(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년05월08일
(11) 등록번호 10-2528825
(24) 등록일자 2023년04월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/725 (2006.01) *A61K 35/17* (2015.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
C12N 5/0783 (2010.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/7051 (2013.01)
A61K 35/17 (2023.05)
(21) 출원번호 10-2022-7000405(분할)
(22) 출원일자(국제) 2016년03월30일
심사청구일자 2022년02월04일
(85) 번역문제출일자 2022년01월05일
(65) 공개번호 10-2022-0008941
(43) 공개일자 2022년01월21일
(62) 원출원 특허 10-2021-7002139
원출원일자(국제) 2016년03월30일
심사청구일자 2021년03월30일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2016/051808
(87) 국제공개번호 WO 2016/166630
국제공개일자 2016년10월20일
(30) 우선권주장
62/146,825 2015년04월13일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
WO2013154760 A1
WO2014152177 A1

(73) 특허권자
화이자 인코포레이티드
미국 뉴욕주 10001-2192 뉴욕 허드슨 블러바드 이스트 66
(72) 발명자
쿠오, 트레이시 치아-치엔
미국 94401 캘리포니아주 센머테이오 나인스 애비뉴 225 #307
차파로 리거스, 하비에르 페르난도
미국 94401 캘리포니아주 센머테이오 페닌술라 애비뉴 904
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

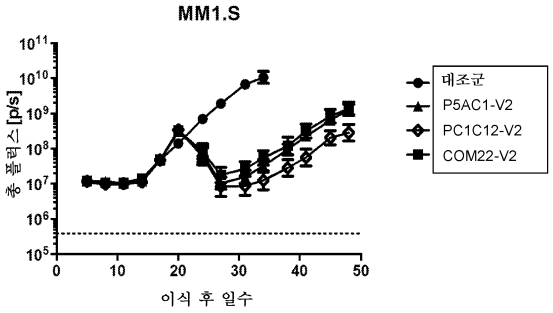
전체 청구항 수 : 총 23 항 심사관 : 곽희찬

(54) 발명의 명칭 **B-세포 성숙 항원을 표적화하는 키메라 항원 수용체**

(57) 요 약

본 발명은 BCMA (B-세포 성숙 항원)에 특이적으로 결합하는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 제공한다. 본 발명은 추가로 이러한 CAR을 포함하는 조작된 면역 세포, CAR-코딩 핵산, 및 이러한 CAR, 조작된 면역 세포, 및 핵산을 제조하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 BCMA를 발현하는 악성 세포와 연관된 상태 (예를 들어, 암)의 치료를 위한 이들 CAR 및 조작된 면역 세포의 사용을 위한 치료 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/2878 (2013.01)
C12N 5/0636 (2023.05)
C07K 2317/92 (2013.01)
C07K 2319/02 (2013.01)
C07K 2319/03 (2013.01)
C12N 2510/00 (2013.01)

(72) 발명자
사수, 바브라 존슨
미국 94110 캘리포니아주 샌프란시스코 브라이언트 스트리트 2125 #316
갈레토, 로만
프랑스 75014 파리 뤼 에르네스트 크레송 12
볼다이포우어, 비얀 안드레
미국 94114 캘리포니아주 샌프란시스코 포틴스 스트리트 860 아파트먼트 3
소머, 세자르 아돌포
미국 94401 캘리포니아주 센머테이오 노스 엘 카미노 리얼 155 아파트먼트 #31
반 블라콤, 토마스 존
미국 94611 캘리포니아주 오클랜드 쉘톤 드라이브 6415
퍼텔, 토마트 찰스
미국 94402 캘리포니아주 센머테이오 크릭릿지 코트 29
라즈팔, 아르빈드
미국 94127 캘리포니아주 샌프란시스코 포에스터 스트리트 519
두샤토, 필립
프랑스 91210 드하베이 케 데 다메스 바토 파엉
주일레라, 알렉산드레
프랑스 75014 파리 뤼 드 아미할 뮤쉐 38
발통, 쥘리앙
프랑스 94220 샤헝똥 르 퐁 뤼 빅또흐 유고 19

(30) 우선권주장
62/286,473 2016년01월25일 미국(US)
62/301,177 2016년02월29일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

세포외 리간드-결합 도메인, 제1 막횡단 도메인, 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 B-세포 성숙 항원 (BCMA) 특이적 키메라 항원 수용체 (CAR)이며, 여기서 세포외 리간드-결합 도메인은 하기를 포함하는 단일 쇄 Fv 단편 (scFv)을 포함하는 것인 B-세포 성숙 항원 (BCMA) 특이적 키메라 항원 수용체 (CAR):

(a) 상보성 결정 영역 (CDR) 내에 있지 않은 아미노산에서 1개 내지 여러 개의 보존적 아미노산 치환을 갖는 서열식별번호: 33에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 (VH) 영역으로서, 여기서 VH CDR1은 서열식별번호: 150, 151 또는 152의 아미노산 서열을 포함하고; VH CDR2는 서열식별번호: 153 또는 154의 아미노산 서열을 포함하고; VH CDR3은 서열식별번호: 155의 아미노산 서열을 포함하는 것인 VH 영역; 및

상보성 결정 영역 (CDR) 내에 있지 않은 아미노산에서 1개 내지 여러 개의 보존적 아미노산 치환을 갖는 서열식별번호: 34에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 (VL) 영역으로서, 여기서 VL CDR1은 서열식별번호: 209의 아미노산 서열을 포함하고; VL CDR2는 서열식별번호: 221의 아미노산 서열을 포함하고; VL CDR3은 서열식별번호: 222의 아미노산 서열을 포함하는 것인 VL 영역;

(b) 서열식별번호: 72에 제시된 아미노산 서열 또는 CDR 내에 있지 않은 아미노산에서 1개 내지 여러 개의 보존적 아미노산 치환을 갖는 서열식별번호: 72에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역으로서, 여기서 VH CDR1은 서열식별번호: 150, 151 또는 152의 아미노산 서열을 포함하고; VH CDR2는 서열식별번호: 187 또는 188의 아미노산 서열을 포함하고; VH CDR3은 서열식별번호: 155의 아미노산 서열을 포함하는 것인 VH 영역; 및

서열식별번호: 73에 제시된 아미노산 서열 또는 CDR 내에 있지 않은 아미노산에서 1개 내지 여러 개의 보존적 아미노산 치환을 갖는 서열식별번호: 73에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역으로서, 여기서 VL CDR1은 서열식별번호: 249의 아미노산 서열을 포함하고; VL CDR2는 서열식별번호: 221의 아미노산 서열을 포함하고; VL CDR3은 서열식별번호: 225의 아미노산 서열을 포함하는 것인 VL 영역;

(c) 서열식별번호: 39에 제시된 아미노산 서열 또는 CDR 내에 있지 않은 아미노산에서 1개 내지 여러 개의 보존적 아미노산 치환을 갖는 서열식별번호: 39에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역으로서, 여기서 VH CDR1은 서열식별번호: 150, 151 또는 152의 아미노산 서열을 포함하고; VH CDR2는 서열식별번호: 165 또는 166의 아미노산 서열을 포함하고; VH CDR3은 서열식별번호: 155의 아미노산 서열을 포함하는 것인 VH 영역; 및

서열식별번호: 40에 제시된 아미노산 서열 또는 CDR 내에 있지 않은 아미노산에서 1개 내지 여러 개의 보존적 아미노산 치환을 갖는 서열식별번호: 40에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역으로서, 여기서 VL CDR1은 서열식별번호: 226의 아미노산 서열을 포함하고; VL CDR2는 서열식별번호: 221의 아미노산 서열을 포함하고; VL CDR3은 서열식별번호: 227의 아미노산 서열을 포함하는 것인 VL 영역;

(d) 서열식별번호: 76에 제시된 아미노산 서열 또는 CDR 내에 있지 않은 아미노산에서 1개 내지 여러 개의 보존적 아미노산 치환을 갖는 서열식별번호: 76에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역으로서, 여기서 VH CDR1은 서열식별번호: 151, 156 또는 157의 아미노산 서열을 포함하고; VH CDR2는 서열식별번호: 159 또는 162의 아미노산 서열을 포함하고; VH CDR3은 서열식별번호: 161의 아미노산 서열을 포함하는 것인 VH 영역; 및

서열식별번호: 77에 제시된 아미노산 서열 또는 CDR 내에 있지 않은 아미노산에서 1개 내지 여러 개의 보존적 아미노산 치환을 갖는 서열식별번호: 77에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역으로서, 여기서 VL CDR1은 서열식별번호: 251의 아미노산 서열을 포함하고; VL CDR2는 서열식별번호: 252의 아미노산 서열을 포함하고; VL CDR3은 서열식별번호: 253의 아미노산 서열을 포함하는 것인 VL 영역;

(e) 서열식별번호: 83에 제시된 아미노산 서열 또는 CDR 내에 있지 않은 아미노산에서 1개 내지 여러 개의 보존적 아미노산 치환을 갖는 서열식별번호: 83에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역으로서, 여기서 VH CDR1은 서열식별번호: 151, 156 또는 157의 아미노산 서열을 포함하고; VH CDR2는 서열식별번호: 190 또는 191의 아미노산 서열을 포함하고; VH CDR3은 서열식별번호: 161의 아미노산 서열을 포함하는 것인 VH 영역; 및

서열식별번호: 84에 제시된 아미노산 서열 또는 CDR 내에 있지 않은 아미노산에서 1개 내지 여러 개의 보존적

아미노산 치환을 갖는 서열식별번호: 84에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역으로서, 여기서 VL CDR1은 서열식별번호: 262의 아미노산 서열을 포함하고; VL CDR2는 서열식별번호: 252의 아미노산 서열을 포함하고; VL CDR3은 서열식별번호: 263의 아미노산 서열을 포함하는 것인 VL 영역;

(f) 서열식별번호: 92에 제시된 아미노산 서열 또는 CDR 내에 있지 않은 아미노산에서 1개 내지 여러 개의 보존적 아미노산 치환을 갖는 서열식별번호: 92에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역으로서, 여기서 VH CDR1은 서열식별번호: 150, 151 또는 152의 아미노산 서열을 포함하고; VH CDR2는 서열식별번호: 154 또는 169의 아미노산 서열을 포함하고; VH CDR3은 서열식별번호: 155의 아미노산 서열을 포함하는 것인 VH 영역; 및

서열식별번호: 93에 제시된 아미노산 서열 또는 CDR 내에 있지 않은 아미노산에서 1개 내지 여러 개의 보존적 아미노산 치환을 갖는 서열식별번호: 93에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역으로서, 여기서 VL CDR1은 서열식별번호: 271의 아미노산 서열을 포함하고; VL CDR2는 서열식별번호: 221의 아미노산 서열을 포함하고; VL CDR3은 서열식별번호: 272의 아미노산 서열을 포함하는 것인 VL 영역;

(g) 서열식별번호: 25에 제시된 아미노산 서열 또는 CDR 내에 있지 않은 아미노산에서 1개 내지 여러 개의 보존적 아미노산 치환을 갖는 서열식별번호: 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역으로서, 여기서 VH CDR1은 서열식별번호: 129, 130 또는 131의 아미노산 서열을 포함하고; VH CDR2는 서열식별번호: 139 또는 140의 아미노산 서열을 포함하고; VH CDR3은 서열식별번호: 134의 아미노산 서열을 포함하는 것인 VH 영역; 및

서열식별번호: 18에 제시된 아미노산 서열 또는 CDR 내에 있지 않은 아미노산에서 1개 내지 여러 개의 보존적 아미노산 치환을 갖는 서열식별번호: 18에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역으로서, 여기서 VL CDR1은 서열식별번호: 217의 아미노산 서열을 포함하고; VL CDR2는 서열식별번호: 210의 아미노산 서열을 포함하고; VL CDR3은 서열식별번호: 216의 아미노산 서열을 포함하는 것인 VL 영역;

(h) CDR 내에 있지 않은 아미노산에서 1개 내지 여러 개의 보존적 아미노산 치환을 갖는 서열식별번호: 112에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역으로서, 여기서 VH CDR1은 서열식별번호: 151, 156 또는 157의 아미노산 서열을 포함하고; VH CDR2는 서열식별번호: 158 또는 159의 아미노산 서열을 포함하고; VH CDR3은 서열식별번호: 155의 아미노산 서열을 포함하는 것인 VH 영역; 및

CDR 내에 있지 않은 아미노산에서 1개 내지 여러 개의 보존적 아미노산 치환을 갖는 서열식별번호: 38에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역으로서, 여기서 VL CDR1은 서열식별번호: 209의 아미노산 서열을 포함하고; VL CDR2는 서열식별번호: 221의 아미노산 서열을 포함하고; VL CDR3은 서열식별번호: 225의 아미노산 서열을 포함하는 것인 VL 영역; 또는

(i) 서열식별번호: 8에 제시된 아미노산 서열 또는 CDR 내에 있지 않은 아미노산에서 1개 내지 여러 개의 보존적 아미노산 치환을 갖는 서열식별번호: 8에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역으로서, 여기서 VH CDR1은 서열식별번호: 129, 130 또는 131의 아미노산 서열을 포함하고; VH CDR2는 서열식별번호: 132 또는 133의 아미노산 서열을 포함하고; VH CDR3은 서열식별번호: 137의 아미노산 서열을 포함하는 것인 VH 영역; 및

서열식별번호: 80에 제시된 아미노산 서열 또는 CDR 내에 있지 않은 아미노산에서 1개 내지 여러 개의 보존적 아미노산 치환을 갖는 서열식별번호: 80에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역으로서, 여기서 VL CDR1은 서열식별번호: 377의 아미노산 서열을 포함하고; VL CDR2는 서열식별번호: 210의 아미노산 서열을 포함하고; VL CDR3은 서열식별번호: 214의 아미노산 서열을 포함하는 것인 VL 영역.

청구항 2

제1항에 있어서, VH 영역이 서열식별번호: 150, 151 또는 152에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1; 서열식별번호: 153 또는 154에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2; 및 서열식별번호: 155에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3을 포함하고, VL 영역이 서열식별번호: 209에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1; 서열식별번호: 221에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2; 및 서열식별번호: 222에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하는 것인 BCMA 특이적 CAR.

청구항 3

제1항에 있어서, VH 영역이 서열식별번호: 151, 156 또는 157에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1; 서열식별번호: 158 또는 159에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2; 및 서열식별번호: 155에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3을 포함하고, VL 영역이 서열식별번호: 209에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL

CDR1; 서열식별번호: 221에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2; 및 서열식별번호: 225에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하는 것인 BCMA 특이적 CAR.

청구항 4

제1항에 있어서, VH 영역이 서열식별번호: 112에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역이 서열식별번호: 38에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 것인 BCMA 특이적 CAR.

청구항 5

제1항에 있어서, VH 영역이 서열식별번호: 33에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역이 서열식별번호: 34에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 것인 BCMA 특이적 CAR.

청구항 6

세포외 리간드-결합 도메인, 제1 막횡단 도메인, 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 B-세포 성숙 항원 (BCMA) 특이적 키메라 항원 수용체 (CAR)이며, 여기서 세포외 리간드-결합 도메인은 CDR 내에 있지 않은 1개 내지 여러 개의 보존적 아미노산 치환을 갖는 서열식별번호: 112에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 CDR 내에 있지 않은 1개 내지 여러 개의 보존적 아미노산 치환을 갖는 서열식별번호: 38에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는 단일 쇄 Fv 단편 (scFv)을 포함하는 것인 B-세포 성숙 항원 (BCMA) 특이적 키메라 항원 수용체 (CAR).

청구항 7

세포외 리간드-결합 도메인, 제1 막횡단 도메인, 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 B-세포 성숙 항원 (BCMA) 특이적 키메라 항원 수용체 (CAR)이며, 여기서 세포외 리간드-결합 도메인은 CDR 내에 있지 않은 1개 내지 여러 개의 보존적 아미노산 치환을 갖는 서열식별번호: 33에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 CDR 내에 있지 않은 1개 내지 여러 개의 보존적 아미노산 치환을 갖는 서열식별번호: 34에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는 단일 쇄 Fv 단편 (scFv)을 포함하는 것인 B-세포 성숙 항원 (BCMA) 특이적 키메라 항원 수용체 (CAR).

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) 세포내 신호전달 도메인이 CD3ζ 신호전달 도메인, 4-1BB 도메인 또는 둘 다를 포함하는 것;

(b) 제1 막횡단 도메인이 CD8α 쇄 막횡단 도메인을 포함하는 것; 및

(c) 세포외 리간드-결합 도메인(들), 제1 막횡단 도메인, 및 세포내 신호전달 도메인(들)이 단일 폴리펩티드 상에 존재하는 것

으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나를 특징으로 하는 BCMA 특이적 CAR.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) 제2 세포내 신호전달 도메인;

(b) 세포외 리간드-결합 도메인과 제1 막횡단 도메인 사이에 줄기 도메인;

(c) CD20 에피토프; 및

(d) BCMA에 대해 특이적이지 않은 또 다른 세포외 리간드-결합 도메인

으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나를 추가적으로 포함하는 것인 BCMA 특이적 CAR.

청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 서열식별번호: 344에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 것인 BCMA 특이적 CAR.

청구항 11

제10항에 있어서, CD20 에피토프를 추가로 포함하는 것인 BCMA 특이적 CAR.

청구항 12

제11항에 있어서, CD20 에피토프가 서열식별번호: 397 또는 서열식별번호: 398에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 것인 BCMA 특이적 CAR.

청구항 13

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 서열식별번호: 396에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 것인 BCMA 특이적 CAR.

청구항 14

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 BCMA 특이적 CAR을 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 15

제14항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터.

청구항 16

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 BCMA 특이적 CAR을 세포 표면 막에서 발현하는 조작된 면역 세포.

청구항 17

제14항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조작된 면역 세포.

청구항 18

제16항에 있어서,

(a) BCMA에 대해 특이적이지 않은 또 다른 CAR을 추가로 포함하는 것;

(b) 자살 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 추가로 포함하는 것;

(c) 1종 이상의 파괴 내인성 유전자를 추가로 포함하는 것, 여기서 내인성 유전자는 TCRα, TCRβ, CD52, 글루코코르티코이드 수용체 (GR), 데옥시시티딘 키나제 (dCK) 또는 면역 체크포인트 단백질, 또는 프로그램화된 사멸-1 (PD-1)을 코딩함; 및

(d) 면역 세포가 건강한 공여자로부터 수득된 것

으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나를 특징으로 하는 조작된 면역 세포.

