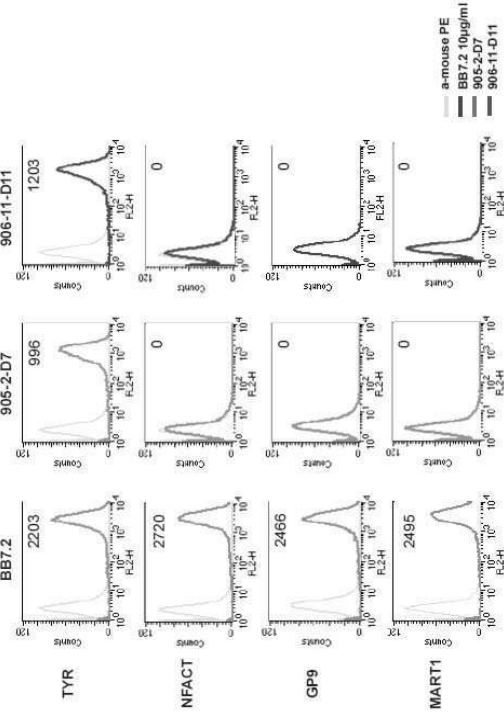
도면1



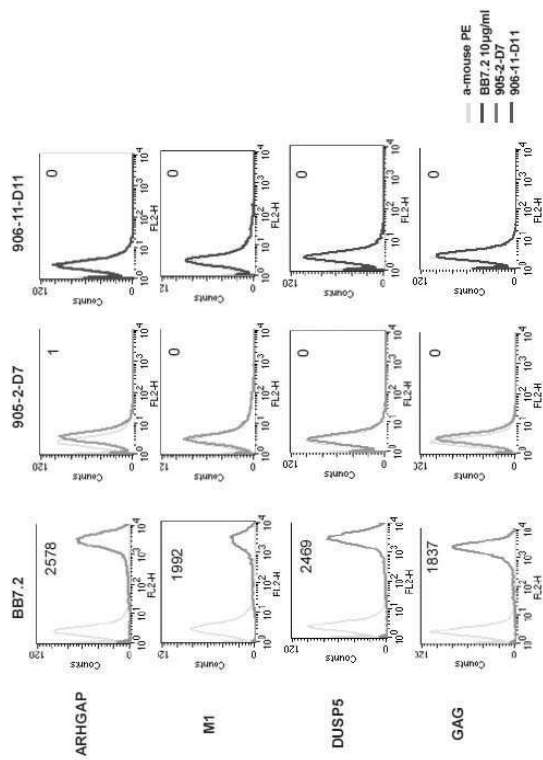
도면2



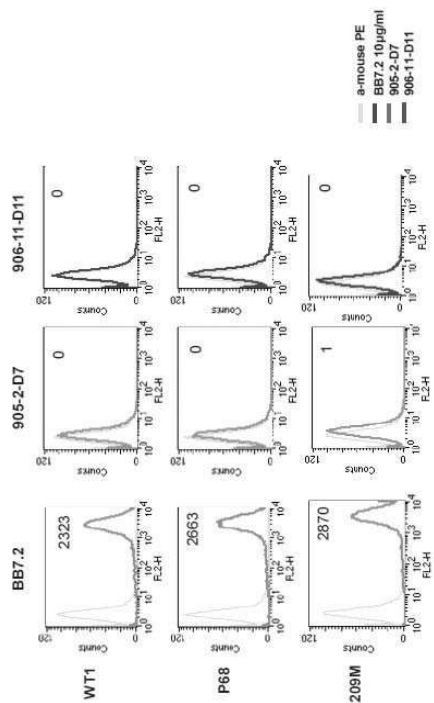
도면3a



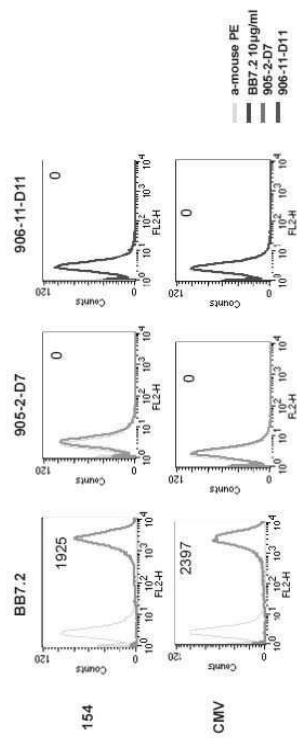
도면3b



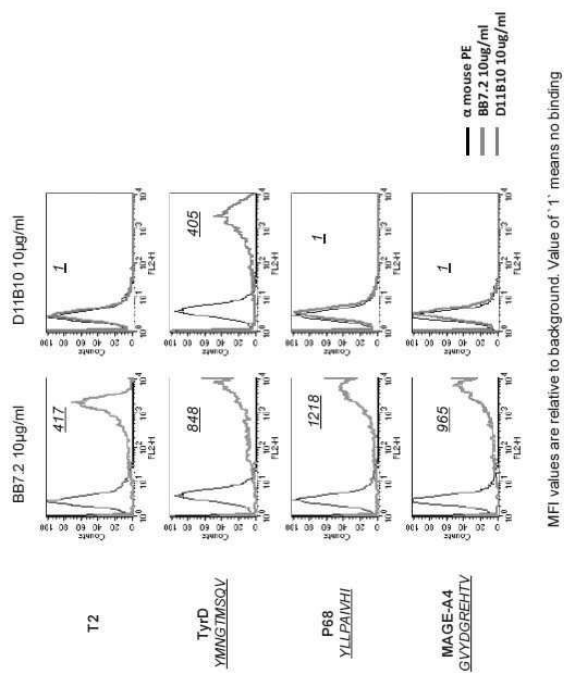
도면4a



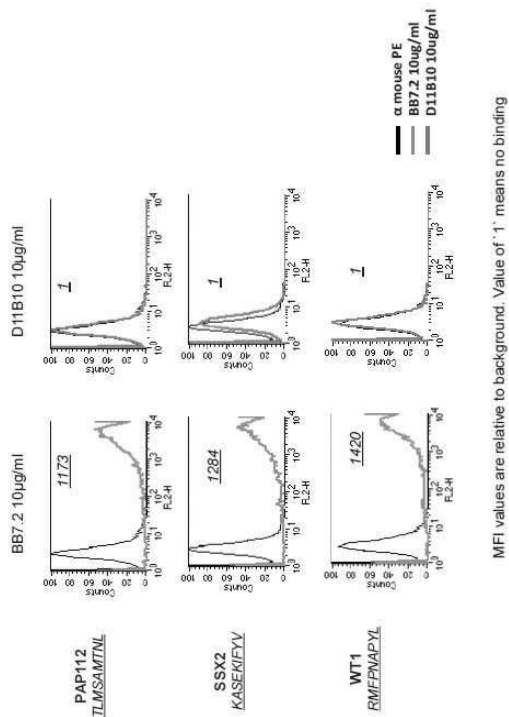
도면4b



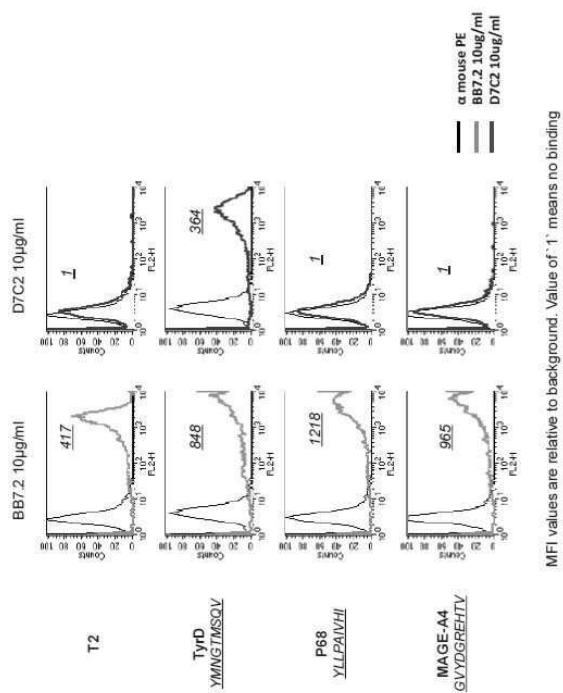
도면5a



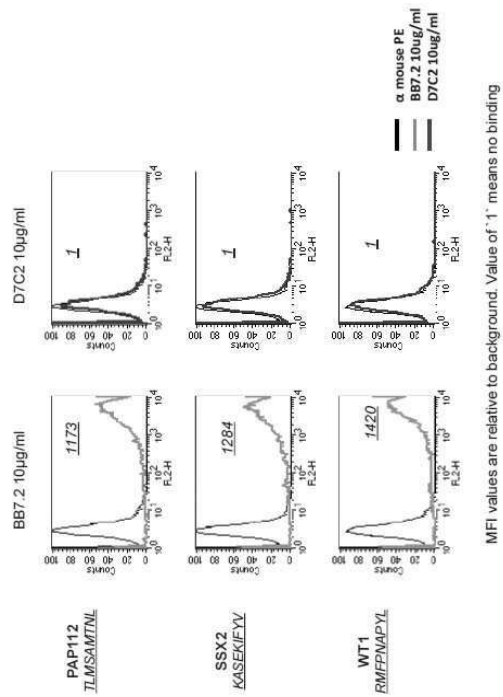
도면5b



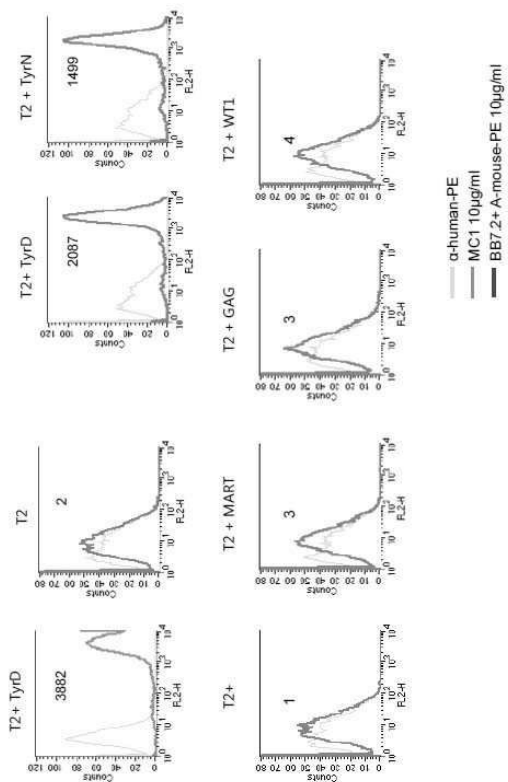
도면6a



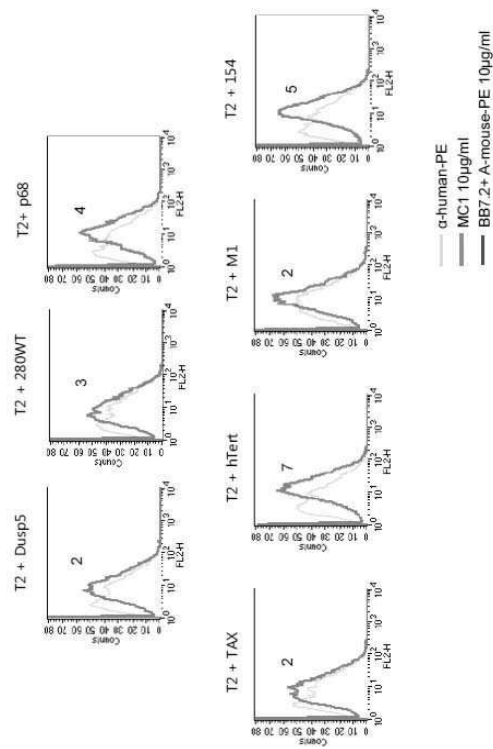
도면6b



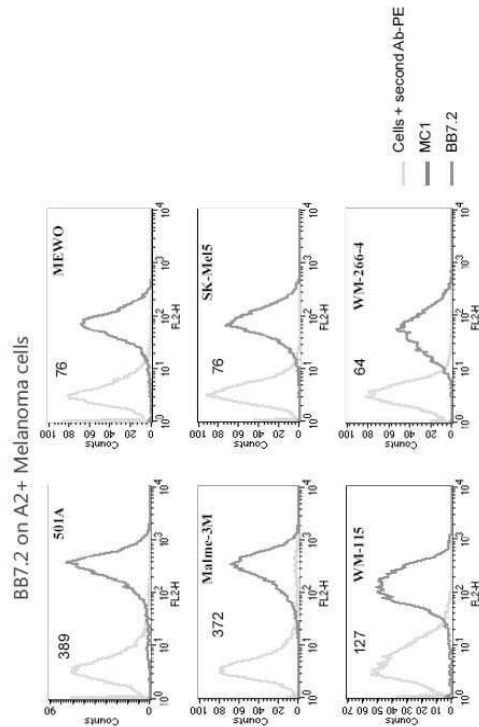
도면7a



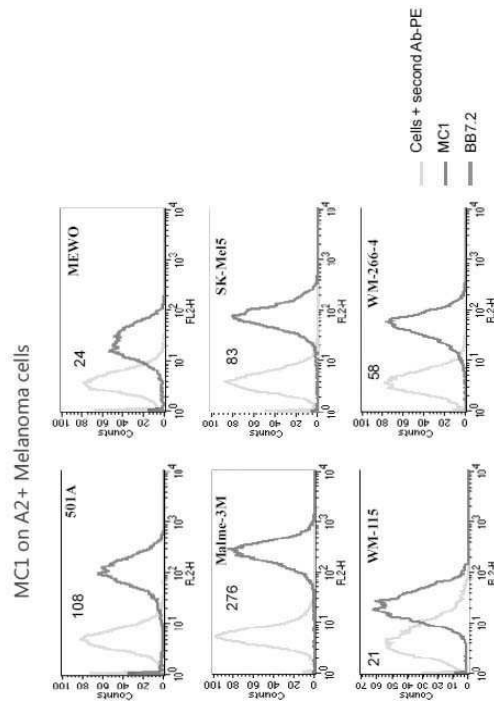
도면7b



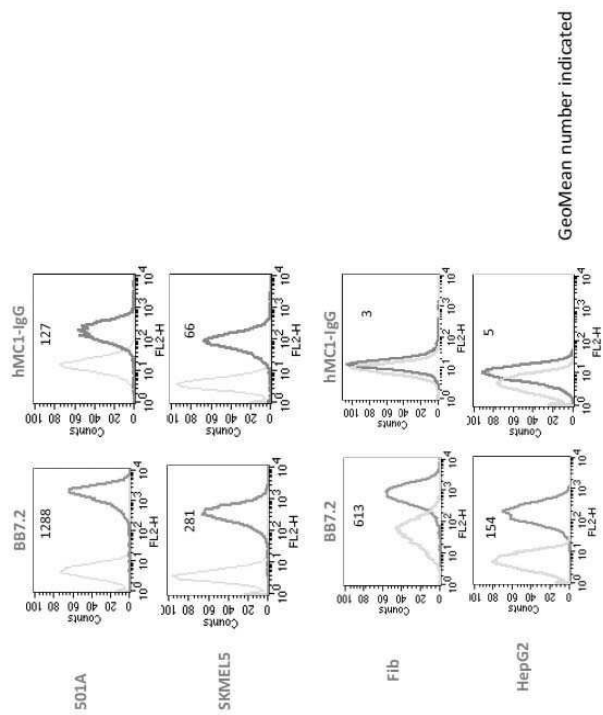
도면8a



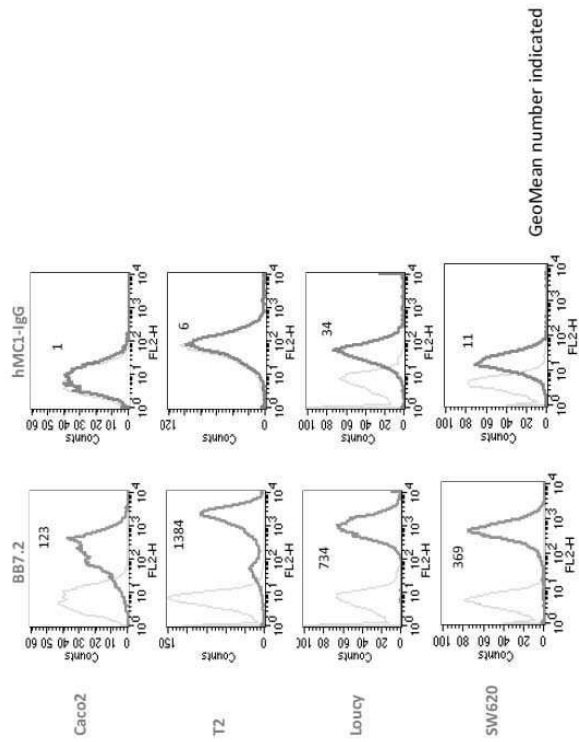
도면8b



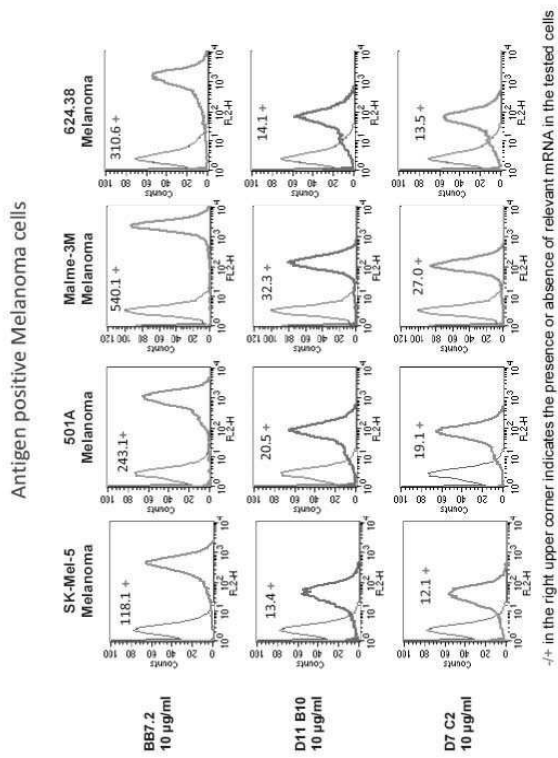
도면9a



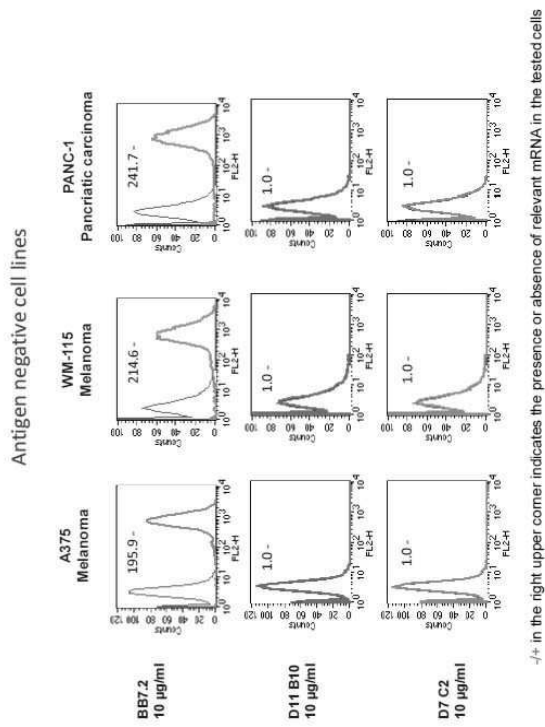
도면9b



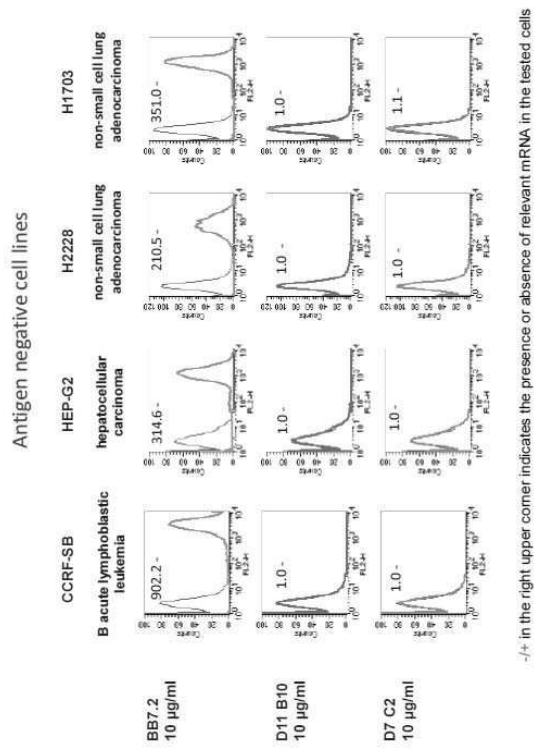
도면10a



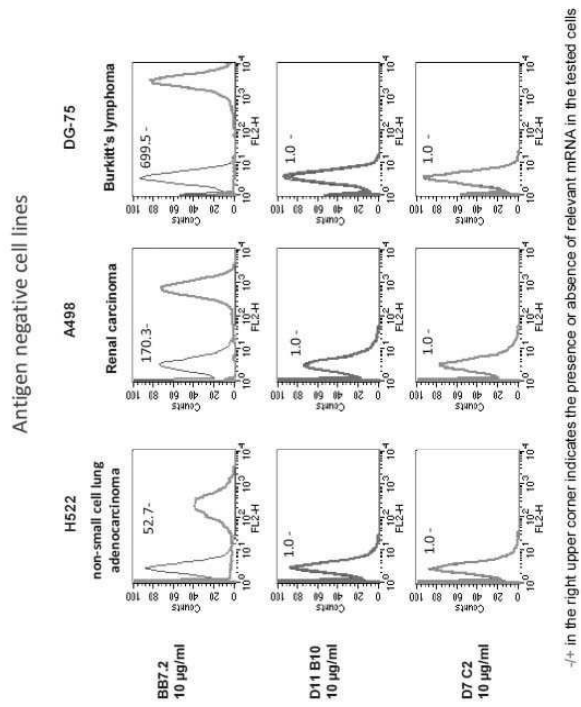
도면10b



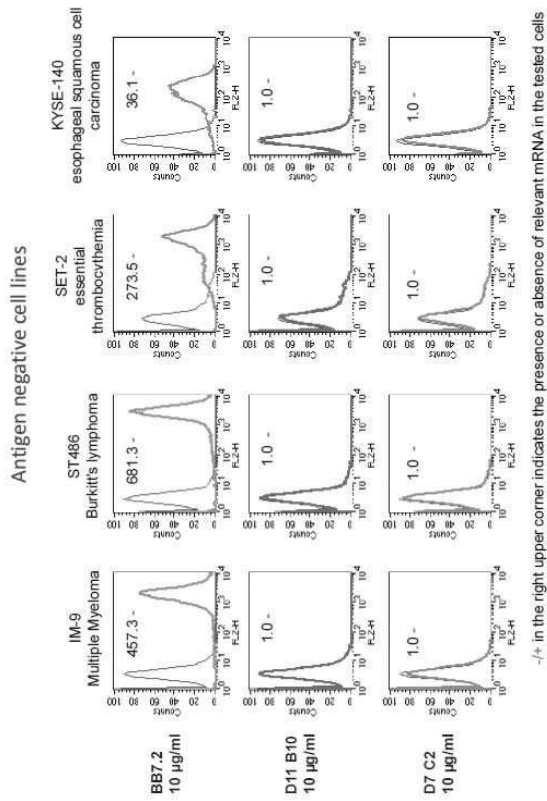
도면10c



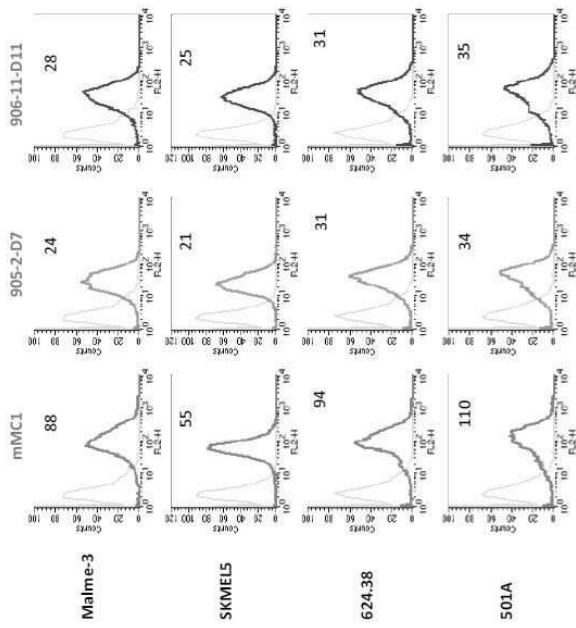
도면10d



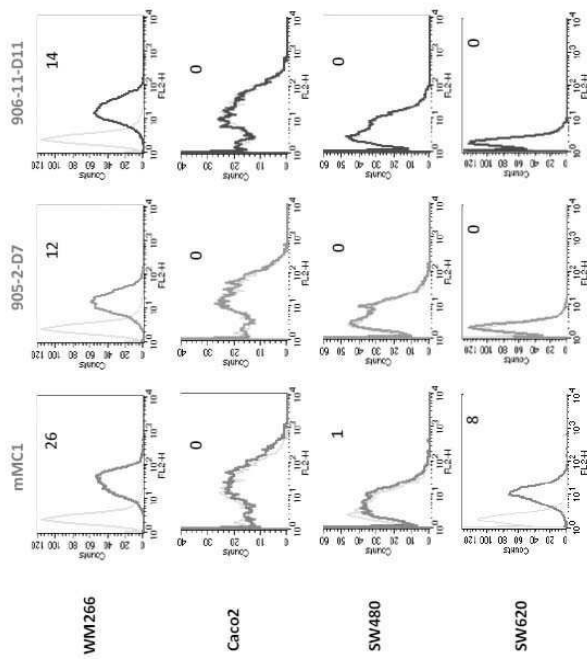
도면11



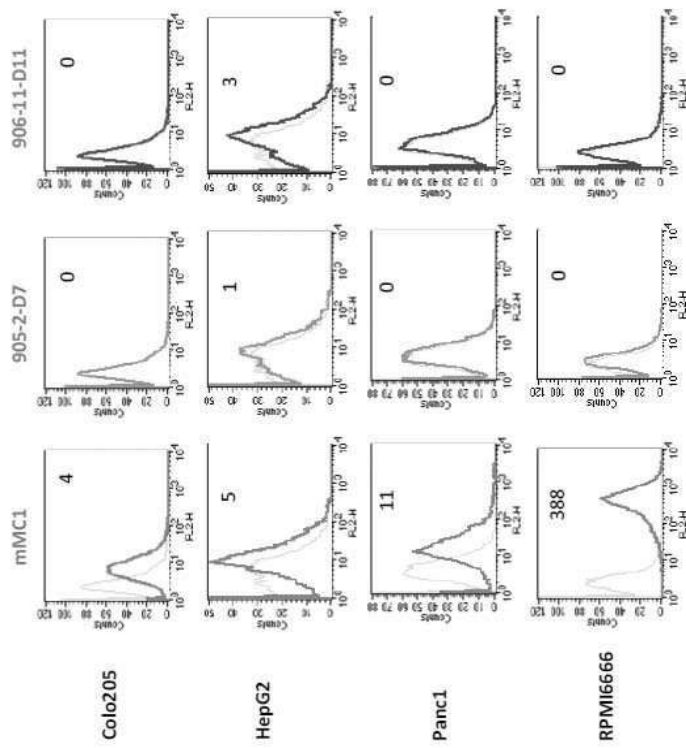
도면12a



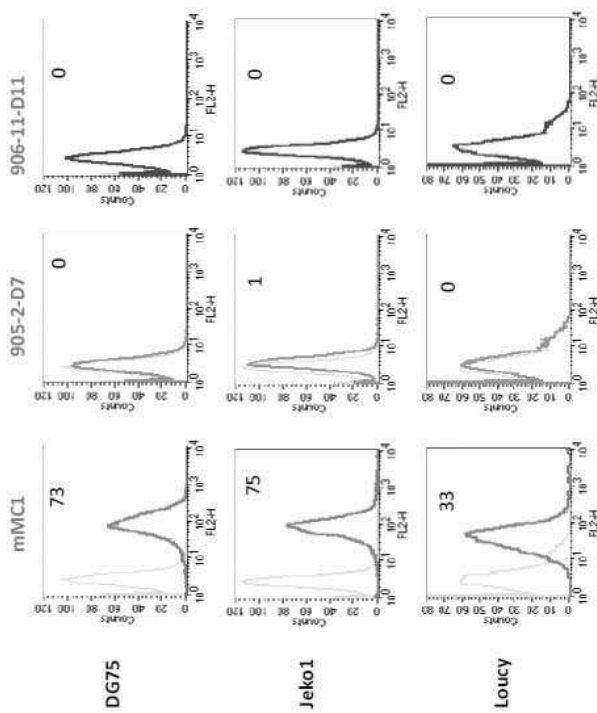
도면12b



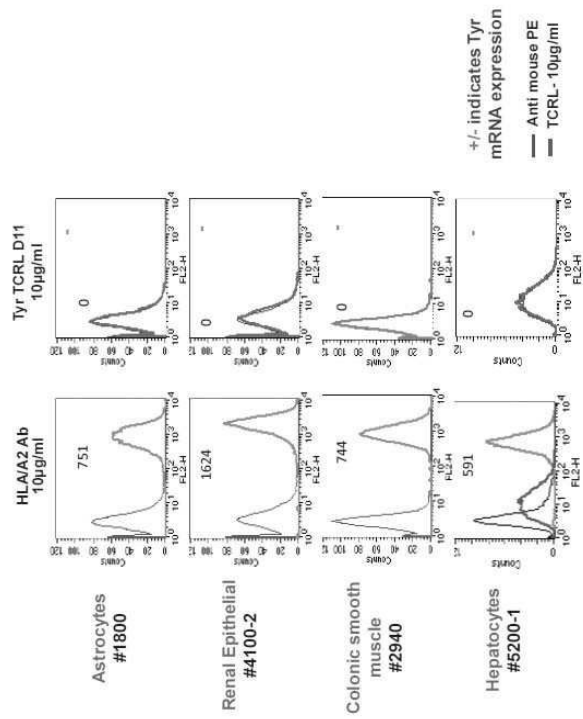
도면12c



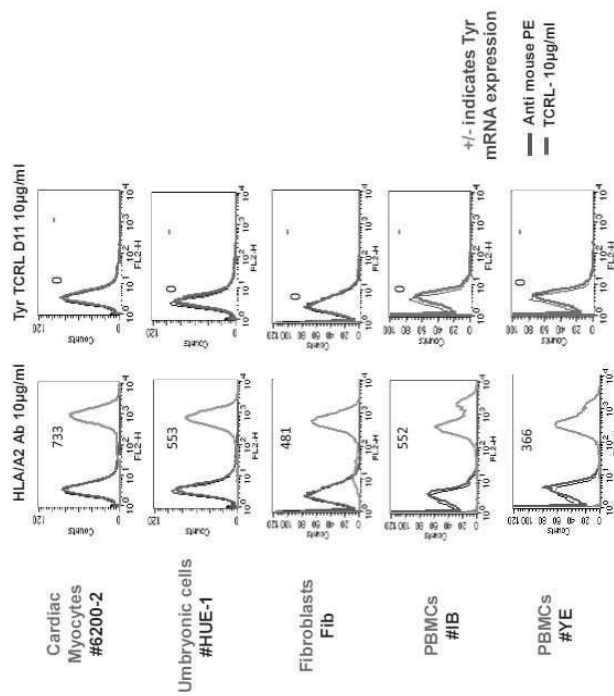
도면12d



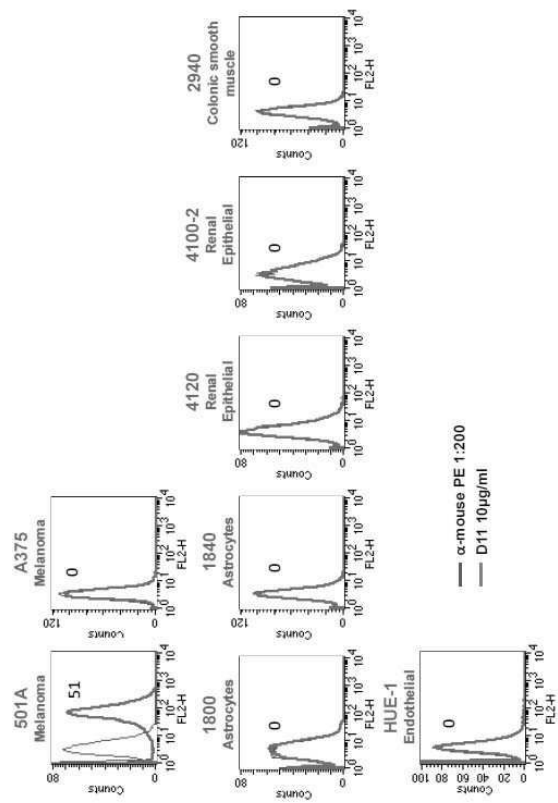
도면13a



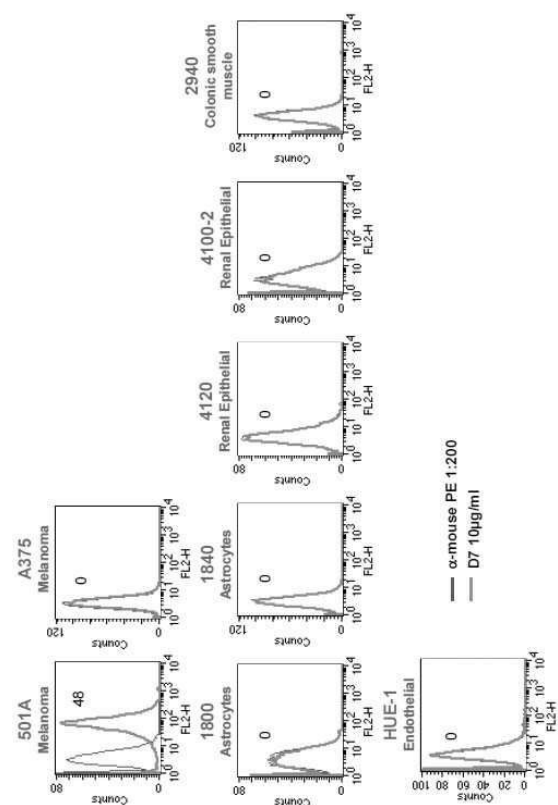
도면13b



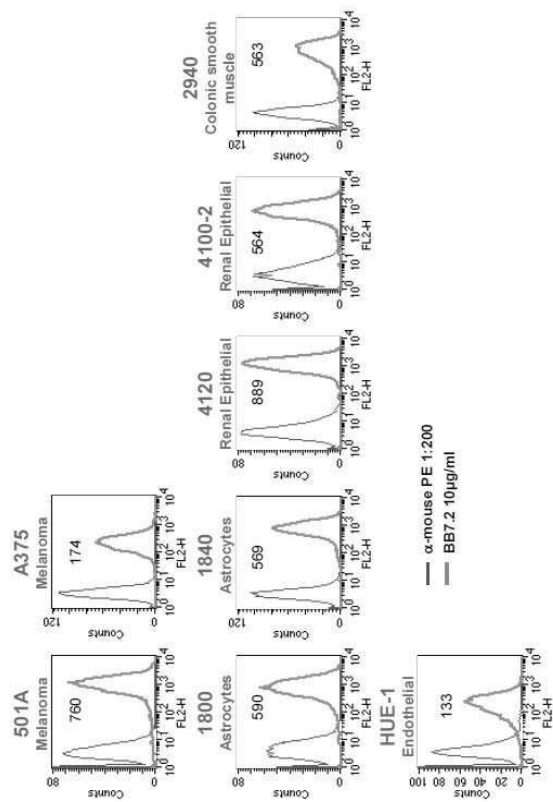
도면14



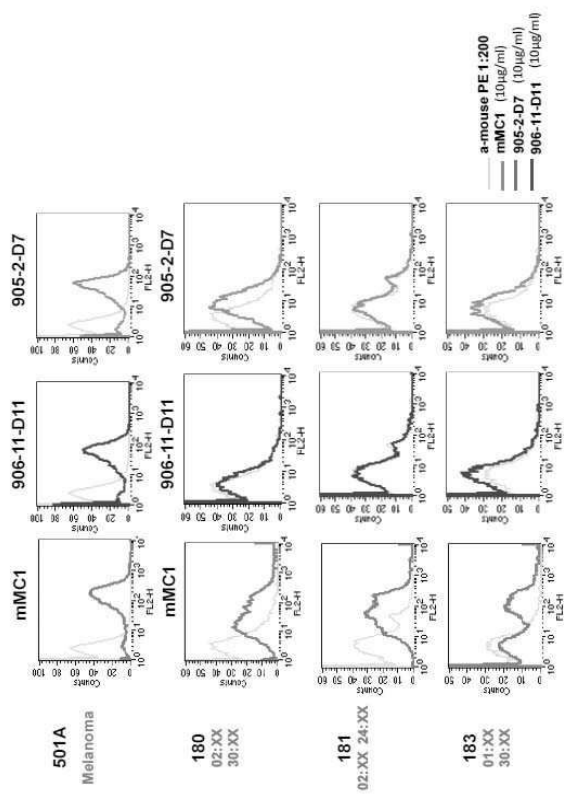
도면15



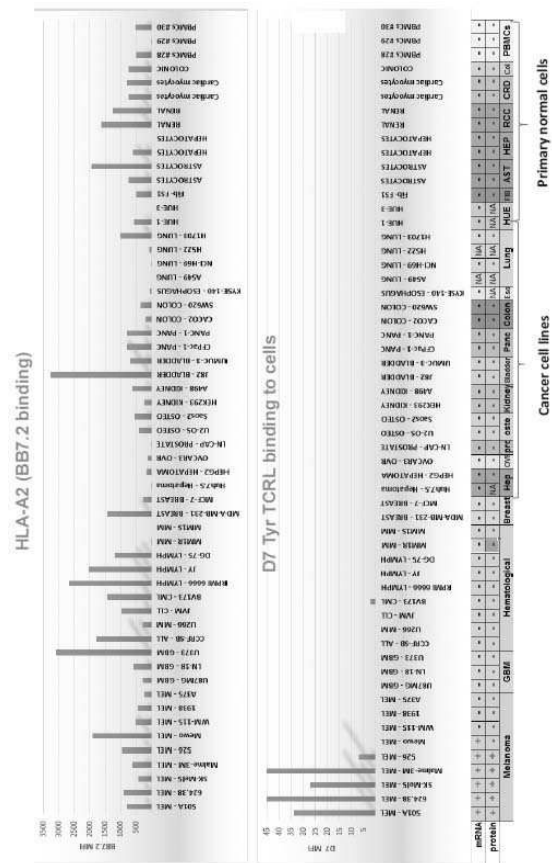
도면16



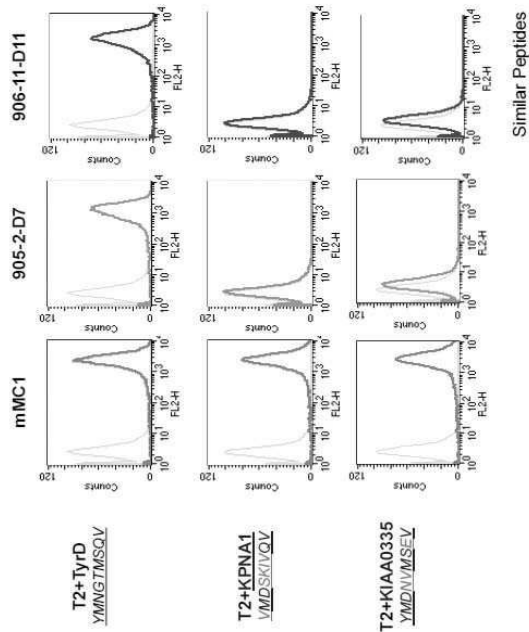
도면17a



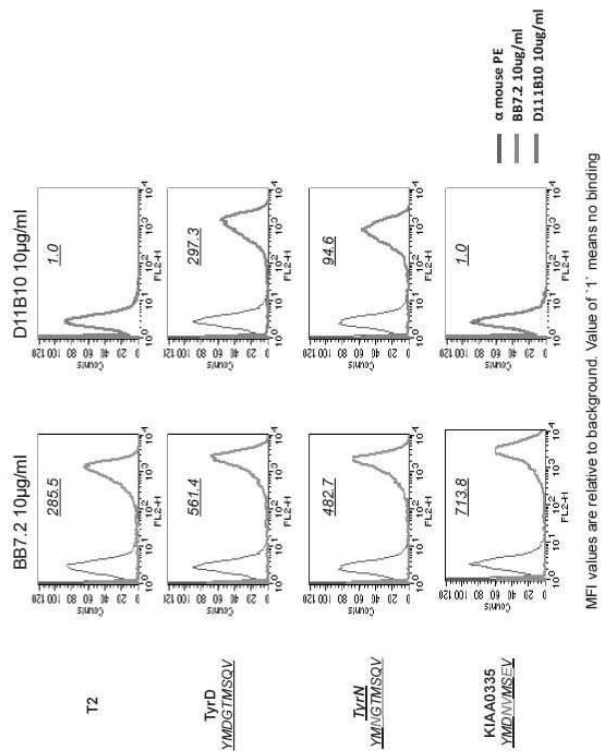
도면19



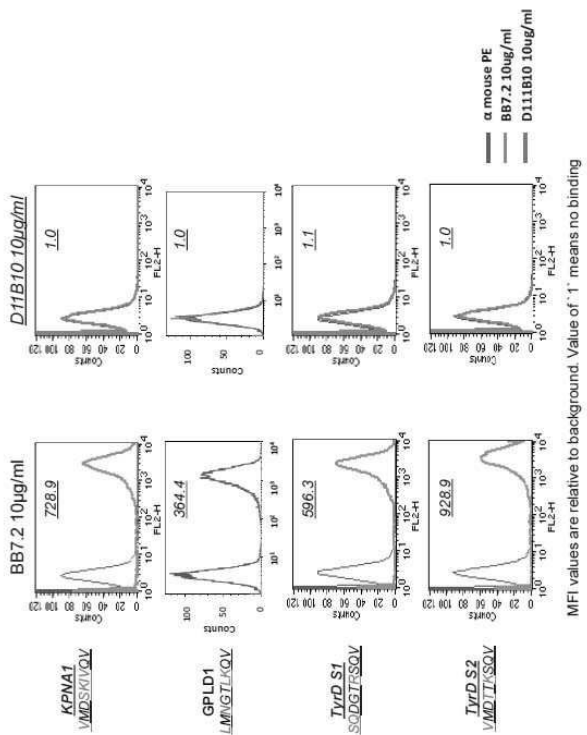
도면20



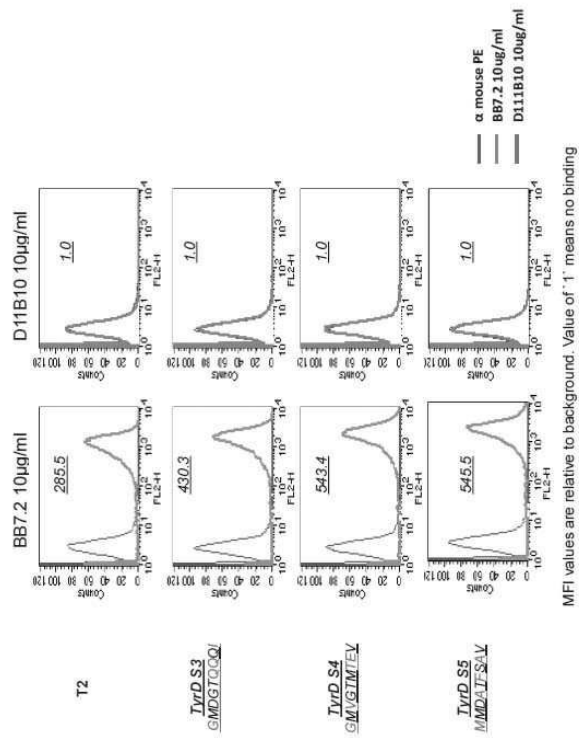
도면21a



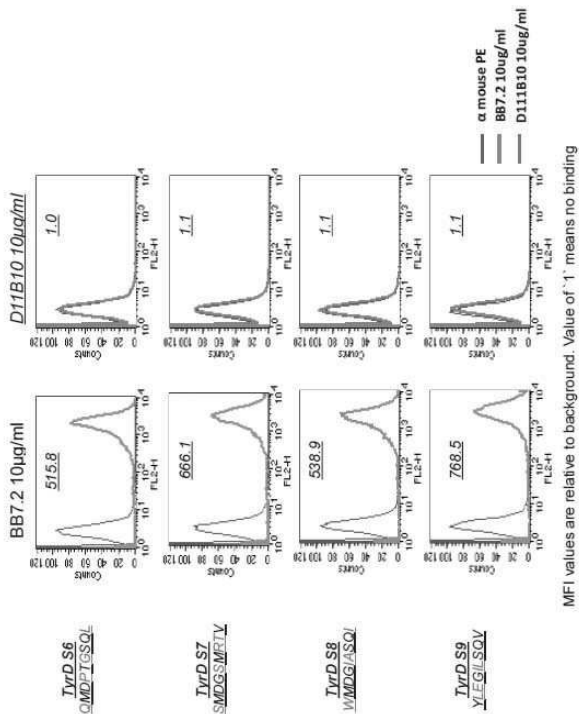
도면21b



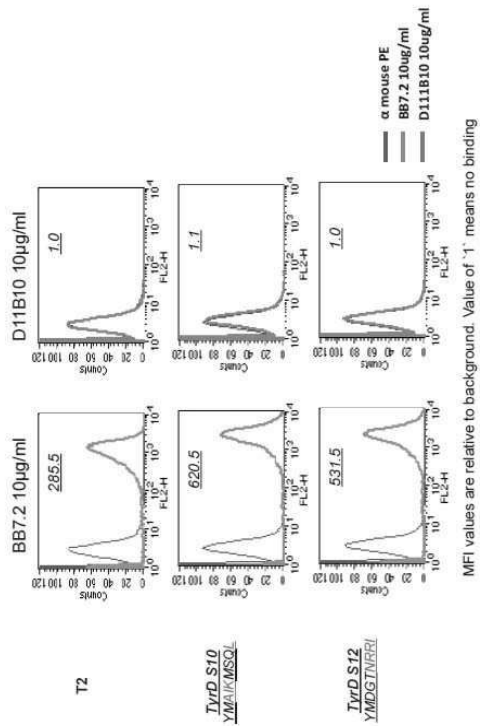
도면22a



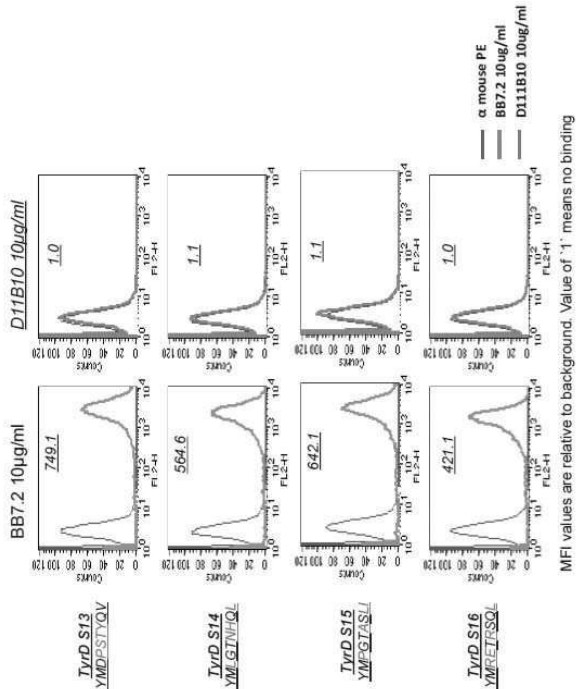
도면22b



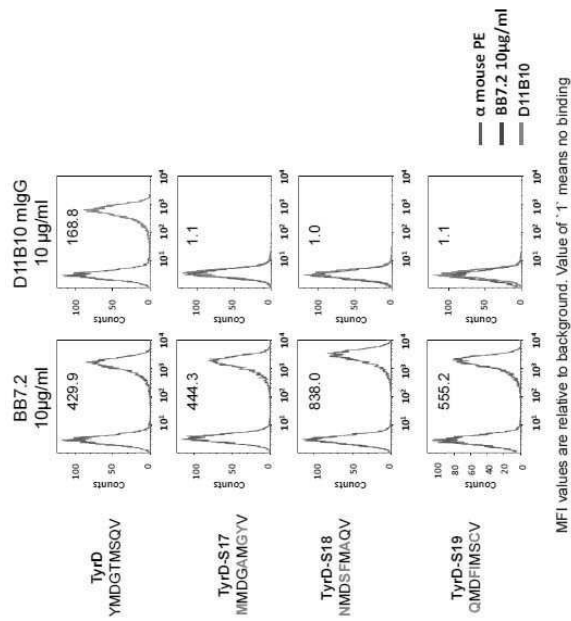
도면23a



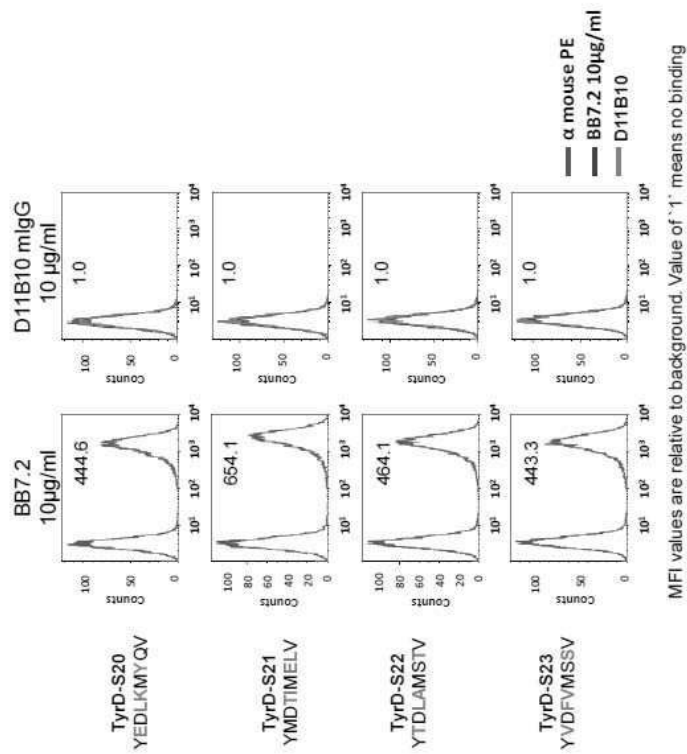
도면23b



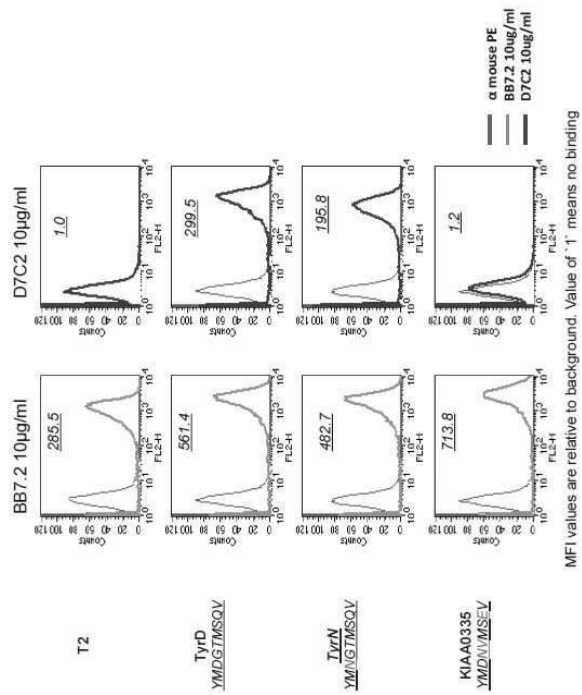
도면24a



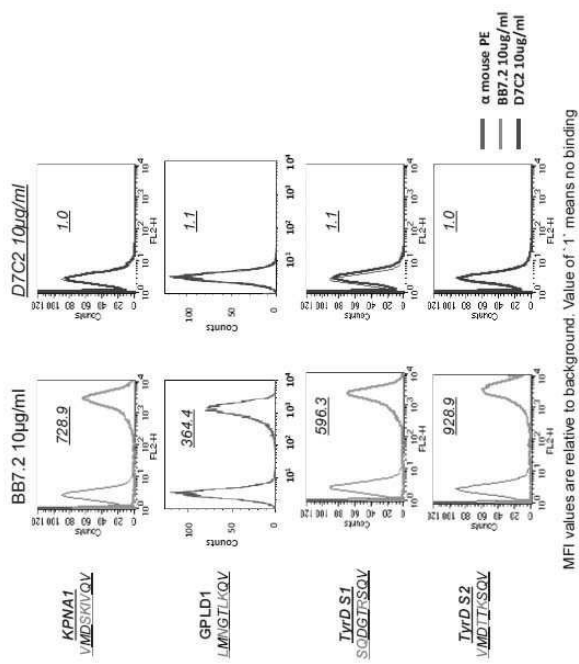
도면24b



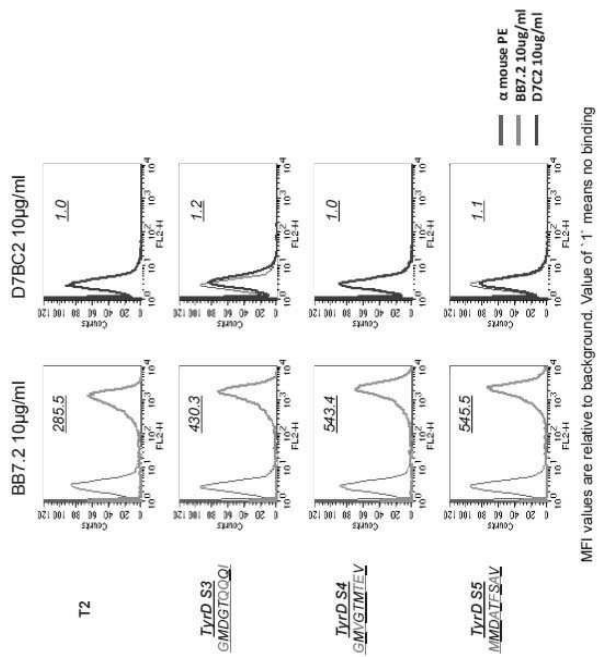
도면25a



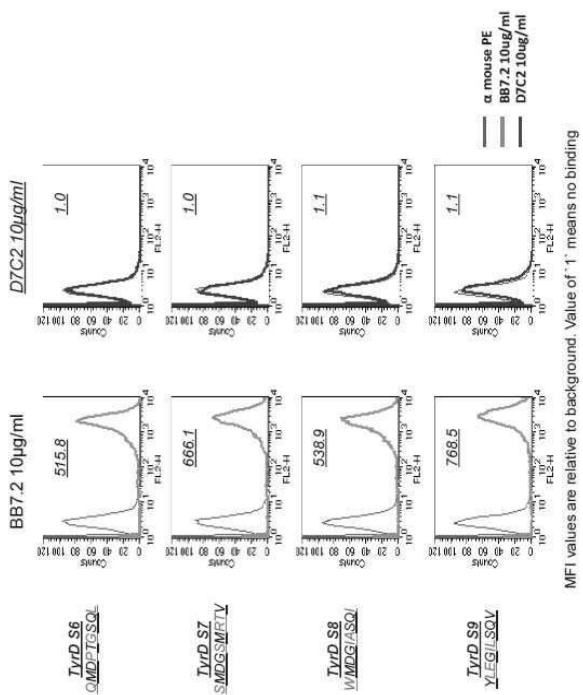
도면25b



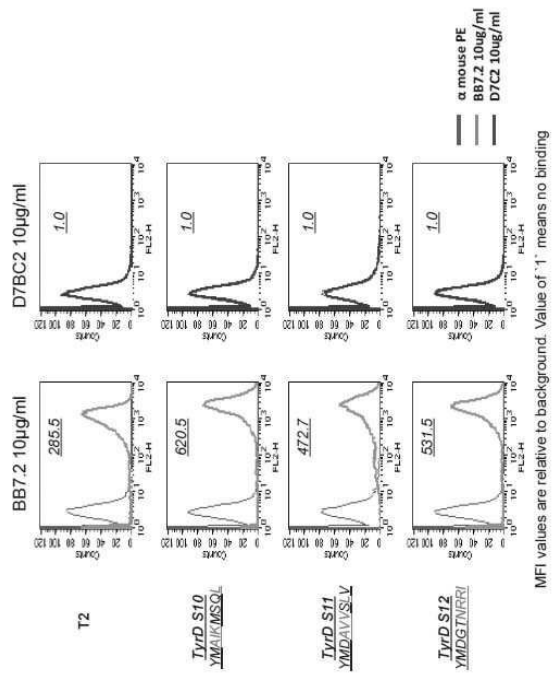
도면26a



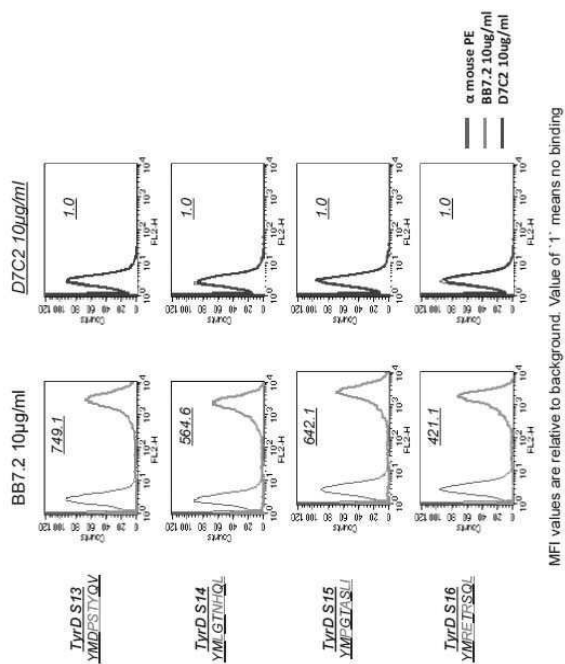
도면26b



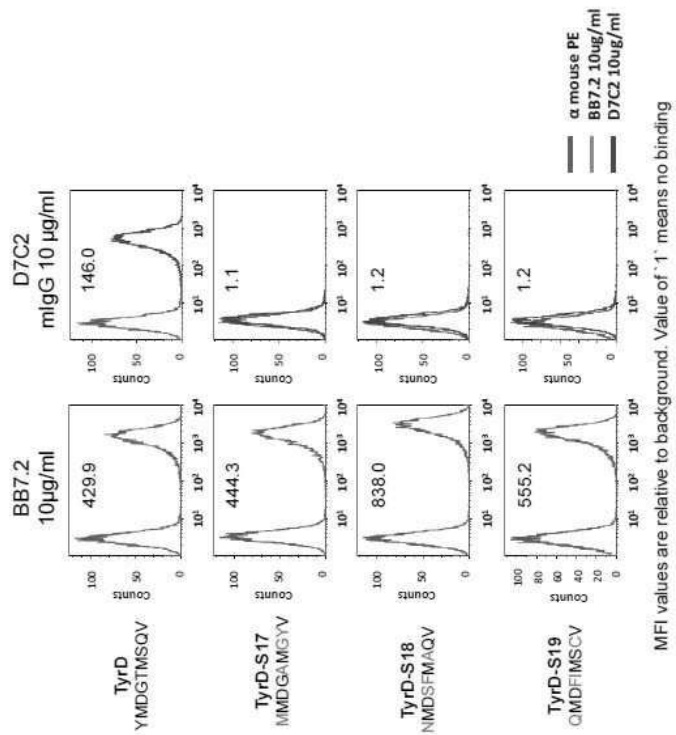
도면27a



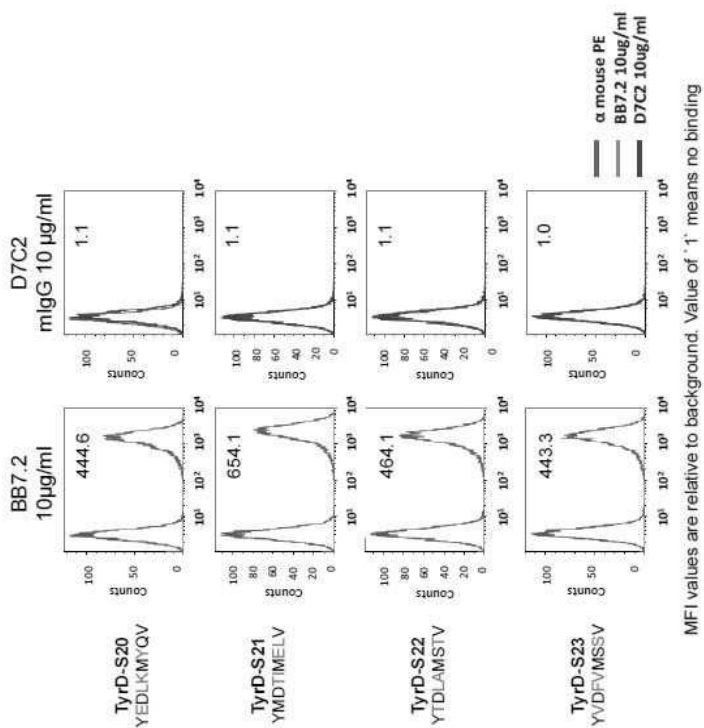
도면27b



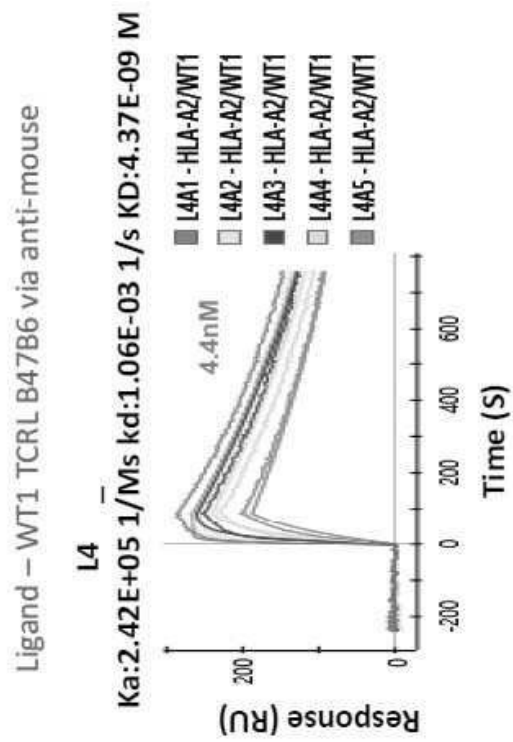
도면28a



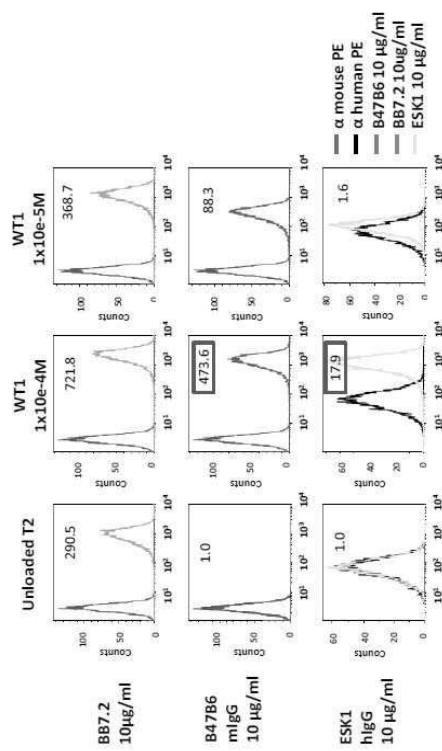
도면28b



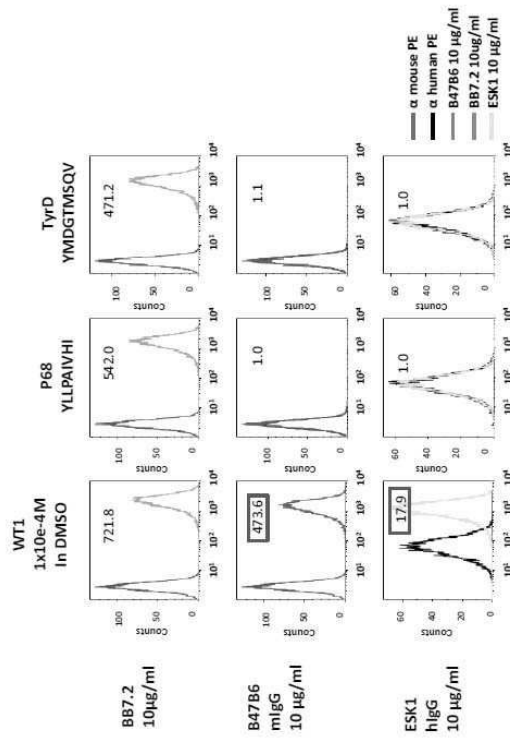
도면29



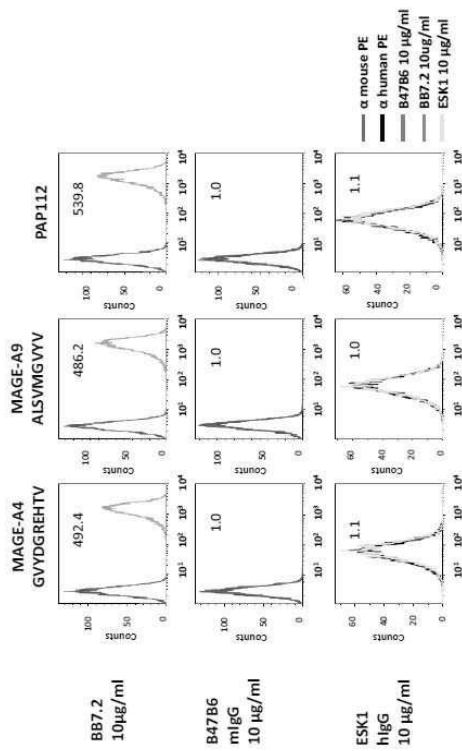
도면30



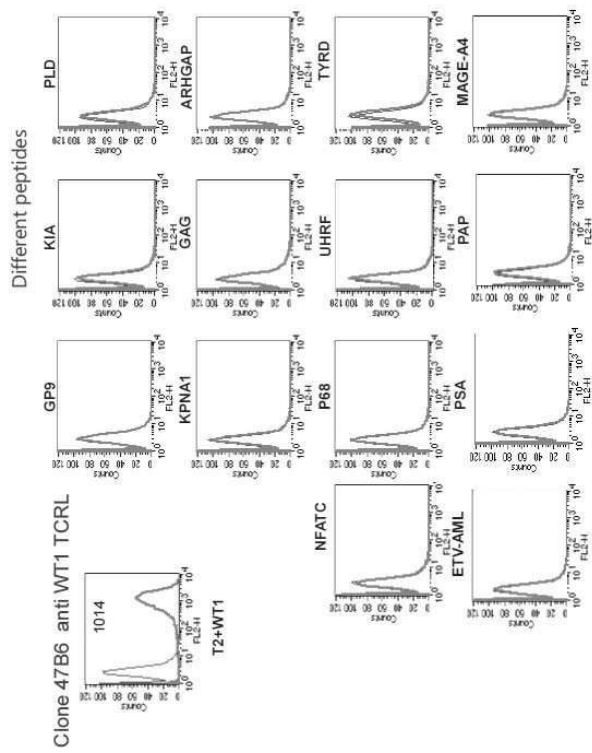
도면31a



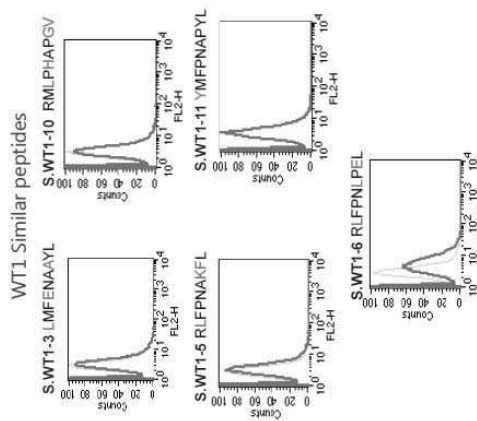
도면31b



도면33a

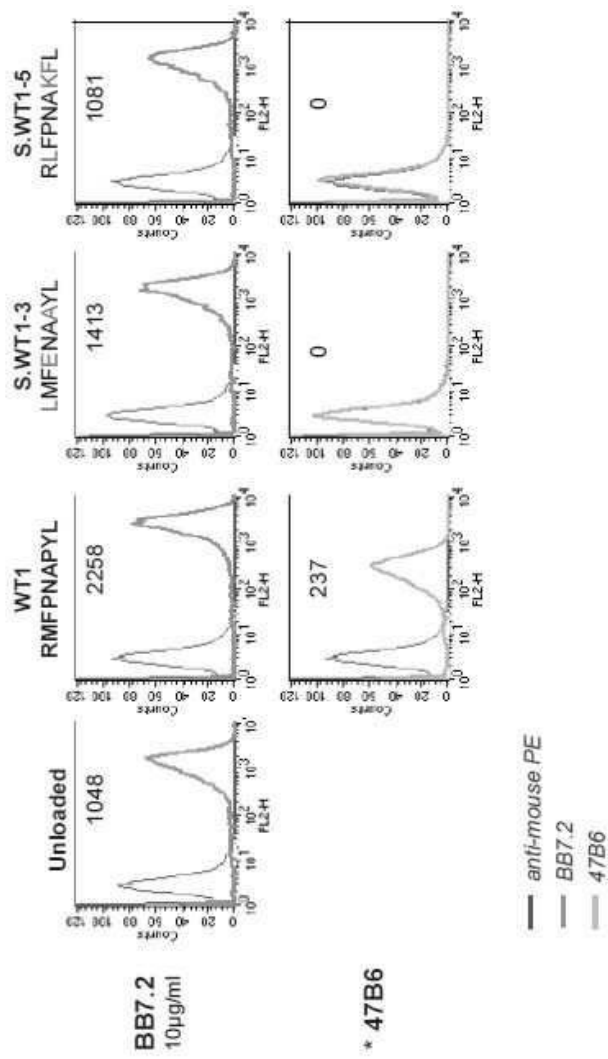


도면33b

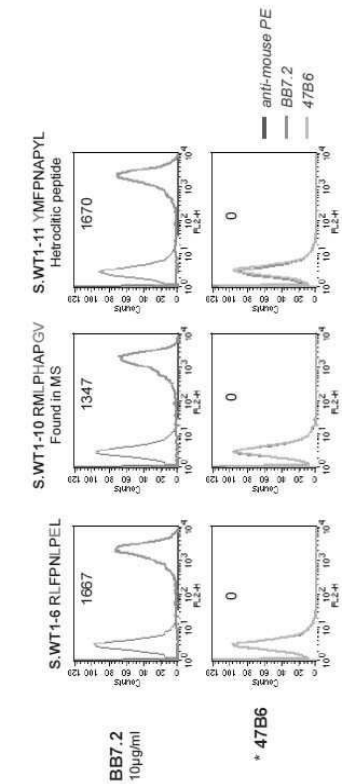


Anti-WT1 TCRL binds only WT1 loaded cells. It didn't bind other peptides
(14 different peptides + 5 similar peptides were analyzed)

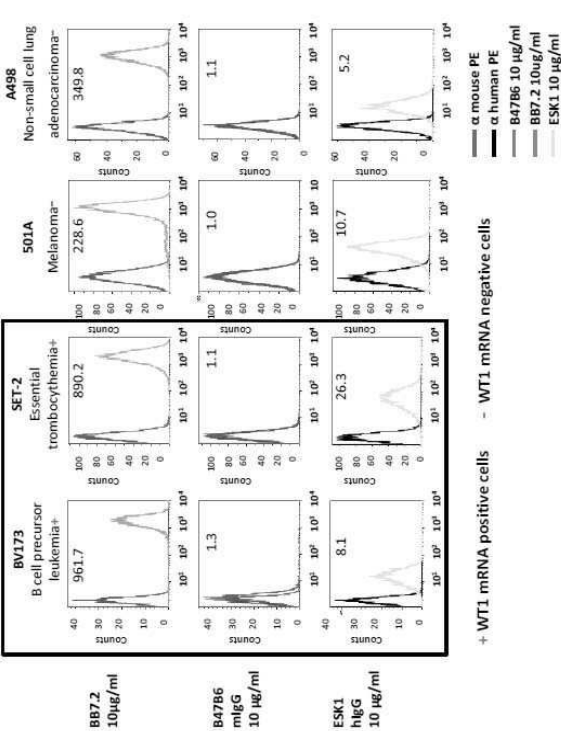
도면34a



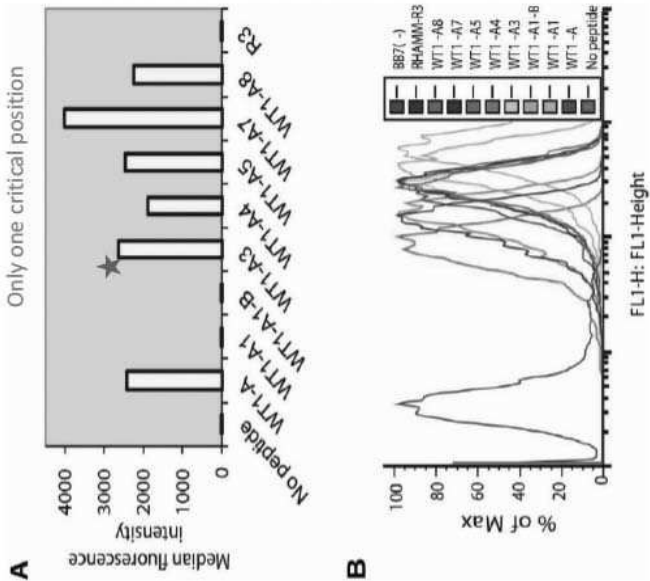
도면34b



도면35a

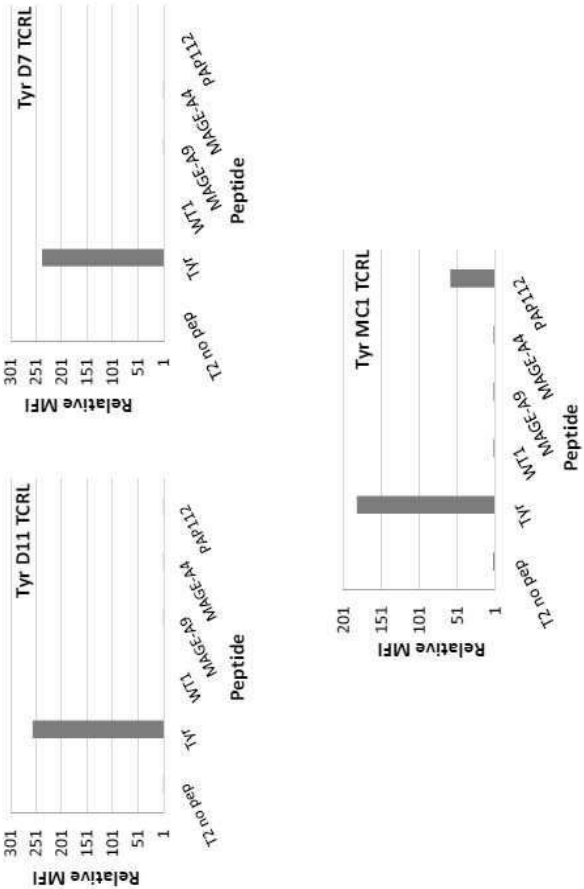


도면37

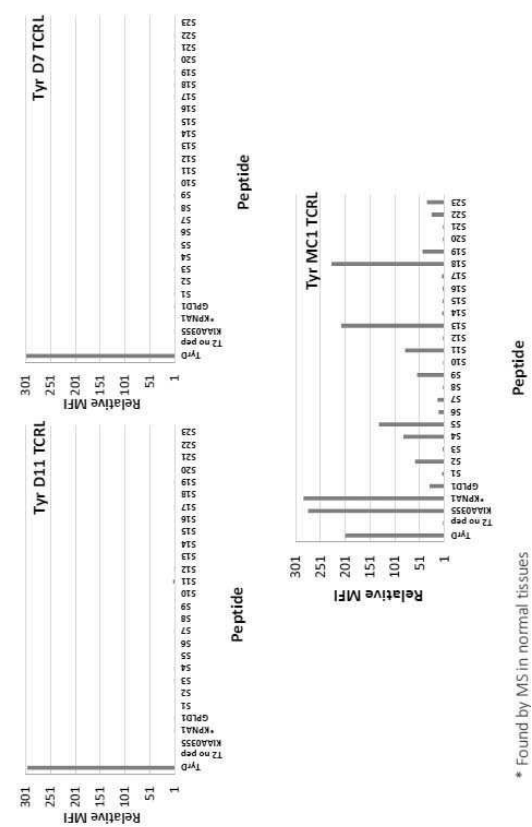


Tao Dao et al. *Sci Transl Med* 5, 176ra33 (2013)