청구항 19

제18항에 있어서, 조작된 면역 세포가 T 세포 또는 NK 세포인 것인 조작된 면역 세포.

청구항 20

제16항의 조작된 면역 세포를 포함하는 제약 조성물로, 다발성 골수종, 악성 형질 세포 신생물, 호지킨 림프종, 결절성 림프구 우세형 호지킨 림프종, 칼러병 및 골수종증, 형질 세포 백혈병, 형질세포종, B-세포 전림프구성 백혈병, 모발상 세포 백혈병, B-세포 비-호지킨 림프종 (NHL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 여포성 림프종, 버킷 림프종, 변연부 림프종, 외투 세포 림프종, 대세포 림프종, 전구체 B-림프모구성 림프종, 골수성 백혈병, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 미만성 대 B 세포 림프종, 점막-연관 림프 조직 림프종, 소세포 림프구성 림프종, 원발성 종격 (흉선) 대 B-세포 림프종, 림프형질세포성 림프종, 결절성 변연부 B 세포 림프종, 비장 변연부 림프종, 혈관내 대 B-세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 림프종성 육아종증, T 세포/조직구-풍부 대 B-세포 림프종, 원발성 중추 신경계 림프종, 원발성 피부 미만성 대 B-세포 림프종 (하지 유형), 고령자의 EBV 양성 미만성 대 B-세포 림프종, 염증과 연관된 미만성 대 B-세포 림프종, ALK-양성 대 B-세포 림프종, 형질모세포 림프종, HHV8-연관된 다중심

성 캐슬만병에서 발생하는 대 B-세포 림프종, 미만성 대 B-세포 림프종과 버킷 림프종 사이의 중간 특색을 갖는 미분류 B-세포 림프종, 미만성 대 B-세포 림프종과 전형적 호지킨 림프종 사이의 중간 특색을 갖는 미분류 B-세포 림프종, 및 다른 B-세포 관련된 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된 B-세포 관련된 암을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, BCMA 발현 악성 세포를 갖는 대상체에서 종양 성장 또는 진행을 억제하기 위한, 대상체에서 BCMA 발현 악성 세포의 전이를 억제하기 위한, 또는 BCMA 발현 악성 세포를 갖는 대상체에서 종양 퇴행을 유도하기 위한 제약 조성물.

청구항 22

a. 면역 세포를 제공하는 것; 및

b. 세포 내로 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 BCMA 특이적 CAR을 코딩하는 적어도 1종의 폴리뉴클레오티드를 도입하는 것

을 포함하는, BCMA 특이적 CAR을 발현하는 면역 세포를 조작하는 시험관내 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 세포 내로 BCMA에 대해 특이적이지 않은 CAR을 코딩하는 적어도 1종의 폴리뉴클레오티드를 도입하는 것을 추가적으로 포함하는, BCMA 특이적 CAR을 발현하는 면역 세포를 조작하는 시험관내 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 키메라 항원 수용체 (CAR)에 관한 것이다. CAR은 리간드-결합 도메인 특성을 이용하여 면역 세포 특이성 및 반응성을 선택된 표적에 대해 재지시할 수 있다. 특히, 본 발명은 B-세포 성숙 항원에 특이적으로 결합하는 CAR (BCMA 특이적 CAR)에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 BCMA 특이적 CAR을 코딩하는 폴리뉴클레오티드 및 표면에서 BCMA 특이적 CAR을 발현하는 단리된 세포에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 표면에서 BCMA 특이적 CAR을 발현하는 면역 세포를 조작하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 B-세포 림프종 및 백혈병을 치료하는데 특히 유용하다. 본 발명은 추가로 BCMA 특이적 CAR을 포함하는 면역 세포 (BCMA 특이적 CAR-T 세포), BCMA 특이적 CAR-T 세포를 포함하는 조성물, 및 BCMA를 발현하는 악성 세포와 연관된 상태 (예를 들어, 암)을 치료하기 위해 BCMA 특이적 CAR-T 세포를 사용하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 다발성 골수종은 클론 형질 세포의 축적을 특징으로 하는 악성종양이다 (예를 들어 문헌 [Lonial et al., Clinical Cancer Res., 77(6): 1264-1277 (2011)] 참조). MM을 위한 현행 요법은 종종 완화를 발생시키지만, 거의 모든 환자는 결국 재발하여 사망한다 (예를 들어 문헌 [Rajkumar, Nature Rev. Clinical Oncol, 5(8): 479-491 (2011)] 참조).

[0003] 악성종양-연관 항원을 인식하도록 유전자 변형된 T 세포의 입양 전달은 암을 치료하기 위한 새로운 접근법으로서의 가능성을 보여주고 있다 (예를 들어 문헌 [Brenner et al., Current Opinion in Immunology, 22(2): 251-257 (2010); Rosenberg et al., Nature Reviews Cancer, 8(4): 299-308 (2008)] 참조). T 세포는 항원 인식 모이어티 및 T 세포 활성화 도메인으로 구성된 융합 단백질인 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하도록 유전자 변형될 수 있다 (예를 들어 문헌 [Eshhar et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90(2): 720-724 (1993), 및 Sadelain et al., Curr. Opin. Immunol, 21(2): 215-223 (2009)] 참조).

[0004] B-세포 성숙 항원 (BCMA, CD269, 또는 TNFRSF17)은 종양 괴사 인자 수용체 (TNFR) 슈퍼패밀리의 구성원이다. BCMA는 t(4;16) 전위를 함유하는 악성 인간 T 세포 림프종에서 확인되었다. 유전자는 B-세포 계열에서 선택적으로 발현되며, 항체 분비 세포인 형질모세포 및 형질 세포에서 최고로 발현된다. BCMA는 2종의 리간드인 B-세포 활성화 인자 (BAFF) (또한 B-림프구 자극자 (BLyS) 및 APOL-관련 백혈구 발현된 리간드 (TALL-1)로도 불림) 및 증식-유도 리간드 (APRIL)에 각각 1uM 및 16 nM의 친화도로 결합한다. BCMA에의 APRIL 또는 BAFF의 결합은 NF-카파 B, Elk-1, c-Jun N-말단 키나제 및 p38 미토겐-활성화된 단백질 키나제를 수반하는 신호전달 캐스케이

드를 촉진하며, 이는 세포 생존 및 증식을 위한 신호를 생성한다.

[0005] BCMA는 또한 악성 B 세포, 및 다발성 골수종, 형질세포종, 호지킨 림프종 및 만성 림프구성 백혈병을 포함한, B 림프구를 수반하는 여러 암에서 발현된다. 형질모세포가 수반되는 자가면역 질환, 예컨대 전신 홍반성 루푸스(SLE) 및 류마티스 관절염에서, BCMA 발현 항체-생산 세포는 자기를 공격하는 자가항체를 분비한다.

[0006] 다발성 골수종의 경우에, 매년 약 24,000건의 새로운 사례가 미국에서 새롭게 진단되고, 이 수는 미국에서 새롭게 진단된 혈액암의 약 15%를 나타낸다. 매년 평균 11,000건의 사망이 다발성 골수종으로부터 발생하고, 평균 5-년 생존율은 약 44%이며 중앙 생존기간은 50-55개월이다. 다발성 골수종에 대한 현행 치료는 형질 세포 아폽토시스 및/또는 파골세포 활성 감소에 초점이 맞춰져 있다 (예를 들어, 화학요법, 탈리도미드, 레날리도미드, 비스포스포네이트, 및/또는 프로테아솜 억제제, 예컨대 보르테조밉 (벨케이드(VELCADE)®) 또는 카르필조밉). 그러나, 다발성 골수종은 치유할 수 없는 질환으로 남아있고, 거의 모든 환자는 이들 작용제에 대한 저항성이 발생하여 결국 재발한다. 따라서, 다발성 골수종에 대한 대체 치료, 예컨대 BCMA 특이적 CAR 및 BCMA 특이적 CAR-T 세포를 포함한 항-BCMA 길항제를 사용하는 것은 우수한 치료제를 만들 것이다.

발명의 내용

[0007] BCMA에 결합하는 키메라 항원 수용체 (CAR)가 제공된다. 특정 BCMA 특이적 CAR은 T 세포에서 발현되었을 때 BCMA와의 접촉 시 T 세포를 활성화하는데 효과적이라는 것이 입증되어 있다. 유리하게는, 본원에 제공된 BCMA 특이적 CAR은 인간 및 시노몰구스 원숭이 BCMA에 결합한다. 또한 유리하게는, 본원에 제공된 BCMA 특이적 CAR-T 세포는 BCMA-발현 세포와의 접촉 시 탈과립화 활성, 증가된 인터페론 감마 생산 및/또는 세포독성 활성을 나타낸다.

[0008] 한 측면에서, 본 발명은 세포외 리간드-결합 도메인, 제1 막횡단 도메인, 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 BCMA 특이적 CAR을 제공하며, 여기서 세포외 리간드-결합 도메인 도메인은 (a) (i) 서열 SYX_1MX_2 (여기서 X_1은 A 또는 P이고; X_2는 T, N, 또는 S임) (서열식별번호(SEQ ID NO): 301), $GFTFX_1SY$ (여기서 X_1은 G 또는 S임) (서열식별번호: 302), 또는 $GFTFX_1SYX_2MX_3$ (여기서 X_1은 G 또는 S이고, X_2는 A 또는 P이고; X_3은 T, N, 또는 S임) (서열식별번호: 303)을 포함하는 중쇄 가변 (VH) 상보성 결정 영역 1 (CDR1); (ii) 서열 $AX_1X_2X_3X_4GX_5X_6X_7X_8YADX_9X_{10}KG$ (여기서 X_1은 I, V, T, H, L, A, 또는 C이고; X_2는 S, D, G, T, I, L, F, M, 또는 V이고; X_3은 G, Y, L, H, D, A, S, 또는 M이고; X_4는 S, Q, T, A, F, 또는 W이고; X_5는 G 또는 T이고; X_6은 N, S, P, Y, W, 또는 F이고; X_7은 S, T, I, L, T, A, R, V, K, G, 또는 C이고; X_8은 F, Y, P, W, H, 또는 G이고; X_9는 V, R, 또는 L이고; X_{10}은 G 또는 T임) (서열식별번호: 305), 또는 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ (여기서 X_1은 S, V, I, D, G, T, L, F, 또는 M이고; X_2는 G, Y, L, H, D, A, S, 또는 M이고; X_3은 S, G, F, 또는 W이고; X_4는 G 또는 S이고; X_5는 G 또는 T이고; X_6은 N, S, P, Y, 또는 W임) (서열식별번호: 306)을 포함하는 VH CDR2; 및 iii) 서열 $VSPIX_1X_2X_3X_4$ (여기서 X_1은 A 또는 Y이고; X_2는 A 또는 S이고; X_3은 G, Q, L, P, 또는 E임) (서열식별번호: 307), 또는 $YWPMX_1X_2$ (여기서 X_1은 D, S, T, 또는 A이고; X_2는 I, S, L, P, 또는 D임) (서열식별번호: 308)를 포함하는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및/또는 (b) (i) 서열 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$ (여기서 X_1은 R, G, W, A, 또는 C이고; X_2는 A, P, G, L, C, 또는 S이고; X_3은 S, G, 또는 R이고; X_4는 Q, C, E, V, 또는 I이고; X_5는 S, L, P, G, A, R, 또는 D이고; X_6은 V, G, 또는 I이고; X_7은 S, E, D, 또는 P이고; X_8은 S, P, F, A, M, E, V, N, D, 또는 Y이고; X_9는 I, T, V, E, S, A, M, Q, Y, H, 또는 R이고; X_{10}은 Y 또는 F이고; X_{11}은 L, W, 또는 P이고; X_{12}는 A, S, 또는 G임) (서열식별번호: 309)를 포함하는 경쇄 가변 (VL) CDR1; (ii) 서열 $X_1ASX_2RAX_3$ (여기서 X_1은 G 또는 D이고; X_2는 S 또는 I이고; X_3은 T 또는 P임) (서열식별번호: 310)을 포함하는 VL CDR2; 및 (iii) 서열 $QQYX_1X_2X_3PX_4T$ (여기서 X_1은 G, Q, E, L, F, A, S, M, K, R, 또는 Y이고; X_2는 S, R, T, G, V, F, Y, D, A, H, V, E, K, 또는 C이고; X_3은 W, F, 또는 S이고; X_4는 L 또는 I임) (서열식별번호: 311), 또는 $QQYX_1X_2X_3PX_4$ (여기서 X_1은 G, Q, E, L, F, A, S, M, R, K, 또는 Y이고; X_2는 S, R, T, G, R, V, D, A, H, E, K, C, F, 또는 Y이고; X_3은 W, S, 또는 F이고; X_4는 L 또는 I임) (서열식별번호: 312)를 포함하는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0009] 또 다른 측면에서, 본 발명은 세포외 리간드-결합 도메인, 제1 막횡단 도메인, 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 BCMA 특이적 CAR을 제공하며, 여기서 세포외 도메인은 서열식별번호: 33, 72, 39, 76, 83, 92, 25 또는 8에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 (VH) 영역으로부터의 3개의 CDR을 포함하는 VH 영역; 및 서열식별번호: 34, 73, 40, 77, 84, 93, 18 또는 80에 제시된 경쇄 가변 (VL) 영역으로부터의 3개의 CDR을 포함하는 VL 영역을 포함하는 단일 쇄 Fv 단편 (scFv)을 포함한다. 일부 실시양태에서, VH 영역은 서열식별번호: 33, 72, 39, 76, 83, 92, 25 또는 8에 제시된 서열 또는 CDR 내에 있지 않은 잔기에서 1개 또는 여러 개의 보존적 아미노산 치환을 갖는 그의 변이체를 포함할 수 있고/거나, VL 영역은 서열식별번호: 34, 73, 40, 77, 84, 93, 18, 또는 80에 제시된 아미노산 서열 또는 CDR 내에 있지 않은 아미노산에서 1개 또는 여러 개의 아미노산 치환을 갖는 그의 변이체를 포함할 수 있다.

[0010] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 BCMA 특이적 CAR의 세포외 리간드-결합 도메인 도메인은 (a) (i) 서열식별번호: 150, 151, 152, 156, 157, 129, 130 또는 131에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 (VH) 상보성 결정 영역 1 (CDR1); (ii) 서열식별번호: 153, 154, 187, 188, 165, 166, 162, 159, 190, 191, 169, 154, 139, 140, 132 또는 133에 제시된 서열을 포함하는 VH CDR2; 및 (iii) 서열식별번호: 155, 161, 134 또는 137에 제시된 서열을 포함하는 VH CD3을 포함하는 VH 영역; 및/또는 (b) (i) 서열식별번호: 209, 249, 226, 251, 262, 271, 217 또는 377에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 (VL) CDR1; (ii) 서열식별번호: 221, 252 또는 210에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR2; 및 (iii) 서열식별번호: 222, 225, 227, 253, 263, 272, 216 또는 214에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0011] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 BCMA 특이적 CAR의 세포외 리간드-결합 도메인 도메인은 (a) (i) 서열식별번호: 150, 151 또는 152에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 (VH) 상보성 결정 영역 1 (CDR1); (ii) 153 또는 154에 제시된 서열을 포함하는 VH CDR2; 및 (iii) 155에 제시된 서열을 포함하는 VH CD3을 포함하는 VH 영역; 및/또는 (b) (i) 서열식별번호: 209에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 (VL) CDR1; (ii) 서열식별번호: 221에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR2; 및 (iii) 서열식별번호: 222에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR2를 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0012] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 BCMA 특이적 CAR의 세포외 리간드-결합 도메인 도메인은 (a) (i) 서열식별번호: 150, 151 또는 152에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 (VH) 상보성 결정 영역 1 (CDR1); (ii) 서열식별번호: 187 또는 188에 제시된 서열을 포함하는 VH CDR2; 및 (iii) 서열식별번호: 155에 제시된 서열을 포함하는 VH CD3을 포함하는 VH 영역; 및/또는 (b) (i) 서열식별번호: 249에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 (VL) CDR1; (ii) 서열식별번호: 221에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 (iii) 서열식별번호: 225에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0013] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 BCMA 특이적 CAR의 세포외 리간드-결합 도메인 도메인은 (a) (i) 서열식별번호: 150, 151 또는 152에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 (VH) 상보성 결정 영역 1 (CDR1); (ii) 서열식별번호: 165 또는 166에 제시된 서열을 포함하는 VH CDR2; 및 (iii) 서열식별번호: 155에 제시된 서열을 포함하는 VH CD3을 포함하는 VH 영역; 및/또는 (b) (i) 서열식별번호: 226에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 (VL) CDR1; (ii) 서열식별번호: 221에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 (iii) 서열식별번호: 227에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0014] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 BCMA 특이적 CAR의 세포외 리간드-결합 도메인 도메인은 (a) (i) 서열식별번호: 156, 151 또는 157에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 (VH) 상보성 결정 영역 1 (CDR1); (ii) 서열식별번호: 162 또는 159에 제시된 서열을 포함하는 VH CDR2; 및 (iii) 서열식별번호: 161에 제시된 서열을 포함하는 VH CD3을 포함하는 VH 영역; 및/또는 (b) (i) 서열식별번호: 251에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 (VL) CDR1; (ii) 서열식별번호: 252에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 (iii) 서열식별번호: 253에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0015] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 BCMA 특이적 CAR의 세포외 리간드-결합 도메인 도메인은 (a) (i) 서열식별번호: 156, 151 또는 157에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 (VH) 상보성 결정 영역 1 (CDR1); (ii) 서열식별번호: 190 또는 191에 제시된 서열을 포함하는 VH CDR2; 및 (iii) 서열식별번호: 161에 제시된 서열을 포함하는 VH CD3을 포함하는 VH 영역; 및/또는 (b) (i) 서열식별번호: 262에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 (VL) CDR1; (ii) 서열식별번호: 252에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 (iii) 서열식별번호: 263에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0016] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 BCMA 특이적 CAR의 세포외 리간드-결합 도메인 도메인은 (a) (i) 서열식별번

호: 150, 151 또는 152에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 (VH) 상보성 결정 영역 1 (CDR1); (ii) 서열식별번호: 169 또는 154에 제시된 서열을 포함하는 VH CDR2; 및 (iii) 서열식별번호: 155에 제시된 서열을 포함하는 VH CD3을 포함하는 VH 영역; 및/또는 (b) (i) 서열식별번호: 271에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 (VL) CDR1; (ii) 서열식별번호: 221에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 (iii) 서열식별번호: 272에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0017] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 BCMA 특이적 CAR의 세포외 리간드-결합 도메인 도메인은 (a) (i) 서열식별번호: 129, 130 또는 131에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 (VH) 상보성 결정 영역 1 (CDR1); (ii) 서열식별번호: 139 또는 140에 제시된 서열을 포함하는 VH CDR2; 및 (iii) 서열식별번호: 134에 제시된 서열을 포함하는 VH CD3을 포함하는 VH 영역; 및/또는 (b) (i) 서열식별번호: 217에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 (VL) CDR1; (ii) 서열식별번호: 210에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 (iii) 서열식별번호: 216에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0018] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 BCMA 특이적 CAR의 세포외 리간드-결합 도메인 도메인은 (a) (i) 서열식별번호: 129, 130 또는 131에 제시된 서열을 포함하는 중쇄 가변 (VH) 상보성 결정 영역 1 (CDR1); (ii) 서열식별번호: 132 또는 133에 제시된 서열을 포함하는 VH CDR2; 및 (iii) 서열식별번호: 137에 제시된 서열을 포함하는 VH CD3을 포함하는 VH 영역; 및/또는 (b) (i) 서열식별번호: 377에 제시된 서열을 포함하는 경쇄 가변 (VL) CDR1; (ii) 서열식별번호: 210에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR2, 및 (iii) 서열식별번호: 214에 제시된 서열을 포함하는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0019] 일부 실시양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3ζ 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 세포내 신호전달 도메인은 4-1BB 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, CAR은 추가로 또 다른 세포내 신호전달 도메인을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 세포내 신호전달 도메인은 4-1BB 도메인을 포함할 수 있다.