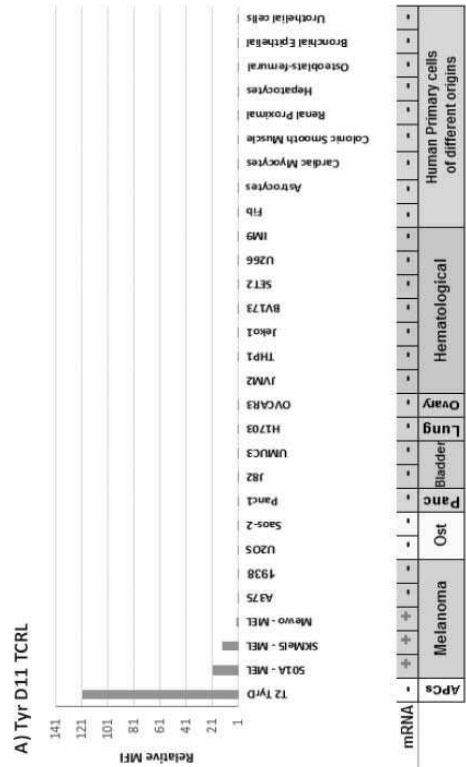
도면38



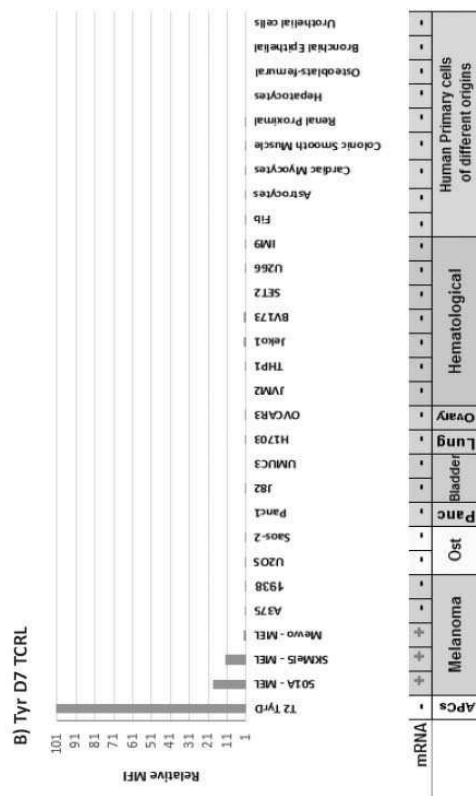
도면39



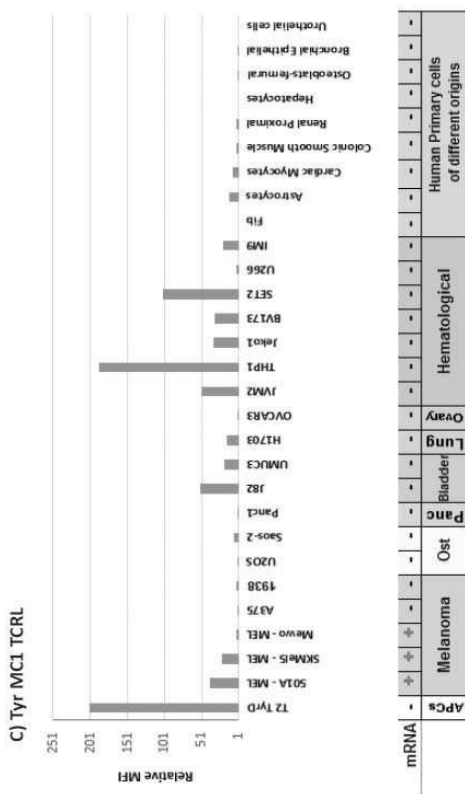
도면40a



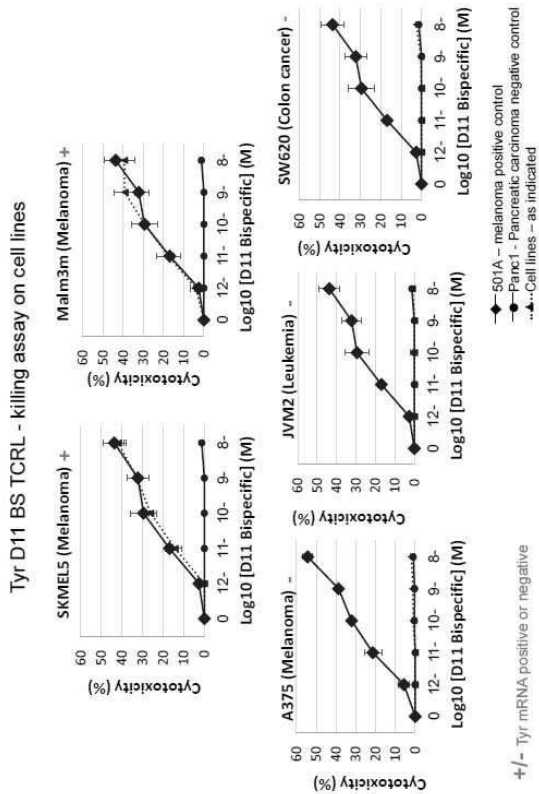
도면40b



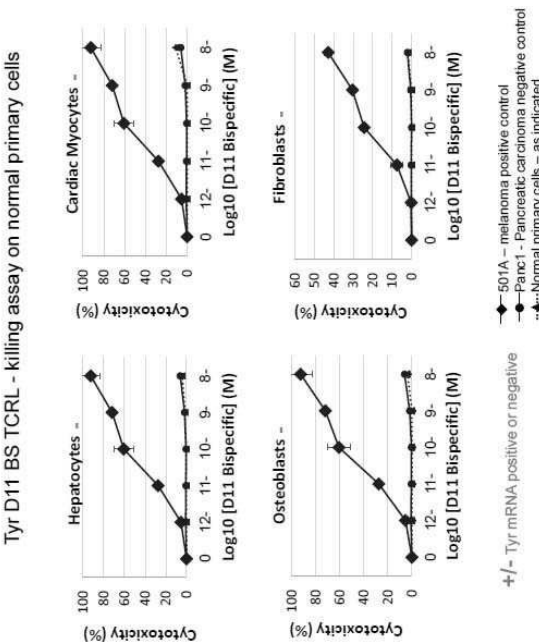
도면40c



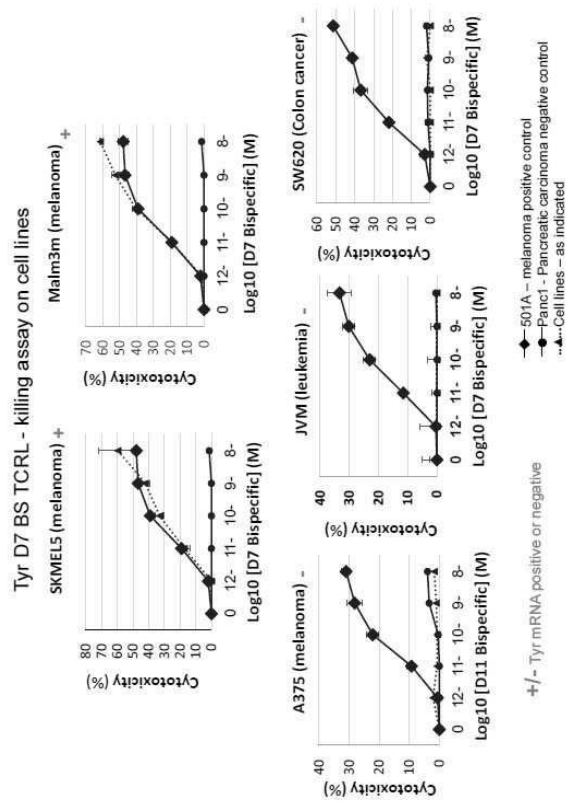
도면41



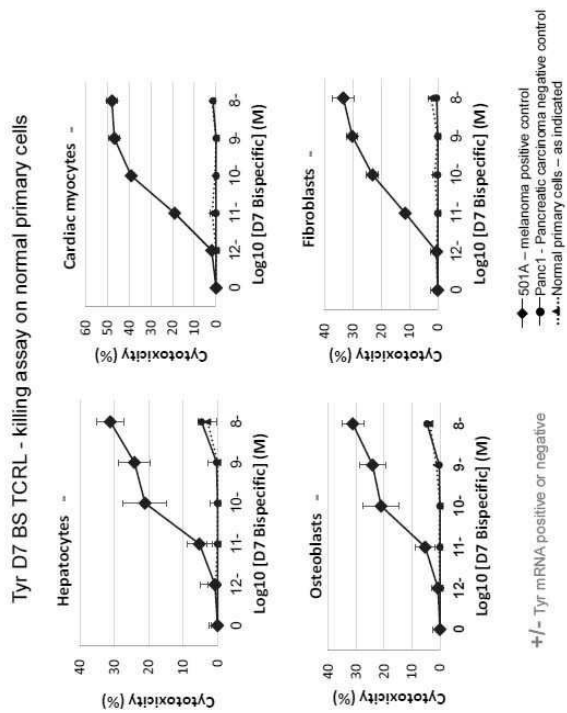
도면42



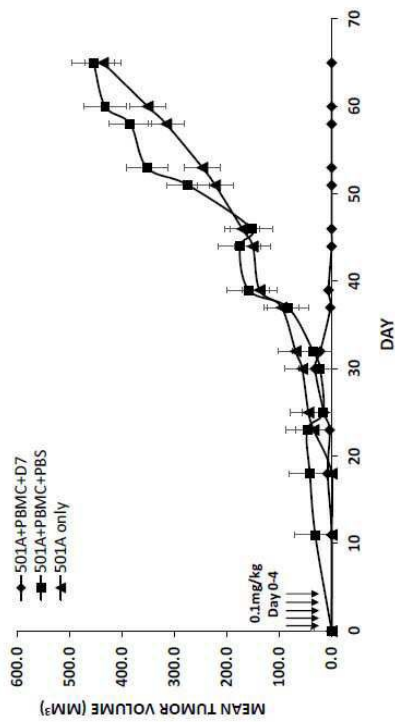
도면43



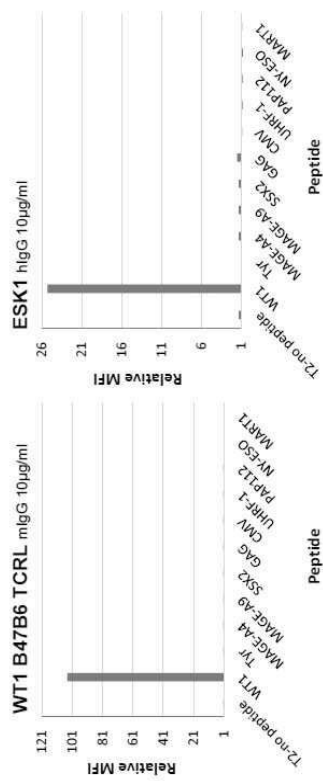
도면44



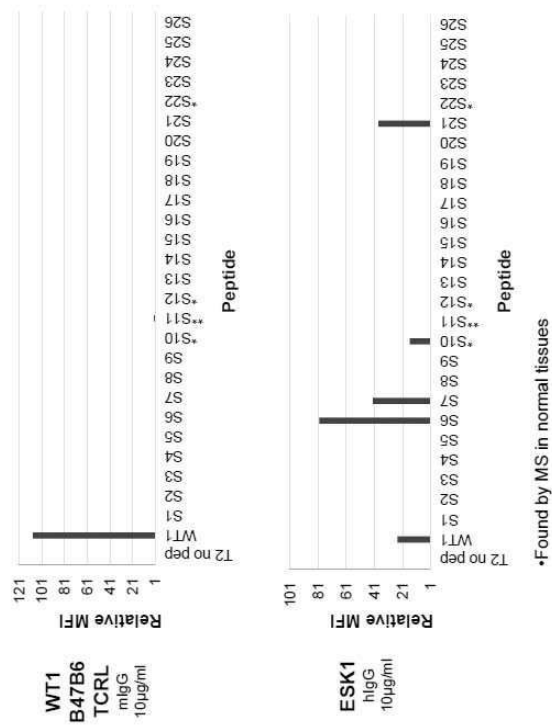
도면45



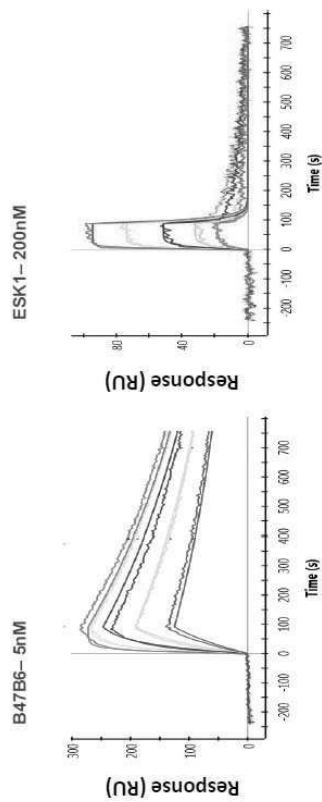
도면46



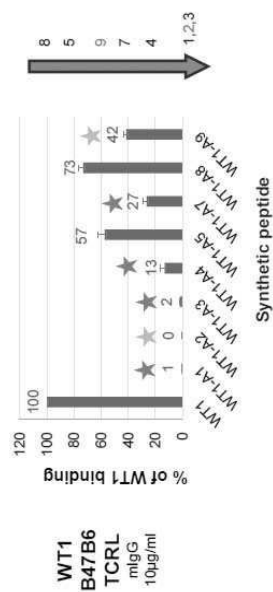
도면47



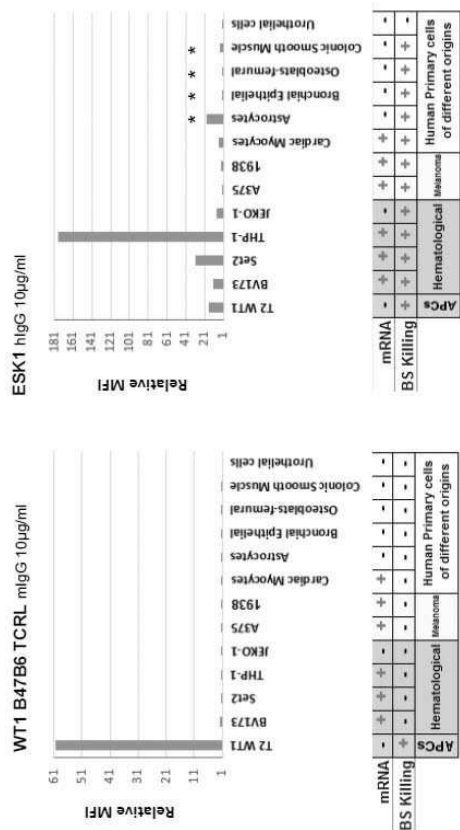
도면48



도면49

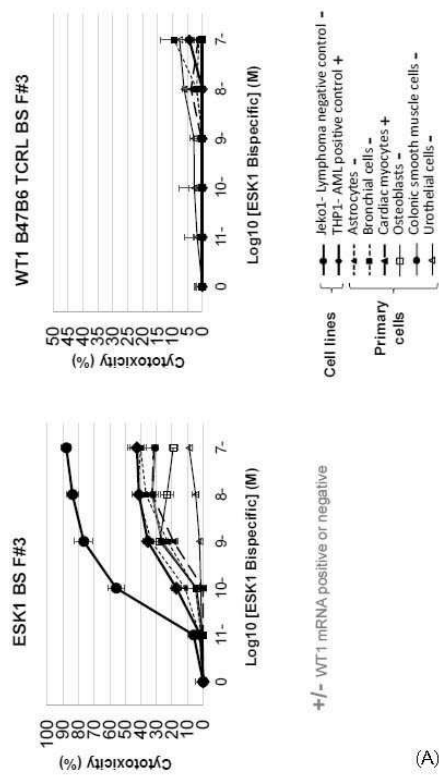


도면50

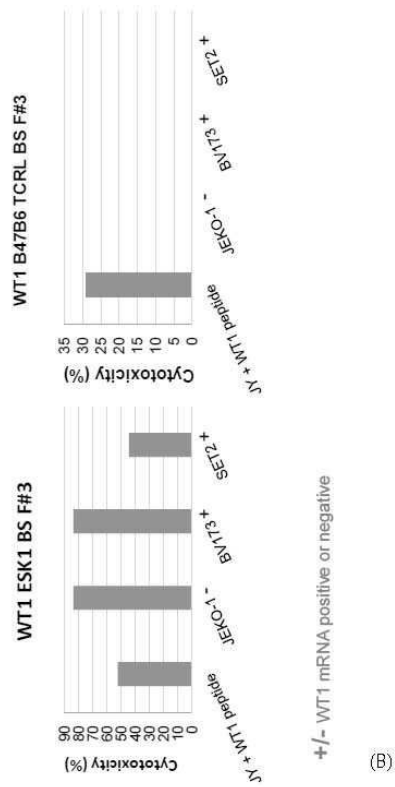


* ESK1-BS mediates killing of WT1-mRNA negative cell lines

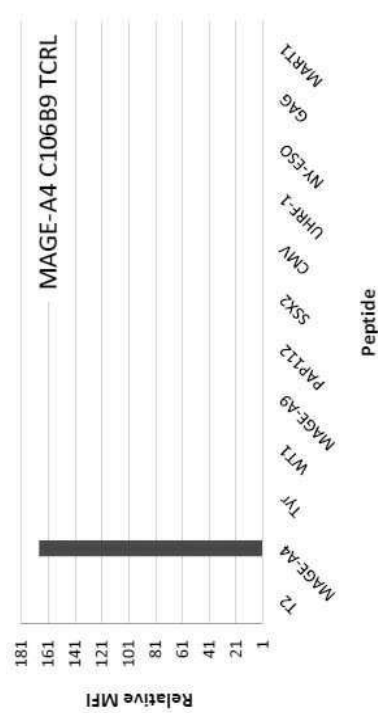
도면51a



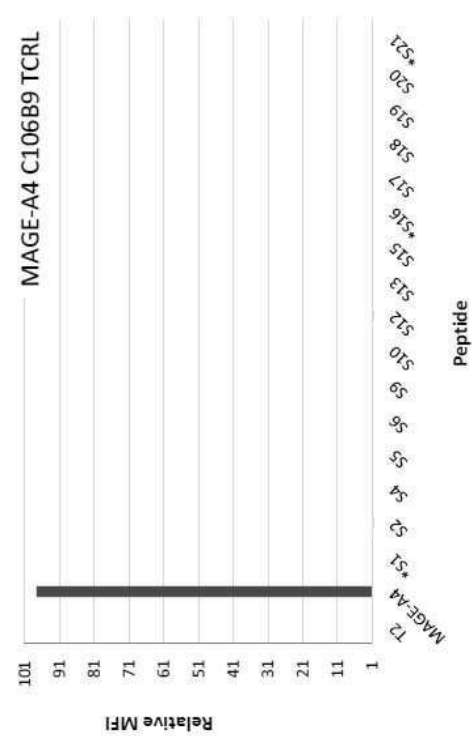
도면51b



도면52

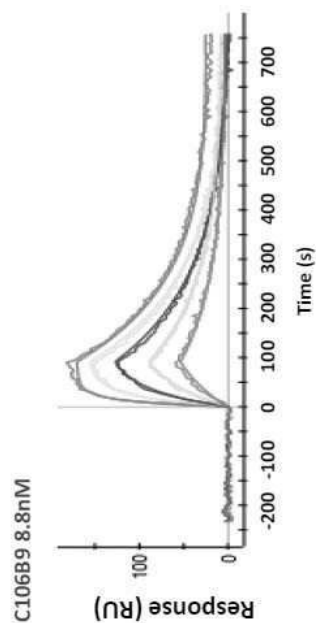


도면53

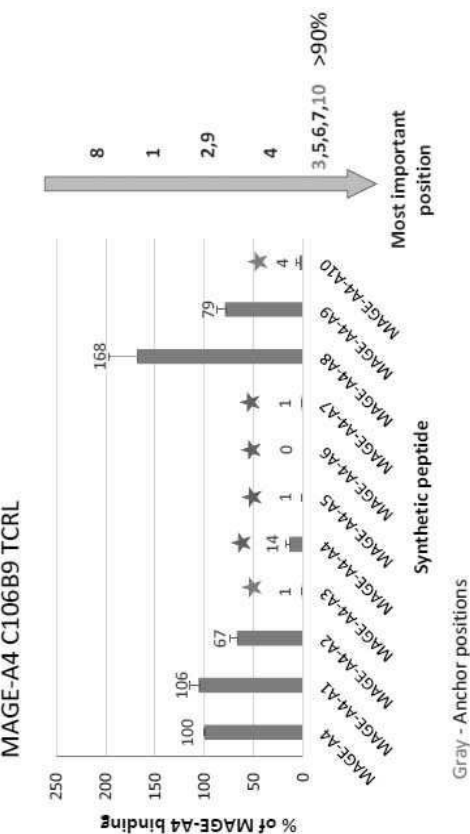


* Found by MS in normal tissues

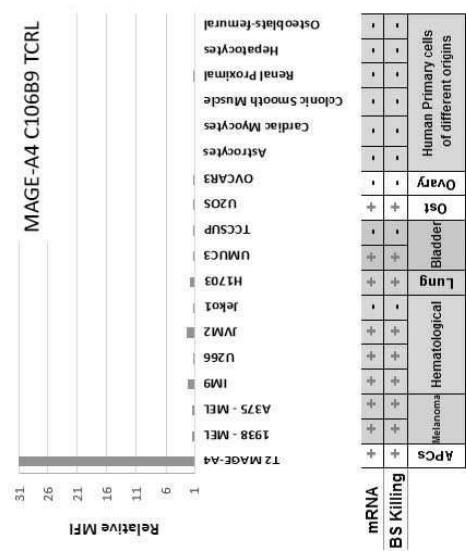
도면54



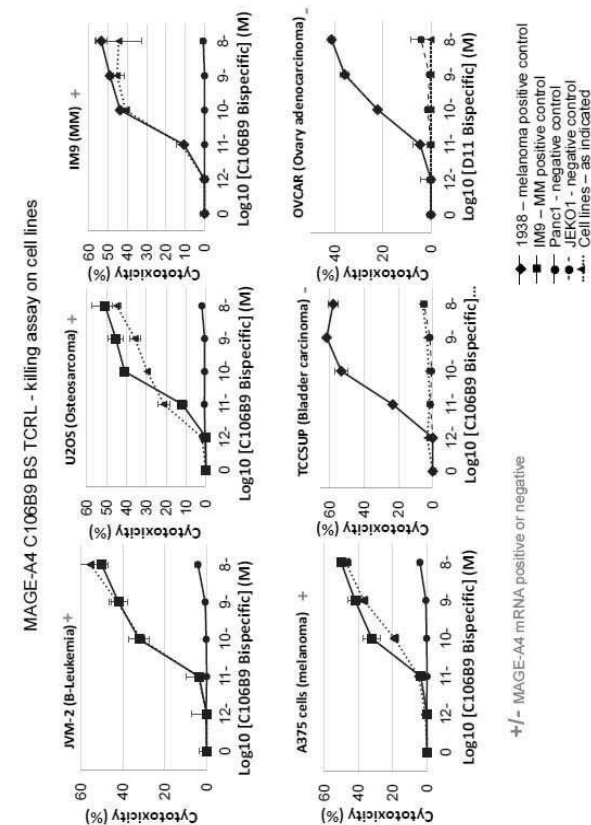
도면55



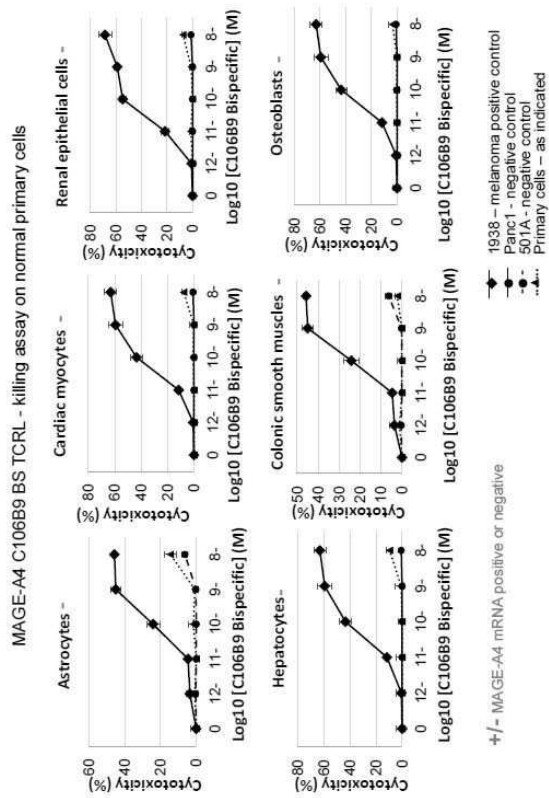
도면56



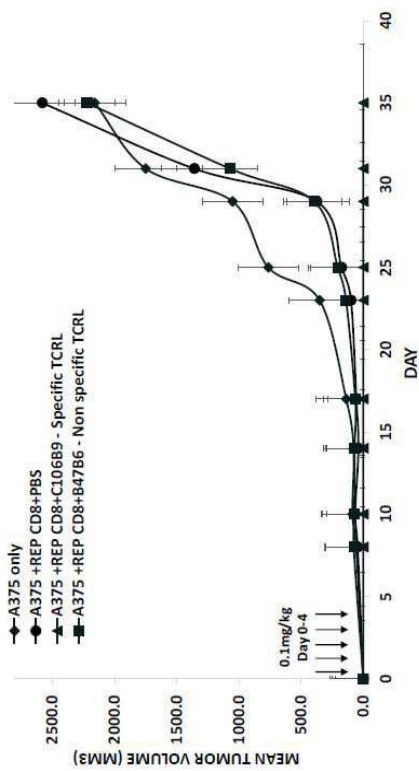
도면57



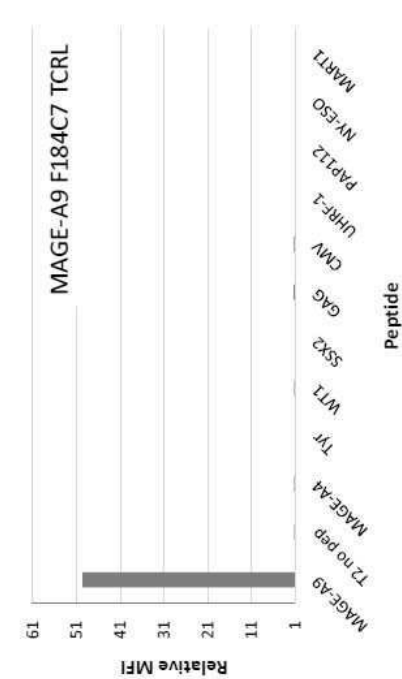
도면58



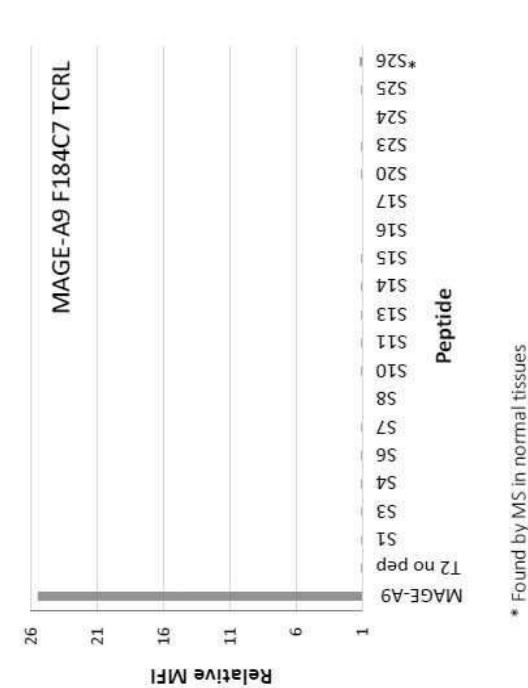
도면59



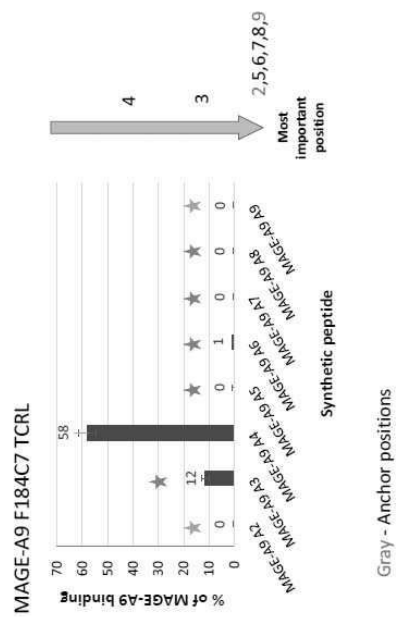
도면60



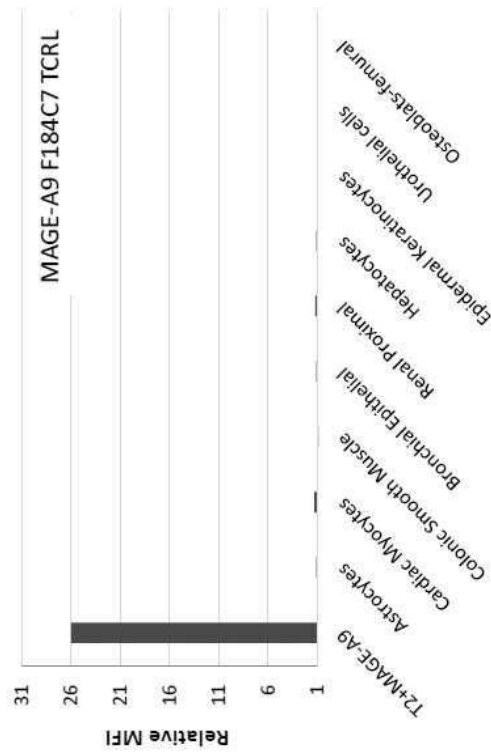
도면61



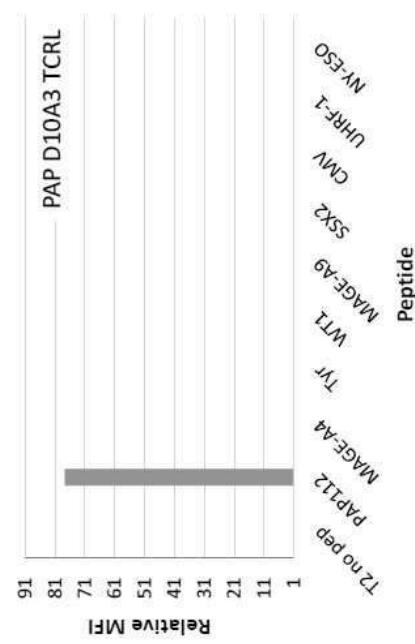
도면62



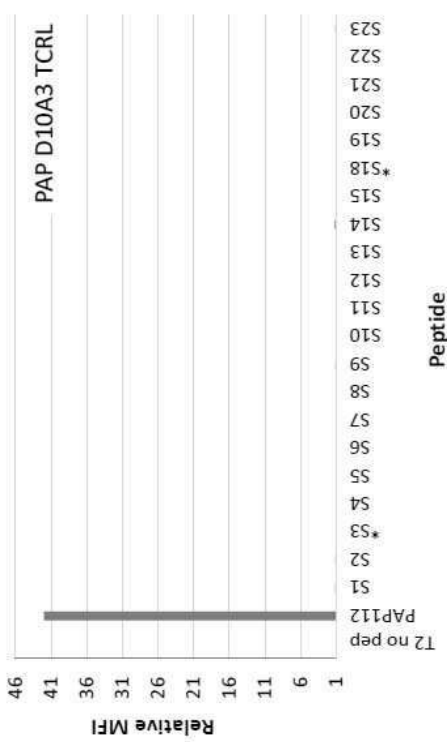
도면63



도면64

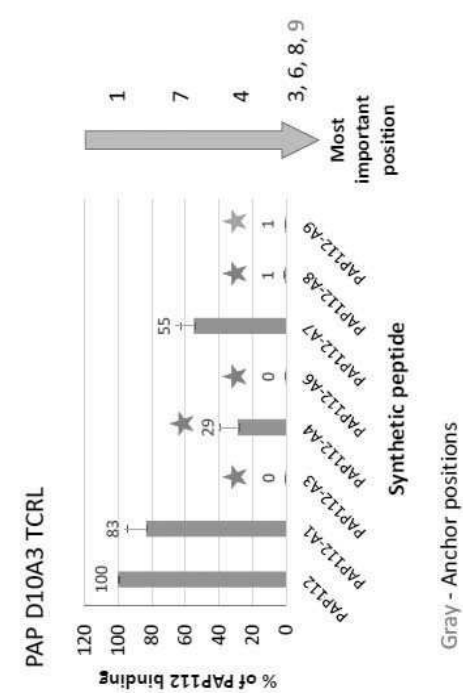


도면65

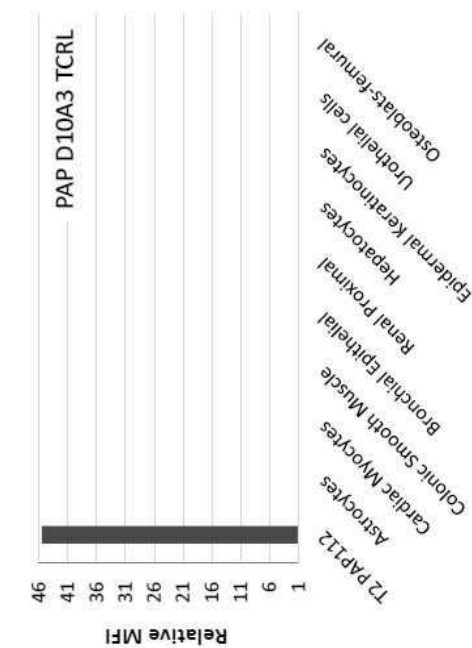


* Found by MS in normal tissues

도면66



도면67



도면68

906-11.D11
Heavy chain: DNA sequence (1398 bp)
 Leader sequence-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-Constant region-Stop codon
 ATGGACAGGCTTACTTCTCATCTCTGCTGCTGATTGTCCCTGCATATGTCTTCCAGGTAACCTC
 TGAAGAGGTCTGGGCTGGGATATGGCAAGCTCTCCAGACCTCAGTCTGACTTGTCTTCTCTGG
 GTTTTCACTGACCACTTCTGGTATGGGTGTGAGCTGGATTCTGACGCTTACGAAAGGGGTCTGGAG
 TGGCTGGCAGACATTTACTGGGATGATGACAGGCTATAAACCCTCCCTGAGAGGCGGACTCACAA
 TCTCCAGGATAOCTCCAGAAACAGGTATTCTCAAGATCACCAGTGTGGACGCTGCAGATCTGC
 CACATCTACTGTGCTGGAAGGACTACGCTAGCTTCTATGCTATGCCTACTTGGGCTCAAGGA
 AOCCTAGTCAOCTCTCTCAGCCAAACGACACCCCACTGTCTATCCACTGGCCCTGGATCTG
 CTGGCCAACTAACTCCATGGTGACCTGGGATGCTGGTCAAGGGCTATTCCCTGAGCGAGTGAC
 AGTGACCTGGAACTCTGGATCCCTGTCCAGCGGTGTGCACACCTTCCAGCTGTCTTGCAGCTGAC
 CTCTACACTCTGAGCAGCTCAGTGACTGTCCCTTCCAGCACTGGCCAGCGAGACCTCAGCTGCA
 ACCTTGGCCACCCGGCCAGCAGCACCAAGGTGGACAAGAAATTTGGCCAGGGATTGTGGTGTAA
 GCTTGCATATGTACAGTCCAGAAATATCATCTGTCTTCTCATCTTCCCTCAAGGCCAAGATGTG
 CTCACCACTACTCTGACTCTCAAGGTCACTGTGTGTGGTAGACATCAGCAAGSATGATCCGAGG
 TCCAGTTCAGCTGGTTGTAGATGATGTGGAGTGCACACAGCTCAGACGCAACCCCGGAGGAGCA
 GTTCAACAGCAGCTTTCCGCTCAGTCAGTGAATTCCTCATCATGCAACAGGACTGGCTCAATGGCAAG
 GAGTTCAAAATGCAAGGTCAACAGTGCAGCTTTCCCTGCCCTCAGAGAAACCATCTCAAAACCA
 AAGGCGACGCGAAGGCTCCACAGGTGTACACATTCACCTCCCAAGGAGCAGATGGCCAGGATAA
 AGTCAGTCTGACCTGCATGATAACAGACTTCTTCCCTGAAGACATTAAGTGGAGTGGCAGTGGAA
 TGGCAGCAGCGGAGCACTACAAGAACACTCAGCCATCATGGACACAGATGGCTCTTACTTCTGTCT
 ACAGCAAGCTCAATGTGCAAGAGGCACTGGGAGGCGAGGAAATCTTTCACCTGTCTGTGTACGA
 TGAAGGCTGCACCAACCATACTAGAGAGAGGCTTCCCACTCTCTGGTAAATGA
Heavy chain: Amino acids sequence (465 AA)
 Leader sequence-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-Constant region-Stop codon
 MDRLLTSFLLLLIVFAYVLSQVTLKESGPGILQFSLTLCFSFGSLTTSQMGVSWIRQPSGKGL
 WLAHIYWDDKRYNPSLKSRLTISKDTSRNQVFLKITSDAADATATYYCARKDYGSSFFAMHYWGQ
 TSVTVSSAKTTPSPVYFLAPGSAQTNSMVLGCLVKGYPFPEVTVWNSGSLSSGVHFPAYLQSD
 LYLTSSTVFPSSWPSSETVICHVAHPASSTKVDKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVIFPPKPKDVL
 TITLTLEKVTGVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRVSSELPIMHQWLNGK
 EFKCRVNSAAPPAPLEKTSKTKGRPKAPQVYTIIPPKQMAKDKVSLTCTMTDFFPEDITVEWQWNP
 GQPAENHNTQPMIDTGSYFVYKLVKQSNWEAGNFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPGK
Light chain: DNA sequence (702 bp)
 Leader sequence-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-Constant region-Stop codon
 ATGAGACCTGTATTCAGTTCTTGGGCTCTTGTGTCTGCTTCAAGGCTTCACTGTGACATCC
 AGATGACACAGCTCTCCATCTCTACTGTCTGCATCTCTGGAGGCAAACTCAGCATCACATGCAAGGC
 AAGCCAAAGCATTCACAACTATATAGCTTGGTACCAACAGGCTGTAAAGAGTCTTAGGCTGTCT
 ATACATTACACATCTACATTACAGCCAGGCAACCATCAAGGTTCACTGGAAGTGGGCTCTGGAGAG
 ATATTCTCTCAGCATCAGCAACTGGAGGCTGAAGATATTGCACTTATTATTGTCTACAGTATGA
 TAATCTTGGAGCTTGGTGGAGGCAACAGCTGGAAATCAACGGGCTGATGCTGCACCACTGTGA
 TCCATCTTCCACCATCCAGTGGAGCTTAACATCTGGAGGTGCTCAGTGTGTGCTTCTTGAACA
 ACTTCTACCCCAAGACATCAATGTCAAAGTGAAGATTGATGGCAGTGAACGACAAATGGGCTCT
 GAACAGTGGAGTGTGAGGACGCAAGACAGCACTACAGCATGAGCAGCAACCTCAGCTGTGCC
 AAGGACAGTATGAACGACATAACAGCTATACCTGTGAGGCACTCACAAGCATCACTTCAACCA
 TTGTCAAGAGCTTCAACAGGAATGAGTGTAG
Light chain: Amino acids sequence (233 AA)
 Leader sequence-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-Constant region-Stop codon
 MRPSIQFLGLLLFWLHGAQCDIQMTQSPSSLSASLGGKVIITCKASQDIHNYIAWYQHPVKGRPLL
 IHYTSLTQPGTSPRFSGSGSRDYSFSTINLEPEDIATYYCLQYDNLWTFGGGKLEIKRADAAPTV
 SIFFPSSSEQLTSGGASVVCFLNNFYFKDINVKWIDGSEKQNGVLNSWTDQSKDSTYSMSSTLIT
 KDEYERHNSYTCEATHKTSSTPIVKSFNNEC

도면69

Heavy chain: DNA sequence (1380 bp)
 Leader sequence-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-Constant region-Stop codon
 ATGGCTGTCTGGTGTCTTCTCTGCTGCTGCTGCTGCTTCCAGGCTGTGTCTGTCCAGGTGCAAC
 TGAAGGAATCAGGACCTGGTCTGGTGGGCTCCTCAGAGGCTGCTCACTGCTGCTGCTGCTGCTG
 GTTTTCACTTACACAGCTATGTGTACAGTGGGTTTCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTGGAGTGGCTG
 GGATATATGGCTGTGGAAACCAAAATTCAGCTCTCATGTCTGGAGTCAAGTCAAGTCAAGTCA
 GAGCACTTCCAGAGGCAAGTTTCTTGAAGATGACAGCTCTGCAAACTGATGACACAGCATTTA
 TACTGTGCGAGAGATGGTCACTTCCACTTTGACTTCTGGGGCCAAAGGCAACCTCTCAGAGTCTCC
 TCAGCAGAAACGACACCCCACTGTCTATCCACTGGCCCTGGATCTGCTGCCAAAGTAACTCA
 TGGTGACCTGGAGTGGCTGGTCAAGGCTATTCTCTGAGCAGTGAAGTGAAGTGGAGTGGAGTGG
 ATCCCTGTCCAGGGTGTGGACACCTTCCAGCTGTCTGAGTGTGACCTCTACACTCTGAGCAGC
 TCACTGACTGTCCCTCCAGCACTGGCCAGCAGAGCCTCACTTGCACAGTGGCCACCCGCGCA
 GCACGACCAAGGTGGACAGAAATTTGGCCAGGATTTGGTGTGAAGCTTGCATATGTACAGT
 CCCAGAAATATCATCTGTCTTCACTTCCCCCAAGGCCAAGGATGTGTCAOCCATTAATCTGACT
 CCTAAGGTCAAGTGTGTGTGGTAGACATCAGCAAGGATGATCCGAGGTCCAGTTCAGCTGGTTG
 TAGATGATGTGGAGGTGCACAGCTCAGAGCAGCAACCCGGAGGAGCAGTTCACAGCAGCTTTCCG
 CTCAGTCACTGAACTTCCCATCATGACACAGGACTGGCTCAATGGCAAGGAGTTCAAATGCAAGGTC
 AACAGTGCAGCTTTCCTGCCCCCACTGAGAAACCATCTCCAAACCAAGGCCAGACCGAAGGCTC
 CACAGGTGTACACCAATCCACTCCAGGAGCAGATGGCCAGGATAAAGTCACTTGCAGCTGCAT
 GATACAGCACTTCTCCCTGAAGCATTACTGTGGAGTGGCAGTGGAAATGGGAGCGAGGAGGAGAC
 TACAGAGCACTCAGCCCATCATGGACACAGATGGCTCTTACTTGTCTACAGCAAGCTCAATGTGC
 AGAAGAGCACTGGGAGGCGAGGAAATCTTCACTGTCTGTGTATAGAGGCGCTGCAACACCA
 CCATACTGAGAGAGGCTTCCCACTCTCTGGTAAATGA
Heavy chain: Amino acids sequence (459 AA)
 Leader sequence-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-Constant region-Stop codon
 MAVLVLECLVAFPSVCLSVQVQLKESGPGVLPSPQSLSTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGKLEWL
 GVIWAGGTTNYSALMSRLSISRDNSQVLEMSLQTDQDTALYYCARDGHFDFWQGGTLLTVS
 SAKTTPSPVYFLAPGSAQTNSMVLGCLVKGYPFPEVTVWNSGSLSSGVHFPAYLQSDLYLTSS
 SVTVFPSSWPSSETVICHVAHPASSTKVDKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVIFPPKPKDVLITLT
 PKVTGVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRVSSELPIMHQWLNGKEFKCRV
 NSAAPAPLEKTSKTKGRPKAPQVYTIIPPKQMAKDKVSLTCTMTDFFPEDITVEWQWNPQPAEN
 YKNTQPMIDTGSYFVYKLVKQSNWEAGNFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPGK
Light chain: DNA sequence (705 bp)
 Leader sequence-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-Constant region-Stop codon
 ATGAGTGTGCCCACTCAGGTCCTGGGGTGTGCTGCTGTGCTGCTTACAGATGCCAGATGTGACATCC
 AGATGACTCAGTCTCCAGCTCCCTATCTGATCTGTGGAGAAACTGTCAOCCATCACATGTGCAGC
 AAGTGAATATATTACAGTAATTAGCATGGTATCAGCAGAAACAGGGAATATCTCTCAGCTCTGT
 GTCTATGCTGCAACAACCTTAGCAGCTGGTGTGCATCAAGGTTTCACTGGCAGTGGATCAGGCACAC
 AGTATTCCTCAAGATCAATAGCTGCACTGTGAAGATTTTGGGACTTATTACTGTCAACATTTTGG
 GGGTAGTTCAATCTCTGTGGCTGGGGGCAAGGTTGGAAATAAAACGGCTGATGCTGACCAACT
 GTATCCACTTCCCACTCCATCCAGTGAAGTAACTATCACTGGAGGTGGCTCAGTGTGTCTTCTTGA
 CCAACTTCTACCCCAAGGACATCAATGTCAAGTGGAGATTTGATGGCAGTGAACGACAAATGGCT
 CTTGACAGTGTGGCTGATCAGGACAGCAAGGACCACTACAGCATGAGCAGCAACCTCAGCTG
 ACCAGGACAGTATGAAGGACATCACTGCTGTGAGGCACTCAGAGCATCAAGTCAACTTCACT
 CCATTTGCAAGCTTCAACAGGAATGAGTGTAG
Light chain: Amino acids sequence (234 AA)
 Leader sequence-FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-Constant region-Stop codon
 MSVPTQVLGLLLWLTDAKCDIQMTQSPASLSVSGTGVITCRASDIYSNLAWYQKQKSPOLL
 VSYATNLAAAGVPSRFSGSGGTQYSLKINSLSQSDFTGYVQHTWSSISFGSGKLEIKRADAAPT
 VSIFFPSSSEQLTSGGASVVCFLNNFYFKDINVKWIDGSEKQNGVLNSWTDQSKDSTYSMSSTLIT
 TKDEYERHNSYTCEATHKTSSTPIVKSFNNEC

도면 70a

WT1 B47B6 TCRL SEQUENCE

Heavy chain: DNA sequence

FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-Constant region

GAATGGCTAGCTGGTGGAACGGGGGGAGGCTAGTGAAGCTCGAGGAGGCGCTCGAAACCTCTCTGTGCAGCCTCT
TGAGTCTGTTTCACTAGCTACTAGATCTCTGGGCTGGCTCGAGTACGAGGAAGAGCTGGAGTGGTGTCGATCA
CATGATGCTGCTGGCTGGCGACCATCTAGTCAATCAGACACTGTGAAGGCGCCATTCACCATCTCCAGACAACATGCCAA
GAACACCTCGACCTGCAAATAGCAGCCTCGAAGTCTGAGGACAGCCAGCATGTATTACTGTGCAAGACATGTGA
GATTACTAATCTTGACTCTGGGGCGAAGGACCACTCTCAGACTCTGCATGCCAAAAGACACCCCATCTGAT
CTATCCATCG9000CTGATCTGTGCGCCAAATAATCCATCGTGAAGCTCTGGAGATGG90TGTCAAGG9C
TATTTTCCTGCTGAGTACAGTACAGTACGCTGAGCACTTGGATCTCTGAGCGGTGTGACAACTCTTCAGG
CTGCTCTGCTGATCTGACCTCTCATCTGAGCACTCTAGTACCTCTAGTACCTGTTGCTTCCCAAGCTCTGAGCAAG9A
GACCGCTCGATCGCAAGCTGT90CCACCCGCGCAGCAGCAAGAGT9GCAAGCAAAATGT9GCGCAAG9AGT
TG9GTTGTGATCTCTGCATATGACATGCTCCAGAGTATCATCTGTCTCTCATCTCTCCCGCCAAAGGCCCA
AGGAT9TGACTCAACTTCTTCTGACTCTGAGTCTCAAGTGTGTTGT9GTAAGTACAGCAAGTATGAT9G
CGAGTCTCGAGTCTAGCT99GTTGTAGATGATGT9GAGT9GTCACACATGACATGACATGCAAGT9GAG9A
CAGTTTCAAGCAACTCTTTCGCTCTAGTCTGAGTCACTTCCCATCTAGCCAGCAGGACT99GTCAT9999AG
9AGTCTCAATGACAG99TCAAGCTGCTAGCTTCTGCT99GCTCCATGAGAAACATCTCTCCAAACCAAG
GACAGCAAGG9GCTCGAGT9GATCACTTCCATCTGACAGGAGCAGTATG9GCAAGTAAAGTGTG
TCTGACCTGATATGATGACATCTCTCTCCGTAAGCACTATCTGAGT99GCTGAGTATGAGT9999CACTCA
GCGGAGTCAATGACAAACATCAAGCCATCAATG9ACACATAGT99GCTTCTTCTGCTCTACAGCAAGCGCA
ATGTGTCAGAGAGAGCT9999GAGT99AATATCTTCACTGCTCTCTGTGTACATGAG99GCTGACAGTA
CCACCATCTGGAAGAGAGCTCTCCCATCTCTCTGT99TAA

EVQLVESGGGLVPGQSLKASCAASGTFVSYDMYSWRRAQEKRLVEFVSYMSSGGTYPDVKGRFTSRDIAKNT
LHLQMSLSKSDETAMCYCARHDEFTLVWGQGLTTLVSSAKTTPFVSYFLAPGASASNTSMVLGLCLVGRVIF
EIPVQVSLKGLSSGIVHTFAVLQSLDILLSSVITFSSVSEIVTICVHRAFASSVTVKRIKLVPRDSC
KPCICITFVPSVSLFIPKPKHVDVILLITLIPKIVTYSIDSHDDPEVQSFVFDVDFVQHTQVPRQEEN
STRFSVSLPIHQIOWLNGKELVFCVKNVSAAPAFETIKTNGRPAKQPVYIIPPEKQAGVHDSVSLIC
MIDTFDEPDIIVEWNGIQPAENYKNTQPIMDTGSFYFYSKLVNQRKSIWEAGNTFTCSVLHLEGLHNHHT
EKSLSPGSK

Light chain: DNA sequence

FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-Constant region

[illegible]

도면 70b

DIVLTQSPATLSVSPGDSVSLSCRASQSISSLHWYQQKSHESPRLLIKYASQSIGSPSRFSGSGSGDTFTLSINSVETEDFGMYFCCQ
SYSWPLTFGAGSKLELKRADAAPTVISIFPPSSAEQTLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSEKNGVLSWNT
DQSKDSTYSMSSTLTLTKEDEYERHNSYTCETHTKSTSPIVKSFNRNEC

도면71a

C106B9 MAGE-A4 TCRL

Heavy chain: DNA sequence

FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-Constant region

Nuc-seq:

CAGGTTCAACTGCAGCAGCTCTGGAGGTGAGGTGATGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGCTTCTGCAAGGCTACT
GGCTACACATTCACTGGCTACTGGATAGAGTGGATAAAACAGAGGCTGGACATGCGCTTGAGTGGATTGGAGA
GATTTTACCTGGAAGTGGTGTACTAACAATGAGAAATTCAGGGCAAGGCCACATTCAGTCACATACATCC
TCCAACACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTGACAACTGAGGACTCTGCACTCTATTACTGTGCAAGGGATAGTA
ACTCCTTTACTACTGGGGCCAAGGGAATCTGGTCACTGTCTCTCAGCCAAAACGACACCCCATCTGTCTATTC
CACTGGGCCCTGGATCTGCTGCCCCAACTAATCTCAAGGTGACCTTGGGATGCTGGTCAAGGGCTATTT
CCCTGAGCCAGTGACAGTGAACCTGGAACTCTGGATCCCTGTCCAGCGGTGTGCACACCTTCCAGCTGTCT
CTGCACTCTGACCTCTACACTCTGAGCAGCTCAGTGACTGTCCCTCCAGCACCTGGCCAGCGAGACCG
TCACCTGCAACGTTGCCACCCGGCCAGCAGCACCAGGTGGACAAAGAAATTTGTGCCAGGGATTGTGG
TTGTAAAGCTTGCATATGTACAGTCCAGAGTATCATCTGTCTTCACTCTTCCCCCAAGGCCAAGGAT
GTGCTCACCACTTACTCTGACTCCTAAGGTCAAGTGTGTGTGTGTAGACATCAGCAAGGATGATCCCGAGG
TCCAGTTCAGCTGGTTTGTAGATGATGTGGAGGTGCACACAGCTCAGACGCAACCCCGGAGGAGCAGTT
CAACAGCATTTCCTGCTCAGTCACTGAACTTCCCATCATGCACAGGACTGGCTCAATGGCAAGGAGTTC
AAATGCAGGGTCAACAGTGCAGCTTCCCTGCCCCATCGAGAAACCATCTCCAAAACCAAGGCAGAC
CGAAGGCTCCACAGGTGTACACCATTCACCTCCCAAGGAGCAGATGGCCAAAGGATAAGTCACTGTGAC
CTGCACTGATACAGACTCTTCCCTGAAAGCATTACTGTGGAGTGGCAGTGGATGGGAGCAGCAGCGGAG
AATACAGAGAACACTCAGGCCATCATGGACAGATGGCTTACTTCTGTCTACAGCAAGCTCAATGTGT
AGAGAGCAGACTGGGAGGCAAGAAATCTTACCTGCTCTGTGTACATGAGGGCTGCACAAACCA
TACTGAGAGAGGCTCTCCACTCTCTTGGTAA

AA-seq:

QVQLQSGSEVMKPGASVKLSCKATGYTFTYGVIEWIKRPGHLEWIGELPGSGGTNYNEKFKGATKATTAHTSSN
TAYMQLSSLTSDSAIYYCARDNSFTYWGQGLTVVSSAKITPPSVYPLAPSSAAQINSMTVLGCLVKGFFPEP
VTVWNSGLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTPSSITWSEIVICNVAPASSIKVDEKIVPRDCGCKP
CICIVPEVSSVFIFFPKPKDVLIIILIPKVICVVDISKDDPEVQFSWFVDVVEVHIAQTQPREEQFNST
FRSVSELPIMHQDLNGKEFKCRVNSAATPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIIPPKQMAKDVSLTCHM
TDFEFDIIVWQWNSQPAENYKNTQPIMDTGSYFVYSKLNQVSKNWEAGNTFTCSVLHLEGLHNHTEK
SLSHSPGK

Light Chain

Light chain: DNA sequence (705 bp)

FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-Constant region

CAAAATGTTCTACCCAGTCTCCAGCAATCATGTCTGCATCTCCAGGGGAGAAGGTCAACATAACCTGCAGTGTCA
GCTCAAGTGTAGATTACATTCACTGGTCCAGCAGAAAGCCAGGCACCTTCCCAAATTCGGATTATAGCACATCC
ATCCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACCTCTACTCTCTCACAATCAGCCGAAT
GGAGGCTGAAGATGCTGCCATTATTACTGCAGCAAGGAGAGTATACCAACCACTTCGCGCTCGGGGCAAAAT

도면71b

TGGAAAAAAGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTCCACCATCCAGTGAGCAGTTAACTCTG
GAGGTGCTCAGTCTGTGTCTCTTGAACAACTTCAACCCAAAGACATCAATGTCAAGTGAAGATTGA
TGGCATTGAACGACAAATGGCTCCTGACAGTTGGACTGATCAGGACAGCAAGACAGCAGCCTACAGC
ATGAGCAGCAGCTCAGCTTGAACCAAGACAGTATGAACGACATAACAGCTATAGCTGTGAGGCCACTG
ACAGACATCACTTCAACCAITGTCAAGAGCTTCAACAGGAATGAGTGT

AA-seq:

QIVLTQSPAIMSASPGKVITTCVSSSSVDYHWFQKPGTSPKFWIYSTILASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRMEADA
ATYYCQRSSYPPTFGSGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNHFYPKDINVKWKIDGSEKQ
GVLSNWTQDSKDSIYSMSSTILITKDEYERHNSYTCETHKTSISPTVKSPNRNEC

도면72a

F184C7 MAGE A9

Heavy chain: DNA sequence

FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-Constant region

Nuc-seq:

[illegible]

AA-seq:

QVQLQSGPEMKPGASATPKCKASGYFSSSWMMWKKRPGKGLIEWIPGDDGTNYNEFKGKATLTVDKSS
YIMQLSLTSEDSAVFYCAEATHTAAPVIFYDWGQGLTIVSSAATITPESYVLPAGSAQINSHVLTGLV
IGTFIEFVWISNNGSLSSWGHTFPATVLSQLTLSSSYVPSSTWPESTVTCNVAHPASITVDKGIKVP
RDCRGKRCFICPVYSSVFFIPPKFKVLIVLTLPKTVCSNLDKDDKPEQKSPFYVDVDEVAHTAQTRP
EDQGNFVSSELPIMHQLWNLGDFKRCVNSAAFPALDKITSKTRGKQFQWVITIPPEKQNAKID
VSLTCLITDFPDEDITVEMQWNGQPAENIKNTQPIMDTSGSYFVLSHLVQKSNWEAGITFCISVHELG
HHHRTKSLSSHPSPG

Light chain: DNA sequence

FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-Constant region

Nuq-seq

GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTACTGTATCTGTGGGAGAAACTGTCAACATCACATGTCTGAGCAA
GTGAGAAATTATACAGAAATTAGATGGTATCAGCAGAAACAGGAGAAATCTCTCAACTCTGGTCCAGTCTGCG
AACAAACCTTAGCAGATGTGTGTCCTCAAGGTCAGCGGCAGTGGATCAGACAGCAATATCCCTCAAGATCAA
CAGCCTCGAGTCTGAAGATTTTGGGAAATTATCTGTCAACATTTTGGGGAGCTCGCTCAGCTCGGTCTGCTGGG

도면72b

ACCAAGCTGGAGCTGAAACGGGCTGATGCTGCACCACTGTATCCATCTTCCCACCATCCAGTGAGCACTT
AACACTCTGAGAGTGCCTCAGTCGTGTGCTTCTTGAACAACTTCTACCCCAAGACATCAATGTCAAGTGG
AGATTGTATGGCAGTGAACGCACAAATGGCTCTCGAAGACTTGGAGTGTCAGGACGACGAAGACAGCA
CTACAGACTGAGCAGCACTCTCAGTGTGACCAAGCAGTATGACGACATACAGCTATACGCTGTGA
GGCCACTCACAGACATCAACTTACCCATTGTCAAGAGCTTCACAGGAATGAGTGT

AA-seq:

DIQMTQSPASLSVSVGETVITCRASENIYRNLA WYQQKQKGSKPLLVAHAATNLADGVPSRFSGSGSDTQYSLKINSLQ
SEDFGNYYCQHFHWGTPITFGAGTKLEKRA DRAPTVSIFFPSSEQLTSGGASVVCFLNFFPKDINVKWKIDG
SERQNGVLNSWTDQDSKSTYSMSISLTITLTKDEYERHNSYTC EATHKSTSTSPIVKSFNRNEC

도면73a

D10A3 PAP TCRL

Heavy chain: DNA sequence

FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-Constant region

Nuc seq

GAGGTCCAGCTGCAACAGTTTGGAACTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATATCTGCAA
GGCTTCTGGCTACACATTCACTGACTACAACATGGACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGA
GTGGATTGGAGATATTAATCCTAACTATGATACTACTACACCAAGGTTCAAGGGAAAGGCCAC
ATTGACTGTAGACAAGTCTCCAGCAGACGCTACATGGAGCTCCGCAGCTGACTTCTGAGGACACTGC
AGTCTTTTACTGTGCAAGAAGAACTATGTTAACTACGTGGGGTTTGACTTCTGGGGCAAGGCACAC
TCTCAGCTCTCTCAGCCAAAAGCAGACCCCATCTGTCTATCCACTGGCCCTGGATCTGCTGCCAAA
CTAATCTCATGTTGATCCCTGGGATGCTTGGTCAAGGCTATTTCCCTGAGCCAGTGAAGGACCTGGAA
CTCTGGATCCCTGTCAGCGGTGTGCAACCTTCCAGCTGTCTGCACTGCACTTCAACCTCTGAGC
AGCTCAGTGTCTGTCCCTCCAGCAGCTGGCCAGCGAGACCGTCACTGCAACGTTGCCCCAGGCCA
GCAGCCCAAGGTGGACAAGAAATTTGGCCAGGATTTGGTTGTAAAGCTTGCATATGTACAGTCCC
AGAAGTATCATCTGTCTTCACTTCCGCCCAAGCCAGGATGTGCTCACCTACTCTGACTCCTAAG
GTCACTGTGTGTGTGTAGACATCAGCAAGGATGATCCGAGGTCCAGTTCAGCTGGTTTGTAGATGATG
TGGAGTGCACAGCTCAGACCAACCCCGGAGGAGCAGTTCACAGCAGCTTTCGGCTCAGTCAGTGA
ACTTCCCATCATGCAACAGGACTGGCTCAATGGCAAGGAGTTCAATGCAAGGTCAACAGTGCAGCTTTC
CTTCCGCCCATCAGAAAAACCATCTCCAAAAACCAAGCAGACCGAAGGCTCCACAGGTGTACACCATTC
CACTTCCCAAGGAGCAGATGGCCAAAGGATTAAGTCACTGACCTGCAATGATAACAGACTTCTTCCCTGA
AGACATTACTGTGGAGTGGCAGTGGATGGGAGCCAGCGGAGAACTACAAGAACACTCAGCCCATCATG
GACACAGATGGCTCTTACTTGTCTACAGCAAGCTCAATGTGCAAGAGCAACTGGGAGGCAAGAAATA
CTTCACTGTCTGTGTGTACATGAGGGCTTGCACAAACCACTACTGAGAGAGGCTCTCCCACTCTCC
TGGTAAA

AA-seq

EVQLQQFGTGLVKGASVKISCKASGYTFDYNMDWVKQSHGKSLWIGDINPNYDTTYYNQKFKGKATLT
VQSSSTAYMELRSLTSEDYAVFYCARRNYGNVYGFDFWGGGTLTVSSAKITPESVYPLAPGSAAGTNSM
VTLGCLVRGTFPEFVTVWNSGSLSGVHFFAVLQSDLTLLSSSVIVPESVWFSEIVLCNVAEASSTK
VDKIVPRDGGKPCICTVPEVSSVTFPPKPKDVLITLLPKVICVVDISKDDPEVQFSWEVDVVEVH
TAQTQPREEQFNSTFRSTELPIHQDLNGKEFKCRVNSAAPPAPTEKILSKTRKPKAPQVYTIIPPK
EQMAKRVSLTCHITTEFFEDITVERQWNGQPAENTKNTQPIMDIGSYFVYSLNVQKSNWEAGNITFC
SVLHEGLNHHTEKSLSHSPGR

Light chain: DNA sequence

FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-Constant region

Nucseq

AATATTGTGTGACCCAGACTCCCAATTCCTGTTGTATCAGCAGGAGACAGGGTTCCATAACCTGCA
AGGCCAGTCAGCGTGTGAATAATGATGTAGCTTGGTACCAACAGAAGCCAGGGCAGTCTCCTAAACTGC
TGATATACTATGCATCAATCGCTACACTGGAGTCCCTGATCGCTTCACTGGCAGTGGATATGGGACGG

도면73b

ATTTCACTTTCACCATCAGCACTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTTCTGTGACAGGATTATAG
CTCTCCATTCACTGCTCGGCTCGGGGACAAAGTTGGAAATAAAACGGCTGATGTCACCACTGTATCC
ATCTTCCACCATCCAGTGAAGCAGTAAAGTCTGGAGGTGCTCAGTCTGTGTGCTTCTTGAACACTTCT
ACCCCAAGACATCAATGTCAAGTGAAGATTGATGSCAGTGAACGACAAATGGGCTCTGACAGTGTG
GACTGATCAGSACAGCAAGACAGCAGCTACAGCATGAGCAGCAGCCTCAGCTTGAACAGGACAGTAT
GAACGACATACAGCTATACCTGTGAGGCCACTCACAAGACATCACTTACCCATTGTCAAGAGCTTCA
ACAGGAATGAGTGT

AA-seq

NIVLTQTPKFLVSAAGDRVSITCKASQRVNNQVAVYQQKPGQSPKLLIYYASNRYTGVPDRFTGSYGVD
FTFTISTVQAEDLAVYFCQQDYSSPTFTGSGTKLEIKRADAAPTYSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDI
NVKWKIDGSEQRQNGVLNSWTDQDSKDSYSMSSTLTLLTKDEYERHNSYTCETHKTSIPVKSFNRRNEC

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Applied Immune Technologies Ltd.