[0020] 일부 실시양태에서, CAR은 세포외 리간드-결합 도메인과 제1 막횡단 도메인 사이에 줄기 도메인을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 줄기 도메인은 인간 CD8α 힌지, IgG1 힌지, 및 FcγRIIIα 힌지로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0021] 일부 실시양태에서, 제1 막횡단 도메인은 CD8α 쇄 막횡단 도메인을 포함할 수 있다.

[0022] 일부 실시양태에서, CAR은 CD20 에피토프를 포함할 수 있다.

[0023] 일부 실시양태에서, CAR은 BCMA에 대해 특이적이지 않은 또 다른 세포외 리간드-결합 도메인을 포함할 수 있다.

[0024] 일부 실시양태에서, BCMA 특이적 CAR은 서열식별번호: 396에 제시된 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0025] CAR의 일부 실시양태에서, 세포외 리간드-결합 도메인(들), 제1 막횡단 도메인, 및 세포내 신호전달 도메인(들)은 단일 폴리펩티드 상에 존재한다.

[0026] 일부 실시양태에서, CAR은 제2 막횡단 도메인을 포함할 수 있으며, 여기서 제1 막횡단 도메인 및 세포외 리간드-결합 도메인(들)은 제1 폴리펩티드 상에 존재하고, 여기서 제2 막횡단 도메인 및 세포내 신호전달 도메인(들)은 제2 폴리펩티드 상에 존재하고, 여기서 제1 막횡단 도메인은 고-친화도 IgE 수용체 (FcεRI)의 α 쇄로부터의 막횡단 도메인을 포함하고, 제2 막횡단 도메인은 FcεRI의 γ 또는 β 쇄로부터의 막횡단 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, CAR은 공동-자극 분자로부터의 세포내 신호전달 도메인에 융합된 제3 막횡단 도메인을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함할 수 있으며, 여기서 제3 막횡단 도메인은 FcεRI의 γ 또는 β 쇄로부터의 막횡단 도메인을 포함한다.

[0027] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 BCMA 특이적 CAR을 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0028] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 BCMA 특이적 CAR 항체를 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 발현 벡터를 제공한다.

[0029] 또 다른 측면에서, 본 발명은 세포 표면 막에서 본원에 기재된 바와 같은 BCMA 특이적 CAR을 발현하는 조작된 면역 세포를 제공한다. 일부 실시양태에서, 조작된 면역 세포는 BCMA에 대해 특이적이지 않은 또 다른 CAR을 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조작된 면역 세포는 자살 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 자살 폴리펩티드는 RQR8이다.

[0030] 일부 실시양태에서, 면역 세포는 염증성 T-림프구, 세포독성 T-림프구, 조절 T-림프구 또는 헬퍼 T-림프구로부

터 유래될 수 있다.

[0031] 일부 실시양태에서, 조작된 면역 세포는 1종 이상의 파괴 내인성 유전자를 포함할 수 있으며, 여기서 내인성 유전자는 TCRα, TCRβ, CD52, 글루코코르티코이드 수용체 (GR), 데옥시시티딘 키나제 (DCK) 또는 면역 체크포인트 단백질 예컨대 예를 들어 프로그램화된 사멸-1 (PD-1)을 코딩한다.

[0032] 일부 실시양태에서, 면역 세포는 건강한 공여자로부터 수득된다. 일부 실시양태에서, 면역 세포는 환자로부터 수득된다.

[0033] 또 다른 측면에서, 본 발명은 의약으로서 사용하기 위한 세포 표면 막에서 본원에 기재된 바와 같은 BCMA 특이적 CAR을 발현하는 조작된 면역 세포를 제공한다. 일부 실시양태에서, 의약은 다발성 골수종, 악성 형질 세포 신생물, 호지킨 림프종, 결절성 림프구 우세형 호지킨 림프종, 칼러병 및 골수종증, 형질 세포 백혈병, 형질세포종, B-세포 전림프구성 백혈병, 모발상 세포 백혈병, B-세포 비-호지킨 림프종 (NHL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 여포성 림프종, 버킷 림프종, 변연부 림프종, 외투 세포 림프종, 대세포 림프종, 전구체 B-림프모구성 림프종, 골수성 백혈병, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 미만성 대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 변연부 림프종, 점막-연관 림프 조직 림프종, 소세포 림프구성 림프종, 외투 세포 림프종, 버킷 림프종, 원발성 종격 (흉선) 대 B-세포 림프종, 림프형질세포성 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 결절성 변연부 B 세포 림프종, 비장 변연부 림프종, 혈관내 대 B-세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 림프종성 육아종증, T 세포/조직구-풍부 대 B-세포 림프종, 원발성 중추 신경계 림프종, 원발성 피부 미만성 대 B-세포 림프종 (하지 유형), 고령자의 EBV 양성 미만성 대 B-세포 림프종, 염증과 연관된 미만성 대 B-세포 림프종, 혈관내 대 B-세포 림프종, ALK-양성 대 B-세포 림프종, 형질모세포 림프종, HHV8-연관된 다중심성 캐슬만병에서 발생하는 대 B-세포 림프종, 미만성 대 B-세포 림프종과 버킷 림프종 사이의 중간 특색을 갖는 미분류 B-세포 림프종, 미만성 대 B-세포 림프종과 전형적 호지킨 림프종 사이의 중간 특색을 갖는 미분류 B-세포 림프종, 및 다른 B-세포 관련된 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된 B-세포 관련된 암의 치료에 사용하기 위한 것이다.

[0034] 또 다른 측면에서, 본 발명은 면역 세포를 제공하는 것; 및 세포의 표면에서 본원에 기재된 바와 같은 적어도 1종의 BCMA 특이적 CAR을 발현시키는 것을 포함하는, 면역 세포를 조작하는 방법을 제공한다.

[0035] 일부 실시양태에서, 방법은 면역 세포를 제공하는 것; 세포 내로 상기 BCMA 특이적 CAR을 코딩하는 적어도 1종의 폴리뉴클레오티드를 도입하는 것; 및 세포 내로 상기 폴리뉴클레오티드를 발현시키는 것을 포함한다.

[0036] 일부 실시양태에서, 방법은 면역 세포를 제공하는 것; 세포 내로 상기 BCMA 특이적 CAR을 코딩하는 적어도 1종의 폴리뉴클레오티드를 도입하는 것; 및 BCMA에 대해 특이적이지 않은 적어도 1종의 다른 CAR을 도입하는 것을 포함한다.

[0037] 또 다른 측면에서, 본 발명은 표면에서 본원에 기재된 바와 같은 BCMA 특이적 CAR을 발현하는 면역 세포를 제공하는 것; 및 상기 면역 세포를 악성 세포와 연관된 상태를 앓고 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.

[0038] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 조작된 면역 세포를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0039] 또 다른 측면에서, 본 발명은 BCMA를 발현하는 악성 세포와 연관된 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 조작된 면역 세포를 포함하는 청구범위의 제약 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 BCMA를 발현하는 악성 세포와 연관된 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상태는 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 다발성 골수종, 악성 형질 세포 신생물, 호지킨 림프종, 결절성 림프구 우세형 호지킨 림프종, 칼러병 및 골수종증, 형질 세포 백혈병, 형질세포종, B-세포 전림프구성 백혈병, 모발상 세포 백혈병, B-세포 비-호지킨 림프종 (NHL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 여포성 림프종, 버킷 림프종, 변연부 림프종, 외투 세포 림프종, 대세포 림프종, 전구체 B-림프모구성 림프종, 골수성 백혈병, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 미만성 대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 변연부 림프종, 점막-연관 림프 조직 림프종, 소세포 림프구성 림프종, 외투 세포 림프종, 버킷 림프종, 원발성 종격 (흉선) 대 B-세포 림프종, 림프형질세포성 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 결절성 변연부 B 세포 림프종, 비장 변연부 림프종, 혈관내 대 B-세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 림프종성 육아종증, T 세포/조직구-풍부 대 B-세포 림프종, 원발성 중추 신경계 림프종, 원발성 피부 미만성 대 B-세포 림프종 (하지 유형), 고령자의 EBV 양성 미만성 대 B-세포 림프종, 염증과 연관된 미만성 대 B-세포 림프종, 혈관내 대 B-세포 림프종, ALK-양성 대 B-세포 림프종, 형질모세포 림프종, HHV8-

연관된 다중심성 캐슬만병에서 발생하는 대 B-세포 림프종, 미만성 대 B-세포 림프종과 버킷 림프종 사이의 중간 특색을 갖는 미분류 B-세포 림프종, 미만성 대 B-세포 림프종과 전형적 호지킨 림프종 사이의 중간 특색을 갖는 미분류 B-세포 림프종, 및 다른 B-세포 관련된 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된 B-세포 관련된 암이다.

[0040] 또 다른 측면에서, 본 발명은 종양 성장 또는 진행의 억제를 필요로 하는 BCMA 발현 악성 세포를 갖는 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 조작된 면역 세포를 포함하는 제약 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, BCMA 발현 악성 세포를 갖는 대상체에서 종양 성장 또는 진행을 억제하는 방법을 제공한다.

[0041] 또 다른 측면에서, 본 발명은 BCMA 발현 악성 세포의 전이의 억제를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 조작된 면역 세포를 포함하는 제약 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 BCMA 발현 악성 세포의 전이를 억제하는 방법을 제공한다.

[0042] 또 다른 측면에서, 본 발명은 종양 퇴행의 유도를 필요로 하는 BCMA 발현 악성 세포를 갖는 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 조작된 면역 세포를 포함하는 제약 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, BCMA 발현 악성 세포를 갖는 대상체에서 종양 퇴행을 유도하는 방법을 제공한다.

[0043] 일부 실시양태에서, 임의의 상기 방법은 1종 이상의 추가의 요법, 예컨대 예를 들어 모노클로날 항체 및/또는 화학요법제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 모노클로날 항체는 예를 들어 체크포인트 억제제에 결합하는 항체, 예컨대 예를 들어 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체일 수 있다. 일부 실시양태에서, 임의의 상기 방법은 대상체에게 뉴클레오시드 유사체 요법, 예컨대 예를 들어 플루다라빈 또는 클로파라빈을 투여하는 것을 추가로 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0044] 도 1은 MM1.S 종양 모델에서의 BCMA 특이적 CAR-T에 의한 치료의 결과를 요약한 그래프를 도시한다.

도 2는 Molp8 종양 모델에서의 BCMA 특이적 CAR-T에 의한 치료의 결과를 요약한 그래프를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0045] 본원에 개시된 본 발명은 BCMA (예를 들어, 인간 BCMA)에 특이적으로 결합하는 키메라 항원 수용체 (CAR) 및 CAR을 포함하는 면역 세포 (CAR-T 세포)를 제공한다. 본 발명은 또한 이들 CAR을 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 이들 CAR-T 세포를 포함하는 조성물, 및 이들 CAR 및 CAR-T 세포를 제조 및 사용하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 대상체에서 악성 BCMA 발현과 연관된 상태, 예컨대 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0046] 일반적 기술

[0047] 본 발명의 실시는, 달리 나타내지 않는 한, 관련 기술분야의 기술 내에 있는 분자 생물학 (재조합 기술 포함), 미생물학, 세포 생물학, 생화학 및 면역학의 통상적인 기술을 사용할 것이다. 이러한 기술은 하기 문헌, 예컨대 [Molecular Cloning: A Laboratory Manual, second edition (Sambrook et al., 1989) Cold Spring Harbor Press; Oligonucleotide Synthesis (M.J. Gait, ed., 1984); Methods in Molecular Biology, Humana Press; Cell Biology: A Laboratory Notebook (J.E. Cellis, ed., 1998) Academic Press; Animal Cell Culture (R.I. Freshney, ed., 1987); Introduction to Cell and Tissue Culture (J.P. Mather and P.E. Roberts, 1998) Plenum Press; Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures (A. Doyle, J.B. Griffiths, and D.G. Newell, eds., 1993-1998) J. Wiley and Sons; Methods in Enzymology (Academic Press, Inc.); Handbook of Experimental Immunology (D.M. Weir and C.C. Blackwell, eds.); Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J.M. Miller and M.P. Calos, eds., 1987); Current Protocols in Molecular Biology (F.M. Ausubel et al., eds., 1987); PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis et al., eds., 1994); Current Protocols in Immunology (J.E. Coligan et al., eds., 1991); Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons, 1999); Immunobiology (C.A. Janeway and P. Travers, 1997); Antibodies (P. Finch, 1997); Antibodies: a practical approach (D. Catty., ed., IRL Press, 1988-1989); Monoclonal antibodies: a practical approach (P. Shepherd and C. Dean, eds., Oxford University Press, 2000); Using antibodies: a laboratory manual (E. Harlow and D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999); The Antibodies (M. Zanetti and J.D. Capra, eds., Harwood Academic Publishers, 1995)]에서 상세하게 설명되어 있다.

[0048] 정의

[0049] 본원에 사용된 용어 "세포외 리간드-결합 도메인"은 리간드에 결합할 수 있는 올리고- 또는 폴리펩티드를 지칭한다. 바람직하게는, 도메인은 세포 표면 분자와 상호작용할 수 있을 것이다. 예를 들어, 세포외 리간드-결합 도메인은 특정한 질환 상태와 연관된 표적 세포 상에서 세포 표면 마커로서 작용하는 리간드를 인식하도록 선택될 수 있다.

[0050] 용어 "줄기 도메인" 또는 "힌지 도메인"은 막횡단 도메인을 세포외 리간드-결합 도메인에 연결하는 기능을 하는 임의의 올리고- 또는 폴리펩티드를 지칭하는 것으로 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 특히, 줄기 도메인은 세포외 리간드-결합 도메인에게 보다 큰 가요성 및 접근성을 제공하기 위해 사용된다.

[0051] 용어 "세포내 신호전달 도메인"은 이펙터 신호 기능 신호를 전달하고 세포가 특화된 기능을 수행하도록 지시하는 단백질의 부분을 지칭한다.

[0052] 본원에 사용된 "공동-자극 분자"는 공동-자극 리간드에 특이적으로 결합하여 세포에 의한 공동-자극 반응, 예컨대 비제한적으로 증식을 매개하는, T 세포 상의 동족 결합 파트너를 지칭한다. 공동-자극 분자는 MHC 부류 I 분자, BTLA 및 톨 리간드 수용체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 공동자극 분자의 예는 CD27, CD28, CD8, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능-연관 항원-1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3 및 CD83과 특이적으로 결합하는 리간드 등을 포함한다.

[0053] "공동-자극 리간드"는 T 세포 상의 동족 공동-자극 신호 분자에 특이적으로 결합하여, 예를 들어 펩티드가 로딩된 MHC 분자와의 TCR/CD3 복합체의 결합에 의해 제공되는 1차 신호에 더하여, 증식 활성화, 분화 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 T 세포 반응을 매개하는 신호를 제공하는, 항원 제시 세포 상의 분자를 지칭한다. 공동-자극 리간드는 CD7, B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), PD-L1, PD-L2, 4-1BBL, OX40L, 유도성 공동자극 리간드 (ICOS-L), 세포간 부착 분자 (ICAM, CD30L, CD40, CD70, CD83, HLA-G, MICA, M1CB, HVEM, 림프독소 β 수용체, 3/TR6, ILT3, ILT4, 톨 리간드 수용체에 결합하는 효능제 또는 항체 및 B7-H3과 특이적으로 결합하는 리간드를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 공동-자극 리간드는 또한, 특히, T 세포 상에 제시된 공동-자극 분자, 예컨대 비제한적으로, CD27, CD28, 4-1BB, OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능-연관 항원-1 (LFA-1), CD2, CD7, LTGHT, NKG2C, B7-H3, CD83과 특이적으로 결합하는 리간드와 특이적으로 결합하는 항체를 포괄한다.

[0054] "항체"는 이뮤노글로불린 분자의 가변 영역 내에 위치하는 적어도 1개의 항원 인식 부위를 통해 표적, 예컨대 탄수화물, 폴리뉴클레오티드, 지질, 폴리펩티드 등에 특이적으로 결합할 수 있는 이뮤노글로불린 분자이다. 본원에 사용된 용어는 무손상 폴리클로날 또는 모노클로날 항체 뿐만 아니라 그의 단편 (예컨대 Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv), 단일 쇄 (scFv) 및 도메인 항체 (예를 들어, 상어 및 낙타류 항체를 포함), 및 항체를 포함하는 융합 단백질, 및 항원 인식 부위를 포함하는 이뮤노글로불린 분자의 임의의 다른 변형된 형상을 포괄한다. 항체는 임의의 부류, 예컨대 IgG, IgA 또는 IgM (또는 그의 하위부류)의 항체를 포함하고, 항체가 임의의 특정한 부류일 필요는 없다. 그의 중쇄의 불변 영역의 항체 아미노산 서열에 따라, 이뮤노글로불린은 상이한 부류로 배정될 수 있다. 5종의 주요 부류의 이뮤노글로불린: IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM이 존재하고, 이들 중 몇몇은 하위부류 (이소형), 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2로 추가로 분류될 수 있다. 이뮤노글로불린의 상이한 부류에 상응하는 중쇄 불변 영역은 각각 알파, 델타, 엡실론, 감마 및 뮤로 불린다. 이뮤노글로불린의 상이한 부류의 서브유닛 구조 및 3차원 형상은 널리 공지되어 있다.

[0055] 본원에 사용된 용어 항체의 "항원 결합 단편" 또는 "항원 결합 부분"은 주어진 항원 (예를 들어, BCMA)에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 무손상 항체의 1개 이상의 단편을 지칭한다. 항체의 항원 결합 기능은 무손상 항체의 단편에 의해 수행될 수 있다. 용어 항체의 "항원 결합 단편" 내에 포괄되는 결합 단편의 예는 Fab; Fab'; $F(ab')_2$; VH 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; 항체의 단일 아암의 VL 및 VH 도메인으로 이루어진 Fv 단편; 단일 도메인 항체 (dAb) 단편 (Ward et al., Nature 341:544-546, 1989), 및 단리된 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다.

[0056] 표적 (예를 들어, BCMA 단백질)에 "우선적으로 결합" 또는 "특이적으로 결합" (본원에서 상호교환가능하게 사용됨)하는 항체, 항체 접합체 또는 폴리펩티드는 관련 기술분야에서 널리 이해되는 용어이고, 이러한 특이적 또는 우선적 결합을 결정하는 방법 또한 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 대안적 세포 또는 물질보다 특정한 세포 또는 물질과 보다 빈번하게, 보다 신속하게, 더 큰 지속기간으로 및/또는 더 큰 친화도로 반응 또는 회합하는 경우에, 분자는 "특이적 결합" 또는 "우선적 결합"을 나타내는 것으로 언급된다. 항체는 다른 물질에 결합하는 것보다 더 큰 친화도, 결합력으로, 보다 용이하게, 및/또는 더 큰 지속기간으로 결합하는 경우에, 표적

에 "특이적으로 결합" 또는 "우선적으로 결합"한다. 예를 들어, BCMA 에피토프에 특이적으로 또는 우선적으로 결합하는 항체는 이것이 다른 BCMA 에피토프, 또는 비-BCMA 에피토프에 결합하는 것보다 더 큰 친화도, 결합력으로, 보다 용이하게 및/또는 더 큰 지속기간으로 이러한 에피토프에 결합하는 항체이다. 또한, 이러한 정의를 읽음으로써, 예를 들어 제1 표적에 특이적으로 또는 우선적으로 결합하는 항체 (또는 모이어티 또는 에피토프)는 제2 표적에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수 있거나 또는 결합할 수 없는 것으로 이해된다. 따라서, "특이적 결합" 또는 "우선적 결합"은 배타적 결합을 (포함할 수는 있지만) 반드시 필요로 하지는 않는다. 일반적으로, 반드시 그러한 것은 아니지만, 결합에 대한 언급은 우선적 결합을 의미한다.

[0057] 항체의 "가변 영역"은 단독 또는 조합된 항체 경쇄의 가변 영역 또는 항체 중쇄의 가변 영역을 지칭한다. 관련 기술분야에 공지된 바와 같이, 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 각각, 초가변 영역으로도 공지된 3개의 상보성 결정 영역 (CDR)에 의해 연결된 4개의 프레임워크 영역 (FR)으로 이루어진다. 각 쇄 내의 CDR은 FR에 의해 함께 매우 근접하여 유지되고, 다른 쇄로부터의 CDR과 함께, 항체의 항원 결합 부위의 형성에 기여한다. CDR을 결정하기 위한 적어도 2종의 기술이 존재한다: (1) 교차-종 서열 가변성을 기초로 한 접근법 (즉, 문헌 [Kabat et al. Sequences of Proteins of Immunological Interest, (5th ed., 1991, National Institutes of Health, Bethesda MD)]); 및 (2) 항원-항체 복합체의 결정학적 연구를 기초로 한 접근법 (Al-lazikani et al., 1997, J. Molec. Biol. 273:927-948). 본원에 사용된 CDR은 어느 하나의 접근법에 의해 또는 둘 다의 접근법의 조합에 의해 정의된 CDR을 지칭할 수 있다.

[0058] 가변 도메인의 "CDR"은 카바트, 코티아의 정의, 카바트 및 코티아 둘 다의 복합, AbM, 접촉, 및/또는 입체형태적 정의, 또는 관련 기술분야에 널리 공지된 임의의 CDR 결정 방법에 따라 확인되는 가변 영역 내의 아미노산 잔기이다. 항체 CDR은 카바트 등에 의해 최초로 정의된 초가변 영역으로서 확인될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Kabat et al., 1992, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed., Public Health Service, NIH, Washington D.C.]을 참조한다. CDR의 위치는 또한 코티아 등에 의해 최초로 기재된 구조적 루프 구조로서 확인될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Chothia et al., Nature 342:877-883, 1989]을 참조한다. CDR 확인을 위한 다른 접근법은 카바트 및 코티아의 절충안인, 옥스포드 몰레큘라(Oxford Molecular)의 AbM 항체 모델링 소프트웨어 (현재 엑셀리스(Accelrys)®)를 사용하여 유래된 "AbM 정의", 또는 문헌 [MacCallum et al., J. Mol. Biol., 262:732-745, 1996]에 제시된, 관찰된 항원 접촉에 기초한 CDR의 "접촉 정의"를 포함한다. 본원에서 CDR의 "입체형태적 정의"로 지칭되는 또 다른 접근법에서, CDR의 위치는 항원 결합에 대한 엔탈피 기여를 이루는 잔기로서 확인될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Makabe et al., Journal of Biological Chemistry, 283:1156-1166, 2008]을 참조한다. 다른 CDR 경계 정의는 상기 접근법 중 하나를 엄격하게 따르지 않을 수 있지만, 그럼에도 불구하고, 특정한 잔기 또는 잔기의 군 또는 심지어 전체 CDR이 항원 결합에 유의한 영향을 미치지 않는다는 예측 또는 실험적 발견에 비추어 단축되거나 연장될 수 있을지라도, 카바트 CDR의 적어도 일부와 중첩될 것이다. 본원에 사용된 CDR은 접근법의 조합을 포함하여, 관련 기술분야에 공지된 임의의 접근법에 의해 정의된 CDR을 지칭할 수 있다. 본원에 사용된 방법은 이들 접근법 중 임의의 것에 따라 정의된 CDR을 사용할 수 있다. 1개 초과의 CDR을 함유하는 임의의 주어진 실시양태의 경우에, CDR은 카바트, 코티아, 연장형, AbM, 접촉, 및/또는 입체형태적 정의 중 임의의 것에 따라 정의될 수 있다.

[0059] 본원에 사용된 "모노클로날 항체"는 실질적으로 동종 항체의 집단으로부터 수득된 항체를 지칭하고, 즉 집단을 구성하는 개별 항체가 미량으로 존재할 수 있는 가능한 자연-발생 돌연변이를 제외하고는 동일하다. 모노클로날 항체는 고도로 특이적이며, 단일 항원 부위에 대해 지시된다. 또한, 전형적으로 상이한 결정기 (에피토프)에 대해 지시되는 상이한 항체를 포함하는 폴리클로날 항체 제제와는 대조적으로, 각각의 모노클로날 항체는 항원 상의 단일 결정기에 대해 지시된다. 수식어 "모노클로날"은 실질적으로 동종인 항체 집단으로부터 수득됨에 따른 항체의 특징을 나타내며, 어떠한 특정한 방법에 의한 항체의 생산을 필요로 하는 것으로 해석되어서는 안된다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용될 모노클로날 항체는 문헌 [Kohler and Milstein, Nature 256:495, 1975]에 최초로 기재되었던 하이브리도마 방법에 의해 제조될 수 있거나, 또는 미국 특허 번호 4,816,567에 기재된 바와 같은 재조합 DNA 방법에 의해 제조될 수 있다. 모노클로날 항체는 또한 예를 들어 문헌 [McCafferty et al., Nature 348:552-554, 1990]에 기재된 기술을 사용하여 생성된 파지 항체 라이브러리로부터 단리될 수 있다.

[0060] 본원에 사용된 "인간화" 항체는 비-인간 이뮤노글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 이뮤노글로불린, 이뮤노글로불린 쇄, 또는 그의 단편 (예컨대 Fv, Fab, Fab', $F(ab')_2$ 또는 항체의 다른 항원 결합 하위서열)인, 비-인간 (예를 들어, 뮤린) 항체의 형태를 지칭한다. 바람직하게는, 인간화 항체는 수용자의 상보성 결정 영역 (CDR)의 잔기가 목적하는 특이성, 친화도 및 능력을 갖는 마우스, 래트 또는 토끼와 같은 비-인간 종

(공여자 항체)의 CDR로부터의 잔기로 대체된 인간 이뮤노글로불린 (수용자 항체)이다. 일부 경우에, 인간 이뮤노글로불린의 Fv 프레임워크 영역 (FR) 잔기는 상응하는 비-인간 잔기로 대체된다. 추가로, 인간화 항체는 수용자 항체 또는 도입된 CDR 또는 프레임워크 서열 어느 것에서도 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있지만, 이것은 항체 성능이 추가로 정밀화되고 최적화되도록 포함된다. 일반적으로, 인간화 항체는 적어도 1개, 및 전형적으로 2개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것이고, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 영역은 비-인간 이뮤노글로불린의 것에 상응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역은 인간 이뮤노글로불린 서열의 것이다. 또한, 인간화 항체는 최적으로는 이뮤노글로불린 불변 영역 또는 도메인의 적어도 일부 (Fc), 전형적으로는 인간 이뮤노글로불린의 것을 포함할 것이다. 바람직한 것은 WO 99/58572에 기재된 바와 같은 변형된 Fc 영역을 갖는 항체이다. 다른 형태의 인간화 항체는 본래 항체와 관련하여 변경된 1개 이상의 CDR (CDR L1, CDR L2, CDR L3, CDR H1, CDR H2 또는 CDR H3)을 갖고, 이는 또한 본래 항체로부터의 1개 이상의 CDR"로부터 유래된" 1개 이상의 CDR로 지칭된다.

[0061] 본원에 사용된 "인간 항체"는 인간에 의해 생산되고/거나 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되거나 본원에 개시된 인간 항체의 제조를 위한 기술 중 임의의 것을 사용하여 제조된 항체의 것에 상응하는 아미노산 서열을 갖는 항체를 의미한다. 이러한 인간 항체의 정의는 적어도 1개의 인간 중쇄 폴리펩티드 또는 적어도 1개의 인간 경쇄 폴리펩티드를 포함하는 항체를 포함한다. 하나의 이러한 예는 뮤린 경쇄 및 인간 중쇄 폴리펩티드를 포함하는 항체이다. 인간 항체는 관련 기술분야에 공지된 다양한 기술을 사용하여 생산될 수 있다. 한 실시양태에서, 인간 항체는 파지 라이브러리로부터 선택되며, 여기서 그러한 파지 라이브러리는 인간 항체를 발현한다 (Vaughan et al., Nature Biotechnology, 14:309-314, 1996; Sheets et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 95:6157-6162, 1998; Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227:381, 1991; Marks et al., J. Mol. Biol., 222:581, 1991). 인간 항체는 또한 내인성 유전자좌 대신 인간 이뮤노글로불린 유전자좌를 트랜스제닉 도입한 동물, 예를 들어 내인성 이뮤노글로불린 유전자를 부분적으로 또는 완전히 불활성화한 마우스를 면역화함으로써 제조할 수 있다. 이러한 접근법은 미국 특허 번호 5,545,807; 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 및 5,661,016에 기재되어 있다. 대안적으로, 인간 항체는 표적 항원에 대해 지시된 항체를 생산하는 인간 B 림프구를 불멸화시킴으로써 제조될 수 있다 (이러한 B 림프구는 개체로부터 또는 cDNA의 단세포 클로닝으로부터 회수될 수 있거나 또는 시험관내 면역화될 수 있음). 예를 들어 문헌 [Cole et al. Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77, 1985; Boerner et al., J. Immunol., 147 (1):86-95, 1991]; 및 미국 특허 번호 5,750,373을 참조한다.

[0062] 용어 "키메라 항체"는 가변 영역 서열이 하나의 종으로부터 유래되고 불변 영역 서열이 또 다른 종으로부터 유래된 것인 항체, 예컨대 가변 영역 서열이 마우스 항체로부터 유래되고 불변 영역 서열이 인간 항체로부터 유래된 것인 항체를 지칭하는 것으로 의도된다.

[0063] 용어 "폴리펩티드", "올리고펩티드", "펩티드" 및 "단백질"은 바람직하게는 비교적 짧은 (예를 들어, 10-100개 아미노산) 임의의 길이의 아미노산 쇄를 지칭하는 것으로 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 쇄는 선형 또는 분지형일 수 있고, 이는 변형된 아미노산을 포함할 수 있고/거나 비-아미노산이 개재될 수 있다. 용어는 또한 자연적으로 또는 개입; 예를 들어, 디술피드 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 인산화, 또는 임의의 다른 조작 또는 변형, 예컨대 표지 성분과의 접합에 의해 변형된 아미노산 쇄를 포괄한다. 또한, 예를 들어 아미노산의 1개 이상의 유사체 (예를 들어, 비천연 아미노산 등 포함), 뿐만 아니라 관련 기술분야에 공지된 다른 변형을 함유하는 폴리펩티드가 상기 정의에 포함된다. 폴리펩티드는 단일 쇄 또는 회합된 쇄로서 발생할 수 있는 것으로 이해된다.

[0064] "1가 항체"는 분자당 1개의 항원 결합 부위를 포함한다 (예를 들어, IgG 또는 Fab). 일부 경우에, 1가 항체는 1개 초과의 항원 결합 부위를 가질 수 있지만, 결합 부위는 상이한 항원으로부터의 것이다.

[0065] "2가 항체"는 분자당 2개의 항원 결합 부위를 포함한다 (예를 들어, IgG). 일부 경우에, 2개의 결합 부위는 동일한 항원 특이성을 갖는다. 그러나, 2가 항체는 이중특이적일 수 있다.

[0066] "이중특이적", "이중-특이적" 또는 "이중기능적" 항체는 2개의 상이한 항원 결합 부위를 갖는 하이브리드 항체이다. 이중특이적 항체의 2개의 항원 결합 부위는 동일하거나 상이한 단백질 표적 상에 존재할 수 있는 2개의 상이한 에피토프에 결합한다.

[0067] 본 발명의 항체는 관련 기술분야에 널리 공지된 기술, 예를 들어 재조합 기술, 파지 디스플레이 기술, 합성 기술 또는 이러한 기술의 조합 또는 관련 기술분야에 용이하게 공지된 다른 기술을 사용하여 생산될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Jayasena, S.D., Clin. Chem., 45: 1628-50, 1999 및 Fellouse, F.A., et al., J. MoI.

Biol., 373(4):924-40, 2007] 참조).

[0068] 관련 기술분야에 공지된 바와 같이, 본원에서 상호교환가능하게 사용되는 "폴리뉴클레오티드" 또는 "핵산"은 임의의 길이의 뉴클레오티드 쇄를 지칭하며, DNA 및 RNA를 포함한다. 뉴클레오티드는 데옥시리보뉴클레오티드, 리보뉴클레오티드, 변형된 뉴클레오티드 또는 염기, 및/또는 그의 유사체, 또는 DNA 또는 RNA 폴리머라제에 의해 쇄 내로 혼입될 수 있는 임의의 기질일 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드, 예컨대 메틸화된 뉴클레오티드 및 그의 유사체를 포함할 수 있다. 존재하는 경우에, 뉴클레오티드 구조에 대한 변형은 쇄의 어셈블리 전 또는 후에 부여될 수 있다. 뉴클레오티드의 서열은 비-뉴클레오티드 성분에 의해 개재될 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 추가로 중합 후에, 예컨대 표지 성분과의 접합에 의해 변형될 수 있다. 다른 유형의 변형은, 예를 들어 "캡", 자연 발생 뉴클레오티드 중 1개 이상의 유사체로의 치환, 뉴클레오티드간 변형, 예컨대 예를 들어 비하전된 연결 (예를 들어, 메틸 포스포네이트, 포스포트리에스테르, 포스포아미데이트, 카르바메이트 등) 및 하전된 연결 (예를 들어, 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트 등)을 갖는 것, 펜던트 모이어티, 예컨대 예를 들어 단백질 (예를 들어, 뉴클레아제, 독소, 항체, 신호 펩티드, 폴리-L-리신 등)을 함유하는 것, 삽입제 (예를 들어, 아크리딘, 프소랄렌 등)를 갖는 것, 킬레이트화제 (예를 들어, 금속, 방사성 금속, 붕소, 산화 금속 등)를 함유하는 것, 알킬화제를 함유하는 것, 변형된 연결 (예를 들어, 알파 아노머 핵산 등)을 갖는 것 뿐만 아니라 비변형된 형태의 폴리뉴클레오티드(들)를 포함한다. 추가로, 당에 통상적으로 존재하는 히드록실 기 중 임의의 것이, 예를 들어 포스포네이트 기, 포스페이트 기에 의해 대체될 수 있거나, 표준 보호 기에 의해 보호될 수 있거나, 추가의 뉴클레오티드에 대한 추가의 연결을 제조하기 위해 활성화될 수 있거나, 또는 고체 지지체에 접합될 수 있다. 5' 및 3' 말단 OH는 인산화될 수 있거나, 또는 아민 또는 1 내지 20개 탄소 원자의 유기 캡핑 기 모이어티로 치환될 수 있다. 다른 히드록실이 또한 표준 보호 기로 유도체화될 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 또한, 관련 기술분야에 일반적으로 공지되어 있는, 예를 들어 2'-O-메틸-, 2'-O-알릴, 2'-플루오로- 또는 2'-아지도-리보스, 카르보시클릭 당 유사체, 알파- 또는 베타-아노머 당, 에피머 당, 예컨대 아라비노스, 크실로스 또는 릭소스, 피라노스 당, 푸라노스 당, 세도헵툴로스, 비-시클릭 유사체 및 무염기성 뉴클레오시드 유사체, 예컨대 메틸 리보시드를 포함한 유사한 형태의 리보스 또는 데옥시리보스 당을 함유할 수 있다. 1개 이상의 포스포디에스테르 연결은 대안적 연결 기에 의해 대체될 수 있다. 이들 대안적 연결 기는 포스페이트가 P(O)S ("티오에이트"), P(S)S ("디티오에이트"), (O)NR_2 ("아미데이트"), P(O)R, P(O)OR', CO 또는 CH_2 ("포름아세탈")로 대체된 실시양태를 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 각각의 R 또는 R'는 독립적으로 H, 또는 임의로 에테르 (-O-) 연결을 함유하는 치환 또는 비치환된 알킬 (1-20 C), 아릴, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐 또는 아르알딜이다. 폴리뉴클레오티드 내의 모든 연결이 동일한 필요는 없다. 상기 기재는 RNA 및 DNA를 포함한, 본원에 언급된 모든 폴리뉴클레오티드에 적용된다.