PELED KAMAR, Mira

DENKBERG, Galit

REITER, Yoram

BEER, Ilan

SINIK, Keren

TEBOUL (ELBAZ), Yael

SHPERBER (SERY), Yael

EREL SEGAL, Reut

OREN, Ravit

ALISHEKEVITZ, Dror Shmuel

<120> T CELL RECEPTOR LIKE ANTIBODIES HAVING FINE SPECIFICITY

<130> 66428

<150> US 62/172,264

<151> 2015-06-08

<150> NL N2014935

<151> 2015-06-08

<160> 384

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 1

Tyr Met Asp Gly Thr Met Ser Gln Val

1 5

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 2

Tyr Leu Leu Pro Ala Ile Val His Ile

1 5

<210> 3

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 3

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

1 5 10 15

Thr Cys Ala

<210> 4

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 4

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

1 5 10 15

Thr Ala Ala

<210> 5

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 5

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

1 5 10 15

Thr Ala

<210> 6

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 6

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

1 5 10 15

Ala Cys

<210> 7

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 7

Glu Ala Ala Gly Ile Gly Ile Leu Thr Val

1 5 10

<210> 8

<211> 163

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 8

Met Lys Trp Lys Ala Leu Phe Thr Ala Ala Ile Leu Gln Ala Gln Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Leu Phe Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr

50 55 60

Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg

65 70 75 80

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met

85 90 95

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu

100 105 110

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys

115 120 125

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu

130 135 140

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu

145 150 155 160

Pro Pro Arg

<210> 9

<211> 164

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 9

Met Lys Trp Lys Ala Leu Phe Thr Ala Ala Ile Leu Gln Ala Gln Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Leu Phe Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr

50 55 60

Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg

65 70 75 80

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met

85 90 95

Gly Gly Lys Pro Gln Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn

100 105 110

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met

115 120 125

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly

130 135 140

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala

145 150 155 160

Leu Pro Pro Arg

<210> 10

<211> 123

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 10

Met Leu Arg Leu Leu Leu Ala Leu Asn Leu Phe Pro Ser Ile Gln Val

1 5 10 15

Thr Gly Asn Lys Ile Leu Val Lys Gln Ser Pro Met Leu Val Ala Tyr

20 25 30

Asp Asn Ala Val Asn Leu Ser Trp Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu

35 40 45

Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly

50 55 60

Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe

65 70 75 80

Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn

85 90 95

Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr

100 105 110

Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser

115 120

<210> 11

<211> 101

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 11

Met Leu Arg Leu Leu Leu Ala Leu Asn Leu Phe Pro Ser Ile Gln Val

1 5 10 15

Thr Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys

20 25 30

Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser

35 40 45

Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg

50 55 60

Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro

65						70						75						80
Gly	Pro	Thr	Arg	Lys	His	Tyr	Gln	Pro	Tyr	Ala	Pro	Pro	Arg	Asp	Phe			
				85						90						95		
Ala	Ala	Tyr	Arg	Ser														
				100														
<210																		
> 12																		
<211> 220																		
<212> PRT																		
<213> homo sapiens																		
<400> 12																		
Met	Leu	Arg	Leu	Leu	Leu	Ala	Leu	Asn	Leu	Phe	Pro	Ser	Ile	Gln	Val			
1				5						10						15		
Thr	Gly	Asn	Lys	Ile	Leu	Val	Lys	Gln	Ser	Pro	Met	Leu	Val	Ala	Tyr			
				20						25						30		
Asp	Asn	Ala	Val	Asn	Leu	Ser	Cys	Lys	Tyr	Ser	Tyr	Asn	Leu	Phe	Ser			
35								40						45				
Arg	Glu	Phe	Arg	Ala	Ser	Leu	His	Lys	Gly	Leu	Asp	Ser	Ala	Val	Glu			
50								55						60				
Val	Cys	Val	Val	Tyr	Gly	Asn	Tyr	Ser	Gln	Gln	Leu	Gln	Val	Tyr	Ser			
65				70				75				80						
Lys	Thr	Gly	Phe	Asn	Cys	Asp	Gly	Lys	Leu	Gly	Asn	Glu	Ser	Val	Thr			
				85						90						95		
Phe	Tyr	Leu	Gln	Asn	Leu	Tyr	Val	Asn	Gln	Thr	Asp	Ile	Tyr	Phe	Cys			
100								105						110				
Lys	Ile	Glu	Val	Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Leu	Asp	Asn	Glu	Lys	Ser			
115								120						125				
Asn	Gly	Thr	Ile	Ile	His	Val	Lys	Gly	Lys	His	Leu	Cys	Pro	Ser	Pro			
130								135						140				
Leu	Phe	Pro	Gly	Pro	Ser	Lys	Pro	Phe	Trp	Val	Leu	Val	Val	Val	Gly			
145				150				155				160						
Gly	Val	Leu	Ala	Cys	Tyr	Ser	Leu	Leu	Val	Thr	Val	Ala	Phe	Ile	Ile			
				165						170						175		

Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met

180 185 190
Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro

195 200 205
Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser

210 215 220

<210> 13

<211> 255

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 13

Met Gly Asn Ser Cys Tyr Asn Ile Val Ala Thr Leu Leu Leu Val Leu

1 5 10 15

Asn Phe Glu Arg Thr Arg Ser Leu Gln Asp Pro Cys Ser Asn Cys Pro

20 25 30
Ala Gly Thr Phe Cys Asp Asn Asn Arg Asn Gln Ile Cys Ser Pro Cys

35 40 45
Pro Pro Asn Ser Phe Ser Ser Ala Gly Gly Gln Arg Thr Cys Asp Ile

50 55 60
Cys Arg Gln Cys Lys Gly Val Phe Arg Thr Arg Lys Glu Cys Ser Ser

65 70 75 80

Thr Ser Asn Ala Glu Cys Asp Cys Thr Pro Gly Phe His Cys Leu Gly

85 90 95
Ala Gly Cys Ser Met Cys Glu Gln Asp Cys Lys Gln Gly Gln Glu Leu

100 105 110
Thr Lys Lys Gly Cys Lys Asp Cys Cys Phe Gly Thr Phe Asn Asp Gln

115 120 125
Lys Arg Gly Ile Cys Arg Pro Trp Thr Asn Cys Ser Leu Asp Gly Lys

130 135 140
Ser Val Leu Val Asn Gly Thr Lys Glu Arg Asp Val Val Cys Gly Pro

145 150 155 160

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

210 215 220
Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
225 230 235 240
Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
245 250 255

<210> 14
<211> 199
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 14

Met Lys Ser Gly Leu Trp Tyr Phe Phe Leu Phe Cys Leu Arg Ile Lys
1 5 10 15

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

Lys Phe Cys His Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu
85 90 95
Tyr Asn Leu Asp His Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser
100 105 110
Ile Phe Asp Pro Pro Pro Phe Lys Val Thr Leu Thr Gly Gly Tyr Leu

115 120 125
His Ile Tyr Glu Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Phe Trp Leu Pro
130 135 140

Ile Gly Cys Ala Ala Phe Val Val Val Cys Ile Leu Gly Cys Ile Leu
145 150 155 160

Ile Cys Trp Leu Thr Lys Lys Lys Tyr Ser Ser Ser Val His Asp Pro
165 170 175

Asn Gly Glu Tyr Met Phe Met Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser
180 185 190

Arg Leu Thr Asp Val Thr Leu
195

<210> 15

<211> 277

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 15

Met Cys Val Gly Ala Arg Arg Leu Gly Arg Gly Pro Cys Ala Ala Leu
1 5 10 15

Leu Leu Leu Gly Leu Gly Leu Ser Thr Val Thr Gly Leu His Cys Val
20 25 30

Gly Asp Thr Tyr Pro Ser Asn Asp Arg Cys Cys His Glu Cys Arg Pro
35 40 45

Gly Asn Gly Met Val Ser Arg Cys Ser Arg Ser Gln Asn Thr Val Cys
50 55 60

Arg Pro Cys Gly Pro Gly Phe Tyr Asn Asp Val Val Ser Ser Lys Pro
65 70 75 80

Cys Lys Pro Cys Thr Trp Cys Asn Leu Arg Ser Gly Ser Glu Arg Lys
85 90 95

Gln Leu Cys Thr Ala Thr Gln Asp Thr Val Cys Arg Cys Arg Ala Gly
100 105 110

Thr Gln Pro Leu Asp Ser Tyr Lys Pro Gly Val Asp Cys Ala Pro Cys

115 120 125
 Pro Pro Gly His Phe Ser Pro Gly Asp Asn Gln Ala Cys Lys Pro Trp
 130 135 140
 Thr Asn Cys Thr Leu Ala Gly Lys His Thr Leu Gln Pro Ala Ser Asn
 145 150 155 160
 Ser Ser Asp Ala Ile Cys Glu Asp Arg Asp Pro Pro Ala Thr Gln Pro
 165 170 175
 Gln Glu Thr Gln Gly Pro Pro Ala Arg Pro Ile Thr Val Gln Pro Thr
 180 185 190

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

 Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln Glu Glu Gln Ala Asp Ala His Ser
 260 265 270
 Thr Leu Ala Lys Ile
 275
 <210> 16
 <211> 184
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 16
 Met Ala Pro Leu Leu Pro Ile Arg Thr Leu Pro Leu Ile Leu Ile Leu
 1 5 10 15
 Leu Ala Leu Leu Ser Pro Gly Ala Ala Asp Phe Asn Ile Ser Ser Leu
 20 25 30

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

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

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

 Val Leu Leu Ser Val Ala Met Phe Leu Leu Val Leu Gly Phe Ile Ile
 165 170 175
 Ala Leu Ala Leu Gly Ser Arg Lys
 180
 <210> 17
 <211> 273
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 17
 Met Ala Ser Ala Ala Ala Ala Glu Ala Glu Lys Gly Ser Pro Val Val
 1 5 10 15
 Val Gly Leu Leu Val Val Gly Asn Ile Ile Ile Leu Leu Ser Gly Leu
 20 25 30

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

Trp Ile Ala Ile Phe Cys Gly Phe Ser Phe Phe Met Val Ala Ser Phe
 65 70 75 80
 Gly Val Gly Ala Ala Leu Cys Arg Arg Arg Ser Met Val Leu Thr Tyr
 85 90 95

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

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

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

Ser

<210> 18

<211> 258

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 18

Met Ala Ser Ala Ala Ala Ala Glu Ala Glu Lys Gly Ser Pro Val Val

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

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

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

195 200 205
His Met Asp Tyr Leu Phe Thr Lys Gly Cys Phe Glu His Ile Gly His
210 215 220
Ala Ile Asp Ser Tyr Thr Trp Gly Ile Ser Trp Phe Gly Phe Ala Ile
225 230 235 240

Leu Met Trp Thr Leu Pro Val Met Leu Ile Ala Met Tyr Phe Tyr Thr
 245 250 255
 Met Leu

<210> 19

<211> 245

<212>

> PRT

<213> homo sapiens

<400> 19

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

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

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

180 185 190

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

195 200 205

Asn Val Glu Ser Gly Thr Asn Arg Tyr Met Glu Val Arg Arg Ala Trp

210 215 220

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

225 230 235 240

Tyr Phe Glu Asp Arg

245

<210> 20

<211> 114

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 20

Met Ala Gly Leu Ala Leu Gln Pro Gly Thr Ala Leu Leu Cys Tyr Ser

1 5 10 15

Cys Lys Ala Gln Val Ser Asn Glu Asp Cys Leu Gln Val Glu Asn Cys

20 25 30

Thr Gln Leu Gly Glu Gln Cys Trp Thr Ala Arg Ile Arg Ala Val Gly

35 40 45

Leu Leu Thr Val Ile Ser Lys Gly Cys Ser Leu Asn Cys Val Asp Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Leu Cys Asn Ala Ser Gly Ala His Ala Leu Gln Pro Ala Ala Ala

85 90 95

Ile Leu Ala Leu Leu Pro Ala Leu Gly Leu Leu Leu Trp Gly Pro Gly

100 105 110

Gln Leu

<210> 21

<211> 386

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 21

Met Arg Ala Ala Pro Leu Leu Leu Ala Arg Ala Ala Ser Leu Ser Leu

1 5 10 15
Gly Phe Leu Phe Leu Leu Phe Phe Trp Leu Asp Arg Ser Val Leu Ala

20 25 30
Lys Glu Leu Lys Phe Val Thr Leu Val Phe Arg His Gly Asp Arg Ser

35 40 45
Pro Ile Asp Thr Phe Pro Thr Asp Pro Ile Lys Glu Ser Ser Trp Pro

50 55 60
Gln Gly Phe Gly Gln Leu Thr Gln Leu Gly Met Glu Gln His Tyr Glu

65 70 75 80
Leu Gly Glu Tyr Ile Arg Lys Arg Tyr Arg Lys Phe Leu Asn Glu Ser

85 90 95
Tyr Lys His Glu Gln Val Tyr Ile Arg Ser Thr Asp Val Asp Arg Thr

100 105 110
Leu Met Ser Ala Met Thr Asn Leu Ala Ala Leu Phe Pro Pro Glu Gly

115 120 125
Val Ser Ile Trp Asn Pro Ile Leu Leu Trp Gln Pro Ile Pro Val His

130 135 140
Thr Val Pro Leu Ser Glu Asp Gln Leu Leu Tyr Leu Pro Phe Arg Asn

145 150 155 160
Cys Pro Arg Phe Gln Glu Leu Glu Ser Glu Thr Leu Lys Ser Glu Glu

165 170 175
Phe Gln Lys Arg Leu His Pro Tyr Lys Asp Phe Ile Ala Thr Leu Gly

180 185 190
Lys Leu Ser Gly Leu His Gly Gln Asp Leu Phe Gly Ile Trp Ser Lys

195 200 205
Val Tyr Asp Pro Leu Tyr Cys Glu Ser Val His Asn Phe Thr Leu Pro

210 215 220

Ser Trp Ala Thr Glu Asp Thr Met Thr Lys Leu Arg Glu Leu Ser Glu
225 230 235 240
Leu Ser Leu Leu Ser Leu Tyr Gly Ile His Lys Gln Lys Glu Lys Ser
245 250 255
Arg Leu Gln Gly Gly Val Leu Val Asn Glu Ile Leu Asn His Met Lys
260 265 270
Arg Ala Thr Gln Ile Pro Ser Tyr Lys Lys Leu Ile Met Tyr Ser Ala
275 280 285
His Asp Thr Thr Val Ser Gly Leu Gln Met Ala Leu Asp Val Tyr Asn
290 295 300
Gly Leu Leu Pro Pro Tyr Ala Ser Cys His Leu Thr Glu Leu Tyr Phe
305 310 315 320
Glu Lys Gly Glu Tyr Phe Val Glu Met Tyr Tyr Arg Asn Glu Thr Gln
325 330 335
His Glu Pro Tyr Pro Leu Met Leu Pro Gly Cys Ser Pro Ser Cys Pro
340 345 350
Leu Glu Arg Phe Ala Glu Leu Val Gly Pro Val Ile Pro Gln Asp Trp
355 360 365
Ser Thr Glu Cys Met Thr Thr Asn Ser His Gln Gly Thr Glu Asp Ser
370 375 380
Thr Asp
385
<210> 22
<211> 418
<
212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 22
Met Arg Ala Ala Pro Leu Leu Leu Ala Arg Ala Ala Ser Leu Ser Leu
1 5 10 15
Gly Phe Leu Phe Leu Leu Phe Phe Trp Leu Asp Arg Ser Val Leu Ala
20 25 30
Lys Glu Leu Lys Phe Val Thr Leu Val Phe Arg His Gly Asp Arg Ser

35	40	45
Pro Ile Asp Thr Phe Pro Thr Asp Pro Ile Lys Glu Ser Ser Trp Pro		
50	55	60
Gln Gly Phe Gly Gln Leu Thr Gln Leu Gly Met Glu Gln His Tyr Glu		
65	70	75
80		
Leu Gly Glu Tyr Ile Arg Lys Arg Tyr Arg Lys Phe Leu Asn Glu Ser		
85	90	95
Tyr Lys His Glu Gln Val Tyr Ile Arg Ser Thr Asp Val Asp Arg Thr		
100	105	110
Leu Met Ser Ala Met Thr Asn Leu Ala Ala Leu Phe Pro Pro Glu Gly		
115	120	125
Val Ser Ile Trp Asn Pro Ile Leu Leu Trp Gln Pro Ile Pro Val His		
130	135	140
Thr Val Pro Leu Ser Glu Asp Gln Leu Leu Tyr Leu Pro Phe Arg Asn		
145	150	155
160		
Cys Pro Arg Phe Gln Glu Leu Glu Ser Glu Thr Leu Lys Ser Glu Glu		
165	170	175
Phe Gln Lys Arg Leu His Pro Tyr Lys Asp Phe Ile Ala Thr Leu Gly		
180	185	190
Lys Leu Ser Gly Leu His Gly Gln Asp Leu Phe Gly Ile Trp Ser Lys		
195	200	205
Val Tyr Asp Pro Leu Tyr Cys Glu Ser Val His Asn Phe Thr Leu Pro		
210	215	220
Ser Trp Ala Thr Glu Asp Thr Met Thr Lys Leu Arg Glu Leu Ser Glu		
225	230	235
240		
Leu Ser Leu Leu Ser Leu Tyr Gly Ile His Lys Gln Lys Glu Lys Ser		
245	250	255
Arg Leu Gln Gly Gly Val Leu Val Asn Glu Ile Leu Asn His Met Lys		
260	265	270
Arg Ala Thr Gln Ile Pro Ser Tyr Lys Lys Leu Ile Met Tyr Ser Ala		
275	280	285

His Asp Thr Thr Val Ser Gly Leu Gln Met Ala Leu Asp Val Tyr Asn
290 295 300

Gly Leu Leu Pro Pro Tyr Ala Ser Cys His Leu Thr Glu Leu Tyr Phe
305 310 315 320

Glu Lys Gly Glu Tyr Phe Val Glu Met Tyr Tyr Arg Asn Glu Thr Gln
325 330 335

His Glu Pro Tyr Pro Leu Met Leu Pro Gly Cys Ser Pro Ser Cys Pro
340 345 350

Leu Glu Arg Phe Ala Glu Leu Val Gly Pro Val Ile Pro Gln Asp Trp
355 360 365

Ser Thr Glu Cys Met Thr Thr Asn Ser His Gln Val Leu Lys Val Ile
370 375 380

Phe Ala Val Ala Phe Cys Leu Ile Ser Ala Val Leu Met Val Leu Leu
385 390 395 400

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

Asn Ile

<210> 23

<211> 353

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 23

Met Arg Ala Ala Pro Leu Leu Leu Ala Arg Ala Ala Ser Leu Ser Leu
1 5 10 15

Gly Phe Leu Phe Leu Leu Phe Phe Trp Leu Asp Arg Ser Val Leu Ala

20 25 30

Lys Glu Leu Lys Phe Val Thr Leu Val Phe Arg His Gly Asp Arg Ser
35 40 45

Pro Ile Asp Thr Phe Pro Thr Asp Pro Ile Lys Glu Ser Ser Trp Pro
50 55 60

Gln Gly Phe Gly Gln Leu Thr Gln Leu Gly Met Glu Gln His Tyr Glu

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

Glu Arg Phe Ala Glu Leu Val Gly Pro Val Ile Pro Gln Asp Trp Ser
325 330 335

Thr Glu Cys Met Thr Thr Asn Ser His Gln Gly Thr Glu Asp Ser Thr

340 345 350

Asp

<210> 24

<211> 335

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 24

Met Pro Arg Pro Arg Leu Leu Ala Ala Leu Cys Gly Ala Leu Leu Cys

1 5 10 15

Ala Pro Ser Leu Leu Val Ala Leu Asp Ile Cys Ser Lys Asn Pro Cys

20 25 30

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

35 40 45

Val Phe Pro Ser Tyr Thr Cys Thr Cys Leu Lys Gly Tyr Ala Gly Asn

50 55 60

His Cys Glu Thr Lys Cys Val Glu Pro Leu Gly Leu Glu Asn Gly Asn

65 70 75 80

Ile Ala Asn Ser Gln Ile Ala Ala Ser Ser Val Arg Val Thr Phe Leu

85 90 95

Gly Leu Gln His Trp Val Pro Glu Leu Ala Arg Leu Asn Arg Ala Gly

100 105 110

Met Val Asn Ala Trp Thr Pro Ser Ser Asn Asp Asp Asn Pro Trp Ile

115 120 125

Gln Val Asn Leu Leu Arg Arg Met Trp Val Thr Gly Val Val Thr Gln

130 135 140

Gly Ala Ser Arg Leu Ala Ser His Glu Tyr Leu Lys Ala Phe Lys Val

145 150 155 160

Ala Tyr Ser Leu Asn Gly His Glu Phe Asp Phe Ile His Asp Val Asn

	165							170							175							
Lys	Lys	His	Lys	Glu	Phe	Val	Gly	Asn	Trp	Asn	Lys	Asn	Ala	Val	His							
				180							185							190				
Val	Asn	Leu	Phe	Glu	Thr	Pro	Val	Glu	Ala	Gln	Tyr	Val	Arg	Leu	Tyr							
				195							200							205				
Pro	Thr	Ser	Cys	His	Thr	Ala	Cys	Thr	Leu	Arg	Phe	Glu	Leu	Leu	Gly							
				210							215							220				
Cys	Glu	Leu	Asn	Gly	Cys	Ala	Asn	Pro	Leu	Gly	Leu	Lys	Asn	Asn	Ser							
225							230							235							240	
Ile	Pro	Asp	Lys	Gln	Ile	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Tyr	Lys	Thr	Trp	Gly							
				245							250							255				
Leu	His	Leu	Phe	Ser	Trp	Asn	Pro	Ser	Tyr	Ala	Arg	Leu	Asp	Lys	Gln							
				260							265							270				
Gly	Asn	Phe	Asn	Ala	Trp	Val	Ala	Gly	Ser	Tyr	Gly	Asn	Asp	Gln	Trp							
				275							280							285				
Leu	Gln	Ile	Phe	Pro	Gly	Asn	Trp	Asp	Asn	His	Ser	His	Lys	Lys	Asn							
290							295							300								
Leu	Phe	Glu	Thr	Pro	Ile	Leu	Ala	Arg	Tyr	Val	Arg	Ile	Leu	Pro	Val							
305							310							315							320	
Ala	Trp	His	Asn	Arg	Ile	Ala	Leu	Arg	Leu	Glu	Leu	Leu	Gly	Cys								
				325							330							335				
<210>	25																					
<211>	264																					
<212>	PRT																					
<213>	homo sapiens																					
<400>	25																					
Met	Thr	Pro	Gly	Thr	Gln	Ser	Pro	Phe	Phe	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Thr							
1				5							10							15				
Val	Leu	Thr	Ala	Thr	Thr	Ala	Pro	Lys	Pro	Ala	Thr	Val	Val	Thr	Gly							
				20							25							30				
Ser	Gly	His	Ala	Ser	Ser	Thr	Pro	Gly	Gly	Glu	Lys	Glu	Thr	Ser	Ala							

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

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

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

 210 215 220
 Gly Arg Tyr Val Pro Pro Ser Ser Thr Asp Arg Ser Pro Tyr Glu Lys
 225 230 235 240
 Val Ser Ala Gly Asn Gly Gly Ser Ser Leu Ser Tyr Thr Asn Pro Ala
 245 250 255
 Val Ala Ala Thr Ser Ala Asn Leu
 260
 <210> 26
 <211> 203
 <212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 26

Met Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Thr

1 5 10 15
Val Leu Thr Val Val Thr Gly Ser Gly His Ala Ser Ser Thr Pro Gly
20 25 30
Gly Glu Lys Glu Thr Ser Ala Thr Gln Arg Ser Ser Val Pro Ser Ser
35 40 45
Thr Glu Lys Asn Ala Ile Pro Ala Pro Thr Thr Thr Lys Ser Cys Arg
50 55 60
Glu Thr Phe Leu Lys Cys Phe Cys Arg Phe Ile Asn Lys Gly Val Phe

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

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

<210> 27

<211> 159

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 27

Met Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly His Ala Ser Ser Thr Pro Gly Gly Glu Lys Glu Thr Ser Ala

35 40 45

Thr Gln Arg Ser Ser Val Pro Ser Ser Thr Glu Lys Asn Ala Phe Asn

50 55 60

Ser Ser Leu Glu Asp Pro Ser Thr Asp Tyr Tyr Gln Glu Leu Gln Arg

65 70 75 80

Asp Ile Ser Glu Met Ala Val Cys Gln Cys Arg Arg Lys Asn Tyr Gly

85 90 95

Gln Leu Asp Ile Phe Pro Ala Arg Asp Thr Tyr His Pro Met Ser Glu

100 105 110

Tyr Pro Thr Tyr His Thr His Gly Arg Tyr Val Pro Pro Ser Ser Thr

115 120 125

Asp Arg Ser Pro Tyr Glu Lys Val Ser Ala Gly Asn Gly Gly Ser Ser

130 135 140

Leu Ser Tyr Thr Asn Pro Ala Val Ala Ala Thr Ser Ala Asn Leu

145 150 155

<210> 28

<211> 475

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 28

Met Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35	40	45
Thr Glu Lys Asn Ala Val Ser Met Thr Ser Ser Val Leu Ser Ser His		
50	55	60
Ser Pro Gly Ser Gly Ser Ser Thr Thr Gln Gly Gln Asp Val Thr Leu		
65	70	75
		80
Ala Pro Ala Thr Glu Pro Ala Ser Gly Ser Ala Ala Thr Trp Gly Gln		
85	90	95
Asp Val Thr Ser Val Pro Val Thr Arg Pro Ala Leu Gly Ser Thr Thr		
100	105	110
Pro Pro Ala His Asp Val Thr Ser Ala Pro Asp Asn Lys Pro Ala Pro		
115	120	125
Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr		
130	135	140
Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser		
145	150	155
		160
Ala Pro Asp Asn Arg Pro Ala Leu Gly Ser Thr Ala Pro Pro Val His		
165	170	175
Asn Val Thr Ser Ala Ser Gly Ser Ala Ser Gly Ser Ala Ser Thr Leu		
180	185	190
Val His Asn Gly Thr Ser Ala Arg Ala Thr Thr Thr Pro Ala Ser Lys		
195	200	205
Ser Thr Pro Phe Ser Ile Pro Ser His His Ser Asp Thr Pro Thr Thr		
210	215	220
Leu Ala Ser His Ser Thr Lys Thr Asp Ala Ser Ser Thr His His Ser		
225	230	235
		240
Thr Val Pro Pro Leu Thr Ser Ser Asn His Ser Thr Ser Pro Gln Leu		
245	250	255
Ser Thr Gly Val Ser Phe Phe Phe Leu Ser Phe His Ile Ser Asn Leu		
260	265	270
Gln Phe Asn Ser Ser Leu Glu Asp Pro Ser Thr Asp Tyr Tyr Gln Glu		
275	280	285

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

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

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

 Asn Pro Ala Val Ala Ala Thr Ser Ala Asn Leu
 465 470 475
 <210> 29
 <211> 282
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 29
 Met Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Thr
 1 5 10 15
 Val Leu Thr Ala Thr Thr Ala Pro Lys Pro Ala Thr Val Val Thr Gly

20 25 30
 Ser Gly His Ala Ser Ser Thr Pro Gly Gly Glu Lys Glu Thr Ser Ala
 35 40 45

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

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

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

 Thr His Gly Arg Tyr Val Pro Pro Ser Ser Thr Asp Arg Ser Pro Tyr
 245 250 255
 Glu Lys Val Ser Ala Gly Asn Gly Gly Ser Ser Leu Ser Tyr Thr Asn
 260 265 270

Pro Ala Val Ala Ala Thr Ser Ala Asn Leu

275

280

<210> 30

<211> 238

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 30

Met Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Leu Thr

1

5

10

15

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

20

25

30

Ser Gly His Ala Ser Ser Thr Pro Gly Gly Glu Lys Glu Thr Ser Ala

35

40

45

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

50

55

60

Lys Gln Gly Gly Phe Leu Gly Leu Ser Asn Ile Lys Phe Arg Pro Gly

65

70

75

80

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

85

90

95

Val His Asp Val Glu Thr Gln Phe Asn Gln Tyr Lys Thr Glu Ala Ala

100

105

110

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

115

120

125

Phe Pro Phe Ser Ala Gln Ser Gly Ala Gly Val Pro Gly Trp Gly Ile

130

135

140

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

145

150

155

160

Leu Ile Ala Leu Ala Val Cys Gln Cys Arg Arg Lys Asn Tyr Gly Gln

165

170

175

Leu Asp Ile Phe Pro Ala Arg Asp Thr Tyr His Pro Met Ser Glu Tyr

180

185

190

Pro Thr Tyr His Thr His Gly Arg Tyr Val Pro Pro Ser Ser Thr Asp

195 200 205
 Arg Ser Pro Tyr Glu Lys Val Ser Ala Gly Asn Gly Gly Ser Ser Leu
 210 215 220
 Ser Tyr Thr Asn Pro Ala Val Ala Ala Thr Ser Ala Asn Leu
 225 230 235
 <210> 31
 <211> 241
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 31
 Met Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Leu Thr
 1 5 10 15
 Val Leu Thr Ala Thr Thr Ala Pro Lys Pro Ala Thr Val Val Thr Gly
 20 25 30
 Ser Gly His Ala Ser Ser Thr Pro Gly Gly Glu Lys Glu Thr Ser Ala
 35 40 45
 Thr Gln Arg Ser Ser Val Pro Ser Ser Thr Glu Lys Asn Ala Phe Leu
 50 55 60
 Gln Ile Tyr Lys Gln Gly Gly Phe Leu Gly Leu Ser Asn Ile Lys Phe
 65 70 75 80
 Arg Pro Gly Ser Val Val Val Gln Leu Thr Leu Ala Phe Arg Glu Gly
 85 90 95
 Thr Ile Asn Val His Asp Val Glu Thr Gln Phe Asn Gln Tyr Lys Thr
 100 105 110
 Glu Ala Ala Ser Arg Tyr Asn Leu Thr Ile Ser Asp Val Ser Val Ser
 115 120 125
 Asp Val Pro Phe Pro Phe Ser Ala Gln Ser Gly Ala Gly Val Pro Gly
 130 135 140
 Trp Gly Ile Ala Leu Leu Val Leu Val Cys Val Leu Val Ala Leu Ala
 145 150 155 160
 Ile Val Tyr Leu Ile Ala Leu Ala Val Cys Gln Cys Arg Arg Lys Asn

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

210 215 220
Ser Ser Leu Ser Tyr Thr Asn Pro Ala Val Ala Ala Thr Ser Ala Asn
225 230 235 240
Leu

<210> 32

<211> 198

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 32

Met Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Thr
1 5 10 15
Val Leu Thr Val Val Thr Gly Ser Gly His Ala Ser Ser Thr Pro Gly
20 25 30

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

Gln Ile Tyr Lys Gln Gly Gly Phe Leu Gly Leu Ser Asn Ile Lys Phe
100 105 110
Arg Pro Gly Ser Val Val Val Gln Leu Thr Leu Ala Phe Arg Glu Gly
115 120 125

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

Leu Ser Val Pro Pro Lys Glu Leu Arg Ala Ala Gly His Leu Ser Ser
 165 170 175
 Pro Gly Tyr Leu Pro Ser Tyr Glu Arg Val Pro His Leu Pro His Pro
 180 185 190
 Trp Ala Leu Cys Ala Pro
 195

<210> 33
 <211> 189
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 33

Met Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Thr
 1 5 10 15

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

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

130 135 140
 Thr Tyr His Thr His Gly Arg Tyr Val Pro Pro Ser Ser Thr Asp Arg
 145 150 155 160
 Ser Pro Tyr Glu Lys Val Ser Ala Gly Asn Gly Gly Ser Ser Leu Ser
 165 170 175
 Tyr Thr Asn Pro Ala Val Ala Ala Thr Ser Ala Asn Leu
 180 185
 <210> 34
 <211> 177
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 34
 Met Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Leu Thr
 1 5 10 15

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

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

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

145 150 155 160
 Ser Ser Leu Ser Tyr Thr Asn Pro Ala Val Ala Ala Thr Ser Ala Asn
 165 170 175
 Leu

<210> 35

<211> 255

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 35

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

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

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

145 150 155 160
 Ile Ala Leu Leu Val Leu Val Cys Val Leu Val Ala Leu Ala Ile Val
 165 170 175

Tyr Leu Ile Ala Leu Ala Val Cys Gln Cys Arg Arg Lys Asn Tyr Gly
 180 185 190
 Gln Leu Asp Ile Phe Pro Ala Arg Asp Thr Tyr His Pro Met Ser Glu
 195 200 205
 Tyr Pro Thr Tyr His Thr His Gly Arg Tyr Val Pro Pro Ser Ser Thr
 210 215 220
 Asp Arg Ser Pro Tyr Glu Lys Val Ser Ala Gly Asn Gly Gly Ser Ser
 225 230 235 240
 Leu Ser Tyr Thr Asn Pro Ala Val Ala Ala Thr Ser Ala Asn Leu
 245 250 255
 <210> 36
 <211> 150
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 36
 Met Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Leu Thr
 1 5 10 15
 Val Leu Thr Val Val Thr Gly Ser Gly His Ala Ser Ser Thr Pro Gly
 20 25 30
 Gly Glu Lys Glu Thr Ser Ala Thr Gln Arg Ser Ser Val Pro Ser Ser
 35 40 45
 Thr Glu Lys Asn Ala Phe Asn Ser Ser Leu Glu Asp Pro Ser Thr Asp
 50 55 60
 Tyr Tyr Gln Glu Leu Gln Arg Asp Ile Ser Glu Met Ala Val Cys Gln
 65 70 75 80
 Cys Arg Arg Lys Asn Tyr Gly Gln Leu Asp Ile Phe Pro Ala Arg Asp
 85 90 95
 Thr Tyr His Pro Met Ser Glu Tyr Pro Thr Tyr His Thr His Gly Arg
 100 105 110
 Tyr Val Pro Pro Ser Ser Thr Asp Arg Ser Pro Tyr Glu Lys Val Ser
 115 120 125
 Ala Gly Asn Gly Gly Ser Ser Leu Ser Tyr Thr Asn Pro Ala Val Ala

130 135 140

Ala Thr Ser Ala Asn Leu

145 150

<210> 37

<211> 158

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 37

Met Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Thr Glu Lys Asn Ala Ile Pro Ala Pro Thr Thr Thr Lys Ser Cys Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

Trp Ala Ser Pro Ile Leu Ser Ser Val Trp Gly Trp Gly Ala Arg Leu

85 90 95

Gly His Arg Ala Ala Gly Ala Gly Leu Cys Ser Gly Cys Ala Gly His

100 105 110

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

115 120 125

Arg Ala Ala Gly His Leu Ser Ser Pro Gly Tyr Leu Pro Ser Tyr Glu

130 135 140

Arg Val Pro His Leu Pro His Pro Trp Ala Leu Cys Ala Pro

145 150 155

<210> 38

<211> 484

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 38

Met Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Leu Thr

1 5 10 15
Val Leu Thr Ala Thr Thr Ala Pro Lys Pro Ala Thr Val Val Thr Gly
20 25 30
Ser Gly His Ala Ser Ser Thr Pro Gly Gly Glu Lys Glu Thr Ser Ala
35 40 45
Thr Gln Arg Ser Ser Val Pro Ser Ser Thr Glu Lys Asn Ala Val Ser
50 55 60
Met Thr Ser Ser Val Leu Ser Ser His Ser Pro Gly Ser Gly Ser Ser

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

130 135 140
His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr
145 150 155 160
Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Asn Arg Pro Ala
165 170 175
Leu Gly Ser Thr Ala Pro Pro Val His Asn Val Thr Ser Ala Ser Gly
180 185 190
Ser Ala Ser Gly Ser Ala Ser Thr Leu Val His Asn Gly Thr Ser Ala

195 200 205
Arg Ala Thr Thr Thr Pro Ala Ser Lys Ser Thr Pro Phe Ser Ile Pro
210 215 220
Ser His His Ser Asp Thr Pro Thr Thr Leu Ala Ser His Ser Thr Lys
225 230 235 240

Thr Asp Ala Ser Ser Thr His His Ser Thr Val Pro Pro Leu Thr Ser
245 250 255

Ser Asn His Ser Thr Ser Pro Gln Leu Ser Thr Gly Val Ser Phe Phe
260 265 270

Phe Leu Ser Phe His Ile Ser Asn Leu Gln Phe Asn Ser Ser Leu Glu
275 280 285

Asp Pro Ser Thr Asp Tyr Tyr Gln Glu Leu Gln Arg Asp Ile Ser Glu
290 295 300

Met Phe Leu Gln Ile Tyr Lys Gln Gly Gly Phe Leu Gly Leu Ser Asn
305 310 315 320

Ile Lys Phe Arg Pro Gly Ser Val Val Val Gln Leu Thr Leu Ala Phe
325 330 335

Arg Glu Gly Thr Ile Asn Val His Asp Val Glu Thr Gln Phe Asn Gln
340 345 350

Tyr Lys Thr Glu Ala Ala Ser Arg Tyr Asn Leu Thr Ile Ser Asp Val
355 360 365

Ser Val Ser Asp Val Pro Phe Pro Phe Ser Ala Gln Ser Gly Ala Gly
370 375 380

Val Pro Gly Trp Gly Ile Ala Leu Leu Val Leu Val Cys Val Leu Val
385 390 395 400

Ala Leu Ala Ile Val Tyr Leu Ile Ala Leu Ala Val Cys Gln Cys Arg
405 410 415

Arg Lys Asn Tyr Gly Gln Leu Asp Ile Phe Pro Ala Arg Asp Thr Tyr
420 425 430

His Pro Met Ser Glu Tyr Pro Thr Tyr His Thr His Gly Arg Tyr Val
435 440 445

Pro Pro Ser Ser Thr Asp Arg Ser Pro Tyr Glu Lys Val Ser Ala Gly
450 455 460

Asn Gly Gly Ser Ser Leu Ser Tyr Thr Asn Pro Ala Val Ala Ala Thr
465 470 475 480

Ser Ala Asn Leu

<210> 39

<211> 219

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 39

Met Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Leu Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly His Ala Ser Ser Thr Pro Gly Gly Glu Lys Glu Thr Ser Ala

35 40 45

Thr Gln Arg Ser Ser Val Pro Ser Ser Thr Glu Lys Asn Ala Phe Asn

50 55 60

Ser Ser Leu Glu Asp Pro Ser Thr Asp Tyr Tyr Gln Glu Leu Gln Arg

65 70 75 80

Asp Ile Ser Glu Met Phe Leu Gln Ile Tyr Lys Gln Gly Gly Phe Leu

85 90 95

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

100 105 110

Thr Leu Ala Phe Arg Glu Gly Thr Ile Asn Val His Asp Val Glu Thr

115 120 125

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

130 135 140

Ile Ser Asp Val Ser Val Trp Gly Trp Gly Ala Arg Leu Gly His Arg

145 150 155 160

Ala Ala Gly Ala Gly Leu Cys Ser Gly Cys Ala Gly His Cys Leu Ser

165 170 175

His Cys Leu Gly Cys Leu Ser Val Pro Pro Lys Glu Leu Arg Ala Ala

180 185 190

Gly His Leu Ser Ser Pro Gly Tyr Leu Pro Ser Tyr Glu Arg Val Pro

195 200 205

His Leu Pro His Pro Trp Ala Leu Cys Ala Pro

210

215

<210> 40

<211> 217

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 40

Met Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Pro Ser Ser Thr Glu Lys Asn Ala Ile Tyr Lys Gln Gly Gly Phe

35 40 45

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

50 55 60

Leu Thr Leu Ala Phe Arg Glu Gly Thr Ile Asn Val His Asp Val Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ile Ser Asp Val Ser Val Ser Asp Val Pro Phe Pro Phe Ser Ala

100 105 110

Gln Ser Gly Ala Gly Val Pro Gly Trp Gly Ile Ala Leu Leu Val Leu

115 120 125

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

130 135 140

Val Cys Gln Cys Arg Arg Lys Asn Tyr Gly Gln Leu Asp Ile Phe Pro

145 150 155 160

Ala Arg Asp Thr Tyr His Pro Met Ser Glu Tyr Pro Thr Tyr His Thr

165 170 175

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

180 185 190

Lys Val Ser Ala Gly Asn Gly Gly Ser Ser Leu Ser Tyr Thr Asn Pro
 195 200 205
 Ala Val Ala Ala Thr Ser Ala Asn Leu
 210 215
 <210> 41
 <211> 239
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 41
 Met Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Leu Thr
 1 5 10 15
 Val Leu Thr Ala Thr Thr Ala Pro Lys Pro Ala Thr Val Val Thr Gly
 20 25 30

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

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

 Tyr Leu Ile Ala Leu Ala Val Cys Gln Cys Arg Arg Lys Asn Tyr Gly
 165 170 175
 Gln Leu Asp Ile Phe Pro Ala Arg Asp Thr Tyr His Pro Met Ser Glu

180 185 190
Tyr Pro Thr Tyr His Thr His Gly Arg Tyr Val Pro Pro Ser Ser Thr
195 200 205
Asp Arg Ser Pro Tyr Glu Lys Val Ser Ala Gly Asn Gly Gly Ser Ser
210 215 220

Leu Ser Tyr Thr Asn Pro Ala Val Ala Ala Thr Ser Ala Asn Leu
225 230 235

<210> 42

<211> 230

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 42

Met Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Thr
1 5 10 15

Val Leu Thr Val Val Thr Gly Ser Gly His Ala Ser Ser Thr Pro Gly
20 25 30

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

35 40 45
Thr Glu Lys Asn Ala Ile Pro Ala Pro Thr Thr Thr Lys Ser Cys Arg

50 55 60

Glu Thr Phe Leu Lys Trp Pro Gly Ser Val Val Val Gln Leu Thr Leu
65 70 75 80

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

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

100 105 110
Asp Val Ser Val Ser Asp Val Pro Phe Pro Phe Ser Ala Gln Ser Gly

115 120 125

Ala Gly Val Pro Gly Trp Gly Ile Ala Leu Leu Val Leu Val Cys Val
130 135 140

Leu Val Ala Leu Ala Ile Val Tyr Leu Ile Ala Leu Ala Val Cys Gln
145 150 155 160

Cys Arg Arg Lys Asn Tyr Gly Gln Leu Asp Ile Phe Pro Ala Arg Asp

165 170 175
 Thr Tyr His Pro Met Ser Glu Tyr Pro Thr Tyr His Thr His Gly Arg
 180 185 190
 Tyr Val Pro Pro Ser Ser Thr Asp Arg Ser Pro Tyr Glu Lys Val Ser
 195 200 205
 Ala Gly Asn Gly Gly Ser Ser Leu Ser Tyr Thr Asn Pro Ala Val Ala
 210 215 220
 Ala Thr Ser Ala Asn Leu
 225 230

<210> 43

<211> 212

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 43

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

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

115 120 125

Ala Leu Ala Ile Val Tyr Leu Ile Ala Leu Ala Val Cys Gln Cys Arg
130 135 140
Arg Lys Asn Tyr Gly Gln Leu Asp Ile Phe Pro Ala Arg Asp Thr Tyr
145 150 155 160
His Pro Met Ser Glu Tyr Pro Thr Tyr His Thr His Gly Arg Tyr Val
165 170 175
Pro Pro Ser Ser Thr Asp Arg Ser Pro Tyr Glu Lys Val Ser Ala Gly
180 185 190
Asn Gly Gly Ser Ser Leu Ser Tyr Thr Asn Pro Ala Val Ala Ala Thr
195 200 205
Ser Ala Asn Leu
210
<210> 44
<211> 273
<212> PRT
<213> homo sapiens
<400> 44
Met Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Leu Thr
1 5 10 15
Val Leu Thr Val Val Thr Gly Ser Gly His Ala Ser Ser Thr Pro Gly
20 25 30
Gly Glu Lys Glu Thr Ser Ala Thr Gln Arg Ser Ser Val Pro Ser Ser
35 40 45
Thr Glu Lys Asn Ala Leu Ser Thr Gly Val Ser Phe Phe Phe Leu Ser
50 55 60
Phe His Ile Ser Asn Leu Gln Phe Asn Ser Ser Leu Glu Asp Pro Ser
65 70 75 80
Thr Asp Tyr Tyr Gln Glu Leu Gln Arg Asp Ile Ser Glu Met Phe Leu
85 90 95
Gln Ile Tyr Lys Gln Gly Gly Phe Leu Gly Leu Ser Asn Ile Lys Phe
100 105 110
Arg Pro Gly Ser Val Val Val Gln Leu Thr Leu Ala Phe Arg Glu Gly

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

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

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

Leu

<210> 45

<211> 575

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 45

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

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

Gly Gly Pro Cys Pro Ser Gly Ser Trp Ser Gln Lys Arg Ser Phe Val
 50 55 60
 Tyr Val Trp Lys Thr Trp Gly Gln Tyr Trp Gln Val Leu Gly Gly Pro

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

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

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

 260 265 270
 Ile Ser Thr Ala Pro Val Gln Met Pro Thr Ala Glu Ser Thr Gly Met
 275 280 285
 Thr Pro Glu Lys Val Pro Val Ser Glu Val Met Gly Thr Thr Leu Ala

290 295 300
 Glu Met Ser Thr Pro Glu Ala Thr Gly Met Thr Pro Ala Glu Val Ser
 305 310 315 320
 Ile Val Val Leu Ser Gly Thr Thr Ala Ala Gln Val Thr Thr Thr Glu