[0069] 관련 기술분야에 공지된 바와 같이, 항체의 "불변 영역"은 단독 또는 조합된 항체 경쇄의 불변 영역 또는 항체 중쇄의 불변 영역을 지칭한다.

[0070] 본원에 사용된 "실질적으로 순수한"은 적어도 50% 순수한 (즉, 오염물이 없는), 보다 바람직하게는 적어도 90% 순수한, 보다 바람직하게는 적어도 95% 순수한, 보다 더 바람직하게는 적어도 98% 순수한, 및 가장 바람직하게는 적어도 99% 순수한 물질을 지칭한다.

[0071] "숙주 세포"는 폴리뉴클레오티드 삽입물의 혼입을 위한 벡터(들)의 수용자일 수 있거나 수용자였던 개별 세포 또는 세포 배양물을 포함한다. 숙주 세포는 단일 숙주 세포의 자손을 포함하고, 자손은 자연적, 우발적 또는 고의적 돌연변이로 인해 원래의 모 세포와 (형태학적 또는 게놈 DNA 상보성에서) 반드시 완전하게 동일하지 않을 수 있다. 숙주 세포는 본 발명의 폴리뉴클레오티드(들)로 생체내 형질감염된 세포를 포함한다.

[0072] 본원에 사용된 "면역 세포"는 선천성 및/또는 적응 면역 반응의 개시 및/또는 실시에 기능적으로 수반되는 조혈 기원의 세포를 지칭한다.

[0073] 관련 기술분야에 공지된 바와 같이, 용어 "Fc 영역"은 이뮤노글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하기 위해 사용된다. "Fc 영역"은 천연 서열 Fc 영역 또는 변이체 Fc 영역일 수 있다. 이뮤노글로불린 중쇄의 Fc 영역의 경계가 달라질 수 있지만, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 통상적으로 위치 Cys226에서의 아미노산 잔기로부터 또는 Pro230으로부터 그의 카르복실-말단까지의 스트레치로 정의된다. Fc 영역 내의 잔기의 넘버링은 카바트에서와 같은 EU 인덱스의 넘버링이다. 문헌 [Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991]. 이뮤노글로불린의 Fc 영역은 일반적으로 2개의 불변 영역인 CH2 및 CH3을 포함한다.

[0074] 관련 기술분야에 사용된 바와 같이, "Fc 수용체" 및 "FcR"은 항체의 Fc 영역에 결합하는 수용체를 기재한다. 바람직한 FcR은 천연 서열 인간 FcR이다. 또한, 바람직한 FcR은 IgG 항체에 결합하는 것이고 (감마 수용체), FcγRI, FcγRII, 및 FcγRIII 하위부류의 수용체 (이들 수용체의 대립유전자 변이체 및 대안적으로 스플라이싱된 형태 포함)를 포함한다. FcγRII 수용체는 FcγRIIA ("활성화 수용체") 및 FcγRIIB ("억제 수용체")를 포함하고, 이들은 주로 그의 세포질 도메인에서 상이한 유사한 아미노산 서열을 갖는다. FcR은 문헌 [Ravetch and Kinet, Ann. Rev. Immunol., 9:457-92, 1991; Capel et al., Immunomethods, 4:25-34, 1994; 및 de Haas et al., J. Lab. Clin. Med., 126:330-41, 1995]에서 검토되어 있다. "FcR"은 또한 모체 IgG의 태아로의 전달을 담당하는 신생아 수용체, FcRn을 포함한다 (Guyer et al., J. Immunol., 117:587, 1976; 및 Kim et al., J. Immunol., 24:249, 1994).

[0075] 항체와 관련하여 본원에 사용된 용어 "경쟁하다"는 제1 항체 또는 그의 항원 결합 단편 (또는 부분)이 제2 항체 또는 그의 항원 결합 부분의 결합과 충분히 유사한 방식으로 에피토프에 결합하여, 제1 항체와 그의 동족 에피토프의 결합의 결과가 제2 항체의 부재 하의 제1 항체의 결합과 비교하여 제2 항체의 존재 하에 검출가능하게 감소된다는 것을 의미한다. 제2 항체의 그의 에피토프에 대한 결합이 또한 제1 항체의 존재 하에 검출가능하게 감소되는 대안적인 것도 이러한 경우일 수 있지만, 반드시 필요하지는 않다. 즉, 제2 항체가 제1 항체의 그의 각각의 에피토프에 대한 결합을 억제하지 않으면서, 제1 항체가 제2 항체의 그의 에피토프에 대한 결합을 억제할 수 있다. 그러나, 각각의 항체가 동일한 정도, 보다 큰 정도, 또는 보다 적은 정도와 관계없이 다른 항체와 그의 동족 에피토프 또는 리간드의 결합을 검출가능하게 억제하는 경우에, 항체는 그의 각각의 에피토프(들)의 결합에 대해 서로 "교차-경쟁"하는 것으로 언급된다. 경쟁 및 교차-경쟁 항체 둘 다가 본 발명에 포괄된다. 이러한 경쟁 또는 교차-경쟁이 일어나는 메카니즘 (예를 들어, 입체 장애, 입체형태적 변화, 또는 공통 에피토프 또는 그의 부분에의 결합)과 관계없이, 통상의 기술자는 본원에 제공된 교시에 기초하여, 이러한 경쟁 및/또는 교차-경쟁 항체가 포괄되고 본원에 개시된 방법에 유용할 수 있다는 것을 인지할 것이다.

[0076] 본원에 사용된 "자가"는 환자를 치료하기 위해 사용된 세포, 세포주 또는 세포의 집단이 상기 환자로부터 또는 인간 백혈구 항원 (HLA) 호환 공여자로부터 기원한 것임을 의미한다.

[0077] 본원에 사용된 "동종"은 환자를 치료하기 위해 사용된 세포 또는 세포의 집단이 상기 환자로부터 기원한 것이 아니고 공여자로부터 기원한 것임을 의미한다.

[0078] 본원에 사용된 "치료"는 유익하거나 목적하는 임상 결과를 수득하기 위한 접근법이다. 본 발명의 목적상, 유익하거나 목적하는 임상 결과는 하기 중 하나 이상을 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 신생물성 또는 암성 세포의 증식의 감소 (또는 파괴), 신생물성 세포의 전이의 억제, BCMA 발현 종양의 크기의 수축 또는 감소, BCMA 연관 질환 (예를 들어, 암)의 완화, BCMA 연관 질환 (예를 들어, 암)으로부터 발생한 증상의 감소, BCMA 연관 질환 (예를 들어, 암)을 앓고 있는 자의 삶의 질 증가, BCMA 연관 질환 (예를 들어, 암)을 치료하기 위해 요구되는 다른 의약의 용량의 감소, BCMA 연관 질환 (예를 들어, 암)의 진행 지연, BCMA 연관 질환 (예를 들어, 암)의 치유, 및/또는 BCMA 연관 질환 (예를 들어, 암)을 갖는 환자의 생존 연장.

[0079] "개선"은 BCMA 항체 또는 BCMA 항체 접합체를 투여하지 않는 경우와 비교하여 1종 이상의 증상의 감소 또는 향상을 의미한다. "개선"은 또한 증상의 지속기간의 단축 또는 감소를 포함한다.

[0080] 본원에 사용된 바와 같은, 약물, 화합물 또는 제약 조성물의 "유효 투여량" 또는 "유효량"은 임의의 하나 이상의 유익하거나 목적하는 결과를 발생시키기에 충분한 양이다. 예방적 사용의 경우에, 유익하거나 목적하는 결과는 위험의 제거 또는 감소, 중증도의 경감, 또는 질환의 생화학적, 조직학적 및/또는 거동적 증상, 질환의 발달 동안 나타나는 그의 합병증 및 중간 병리학적 표현형을 포함한 질환의 개시의 지연을 포함한다. 치료적 사용의 경우에, 유익하거나 목적하는 결과는 다양한 BCMA 연관 질환 또는 상태 (예컨대 예를 들어 다발성 골수종)의 1종 이상의 증상의 발생률 감소 또는 호전, 질환을 치료하는데 요구되는 다른 의약의 용량의 감소, 또 다른 의약의 효과의 증진, 및/또는 환자의 BCMA 연관 질환의 진행의 지연과 같은 임상 결과를 포함한다. 유효 투여량은 1회 이상 투여로 투여될 수 있다. 본 발명의 목적상, 약물, 화합물 또는 제약 조성물의 유효 투여량은 예방적 또는 치유적 치료를 직접적으로 또는 간접적으로 달성하기에 충분한 양이다. 임상적 문맥에서 이해되는 바와 같이, 약물, 화합물 또는 제약 조성물의 유효 투여량은 또 다른 약물, 화합물 또는 제약 조성물과 함께 달성될 수 있거나 또는 그렇지 않을 수 있다. 따라서, "유효 투여량"은 1종 이상의 치료제의 투여와 관련하여 고려될 수 있고, 단일 작용제는 1종 이상의 다른 작용제와 함께 바람직한 결과가 달성될 수 있거나 달성된다면 유효량으로 주어진 것으로 간주될 수 있다.

[0081] "개체" 또는 "대상체"는 포유동물, 보다 바람직하게는 인간이다. 포유동물은 또한 가축, 스포츠 동물, 애완동

물, 영장류, 말, 개, 고양이, 마우스 및 래트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0082] 본원에 사용된 "벡터"는 숙주 세포 내에 1개 이상의 관심 유전자(들) 또는 서열(들)을 전달할 수 있는, 바람직하게는 이를 발현시킬 수 있는 구축물을 의미한다. 벡터의 예는 바이러스 벡터, 네이키드 DNA 또는 RNA 발현 벡터, 플라스미드, 코스미드 또는 파지 벡터, 양이온성 축합제와 회합된 DNA 또는 RNA 발현 벡터, 리포솜 내에 캡슐화된 DNA 또는 RNA 발현 벡터, 및 특정 진핵 세포, 예컨대 생산자 세포를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0083] 본원에 사용된 "발현 제어 서열"은 핵산의 전사를 지시하는 핵산 서열을 의미한다. 발현 제어 서열은 프로모터, 예컨대 구성적 또는 유도성 프로모터, 또는 인핸서일 수 있다. 발현 제어 서열은 전사시키고자 하는 핵산 서열과 작동가능하게 연결된다.

[0084] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 담체" 또는 "제약상 허용되는 부형제"는 활성 성분과 조합되는 경우에 성분이 생물학적 활성을 보유하도록 하고 대상체의 면역계와 비-반응성인 임의의 물질을 포함한다. 예는 표준 제약 담체, 예컨대 포스페이트 완충 염수 용액, 물, 에멀젼, 예컨대 오일/물 에멀젼, 및 다양한 유형의 습윤제 중 임의의 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 에어로졸 또는 비경구 투여에 바람직한 희석제는 포스페이트 완충 염수 (PBS) 또는 통상 (0.9%) 염수이다. 이러한 담체를 포함하는 조성물은 널리 공지된 통상적인 방법에 의해 제제화된다 (예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, A. Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990; 및 Remington, The Science and Practice of Pharmacy 21st Ed. Mack Publishing, 2005] 참조).

[0085] 본원에 사용된 용어 "k_{on}"은 항원에 대한 항체의 회합에 대한 속도 상수를 지칭한다.

[0086] 본원에 사용된 용어 "k_{off}"는 항체/항원 복합체로부터 항체의 해리에 대한 속도 상수를 지칭한다.

[0087] 본원에 사용된 용어 "K_D"는 항체-항원 상호작용의 평형 해리 상수를 지칭한다.

[0088] 본원에서 "약" 값 또는 파라미터에 대한 언급은 값 또는 파라미터 그 자체에 대한 실시양태를 포함 (및 기재)한다. 예를 들어, "약 X"를 언급하는 기재는 "X"의 기재를 포함한다. 수치 범위는 범위를 규정하는 수를 포함한다.

[0089] 실시양태가 표현 "포함하는"을 사용하여 본원에 기재된 경우에, "로 이루어진" 및/또는 "로 본질적으로 이루어진"과 관련하여 기재된 다른 유사한 실시양태가 또한 제공되는 것으로 이해된다.

[0090] 본 발명의 측면 또는 실시양태가 마쿠쉬 군 또는 다른 대안적 그룹화의 면에서 기재되는 경우에, 본 발명은 총괄적으로 열거된 전체 군, 뿐만 아니라 상기 군의 개별적인 각각의 구성원, 및 주요 군의 모든 가능한 하위군, 뿐만 아니라 군 구성원 중 1개 이상이 부재하는 주요 군을 포괄한다. 본 발명은 또한 청구된 발명에서 임의의 군 구성원 중 1개 이상의 명확한 배제를 고려한다.

[0091] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 상충되는 경우, 정의를 포함한 본 명세서가 우선할 것이다. 본 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐, 용어 "포함하다", 또는 "포함한다" 또는 "포함하는"과 같은 변형은 언급된 정수 또는 정수 군을 포함하지만, 임의의 다른 정수 또는 정수 군을 배제하지는 않는다는 것을 의미하는 것으로 이해될 것이다. 문맥에서 달리 요구되지 않는 한, 단수 용어는 복수형을 포함할 것이고, 복수 용어는 단수형을 포함할 것이다.

[0092] 예시적인 방법 및 물질이 본원에 기재되어 있지만, 본원에 기재된 것과 유사하거나 등가의 방법 및 물질도 또한 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있다. 물질, 방법 및 예는 단지 예시적이며 제한적인 것으로 의도되지 않는다.

[0093] BCMA 특이적 CAR 및 그의 제조 방법

[0094] 본 발명은 BCMA (예를 들어, 인간 BCMA (예를 들어, 서열식별번호: 354 또는 수탁 번호: Q02223-2))에 결합하는 CAR를 제공한다. 본원에 제공된 BCMA 특이적 CAR은 단일 쇄 CAR 및 다중쇄 CAR을 포함한다. CAR은 모노클로날 항체의 항원-결합 특성을 이용하여 T 세포 특이성 및 반응성을 BCMA에 대해 비-MHC-제한된 방식으로 재지시하는 능력을 갖는다. 비-MHC-제한된 항원 인식은 CAR을 발현하는 T 세포에게 항원 프로세싱과 독립적으로 항원을 인식하는 능력을 제공하며, 따라서 종양 회피의 주요 메카니즘을 우회한다.

[0095] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 CAR은 세포외 리간드-결합 도메인 (예를 들어, 단일 쇄 가변 단편 (scFv)), 막횡단 도메인, 및 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 세포외 리간드-결합 도메인, 막횡단 도메인 및 세포내 신호전달 도메인은 1개의 폴리펩티드, 즉 단일 쇄 내에 존재한다. 다중쇄 CAR 및 폴리펩티드가 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 다중쇄 CAR은 막횡단 도메인 및 적어도 1개의 세포외 리간드-결합 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드, 및 막횡단 도메인 및 적어도 1개의 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하며, 여기서 폴리펩티드는 함께 어셈블리되어 다중쇄 CAR을 형성한다.

[0096] 일부 실시양태에서, BCMA 특이적 다중쇄 CAR은 IgE (FcεRI)에 대한 고친화도 수용체를 기초로 한다. 비만 세포 및 호염기구 상에서 발현된 FcεRI는 알레르기 반응을 촉발한다. FcεRI는 단일 α 서브유닛, 단일 β 서브유닛, 및 2개의 디술피드-연결된 γ 서브유닛으로 구성된 사량체 복합체이다. α 서브유닛은 IgE-결합 도메인을 함유한다. β 및 γ 서브유닛은 신호 전달을 매개하는 ITAM을 함유한다. 일부 실시양태에서, FcRα 쇄의 세포외 도메인은 결실되고 BCMA 특이적 세포외 리간드-결합 도메인에 의해 대체된다. 일부 실시양태에서, 다중쇄 BCMA 특이적 CAR은 BCMA에 특이적으로 결합하는 scFv, CD8α 힌지, 및 FcRβ 쇄의 ITAM을 포함한다. 일부 실시양태에서, CAR은 FcRγ 쇄를 포함할 수 있거나 또는 포함하지 않을 수 있다.