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

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

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

 515 520 525
 Ile Tyr Arg Arg Arg Leu Met Lys Gln Asp Phe Ser Val Pro Gln Leu
 530 535 540

Pro His Ser Ser Ser His Trp Leu Arg Leu Pro Arg Ile Phe Cys Ser
545 550 555 560
Cys Pro Ile Gly Glu Asn Ser Pro Leu Leu Ser Gly Gln Gln Val
565 570 575

<210> 46
<211> 661
<212> PRT
<213> homo sapiens

<400> 46
Met Asp Leu Val Leu Lys Arg Cys Leu Leu His Leu Ala Val Ile Gly
1 5 10 15
Ala Leu Leu Ala Val Gly Ala Thr Lys Val Pro Arg Asn Gln Asp Trp
20 25 30
Leu Gly Val Ser Arg Gln Leu Arg Thr Lys Ala Trp Asn Arg Gln Leu
35 40 45
Tyr Pro Glu Trp Thr Glu Ala Gln Arg Leu Asp Cys Trp Arg Gly Gly
50 55 60

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

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

	180	185	190
Gly Ser Arg Ser Tyr Val Pro Leu Ala His Ser Ser Ser Ala Phe Thr			
195	200	205	
Ile Thr Asp Gln Val Pro Phe Ser Val Ser Val Ser Gln Leu Arg Ala			
210	215	220	
Leu Asp Gly Gly Asn Lys His Phe Leu Arg Asn Gln Pro Leu Thr Phe			
225	230	235	240
Ala Leu Gln Leu His Asp Pro Ser Gly Tyr Leu Ala Glu Ala Asp Leu			
245	250	255	
Ser Tyr Thr Trp Asp Phe Gly Asp Ser Ser Gly Thr Leu Ile Ser Arg			
260	265	270	
Ala Leu Val Val Thr His Thr Tyr Leu Glu Pro Gly Pro Val Thr Ala			
275	280	285	
Gln Val Val Leu Gln Ala Ala Ile Pro Leu Thr Ser Cys Gly Ser Ser			
290	295	300	
Pro Val Pro Gly Thr Thr Asp Gly His Arg Pro Thr Ala Glu Ala Pro			
305	310	315	320
Asn Thr Thr Ala Gly Gln Val Pro Thr Thr Glu Val Val Gly Thr Thr			
325	330	335	
Pro Gly Gln Ala Pro Thr Ala Glu Pro Ser Gly Thr Thr Ser Val Gln			
340	345	350	
Val Pro Thr Thr Glu Val Ile Ser Thr Ala Pro Val Gln Met Pro Thr			
355	360	365	
Ala Glu Ser Thr Gly Met Thr Pro Glu Lys Val Pro Val Ser Glu Val			
370	375	380	
Met Gly Thr Thr Leu Ala Glu Met Ser Thr Pro Glu Ala Thr Gly Met			
385	390	395	400
Thr Pro Ala Glu Val Ser Ile Val Val Leu Ser Gly Thr Thr Ala Ala			
405	410	415	
Gln Val Thr Thr Thr Glu Trp Val Glu Thr Thr Ala Arg Glu Leu Pro			
420	425	430	

Ile Pro Glu Pro Glu Gly Pro Asp Ala Ser Ser Ile Met Ser Thr Glu
435 440 445

Ser Ile Thr Gly Ser Leu Gly Pro Leu Leu Asp Gly Thr Ala Thr Leu
450 455 460

Arg Leu Val Lys Arg Gln Val Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr Arg Tyr
465 470 475 480

Gly Ser Phe Ser Val Thr Leu Asp Ile Val Gln Gly Ile Glu Ser Ala
485 490 495

Glu Ile Leu Gln Ala Val Pro Ser Gly Glu Gly Asp Ala Phe Glu Leu
500 505 510

Thr Val Ser Cys Gln Gly Gly Leu Pro Lys Glu Ala Cys Met Glu Ile
515 520 525

Ser Ser Pro Gly Cys Gln Pro Pro Ala Gln Arg Leu Cys Gln Pro Val
530 535 540

Leu Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu His Gln Ile Leu Lys Gly
545 550 555 560

Gly Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser Leu Ala Asp Thr Asn Ser
565 570 575

Leu Ala Val Val Ser Thr Gln Leu Ile Met Pro Gly Gln Glu Ala Gly
580 585 590

Leu Gly Gln Val Pro Leu Ile Val Gly Ile Leu Leu Val Leu Met Ala
595 600 605

Val Val Leu Ala Ser Leu Ile Tyr Arg Arg Arg Leu Met Lys Gln Asp
610 615 620

Phe Ser Val Pro Gln Leu Pro His Ser Ser Ser His Trp Leu Arg Leu
625 630 635 640

Pro Arg Ile Phe Cys Ser Cys Pro Ile Gly Glu Asn Ser Pro Leu Leu
645 650 655

Ser Gly Gln Gln Val
660

<210> 47

<211> 668

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 47

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

1 5 10 15

Ala Leu Leu Ala Val Gly Ala Thr Lys Val Pro Arg Asn Gln Asp Trp

20 25 30

Leu Gly Val Ser Arg Gln Leu Arg Thr Lys Ala Trp Asn Arg Gln Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Pro Asp Gly Gln Val Ile Trp Val Asn Asn Thr Ile Ile Asn Gly

100 105 110

Ser Gln Val Trp Gly Gly Gln Pro Val Tyr Pro Gln Glu Thr Asp Asp

115 120 125

Ala Cys Ile Phe Pro Asp Gly Gly Pro Cys Pro Ser Gly Ser Trp Ser

130 135 140

Gln Lys Arg Ser Phe Val Tyr Val Trp Lys Thr Trp Gly Gln Tyr Trp

145 150 155 160

Gln Val Leu Gly Gly Pro Val Ser Gly Leu Ser Ile Gly Thr Gly Arg

165 170 175

Ala Met Leu Gly Thr His Thr Met Glu Val Thr Val Tyr His Arg Arg

180 185 190

Gly Ser Arg Ser Tyr Val Pro Leu Ala His Ser Ser Ser Ala Phe Thr

195 200 205

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

210	215	220	
Leu Asp Gly Gly Asn Lys His Phe Leu Arg Asn Gln Pro Leu Thr Phe			
225	230	235	240
Ala Leu Gln Leu His Asp Pro Ser Gly Tyr Leu Ala Glu Ala Asp Leu			
	245	250	255
Ser Tyr Thr Trp Asp Phe Gly Asp Ser Ser Gly Thr Leu Ile Ser Arg			
	260	265	270
Ala Leu Val Val Thr His Thr Tyr Leu Glu Pro Gly Pro Val Thr Ala			
275	280	285	
Gln Val Val Leu Gln Ala Ala Ile Pro Leu Thr Ser Cys Gly Ser Ser			
290	295	300	
Pro Val Pro Gly Thr Thr Asp Gly His Arg Pro Thr Ala Glu Ala Pro			
305	310	315	320
Asn Thr Thr Ala Gly Gln Val Pro Thr Thr Glu Val Val Gly Thr Thr			
	325	330	335
Pro Gly Gln Ala Pro Thr Ala Glu Pro Ser Gly Thr Thr Ser Val Gln			
340	345	350	
Val Pro Thr Thr Glu Val Ile Ser Thr Ala Pro Val Gln Met Pro Thr			
355	360	365	
Ala Glu Ser Thr Gly Met Thr Pro Glu Lys Val Pro Val Ser Glu Val			
370	375	380	
Met Gly Thr Thr Leu Ala Glu Met Ser Thr Pro Glu Ala Thr Gly Met			
385	390	395	400
Thr Pro Ala Glu Val Ser Ile Val Val Leu Ser Gly Thr Thr Ala Ala			
	405	410	415
Gln Val Thr Thr Thr Glu Trp Val Glu Thr Thr Ala Arg Glu Leu Pro			
420	425	430	
Ile Pro Glu Pro Glu Gly Pro Asp Ala Ser Ser Ile Met Ser Thr Glu			
435	440	445	
Ser Ile Thr Gly Ser Leu Gly Pro Leu Leu Asp Gly Thr Ala Thr Leu			
450	455	460	

Arg Leu Val Lys Arg Gln Val Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr Arg Tyr
465 470 475 480

Gly Ser Phe Ser Val Thr Leu Asp Ile Val Gln Gly Ile Glu Ser Ala
485 490 495

Glu Ile Leu Gln Ala Val Pro Ser Gly Glu Gly Asp Ala Phe Glu Leu
500 505 510

Thr Val Ser Cys Gln Gly Gly Leu Pro Lys Glu Ala Cys Met Glu Ile
515 520 525

Ser Ser Pro Gly Cys Gln Pro Pro Ala Gln Arg Leu Cys Gln Pro Val
530 535 540

Leu Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu His Gln Ile Leu Lys Gly
545 550 555 560

Gly Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser Leu Ala Asp Thr Asn Ser
565 570 575

Leu Ala Val Val Ser Thr Gln Leu Ile Met Pro Val Pro Gly Ile Leu
580 585 590

Leu Thr Gly Gln Glu Ala Gly Leu Gly Gln Val Pro Leu Ile Val Gly
595 600 605

Ile Leu Leu Val Leu Met Ala Val Val Leu Ala Ser Leu Ile Tyr Arg
610 615 620

Arg Arg Leu Met Lys Gln Asp Phe Ser Val Pro Gln Leu Pro His Ser
625 630 635 640

Ser Ser His Trp Leu Arg Leu Pro Arg Ile Phe Cys Ser Cys Pro Ile
645 650 655

Gly Glu Asn Ser Pro Leu Leu Ser Gly Gln Gln Val
660 665

<210> 48

<211

> 118

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 48

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

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

<210> 49

<211> 1069

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 49

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 Asp 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 Ser Tyr Ala Arg Thr Ser Ile Arg Ala Ser Leu Thr
885 890 895

Phe Asn Arg Gly Phe Lys Ala Gly Arg Asn Met Arg Arg Lys Leu Phe
900 905 910

Gly Val Leu Arg Leu Lys Cys His Ser Leu Phe Leu Asp Leu Gln Val
915 920 925

Asn Ser Leu Gln Thr Val Cys Thr Asn Ile Tyr Lys Ile Leu Leu Leu
930 935 940

Gln Ala Tyr Arg Phe His Ala Cys Val Leu Gln Leu Pro Phe His Gln
945 950 955 960

Gln Val Trp Lys Asn Pro Thr Phe Phe Leu Arg Val Ile Ser Asp Thr
965 970 975

Ala Ser Leu Cys Tyr Ser Ile Leu Lys Ala Lys Asn Ala Gly Met Ser
980 985 990

Leu Gly Ala Lys Gly Ala Ala Gly Pro Leu Pro Ser Glu Ala Val Gln
995 1000 1005

Trp Leu Cys His Gln Ala Phe Leu Leu Lys Leu Thr Arg His Arg
1010 1015 1020

Val Thr Tyr Val Pro Leu Leu Gly Ser Leu Arg Thr Ala Gln Thr
1025 1030 1035

Gln Leu Ser Arg Lys Leu Pro Gly Thr Thr Leu Thr Ala Leu Glu
1040 1045 1050

Ala Ala Ala Asn Pro Ala Leu Pro Ser Asp Phe Lys Thr Ile Leu
1055 1060 1065

Asp

<210> 50
 <211> 1132
 <212> PRT
 <213>
 > homo sapiens
 <400> 50
 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 Asp 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> 51
 <211> 353
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 51
 Met Ala His Phe Pro Gly Phe Gly Gln Ser Leu Leu Phe Gly Tyr Pro

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

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

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

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

Ile Ser Gly Pro Cys Pro Lys Asp Gly Gln Pro Ser Leu Val Leu Gln

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

325 330 335
 Pro Gly Gly Leu Glu Pro Leu Ser Glu Lys His Phe Arg Glu Thr Glu
 340 345 350
 Val

<210> 52

<211> 345

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 52

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

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

Val Thr Pro Lys Val Pro Pro Ser Phe Phe Gln Ser Val Arg Arg His
100 105 110

Ser Pro Tyr Arg Asn Gly Cys Leu Glu Thr Thr Leu Gly Glu Gln Leu
115 120 125

Pro Ser Leu Ala Phe Pro Glu Pro Gly Leu Arg Pro Gln Asn Val Tyr
130 135 140

Thr Ile Trp Gly Lys Thr Ile Val Cys Leu Tyr Ile Tyr Gln Leu Ser
145 150 155 160

Pro Pro Met Thr Trp Pro Leu Ile Pro His Val Ile Phe Cys Asn Pro
165 170 175

Arg Gln Leu Gly Ala Phe Leu Ser Asn Val Pro Pro Lys Arg Leu Glu
180 185 190

Glu Leu Leu Tyr Lys Leu Tyr Leu His Thr Gly Ala Ile Ile Ile Leu
195 200 205

Pro Glu Asp Ala Leu Pro Thr Thr Leu Phe Gln Pro Val Arg Ala Pro
210 215 220

Cys Val Gln Thr Thr Trp Asn Thr Gly Leu Leu Pro Tyr Gln Pro Asn
225 230 235 240

Leu Thr Thr Pro Gly Leu Ile Trp Thr Phe Asn Asp Gly Ser Pro Met
245 250 255

Ile Ser Gly Pro Cys Pro Lys Ala Gly Gln Pro Ser Leu Val Val Gln
260 265 270

Ser Ser Leu Leu Ile Phe Glu Arg Phe Gln Thr Lys Ala Tyr His Pro
275 280 285

Ser Tyr Leu Leu Ser His Gln Leu Ile Gln Tyr Ser Ser Phe His His
290 295 300

Leu Tyr Leu Leu Phe Asp Glu Tyr Thr Thr Ile Pro Phe Ser Leu Leu
305 310 315 320

Phe Lys Glu Lys Glu Gly Asp Asp Arg Asp Asn Asp Pro Leu Pro Gly
325 330 335

Ala Thr Ala Ser Pro Gln Gly Gln Asn
340 345

<210> 53

<211> 180

<212> PRT

<

213> homo sapiens

<400> 53

Met Gln Ala Glu Gly Arg Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gly Asp Ala Asp

1 5 10 15

Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp Gly Pro Gly Gly Asn Ala Gly

20 25 30

Gly Pro Gly Glu Ala Gly Ala Thr Gly Gly Arg Gly Pro Arg Gly Ala

35 40 45

Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro

50 55 60

His Gly Gly Ala Ala Ser Gly Leu Asn Gly Cys Cys Arg Cys Gly Ala

65 70 75 80

Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln

130 135 140

Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Gln Arg Arg

180

<210> 54

<211> 309

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 54

Met Ser Leu Glu Gln Arg Ser Leu His Cys Lys Pro Glu Glu Ala Leu

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

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

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

195	200	205													
Ala	Pro	Glu	Glu	Glu	Ile	Trp	Glu	Glu	Leu	Ser	Val	Met	Glu	Val	Tyr
210	215	220													
Asp	Gly	Arg	Glu	His	Ser	Ala	Tyr	Gly	Glu	Pro	Arg	Lys	Leu	Leu	Thr

225 230 235 240
 Gln Asp Leu Val Gln Glu Lys Tyr Leu Glu Tyr Arg Gln Val Pro Asp
 245 250 255
 Ser Asp Pro Ala Arg Tyr Glu Phe Leu Trp Gly Pro Arg Ala Leu Ala

 260 265 270
 Glu Thr Ser Tyr Val Lys Val Leu Glu Tyr Val Ile Lys Val Ser Ala
 275 280 285
 Arg Val Arg Phe Phe Phe Pro Ser Leu Arg Glu Ala Ala Leu Arg Glu
 290 295 300

Glu Glu Glu Gly Val

305

<210> 55

<211> 314

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 55

Met Pro Leu Glu Gln Arg Ser Gln His Cys Lys Pro Glu Glu Gly Leu

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

Pro Gln Gly Ala Ser Ser Leu Pro Thr Thr Met Asn Tyr Pro Leu Trp

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

Pro Val Thr Lys Ala Glu Met Leu Gly Ser Val Val Gly Asn Trp Gln

130 135 140

Tyr Phe Phe Pro Val Ile Phe Ser Lys Ala Ser Ser Ser Leu Gln Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

Ile Phe Ala Thr Cys Leu Gly Leu Ser Tyr Asp Gly Leu Leu Gly Asp

180 185 190

Asn Gln Ile Met Pro Lys Ala Gly Leu Leu Ile Ile Val Leu Ala Ile

195 200 205

Ile Ala Arg Glu Gly Asp Cys Ala Pro Glu Glu Lys Ile Trp Glu Glu

210 215 220

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

225 230 235 240

Asp Pro Lys Lys Leu Leu Thr Gln His Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu

245 250 255

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

260 265 270

Trp Gly Pro Arg Ala Leu Val Glu Thr Ser Tyr Val Lys Val Leu His

275 280 285

His Met Val Lys Ile Ser Gly Gly Pro His Ile Ser Tyr Pro Pro Leu

290 295 300

His Glu Trp Val Leu Arg Glu Gly Glu Glu

305 310

<210> 56

<211> 1225

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 56

Met Lys Leu Arg Leu Pro Ala Ser Pro Glu Thr His Leu Asp Met Leu

1 5 10 15

Arg His Leu Tyr Gln Gly Cys Gln Val Val Gln Gly Asn Leu Glu Leu
 20 25 30
 Thr Tyr Leu Pro Thr Asn Ala Ser Leu Ser Phe Leu Gln Asp Ile Gln
 35 40 45
 Glu Val Gln Gly Tyr Val Leu Ile Ala His Asn Gln Val Arg Gln Val
 50 55 60
 Pro Leu Gln Arg Leu Arg Ile Val Arg Gly Thr Gln Leu Phe Glu Asp
 65 70 75 80
 Asn Tyr Ala Leu Ala Val Leu Asp Asn Gly Asp Pro Leu Asn Asn Thr
 85 90 95
 Thr Pro Val Thr Gly Ala Ser Pro Gly Gly Leu Arg Glu Leu Gln Leu
 100 105 110
 Arg Ser Leu Thr Glu Ile Leu Lys Gly Gly Val Leu Ile Gln Arg Asn
 115 120 125
 Pro Gln Leu Cys Tyr Gln Asp Thr Ile Leu Trp Lys Asp Ile Phe His
 130 135 140
 Lys Asn Asn Gln Leu Ala Leu Thr Leu Ile Asp Thr Asn Arg Ser Arg
 145 150 155 160
 Ala Cys His Pro Cys Ser Pro Met Cys Lys Gly Ser Arg Cys Trp Gly
 165 170 175
 Glu Ser Ser Glu Asp Cys Gln Ser Leu Thr Arg Thr Val Cys Ala Gly
 180 185 190
 Gly Cys Ala Arg Cys Lys Gly Pro Leu Pro Thr Asp Cys Cys His Glu
 195 200 205
 Gln Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly Pro Lys His Ser Asp Cys Leu Ala
 210 215 220
 Cys Leu His Phe Asn His Ser Gly Ile Cys Glu Leu His Cys Pro Ala
 225 230 235 240
 Leu Val Thr Tyr Asn Thr Asp Thr Phe Glu Ser Met Pro Asn Pro Glu
 245 250 255
 Gly Arg Tyr Thr Phe Gly Ala Ser Cys Val Thr Ala Cys Pro Tyr Asn

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

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

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

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

Glu Cys Arg Val Leu Gln Gly Leu Pro Arg Glu Tyr Val Asn Ala Arg

515 520 525

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

530 535 540

Thr Cys Phe Gly Pro Glu Ala Asp Gln Cys Val Ala Cys Ala His Tyr

545 550 555 560

Lys Asp Pro Pro Phe Cys Val Ala Arg Cys Pro Ser Gly Val Lys Pro

565 570 575

Asp Leu Ser Tyr Met Pro Ile Trp Lys Phe Pro Asp Glu Glu Gly Ala

580 585 590

Cys Gln Pro Cys Pro Ile Asn Cys Thr His Ser Cys Val Asp Leu Asp

595 600 605

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

610 615 620

Ile Ser Ala Val Val Gly Ile Leu Leu Val Val Val Leu Gly Val Val

625 630 635 640

Phe Gly Ile Leu Ile Lys Arg Arg Gln Gln Lys Ile Arg Lys Tyr Thr

645 650 655

Met Arg Arg Leu Leu Gln Glu Thr Glu Leu Val Glu Pro Leu Thr Pro

660 665 670

Ser Gly Ala Met Pro Asn Gln Ala Gln Met Arg Ile Leu Lys Glu Thr

675 680 685

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

690 695 700

Tyr Lys Gly Ile Trp Ile Pro Asp Gly Glu Asn Val Lys Ile Pro Val

705 710 715 720

Ala Ile Lys Val Leu Arg Glu Asn Thr Ser Pro Lys Ala Asn Lys Glu

725 730 735

Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Gly Val Gly Ser Pro Tyr Val

740 745 750

Ser Arg Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser Thr Val Gln Leu Val Thr

755 760 765
 Gln Leu Met Pro Tyr Gly Cys Leu Leu Asp His Val Arg Glu Asn Arg

 770 775 780
 Gly Arg Leu Gly Ser Gln Asp Leu Leu Asn Trp Cys Met Gln Ile Ala
 785 790 795 800
 Lys Gly Met Ser Tyr Leu Glu Asp Val Arg Leu Val His Arg Asp Leu
 805 810 815
 Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Ser Pro Asn His Val Lys Ile Thr
 820 825 830
 Asp Phe Gly Leu Ala Arg Leu Leu Asp Ile Asp Glu Thr Glu Tyr His

 835 840 845
 Ala Asp Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile
 850 855 860
 Leu Arg Arg Arg Phe Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val
 865 870 875 880
 Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Lys Pro Tyr Asp Gly Ile
 885 890 895
 Pro Ala Arg Glu Ile Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Pro

 900 905 910
 Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Ile Met Val Lys Cys
 915 920 925
 Trp Met Ile Asp Ser Glu Cys Arg Pro Arg Phe Arg Glu Leu Val Ser
 930 935 940
 Glu Phe Ser Arg Met Ala Arg Asp Pro Gln Arg Phe Val Val Ile Gln
 945 950 955 960
 Asn Glu Asp Leu Gly Pro Ala Ser Pro Leu Asp Ser Thr Phe Tyr Arg

 965 970 975
 Ser Leu Leu Glu Asp Asp Asp Met Gly Asp Leu Val Asp Ala Glu Glu
 980 985 990
 Tyr Leu Val Pro Gln Gln Gly Phe Phe Cys Pro Asp Pro Ala Pro Gly
 995 1000 1005

Ala Gly Gly Met Val His His Arg His Arg Ser Ser Ser Thr Arg		
1010	1015	1020
Ser Gly Gly Gly Asp Leu Thr Leu Gly Leu Glu Pro Ser Glu Glu		
1025	1030	1035
Glu Ala Pro Arg Ser Pro Leu Ala Pro Ser Glu Gly Ala Gly Ser		
1040	1045	1050
Asp Val Phe Asp Gly Asp Leu Gly Met Gly Ala Ala Lys Gly Leu		
1055	1060	1065
Gln Ser Leu Pro Thr His Asp Pro Ser Pro Leu Gln Arg Tyr Ser		
1070	1075	1080
Glu Asp Pro Thr Val Pro Leu Pro Ser Glu Thr Asp Gly Tyr Val		
1085	1090	1095
Ala Pro Leu Thr Cys Ser Pro Gln Pro Glu Tyr Val Asn Gln Pro		
1100	1105	1110
Asp Val Arg Pro Gln Pro Pro Ser Pro Arg Glu Gly Pro Leu Pro		
1115	1120	1125
Ala Ala Arg Pro Ala Gly Ala Thr Leu Glu Arg Pro Lys Thr Leu		
1130	1135	1140
Ser Pro Gly Lys Asn Gly Val Val Lys Asp Val Phe Ala Phe Gly		
1145	1150	1155
Gly Ala Val Glu Asn Pro Glu Tyr Leu Thr Pro Gln Gly Gly Ala		
1160	1165	1170
Ala Pro Gln Pro His Pro Pro Pro Ala Phe Ser Pro Ala Phe Asp		
1175	1180	1185
Asn Leu Tyr Tyr Trp Asp Gln Asp Pro Pro Glu Arg Gly Ala Pro		
1190	1195	1200
Pro Ser Thr Phe Lys Gly Thr Pro Thr Ala Glu Asn Pro Glu Tyr		
1205	1210	1215
Leu Gly Leu Asp Val Pro Val		
1220	1225	

<210> 57

<211> 1240

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 57

Met Pro Arg Gly Ser Trp Lys Pro Gln Val Cys Thr Gly Thr Asp Met

1 5 10 15

Lys Leu Arg Leu Pro Ala Ser Pro Glu Thr His Leu Asp Met Leu Arg

20 25 30

His Leu Tyr Gln Gly Cys Gln Val Val Gln Gly Asn Leu Glu Leu Thr

35 40 45

Tyr Leu Pro Thr Asn Ala Ser Leu Ser Phe Leu Gln Asp Ile Gln Glu

50 55 60

Val Gln Gly Tyr Val Leu Ile Ala His Asn Gln Val Arg Gln Val Pro

65 70 75 80

Leu Gln Arg Leu Arg Ile Val Arg Gly Thr Gln Leu Phe Glu Asp Asn

85 90 95

Tyr Ala Leu Ala Val Leu Asp Asn Gly Asp Pro Leu Asn Asn Thr Thr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Leu Thr Glu Ile Leu Lys Gly Gly Val Leu Ile Gln Arg Asn Pro

130 135 140

Gln Leu Cys Tyr Gln Asp Thr Ile Leu Trp Lys Asp Ile Phe His Lys

145 150 155 160

Asn Asn Gln Leu Ala Leu Thr Leu Ile Asp Thr Asn Arg Ser Arg Ala

165 170 175

Cys His Pro Cys Ser Pro Met Cys Lys Gly Ser Arg Cys Trp Gly Glu

180 185 190

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

195 200 205

Cys Ala Arg Cys Lys Gly Pro Leu Pro Thr Asp Cys Cys His Glu Gln

210 215 220

Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly Pro Lys His Ser Asp Cys Leu Ala Cys

225 230 235 240

Leu His Phe Asn His Ser Gly Ile Cys Glu Leu His Cys Pro Ala Leu

245 250 255

Val Thr Tyr Asn Thr Asp Thr Phe Glu Ser Met Pro Asn Pro Glu Gly

260 265 270

Arg Tyr Thr Phe Gly Ala Ser Cys Val Thr Ala Cys Pro Tyr Asn Tyr

275 280 285

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

290 295 300

Gln Glu Val Thr Ala Glu Asp Gly Thr Gln Arg Cys Glu Lys Cys Ser

305 310 315 320

Lys Pro Cys Ala Arg Val Cys Tyr Gly Leu Gly Met Glu His Leu Arg

325 330 335

Glu Val Arg Ala Val Thr Ser Ala Asn Ile Gln Glu Phe Ala Gly Cys

340 345 350

Lys Lys Ile Phe Gly Ser Leu Ala Phe Leu Pro Glu Ser Phe Asp Gly

355 360 365

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

370 375 380

Phe Glu Thr Leu Glu Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Tyr Ile Ser Ala Trp

385 390 395 400

Pro Asp Ser Leu Pro Asp Leu Ser Val Phe Gln Asn Leu Gln Val Ile

405 410 415

Arg Gly Arg Ile Leu His Asn Gly Ala Tyr Ser Leu Thr Leu Gln Gly

420 425 430

Leu Gly Ile Ser Trp Leu Gly Leu Arg Ser Leu Arg Glu Leu Gly Ser

435 440 445

Gly Leu Ala Leu Ile His His Asn Thr His Leu Cys Phe Val His Thr

450 455 460

Val Pro Trp Asp Gln Leu Phe Arg Asn Pro His Gln Ala Leu Leu His

465 470 475 480
 Thr Ala Asn Arg Pro Glu Asp Glu Cys Val Gly Glu Gly Leu Ala Cys

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

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

 610 615 620
 Lys Gly Cys Pro Ala Glu Gln Arg Ala Ser Pro Leu Thr Ser Ile Ile
 625 630 635 640
 Ser Ala Val Val Gly Ile Leu Leu Val Val Val Leu Gly Val Val Phe
 645 650 655
 Gly Ile Leu Ile Lys Arg Arg Gln Gln Lys Ile Arg Lys Tyr Thr Met
 660 665 670
 Arg Arg Leu Leu Gln Glu Thr Glu Leu Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser

 675 680 685
 Gly Ala Met Pro Asn Gln Ala Gln Met Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu
 690 695 700
 Leu Arg Lys Val Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr
 705 710 715 720

Lys Gly Ile Trp Ile Pro Asp Gly Glu Asn Val Lys Ile Pro Val Ala
 725 730 735
 Ile Lys Val Leu Arg Glu Asn Thr Ser Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile
 740 745 750
 Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Gly Val Gly Ser Pro Tyr Val Ser
 755 760 765
 Arg Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser Thr Val Gln Leu Val Thr Gln
 770 775 780
 Leu Met Pro Tyr Gly Cys Leu Leu Asp His Val Arg Glu Asn Arg Gly
 785 790 795 800
 Arg Leu Gly Ser Gln Asp Leu Leu Asn Trp Cys Met Gln Ile Ala Lys
 805 810 815
 Gly Met Ser Tyr Leu Glu Asp Val Arg Leu Val His Arg Asp Leu Ala
 820 825 830
 Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Ser Pro Asn His Val Lys Ile Thr Asp
 835 840 845
 Phe Gly Leu Ala Arg Leu Leu Asp Ile Asp Glu Thr Glu Tyr His Ala
 850 855 860
 Asp Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu
 865 870 875 880
 Arg Arg Arg Phe Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr
 885 890 895
 Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro
 900 905 910
 Ala Arg Glu Ile Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln
 915 920 925
 Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Ile Met Val Lys Cys Trp
 930 935 940
 Met Ile Asp Ser Glu Cys Arg Pro Arg Phe Arg Glu Leu Val Ser Glu
 945 950 955 960
 Phe Ser Arg Met Ala Arg Asp Pro Gln Arg Phe Val Val Ile Gln Asn

965	970	975
Glu Asp Leu Gly Pro Ala Ser Pro Leu Asp Ser Thr Phe Tyr Arg Ser		
980	985	990
Leu Leu Glu Asp Asp Asp Met Gly Asp Leu Val Asp Ala Glu Glu Tyr		
995	1000	1005
Leu Val Pro Gln Gln Gly Phe Phe Cys Pro Asp Pro Ala Pro Gly		
1010	1015	1020
Ala Gly Gly Met Val His His Arg His Arg Ser Ser Ser Thr Arg		
1025	1030	1035
Ser Gly Gly Gly Asp Leu Thr Leu Gly Leu Glu Pro Ser Glu Glu		
1040	1045	1050
Glu Ala Pro Arg Ser Pro Leu Ala Pro Ser Glu Gly Ala Gly Ser		
1055	1060	1065
Asp Val Phe Asp Gly Asp Leu Gly Met Gly Ala Ala Lys Gly Leu		
1070	1075	1080
Gln Ser Leu Pro Thr His Asp Pro Ser Pro Leu Gln Arg Tyr Ser		
1085	1090	1095
Glu Asp Pro Thr Val Pro Leu Pro Ser Glu Thr Asp Gly Tyr Val		
1100	1105	1110
Ala Pro Leu Thr Cys Ser Pro Gln Pro Glu Tyr Val Asn Gln Pro		
1115	1120	1125
Asp Val Arg Pro Gln Pro Pro Ser Pro Arg Glu Gly Pro Leu Pro		
1130	1135	1140
Ala Ala Arg Pro Ala Gly Ala Thr Leu Glu Arg Pro Lys Thr Leu		
1145	1150	1155
Ser Pro Gly Lys Asn Gly Val Val Lys Asp Val Phe Ala Phe Gly		
1160	1165	1170
Gly Ala Val Glu Asn Pro Glu Tyr Leu Thr Pro Gln Gly Gly Ala		
1175	1180	1185
Ala Pro Gln Pro His Pro Pro Pro Ala Phe Ser Pro Ala Phe Asp		
1190	1195	1200

Asn Leu Tyr Tyr Trp Asp Gln Asp Pro Pro Glu Arg Gly Ala Pro
 1205 1210 1215
 Pro Ser Thr Phe Lys Gly Thr Pro Thr Ala Glu Asn Pro Glu Tyr
 1220 1225 1230
 Leu Gly Leu Asp Val Pro Val
 1235 1240

<210> 58

<211> 1055

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 58

Met Glu Leu Ala Ala Leu Cys Arg Trp Gly Leu Leu Leu Ala Leu Leu
 1 5 10 15
 Pro Pro Gly Ala Ala Ser Thr Gln Val Cys Thr Gly Thr Asp Met Lys
 20 25 30
 Leu Arg Leu Pro Ala Ser Pro Glu Thr His Leu Asp Met Leu Arg His
 35 40 45
 Leu Tyr Gln Gly Cys Gln Val Val Gln Gly Asn Leu Glu Leu Thr Tyr
 50 55 60
 Leu Pro Thr Asn Ala Ser Leu Ser Phe Leu Gln Asp Ile Gln Glu Val
 65 70 75 80
 Gln Gly Tyr Val Leu Ile Ala His Asn Gln Val Arg Gln Val Pro Leu
 85 90 95
 Gln Arg Leu Arg Ile Val Arg Gly Thr Gln Leu Phe Glu Asp Asn Tyr
 100 105 110
 Ala Leu Ala Val Leu Asp Asn Gly Asp Pro Leu Asn Asn Thr Thr Pro
 115 120 125
 Val Thr Gly Ala Ser Pro Gly Gly Leu Arg Glu Leu Gln Leu Arg Ser
 130 135 140
 Leu Thr Glu Ile Leu Lys Gly Gly Val Leu Ile Gln Arg Asn Pro Gln
 145 150 155 160
 Leu Cys Tyr Gln Asp Thr Ile Leu Trp Lys Asp Ile Phe His Lys Asn

165 170 175
Asn Gln Leu Ala Leu Thr Leu Ile Asp Thr Asn Arg Ser Arg Ala Cys

180 185 190
His Pro Cys Ser Pro Met Cys Lys Gly Ser Arg Cys Trp Gly Glu Ser

195 200 205
Ser Glu Asp Cys Gln Ser Leu Thr Arg Thr Val Cys Ala Gly Gly Cys

210 215 220
Ala Arg Cys Lys Gly Pro Leu Pro Thr Asp Cys Cys His Glu Gln Cys

225 230 235 240
Ala Ala Gly Cys Thr Gly Pro Lys His Ser Asp Cys Leu Ala Cys Leu

245 250 255
His Phe Asn His Ser Gly Ile Cys Glu Leu His Cys Pro Ala Leu Val

260 265 270
Thr Tyr Asn Thr Asp Thr Phe Glu Ser Met Pro Asn Pro Glu Gly Arg

275 280 285
Tyr Thr Phe Gly Ala Ser Cys Val Thr Ala Cys Pro Tyr Asn Tyr Leu

290 295 300
Ser Thr Asp Val Gly Ser Cys Thr Leu Val Cys Pro Leu His Asn Gln

305 310 315 320
Glu Val Thr Ala Glu Asp Gly Thr Gln Arg Cys Glu Lys Cys Ser Lys

325 330 335
Pro Cys Ala Arg Val Cys Tyr Gly Leu Gly Met Glu His Leu Arg Glu

340 345 350
Val Arg Ala Val Thr Ser Ala Asn Ile Gln Glu Phe Ala Gly Cys Lys

355 360 365
Lys Ile Phe Gly Ser Leu Ala Phe Leu Pro Glu Ser Phe Asp Gly Asp

370 375 380
Pro Ala Ser Asn Thr Ala Pro Leu Gln Pro Glu Gln Leu Gln Val Phe

385 390 395 400
Glu Thr Leu Glu Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Tyr Ile Ser Ala Trp Pro

405 410 415

Asp Ser Leu Pro Asp Leu Ser Val Phe Gln Asn Leu Gln Val Ile Arg
 420 425 430
 Gly Arg Ile Leu His Asn Gly Ala Tyr Ser Leu Thr Leu Gln Gly Leu
 435 440 445
 Gly Ile Ser Trp Leu Gly Leu Arg Ser Leu Arg Glu Leu Gly Ser Gly
 450 455 460
 Leu Ala Leu Ile His His Asn Thr His Leu Cys Phe Val His Thr Val
 465 470 475 480
 Pro Trp Asp Gln Leu Phe Arg Asn Pro His Gln Ala Leu Leu His Thr
 485 490 495
 Ala Asn Arg Pro Glu Asp Glu Cys Val Gly Glu Gly Leu Ala Cys His
 500 505 510
 Gln Leu Cys Ala Arg Gly His Cys Trp Gly Pro Gly Pro Thr Gln Cys
 515 520 525
 Val Asn Cys Ser Gln Phe Leu Arg Gly Gln Glu Cys Val Glu Glu Cys
 530 535 540
 Arg Val Leu Gln Gly Leu Pro Arg Glu Tyr Val Asn Ala Arg His Cys
 545 550 555 560
 Leu Pro Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Gln Asn Gly Ser Val Thr Cys
 565 570 575
 Phe Gly Pro Glu Ala Asp Gln Cys Val Ala Cys Ala His Tyr Lys Asp
 580 585 590
 Pro Pro Phe Cys Val Ala Arg Cys Pro Ser Gly Val Lys Pro Asp Leu
 595 600 605
 Ser Tyr Met Pro Ile Trp Lys Phe Pro Asp Glu Glu Gly Ala Cys Gln
 610 615 620
 Pro Cys Pro Ile Asn Cys Thr His Ser Cys Val Asp Leu Asp Asp Lys
 625 630 635 640
 Gly Cys Pro Ala Glu Gln Arg Ala Ser Pro Leu Thr Ser Ile Ile Ser
 645 650 655
 Ala Val Val Gly Ile Leu Leu Val Val Val Leu Gly Val Val Phe Gly

660 665 670
Ile Leu Ile Lys Arg Arg Gln Gln Lys Ile Arg Lys Tyr Thr Met Arg

675 680 685
Arg Leu Leu Gln Glu Thr Glu Leu Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly

690 695 700
Ala Met Pro Asn Gln Ala Gln Met Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Leu

705 710 715 720
Arg Lys Val Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys

725 730 735
Gly Ile Trp Ile Pro Asp Gly Glu Asn Val Lys Ile Pro Val Ala Ile

740 745 750
Lys Val Leu Arg Glu Asn Thr Ser Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu

755 760 765
Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Gly Val Gly Ser Pro Tyr Val Ser Arg

770 775 780
Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser Thr Val Gln Leu Val Thr Gln Leu

785 790 795 800
Met Pro Tyr Gly Cys Leu Leu Asp His Val Arg Glu Asn Arg Gly Arg

805 810 815
Leu Gly Ser Gln Asp Leu Leu Asn Trp Cys Met Gln Ile Ala Lys Gly

820 825 830
Met Ser Tyr Leu Glu Asp Val Arg Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala

835 840 845
Arg Asn Val Leu Val Lys Ser Pro Asn His Val Lys Ile Thr Asp Phe

850 855 860
Gly Leu Ala Arg Leu Leu Asp Ile Asp Glu Thr Glu Tyr His Ala Asp

865 870 875 880
Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu Arg

885 890 895
Arg Arg Phe Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val

900 905 910

Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala
 915 920 925
 Arg Glu Ile Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro
 930 935 940
 Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met

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

 1010 1015 1020
 Leu Val Pro Gln Gln Gly Phe Phe Cys Pro Asp Pro Ala Pro Gly
 1025 1030 1035
 Ala Gly Gly Met Val His His Arg His Arg Ser Ser Ser Thr Arg
 1040 1045 1050
 Asn Met
 1055
 <210> 59
 <211> 603
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 59
 Met Lys Leu Arg Leu Pro Ala Ser Pro Glu Thr His Leu Asp Met Leu
 1 5 10 15

 Arg His Leu Tyr Gln Gly Cys Gln Val Val Gln Gly Asn Leu Glu Leu
 20 25 30
 Thr Tyr Leu Pro Thr Asn Ala Ser Leu Ser Phe Leu Gln Asp Ile Gln
 35 40 45
 Glu Val Gln Gly Tyr Val Leu Ile Ala His Asn Gln Val Arg Gln Val

50 55 60
 Pro Leu Gln Arg Leu Arg Ile Val Arg Gly Thr Gln Leu Phe Glu Asp
 65 70 75 80

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

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

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

 Tyr Leu Ser Thr Asp Val Gly Ser Cys Thr Leu Val Cys Pro Leu His
 275 280 285
 Asn Gln Glu Val Thr Ala Glu Asp Gly Thr Gln Arg Cys Glu Lys Cys
 290 295 300

Ser Lys Pro Cys Ala Arg Val Cys Tyr Gly Leu Gly Met Glu His Leu
305 310 315 320
Arg Glu Val Arg Ala Val Thr Ser Ala Asn Ile Gln Glu Phe Ala Gly
325 330 335

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

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

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

His Cys Leu Pro Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Gln Asn Gly Ser Val
530 535 540
Thr Cys Phe Gly Pro Glu Ala Asp Gln Cys Val Ala Cys Ala His Tyr

545 550 555 560
 Lys Asp Pro Pro Phe Cys Val Ala Arg Cys Pro Ser Gly Val Lys Pro
 565 570 575
 Asp Leu Ser Tyr Met Pro Ile Trp Lys Phe Pro Asp Glu Glu Gly Ala
 580 585 590

 Cys Gln Pro Cys Pro Ile Asn Cys Thr His Ser
 595 600
 <210> 60
 <211> 1255
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 60
 Met Glu Leu Ala Ala Leu Cys Arg Trp Gly Leu Leu Leu Ala Leu Leu
 1 5 10 15
 Pro Pro Gly Ala Ala Ser Thr Gln Val Cys Thr Gly Thr Asp Met Lys
 20 25 30
 Leu Arg Leu Pro Ala Ser Pro Glu Thr His Leu Asp Met Leu Arg His
 35 40 45

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

 Ala Leu Ala Val Leu Asp Asn Gly Asp Pro Leu Asn Asn Thr Thr Pro
 115 120 125
 Val Thr Gly Ala Ser Pro Gly Gly Leu Arg Glu Leu Gln Leu Arg Ser
 130 135 140
 Leu Thr Glu Ile Leu Lys Gly Gly Val Leu Ile Gln Arg Asn Pro Gln
 145 150 155 160

Leu Cys Tyr Gln Asp Thr Ile Leu Trp Lys Asp Ile Phe His Lys Asn
165 170 175

Asn Gln Leu Ala Leu Thr Leu Ile Asp Thr Asn Arg Ser Arg Ala Cys
180 185 190

His Pro Cys Ser Pro Met Cys Lys Gly Ser Arg Cys Trp Gly Glu Ser
195 200 205

Ser Glu Asp Cys Gln Ser Leu Thr Arg Thr Val Cys Ala Gly Gly Cys
210 215 220

Ala Arg Cys Lys Gly Pro Leu Pro Thr Asp Cys Cys His Glu Gln Cys
225 230 235 240

Ala Ala Gly Cys Thr Gly Pro Lys His Ser Asp Cys Leu Ala Cys Leu
245 250 255

His Phe Asn His Ser Gly Ile Cys Glu Leu His Cys Pro Ala Leu Val
260 265 270

Thr Tyr Asn Thr Asp Thr Phe Glu Ser Met Pro Asn Pro Glu Gly Arg
275 280 285

Tyr Thr Phe Gly Ala Ser Cys Val Thr Ala Cys Pro Tyr Asn Tyr Leu
290 295 300

Ser Thr Asp Val Gly Ser Cys Thr Leu Val Cys Pro Leu His Asn Gln
305 310 315 320

Glu Val Thr Ala Glu Asp Gly Thr Gln Arg Cys Glu Lys Cys Ser Lys
325 330 335

Pro Cys Ala Arg Val Cys Tyr Gly Leu Gly Met Glu His Leu Arg Glu
340 345 350

Val Arg Ala Val Thr Ser Ala Asn Ile Gln Glu Phe Ala Gly Cys Lys
355 360 365

Lys Ile Phe Gly Ser Leu Ala Phe Leu Pro Glu Ser Phe Asp Gly Asp
370 375 380

Pro Ala Ser Asn Thr Ala Pro Leu Gln Pro Glu Gln Leu Gln Val Phe
385 390 395 400

Glu Thr Leu Glu Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Tyr Ile Ser Ala Trp Pro

405 410 415
 Asp Ser Leu Pro Asp Leu Ser Val Phe Gln Asn Leu Gln Val Ile Arg
 420 425 430

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

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

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

 Pro Cys Pro Ile Asn Cys Thr His Ser Cys Val Asp Leu Asp Asp Lys
 625 630 635 640
 Gly Cys Pro Ala Glu Gln Arg Ala Ser Pro Leu Thr Ser Ile Ile Ser
 645 650 655

Ala Val Val Gly Ile Leu Leu Val Val Val Leu Gly Val Val Phe Gly
660 665 670

Ile Leu Ile Lys Arg Arg Gln Gln Lys Ile Arg Lys Tyr Thr Met Arg
675 680 685

Arg Leu Leu Gln Glu Thr Glu Leu Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly
690 695 700

Ala Met Pro Asn Gln Ala Gln Met Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Leu
705 710 715 720

Arg Lys Val Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys
725 730 735

Gly Ile Trp Ile Pro Asp Gly Glu Asn Val Lys Ile Pro Val Ala Ile
740 745 750

Lys Val Leu Arg Glu Asn Thr Ser Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu
755 760 765

Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Gly Val Gly Ser Pro Tyr Val Ser Arg
770 775 780

Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser Thr Val Gln Leu Val Thr Gln Leu
785 790 795 800

Met Pro Tyr Gly Cys Leu Leu Asp His Val Arg Glu Asn Arg Gly Arg
805 810 815

Leu Gly Ser Gln Asp Leu Leu Asn Trp Cys Met Gln Ile Ala Lys Gly
820 825 830

Met Ser Tyr Leu Glu Asp Val Arg Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala
835 840 845

Arg Asn Val Leu Val Lys Ser Pro Asn His Val Lys Ile Thr Asp Phe
850 855 860

Gly Leu Ala Arg Leu Leu Asp Ile Asp Glu Thr Glu Tyr His Ala Asp
865 870 875 880

Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu Arg
885 890 895

Arg Arg Phe Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val

900	905	910	
Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala			
915	920	925	
Arg Glu Ile Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro			
930	935	940	
Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met			
945	950	955	960
Ile Asp Ser Glu Cys Arg Pro Arg Phe Arg Glu Leu Val Ser Glu Phe			
965	970	975	
Ser Arg Met Ala Arg Asp Pro Gln Arg Phe Val Val Ile Gln Asn Glu			
980	985	990	
Asp Leu Gly Pro Ala Ser Pro Leu Asp Ser Thr Phe Tyr Arg Ser Leu			
995	1000	1005	
Leu Glu Asp Asp Asp Met Gly Asp Leu Val Asp Ala Glu Glu Tyr			
1010	1015	1020	
Leu Val Pro Gln Gln Gly Phe Phe Cys Pro Asp Pro Ala Pro Gly			
1025	1030	1035	
Ala Gly Gly Met Val His His Arg His Arg Ser Ser Ser Thr Arg			
1040	1045	1050	
Ser Gly Gly Gly Asp Leu Thr Leu Gly Leu Glu Pro Ser Glu Glu			
1055	1060	1065	
Glu Ala Pro Arg Ser Pro Leu Ala Pro Ser Glu Gly Ala Gly Ser			
1070	1075	1080	
Asp Val Phe Asp Gly Asp Leu Gly Met Gly Ala Ala Lys Gly Leu			
1085	1090	1095	
Gln Ser Leu Pro Thr His Asp Pro Ser Pro Leu Gln Arg Tyr Ser			
1100	1105	1110	
Glu Asp Pro Thr Val Pro Leu Pro Ser Glu Thr Asp Gly Tyr Val			
1115	1120	1125	
Ala Pro Leu Thr Cys Ser Pro Gln Pro Glu Tyr Val Asn Gln Pro			
1130	1135	1140	

Asp Val Arg Pro Gln Pro Pro Ser Pro Arg Glu Gly Pro Leu Pro
 1145 1150 1155
 Ala Ala Arg Pro Ala Gly Ala Thr Leu Glu Arg Pro Lys Thr Leu
 1160 1165 1170
 Ser Pro Gly Lys Asn Gly Val Val Lys Asp Val Phe Ala Phe Gly
 1175 1180 1185

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

 Leu Gly Leu Asp Val Pro Val
 1250 1255
 <210> 61
 <211> 781
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 61
 Met Ala Thr Gln Ala Asp Leu Met Glu Leu Asp Met Ala Met Glu Pro
 1 5 10 15
 Asp Arg Lys Ala Ala Val Ser His Trp Gln Gln Gln Ser Tyr Leu Asp
 20 25 30
 Ser Gly Ile His Ser Gly Ala Thr Thr Thr Ala Pro Ser Leu Ser Gly
 35 40 45

 Lys Gly Asn Pro Glu Glu Glu Asp Val Asp Thr Ser Gln Val Leu Tyr
 50 55 60
 Glu Trp Glu Gln Gly Phe Ser Gln Ser Phe Thr Gln Glu Gln Val Ala
 65 70 75 80
 Asp Ile Asp Gly Gln Tyr Ala Met Thr Arg Ala Gln Arg Val Arg Ala

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

Leu Trp Thr Thr Ser Arg Val Leu Lys Val Leu Ser Val Cys Ser Ser
 340 345 350
 Asn Lys Pro Ala Ile Val Glu Ala Gly Gly Met Gln Ala Leu Gly Leu
 355 360 365

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

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

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

 Val Glu Gly Val Arg Met Glu Glu Ile Val Glu Gly Cys Thr Gly Ala
 565 570 575
 Leu His Ile Leu Ala Arg Asp Val His Asn Arg Ile Val Ile Arg Gly

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

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

 Ala Trp Asn Glu Thr Ala Asp Leu Gly Leu Asp Ile Gly Ala Gln Gly
 690 695 700
 Glu Pro Leu Gly Tyr Arg Gln Asp Asp Pro Ser Tyr Arg Ser Phe His
 705 710 715 720
 Ser Gly Gly Tyr Gly Gln Asp Ala Leu Gly Met Asp Pro Met Met Glu
 725 730 735
 His Glu Met Gly Gly His His Pro Gly Ala Asp Tyr Pro Val Asp Gly
 740 745 750

 Leu Pro Asp Leu Gly His Ala Gln Asp Leu Met Asp Gly Leu Pro Pro
 755 760 765
 Gly Asp Ser Asn Gln Leu Ala Trp Phe Asp Thr Asp Leu
 770 775 780

 <210> 62
 <211> 781
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 62

 Met Ala Thr Gln Ala Asp Leu Met Glu Leu Asp Met Ala Met Glu Pro
 1 5 10 15

Asp Arg Lys Ala Ala Val Ser His Trp Gln Gln Gln Ser Tyr Leu Asp

20 25 30

Ser Gly Ile His Ser Gly Ala Thr Thr Thr Ala Pro Ser Leu Ser Gly

35 40 45

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

50 55 60

Glu Trp Glu Gln Gly Phe Ser Gln Ser Phe Thr Gln Glu Gln Val Ala

65 70 75 80

Asp Ile Asp Gly Gln Tyr Ala Met Thr Arg Ala Gln Arg Val Arg Ala

85 90 95

Ala Met Phe Pro Glu Thr Leu Asp Glu Gly Met Gln Ile Pro Ser Thr

100 105 110

Gln Phe Asp Ala Ala His Pro Thr Asn Val Gln Arg Leu Ala Glu Pro

115 120 125

Ser Gln Met Leu Lys His Ala Val Val Asn Leu Ile Asn Tyr Gln Asp

130 135 140

Asp Ala Glu Leu Ala Thr Arg Ala Ile Pro Glu Leu Thr Lys Leu Leu

145 150 155 160

Asn Asp Glu Asp Gln Val Val Val Asn Lys Ala Ala Val Met Val His

165 170 175

Gln Leu Ser Lys Lys Glu Ala Ser Arg His Ala Ile Met Arg Ser Pro

180 185 190

Gln Met Val Ser Ala Ile Val Arg Thr Met Gln Asn Thr Asn Asp Val

195 200 205

Glu Thr Ala Arg Cys Thr Ala Gly Thr Leu His Asn Leu Ser His His

210 215 220

Arg Glu Gly Leu Leu Ala Ile Phe Lys Ser Gly Gly Ile Pro Ala Leu

225 230 235 240

Val Lys Met Leu Gly Ser Pro Val Asp Ser Val Leu Phe Tyr Ala Ile

245 250 255

Thr Thr Leu His Asn Leu Leu Leu His Gln Glu Gly Ala Lys Met Ala

260 265 270
Val Arg Leu Ala Gly Gly Leu Gln Lys Met Val Ala Leu Leu Asn Lys

275 280 285
Thr Asn Val Lys Phe Leu Ala Ile Thr Thr Asp Cys Leu Gln Ile Leu

290 295 300
Ala Tyr Gly Asn Gln Glu Ser Lys Leu Ile Ile Leu Ala Ser Gly Gly

305 310 315 320
Pro Gln Ala Leu Val Asn Ile Met Arg Thr Tyr Thr Tyr Glu Lys Leu

325 330 335
Leu Trp Thr Thr Ser Arg Val Leu Lys Val Leu Ser Val Cys Ser Ser

340 345 350
Asn Lys Pro Ala Ile Val Glu Ala Gly Gly Met Gln Ala Leu Gly Leu

355 360 365
His Leu Thr Asp Pro Ser Gln Arg Leu Val Gln Asn Cys Leu Trp Thr

370 375 380
Leu Arg Asn Leu Ser Asp Ala Ala Thr Lys Gln Glu Gly Met Glu Gly

385 390 395 400
Leu Leu Gly Thr Leu Val Gln Leu Leu Gly Ser Asp Asp Ile Asn Val

405 410 415
Val Thr Cys Ala Ala Gly Ile Leu Ser Asn Leu Thr Cys Asn Asn Tyr

420 425 430
Lys Asn Lys Met Met Val Cys Gln Val Gly Gly Ile Glu Ala Leu Val

435 440 445
Arg Thr Val Leu Arg Ala Gly Asp Arg Glu Asp Ile Thr Glu Pro Ala

450 455 460
Ile Cys Ala Leu Arg His Leu Thr Ser Arg His Gln Glu Ala Glu Met

465 470 475 480
Ala Gln Asn Ala Val Arg Leu His Tyr Gly Leu Pro Val Val Val Lys

485 490 495
Leu Leu His Pro Pro Ser His Trp Pro Leu Ile Lys Ala Thr Val Gly

500 505 510

Leu Ile Arg Asn Leu Ala Leu Cys Pro Ala Asn His Ala Pro Leu Arg
 515 520 525
 Glu Gln Gly Ala Ile Pro Arg Leu Val Gln Leu Leu Val Arg Ala His
 530 535 540
 Gln Asp Thr Gln Arg Arg Thr Ser Met Gly Gly Thr Gln Gln Gln Phe
 545 550 555 560
 Val Glu Gly Val Arg Met Glu Glu Ile Val Glu Gly Cys Thr Gly Ala
 565 570 575
 Leu His Ile Leu Ala Arg Asp Val His Asn Arg Ile Val Ile Arg Gly
 580 585 590
 Leu Asn Thr Ile Pro Leu Phe Val Gln Leu Leu Tyr Ser Pro Ile Glu
 595 600 605
 Asn Ile Gln Arg Val Ala Ala Gly Val Leu Cys Glu Leu Ala Gln Asp
 610 615 620
 Lys Glu Ala Ala Glu Ala Ile Glu Ala Glu Gly Ala Thr Ala Pro Leu
 625 630 635 640
 Thr Glu Leu Leu His Ser Arg Asn Glu Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ala
 645 650 655
 Ala Val Leu Phe Arg Met Ser Glu Asp Lys Pro Gln Asp Tyr Lys Lys
 660 665 670
 Arg Leu Ser Val Glu Leu Thr Ser Ser Leu Phe Arg Thr Glu Pro Met
 675 680 685
 Ala Trp Asn Glu Thr Ala Asp Leu Gly Leu Asp Ile Gly Ala Gln Gly
 690 695 700
 Glu Pro Leu Gly Tyr Arg Gln Asp Asp Pro Ser Tyr Arg Ser Phe His
 705 710 715 720
 Ser Gly Gly Tyr Gly Gln Asp Ala Leu Gly Met Asp Pro Met Met Glu
 725 730 735
 His Glu Met Gly Gly His His Pro Gly Ala Asp Tyr Pro Val Asp Gly
 740 745 750
 Leu Pro Asp Leu Gly His Ala Gln Asp Leu Met Asp Gly Leu Pro Pro

755 760 765
 Gly Asp Ser Asn Gln Leu Ala Trp Phe Asp Thr Asp Leu
 770 775 780
 <210> 63
 <211> 781
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 63

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

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

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

180	185	190
Gln Met Val Ser Ala Ile Val Arg Thr Met Gln Asn Thr Asn Asp Val		
195	200	205
Glu Thr Ala Arg Cys Thr Ala Gly Thr Leu His Asn Leu Ser His His		
210	215	220
Arg Glu Gly Leu Leu Ala Ile Phe Lys Ser Gly Gly Ile Pro Ala Leu		
225	230	235
240		
Val Lys Met Leu Gly Ser Pro Val Asp Ser Val Leu Phe Tyr Ala Ile		
245	250	255
Thr Thr Leu His Asn Leu Leu Leu His Gln Glu Gly Ala Lys Met Ala		
260	265	270
Val Arg Leu Ala Gly Gly Leu Gln Lys Met Val Ala Leu Leu Asn Lys		
275	280	285
Thr Asn Val Lys Phe Leu Ala Ile Thr Thr Asp Cys Leu Gln Ile Leu		
290	295	300
Ala Tyr Gly Asn Gln Glu Ser Lys Leu Ile Ile Leu Ala Ser Gly Gly		
305	310	315
320		
Pro Gln Ala Leu Val Asn Ile Met Arg Thr Tyr Thr Tyr Glu Lys Leu		
325	330	335
Leu Trp Thr Thr Ser Arg Val Leu Lys Val Leu Ser Val Cys Ser Ser		
340	345	350
Asn Lys Pro Ala Ile Val Glu Ala Gly Gly Met Gln Ala Leu Gly Leu		
355	360	365
His Leu Thr Asp Pro Ser Gln Arg Leu Val Gln Asn Cys Leu Trp Thr		
370	375	380
Leu Arg Asn Leu Ser Asp Ala Ala Thr Lys Gln Glu Gly Met Glu Gly		
385	390	395
400		
Leu Leu Gly Thr Leu Val Gln Leu Leu Gly Ser Asp Asp Ile Asn Val		
405	410	415
Val Thr Cys Ala Ala Gly Ile Leu Ser Asn Leu Thr Cys Asn Asn Tyr		
420	425	430

Lys Asn Lys Met Met Val Cys Gln Val Gly Gly Ile Glu Ala Leu Val
 435 440 445

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

 Leu Ile Arg Asn Leu Ala Leu Cys Pro Ala Asn His Ala Pro Leu Arg
 515 520 525
 Glu Gln Gly Ala Ile Pro Arg Leu Val Gln Leu Leu Val Arg Ala His
 530 535 540
 Gln Asp Thr Gln Arg Arg Thr Ser Met Gly Gly Thr Gln Gln Gln Phe
 545 550 555 560
 Val Glu Gly Val Arg Met Glu Glu Ile Val Glu Gly Cys Thr Gly Ala
 565 570 575

 Leu His Ile Leu Ala Arg Asp Val His Asn Arg Ile Val Ile Arg Gly
 580 585 590
 Leu Asn Thr Ile Pro Leu Phe Val Gln Leu Leu Tyr Ser Pro Ile Glu
 595 600 605
 Asn Ile Gln Arg Val Ala Ala Gly Val Leu Cys Glu Leu Ala Gln Asp
 610 615 620
 Lys Glu Ala Ala Glu Ala Ile Glu Ala Glu Gly Ala Thr Ala Pro Leu
 625 630 635 640

 Thr Glu Leu Leu His Ser Arg Asn Glu Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ala
 645 650 655
 Ala Val Leu Phe Arg Met Ser Glu Asp Lys Pro Gln Asp Tyr Lys Lys
 660 665 670
 Arg Leu Ser Val Glu Leu Thr Ser Ser Leu Phe Arg Thr Glu Pro Met

675 680 685
Ala Trp Asn Glu Thr Ala Asp Leu Gly Leu Asp Ile Gly Ala Gln Gly
690 695 700

Glu Pro Leu Gly Tyr Arg Gln Asp Asp Pro Ser Tyr Arg Ser Phe His
705 710 715 720
Ser Gly Gly Tyr Gly Gln Asp Ala Leu Gly Met Asp Pro Met Met Glu
725 730 735
His Glu Met Gly Gly His His Pro Gly Ala Asp Tyr Pro Val Asp Gly
740 745 750
Leu Pro Asp Leu Gly His Ala Gln Asp Leu Met Asp Gly Leu Pro Pro
755 760 765

Gly Asp Ser Asn Gln Leu Ala Trp Phe Asp Thr Asp Leu
770 775 780

<210> 64

<211> 529

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 64

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

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

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

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

 225 230 235 240
 Ala Glu Lys Cys Asp Ile Cys Thr Asp Glu Tyr Met Gly Gly Gln His
 245 250 255
 Pro Thr Asn Pro Asn Leu Leu Ser Pro Ala Ser Phe Phe Ser Ser Trp
 260 265 270
 Gln Ile Val Cys Ser Arg Leu Glu Glu Tyr Asn Ser His Gln Ser Leu
 275 280 285
 Cys Asn Gly Thr Pro Glu Gly Pro Leu Arg Arg Asn Pro Gly Asn His

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

Gly Ile Ala Asp Ala Ser Gln Ser Ser Met His Asn Ala Leu His Ile

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

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

485 490 495
Ser Leu Leu Cys Arg His Lys Arg Lys Gln Leu Pro Glu Glu Lys Gln
500 505 510
Pro Leu Leu Met Glu Lys Glu Asp Tyr His Ser Leu Tyr Gln Ser His
515 520 525
Leu

<210> 65

<211> 693

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 65

Met Val Asp Pro Val Gly Phe Ala Glu Ala Trp Lys Ala Gln Phe Pro
1 5 10 15

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

 Ala Gln Ala Pro Asp Gly Ala Ser Glu Pro Arg Ala Ser Ala Ser Arg
 85 90 95
 Pro Gln Pro Ala Pro Ala Asp Gly Ala Asp Pro Pro Pro Ala Glu Glu
 100 105 110
 Pro Glu Ala Arg Pro Asp Gly Glu Gly Ser Pro Gly Lys Ala Arg Pro
 115 120 125
 Gly Thr Ala Arg Arg Pro Gly Ala Ala Ala Ser Gly Glu Arg Asp Asp
 130 135 140

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

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

260	265	270
Pro Leu Glu Tyr Gln Pro Tyr Gln Ser Ile Tyr Val Gly Gly Met Met		
275	280	285
Glu Gly Glu Gly Lys Gly Pro Leu Leu Arg Ser Gln Ser Thr Ser Glu		
290	295	300
Gln Glu Lys Arg Leu Thr Trp Pro Arg Arg Ser Tyr Ser Pro Arg Ser		
305	310	315
Phe Glu Asp Cys Gly Gly Gly Tyr Thr Pro Asp Cys Ser Ser Asn Glu		
325	330	335
Asn Leu Thr Ser Ser Glu Glu Asp Phe Ser Ser Gly Gln Ser Ser Arg		
340	345	350
Val Ser Pro Ser Pro Thr Thr Tyr Arg Met Phe Arg Asp Lys Ser Arg		
355	360	365
Ser Pro Ser Gln Asn Ser Gln Gln Ser Phe Asp Ser Ser Ser Pro Pro		
370	375	380
Thr Pro Gln Cys His Lys Arg His Arg His Cys Pro Val Val Val Ser		
385	390	395
Glu Ala Thr Ile Val Gly Val Arg Lys Thr Gly Gln Ile Trp Pro Asn		
405	410	415
Asp Gly Glu Gly Ala Phe His Gly Asp Ala Asp Gly Ser Phe Gly Thr		
420	425	430
Pro Pro Gly Tyr Gly Cys Ala Ala Asp Arg Ala Glu Glu Gln Arg Arg		
435	440	445
His Gln Asp Gly Leu Pro Tyr Ile Asp Asp Ser Pro Ser Ser Ser Pro		
450	455	460
His Leu Ser Ser Lys Gly Arg Gly Ser Arg Asp Ala Leu Val Ser Gly		
465	470	475
Ala Leu Glu Ser Thr Lys Ala Ser Glu Leu Asp Leu Glu Lys Gly Leu		
485	490	495
Glu Met Arg Lys Trp Val Leu Ser Gly Ile Leu Ala Ser Glu Glu Thr		
500	505	510

Tyr Leu Ser His Leu Glu Ala Leu Leu Leu Pro Met Lys Pro Leu Lys
515 520 525

Ala Ala Ala Thr Thr Ser Gln Pro Val Leu Thr Ser Gln Gln Ile Glu
530 535 540

Thr Ile Phe Phe Lys Val Pro Glu Leu Tyr Glu Ile His Lys Glu Phe
545 550 555 560

Tyr Asp Gly Leu Phe Pro Arg Val Gln Gln Trp Ser His Gln Gln Arg
565 570 575

Val Gly Asp Leu Phe Gln Lys Leu Ala Ser Gln Leu Gly Val Tyr Arg
580 585 590

Ala Phe Val Asp Asn Tyr Gly Val Ala Met Glu Met Ala Glu Lys Cys
595 600 605

Cys Gln Ala Asn Ala Gln Phe Ala Glu Ile Ser Glu Asn Leu Arg Ala
610 615 620

Arg Ser Asn Lys Asp Ala Lys Asp Pro Thr Thr Lys Asn Ser Leu Glu
625 630 635 640

Thr Leu Leu Tyr Lys Pro Val Asp Arg Val Thr Arg Ser Thr Leu Val
645 650 655

Leu His Asp Leu Leu Lys His Thr Pro Ala Ser His Pro Asp His Pro
660 665 670

Leu Leu Gln Asp Ala Leu Arg Ile Ser Gln Asn Phe Leu Ser Ser Ile
675 680 685

Asn Glu Glu Ile Thr
690

<210> 66

<211> 464

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 66

Met Asp Phe Ser Arg Asn Leu Tyr Asp Ile Gly Glu Gln Leu Asp Ser
1 5 10 15

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

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

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

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

260 265 270
 Thr Val Glu Gln Ile Tyr Glu Ile Leu Lys Ile Tyr Gln Leu Met Asp
 275 280 285
 His Ser Asn Met Asp Cys Phe Ile Cys Cys Ile Leu Ser His Gly Asp
 290 295 300
 Lys Gly Ile Ile Tyr Gly Thr Asp Gly Gln Glu Ala Pro Ile Tyr Glu
 305 310 315 320
 Leu Thr Ser Gln Phe Thr Gly Leu Lys Cys Pro Ser Leu Ala Gly Lys
 325 330 335

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

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

 <210> 67
 <211> 538
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 67
 Met Glu Gly Gly Arg Arg Ala Arg Val Val Ile Glu Ser Lys Arg Asn

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

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

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

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

 245 250 255

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

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

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

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

500 505 510
 Asp Asp Lys Lys Asn Met Gly Lys Gln Met Pro Gln Pro Thr Phe Thr
 515 520 525
 Leu Arg Lys Lys Leu Val Phe Pro Ser Asp
 530 535
 <210> 68
 <211> 496
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 68
 Met Asp Phe Ser Arg Asn Leu Tyr Asp Ile Gly Glu Gln Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Glu Asp Leu Ala Ser Leu Lys Phe Leu Ser Leu Asp Tyr Ile Pro Gln
 20 25 30
 Arg Lys Gln Glu Pro Ile Lys Asp Ala Leu Met Leu Phe Gln Arg Leu
 35 40 45
 Gln Glu Lys Arg Met Leu Glu Glu Ser Asn Leu Ser Phe Leu Lys Glu
 50 55 60
 Leu Leu Phe Arg Ile Asn Arg Leu Asp Leu Leu Ile Thr Tyr Leu Asn
 65 70 75 80
 Thr Arg Lys Glu Glu Met Glu Arg Glu Leu Gln Thr Pro Gly Arg Ala
 85 90 95
 Gln Ile Ser Ala Tyr Arg Phe His Phe Cys Arg Met Ser Trp Ala Glu
 100 105 110
 Ala Asn Ser Gln Cys Gln Thr Gln Ser Val Pro Phe Trp Arg Arg Val
 115 120 125
 Asp His Leu Leu Ile Arg Val Met Leu Tyr Gln Ile Ser Glu Glu Val
 130 135 140
 Ser Arg Ser Glu Leu Arg Ser Phe Lys Phe Leu Leu Gln Glu Glu Ile
 145 150 155 160
 Ser Lys Cys Lys Leu Asp Asp Asp Met Asn Leu Leu Asp Ile Phe Ile
 165 170 175

Glu Met Glu Lys Arg Val Ile Leu Gly Glu Gly Lys Leu Asp Ile Leu
 180 185 190
 Lys Arg Val Cys Ala Gln Ile Asn Lys Ser Leu Leu Lys Ile Ile Asn
 195 200 205
 Asp Tyr Glu Glu Phe Ser Lys Gly Glu Glu Leu Cys Gly Val Met Thr
 210 215 220
 Ile Ser Asp Ser Pro Arg Glu Gln Asp Ser Glu Ser Gln Thr Leu Asp
 225 230 235 240
 Lys Val Tyr Gln Met Lys Ser Lys Pro Arg Gly Tyr Cys Leu Ile Ile
 245 250 255
 Asn Asn His Asn Phe Ala Lys Ala Arg Glu Lys Val Pro Lys Leu His
 260 265 270
 Ser Ile Arg Asp Arg Asn Gly Thr His Leu Asp Ala Gly Ala Leu Thr
 275 280 285
 Thr Thr Phe Glu Glu Leu His Phe Glu Ile Lys Pro His Asp Asp Cys
 290 295 300
 Thr Val Glu Gln Ile Tyr Glu Ile Leu Lys Ile Tyr Gln Leu Met Asp
 305 310 315 320
 His Ser Asn Met Asp Cys Phe Ile Cys Cys Ile Leu Ser His Gly Asp
 325 330 335
 Lys Gly Ile Ile Tyr Gly Thr Asp Gly Gln Glu Ala Pro Ile Tyr Glu
 340 345 350
 Leu Thr Ser Gln Phe Thr Gly Leu Lys Cys Pro Ser Leu Ala Gly Lys
 355 360 365
 Pro Lys Val Phe Phe Ile Gln Ala Cys Gln Gly Asp Asn Tyr Gln Lys
 370 375 380
 Gly Ile Pro Val Glu Thr Asp Ser Glu Glu Gln Pro Tyr Leu Glu Met
 385 390 395 400
 Asp Leu Ser Ser Pro Gln Thr Arg Tyr Ile Pro Asp Glu Ala Asp Phe
 405 410 415
 Leu Leu Gly Met Ala Thr Val Asn Asn Cys Val Ser Tyr Arg Asn Pro

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

465 470 475 480
Pro Gln Pro Thr Phe Thr Leu Arg Lys Lys Leu Val Phe Pro Ser Asp
485 490 495

<210> 69

<211> 479

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 69

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

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

Gln Ile Ser Ala Tyr Arg Val Met Leu Tyr Gln Ile Ser Glu Glu Val
100 105 110
Ser Arg Ser Glu Leu Arg Ser Phe Lys Phe Leu Leu Gln Glu Glu Ile
115 120 125
Ser Lys Cys Lys Leu Asp Asp Asp Met Asn Leu Leu Asp Ile Phe Ile
130 135 140

Glu Met Glu Lys Arg Val Ile Leu Gly Glu Gly Lys Leu Asp Ile Leu
145 150 155 160

Lys Arg Val Cys Ala Gln Ile Asn Lys Ser Leu Leu Lys Ile Ile Asn
165 170 175

Asp Tyr Glu Glu Phe Ser Lys Glu Arg Ser Ser Ser Leu Glu Gly Ser
180 185 190

Pro Asp Glu Phe Ser Asn Gly Glu Glu Leu Cys Gly Val Met Thr Ile
195 200 205

Ser Asp Ser Pro Arg Glu Gln Asp Ser Glu Ser Gln Thr Leu Asp Lys
210 215 220

Val Tyr Gln Met Lys Ser Lys Pro Arg Gly Tyr Cys Leu Ile Ile Asn
225 230 235 240

Asn His Asn Phe Ala Lys Ala Arg Glu Lys Val Pro Lys Leu His Ser
245 250 255

Ile Arg Asp Arg Asn Gly Thr His Leu Asp Ala Gly Ala Leu Thr Thr
260 265 270

Thr Phe Glu Glu Leu His Phe Glu Ile Lys Pro His Asp Asp Cys Thr
275 280 285

Val Glu Gln Ile Tyr Glu Ile Leu Lys Ile Tyr Gln Leu Met Asp His
290 295 300

Ser Asn Met Asp Cys Phe Ile Cys Cys Ile Leu Ser His Gly Asp Lys
305 310 315 320

Gly Ile Ile Tyr Gly Thr Asp Gly Gln Glu Ala Pro Ile Tyr Glu Leu
325 330 335

Thr Ser Gln Phe Thr Gly Leu Lys Cys Pro Ser Leu Ala Gly Lys Pro
340 345 350

Lys Val Phe Phe Ile Gln Ala Cys Gln Gly Asp Asn Tyr Gln Lys Gly
355 360 365

Ile Pro Val Glu Thr Asp Ser Glu Glu Gln Pro Tyr Leu Glu Met Asp
370 375 380

Leu Ser Ser Pro Gln Thr Arg Tyr Ile Pro Asp Glu Ala Asp Phe Leu

385 390 395 400
 Leu Gly Met Ala Thr Val Asn Asn Cys Val Ser Tyr Arg Asn Pro Ala
 405 410 415

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

<210> 70

<211> 464

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 70

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

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

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

Asp Leu Ser Ser Pro Gln Thr Arg Tyr Ile Pro Asp Glu Ala Asp Phe

370 375 380

Leu Leu Gly Met Ala Thr Val Asn Asn Cys Val Ser Tyr Arg Asn Pro

385 390 395 400

Ala Glu Gly Thr Trp Tyr Ile Gln Ser Leu Cys Gln Ser Leu Arg Glu

405 410 415

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

420 425 430

Tyr Glu Val Ser Asn Lys Asp Asp Lys Lys Asn Met Gly Lys Gln Met

435 440 445

Pro Gln Pro Thr Phe Thr Leu Arg Lys Lys Leu Val Phe Pro Ser Asp

450 455 460

<210> 71

<211> 235

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 71

Met Asp Phe Ser Arg Asn Leu Tyr Asp Ile Gly Glu Gln Leu Asp Ser

1 5 10 15

Glu Asp Leu Ala Ser Leu Lys Phe Leu Ser Leu Asp Tyr Ile Pro Gln

20 25 30

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

35 40 45

Gln Glu Lys Arg Met Leu Glu Glu Ser Asn Leu Ser Phe Leu Lys Glu

50 55 60

Leu Leu Phe Arg Ile Asn Arg Leu Asp Leu Leu Ile Thr Tyr Leu Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Gln Ile Ser Ala Tyr Arg Val Met Leu Tyr Gln Ile Ser Glu Glu Val

100 105 110

Ser Arg Ser Glu Leu Arg Ser Phe Lys Phe Leu Leu Gln Glu Glu Ile
115 120 125
Ser Lys Cys Lys Leu Asp Asp Asp Met Asn Leu Leu Asp Ile Phe Ile
130 135 140
Glu Met Glu Lys Arg Val Ile Leu Gly Glu Gly Lys Leu Asp Ile Leu
145 150 155 160

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

Ser Thr Gly Glu Ser Ala Gln Thr Ser Gln His
225 230 235

<210> 72

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 72

Ile Leu Lys Glu Pro Val His Gly Val

1 5

<210> 73

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 73

Ser Leu Tyr Asn Thr Val Ala Thr Leu

1 5

<210> 74

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 74

Ile Leu Glu Pro Val His Gly Val

1 5

<210> 75

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 75

Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu

1 5

<210> 76

<211> 252

<212> PRT

<213> Influenza A virus

<400> 76

Met Ser Leu Leu Thr Glu Val Glu Thr Tyr Val Leu Ser Ile Val Pro

1 5 10 15

Ser Gly Pro Leu Lys Ala Glu Ile Ala Gln Arg Leu Glu Asp Val Phe

20 25 30

Ala Gly Lys Asn Thr Asp Leu Glu Ala Leu Met Glu Trp Leu Lys Thr

35 40 45

Arg Pro Ile Leu Ser Pro Leu Thr Lys Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Asn Ala Leu Asn Gly Asn Gly Asp Pro Asn Asn Met Asp Arg Ala

85 90 95

Val Lys Leu Tyr Arg Lys Leu Lys Arg Glu Ile Thr Phe His Gly Ala
100 105 110
Lys Glu Val Ala Leu Ser Tyr Ser Ala Gly Ala Leu Ala Ser Cys Met
115 120 125
Gly Leu Ile Tyr Asn Arg Met Gly Ala Val Thr Thr Glu Val Ala Phe
130 135 140
Ala Val Val Cys Ala Thr Cys Glu Gln Ile Ala Asp Ser Gln His Arg
145 150 155 160
Ser His Arg Gln Met Val Thr Thr Thr Asn Pro Leu Ile Arg His Glu
165 170 175
Asn Arg Met Val Leu Ala Ser Thr Thr Ala Lys Ala Met Glu Gln Met
180 185 190
Ala Gly Ser Ser Glu Gln Ala Ala Glu Ala Met Glu Val Ala Ser Gln
195 200 205
Ala Arg Gln Met Val Gln Ala Met Arg Ala Ile Gly Thr Pro Pro Ser
210 215 220
Ser Ser Ala Gly Leu Lys Asp Asp Leu Leu Glu Asn Leu Gln Ala Tyr
225 230 235 240
Gln Lys Arg Met Gly Val Gln Met Gln Arg Phe Lys
245 250
<210> 77
<211> 584
<212> PRT
<213> Influenza A virus
<400> 77
Met Lys Ala Ile Ile Val Leu Leu Met Val Val Thr Ser Asn Ala Asp
1 5 10 15
Arg Ile Cys Thr Gly Ile Thr Ser Ser Asn Ser Pro His Val Val Lys
20 25 30
Thr Ala Thr Gln Gly Glu Val Asn Val Thr Gly Val Ile Pro Leu Thr
35 40 45
Thr Thr Pro Thr Lys Ser His Phe Ala Asn Leu Lys Gly Thr Gln Thr

50 55 60
 Arg Gly Lys Leu Cys Pro Asn Cys Phe Asn Cys Thr Asp Leu Asp Val
 65 70 75 80
 Ala Leu Gly Arg Pro Lys Cys Met Gly Asn Thr Pro Ser Ala Lys Val

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

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

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

 275 280 285
 Cys Ala Ser Gly Arg Ser Lys Val Ile Lys Gly Ser Leu Pro Leu Ile
 290 295 300

Gly Glu Ala Asp Cys Leu His Glu Lys Tyr Gly Gly Leu Asn Lys Ser
 305 310 315 320
 Lys Pro Tyr Tyr Thr Gly Glu His Ala Lys Ala Ile Gly Asn Cys Pro
 325 330 335
 Ile Trp Val Lys Thr Pro Leu Lys Leu Ala Asn Gly Thr Lys Tyr Arg
 340 345 350
 Pro Pro Ala Lys Leu Leu Lys Glu Arg Gly Phe Phe Gly Ala Ile Ala
 355 360 365
 Gly Phe Leu Glu Gly Gly Trp Glu Gly Met Ile Ala Gly Trp His Gly
 370 375 380
 Tyr Thr Ser His Gly Ala His Gly Val Ala Val Ala Ala Asp Leu Lys
 385 390 395 400
 Ser Thr Gln Glu Ala Ile Asn Lys Ile Thr Lys Asn Leu Asn Tyr Leu
 405 410 415
 Ser Glu Leu Glu Val Lys Asn Leu Gln Arg Leu Ser Gly Ala Met Asn
 420 425 430
 Glu Leu His Asp Glu Ile Leu Glu Leu Asp Glu Lys Val Asp Asp Leu
 435 440 445
 Arg Ala Asp Thr Ile Ser Ser Gln Ile Glu Leu Ala Val Leu Leu Ser
 450 455 460
 Asn Glu Gly Ile Ile Asn Ser Glu Asp Glu His Leu Leu Ala Leu Glu
 465 470 475 480
 Arg Lys Leu Lys Lys Met Leu Gly Pro Ser Ala Val Glu Ile Gly Asn
 485 490 495
 Gly Cys Phe Glu Thr Lys His Lys Cys Asn Gln Thr Cys Leu Asp Arg
 500 505 510
 Ile Ala Ala Gly Thr Phe Asn Ala Gly Asp Phe Ser Leu Pro Thr Phe
 515 520 525
 Asp Ser Leu Asn Ile Thr Ala Ala Ser Leu Asn Asp Asp Gly Leu Asp
 530 535 540
 Asn His Thr Ile Leu Leu Tyr Tyr Ser Thr Ala Ala Ser Ser Leu Ala

545 550 555 560
Val Thr Leu Met Ile Ala Ile Phe Ile Val Tyr Met Val Ser Arg Asp
565 570 575
Asn Val Ser Cys Ser Ile Cys Leu
580

<210> 78

<211> 566

<212> PRT

<213> Influenza A virus

<400> 78

Met Lys Thr Ile Ile Ala Leu Ser Tyr Ile Leu Cys Leu Val Phe Ala

1 5 10 15
Gln Lys Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly
20 25 30
His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Ile Val Lys Thr Ile Thr Asn Asp
35 40 45
Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Ser Ser Thr
50 55 60
Gly Gly Ile Cys Asp Ser Pro His Gln Ile Leu Asp Gly Glu Asn Cys

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

130 135 140
Gly Val Thr Gln Asn Gly Thr Ser Ser Ala Cys Lys Arg Arg Ser Asn
145 150 155 160
Asn Ser Phe Phe Ser Arg Leu Asn Trp Leu Thr His Leu Lys Phe Lys
165 170 175

Tyr Pro Ala Leu Asn Val Thr Met Pro Asn Asn Glu Lys Phe Asp Lys
 180 185 190
 Leu Tyr Ile Trp Gly Val His His Pro Gly Thr Asp Asn Asp Gln Ile
 195 200 205
 Ser Leu Tyr Ala Gln Ala Ser Gly Arg Ile Thr Val Ser Thr Lys Arg
 210 215 220
 Ser Gln Gln Thr Val Ile Pro Ser Ile Gly Ser Arg Pro Arg Ile Arg
 225 230 235 240
 Asp Val Pro Ser Arg Ile Ser Ile Tyr Trp Thr Ile Val Lys Pro Gly
 245 250 255
 Asp Ile Leu Leu Ile Asn Ser Thr Gly Asn Leu Ile Ala Pro Arg Gly
 260 265 270
 Tyr Phe Lys Ile Arg Ser Gly Lys Ser Ser Ile Met Arg Ser Asp Ala
 275 280 285
 Pro Ile Gly Lys Cys Asn Ser Glu Cys Ile Thr Pro Asn Gly Ser Ile
 290 295 300
 Pro Asn Asp Lys Pro Phe Gln Asn Val Asn Arg Ile Thr Tyr Gly Ala
 305 310 315 320
 Cys Pro Arg Tyr Val Lys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met
 325 330 335
 Arg Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Arg Gly Ile Phe Gly Ala Ile Ala
 340 345 350
 Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly
 355 360 365
 Phe Arg His Gln Asn Ser Glu Gly Thr Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys
 370 375 380
 Ser Thr Gln Ala Ala Ile Asn Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Leu
 385 390 395 400
 Ile Gly Lys Thr Asn Glu Lys Phe His Gln Ile Glu Lys Glu Phe Ser
 405 410 415
 Glu Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu Glu Lys Tyr Val Glu Asp Thr

420 425 430
Lys Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu

435 440 445
Asn Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe

450 455 460
Glu Arg Thr Lys Lys Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn

465 470 475 480
Gly Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Gly Ser

485 490 495
Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu

500 505 510
Asn Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys

515 520 525
Asp Trp Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ala Ile Ser Cys Phe Leu Leu Cys

530 535 540
Val Ala Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Lys Gly Asn Ile

545 550 555 560
Arg Cys Asn Ile Cys Ile

565

<210> 79

<211> 466

<212> PRT

<213> Influenza B virus

<400> 79

Met Leu Pro Ser Thr Val Gln Thr Leu Thr Leu Leu Leu Thr Ser Gly

1 5 10 15
Gly Val Leu Leu Ser Leu Tyr Val Ser Ala Ser Leu Ser Tyr Leu Leu

20 25 30
Tyr Ser Asp Val Leu Leu Lys Phe Ser Ser Thr Lys Thr Thr Ala Pro

35 40 45
Thr Met Ser Leu Glu Cys Thr Asn Ala Ser Asn Ala Gln Thr Val Asn

50 55 60

His Ser Ala Thr Lys Glu Met Thr Phe Pro Pro Pro Glu Pro Glu Trp

65 70 75 80

Thr Tyr Pro Arg Leu Ser Cys Gln Gly Ser Thr Phe Gln Lys Ala Leu

85 90 95

Leu Ile Ser Pro His Arg Phe Gly Glu Ile Lys Gly Asn Ser Ala Pro

100 105 110

Leu Ile Ile Arg Glu Pro Phe Val Ala Cys Gly Pro Lys Glu Cys Arg

115 120 125

His Phe Ala Leu Thr His Tyr Ala Ala Gln Pro Gly Gly Tyr Tyr Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Gly Lys Ile Pro Thr Val Glu Asn Ser Ile Phe His Met Ala Ala

165 170 175

Trp Ser Gly Ser Ala Cys His Asp Gly Arg Glu Trp Thr Tyr Ile Gly

180 185 190

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

195 200 205

Ala Tyr Thr Asp Thr Tyr His Ser Tyr Ala His Asn Ile Leu Arg Thr

210 215 220

Gln Glu Ser Ala Cys Asn Cys Ile Gly Gly Asp Cys Tyr Leu Met Ile

225 230 235 240

Thr Asp Gly Ser Ala Ser Gly Ile Ser Lys Cys Arg Phe Leu Lys Ile

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Leu Asn Val Glu Thr Asp Thr Ala Glu Ile Arg Leu Met Cys Thr Lys

305 310 315 320
 Thr Tyr Leu Asp Thr Pro Arg Pro Asp Asp Gly Ser Ile Ala Gly Pro

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

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

 450 455 460
 Ala Leu
 465
 <210> 80
 <211> 565
 <212> PRT
 <213> Influenza C virus
 <400> 80
 Met Ser Asp Arg Arg Gln Asn Arg Lys Thr Pro Asp Glu Gln Arg Lys
 1 5 10 15
 Ala Asn Ala Leu Ile Ile Asn Glu Asn Ile Glu Ala Tyr Ile Ala Ile
 20 25 30
 Cys Lys Glu Val Gly Leu Asn Gly Asp Glu Met Leu Ile Leu Glu Asn

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

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

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

 Pro Leu Arg Ala Leu Ala Arg Arg Val Val Lys Ala Asn Tyr Asn Asp
 245 250 255
 Ala Arg Glu Ala Leu Asn Val Ile Ala Glu Ala Ser Leu Leu Leu Lys
 260 265 270
 Pro Gln Ile Thr Asn Lys Met Thr Met Pro Trp Cys Met Trp Leu Ala
 275 280 285

Ala Arg Leu Thr Leu Lys Asp Glu Phe Ala Asn Phe Cys Ala Tyr Ala
290 295 300

Gly Arg Arg Ala Phe Glu Val Phe Asn Ile Ala Met Glu Lys Ile Gly
305 310 315 320

Ile Cys Ser Phe Gln Gly Thr Ile Met Asn Asp Asp Glu Ile Glu Ser
325 330 335

Ile Glu Asp Lys Ala Gln Val Leu Met Met Ala Cys Phe Gly Leu Ala
340 345 350

Tyr Glu Asp Phe Ser Leu Val Ser Ala Met Val Ser His Pro Leu Lys
355 360 365

Leu Arg Asn Arg Met Lys Ile Gly Asn Phe Arg Val Gly Glu Lys Val
370 375 380

Ser Thr Val Leu Ser Pro Leu Leu Arg Phe Thr Arg Trp Ala Glu Phe
385 390 395 400

Ala Gln Arg Phe Ala Leu Gln Ala Asn Thr Ser Arg Glu Gly Ala Gln
405 410 415

Ile Ser Asn Ser Ala Val Phe Ala Val Glu Arg Lys Ile Thr Thr Asp
420 425 430

Val Gln Arg Val Glu Glu Leu Leu Asn Lys Val Gln Ala His Glu Asp
435 440 445

Glu Pro Leu Gln Thr Leu Tyr Lys Lys Val Arg Glu Gln Ile Ser Ile
450 455 460

Ile Gly Arg Asn Lys Ser Glu Ile Lys Glu Phe Leu Gly Ser Ser Met
465 470 475 480

Tyr Asp Leu Asn Asp Gln Glu Lys Gln Asn Pro Ile Asn Phe Arg Ser
485 490 495

Gly Ala His Pro Phe Phe Phe Glu Phe Asp Pro Asp Tyr Asn Pro Ile
500 505 510

Arg Val Lys Arg Pro Lys Lys Pro Ile Ala Lys Arg Asn Ser Asn Ile
515 520 525

Ser Arg Leu Glu Glu Glu Gly Met Asp Glu Asn Ser Glu Ile Gly Gln

530 535 540
 Ala Lys Lys Met Lys Pro Leu Asp Gln Leu Thr Ser Thr Ser Ser Asn
 545 550 555 560

 Ile Pro Gly Lys Asn
 565
 <210> 81
 <211> 498
 <212> PRT
 <213> Influenza A virus
 <400> 81
 Met Ala Ser Gln Gly Thr Lys Arg Ser Tyr Glu Gln Met Glu Thr Asp
 1 5 10 15
 Gly Glu Arg Gln Asn Ala Thr Glu Ile Arg Ala Ser Val Gly Lys Met
 20 25 30
 Ile Asp Gly Ile Gly Arg Phe Tyr Ile Gln Met Cys Thr Glu Leu Lys
 35 40 45

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

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

165	170	175
Gly Ala Ala Gly Ala Ala Val Lys Gly Val Gly Thr Met Val Met Glu		
180	185	190
Leu Ile Arg Met Ile Lys Arg Gly Ile Asn Asp Arg Asn Phe Trp Arg		
195	200	205
Gly Glu Asn Gly Arg Lys Thr Arg Ser Ala Tyr Glu Arg Met Cys Asn		
210	215	220
Ile Leu Lys Gly Lys Phe Gln Thr Ala Ala Gln Arg Ala Met Met Asp		
225	230	235
		240
Gln Val Arg Glu Ser Arg Asn Pro Gly Asn Ala Glu Ile Glu Asp Leu		
245	250	255
Ile Phe Leu Ala Arg Ser Ala Leu Ile Leu Arg Gly Ser Val Ala His		
260	265	270
Lys Ser Cys Leu Pro Ala Cys Val Tyr Gly Pro Ala Ile Ala Ser Gly		
275	280	285
Tyr Asn Phe Glu Lys Glu Gly Tyr Ser Leu Val Gly Ile Asp Pro Phe		
290	295	300
Lys Leu Leu Gln Asn Ser Gln Val Tyr Ser Leu Ile Arg Pro Asn Glu		
305	310	315
Asn Pro Ala His Lys Ser Gln Leu Val Trp Met Ala Cys Asn Ser Ala		
325	330	335
Ala Phe Glu Asp Leu Arg Val Leu Ser Phe Ile Arg Gly Thr Lys Val		
340	345	350
Ser Pro Arg Gly Lys Leu Ser Thr Arg Gly Val Gln Ile Ala Ser Asn		
355	360	365
Glu Asn Met Asp Thr Met Glu Ser Ser Thr Leu Glu Leu Arg Ser Arg		
370	375	380
Tyr Trp Ala Ile Arg Thr Arg Ser Gly Gly Asn Thr Asn Gln Gln Arg		
385	390	395
Ala Ser Ala Gly Gln Ile Ser Val Gln Pro Ala Phe Ser Val Gln Arg		
405	410	415