[0097] 일부 실시양태에서, 세포외 리간드-결합 도메인은 가요성 링커에 의해 연결된 표적 항원 특이적 모노클로날 항체의 경쇄 가변 (VL) 영역 및 중쇄 가변 (VH) 영역을 포함하는 scFv를 포함한다. 단일 쇄 가변 영역 단편은 짧은 연결 펩티드를 사용하여 경쇄 및/또는 중쇄 가변 영역을 연결시켜 제조된다 (Bird et al., Science 242:423-426, 1988). 연결 펩티드의 예는 하나의 가변 영역의 카르복시 말단과 다른 가변 영역의 아미노 말단 사이의 대략 3.5 nm를 가교하는, 아미노산 서열 $(GGGGS)_3$ (서열식별번호: 333)을 갖는 GS 링커이다. 다른 서열의 링커가 설계되고 사용되고 있다 (상기 문헌 [Bird et al., 1988]). 일반적으로, 링커는 짧은 가요성 폴리펩티드일 수 있고, 바람직하게는 약 20개 이하의 아미노산 잔기로 구성될 수 있다. 이어서, 링커는 추가의 기능, 예컨대 약물의 부착 또는 고체 지지체에의 부착을 위해 변형될 수 있다. 단일 쇄 변이체는 재조합적으로 또는 합성적으로 생산될 수 있다. scFv의 합성 생산을 위해, 자동화된 합성기가 사용될 수 있다. scFv의 재조합 생산을 위해, scFv를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 함유하는 적합한 플라스미드가 진핵, 예컨대 효모, 식물, 곤충 또는 포유동물 세포, 또는 원핵, 예컨대 이. 콜라이(E. coli)의 적합한 숙주 세포 내로 도입될 수 있다. 관심 scFv를 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 폴리뉴클레오티드의 라이게이션과 같은 상용 조작에 의해 제조될 수 있다. 생성된 scFv는 관련 기술분야에 공지된 표준 단백질 정제 기술을 사용하여 단리될 수 있다.

[0098] 일부 실시양태에서, 세포외 리간드-결합 도메인은 (a) (i) 서열 SYX_1MX_2 (여기서 X_1은 A 또는 P이고; X_2는 T, N, 또는 S임) (서열식별번호: 301), $GFTFX_1SY$ (여기서 X_1은 G 또는 S임) (서열식별번호: 302), 또는 $GFTFX_1SYX_2MX_3$ (여기서 X_1은 G 또는 S이고, X_2는 A 또는 P이고; X_3은 T, N, 또는 S임) (서열식별번호: 303)을 포함하는 중쇄 가변 (VH) 상보성 결정 영역 1 (CDR1); (ii) 서열 $AX_1X_2X_3X_4GX_5X_6X_7X_8YADX_9X_{10}KG$ (여기서 X_1은 I, V, T, H, L, A, 또는 C이고; X_2는 S, D, G, T, I, L, F, M, 또는 V이고; X_3은 G, Y, L, H, D, A, S, 또는 M이고; X_4는 S, Q, T, A, F, 또는 W이고; X_5는 G 또는 T이고; X_6은 N, S, P, Y, W, 또는 F이고; X_7은 S, T, I, L, T, A, R, V, K, G, 또는 C이고; X_8은 F, Y, P, W, H, 또는 G이고; X_9는 V, R, 또는 L이고; X_{10}은 G 또는 T임) (서열식별번호: 305), 또는 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ (여기서 X_1은 S, V, I, D, G, T, L, F, 또는 M이고; X_2는 G, Y, L, H, D, A, S, 또는 M이고; X_3은 S, G, F, 또는 W이고; X_4는 G 또는 S이고; X_5는 G 또는 T이고; X_6은 N, S, P, Y, 또는 W임) (서열식별번호: 306)을 포함하는 VH CDR2; 및 iii) 서열 $VSPIX_1X_2X_3X_4$ (여기서 X_1은 A 또는 Y이고; X_2는 A 또는 S이고; X_3은 G, Q, L, P, 또는 E임) (서열식별번호: 307), 또는 $YWPMX_1X_2$ (여기서 X_1은 D, S, T, 또는 A이고; X_2는 I, S, L, P, 또는 D임) (서열식별번호: 308)를 포함하는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 (i) 서열 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$ (여기서 X_1은 R, G, W, A, 또는 C이고; X_2는 A, P, G, L, C, 또는 S이고; X_3은 S, G, 또는 R이고; X_4는 Q, C, E, V, 또는 I이고; X_5는 S, L, P, G, A, R, or D이고; X_6은 V, G, or I이고; X_7은 S, E, D, or P이고; X_8은 S, P, F, A, M, E, V, N, D, 또는 Y이고; X_9는 I, T, V, E, S, A, M, Q, Y, H, or R이고; X_{10}은 Y 또는 F이고; X_{11}은 L, W, 또는 P이고; X_{12}는 A, S, 또는 G임) (서열식별번호: 309)를 포함하는 경쇄 가변 (VL) CDR1; (ii) 서열 $X_1ASX_2RAX_3$ (여기서 X_1은 G 또는 D이고; X_2는 S 또는 I이고; X_3은 T 또는 P임) (서열식별번호: 310)을 포함하는 VL CDR2; 및 (iii) 서열 $QQYX_1X_2X_3PX_4T$ (여기서 X_1은 G, Q, E, L, F, A, S, M, K, R, 또는 Y이고; X_2는 S, R, T,

G, V, F, Y, D, A, H, V, E, K, 또는 C이고; X_3은 W, F, 또는 S이고; X_4는 L 또는 I임) (서열식별번호: 311), 또는 $QQYX_1X_2X_3PX_4$ (여기서 X_1은 G, Q, E, L, F, A, S, M, R, K, 또는 Y이고; X_2는 S, R, T, G, R, V, D, A, H, E, K, C, F, 또는 Y이고; X_3은 W, S, 또는 F이고; X_4는 L 또는 I임) (서열식별번호: 312)를 포함하는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, VH 및 VL은 가요성 링커에 의해 함께 연결된다. 일부 실시양태에서 가요성 링커는 서열식별번호: 333에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0099] 또 다른 측면에서, BCMA에 특이적으로 결합하는 CAR이 제공되며, 여기서 CAR은 서열식별번호: 2, 3, 7, 8, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 37, 39, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 83, 87, 92, 78, 95, 97, 99, 101, 104, 106, 110, 112, 114, 76, 118, 120, 122, 112, 125, 127, 313, 또는 314에 제시된 VH 서열의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및/또는 서열식별번호: 1, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 34, 36, 38, 40, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 317, 81, 82, 84, 85, 86, 88, 89, 90, 91, 93, 94, 96, 98, 100, 102, 103, 105, 107, 108, 109, 111, 113, 115, 116, 117, 119, 121, 123, 124, 126, 128, 315, 또는 316에 제시된 VL 서열의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함하는 세포외 리간드-결합 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, VH 및 VL은 가요성 링커에 의해 함께 연결된다. 일부 실시양태에서 가요성 링커는 서열식별번호: 333에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0100] 일부 실시양태에서, 본 발명의 CAR은 표 1에 열거된 바와 같은 부분적 경쇄 서열 중 어느 1개 및/또는 표 1에 열거된 바와 같은 부분적 중쇄 서열 중 어느 1개를 갖는 세포외 리간드-결합 도메인을 포함한다. 표 1에서, 밑줄표시된 서열은 카바트에 따른 CDR 서열이고 볼드체는 코티아에 따른 것이며, 단 하기 중쇄 CDR2 서열은 코티아 CDR 서열이 밑줄표시되고 카바트 CDR 서열은 볼드체이다: P5A2_VHVL, A02_Rd4_0.6nM_C06, A02_Rd4_0.6nM_C09, A02_Rd4_6nM_C16, A02_Rd4_6nM_C03, A02_Rd4_6nM_C01, A02_Rd4_6nM_C26, A02_Rd4_6nM_C25, A02_Rd4_6nM_C22, A02_Rd4_6nM_C19, A02_Rd4_0.6nM_C03, A02_Rd4_6nM_C07, A02_Rd4_6nM_C23, A02_Rd4_0.6nM_C18, A02_Rd4_6nM_C10, A02_Rd4_6nM_C05, A02_Rd4_0.6nM_C10, A02_Rd4_6nM_C04, A02_Rd4_0.6nM_C26, A02_Rd4_0.6nM_C13, A02_Rd4_0.6nM_C01, A02_Rd4_6nM_C08, P5C1_VHVL, C01_Rd4_6nM_C24, C01_Rd4_6nM_C26, C01_Rd4_6nM_C10, C01_Rd4_0.6nM_C27, C01_Rd4_6nM_C20, C01_Rd4_6nM_C12, C01_Rd4_0.6nM_C16, C01_Rd4_0.6nM_C09, C01_Rd4_6nM_C09, C01_Rd4_0.6nM_C03, C01_Rd4_0.6nM_C06, C01_Rd4_6nM_C04, COMBO_Rd4_0.6nM_C22, COMBO_Rd4_6nM_C21, COMBO_Rd4_6nM_C10, COMBO_Rd4_0.6nM_C04, COMBO_Rd4_6nM_C25, COMBO_Rd4_0.6nM_C21, COMBO_Rd4_6nM_C11, COMBO_Rd4_0.6nM_C20, COMBO_Rd4_6nM_C09, COMBO_Rd4_6nM_C08, COMBO_Rd4_0.6nM_C19, COMBO_Rd4_0.6nM_C02, COMBO_Rd4_0.6nM_C23, COMBO_Rd4_0.6nM_C29, COMBO_Rd4_0.6nM_C09, COMBO_Rd4_6nM_C12, COMBO_Rd4_0.6nM_C30, COMBO_Rd4_0.6nM_C14, COMBO_Rd4_6nM_C07, COMBO_Rd4_6nM_C02, COMBO_Rd4_0.6nM_C05, COMBO_Rd4_0.6nM_C17, COMBO_Rd4_6nM_C22, 및 COMBO_Rd4_0.6nM_C11.

[0101] 표 1

mAb	경쇄	중쇄
P6E01/ P6E01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYGSPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 2)
P6E01/ H3.AQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYGSPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 3)
L1.LGF/ L3.KW/ P6E01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC **RASQSLGSFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**G ASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYC**KHYGWPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 4)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 2)
L1.LGF/ L3.NY/P 6E01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSLG SFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYNYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 5)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 2)
L1.GDF/ L3.NY/P 6E01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVG DFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**G IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYNYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 6)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 2)

[0102]

mAb	경쇄	중쇄
L1.LGF/ L3.KW/ H3.AL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSLG** **SFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **KHYGWPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 4)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG** **SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**ARVSPIAALMDY**WGQGTL VTVSS (SEQ ID NO: 7)
L1.LGF/ L3.KW/ H3.AP	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSLG** **SFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **KHYGWPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 4)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG** **SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIAAPMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 8)
L1.LGF/ L3.KW/ H3.AQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSLG** **SFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **KHYGWPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 4)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG** **SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 3)
L1.LGF/ L3.PY/H 3.AP	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSLG** **SFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 9)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG** **SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIAAPMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 8)
L1.LGF/ L3.PY/H 3.AQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSLG** **SFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 9)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG** **SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 3)
L1.LGF/	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSLG**	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG**

[0103]

[0104]

mAb	경쇄	중쇄
L3.NY/ H3.AL	**SFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYNYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 10)	**SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIAALMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 7)
L1.LGF/ L3.NY/ H3.AP	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSLG** **SFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYNYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 10)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG** **SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIAAPMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 8)
L1.LGF/ L3.NY/ H3.AQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSLG** **SFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYNYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 10)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG** **SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 3)
L1.GDF/ L3.KW/ H3.AL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVG** **DFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**G IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **KHYGWPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 11)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG** **SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIAALMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 7)
L1.GDF/ L3.KW/ H3.AP	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVG** **DFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**G IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **KHYGWPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 11)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG** **SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIAAPMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 8)
L1.GDF/ L3.KW/ H3.AQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVG** **DFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**G IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG** **SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA

mAb	경쇄	중쇄
	KHYGWPPSFTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 11)	EDTAVYYCAR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 3)
L1.GDF/ L3.PY/H 3.AQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVG DFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**G IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 12)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 3)
L1.GDF/ L3.NY/ H3.AL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVG DFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**G IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYNYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 13)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIAALMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 7)
L1.GDF/ L3.NY/ H3.AP	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVG DFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**G IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYNYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 13)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIAAPMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 8)
L1.GDF/ L3.NY/ H3.AQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVG DFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**G IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYNYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 14)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 3)
L3.KW/ P6E01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **KHYGWPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 15)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 2)

[0105]

mAb	경쇄	중쇄
L3.PY/P6E01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 16)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG****SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSA**I****SGSGGNT**FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 2)
L3.NY/P6E01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYNYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 17)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG****SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSA**I****SGSGGNT**FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 2)
L3.PY/L1.PS/P6E01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYPS**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 18)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG****SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSA**I****SGSGGNT**FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 2)
L3.PY/L1.AH/P6E01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSAHYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 19)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG****SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSA**I****SGSGGNT**FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 2)
L3.PY/L1.FF/P6E01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSFFLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 20)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG****SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSA**I****SGSGGNT**FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 2)
L3.PY/L1.PH/P	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSPHYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**G	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG****SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSA**I****SGSGGNT**

[0106]

mAb	경쇄	중쇄
6E01	IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 21)	FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 2)
L3.PY/L 3.KY/P6 E01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **KYYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 22)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 2)
L3.PY/L 3.KF/P6 E01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **KFYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 23)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 2)
L3.PY/H 2.QR	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 16)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADQRKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 24)
L3.PY/H 2.DY	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 16)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**DYSGGN** TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLV TVSS (SEQ ID NO: 25)
L3.PY/H 2.YQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SYQGGN** TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLV

[0107]

mAb	경쇄	중쇄
	NO: 16)	TVSS (SEQ ID NO: 26)
L3.PY/H2.LT	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 16)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SLTGGNT**FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 27)
L3.PY/H2.HA	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 16)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SHAGGN**TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 28)
L3.PY/H2.QL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 16)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT**FYADQLKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 29)
L3.PY/H3.YA	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 16)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT**FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIYAGMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 30)
L3.PY/H3.AE	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 16)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFGSY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT**FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIAAEMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 31)
L3.PY/H	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS**	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG**

[0108]

[0109]

mAb	경쇄	중쇄
3.AQ	**SSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 16)	**SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 3)
L3.PY/H 3.TAQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 16)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCTR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 32)
L3.PY/P 6E01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 16)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 2)
L3.PY/L 1.PS/H2 .QR	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SSYPS**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 18)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADQRKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 24)
L3.PY/L 1.PS/H2 .DY	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SSYPS**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 18)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**DYSGGN** TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLV TVSS (SEQ ID NO: 25)
L3.PY/L 1.PS/H2 .YQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SSYPS**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SYQGGN** TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR

mAb	경쇄	중쇄
	QHYPYPPSFTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 18)	AEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLV TVSS (SEQ ID NO: 26)
L3.PY/L 1.PS/H2 .LT	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SSYPS**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 18)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SLTGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 27)
L3.PY/L 1.PS/H2 .HA	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SSYPS**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 18)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SHAGGN** TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLV TVSS (SEQ ID NO: 28)
L3.PY/L 1.PS/H2 .QL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SSYPS**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 18)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADQLKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 29)
L3.PY/L 1.PS/H3 .YA	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SSYPS**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 18)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIYAGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 30)
L3.PY/L 1.PS/H3 .AE	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SSYPS**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 18)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIAAEMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 31)

[0110]

mAb	경쇄	중쇄
L3.PY/L1.PS/H3.AQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYPS**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 18)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SYAMT**WVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 3)
L3.PY/L1.PS/H3.TAQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYPS**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 18)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SYAMT**WVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCTR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 32)
L3.PY/L1.AH/H2.QR	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS AHYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 19)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SYAMT**WVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADQRKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 24)
L3.PY/L1.AH/H2.DY	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS AHYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 19)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SYAMT**WVRQAPGKGLEWVSAI**DYSGGN** TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLV TVSS (SEQ ID NO: 25)
L3.PY/L1.AH/H2.YQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS AHYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 19)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SYAMT**WVRQAPGKGLEWVSAI**SYQGGN** TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLV TVSS (SEQ ID NO: 26)
L3.PY/L1.AH/H	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS AHYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**G	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SYAMT**WVRQAPGKGLEWVSAI**SLTGGNT**

[0111]

[0112]

mAb	경쇄	중쇄
2.LT	IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 19)	FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 27)
L3.PY/L 1.AH/H 2.HA	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS AHYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**G IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 19)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SHAGGN** TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLV TVSS (SEQ ID NO: 28)
L3.PY/L 1.AH/H 2.QL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS AHYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**G IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 19)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGN**T FYADQLKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 29)
L3.PY/L 1.AH/H 3.YA	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS AHYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**G IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 19)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGN**T FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIYAGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 30)
L3.PY/L 1.AH/H 3.AE	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS AHYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**G IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 19)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGN**T FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIAAEMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 31)
L3.PY/L 1.AH/H 3.AQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS AHYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**G IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGN**T FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVT

mAb	경쇄	중쇄
	NO: 19)	VSS (SEQ ID NO: 3)
L3.PY/L1.AH/H3.TAQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS** **AHYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**G IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 19)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG** **SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGN**T FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCTR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 32)
L3.PY/L1.FF/H2.QR	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS** **SFFLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 20)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG** **SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGN**T FYADQRKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 24)
L3.PY/L1.FF/H2.DY	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS** **SFFLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 20)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG** **SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**DYSGGN** TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLV TVSS (SEQ ID NO: 25)
L3.PY/L1.FF/H2.YQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS** **SFFLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 20)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG** **SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SYQGGN** TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLV TVSS (SEQ ID NO: 26)
L3.PY/L1.FF/H2.LT	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS** **SFFLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 20)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG** **SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SLTGGN**T FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 27)

[0113]

[0114]

mAb	경쇄	중쇄
L3.PY/L1.FF/H2.HA	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SFFLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 20)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SHAGGN** TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLV TVSS (SEQ ID NO: 28)
L3.PY/L1.FF/H2.QL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SFFLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 20)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADQLKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 29)
L3.PY/L1.FF/H3.YA	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SFFLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 20)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIYAGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 30)
L3.PY/L1.FF/H3.AE	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SFFLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 20)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIAAEMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 31)
L3.PY/L1.FF/H3.AQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SFFLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 20)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 3)
L3.PY/L1.FF/H3	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SFFLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT**

[0115]

mAb	경쇄	중쇄
.TAQ	PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 20)	FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCTR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 32)
L3.PY/L 1.PH/H 2.QR	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS PHYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**G IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 21)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADQRKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 24)
L3.PY/L 1.PH/H 2.HA	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS PHYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**G IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 21)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SHAGGN** TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLV TVSS (SEQ ID NO: 28)
L3.PY/L 1.PH/H 3.AE	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS PHYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**G IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 21)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIAAEMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 31)
L3.PY/L 1.PH/H 3.AQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS PHYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**G IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 21)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 3)
L3.PY/L 1.PH/H 3.TAQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS PHYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**G IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCTR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVT

mAb	경쇄	중쇄
	NO: 21)	VSS (SEQ ID NO: 32)
L3.PY/L3.KY/H2.QR	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KYYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 22)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG****SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGN**TFYADQRKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 24)
L3.PY/L3.KY/H2.DY	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KYYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 22)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG****SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**DYSGGN**TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 25)
L3.PY/L3.KY/H2.YQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KYYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 22)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG****SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SYQGGN**TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 26)
L3.PY/L3.KY/H2.LT	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KYYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 22)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG****SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SLTGGN**TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 27)
L3.PY/L3.KY/H2.HA	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KYYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 22)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG****SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SHAGGN**TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 28)
L3.PY/L	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS**	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG**

[0116]

mAb	경쇄	중쇄
3.KY/H2.QL	**SSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KYYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 22)	**SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGN**TFYADQLKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 29)
L3.PY/L3.KY/H3.YA	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KYYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 22)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIYAGMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 30)
L3.PY/L3.KY/H3.TAQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KYYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 22)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGN**TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 32)
L3.PY/L3.KF/H2.DY	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KFYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 23)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**DYSGGN**TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 25)
L3.PY/L3.KF/H2.YQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**KFYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 23)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SYQGGN**TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 26)
L3.PY/L3.KF/H2	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SLTGGN**T

[0117]

mAb	경쇄	중쇄
.LT	PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **KFYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 23)	FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 27)
L3.PY/L 3.KF/H2 .QL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **KFYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 23)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADQLKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 29)
L3.PY/L 3.KF/H3 .YA	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **KFYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 23)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIYAGMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 30)
L3.PY/L 3.KF/H3 .AE	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **KFYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 23)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIAAEMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 31)
L3.PY/L 3.KF/H3 .AQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **KFYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 23)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 3)
L3.PY/L 3.KF/H3 .TAQ	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **KFYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO:	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFG SY**AMTWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGNT** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCTR**VSPIAAQMDY**WGQGTLVT

[0118]

mAb	경쇄	중쇄
	23)	VSS (SEQ ID NO: 32)
P5A2_VHVL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGSWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 34)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AISDSGGST**YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDI**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 33)
A02_Rd4_0.6nM_C06	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSVIYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQRWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 36)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AISDSGGSAWYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMSL**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 35)
A02_Rd4_0.6nM_C09	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQSWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 38)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AISDSGGSMWYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMSL**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 37)
A02_Rd4_6nM_C16 (P5AC16)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSDIYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQTWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 40)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AISdFGGST**YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDI**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 39)
A02_Rd4_6nM_C03	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSNLYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQGWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 41)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AISDSGGST**YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDI**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 33)
A02_Rd	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS**	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFS**

[0119]

mAb	경쇄	중쇄
4_6nM_C01	**AYYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT** GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YC**QQYERWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 43)	**SY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AITASGGST YYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR**YWPMSL**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 42)
A02_Rd4_6nM_C26	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SLYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT** GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YC**QQYQVWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 45)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFS SY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AISDSGGST YYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR**YWPMSL**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 44)
A02_Rd4_6nM_C25	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SSYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT** GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YC**QQYLDWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 47)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFS SY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AISdSGGSR WYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR**YWPMTP**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 46)
A02_Rd4_6nM_C22	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SSYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT** GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YC**QQYQVWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 49)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFS SY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AVLdSGGS TYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR**YWPMTP**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 48)
A02_Rd4_6nM_C19	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS VIYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QQYLAWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 51)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFS SY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AISdSGGSR WYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR**YWPMSD**WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO: 50)
A02_Rd4_0.6nM_C03	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SSYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT** GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFS SY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AISdSGGSK WYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR

[0120]

mAb	경쇄	중쇄
	YC**QQYFTWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 53)	AEDTAVYYCAR**YWPMSL**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 52)
A02_Rd4_6nM_C07	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSPyYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYERWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 55)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AIGGSGGSLPYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 54)
A02_Rd4_6nM_C23	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSVEYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYARWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 57)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AISdSGGSGWYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMSL**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 56)
A02_Rd4_0.6nM_C18	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSElYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYFGWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 59)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AVLdSGGSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMSL**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 58)
A02_Rd4_6nM_C10	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVEMSYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYAHWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 61)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AISdSGGSCWYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMTP**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 60)
A02_Rd4_6nM_C05	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQRWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 63)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AIFaSGGST YYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMTP**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 62)

[0121]

[0122]

mAb	경쇄	중쇄
A02_Rd4_0.6nM_C10	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS AQYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT** GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YC**QQYQRWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 65)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFS SY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AISgWGGS LPYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO: 64)
A02_Rd4_6nM_C04	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS AIYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**G IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QQYQVWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 67)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFS SY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AIMsSGGP LYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR**YWPMAL**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 66)
A02_Rd4_0.6nM_C26	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**GPSQSVS SSYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT** GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YC**QQYQSWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 69)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFS SY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AILmSGGS TYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR**YWPMSL**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 68)
A02_Rd4_0.6nM_C13	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SSYWA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT** GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YC**QQYESWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 71)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFS SY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AISdSGGY RYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR**YWPMSL**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 70)
A02_Rd4_0.6nM_C01 (P5AC1)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RGGQSVS SSYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT** GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YC**QQYQSWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 73)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFS SY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AILsSGGST YYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR**YWPMDI**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 72)
A02_Rd4_6nM	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS FIYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**G	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFS SY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AILdSGGST**

[0123]

mAb	경쇄	중쇄
_C08	IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QQYGSWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 75)	**YYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR**YWPMSP**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 74)
P5C1_VHVL (PC1)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS STYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**DASSRAP**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QQYSTSPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 77)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFS SY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGGSGGST YYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO: 76)
C01_Rd4_6nM_C24	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS PEYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**DASSRAP**G IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QQYSVWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 79)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFS SY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGGSGGSL PYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO: 78)
C01_Rd4_6nM_C26	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS AIYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**DASSRAP**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QQYSAWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 317)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFS SY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGGSGGSL PYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO: 78)
C01_Rd4_6nM_C10	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SvYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**DASSRAP**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QQYSTWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 79)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFS SY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGgSGGSL PYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO: 78)
C01_Rd4_0.6nM_C27	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS STYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**DASSRAP**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFS SY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGgSGGSL PYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR

mAb	경쇄	중쇄
	QQYSRWPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 81)	AEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 78)
C01_Rd4_6nM_C20	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSPIYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**DASSRAP**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYSAFPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 82)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGgSGGSLPYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 78)
C01_Rd4_6nM_C12 (PC1C12)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**WLSQSVSSTYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**DASSRAP**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYSEWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 84)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGgSGGWSYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 83)
C01_Rd4_0.6nM_C16	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSTYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**DASSRAP**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYSSWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 85)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGgSGGSLPYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 78)
C01_Rd4_0.6nM_C09	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSIFLA**WYQQKPGQAPRLLIY**DASSRAP**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYSAWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 86)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGgSGGSLPYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 78)
C01_Rd4_6nM_C09	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**ACSQSVSSTYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**DASSRAP**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYSAWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 88)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**ATVgSGGSIGYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 87)

[0124]

mAb	경쇄	중쇄
C01_Rd4_0.6nM_C03	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASCDVSSTYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**DASSRAP**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYMRSPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 89)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGgSGGSL****PYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 78)
C01_Rd4_0.6nM_C06	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASEAVPSTYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**DASSRAP**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYSAFPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 90)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGgSGGSL****PYADSVKG**TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 78)
C01_Rd4_6nM_C04	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**CSSQSVSSTYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**DASSRAP**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYSAFPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 91)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGgSGGSL****PYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 78)
COMBO_Rd4_0.6nM_C22 (COM22)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASVRVSSTYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYMKWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 93)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMNWVRQAPGKGLEWVS**AISdSGGSR****WYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR**YWPMDI**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 92)
COMBO_Rd4_6nM_C21	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSAAYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYMCWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 94)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGgSGGSL****PYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 78)
COMBO	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS**	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFS**

[0125]

mAb	경쇄	중쇄
_Rd4_6nM_C10	**SSYWG**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQCWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 96)	**SY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGgSGGSI HYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 95)
COMBO_Rd4_0.6nM_C04	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSTYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQSWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 98)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AHIgSGGST YYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 97)
COMBO_Rd4_6nM_C25	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSpYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQSWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 100)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGgSGGST YYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDP**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 99)
COMBO_Rd4_0.6nM_C21	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQSWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 38)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGgSGGSL PYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 78)
COMBO_Rd4_6nM_C11	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSPIYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYKAWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 102)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGGSGGSL GYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 101)
COMBO_Rd4_0.6nM_C	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSYLYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGGSGGSL PYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR

[0126]

mAb	경쇄	중쇄
20	YC**QQYMEWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 103)	AEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO: 78)
COMBO_Rd4_6nM_C09	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS AQYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT** GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YC**QQYQAWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 105)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFS SY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIFASGGST YYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO: 104)
COMBO_Rd4_6nM_C08	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS SSYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT** GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YC**QQYQKWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 107)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFS SY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGGSGTW TYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO: 106)
COMBO_Rd4_0.6nM_C19	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS AVYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT** GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YC**QQYRAWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 108)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFS SY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGGSGGSL PYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO: 78)
COMBO_Rd4_0.6nM_C02	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASIAVSS TYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QQYMVWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 109)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFS SY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGGSGGSL PYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO: 78)
COMBO_Rd4_0.6nM_C23	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RPRQSVS SSYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT** GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YC**QQYQDWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 111)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFS SY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**ALFGSGGST YYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO: 110)

[0127]

mAb	경쇄	중쇄
COMBO_Rd4_0.6nM_C29	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQSWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 38)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGGSGGSLPYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDI**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 112)
COMBO_Rd4_0.6nM_C09	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSTYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQEWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 113)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGGSGGSLPYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDI**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 112)
COMBO_Rd4_6nM_C12	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSASYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYMSWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 115)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AALGSGGSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 114)
COMBO_Rd4_0.6nM_C30	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSYMYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYKSWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 116)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGGSGGST YYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 76)
COMBO_Rd4_0.6nM_C14	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSALYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYYGWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 117)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGGSGGSLPYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDI**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 112)
COMBO_Rd4_6	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQPISSSYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GI	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMSWVRQAPGKGLEWVS**AIGGSGGSL**

[0128]

[0129]

mAb	경쇄	중쇄
nM_C07	PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQGWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 119)	**PYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMAD**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 118)
COMBO_Rd4_6nM_C02	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYEFWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 121)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMN**WVRQAPGKGLEWVSAISDSGGFVYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 120)
COMBO_Rd4_0.6nM_C05	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSTYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYMSWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 123)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMN**WVRQAPGKGLEWVSAIGGSGGSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMSL**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 122)
COMBO_Rd4_0.6nM_C17	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQGISSTYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYAYWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 124)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMS**WVRQAPGKGLEWVSAIGGSGGSLPYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDI**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 112)
COMBO_Rd4_6nM_C22	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYQGWPLT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 126)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**AMN**WVRQAPGKGLEWVSACLDSGGSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMDS**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 125)
COMBO_Rd4_0.6nM_C11	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSVRYLA**WYQQKPGQAPRLLMY**DASIRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGSWPIT**FGQGTKVEIK (SEQ ID	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**PMS**WVRQAPGKGLEWVSAALGSGGSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**YWPMSL**WGQGTLVTVSS

mAb	경쇄	중쇄
	NO: 128)	(SEQ ID NO: 127)
P6DY	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYPS**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYPYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 18)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFGSYAMT**WVRQAPGKGLEWVSA**IDYSGGN**TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIASGMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 25)
P6AP	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQLGSFYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QHYNYPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 80)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFGSYAMT**WVRQAPGKGLEWVSA**ISGSGGNT**FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VSPIAAPMDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 8)
컨센서스	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$WYQQKPGQAPRLLMY$X_{13}ASX_{14}RAX_{15}$GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC$X_{16}X_{17}$Y$X_{18}X_{19}$PPSFTFGQGTKVEIK, 여기서 X_1은 R, G, W, A, 또는 C이고; X_2는 A, P, G, L, C, 또는 S이고; X_3은 S, G, 또는 R이고; X_4는 Q, C, E, V, 또는 I이고; X_5는 S, P, G, A, R, 또는 D이고; X_6은 V, G, I, 또는 L이고; X_7은 S, E, D, P, 또는 G이고; X_8은 S, P, F, A, M, E, V, N, D, 또는 Y이고; X_9는 I, T, V, E, S, A, M, Q, Y, H, R, 또는 F이고; X_{10}은 Y 또는 F이고; X_{11}은 L, W, 또는 P이고; X_{12}는 A, S, 또는 G이고, X_{13}은 G 또는 D이고; X_{14}는 S 또는 I이고; X_{15}는 T	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFX$_1$SYX$_2$MX$_3$WVRQAPGKGLEWVSAX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$GX$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$YADX$_{12}$X$_{13}$KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVSPIX$_{14}$X$_{15}$X$_{16}$MDYWGQGTLVTVSS, 여기서 X_1은 G 또는 S이고, X_2는 A 또는 P이고; X_3은 T, N, 또는 S이고; X_4는 I, V, T, H, L, A, 또는 C이고; X_5는 S, D, G, T, I, L, F, M, 또는 V이고; X_6은 G, Y, L, H, D, A, S, 또는 M이고; X_7은 S, Q, T, A, F, 또는 W이고; X_8은 G 또는 T이고; X_9는 N, S, P, Y, W, 또는 F이고; X_{10}은 S, T, I, L, T, A, R, V, K, G, 또는 C이고; X_{11}은 F, Y, P, W, H, 또는 G이고; X_{12}는 V, R, 또는 L이고; X_{13}은 G 또는 T이고; X_{14}는 A 또는 Y이고; X_{15}는 A 또는 S이고; X_{16}은

[0130]

mAb	경쇄	중쇄
	또는 P이고; X_{16}은 Q 또는 K이고; X_{17}은 H 또는 Y이고; X_{18}은 G, N, 또는 P이고; X_{19}는 S, W, 또는 Y임 (SEQ ID NO: 315); 또는 EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$WYQQKP GQAPRLLMYX$_{13}ASX_{14}RAX_{15}$GIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYX$_{16}$X$_{17}$X$_{18}$PX$_{19}$FGQGTKVEIK, 여기서 X_1은 R, G, W, A, 또는 C이고; X_2는 A, P, G, L, C, 또는 S이고; X_3은 S, G, 또는 R이고; X_4는 Q, C, E, V, 또는 I이고; X_5는 S, L, P, G, A, R, 또는 D이고; X_6은 V, G, 또는 I이고; X_7은 S, E, D, 또는 P이고; X_8은 S, P, F, A, M, E, V, N, D, 또는 Y이고; X_9는 I, T, V, E, S, A, M, Q, Y, H, 또는 R이고; X_{10}은 Y 또는 F이고; X_{11}은 L, W, 또는 P이고; X_{12}는 A, S, 또는 G이고, X_{13}은 G 또는 D이고; X_{14}는 S 또는 I이고; X_{15}는 T 또는 P이고; X_{16}은 G, Q, E, L, F, A, S, M, R, K, 또는 Y이고; X_{17}은 S, R, T, G, R, V, D, A, H, E, K, C, F, 또는 Y이고; X_{18}은 W, S, 또는 F이고; X_{19}는 L 또는 I임 (SEQ ID NO: 316)	G, Q, L, P, 또는 E임 (SEQ ID NO: 313); 또는 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFX$_1$SYX$_2$MX$_3$WVRQAPGKGLEWVSAX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$GX$_8$X$_9$X$_{10}$X$_{11}$YADX$_{12}$X$_{13}$KGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWPMX$_{14}$X$_{15}$WGQGTLVTVSS, 여기서 X_1은 G 또는 S이고, X_2는 A 또는 P이고; X_3은 T, N, 또는 S이고; X_4는 I, V, T, H, L, A, 또는 C이고; X_5는 S, D, G, T, I, L, F, M, 또는 V이고; X_6은 G, Y, L, H, D, A, S, 또는 M이고; X_7은 S, Q, T, A, F, 또는 W이고; X_8은 G 또는 T이고; X_9는 N, S, P, Y, W, 또는 F이고; X_{10}은 S, T, I, L, T, A, R, V, K, G, 또는 C이고; X_{11}은 F, Y, P, W, H, 또는 G이고; X_{12}는 V, R, 또는 L이고; X_{13}은 G 또는 T이고; X_{14}는 D, S, T, 또는 A이고; X_{15}는 I, S, L, P, 또는 D임(SEQ ID NO: 314)
P4G4	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVS**	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFS**

[0131]

mAb	경쇄	중쇄
	SSYLAWYQQKPGQAPRLLIY**GASSRAY**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYGSPPLFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 401)	**SY**AMSWVRQAPGKGLEWVSAI**SASGGST** YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**LSWSGAFDN**WGQGTLVTV SS (SEQ ID NO: 378)
P1A11	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQNVS SSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GASYRAT**GI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC **QHYGSPPSFT**FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 379)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFR SY**AMSWVRQAPGKGLEWVSAI**SGSGGST** FYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAT**VGTSGAFGI**WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO: 380)

[0132]

[0133] 또한, BCMA에 대한 CAR의 세포외 리간드-결합 도메인의 CDR 부분이 본원에 제공된다 (코티아, 카바트 CDR, 및 CDR 접촉 영역 포함). CDR 영역의 결정은 충분히 관련 기술분야의 기술범위 내에 있다. 일부 실시양태에서, CDR은 카바트 및 코티아 CDR의 조합 ("조합된 CR" 또는 "연장된 CDR"로도 불림)일 수 있다는 것이 이해된다.