Asn Leu Pro Phe Asp Lys Pro Thr Ile Met Ala Ala Phe Thr Gly Asn
420 425 430

Thr Glu Gly Arg Thr Ser Asp Met Arg Ala Glu Ile Ile Arg Met Met
435 440 445

Glu Gly Ala Lys Pro Glu Glu Met Ser Phe Gln Gly Arg Gly Val Phe
450 455 460

Glu Leu Ser Asp Glu Lys Ala Thr Asn Pro Ile Val Pro Ser Phe Asp
465 470 475 480

Met Ser Asn Glu Gly Ser Tyr Phe Phe Gly Asp Asn Ala Glu Glu Tyr
485 490 495

Asp Asn

<210> 82

<211> 498

<212> PRT

<213> Influenza A virus

<400> 82

Met Ala Ser Gln Gly Thr Lys Arg Ser Tyr Glu Gln Met Glu Thr Gly
1 5 10 15

Gly Glu Arg Gln Asn Ala Thr Glu Ile Arg Ala Ser Val Gly Arg Met
20 25 30

Val Gly Gly Ile Gly Arg Phe Tyr Val Gln Met Cys Thr Glu Leu Lys
35 40 45

Leu Ser Asp Gln Glu Gly Arg Leu Ile Gln Asn Ser Ile Thr Ile Glu
50 55 60

Arg Met Val Leu Ser Ala Phe Asp Glu Arg Arg Asn Arg Tyr Leu Glu
65 70 75 80

Glu His Pro Ser Ala Gly Lys Asp Pro Lys Lys Thr Gly Gly Pro Ile
85 90 95

Tyr Arg Arg Arg Asp Gly Lys Trp Val Arg Glu Leu Ile Leu Tyr Asp
100 105 110

Lys Glu Glu Ile Arg Arg Ile Trp Arg Gln Ala Asn Asn Gly Glu Asp

115 120 125
Ala Thr Ala Gly Leu Thr His Met Met Ile Trp His Ser Asn Leu Asn

130 135 140
Asp Ala Thr Tyr Gln Arg Thr Arg Ala Leu Val Arg Thr Gly Met Asp

145 150 155 160
Pro Arg Met Cys Ser Leu Met Gln Gly Ser Thr Leu Pro Arg Arg Ser

165 170 175
Gly Ala Ala Gly Ala Ala Ile Lys Gly Val Gly Thr Met Val Met Glu

180 185 190
Leu Ile Arg Met Ile Lys Arg Gly Ile Asn Asp Arg Asn Phe Trp Arg

195 200 205
Gly Asp Asn Gly Arg Arg Thr Arg Ile Ala Tyr Glu Arg Met Cys Asn

210 215 220
Ile Leu Lys Gly Lys Phe Gln Thr Ala Ala Gln Arg Ala Met Met Asp

225 230 235 240
Gln Val Arg Glu Ser Arg Asn Pro Gly Asn Ala Glu Ile Glu Asp Leu

245 250 255
Ile Phe Leu Ala Arg Ser Ala Leu Ile Leu Arg Gly Ser Val Ala His

260 265 270
Lys Ser Cys Leu Pro Ala Cys Val Tyr Gly Leu Ala Val Ala Ser Gly

275 280 285
Tyr Asp Phe Glu Arg Glu Gly Tyr Ser Leu Val Gly Ile Asp Pro Phe

290 295 300
Arg Leu Leu Gln Asn Ser Gln Val Phe Ser Leu Ile Arg Pro Asn Glu

305 310 315 320
Asn Pro Ala His Lys Ser Gln Leu Val Trp Met Ala Cys His Ser Ala

325 330 335
Ala Phe Glu Asp Leu Arg Val Ser Ser Phe Ile Arg Gly Thr Arg Val

340 345 350
Ile Pro Arg Gly Gln Leu Ser Thr Arg Gly Val Gln Ile Ala Ser Asn

355 360 365
 Glu Asn Val Glu Ala Met Asp Ser Ser Thr Leu Glu Leu Arg Ser Arg

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

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

<210> 83

<211> 560

<212>

> PRT

<213> Influenza B virus

<400> 83

Met Ser Asn Met Asp Ile Asp Ser Ile Asn Thr Gly Thr Ile Asp Lys
 1 5 10 15
 Thr Pro Glu Glu Leu Thr Pro Gly Thr Ser Gly Ala Thr Arg Pro Ile
 20 25 30
 Ile Lys Pro Ala Thr Leu Ala Pro Pro Ser Asn Lys Arg Thr Arg Asn
 35 40 45
 Pro Ser Pro Glu Arg Thr Thr Thr Ser Ser Glu Thr Asp Ile Gly Arg

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

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

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

 245 250 255
 Phe Ile Gly Arg Ala Met Ala Asp Arg Gly Leu Leu Arg Asp Ile Lys
 260 265 270
 Ala Lys Thr Ala Tyr Glu Lys Ile Leu Leu Asn Leu Lys Asn Lys Cys
 275 280 285
 Ser Ala Pro Gln Gln Lys Ala Leu Val Asp Gln Val Ile Gly Ser Arg
 290 295 300

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

305 310 315 320

Met Val Val Val Arg Pro Ser Val Ala Ser Lys Val Val Leu Pro Ile

325 330 335

Ser Ile Tyr Ala Lys Ile Pro Gln Leu Gly Phe Asn Thr Glu Glu Tyr

340 345 350

Ser Met Val Gly Tyr Glu Ala Met Ala Leu Tyr Asn Met Ala Thr Pro

355 360 365

Val Ser Ile Leu Arg Met Gly Asp Asp Ala Lys Asp Lys Ser Gln Leu

370 375 380

Phe Phe Met Ser Cys Phe Gly Ala Ala Tyr Glu Asp Leu Arg Val Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

Lys Gly Phe His Val Pro Ala Lys Glu Gln Val Glu Gly Met Gly Ala

420 425 430

Ala Leu Met Ser Ile Lys Leu Gln Phe Trp Ala Pro Met Thr Arg Ser

435 440 445

Gly Gly Asn Glu Val Ser Gly Glu Gly Gly Ser Gly Gln Ile Ser Cys

450 455 460

Ser Pro Val Phe Ala Val Glu Arg Pro Ile Ala Leu Ser Lys Gln Ala

465 470 475 480

Val Arg Arg Met Leu Ser Met Asn Val Glu Gly Arg Asp Ala Asp Val

485 490 495

Lys Gly Asn Leu Leu Lys Met Met Asn Asp Ser Met Ala Lys Lys Thr

500 505 510

Ser Gly Asn Ala Phe Ile Gly Lys Lys Met Phe Gln Ile Ser Asp Lys

515 520 525

Asn Lys Val Asn Pro Ile Glu Ile Pro Ile Lys Gln Thr Ile Pro Asn

530 535 540

Phe Phe Phe Gly Arg Asp Thr Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Leu Asp Tyr

545	550	555	560
<210>	84		
<211>	248		
<212>	PRT		
<213>	Influenza B virus		

<400> 84

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

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

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

Gly Lys Gly Glu Asp Val Gln Lys Leu Ala Glu Glu Leu Gln Asn Asn

195 200 205
 Ile Gly Val Leu Arg Ser Leu Gly Ala Ser Gln Lys Asn Gly Glu Gly
 210 215 220
 Ile Ala Lys Asp Val Met Glu Val Leu Lys Gln Ser Ser Met Gly Asn
 225 230 235 240
 Ser Ala Leu Val Arg Lys Tyr Leu
 245

<210> 85

<211> 97

<212> PRT

<213> Influenza A virus

<400> 85

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

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

<210> 86

<211> 281

<212> PRT

<213> Influenza B virus

<400> 86

Met Ala Asp Asn Met Thr Thr Thr Gln Ile Glu Val Gly Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Thr Asn Ala Thr Ile Asn Phe Glu Ala Gly Ile Leu Glu Cys Tyr Glu
20 25 30
Arg Phe Ser Trp Gln Arg Ala Leu Asp Tyr Pro Gly Gln Asp Arg Leu
35 40 45
His Arg Leu Lys Arg Lys Leu Glu Ser Arg Ile Lys Thr His Asn Lys
50 55 60
Ser Glu Pro Glu Asn Lys Arg Met Ser Leu Glu Glu Arg Lys Ala Ile
65 70 75 80
Gly Val Lys Met Met Lys Val Leu Leu Phe Met Asp Pro Ser Ala Gly
85 90 95
Ile Glu Gly Phe Glu Pro Tyr Cys Val Lys Asn Pro Ser Thr Ser Lys
100 105 110
Cys Pro Asn Tyr Asp Trp Thr Asp Tyr Pro Pro Thr Pro Gly Lys Tyr
115 120 125
Leu Asp Asp Ile Glu Glu Glu Pro Glu Asn Val Asp His Pro Ile Glu
130 135 140
Val Val Leu Arg Asp Met Asn Asn Lys Asp Ala Arg Gln Lys Ile Lys
145 150 155 160
Asp Glu Val Asn Thr Gln Lys Glu Gly Lys Phe Arg Leu Thr Ile Lys
165 170 175
Arg Asp Ile Arg Asn Val Leu Ser Leu Arg Val Leu Val Asn Gly Thr
180 185 190
Phe Leu Lys His Pro Asn Gly Asp Lys Ser Leu Ser Thr Leu His Arg
195 200 205
Leu Asn Ala Tyr Asp Gln Asn Gly Gly Leu Val Ala Lys Leu Val Ala
210 215 220
Thr Asp Asp Arg Thr Val Glu Asp Glu Lys Asp Gly His Arg Ile Leu
225 230 235 240
Asn Ser Leu Phe Glu Arg Phe Asp Glu Gly His Ser Lys Pro Ile Arg
245 250 255
Ala Ala Glu Thr Ala Val Gly Val Leu Ser Gln Phe Gly Gln Glu His

260 265 270
 Arg Leu Ser Pro Glu Glu Gly Asp Asn
 275 280

<210> 87

<211> 122

<212> PRT

<213> Influenza B virus

<400> 87

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

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

<210> 88

<211> 716

<212> PRT

<213> Influenza A virus

<400> 88

Met Glu Asp Phe Val Arg Gln Cys Phe Asn Pro Met Ile Val Glu Leu
 1 5 10 15
 Ala Glu Lys Ala Met Lys Glu Tyr Gly Glu Asp Leu Lys Ile Glu Thr

20 25 30
 Asn Lys Phe Ala Ala Ile Cys Thr His Leu Glu Val Cys Phe Met Tyr
 35 40 45
 Ser Asp Phe His Phe Ile Asn Glu Gln Gly Glu Ser Ile Ile Val Glu

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

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

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

 245 250 255
 Ile Glu Pro Phe Leu Arg Thr Thr Pro Arg Pro Ile Arg Leu Pro Asp
 260 265 270

Gly Pro Pro Cys Phe Gln Arg Ser Lys Phe Leu Leu Met Asp Ser Leu
 275 280 285
 Lys Leu Ser Ile Glu Asp Pro Ser His Glu Gly Glu Gly Ile Pro Leu
 290 295 300
 Tyr Asp Ala Ile Lys Cys Met Arg Thr Phe Phe Gly Trp Lys Glu Pro

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

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

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

 500 505 510
 Asn Asp Thr Asp Val Val Asn Phe Val Ser Met Glu Phe Ser Leu Thr

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

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

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

 690 695 700
 Ser Trp Phe Asn Ser Phe Leu Thr His Ala Leu Arg
 705 710 715
 <210> 89
 <211> 752
 <212> PRT
 <213> Influenza B virus
 <400> 89
 Met Asn Ile Asn Pro Tyr Phe Leu Phe Ile Asp Val Pro Ile Gln Ala
 1 5 10 15

Ala Ile Ser Thr Thr Phe Pro Tyr Thr Gly Val Pro Pro Tyr Ser His
20 25 30
Gly Thr Gly Thr Gly Tyr Thr Ile Asp Thr Val Ile Arg Thr His Glu
35 40 45
Tyr Ser Asn Lys Gly Lys Gln Tyr Ile Ser Asp Val Thr Gly Cys Val
50 55 60
Met Val Asp Pro Thr Asn Gly Pro Leu Pro Glu Asp Asn Glu Pro Ser
65 70 75 80
Ala Tyr Ala Gln Leu Asp Cys Val Leu Glu Ala Leu Asp Arg Met Asp
85 90 95
Glu Glu His Pro Gly Leu Phe Gln Ala Gly Ser Gln Asn Ala Met Glu
100 105 110
Ala Leu Met Val Thr Thr Val Asp Lys Leu Thr Gln Gly Arg Gln Thr
115 120 125
Phe Asp Trp Thr Val Cys Arg Asn Gln Pro Ala Ala Thr Ala Leu Asn
130 135 140
Thr Thr Ile Thr Ser Phe Arg Leu Asn Asp Leu Asn Gly Ala Asp Lys
145 150 155 160
Gly Gly Leu Val Pro Phe Cys Gln Asp Ile Ile Asp Ser Leu Asp Lys
165 170 175
Pro Glu Met Ile Phe Phe Thr Val Lys Asn Ile Lys Lys Lys Leu Pro
180 185 190
Ala Lys Asn Arg Lys Gly Phe Leu Ile Lys Arg Ile Pro Met Lys Val
195 200 205
Lys Asp Arg Ile Thr Arg Val Glu Tyr Ile Lys Arg Ala Leu Ser Leu
210 215 220
Asn Thr Met Thr Lys Asp Ala Glu Arg Gly Lys Leu Lys Arg Arg Ala
225 230 235 240
Ile Ala Thr Ala Gly Ile Gln Ile Arg Gly Phe Val Leu Val Val Glu
245 250 255
Asn Leu Ala Lys Asn Ile Cys Glu Asn Leu Glu Gln Ser Gly Leu Pro

260 265 270
 Val Gly Gly Asn Glu Lys Lys Ala Lys Leu Ser Asn Ala Val Ala Lys
 275 280 285
 Met Leu Ser Asn Cys Pro Pro Gly Gly Ile Ser Met Thr Val Thr Gly

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

 355 360 365
 Pro Cys Pro Asp Leu Phe Asn Ile Pro Leu Glu Arg Tyr Asn Glu Glu
 370 375 380
 Thr Arg Ala Lys Leu Lys Lys Leu Lys Pro Phe Phe Asn Glu Glu Gly
 385 390 395 400
 Thr Ala Ser Leu Ser Pro Gly Met Met Met Gly Met Phe Asn Met Leu
 405 410 415
 Ser Thr Val Leu Gly Val Ala Ala Leu Gly Ile Lys Asn Ile Gly Asn

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

 485 490 495
 Arg Asp Gly Phe Val Ser Asn Phe Ala Met Glu Leu Pro Ser Phe Gly
 500 505 510

Val Ala Gly Val Asn Glu Ser Ala Asp Met Ala Ile Gly Met Thr Ile
515 520 525

Ile Lys Asn Asn Met Ile Asn Asn Gly Met Gly Pro Ala Thr Ala Gln
530 535 540

Thr Ala Ile Gln Leu Phe Ile Ala Asp Tyr Arg Tyr Thr Tyr Lys Cys

545 550 555 560

His Arg Gly Asp Ser Lys Val Glu Gly Lys Arg Met Lys Ile Ile Lys
565 570 575

Glu Leu Trp Glu Asn Thr Lys Gly Arg Asp Gly Leu Leu Val Ala Asp
580 585 590

Gly Gly Pro Asn Leu Tyr Asn Leu Arg Asn Leu His Ile Pro Glu Ile
595 600 605

Ile Leu Lys Tyr Asn Ile Met Asp Pro Glu Tyr Lys Gly Arg Leu Leu

610 615 620

His Pro Gln Asn Pro Phe Val Gly His Leu Ser Ile Glu Gly Ile Lys

625 630 635 640

Glu Ala Asp Ile Thr Pro Ala His Gly Pro Ile Lys Lys Met Asp Tyr
645 650 655

Asp Ala Val Ser Gly Thr His Ser Trp Arg Thr Lys Arg Asn Arg Ser
660 665 670

Ile Leu Asn Thr Asp Gln Arg Asn Met Ile Leu Glu Glu Gln Cys Tyr

675 680 685

Ala Lys Cys Cys Asn Leu Phe Glu Ala Cys Phe Asn Ser Ala Ser Tyr
690 695 700

Arg Lys Pro Val Gly Gln His Ser Met Leu Glu Ala Met Ala His Arg
705 710 715 720

Leu Arg Met Asp Ala Arg Leu Asp Tyr Glu Ser Gly Arg Met Ser Lys
725 730 735

Glu Asp Phe Glu Lys Ala Met Ala His Leu Gly Glu Ile Gly Tyr Met

740 745 750

<210> 90

<211> 759

<212> PRT

<213> Influenza A virus

<400> 90

Met Glu Arg Ile Lys Glu Leu Arg Asn Leu Met Ser Gln Ser Arg Thr

1 5 10 15

Arg Glu Ile Leu Thr Lys Thr Thr Val Asp His Met Ala Ile Ile Lys

20 25 30

Lys Tyr Thr Ser Gly Arg Gln Glu Lys Asn Pro Ala Leu Arg Met Lys

35 40 45

Trp Met Met Ala Met Lys Tyr Pro Ile Thr Ala Asp Lys Arg Ile Thr

50 55 60

Glu Met Ile Pro Glu Arg Asn Glu Gln Gly Gln Thr Leu Trp Ser Lys

65 70 75 80

Met Asn Asp Ala Gly Ser Asp Arg Val Met Val Ser Pro Leu Ala Val

85 90 95

Thr Trp Trp Asn Arg Asn Gly Pro Met Thr Asn Thr Val His Tyr Pro

100 105 110

Lys Ile Tyr Lys Thr Tyr Phe Glu Arg Val Glu Arg Leu Lys His Gly

115 120 125

Thr Phe Gly Pro Val His Phe Arg Asn Gln Val Lys Ile Arg Arg Arg

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Val Ile Met Glu Val Val Phe Pro Asn Glu Val Gly Ala Arg Ile

165 170 175

Leu Thr Ser Glu Ser Gln Leu Thr Ile Thr Lys Glu Lys Lys Glu Glu

180 185 190

Leu Gln Asp Cys Lys Ile Ser Pro Leu Met Val Ala Tyr Met Leu Glu

195 200 205

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

210 215 220

Ser Ser Val Tyr Ile Glu Val Leu His Leu Thr Gln Gly Thr Cys Trp
225 230 235 240

Glu Gln Met Tyr Thr Pro Gly Gly Glu Val Lys Asn Asp Asp Val Asp
245 250 255

Gln Ser Leu Ile Ile Ala Ala Arg Asn Ile Val Arg Arg Ala Ala Val
260 265 270

Ser Ala Asp Pro Leu Ala Ser Leu Leu Glu Met Cys His Ser Thr Gln
275 280 285

Ile Gly Gly Ile Arg Met Val Asp Ile Leu Lys Gln Asn Pro Thr Glu
290 295 300

Glu Gln Ala Val Gly Ile Cys Lys Ala Ala Met Gly Leu Arg Ile Ser
305 310 315 320

Ser Ser Phe Ser Phe Gly Gly Phe Thr Phe Lys Arg Thr Ser Gly Ser
325 330 335

Ser Val Lys Arg Glu Glu Glu Val Leu Thr Gly Asn Leu Gln Thr Leu
340 345 350

Lys Ile Arg Val His Glu Gly Tyr Glu Glu Phe Thr Met Val Gly Arg
355 360 365

Arg Ala Thr Ala Ile Leu Arg Lys Ala Thr Arg Arg Leu Ile Gln Leu
370 375 380

Ile Val Ser Gly Arg Asp Glu Gln Ser Ile Ala Glu Ala Ile Ile Val
385 390 395 400

Ala Met Val Phe Ser Gln Glu Asp Cys Met Ile Lys Ala Val Arg Gly
405 410 415

Asp Leu Asn Phe Val Asn Arg Ala Asn Gln Arg Leu Asn Pro Met His
420 425 430

Gln Leu Leu Arg His Phe Gln Lys Asp Ala Lys Val Leu Phe Gln Asn
435 440 445

Trp Gly Val Glu Pro Ile Asp Asn Val Met Gly Met Ile Gly Ile Leu
450 455 460

Pro Asp Met Thr Pro Ser Ile Glu Met Ser Met Arg Gly Val Arg Ile

465 470 475 480
 Ser Lys Met Gly Val Asp Glu Tyr Ser Ser Thr Glu Arg Val Val Val
 485 490 495

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

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

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

 Ala Val Leu Arg Gly Phe Leu Ile Leu Gly Lys Glu Asp Arg Arg Tyr
 690 695 700
 Gly Pro Ala Leu Ser Ile Asn Glu Leu Ser Asn Leu Ala Lys Gly Glu
 705 710 715 720

Lys Ala Asn Val Leu Ile Gly Gln Gly Asp Val Val Leu Val Met Lys
725 730 735

Arg Lys Arg Asp Ser Ser Ile Leu Thr Asp Ser Gln Thr Ala Thr Lys
740 745 750

Arg Ile Arg Met Ala Ile Asn
755

<210> 91

<211> 109

<212> PRT

<213> Influenza B virus

<400> 91

Met Leu Glu Pro Leu Gln Ile Leu Ser Ile Cys Ser Phe Ile Leu Ser
1 5 10 15

Ala Leu His Phe Met Ala Trp Thr Ile Gly His Leu Asn Gln Ile Lys
20 25 30

Arg Gly Val Asn Leu Lys Ile Gln Ile Arg Asn Pro Asn Lys Glu Ala
35 40 45

Ile Asn Arg Glu Val Ser Ile Leu Arg His Asn Tyr Gln Lys Glu Ile
50 55 60

Gln Ala Lys Glu Thr Met Lys Lys Ile Leu Ser Asp Asn Met Glu Val
65 70 75 80

Leu Gly Asp His Ile Val Val Glu Gly Leu Ser Thr Asp Glu Ile Ile
85 90 95

Lys Met Gly Glu Thr Val Leu Glu Val Glu Glu Leu Gln
100 105

<210>

92

<211> 100

<212> PRT

<213> Influenza B virus

<400> 92

Met Asn Asn Ala Thr Phe Asn Cys Thr Asn Ile Asn Pro Ile Thr His
1 5 10 15

Ile Arg Gly Ser Ile Ile Ile Thr Ile Cys Val Ser Leu Ile Val Ile
20 25 30
Leu Ile Val Phe Gly Cys Ile Ala Lys Ile Phe Ile Asn Lys Asn Asn
35 40 45
Cys Thr Asn Asn Val Ile Arg Val His Lys Arg Ile Lys Cys Pro Asp
50 55 60
Cys Glu Pro Phe Cys Asn Lys Arg Asp Asp Ile Ser Thr Pro Arg Ala
65 70 75 80
Gly Val Asp Ile Pro Ser Phe Ile Leu Pro Gly Leu Asn Leu Ser Glu
85 90 95
Gly Thr Pro Asn
100
<210> 93
<211> 498
<212> PRT
<213> Influenza A virus
<400> 93
Met Ala Ser Gln Gly Thr Lys Arg Ser Tyr Glu Gln Met Glu Thr Asp
1 5 10 15
Gly Glu Arg Gln Asn Ala Thr Glu Ile Arg Ala Ser Val Gly Lys Met
20 25 30
Ile Gly Gly Ile Gly Arg Phe Tyr Ile Gln Met Cys Thr Glu Leu Lys
35 40 45
Leu Ser Asp Tyr Glu Gly Arg Leu Ile Gln Asn Ser Leu Thr Ile Glu
50 55 60
Arg Met Val Leu Ser Ala Phe Asp Glu Arg Arg Asn Lys Tyr Leu Glu
65 70 75 80
Glu His Pro Ser Ala Gly Lys Asp Pro Lys Lys Thr Gly Gly Pro Ile
85 90 95
Tyr Arg Arg Val Asn Gly Lys Trp Met Arg Glu Leu Ile Leu Tyr Asp
100 105 110
Lys Glu Glu Ile Arg Arg Ile Trp Arg Gln Ala Asn Asn Gly Asp Asp

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

Glu Asn Met Glu Thr Met Glu Ser Ser Thr Leu Glu Leu Arg Ser Arg
 370 375 380
 Tyr Trp Ala Ile Arg Thr Arg Ser Gly Gly Asn Thr Asn Gln Gln Arg
 385 390 395 400

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

Glu Leu Ser Asp Glu Lys Ala Ala Ser Pro Ile Val Pro Ser Phe Asp
 465 470 475 480
 Met Ser Asn Glu Gly Ser Tyr Phe Phe Gly Asp Asn Ala Glu Glu Tyr
 485 490 495
 Asp Asn

<210> 94

<211> 548

<212> PRT

<213> Human herpesvirus 5

<400> 94

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

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

Arg Glu Thr Val Glu Leu Arg Gln Tyr Asp Pro Val Ala Ala Leu Phe
325 330 335
Phe Phe Asp Ile Asp Leu Leu Leu Gln Arg Gly Pro Gln Tyr Ser Glu
340 345 350
His Pro Thr Phe Thr Ser Gln Tyr Arg Ile Gln Gly Lys Leu Glu Tyr
355 360 365
Arg His Thr Trp Asp Arg His Asp Glu Gly Ala Ala Gln Gly Asp Asp
370 375 380
Asp Val Trp Thr Ser Gly Ser Asp Ser Asp Glu Glu Leu Val Thr Thr
385 390 395 400
Glu Arg Lys Thr Pro Arg Val Thr Gly Gly Gly Ala Met Ala Gly Ala
405 410 415
Ser Thr Ser Ala Gly Arg Lys Arg Lys Ser Ala Ser Ser Ala Thr Ala
420 425 430
Cys Thr Ser Gly Val Met Thr Arg Gly Arg Leu Lys Ala Glu Ser Thr
435 440 445
Val Ala Pro Glu Glu Asp Thr Asp Glu Asp Ser Asp Asn Glu Ile His
450 455 460
Asn Pro Ala Val Phe Thr Trp Pro Pro Trp Gln Ala Gly Ile Leu Ala
465 470 475 480
Arg Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Gln Gly Gln Asn Leu Lys
485 490 495
Tyr Gln Glu Phe Phe Trp Asp Ala Asn Asp Ile Tyr Arg Ile Phe Ala
500 505 510
Glu Leu Glu Gly Val Trp Gln Pro Ala Ala Gln Pro Lys Arg Arg Arg
515 520 525
His Arg Gln Asp Ala Leu Pro Gly Pro Cys Ile Ala Ser Thr Pro Lys
530 535 540
Lys His Arg Gly
545
<210> 95

<211> 561

<212> PRT

<213> Human herpesvirus 5

<400> 95

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

1 5 10 15

Pro Ile Ser Gly His Val Leu Lys Ala Val Phe Ser Arg Gly Asp Thr

20 25 30

Pro Val Leu Pro His Glu Thr Arg Leu Leu Gln Thr Gly Ile His Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Thr Gly Arg Ser Ile Cys Pro Ser Gln Glu Pro Met Ser Ile Tyr

100 105 110

Val Tyr Ala Leu Pro Leu Lys Met Leu Asn Ile Pro Ser Ile Asn Val

115 120 125

His His Tyr Pro Ser Ala Ala Glu Arg Lys His Arg His Leu Pro Val

130 135 140

Ala Asp Ala Val Ile His Ala Ser Gly Lys Gln Met Trp Gln Ala Arg

145 150 155 160

Leu Thr Val Ser Gly Leu Ala Trp Thr Arg Gln Gln Asn Gln Trp Lys

165 170 175

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

180 185 190

Val Ala Leu Arg His Val Val Cys Ala His Glu Leu Val Cys Ser Met

195 200 205

Glu Asn Thr Arg Ala Thr Lys Met Gln Val Ile Gly Asp Gln Tyr Val

210 215 220

Lys Val Tyr Leu Glu Ser Phe Cys Glu Asp Val Pro Ser Gly Lys Leu

225 230 235 240

Phe Met His Val Thr Leu Gly Ser Asp Val Glu Glu Asp Leu Thr Met

245 250 255

Thr Arg Asn Pro Gln Pro Phe Met Arg Pro His Glu Arg Asn Gly Phe

260 265 270

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

275 280 285

His Ile Met Leu Asp Val Ala Phe Thr Ser His Glu His Phe Gly Leu

290 295 300

Leu Cys Pro Lys Ser Ile Pro Gly Leu Ser Ile Ser Gly Asn Leu Leu

305 310 315 320

Met Asn Gly Gln Gln Ile Phe Leu Glu Val Gln Ala Ile Arg Glu Thr

325 330 335

Val Glu Leu Arg Gln Tyr Asp Pro Val Ala Ala Leu Phe Phe Phe Asp

340 345 350

Ile Asp Leu Leu Leu Gln Arg Gly Pro Gln Tyr Ser Glu His Pro Thr

355 360 365

Phe Thr Ser Gln Tyr Arg Ile Gln Gly Lys Leu Glu Tyr Arg His Thr

370 375 380

Trp Asp Arg His Asp Glu Gly Ala Ala Gln Gly Asp Asp Asp Val Trp

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Ala Gly Arg Lys Arg Lys Ser Ala Ser Ser Ala Thr Ala Cys Thr Ser

435 440 445

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

450 455 460

Glu Glu Asp Thr Asp Glu Asp Ser Asp Asn Glu Ile His Asn Pro Ala

465 470 475 480
Val Phe Thr Trp Pro Pro Trp Gln Ala Gly Ile Leu Ala Arg Asn Leu

 485 490 495
Val Pro Met Val Ala Thr Val Gln Gly Gln Asn Leu Lys Tyr Gln Glu

 500 505 510
Phe Phe Trp Asp Ala Asn Asp Ile Tyr Arg Ile Phe Ala Glu Leu Glu

 515 520 525
Gly Val Trp Gln Pro Ala Ala Gln Pro Lys Arg Arg Arg His Arg Gln

 530 535 540
Asp Ala Leu Pro Gly Pro Cys Ile Ala Ser Thr Pro Lys Lys His Arg

545 550 555 560
Gly

<210> 96

<211> 551

<212> PRT

<213> Human herpesvirus 5

<400> 96

Met Ala Ser Val Leu Gly Pro Ile Ser Gly His Val Leu Lys Ala Val
1 5 10 15

Phe Ser Arg Gly Asp Thr Pro Val Leu Pro His Glu Thr Arg Leu Leu
 20 25 30

Gln Thr Gly Ile His Val Arg Val Ser Gln Pro Ser Leu Ile Leu Val
 35 40 45

Ser Gln Tyr Thr Pro Asp Ser Thr Pro Cys His Arg Gly Asp Asn Gln
50 55 60

Leu Gln Val Gln His Thr Tyr Phe Thr Gly Ser Glu Val Glu Asn Val
65 70 75 80

Ser Val Asn Val His Asn Pro Thr Gly Arg Ser Ile Cys Pro Ser Gln
 85 90 95

Glu Pro Met Ser Ile Tyr Val Tyr Ala Leu Pro Leu Lys Met Leu Asn

100	105	110	
Ile Pro Ser Ile Asn Val His His Tyr Pro Ser Ala Ala Glu Arg Lys			
115	120	125	
His Arg His Leu Pro Val Ala Asp Ala Val Ile His Ala Ser Gly Lys			
130	135	140	
Gln Met Trp Gln Ala Arg Leu Thr Val Ser Gly Leu Ala Trp Thr Arg			
145	150	155	160
Gln Gln Asn Gln Trp Lys Glu Pro Asp Val Tyr Tyr Thr Ser Ala Phe			
165	170	175	
Val Phe Pro Thr Lys Asp Val Ala Leu Arg His Val Val Cys Ala His			
180	185	190	
Glu Leu Val Cys Ser Met Glu Asn Thr Arg Ala Thr Lys Met Gln Val			
195	200	205	
Ile Gly Asp Gln Tyr Val Lys Val Tyr Leu Glu Ser Phe Cys Glu Asp			
210	215	220	
Val Pro Ser Gly Lys Leu Phe Met His Val Thr Leu Gly Ser Asp Val			
225	230	235	240
Glu Glu Asp Leu Thr Met Thr Arg Asn Pro Gln Pro Phe Met Arg Pro			
245	250	255	
His Glu Arg Asn Gly Phe Thr Val Leu Cys Pro Lys Asn Met Ile Ile			
260	265	270	
Lys Pro Gly Lys Ile Ser His Ile Met Leu Asp Val Ala Phe Thr Ser			
275	280	285	
His Glu His Phe Gly Leu Leu Cys Pro Lys Ser Ile Pro Gly Leu Ser			
290	295	300	
Ile Ser Gly Asn Leu Leu Met Asn Gly Gln Gln Ile Phe Leu Glu Val			
305	310	315	320
Gln Ala Ile Arg Glu Thr Val Glu Leu Arg Gln Tyr Asp Pro Val Ala			
325	330	335	
Ala Leu Phe Phe Phe Asp Ile Asp Leu Leu Leu Gln Arg Gly Pro Gln			
340	345	350	

Tyr Ser Glu His Pro Thr Phe Thr Ser Gln Tyr Arg Ile Gln Gly Lys
355 360 365

Leu Glu Tyr Arg His Thr Trp Asp Arg His Asp Glu Gly Ala Ala Gln
370 375 380

Gly Asp Asp Asp Val Trp Thr Ser Gly Ser Asp Ser Asp Glu Glu Leu
385 390 395 400

Val Thr Thr Glu Arg Lys Thr Pro Arg Val Thr Gly Gly Gly Ala Met
405 410 415

Ala Gly Ala Ser Thr Ser Ala Gly Arg Lys Arg Lys Ser Ala Ser Ser
420 425 430

Ala Thr Ala Cys Thr Ala Gly Val Met Thr Arg Gly Arg Leu Lys Ala
435 440 445

Glu Ser Thr Val Ala Pro Glu Glu Asp Thr Asp Glu Asp Ser Asp Asn
450 455 460

Glu Ile His Asn Pro Ala Val Phe Thr Trp Pro Pro Trp Gln Ala Gly
465 470 475 480

Ile Leu Ala Arg Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Gln Gly Gln
485 490 495

Asn Leu Lys Tyr Gln Glu Phe Phe Trp Asp Ala Asn Asp Ile Tyr Arg
500 505 510

Ile Phe Ala Glu Leu Glu Gly Val Trp Gln Pro Ala Ala Gln Pro Lys
515 520 525

Arg Arg Arg His Arg Gln Asp Ala Leu Pro Gly Pro Cys Ile Ala Ser
530 535 540

Thr Pro Lys Lys His Arg Gly
545 550

<210> 97

<211> 551

<212> PRT

<213> Human herpesvirus 5

<400> 97

Met Ala Ser Val Leu Gly Pro Ile Ser Gly His Val Leu Lys Ala Val
1 5 10 15
Phe Ser Arg Gly Asp Thr Pro Val Leu Pro His Glu Thr Arg Leu Leu
20 25 30
Gln Thr Gly Ile His Val Arg Val Ser Gln Pro Ser Leu Ile Leu Val
35 40 45
Ser Gln Tyr Thr Pro Asp Ser Thr Pro Cys His Arg Gly Asp Asn Gln
50 55 60
Leu Gln Val Gln His Thr Tyr Phe Thr Gly Ser Glu Val Glu Asn Val
65 70 75 80
Ser Val Asn Val His Asn Pro Thr Gly Arg Ser Ile Cys Pro Ser Gln
85 90 95
Glu Pro Met Ser Ile Tyr Val Tyr Ala Leu Pro Leu Lys Met Leu Asn
100 105 110
Ile Pro Ser Ile Asn Val His His Tyr Pro Ser Ala Ala Glu Arg Lys
115 120 125
His Arg His Leu Pro Val Ala Asp Ala Val Ile His Ala Ser Gly Lys
130 135 140
Gln Met Trp Gln Ala Arg Leu Thr Val Ser Gly Leu Ala Trp Thr Arg
145 150 155 160
Gln Gln Asn Gln Trp Lys Glu Pro Asp Val Tyr Tyr Thr Ser Ala Phe
165 170 175
Val Phe Pro Thr Lys Asp Val Ala Leu Arg His Val Val Cys Ala His
180 185 190
Glu Leu Val Cys Ser Met Glu Asn Thr Arg Ala Thr Lys Met Gln Val
195 200 205
Ile Gly Asp Gln Tyr Val Lys Val Tyr Leu Glu Ser Phe Cys Glu Asp
210 215 220
Val Pro Ser Gly Lys Leu Phe Met His Val Thr Leu Gly Ser Asp Val
225 230 235 240
Glu Glu Asp Leu Thr Met Thr Arg Asn Pro Gln Pro Phe Met Arg Pro

245										250										255																			
His	Glu	Arg	Asn	Gly	Phe	Thr	Val	Leu	Cys	Pro	Lys	Asn	Met	Ile	Ile																								
260										265										270																			
Lys	Pro	Gly	Lys	Ile	Ser	His	Ile	Met	Leu	Asp	Val	Ala	Phe	Thr	Ser																								
275										280										285																			
His	Glu	His	Phe	Gly	Leu	Leu	Cys	Pro	Lys	Ser	Ile	Pro	Gly	Leu	Ser																								
290										295										300																			
Ile	Ser	Gly	Asn	Leu	Leu	Met	Asn	Gly	Gln	Gln	Ile	Phe	Leu	Glu	Val																								
305										310										315										320									
Gln	Ala	Ile	Arg	Glu	Thr	Val	Glu	Leu	Arg	Gln	Tyr	Asp	Pro	Val	Ala																								
325										330										335																			
Ala	Leu	Phe	Phe	Phe	Asp	Ile	Asp	Leu	Leu	Leu	Gln	Arg	Gly	Pro	Gln																								
340										345										350																			
Tyr	Ser	Glu	His	Pro	Thr	Phe	Thr	Ser	Gln	Tyr	Arg	Ile	Gln	Gly	Lys																								
355										360										365																			
Leu	Glu	Tyr	Arg	His	Thr	Trp	Asp	Arg	His	Asp	Glu	Gly	Ala	Ala	Gln																								
370										375										380																			
Gly	Asp	Asp	Asp	Val	Trp	Thr	Ser	Gly	Ser	Asp	Ser	Asp	Glu	Glu	Leu																								
385										390										395										400									
Val	Thr	Thr	Glu	Arg	Lys	Thr	Pro	Arg	Val	Thr	Gly	Gly	Gly	Ala	Met																								
405										410										415																			
Ala	Gly	Ala	Ser	Thr	Ser	Ala	Gly	Arg	Lys	Arg	Lys	Ser	Ala	Ser	Ser																								
420										425										430																			
Ala	Thr	Ala	Cys	Thr	Ala	Gly	Val	Met	Thr	Arg	Gly	Arg	Leu	Lys	Ala																								
435										440										445																			
Glu	Ser	Thr	Val	Ala	Pro	Glu	Glu	Asp	Thr	Asp	Glu	Asp	Ser	Asp	Asn																								
450										455										460																			
Glu	Ile	His	Asn	Pro	Ala	Val	Phe	Thr	Trp	Pro	Pro	Trp	Gln	Ala	Gly																								
465										470										475										480									
Ile	Leu	Ala	Arg	Asn	Leu	Val	Pro	Met	Val	Ala	Thr	Val	Gln	Gly	Gln																								
485										490										495																			

Asn Leu Lys Tyr Gln Glu Phe Phe Trp Asp Ala Asn Asp Ile Tyr Arg
500 505 510

Ile Phe Ala Glu Leu Glu Gly Val Trp Gln Pro Ala Ala Gln Pro Lys
515 520 525

Arg Arg Arg His Arg Gln Asp Ala Leu Pro Gly Pro Cys Ile Ala Ser
530 535 540

Thr Pro Lys Lys His Arg Gly
545 550

<210> 98
<211> 353
<212> PRT
<213> Human T-lymphotropic virus 1]
<400> 98

Met Ala His Phe Pro Gly Phe Gly Gln Ser Leu Leu Phe Gly Tyr Pro
1 5 10 15

Val Tyr Val Phe Gly Asp Cys Val Gln Gly Asp Trp Cys Pro Ile Ser
20 25 30

Gly Gly Leu Cys Ser Ala Arg Leu His Arg His Ala Leu Leu Ala Thr
35 40 45

Cys Pro Glu His Gln Ile Thr Trp Asp Pro Ile Asp Gly Arg Val Ile
50 55 60

Gly Ser Ala Leu Gln Phe Leu Ile Pro Arg Leu Pro Ser Phe Pro Thr
65 70 75 80

Gln Arg Thr Ser Lys Thr Leu Lys Val Leu Thr Pro Pro Ile Thr His
85 90 95

Thr Thr Pro Asn Ile Pro Pro Ser Phe Leu Gln Ala Met Arg Lys Tyr
100 105 110

Ser Pro Phe Arg Asn Gly Tyr Met Glu Pro Thr Leu Gly Gln His Leu
115 120 125

Pro Thr Leu Ser Phe Pro Asp Pro Gly Leu Arg Pro Gln Asn Leu Tyr
130 135 140

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

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

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

Pro Gly Gly Leu Glu Pro Leu Ser Glu Lys His Phe Arg Glu Thr Glu
 340 345 350
 Val

<210> 99

<211> 345

<212> PRT

<213> Human T-lymphotropic virus 1]

<400> 99

Met Ala His Phe Pro Gly Phe Gly Gln Ser Leu Leu Tyr Gly Tyr Pro
1 5 10 15
Val Tyr Val Phe Gly Asp Cys Val Gln Ala Asp Trp Cys Pro Ile Ser
20 25 30
Gly Gly Leu Cys Ser Pro Arg Leu His Arg His Ala Leu Leu Ala Thr
35 40 45
Cys Pro Glu His Gln Ile Thr Trp Asp Pro Ile Asp Gly Arg Val Val
50 55 60
Gly Ser Pro Leu Gln Tyr Leu Ile Pro Arg Leu Pro Ser Phe Pro Thr
65 70 75 80
Gln Arg Thr Ser Lys Thr Leu Lys Val Leu Thr Pro Pro Thr Thr Pro
85 90 95
Val Thr Pro Lys Val Pro Pro Ser Phe Phe Gln Ser Val Arg Arg His
100 105 110
Ser Pro Tyr Arg Asn Gly Cys Leu Glu Thr Thr Leu Gly Glu Gln Leu
115 120 125
Pro Ser Leu Ala Phe Pro Glu Pro Gly Leu Arg Pro Gln Asn Val Tyr
130 135 140
Thr Ile Trp Gly Lys Thr Ile Val Cys Leu Tyr Ile Tyr Gln Leu Ser
145 150 155 160
Pro Pro Met Thr Trp Pro Leu Ile Pro His Val Ile Phe Cys Asn Pro
165 170 175
Arg Gln Leu Gly Ala Phe Leu Ser Asn Val Pro Pro Lys Arg Leu Glu
180 185 190
Glu Leu Leu Tyr Lys Leu Tyr Leu His Thr Gly Ala Ile Ile Ile Leu
195 200 205
Pro Glu Asp Ala Leu Pro Thr Thr Leu Phe Gln Pro Val Arg Ala Pro
210 215 220
Cys Val Gln Thr Thr Trp Asn Thr Gly Leu Leu Pro Tyr Gln Pro Asn
225 230 235 240

Leu Thr Thr Pro Gly Leu Ile Trp Thr Phe Asn Asp Gly Ser Pro Met
 245 250 255
 Ile Ser Gly Pro Cys Pro Lys Ala Gly Gln Pro Ser Leu Val Val Gln
 260 265 270
 Ser Ser Leu Leu Ile Phe Glu Arg Phe Gln Thr Lys Ala Tyr His Pro
 275 280 285
 Ser Tyr Leu Leu Ser His Gln Leu Ile Gln Tyr Ser Ser Phe His His

290 295 300
 Leu Tyr Leu Leu Phe Asp Glu Tyr Thr Thr Ile Pro Phe Ser Leu Leu
 305 310 315 320
 Phe Lys Glu Lys Glu Gly Asp Asp Arg Asp Asn Asp Pro Leu Pro Gly
 325 330 335
 Ala Thr Ala Ser Pro Gln Gly Gln Asn
 340 345

<210> 100

<400> 100

000

<210> 101

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223

> short peptide

<400> 101

Ser Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln

1 5

<210> 102

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 102

Leu Leu Phe Gly Tyr Pro Val Tyr Val

1 5

<210> 103
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 103
 Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Val
 1 5 10
 <210> 104
 <211> 9
 <212>
 > PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 104
 Ala Met Asp Gly Thr Met Ser Gln Val
 1 5
 <210> 105
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 105
 Tyr Ala Asp Gly Thr Met Ser Gln Val
 1 5
 <210> 106
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 106
 Tyr Met Ala Gly Thr Met Ser Gln Val
 1 5
 <210> 107

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 107
 Tyr Met Asp Ala Thr Met Ser Gln Val
 1 5

<210> 108
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 108
 Tyr Met Asp Gly Ala Met Ser Gln Val
 1 5

<210> 109
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 109
 Tyr Met Asp Gly Thr Ala Ser Gln Val

1 5
 <210> 110
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 110
 Tyr Met Asp Gly Thr Met Ala Gln Val
 1 5

<210> 111
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 111

Tyr Met Asp Gly Thr Met Ser Ala Val

1 5

<210> 112

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 112

Tyr Met Asp Gly Thr Met Ser Gln Ala

1 5

<210> 113

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 113

Tyr Met Asp Gly Thr Met Ser Gln Val

1 5

<210> 114

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 114

Tyr Met Asn Gly Thr Met Ser Gln Val

1 5

<210> 115

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

><223> short peptide

<400> 115

Tyr Met Asp Asn Val Met Ser Glu Val

1 5

<210> 116

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 116

Val Met Asp Ser Lys Ile Val Gln Val

1 5

<210> 117

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 117

Leu Met Asn Gly Thr Leu Lys Gln Val

1 5

<210> 118

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 118

Ser Gln Asp Gly Thr Arg Ser Gln Val

1 5

<210> 119

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 119

Val Met Asp Thr Thr Lys Ser Gln Val

1 5

<210> 120

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 120

Gly Met Asp Gly Thr Gln Gln Gln Ile

1 5

<210> 121

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 121

Gly Met Val Gly Thr Met Thr Glu Val

1 5

<210> 122

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 122

Met Met Asp Ala Thr Phe Ser Ala Val

1 5

<210> 123

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 123

Gln Met Asp Pro Thr Gly Ser Gln Leu

1 5
 <210> 124
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 124
 Ser Met Asp Gly Ser Met Arg Thr Val

1 5
 <210> 125
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 125
 Trp Met Asp Gly Ile Ala Ser Gln Ile

1 5
 <210> 126
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 126

Tyr Leu Glu Gly Ile Leu Ser Gln Val
 1 5
 <210> 127
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 127

Tyr Met Ala Ile Lys Met Ser Gln Leu
 1 5
 <210> 128

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 128
 Tyr Met Asp Ala Val Val Ser Leu Val
 1 5
 <210> 129
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220>
 ><223> short peptide
 <400> 129
 Tyr Met Asp Gly Thr Asn Arg Arg Ile
 1 5
 <210> 130
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 130
 Tyr Met Asp Pro Ser Thr Tyr Gln Val
 1 5
 <210> 131
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 131
 Tyr Met Leu Gly Thr Asn His Gln Leu
 1 5
 <210> 132
 <211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 132

Tyr Met Pro Gly Thr Ala Ser Leu Ile

1 5

<210> 133

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 133

Tyr Met Arg Glu Thr Arg Ser Gln Leu

1 5

<210> 134

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 134

Met Met Asp Gly Ala Met Gly Tyr Val

1 5

<210> 135

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 135

Asn Met Asp Ser Phe Met Ala Gln Val

1 5

<210> 136

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 136
 Gln Met Asp Phe Ile Met Ser Cys Val
 1 5
 <210> 137
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 137
 Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val
 1 5
 <210> 138
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 138
 Tyr Met Asp Thr Ile Met Glu Leu Val
 1 5
 <210> 139
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 139
 Tyr Thr Asp Leu Ala Met Ser Thr Val
 1 5
 <210> 140
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide

<400> 140

Tyr Val Asp Phe Val Met Ser Ser Val

1 5

<210> 141

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 141

Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu

1 5

<210> 142

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 142

Leu Asp Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Leu

1 5

<210> 143

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

><223> short peptide

<400> 143

Arg Cys Phe Pro Asn Cys Pro Phe Leu

1 5

<210> 144

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 144

Leu Met Phe Glu Asn Ala Ala Tyr Leu

1 5

<210> 145

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 145

Arg Met Phe Pro Asn Lys Tyr Ser Leu

1 5

<210> 146

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 146

Arg Leu Phe Pro Asn Ala Lys Phe Leu

1 5

<210> 147

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 147

Arg Leu Phe Pro Asn Leu Pro Glu Leu

1 5

<210> 148

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 148

Arg Met Phe Pro Thr Pro Pro Ser Leu

1 5

<210> 149

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 149

Arg Met Val Pro Arg Ala Val Tyr Leu

1 5

<210> 150

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 150

Arg Met Phe Phe Asn Gly Arg Tyr Ile

1 5

<210> 151

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 151

Arg Met Leu Pro His Ala Pro Gly Val

1 5

<210> 152

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 152

Tyr Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu

1 5

<210> 153

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 153

Ala Met Asp Pro Asn Ala Ala Tyr Val

1 5

<210> 154

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 154

Ile Cys Phe Pro Asn Ala Pro Lys Val

1 5

<210> 155

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 155

Asn Met Phe Glu Asn Gly Cys Tyr Leu

1 5

<210> 156

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 156

Asn Met Pro Pro Asn Phe Pro Tyr Ile

1 5

<210> 157

<211> 9

<212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220
 ><223> short peptide
 <400> 157
 Arg Glu Met Thr Gln Ala Pro Tyr Leu
 1 5
 <210> 158
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 158
 Arg Met Ala Pro Arg Ala Pro Trp Ile
 1 5
 <210> 159
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 159
 Arg Met Glu Pro Arg Ala Pro Trp Ile
 1 5
 <210> 160
 <211> 9
 <212> PRT

 <213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 160
 Arg Met Glu Pro Arg Ala Pro Trp Val
 1 5
 <210> 161
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 161

Arg Met Phe Leu Asn Asn Pro Ser Ile
 1 5

<210> 162

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 162

Arg Met Phe Gln Gln Thr Phe Tyr Leu
 1 5

<210> 163

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 163

Arg Met Asn Pro Asn Ser Pro Ser Ile
 1 5

<210> 164

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 164

Arg Gln Phe Pro Asn Ala Ser Leu Ile
 1 5

<210> 165

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 165

Arg Gln Phe Pro Asn Lys Asp Ala Leu

1 5

<210> 166

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 166

Arg Val Phe Pro Trp Ala Ser Ser Leu

1 5

<210> 167

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 167

Arg Leu Phe Pro Trp Gly Asn Lys Leu

1 5

<210> 168

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 168

Ala Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu

1 5

<210> 169

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 169

Arg Ala Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu

1 5

<210> 170

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 170

Arg Met Ala Pro Asn Ala Pro Tyr Leu

1 5

<210> 171

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

><223> short peptide

<400> 171

Arg Met Phe Ala Asn Ala Pro Tyr Leu

1 5

<210> 172

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 172

Arg Met Phe Pro Ala Ala Pro Tyr Leu

1 5

<210> 173

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 173

Arg Met Phe Pro Asn Ala Ala Tyr Leu

1 5

<210> 174

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 174

Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Ala Leu

1 5

<210> 175

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 175

Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Ala

1 5

<210> 176

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 176

Gly Val Tyr Asp Gly Arg Glu His Thr Val

1 5 10

<210> 177

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 177

Gly Leu Ala Asp Gly Arg Thr His Thr Val

1 5 10

<210> 178

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 178
 Gly Val Ser Asp Gly Arg Trp His Ser Val
 1 5 10
 <210> 179
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 179
 Gly Val Tyr Asp Gly Glu Glu His Ser Val
 1 5 10
 <210> 180
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 180
 Gly Leu Tyr Asp Gly Met Glu His Leu
 1 5
 <210> 181
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 181
 Gly Val Ser Asp Gly Gln Trp His Thr Val
 1 5 10
 <210> 182
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 182

Gly Val Tyr Ala Gly Arg Glu His Phe Leu

1 5 10

<210> 183

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 183

Gly Leu Tyr Asp Gly Met Glu His Leu Ile

1 5 10

<210> 184

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 184

Ala Ser Tyr Asp Gly Thr Glu Val Thr Val

1 5 10

<210> 185

<211> 10

<212>

> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 185

Ala Val Leu Asp Gly Arg Glu Leu Arg Val

1 5 10

<210> 186

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 186

Gly Leu Tyr Asp Gly Ile Glu His Phe Met

1 5 10

<210> 187

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 187

Gly Leu Tyr Asp Gly Pro Val His Glu Val

1 5 10

<210> 188

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 188

Gly Val Cys Ala Gly Arg Glu His Phe Ile

1 5 10

<210> 189

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 189

Gly Val Tyr Ala Gly Arg Pro Leu Ser Val

1 5 10

<210> 190

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 190

Thr Val Tyr Asp Leu Arg Glu Gln Ser Val

1 5 10

<210> 191

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 191

Val Val Asp Asp Gly Val Glu His Thr Ile

1 5 10

<210> 192

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 192

Gly Val Phe Asp Gly Leu His Thr Val

1 5

<210> 193

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 193

Ala Val Tyr Asp Gly Arg Glu His Thr Val

1 5 10

<210> 194

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 194

Gly Ala Tyr Asp Gly Arg Glu His Thr Val

1 5 10

<210> 195

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 195

Gly Val Ala Asp Gly Arg Glu His Thr Val

1 5 10

<210> 196

<211> 10

<212>

> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 196

Gly Val Tyr Ala Gly Arg Glu His Thr Val

1 5 10

<210> 197

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 197

Gly Val Tyr Asp Ala Arg Glu His Thr Val

1 5 10

<210> 198

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 198

Gly Val Tyr Asp Gly Ala Glu His Thr Val

1 5 10

<210> 199

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 199

Gly Val Tyr Asp Gly Arg Ala His Thr Val

1 5 10

<210> 200

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 200

Gly Val Tyr Asp Gly Arg Glu Ala Thr Val

1 5 10

<210> 201

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 201

Gly Val Tyr Asp Gly Arg Glu His Ala Val

1 5 10

<210> 202

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 202

Gly Val Tyr Asp Gly Arg Glu His Thr Ala

1 5 10

<210> 203

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 203

Ala Leu Ser Val Met Gly Val Tyr Val

1 5

<210> 204

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 204

Ala Leu Ser Val Leu Gly Val Met Val

1 5

<210> 205

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 205

Ala Leu Ser Arg Lys Gly Ile Tyr Val

1 5

<210> 206

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 206

Ala Leu Ser Val Met Tyr Ser Tyr Leu

1 5

<210> 207

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 207

Ala Val Ser His Met Gly Val Leu Val

1 5

<210> 208

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 208

Leu Leu Ser Leu Met Gly Val Leu Val

1 5

<210> 209

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 209

Val Leu Ser Ile Met Gly Val Tyr Ala

1 5

<210> 210

<211> 9

<212>

> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 210

Ala Leu Gln Val Arg Lys Val Tyr Val

1 5

<210> 211

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 211

Ala Leu Gln Val Tyr Gly Val Glu Val

1 5

<210> 212

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 212

Ala Leu Ser Val Ala Gly Gly Phe Val

1 5

<210> 213

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 213

Ala Leu Ser Val Leu Gly Lys Val Val

1 5

<210> 214

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 214

Ala Leu Ser Val Met Ile Pro Ala Val

1 5

<210> 215

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 215

Asp Leu Ser Val Cys Ser Val Tyr Val

1 5

<210> 216

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 216

Ile Leu Gly Val Met Gly Val Asp Val

1 5

<210> 217

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 217

Leu Leu Ser Val Asn Gly Val Ser Val

1 5

<210> 218

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 218

Ser Leu Ser Pro Met Gly Arg Tyr Val

1 5

<210> 219

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 219

Ala Leu Ser Ala Val Met Gly Val Thr Leu

1 5 10

<210> 220

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 220

Ala Ile Leu Leu Val Met Gly Val Asp Val

1 5 10

<210> 221

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 221

Ala Leu Ser Asp His His Val Tyr Leu

1 5

<210> 222

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 222

Ala Ala Ser Val Met Gly Val Tyr Val

1 5

<210> 223

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 223

Ala Leu Ala Val Met Gly Val Tyr Val

1 5

<210> 224

<211> 9

<212

> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 224

Ala Leu Ser Ala Met Gly Val Tyr Val

1 5

<210> 225

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 225

Ala Leu Ser Val Ala Gly Val Tyr Val

1 5

<210> 226

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 226

Ala Leu Ser Val Met Ala Val Tyr Val

1 5

<210> 227

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 227

Ala Leu Ser Val Met Gly Ala Tyr Val

1 5

<210> 228

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 228

Ala Leu Ser Val Met Gly Val Ala Val

1 5

<210> 229

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 229

Ala Leu Ser Val Met Gly Val Tyr Ala

1 5

<210> 230

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 230

Thr Leu Met Ser Ala Met Thr Asn Leu

1 5

<210> 231

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 231

Thr Leu Met Ser Ala Glu Ala Asn Leu

1 5

<210> 232

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 232

Gln Leu Cys Ser Ala Met Thr Gln Leu

1 5

<210> 233

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 233

Arg Leu Met Ser Ala Leu Thr Gln Leu

1 5

<210> 234

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 234

Gly Leu Met Ser Leu Thr Thr Asn Leu

1 5

<210> 235

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

><223> short peptide

<400> 235

Gly Leu Met Ser Met Ala Thr Asn Leu

1 5

<210> 236

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 236

Gly Leu Met Ser Met Thr Thr Asn Leu

1 5

<210> 237

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 237

Leu Leu Met Ser Ile Ser Thr Asn Leu

1 5

<210> 238

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 238

Gln Leu Pro Ser Thr Met Thr Asn Leu

1 5

<210> 239

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 239

Thr Leu Ala Ser Ser Met Gly Asn Leu

1 5

<210> 240

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 240

Thr Leu Phe Ser Ala Leu Thr Gly Leu

1 5

<210> 241

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 241

Thr Leu Gly Ser Ala Thr Thr Glu Leu

1 5

<210> 242

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 242

Thr Leu Met Arg Ala Met Thr Asp Cys

1 5

<210> 243

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 243

Thr Leu Met Ser Met Val Ala Asn Leu

1 5

<210> 244

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 244

Thr Leu Pro Ser Ala Glu Thr Ala Leu

1 5

<210> 245

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 245

Thr Leu Pro Ser Arg Met Thr Val Leu

1 5

<210> 246

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 246

Arg Leu Met Ser Ala Leu Thr Gln Val

1 5

<210> 247

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 247

Ser Ile His Ser Gln Met Thr Asn Leu

1 5

<210> 248

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 248

Ser Ile Met Phe Ala Met Thr Pro Leu

1 5

<210> 249

<211> 9

<212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220
 ><223> short peptide
 <400> 249
 Thr Ile Val Ala Ala Met Ser Asn Leu
 1 5
 <210> 250
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 250
 Thr Leu Ile Thr Ala Met Glu Gln Leu
 1 5
 <210> 251
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 251
 Thr Leu Thr Ser Asn Met Ser Gln Leu
 1 5
 <210> 252
 <211> 9
 <212> PRT

 <213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 252
 Ala Leu Met Ser Ala Met Thr Asn Leu
 1 5
 <210> 253
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 253

Thr Leu Ala Ser Ala Met Thr Asn Leu

1 5

<210> 254

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 254

Thr Leu Met Ala Ala Met Thr Asn Leu

1 5

<210> 255

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 255

Thr Leu Met Ser Ala Ala Thr Asn Leu

1 5

<210> 256

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 256

Thr Leu Met Ser Ala Met Ala Asn Leu

1 5

<210> 257

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 257

Thr Leu Met Ser Ala Met Thr Ala Leu

1 5

<210> 258

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 258

Thr Leu Met Ser Ala Met Thr Asn Ala

1 5

<210> 259

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 259

Val Met Asp Ser Lys Ile Val Gln Val

1 5

<210> 260

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 260

Arg Met Leu Pro His Ala Pro Gly Val

1 5

<210> 261

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 261

Ala Met Asp Pro Asn Ala Ala Tyr Val

1 5

<210> 262

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 262

Arg Met Asn Pro Asn Ser Pro Ser Ile

1 5

<210> 263

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<

220><223> short peptide

<400> 263

Gly Leu Ala Asp Gly Arg Thr His Thr Val

1 5 10

<210> 264

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 264

Gly Leu Tyr Asp Gly Pro Val His Glu Val

1 5 10

<210> 265

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 265

Gly Val Phe Asp Gly Leu His Thr Val

1 5

<210> 266

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 266

Ala Leu Ser Asp His His Val Tyr Leu

1 5

<210> 267

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 267

Arg Leu Met Ser Ala Leu Thr Gln Leu

1 5

<210> 268

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 268

Arg Leu Met Ser Ala Leu Thr Gln Val

1 5

<210> 269

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 269

Glu Leu Ala Gly Ile Gly Ile Leu Thr Val

1 5 10

<210> 270

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 270
 Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
 1 5

<210> 271
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 271
 Ser Leu Tyr Asn Thr Val Ala Thr Leu

1 5
 <210> 272
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 272
 Tyr Met Asp Gly Thr Met Ser Gln Val
 1 5

<210> 273
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> short peptide
 <400> 273
 Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu
 1 5

<210> 274
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 274

Gly Val Tyr Asp Gly Arg Glu His Thr Val

1 5 10

<210> 275

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 275

Thr Leu Met Ser Ala Met Thr Asn Leu

1 5

<210> 276

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 276

Ala Leu Ser Val Met Gly Val Tyr Val

1 5

<210> 277

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 277

Lys Ala Ser Glu Lys Ile Phe Tyr Val

1 5

<210> 278

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 278

Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys

1 5

<210> 279

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> short peptide

<400> 279

Thr Leu Phe Asp Tyr Glu Val Arg Leu

1 5

<210> 280

<211> 702

<

212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of D11 light chain

<400> 280

atgagaccgt ctattcagtt cctggggctc ttgtttgtct ggcttcatgg tgctcagtgt	60
gacatccaga tgacacagtc tccatcctca ctgtctgcat ctctgggagg caaagtcacc	120
atcacatgca aggcaagcca agacattcac aactatatag cttggtacca acacaagcct	180
gtaaaaggtc ctaggctgct catacattac acatctacat tacagccagg caccatca	240
aggttcagtg gaagtgggtc tgggagagat tattccttca gcatcagcaa cctggagcct	300
gaagatattg caacttatta ttgtctacag tatgataatc tgtggacgtt cggaggagc	360

accaagctgg aaatcaaagc ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc	420
agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaacaa cttctacccc	480
aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac	540
agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg	600
accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca	660
acttcaccca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag	702

<210> 281

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of D11 light chain

<400> 281

```

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

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

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

           180          185          190
Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His
           195          200          205
Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile
           210          215          220

```


Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

225

230

<210> 282

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of D11 heavy chain

<400> 282

atggacaggc ttacttcctc attcctgctg ctgattgtcc ctgcatatgt cctttcccag	60
gtaactctga aagagtctgg ccctgggata ttgcagccct cccagaccct cagtctgact	120
tgtttctttct ctgggttttc actgaccact tctggatagg gtgtgagctg gattcgtcag	180
ccttcaggaa aggttcttga gtggctggca cacatttact gggatgatga caagcgtat	240
aaccatccc tgaagagccg actcacaatc tccaaggata cctccagaaa ccaggtattc	300
ctcaagatca ccagtgtgga cgctgcagat actgccacat actactgtgc tcgaaaggac	360
tacggtagta gcttctatgc tatgcactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc	420
tcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaact	480
aactccatgg tgacctggg atgcttggtc aagggtatt tccctgagcc agtgacagtg	540
acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct	600
gacctctaca ctctgagcag ctcaagtact gtccctcca gcacctggcc cagcgagacc	660
gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc	720
agggtattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcac	780
ttcccccaa agcccaagga tgtgtcacc attactctga ctctaaggt cacgtgtgtt	840
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccag gtccagtcca gctggtttgt agatgatgtg	900
gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca	960
gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagt ccaatgcagg	1020
gtcaacagtg cagctttccc tgccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga	1080
ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa	1140
gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttcctgaag acattactgt ggagtggcag	1200
tggaatgggc agccagcga gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc	1260
tcttacttcg tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact	1320
ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gacccctcc	1380

cactctcctg gtaaatga

1398

<210> 283

<211> 465

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of D11 heavy chain

<400> 283

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

1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln

20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu

35 40 45

Thr Thr Ser Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr

65 70 75 80

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu

165 170 175

Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His

180 185 190

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

195 200 205
 Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn

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

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

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

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

Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly

450

455

460

Lys

465

<210> 284

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of D11 light chain CDR

<400> 284

aaggcaagcc aagacattca caactatata gct

33

<210> 285

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of D11 light chain CDR

<400> 285

tacacatcta cattacagcc a

21

<210> 286

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of D11 light chain CDR

<400> 286

ctacagtatg ataatctgtg gacg

24

<210> 287

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of D11 light chain CDR

<400> 287

Lys Ala Ser Gln Asp Ile His Asn Tyr Ile Ala

1

5

10

<210> 288

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of D11 light chain CDR

<400> 288

Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro

1 5

<210> 289

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of D11 light chain CDR

<400> 289

Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Trp Thr

1 5

<210> 290

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of D11 heavy chain CDR

<400> 290

acttctggta tgggtgtgag c

21

<210> 291

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of D11 heavy chain CDR

<400> 291

cacatttact gggatgatga caagcgctat aacccatccc tgaagagc

48

<210> 292

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of D11 heavy chain CDR

<400> 292

aaggactacg gtagtagctt ctatgctatg cactac

36

<210> 293

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of D11 heavy chain CDR

<400> 293

Thr Ser Gly Met Gly Val Ser

1 5

<210> 294

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of D11 heavy chain CDR

<400> 294

His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 295

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of D11 heavy chain CDR

<400> 295

Lys Asp Tyr Gly Ser Ser Phe Tyr Ala Met His Tyr

1 5 10

<210> 296

<211>

705

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of D7 light chain

<400> 296

atgagtgtgc ccactcaggt cctggggttg ctgctgctgt ggcttacaga tgccagatgt 60
gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgtat ctgtgggaga aactgtcacc 120
atcacatgtc gagcaagtga tattattttac agtaatttag catggtatca gcagaaacag 180
ggaaaatctc ctcagctcct ggtctatgct gcaacaaact tagcagctgg tgtgccatca 240
aggttcagtg gcagtggatc aggcaacacag taticcctca agatcaatag cctgcagtct 300
gaagattttg ggactttatta ctgtcaacat ttttggggta gttcaatctc gttcggctcg 360

gggacaaagt tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
aacagttgga ctgatacaga cagcaaagac agcacctaca gcatagacag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

<210> 297

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of D7 light chain

<400> 297

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

100 105 110
Gly Ser Ser Ile Ser Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

115 120 125
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln

130 135 140
Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr

145 150 155 160
Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln

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

180 185 190
Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg

195 200 205
His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro

210 215 220
Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

225 230

<210> 298

<211> 1380

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of D7 heavy chain

<400> 298

atggctgtcc tggctgtgtt cctctgcctg gttgcatttc caagctgtgt cctgtcccag	60
gtgcaactga aggaatcagg acctgggtctg gtggcgccct cacagagcct gtccatcact	120
tgcactgtct ctgggttttc attaaccagc tatggtgtac actgggttcg ccagcctcca	180
ggaaagggtc tggagtggct gggagtaata tgggctgggtg gaaccacaaa ttataattcg	240
gctctcatgt ccagactgag catcagcaga gacaactcca agagccaagt tttcttagaa	300
atgaacagtc tgcaactga tgacacagcc atttactact gtgccagaga tggtcacttc	360
cactttgact tctggggcca aggcaccact ctcacagtct cctcagccaa aacgacaccc	420
ccatctgtct atccactggc ccctggatct gctgccc aaa ctaactccat ggtgaccctg	480

ggatgcctgg tcaagggcta tttccctgag ccagtgacag tgacctggaa ctctggatcc 540
ctgtccagcg gtgtgcacac cttcccagct gtctgcagt ctgacctcta cactctgagc 600
agctcagtga ctgtcccctc cagcacctgg ccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc 660
caccggcca gcagcaccaa ggtggacaag aaaattgtgc ccagggttg tggttgtaag 720
ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag 780
gatgtgctca ccattactct gactcctaag gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag 840

gatgatcccg aggtccagtt cagctgggtt gtatgatgatg tggaggtgca cacagctcag 900
acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc actttccgct cagtcaagtga acttcccatc 960
atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag ttcaaatgca gggtaacag tgcagctttc 1020
cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg 1080
tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg gccaaaggata aagtcagtct gacctgcatg 1140
ataacagact tcttccctga agacattact gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg 1200
gagaactaca agaacactca gcccatcatg gacacagatg gctcttactt cgtctacagc 1260

aagctcaatg tgcagaagag caactgggag gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta 1320
catgagggcc tgcacaacca ccatactgag aagagcctct cccactctcc tggtaaatga 1380

<210> 299

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of D7 heavy chain

<400> 299

Met Ala Val Leu Val Leu Phe Leu Cys Leu Val Ala Phe Pro Ser Cys

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu

35 40 45

Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Ser

65 70 75 80

Ala Leu Met Ser Arg Leu Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Ser Gln

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

Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
340 345 350

Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu
355 360 365

Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe
370 375 380

Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala
385 390 395 400

Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr
405 410 415

Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly
420 425 430

Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His
435 440 445

Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 300

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of D7 light chain CDR

<400> 300

cgagcaagtg atattattta cagtaattta gca

33

<210> 301

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of D7 light chain CDR

<400> 301

gctgcaacaa acttagcagc t

21

<210> 302

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of D7 light chain CDR

<400> 302

caacattttt ggggtagttc aatctcg

27

<210> 303

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of D7 light chain CDR

<400> 303

Arg Ala Ser Asp Ile Ile Tyr Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 304

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of D7 light chain CDR

<400> 304

Ala Ala Thr Asn Leu Ala Ala

1 5

<210> 305

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of D7 light chain CDR

<400> 305

Gln His Phe Trp Gly Ser Ser Ile Ser

1 5

<210> 306

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of D7 heavy chain CDR

<400> 306

agctatggtg tacac

15

<210> 307

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of D7 heavy chain CDR

<400> 307

gtaatatggg ctggtggaac cacaattat aattcggctc tcatgtcc

48

<210> 308

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of D7 heavy chain CDR

<400> 308

gatggtcact tccactttga cttc

24

<210> 309

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of D7 heavy chain CDR

<400> 309

Ser Tyr Gly Val His

1 5

<210> 310

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of D7 heavy chain CDR

<400> 310

Val Ile Trp Ala Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met Ser

1 5 10 15

<210> 311

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of D7 heavy chain CDR

<400> 311

Asp Gly His Phe His Phe Asp Phe

1 5

<210> 312

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of B47B6 light chain

<400> 312

gatattgtgc tcaactcagtc tccagccacc ctgtctgtga gtccaggaga tagcgtcagt 60

ctttcctgca gggccagcca aagtattagc aacagcctac actggtatca acaaaaatca 120

catgagtctc caaggcttct catcaagtat gcttcccagt ccatctctgg aatcccctct 180

aggttcagtg gcagtggatc agggacagat ttactctca gtatcaacag tgtggagact 240

gaagattttg gaatgtattt ctgtcaacag agttacagct ggcctctcac gttcggtgct 300

gggtccaagc tggagctgaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 642

<210> 313

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of B47B6 light chain

<400> 313

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

1 5 10 15

Asp Ser Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Ser
 20 25 30
 Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser His Glu Ser Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Thr
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Gly Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Trp Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Ala Gly Ser Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala
 100 105 110
 Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
 115 120 125
 Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
 130 135 140
 Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
 145 150 155 160
 Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
 180 185 190
 Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210
 <210> 314
 <211> 1323
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Nucleic Acid sequence of B47B6 heavy chain
 <

400> 314

gaagtgcagt tgggtggagtc ggggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cgttttcagt agctatgaca tgtcttgggt tcgccaggct 120

caggagaaga ggctggagtg ggtcgcatatc atgagtagtg gtggcggcac ctactatcca 180

gacactgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaacac cctgcacctg 240

caaatgagca gcctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgcaag acatgatgag 300

attactaact ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctctc agccaaaacg 360

acaccccat ctgtctatcc actggcccct ggatctgctg cccaaactaa ctccatggtg 420

accctgggat gcctgggtcaa gggctatttc cctgagccag tgacagtgc ctggaactct 480

ggatccctgt ccagcgggtg gcacaccttc ccagctgtcc tgcagtctga cctctacact 540

ctgagcagct cagtgtactg cccctccagc acctggccca gcgagaccgt cacctgcaac 600

gttgcccacc cggccagcag caccaagggtg gacaagaaaa ttgtgcccag ggattgtggt 660

tgtaagcctt gcatatgtac agtcccagaa gtatcatctg tcttcatctt cccccaaag 720

cccaaggatg tgctccatct tactctgact cctaaggtca cgtgtgttgt ggtagacatc 780

agcaaggatg atcccagggt ccagttcagc tggttttag atgatgtgga ggtgcacaca 840

gctcagacgc aaccccggga ggagcagttc aacagcactt tccgctcagt cagtgaactt 900

cccatcatgc accaggactg gctcaatggc aaggagtca aatgcagggt caacagtgc 960

gctttccctg ccccatcga gaaaaccatc tccaaaacca aaggcagacc gaaggctcca 1020

caggtgtaca ccattccacc tccaaggag cagatggcca aggataaagt cagtctgacc 1080

tgcatgataa cagacttctt ccctgaagac attactgtgg agtggcagtg gaatgggcag 1140

ccagcggaga actacaagaa cactcagccc atcatggaca cagatggctc ttacttcgtc 1200

tacagcaagc tcaatgtgca gaagagcaac tgggaggcag gaaatacttt cacctgctct 1260

gtgttacatg agggcctgca caaccacat actgagaaga gcctctcca ctctcctggt 1320

aaa 1323

<210> 315

<211> 441

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of B47B6 heavy chain

<400> 315

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Val Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Gln Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Met Ser Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val Lys
50 55 60

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

Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg His Asp Glu Ile Thr Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp
180 185 190

Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys
210 215 220

Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys
225 230 235 240

Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val
245 250 255

Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe

260 265 270
Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu
275 280 285

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

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

Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu
420 425 430
Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 316

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of B47B6 light chain CDR

<400> 316

agggccagcc aaagtattag caacagccta cac

33

<210> 317

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of B47B6 light chain CDR

<400> 317

tatgcttccc agtccatctc t

21

<210> 318

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of B47B6 light chain CDR

<400> 318

caacagagtt acagctggcc tctcacg

27

<210> 319

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of B47B6 light chain CDR

<400> 319

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Ser Leu His

1 5 10

<210> 320

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of B47B6 light chain CDR

<400> 320

Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser

1 5

<210> 321

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of B47B6 light chain CDR

<400> 321

Gln Gln Ser Tyr Ser Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 322

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of B47B6 heavy chain CDR

<400> 322

agctatgaca tgtct

15

<210> 323

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of B47B6 heavy chain CDR

<400> 323

tacatgagta gtggtggcgg cacctactat ccagacactg tgaagggc

48

<210> 324

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of B47B6 heavy chain CDR

<400> 324

catgatgaga ttactaactt tgactac

27

<210> 325

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of B47B6 heavy chain CDR

<400> 325

Ser Tyr Asp Met Ser

1 5

<210> 326

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of B47B6 heavy chain CDR

<400> 326

Tyr Met Ser Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 327

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of B47B6 heavy chain CDR

<400> 327

His Asp Glu Ile Thr Asn Phe Asp Tyr

1 5

<210> 328

<211> 639

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of C106B9 light chain

<400> 328

caaattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

ataacctgca gtgtcagctc aagtgtagat tacattcact gggtccagca gaagccaggc 120

actttcccca aattctggat ttatagcaca tccatcctgg cttctggagt cctgctcgc 180

ttcagtggca gtggatctgg gacctcttac tctctcacia tcagccgaat ggaggtgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcaaagg agtagttacc caccacgtt cggctcgggg 300

acaaagttgg aaataaaaac ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc 360

agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaacaa cttctacccc 420

aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggagtgtaac gacaaaatgg cgtcctgaac 480

agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg 540

accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca 600

acttcaccca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgt 639

<210> 329

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of C106B9 light chain

<400> 329

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Val Asp Tyr Ile

20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Phe Trp Ile Tyr

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro

100 105 110

Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly

115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn

130 135 140

Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn

145 150 155 160

Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser

165 170 175

Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr

180 185 190

Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe

195 200 205

Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210> 330

<211> 1320

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of C106B9 heavy chain

<400> 330

```

caggttcaac tgcagcagtc tggaggtag gtgatgaagc ctggggcctc agtgaagctt      60
tcctgcaagg ctactggcta cacattcact ggctactgga tagagtggat aaaacagagg      120
cctggacatg gccttgagtg gattggagag attttacctg gaagtggtag tactaactac      180
aatgagaaat tcaagggcaa ggccacattc actgcacata catcctcaa cacagcctac      240
atgcaactca gcagcctgac aactgaggac tctgccatct attactgtgc aagggatagt      300
aactccttta ctactgggg ccaagggact ctggctcactg tctcttcagc caaaacgaca      360
cccccatctg tctatccact ggcccctgga tctgctgccc aaactaactc catggtgacc      420

ctgggatgcc tggtaaggg ctatttcctt gagccagtga cagtgcctg gaactctgga      480
tcctgtcca ggggtgtgca cacttccca gctgtcctgc agtctgacct ctacactctg      540
agcagctcag tgactgtccc ctccagcacc tggcccagcg agaccgtcac ctgcaacgtt      600
gcccacccgg ccagcagcac caaggtggac aaaaaattg tgcccaggga ttgtggttgt      660
aagccttgca tatgtacagt ccagaagta tcatctgtct tcatcttccc ccaaagccc      720
aaggatgtgc tcaccattac tctgactcct aaggtcacgt gtgtgtggt agacatcagc      780
aaggatgata ccgaggtcca gttcagctgg ttgttagatg atgtggaggt gcacacagct      840

cagacgaac cccgggagga gcagttcaac agcactttcc gctcagtcag tgaacttccc      900
atcatgcacc aggactggct caatggcaag gatttcaaat gcagggtcaa cagtgcagct      960
ttcctgccc ccacgagaa aaccatctcc aaaaccaaag gcagaccgaa ggctccacag      1020
gtgtacacca ttccacctcc caaggagcag atggccaagg ataaagtcag tctgacctgc      1080
atgataacag acttcttccc tgaagacatt actgtggagt ggcagtggaa tgggcagcca      1140
gcggagaact acaagaacac tcagcccatc atggacacag atggctctta cttcgtctac      1200
agcaagctca atgtgcagaa gagcaactgg gaggcaggaa atactttcac ctgctctgtg      1260

ttacatgagg gcctgcacaa ccaccatact gagaagagcc tctcccactc tcctggtaaa      1320
<210> 331

```

<211> 440

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of C106B9 heavy chain

<400> 331

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Trp Ile Glu Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala His Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Thr Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala

115 120 125

Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu

130 135 140

Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly

145 150 155 160

Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp

165 170 175

Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro

180 185 190

Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys

195 200 205

Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile

210 215 220
Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro

225 230 235 240
Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val

245 250 255
Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val

260 265 270
Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln

275 280 285
Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln

290 295 300
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala

305 310 315 320
Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro

325 330 335
Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala

340 345 350
Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu

355 360 365
Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr

370 375 380
Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr

385 390 395 400
Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe

405 410 415
Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys

420 425 430
Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys

435 440
<210> 332

<211> 30

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Nucleic Acid sequence of C106B9 light chain CDR
 <400> 332
 agtgtcagct caagtgtaga ttacattcac 30
 <210> 333
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Nucleic Acid sequence of C106B9 light chain CDR
 <400> 333
 agcacatcca tcttggttc t 21
 <210> 334
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Nucleic Acid sequence of C106B9 light chain CDR
 <400> 334
 cagcaaagga gtagttaccc acccagc 27
 <210> 335
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Amino Acid sequence of C106B9 light chain CDR
 <400> 335
 Ser Val Ser Ser Ser Val Asp Tyr Ile His
 1 5 10
 <210> 336
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220>
 ><223> Amino Acid sequence of C106B9 light chain CDR
 <400> 336

Ser Thr Ser Ile Leu Ala Ser

1 5

<210> 337

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of C106B9 light chain CDR

<400> 337

Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Pro Thr

1 5

<210> 338

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of C106B9 heavy chain CDR

<400> 338

ggctactgga tagag

15

<210> 339

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of C106B9 heavy chain CDR

<400> 339

gagattttac ctggaagtgg tggactaac tacaatgaga aattcaaggg c

51

<210> 340

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of C106B9 heavy chain CDR

<400> 340

gatagtaact cctttactta c

21

<210> 341

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223

> Amino Acid sequence of C106B9 heavy chain CDR

<400> 341

Gly Tyr Trp Ile Glu

1 5

<210> 342

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of C106B9 heavy chain CDR

<400> 342

Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 343

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of C106B9 heavy chain CDR

<400> 343

Asp Ser Asn Ser Phe Thr Tyr

1 5

<210> 344

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of F184C7 light chain

<400> 344

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgtat ctgtgggaga aactgtcacc 60

atcacatgtc gagcaagtga gaatatattac agaaatttag catggtatca gcagaaacag 120

ggaaaatctc ctcaactcct ggtccatgct gcaacaaact tagcagatgg tgtgccatca 180

aggttcagtg gcagtggtac agacacacag tattccctca agatcaacag cctgcagtct 240

gaagattttg ggaattatta ctgtcaacat ttttggggga ctccgctcac gttcggtgct 300

gggaccaagc tggagctgaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 642

<210> 345

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of F184C7 light chain

<400> 345

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val

35 40 45

His Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala

100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140
 Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
 145 150 155 160
 Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
 165 170 175

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

210
 <210> 346
 <211> 1338
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Nucleic Acid sequence of F184C7 heavy chain
 <400> 346

caggttcagc tgcagcagtc tggacctgag atggtgaagc ctggggcctc agtgaagatt 60

ccctgcaagg cttctggcta cgcattcagt agctcctgga tgaactgggt gaagcagagg 120

cctggaaagg gtcttgagtg gattggacgg atttatcctg gagatggaga tactaactac 180

aatgagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgtagaca aatcctccag cacagtctac 240

atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct acttctgtgc aagagaggct 300

actacggtag tggccccgta ctactttgac tactggggcc aaggcaccac tctcacagtc 360

tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa 420

actaactcca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggtt atttcctga gccagtgaca 480

gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 540

tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gccacgcgag 600

accgtcacct gcaacgttgc ccaccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 660

cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 720

atcttcccc caaagcccaa ggatgtgtc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 780

gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt ttagatgat 840

gtggagggtgc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 900

tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 960

aggggtcaaca gtgcagcttt ccctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1020

agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat 1080

aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1140

cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1200

ggctcttact tcgtctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1260

actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1320

tcccactctc ctggtaaa 1338

<210> 347

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of F184C7 heavy chain

<400> 347

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Thr Thr Val Val Ala Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met
130 135 140

Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His
195 200 205

Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys
210 215 220

Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe
225 230 235 240

Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro
245 250 255

Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr
275 280 285

Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu
290 295 300

Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys
305 310 315 320

Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro
340 345 350

Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile
355 360 365

Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly

370 375 380
 Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp
 385 390 395 400
 Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp
 405 410 415
 Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His

420 425 430
 Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 348
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Nucleic Acid sequence of F184C7 light chain CDR
 <400> 348

cgagcaagtg agaatatatta cagaaattta gca 33

<210> 349
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Nucleic Acid sequence of F184C7 light chain CDR

<400> 349
 gctgcaacaa acttagcaga t 21

<210> 350
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Nucleic Acid sequence of F184C7 light chain CDR
 <400> 350

caacattttt gggggactcc gctcagc 27

<210> 351
 <211> 11
 <212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of F184C7 light chain CDR

<400> 351

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Arg Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 352

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of F184C7 light chain CDR

<400> 352

Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp

1 5

<210> 353

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of F184C7 light chain CDR

<400> 353

Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 354

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of F184C7 heavy chain CDR

<400> 354

attcagtagc tcttgatga ac

22

<210> 355

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of F184C7 heavy chain CDR

<400> 355
 cggatttatc ctggagatgg agatactaac tacaatgaga agttcaaggg c 51

<210> 356
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Nucleic Acid sequence of F184C7 heavy chain CDR

<400> 356
 gaggtacta cggtagtggc cccgtactac ttgactac 39

<210> 357
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Amino Acid sequence of F184C7 heavy chain CDR

<400> 357
 Phe Ser Ser Ser Trp Met Asn
 1 5

<210> 358
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Amino Acid sequence of F184C7 heavy chain CDR

<400> 358
 Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 359
 <211> 13
 <212>
 > PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Amino Acid sequence of F184C7 heavy chain CDR

<400> 359

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

1 5 10

<210> 360

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of D10A3 light chain

<400> 360

aatattgtgc tgaccagac tcccaaattc ctgcttgtat cagcaggaga cagggtttcc 60

ataacctgca aggccagtc gcggtggaat aatgatgtag cttggtacca acagaagcca 120

gggcagtctc ctaaactgct gatatactat gcatccaatc gctacactgg agtcctgat 180

cgcttcactg gcagtggata tgggacggat ttcactttca ccatcagcac tgtgcaggct 240

gaagacctgg cagtttattt ctgtcagcag gattatagct ctccattcac gttcggctcg 300

gggacaaagt tggaaataaa acgggctgat gctgcacaa ctgtatccat ctteccacca 360

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 642

<210> 361

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of D10A3 light chain

<400> 361

Asn Ile Val Leu Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

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

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

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

210

<210> 362

<211> 1332

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of D10A3 heavy chain

<

400> 362

gaggtccagc tgcaacagtt tggaactgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata	60
tcctgcaagg ctcttggtca cacattcact gactacaaca tggactgggt gaagcagagc	120
catggaaaga gccttgagtg gattggagat attaataccta actatgatac tactacctac	180
aaccagaagt tcaagggaaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac	240
atggagctcc gcagcctgac ttctgaggac actgcagtct tttactgtgc aagaaggaac	300

tatggtaact acgtgggggtt tgacttctgg ggccaaggca ccactctcac agtctcctca 360
gccaaaacga caccctcatc tgtctatcca ctggcccttg gatctgctgc ccaaactaac 420

tccatggtga cctgggatg cctggtcaag ggtattttcc ctgagccagt gacagtgacc 480
tggaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac 540
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc cctccagca cctggcccag cgagaccgtc 600
acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgcccagg 660
gatttgtggtt gtaagccttg catagtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 720
ccccc aaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttggtg 780
gtagacatca gcaaggatga tcccagggtc cagttcagct ggttttaga tgatgtggag 840

gtgcacacag ctgagacgca acccggggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 900
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 960
aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 1020
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1080
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtggt 1140
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1200
tacttctgtc acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 1260

acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctccac 1320
tctctggtg aa 1332

<210> 363

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of D10A3 heavy chain

<400> 363

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Tyr Asp Thr Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

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

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

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

Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His
 420 425 430
 His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440

<210> 364

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of D10A3 light chain CDR

<400> 364

aaggccagtc agcgtgtgaa taatgatgta gct

33

<210> 365

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of D10A3 light chain CDR

<400> 365

tatgcatcca atcgctacac t

21

<210> 366

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of D10A3 light chain CDR

<400> 366

cagcaggatt atagctctcc attcacg

27

<210> 367

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of D10A3 light chain CDR

<400> 367

Lys Ala Ser Gln Arg Val Asn Asn Asp Val Ala

1

5

10

<210> 368

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of D10A3 light chain CDR

<400> 368

Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr

1

5

<210> 369

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of D10A3 light chain CDR

<400> 369

Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Phe Thr

1

5

<210> 370

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of D10A3 heavy chain CDR

<400> 370

gactacaaca tggac

15

<210> 371

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of D10A3 heavy chain CDR

<400> 371

gatattaatc ctaactatga tactactacc tacaaccaga agttcaaggg a

51

<210> 372

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleic Acid sequence of D10A3 heavy chain CDR

<400> 372

aggaactatg gtaactacgt ggggtttgac ttc

33

<210> 373

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of D10A3 heavy chain CDR

<400> 373

Asp Tyr Asn Met Asp

1 5

<210> 374

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of D10A3 heavy chain CDR

<400> 374

Asp Ile Asn Pro Asn Tyr Asp Thr Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15
Gly

<210> 375

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Amino Acid sequence of D10A3 heavy chain CDR

<400> 375

Arg Asn Tyr Gly Asn Tyr Val Gly Phe Asp Phe

1 5 10

<210> 376

<211> 163

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 376

Met Lys Trp Lys Ala Leu Phe Thr Ala Ala Ile Leu Gln Ala Gln Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Leu Phe Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr

50 55 60

Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg

65 70 75 80

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met

85 90 95

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu

100 105 110

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys

115 120 125

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

<210> 377

<211> 164

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 377

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

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

115 120 125
 Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
 130 135 140
 Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
 145 150 155 160
 Leu Pro Pro Arg

<210> 378

<211> 123

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 378

Met Leu Arg Leu Leu Leu Ala Leu Asn Leu Phe Pro Ser Ile Gln Val

1 5 10 15

Thr Gly Asn Lys Ile Leu Val Lys Gln Ser Pro Met Leu Val Ala Tyr

20 25 30

Asp Asn Ala Val Asn Leu Ser Trp Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu

35 40 45

Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly

50 55 60

Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe

65 70 75 80

Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn

85 90 95

Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr

100 105 110

Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser

115 120

<210> 379

<211> 101

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 379

Met Leu Arg Leu Leu Leu Ala Leu Asn Leu Phe Pro Ser Ile Gln Val

1 5 10 15

Thr Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys

20 25 30

Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser

35 40 45
 Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg
 50 55 60
 Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro
 65 70 75 80

 Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe
 85 90 95
 Ala Ala Tyr Arg Ser
 100
 <210> 380
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 380
 Met Leu Arg Leu Leu Leu Ala Leu Asn Leu Phe Pro Ser Ile Gln Val
 1 5 10 15
 Thr Gly Asn Lys Ile Leu Val Lys Gln Ser Pro Met Leu Val Ala Tyr
 20 25 30

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

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

Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly
145 150 155 160

Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile
165 170 175

Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met
180 185 190

Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro
195 200 205

Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
210 215 220

<210> 381

<

211> 255

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 381

Met Gly Asn Ser Cys Tyr Asn Ile Val Ala Thr Leu Leu Leu Val Leu
1 5 10 15

Asn Phe Glu Arg Thr Arg Ser Leu Gln Asp Pro Cys Ser Asn Cys Pro
20 25 30

Ala Gly Thr Phe Cys Asp Asn Asn Arg Asn Gln Ile Cys Ser Pro Cys
35 40 45

Pro Pro Asn Ser Phe Ser Ser Ala Gly Gly Gln Arg Thr Cys Asp Ile

50 55 60

Cys Arg Gln Cys Lys Gly Val Phe Arg Thr Arg Lys Glu Cys Ser Ser
65 70 75 80

Thr Ser Asn Ala Glu Cys Asp Cys Thr Pro Gly Phe His Cys Leu Gly
85 90 95

Ala Gly Cys Ser Met Cys Glu Gln Asp Cys Lys Gln Gly Gln Glu Leu
100 105 110

Thr Lys Lys Gly Cys Lys Asp Cys Cys Phe Gly Thr Phe Asn Asp Gln

115 120 125

Lys Arg Gly Ile Cys Arg Pro Trp Thr Asn Cys Ser Leu Asp Gly Lys
 130 135 140
 Ser Val Leu Val Asn Gly Thr Lys Glu Arg Asp Val Val Cys Gly Pro
 145 150 155 160
 Ser Pro Ala Asp Leu Ser Pro Gly Ala Ser Ser Val Thr Pro Pro Ala
 165 170 175
 Pro Ala Arg Glu Pro Gly His Ser Pro Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu
 180 185 190
 Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu
 195 200 205
 Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
 210 215 220
 Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
 225 230 235 240
 Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
 245 250 255
 <210> 382
 <211> 199
 <212> PRT
 <213> homo sapiens
 <400> 382
 Met Lys Ser Gly Leu Trp Tyr Phe Phe Leu Phe Cys Leu Arg Ile Lys
 1 5 10 15
 Val Leu Thr Gly Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile
 20 25 30
 Phe His Asn Gly Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val
 35 40 45
 Gln Gln Phe Lys Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp
 50 55 60
 Leu Thr Lys Thr Lys Gly Ser Gly Asn Thr Val Ser Ile Lys Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Phe Cys His Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu

85 90 95
Tyr Asn Leu Asp His Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser
100 105 110

Ile Phe Asp Pro Pro Pro Phe Lys Val Thr Leu Thr Gly Gly Tyr Leu
115 120 125

His Ile Tyr Glu Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Phe Trp Leu Pro
130 135 140

Ile Gly Cys Ala Ala Phe Val Val Val Cys Ile Leu Gly Cys Ile Leu
145 150 155 160

Ile Cys Trp Leu Thr Lys Lys Lys Tyr Ser Ser Ser Val His Asp Pro
165 170 175

Asn Gly Glu Tyr Met Phe Met Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser
180 185 190

Arg Leu Thr Asp Val Thr Leu
195

<210> 383

<211> 277

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 383

Met Cys Val Gly Ala Arg Arg Leu Gly Arg Gly Pro Cys Ala Ala Leu
1 5 10 15

Leu Leu Leu Gly Leu Gly Leu Ser Thr Val Thr Gly Leu His Cys Val
20 25 30

Gly Asp Thr Tyr Pro Ser Asn Asp Arg Cys Cys His Glu Cys Arg Pro
35 40 45

Gly Asn Gly Met Val Ser Arg Cys Ser Arg Ser Gln Asn Thr Val Cys
50 55 60

Arg Pro Cys Gly Pro Gly Phe Tyr Asn Asp Val Val Ser Ser Lys Pro
65 70 75 80

Cys Lys Pro Cys Thr Trp Cys Asn Leu Arg Ser Gly Ser Glu Arg Lys

85

90

95

Gln Leu Cys Thr Ala Thr Gln Asp Thr Val Cys Arg Cys Arg Ala Gly

100

105

110

Thr Gln Pro Leu Asp Ser Tyr Lys Pro Gly Val Asp Cys Ala Pro Cys

115

120

125

Pro Pro Gly His Phe Ser Pro Gly Asp Asn Gln Ala Cys Lys Pro Trp

130

135

140

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

145

150

155

160

Ser Ser Asp Ala Ile Cys Glu Asp Arg Asp Pro Pro Ala Thr Gln Pro

165

170

175

Gln Glu Thr Gln Gly Pro Pro Ala Arg Pro Ile Thr Val Gln Pro Thr

180

185

190

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

195

200

205

Val Pro Gly Gly Arg Ala Val Ala Ala Ile Leu Gly Leu Gly Leu Val

210

215

220

Leu Gly Leu Leu Gly Pro Leu Ala Ile Leu Leu Ala Leu Tyr Leu Leu

225

230

235

240

Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp Ala His Lys Pro Pro Gly Gly

245

250

255

Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln Glu Glu Gln Ala Asp Ala His Ser

260

265

270

Thr Leu Ala Lys Ile

275

<210> 384

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> short peptide

<400> 384

Asp Leu Met Gly Tyr Ile Pro Leu Val

1 5