일부 실시양태에서, CDR은 카바트 CDR이다. 다른 실시양태에서, CDR은 코티아 CDR이다. 다시 말해서, 1개 초과의 CDR이 존재하는 실시양태에서, CDR은 카바트, 코티아, 조합 CDR, 또는 그의 조합 중 임의의 것일 수 있다. 표 2는 본원에 제공된 CDR 서열의 예를 제공한다.

[0134] 표 2

중쇄			
mAb	**CDRH1**	**CDRH2**	**CDRH3**
P6E01 하기 mAb의 경우: P6E01/P6E01;L1.LGF/L3.KW/P6EO1; L1.LGF/L3.NY/P6E01; L1.GDF/L3.NY/P6E01; L3.KW/P6E01; L3.PY/P6E01; L3.NY/P6E01; L3.PY/L1.PS/P6E01; L3.PY/L1.AH/P6E01; L3.PY/L1.FF/P6E01; L3.PY/L1.PH/P6E01; L3.PY/L3.KY/P6E01; L3.PY/L3.KF/P6E01; 및 L3.PY/P6E01.	SYAMT (SEQ ID NO: 129) (카바트); GFTFGSY (SEQ ID NO: 130) (코티아); GFTFGSYAMT (SEQ ID NO: 131) (연장됨)	AISGSGGNTFYADSVKG (SEQ ID NO: 132) (카바트) SGSGGN (SEQ ID NO:133) (코티아)	VSPIASGMDY (SEQ ID NO: 134)
H3.AQ 하기 mAb의 경우: P6E01/H3.AQ; L1.LGF/L3.KW/H3.AQ; L1.LGF/L3.PY/H3.AQ	SYAMT (SEQ ID NO: 129) (카바트); GFTFGSY (SEQ ID NO: 130) (코티아); GFTFGSYAMT (SEQ ID NO: 131) (연장됨)	AISGSGGNTFYADSVKG (SEQ ID NO: 132) (카바트) SGSGGN (SEQ ID NO:133) (코티아)	VSPIAAQMDY (SEQ ID NO: 135)

[0135]

H3.AL 하기 mAb의 경우: L1.LGF/L3.KW/H3.AL; L1.LGF/L3.NY/H3.AL; 및 L1.GDF/L3.NY/H3.AL.	SYAMT (SEQ ID NO: 129) (카바트); GFTFGSY (SEQ ID NO: 130) (코티아); GFTFGSYAMT (SEQ ID NO: 131) (연장됨)	AISGSGGNTFYADSVKG (SEQ ID NO: 132) (카바트) SGSGGN (SEQ ID NO:133) (코티아)	VSPIAALMDY (SEQ ID NO: 136)
H3.AP 하기 mAb의 경우: L1.LGF/L3.KW/H3.AP; L1.LGF/L3.PY/H3.AP; L1.LGF/L3NY/H3.AP; L1.GDF/L3.KW/H3.AP; L1.GDF/L3NY/H3.AP; P6AP.	SYAMT (SEQ ID NO: 129) (카바트); GFTFGSY (SEQ ID NO: 130) (코티아); GFTFGSYAMT (SEQ ID NO: 131) (연장됨)	AISGSGGNTFYADSVKG (SEQ ID NO: 132) (카바트) SGSGGN (SEQ ID NO:133) (코티아)	VSPIAAPMDY (SEQ ID NO: 137)
H2.QR 하기 mAb의 경우: L3.PY/H2.QR; L3.PY/L1.PS/H2.QR; L3.PY/L1.AH/H2.QR; L3.PY/L1.FF/H2.QR; L3.PY/L1.PH/H2.QR; 및 L3.PY/L3.KY/H2.QR.	SYAMT (SEQ ID NO: 129) (카바트); GFTFGSY (SEQ ID NO: 130) (코티아); GFTFGSYAMT (SEQ ID NO: 131) (연장됨)	AISGSGGNTFYADQRKG (SEQ ID NO: 138) (카바트) SGSGGN (SEQ ID NO:133) (코티아)	VSPIASGMDY (SEQ ID NO: 134)

[0136]

H2.DY 하기 mAb의 경우: L3.PY/H2.DY; P6DY; L3.PY/L1.PS/H2.DY; L3.PY/L1.AH/H2.DY; L3.PY/L1.FF/H2.DY; L3.PY/L3.KY/H2.DY; 및 L3.PY/L3.KF/H2.DY.	SYAMT (SEQ ID NO: 129) (카바트); GFTFGSY (SEQ ID NO: 130) (코티아); GFTFGSYAMT (SEQ ID NO: 131) (연장됨)	AIDYSGGNTFYADSV KG (SEQ ID NO: 139) (카바트) DYSSGN (SEQ ID NO:140) (코티아)	VSPIASGMDY (SEQ ID NO: 134)
H2.YQ 하기 mAb의 경우: L3.PY/H2.YQ; L3.PY/L1.PS/H2.YQ; L3.PY/L1.AH/H2.YQ; L3.PY/L1.FF/H2.YQ; L3.PY/L3.KY/H2.YQ; 및 L3.PY/L3.KF/H2.YQ.	SYAMT (SEQ ID NO: 129) (카바트); GFTFGSY (SEQ ID NO: 130) (코티아); GFTFGSYAMT (SEQ ID NO: 131) (연장됨)	AISYQGGNTFYADSV KG (SEQ ID NO: 141) (카바트) SYQGGN (SEQ ID NO:142) (코티아)	VSPIASGMDY (SEQ ID NO: 134)
H2.LT 하기 mAb의 경우: L3.PY/H2.LT; L3.PY/L1.PS/H2.LT; L3.PY/L1.AH/H2.LT; L3.PY/L1.FF/H2.LT; L3.PY/L3.KY/H2.LT; 및 L3.PY/L3.KF/H2.LT.	SYAMT (SEQ ID NO: 129) (카바트); GFTFGSY (SEQ ID NO: 130) (코티아); GFTFGSYAMT (SEQ ID NO: 131) (연장됨)	AISLTGGNTFYADSV KG (SEQ ID NO: 143) (카바트) SLTGGN (SEQ ID NO:144) (코티아)	VSPIASGMDY (SEQ ID NO: 134)

[0137]

H2.HA 하기 mAb의 경우: L3.PY/H2.HA; L3.PY/L1.AH/H2.HA; L3.PY/L1.FF/H2.HA; L3.PY/L1.PH/H2.HA; 및 L3.PY/L3.KY/H2.HA.	SYAMT (SEQ ID NO: 129) (카바트); GFTFGSY (SEQ ID NO: 130) (코티아); GFTFGSYAMT (SEQ ID NO: 131) (연장됨)	AISHAGGNTFYADSVKG (SEQ ID NO: 145) (카바트) SHAGGN (SEQ ID NO:146) (코티아)	VSPIASGMDY (SEQ ID NO: 134)
H2.QL 하기 mAb의 경우: L3.PY/H2.QL; L3.PY/L1.PS/H2.QL; L3.PY/L1.AH/H2.QL; L3.PY/L1.FF/H2.QL; L3.PY/L3.KY/H2.QL; 및 L3.PY/L3.KF/H2.QL.	SYAMT (SEQ ID NO: 129) (카바트); GFTFGSY (SEQ ID NO: 130) (코티아); GFTFGSYAMT (SEQ ID NO: 131) (연장됨)	AISGSGGNTFYADQLKG (SEQ ID NO: 147) (카바트) SGSGGN (SEQ ID NO:133) (코티아)	VSPIASGMDY (SEQ ID NO: 134)
H3.YA 하기 mAb의 경우: L3.PY/H3.YA; L3.PY/L1.PS/H3.YA; L3.PY/L1.AH/H3.YA; L3.PY/L1.FF/H3.YA; L3.PY/L3.KY/H3.YA; 및 L3.PY/L3.KF/H3.YA.	SYAMT (SEQ ID NO: 129) (카바트); GFTFGSY (SEQ ID NO: 130) (코티아); GFTFGSYAMT (SEQ ID NO: 131) (연장됨)	AISGSGGNTFYADSVKG (SEQ ID NO: 132) (카바트) SGSGGN (SEQ ID NO:133) (코티아)	VSPIYAGMDY (SEQ ID NO: 148)
H3.AE	SYAMT (SEQ ID NO: 129)	AISGSGGNTFYADSV	VSPIAAEMDY

[0138]

하기 mAb의 경우: L3.PY/H3.AE; L3.PY/L1.AH/H3.AE; L3.PY/L1.FF/H3.AE; L3.PY/L1.PH/H3.AE; 및 L3.PY/L3.KF/H3.AE.	(카바트); GFTFGSY (SEQ ID NO: 130) (코티아); GFTFGSYAMT (SEQ ID NO: 131) (연장됨)	KG (SEQ ID NO: 132) (카바트) SGSGGN (SEQ ID NO:133) (코티아)	(SEQ ID NO: 149)
H3.TAQ 하기 mAb의 경우: L3.PY/H3.TAQ; L3.PY/L1.PS/H3.TAQ; L3.PY/L1.AH/H3.TAQ; L3.PY/L1.FF/H3.TAQ; L3.PY/L1.PH/H3.TAQ; 및 L3.PY/L3.KF/H3.TAQ.	SYAMT (SEQ ID NO: 129) (카바트); GFTFGSY (SEQ ID NO: 130) (코티아); GFTFGSYAMT (SEQ ID NO: 131) (연장됨)	AISGSGGNTFYADSV KG (SEQ ID NO: 132) (카바트) SGSGGN (SEQ ID NO:133) (코티아)	VSPIAAQMDY (SEQ ID NO: 135)
P5A2_VHVL 및 A02_Rd4_6nM_C03	SYAMN (SEQ ID NO: 150) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYAMN (SEQ ID NO: 152) (연장됨)	AISDSGGSTYYADSV KG (SEQ ID NO: 153) (카바트) SDSGGS (SEQ ID NO: 154) (코티아)	YWPMDI (SEQ ID NO: 155)
COMBO_Rd4_0.6nM_C17; COMBO_Rd4_0.6nM_C14; COMBO_Rd4_0.6nM_C29; 및	SYPMS (SEQ ID NO: 156) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아);	AIGGSGGSLPYADSV KG (SEQ ID NO: 158) (카바트)	YWPMDI (SEQ ID NO: 155)

[0139]

[0140]

COMBO_Rd4_0.6nM_C09	GFTFSSYPMS (SEQ ID NO: 157) (연장됨)	GGSGGS (SEQ ID NO: 159) (코티아)	
C01_Rd4_6nM_C04; C01_Rd4_0.6nM_C03; C01_Rd4_0.6nM_C06; COMBO_Rd4_0.6nM_C02; COMBO_Rd4_6nM_C21; C01_Rd4_6nM_C26; COMBO_Rd4_0.6nM_C19; C01_Rd4_6nM_C24; C01_Rd4_6nM_C20; C01_Rd4_0.6nM_C09; COMBO_Rd4_0.6nM_C21; C01_Rd4_0.6nM_C04_C27; C01_Rd4_0.6nM_C16; C01_Rd4_6nM_C10; COMBO_Rd4_0.6nM_C20	SYPMS (SEQ ID NO: 156) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYPMS (SEQ ID NO: 157) (연장됨)	AIGGSGGSLPYADSVKG (SEQ ID NO: 158) (카바트) GGSGGS (SEQ ID NO: 159) (코티아)	YWPMDS (SEQ ID NO: 161)
P5C1_VHVL (PC1) 및 COMBO_Rd4_0.6nM_C30	SYPMS (SEQ ID NO: 156) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYPMS (SEQ ID NO: 157) (연장됨)	AIGGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 162) (카바트) GGSGGS (SEQ ID NO: 159) (코티아)	YWPMDS (SEQ ID NO: 161)
A02_Rd4_0.6nM_C06	SYAMN (SEQ ID NO: 150) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO:	AISDSGGSAWYADSVKG (SEQ ID NO: 163)	YWPMSL (SEQ ID NO: 164)

	151) (코티아); GFTFSSYAMN (SEQ ID NO: 152) (연장됨)	(카바트) SDSGGS (SEQ ID NO: 154) (코티아)	
A02_Rd4_0.6nM_C09	SYAMN (SEQ ID NO: 150) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYAMN (SEQ ID NO: 152) (연장됨)	AISDSGGSAWYADSVKG (SEQ ID NO: 163) (카바트) SDSGGS (SEQ ID NO: 154) (코티아)	YWPMSL (SEQ ID NO: 164)
A02_Rd4_0.6nM_C16; A02_Rd4_6nM_C16 (P5A16)	SYAMN (SEQ ID NO: 150) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYAMN (SEQ ID NO: 152) (연장됨)	AISDFGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 165) (카바트) SDFGGS (SEQ ID NO: 166) (코티아)	YWPMDI (SEQ ID NO: 155)
A02_Rd4_6nM_C01	SYAMN (SEQ ID NO: 150) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYAMN (SEQ ID NO: 152) (연장됨)	AITASGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 167) (카바트) TASGGS (SEQ ID NO: 168) (코티아)	YWPMSL (SEQ ID NO: 164)
A02_Rd4_6nM_C26	SYAMN (SEQ ID NO: 150) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYAMN (SEQ ID NO: 152) (연장됨)	AISDSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 153) (카바트) SDSGGS (SEQ ID NO: 154) (코티아)	YWPMSL (SEQ ID NO: 164)
A02_Rd4_6nM_C25	SYAMN (SEQ ID NO:	AISDSGGSRWYADS	YWPMTP (SEQ

[0141]

	150) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYAMN (SEQ ID NO: 152) (연장됨)	VKG (SEQ ID NO: 169) (카바트) SDSGGS (SEQ ID NO: 154) (코티아)	ID NO: 170)
A02_Rd4_6nM_C22	SYAMN (SEQ ID NO: 150) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYAMN (SEQ ID NO: 152) (연장됨)	AVLDSGGSTYYADSV KG (SEQ ID NO: 171) (카바트) LDSGGS (SEQ ID NO: 172) (코티아)	YWPMTP (SEQ ID NO: 170)
A02_Rd4_6nM_C19	SYAMN (SEQ ID NO: 150) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYAMN (SEQ ID NO: 152) (연장됨)	AISDSGGSRWYADS VKG (SEQ ID NO: 169) (카바트) SDSGGS (SEQ ID NO: 154) (코티아)	YWPMSD (SEQ ID NO: 173)
A02_Rd4_0.6nM_C03	SYAMN (SEQ ID NO: 150) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYAMN (SEQ ID NO: 152) (연장됨)	AISDSGGSKWYADS VKG (SEQ ID NO: 174) (카바트) SDSGGS (SEQ ID NO: 154) (코티아)	YWPMSL (SEQ ID NO: 164)
A02_Rd4_6nM_C07	SYAMN (SEQ ID NO: 150) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYAMN (SEQ ID	AIGGSGGSLPYADSV KG(SEQ ID NO: 158) (카바트) GGSGGS (SEQ ID NO: 159) (코티아)	YWPMDS (SEQ ID NO: 161)

[0142]

	NO: 152) (연장됨)		
A02_Rd4_6nM_C23	SYAMN (SEQ ID NO: 150) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYAMN (SEQ ID NO: 152) (연장됨)	AISDSGGSGWYADSVKG (SEQ ID NO: 175) (카바트) SDSGGS (SEQ ID NO: 154) (코티아)	YWPMSL (SEQ ID NO: 164)
A02_Rd4_0.6nM_C18	SYAMN (SEQ ID NO: 150) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYAMN (SEQ ID NO: 152) (연장됨)	AVLDSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 171) (카바트) LDSGGS (SEQ ID NO: 172) (코티아)	YWPMSL (SEQ ID NO: 164)
A02_Rd4_6nM_C10	SYAMN (SEQ ID NO: 150) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYAMN (SEQ ID NO: 152) (연장됨)	AISDSGGSCWYADSVKG (SEQ ID NO: 176) (카바트) SDSGGS (SEQ ID NO: 154) (코티아)	YWPMTP (SEQ ID NO: 170)
A02_Rd4_6nM_C05	SYAMN (SEQ ID NO: 150) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYAMN (SEQ ID NO: 152) (연장됨)	AIFASGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 177) (카바트) FASGGS (SEQ ID NO: 178) (코티아)	YWPMTP (SEQ ID NO: 170)
A02_Rd4_0.6nM_C10	SYAMN (SEQ ID NO: 150) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO:	AISGWGGSLPYADSVKG (SEQ ID NO: 304)	YWPMDS (SEQ ID NO: 161)

[0143]

	151) (코티아); GFTFSSYAMN (SEQ ID NO: 152) (연장됨)	(카바트) SGWGGS (SEQ ID NO: 179) (코티아)	
A02_Rd4_6nM_C04	SYAMN (SEQ ID NO: 150) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYAMN (SEQ ID NO: 152) (연장됨)	AIMSSGGPLYYADSVKG (SEQ ID NO: 180) (카바트) MSSGGP (SEQ ID NO: 181) (코티아)	YWPMAL (SEQ ID NO: 182)
A02_Rd4_0.6nM_C26	SYAMN (SEQ ID NO: 150) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYAMN (SEQ ID NO: 152) (연장됨)	AILMSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 183) (카바트) LMSGGS (SEQ ID NO: 184) (코티아)	YWPMSL (SEQ ID NO: 164)
A02_Rd4_0.6nM_C13	SYAMN (SEQ ID NO: 150) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYAMN (SEQ ID NO: 152) (연장됨)	AISDSGGYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 185) (카바트) SDSGGY (SEQ ID NO: 186) (코티아)	YWPMSL (SEQ ID NO: 164)
A02_Rd4_0.6nM_C01 (P5AC1)	SYAMN (SEQ ID NO: 150) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYAMN (SEQ ID NO: 152) (연장됨)	AILSSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187) (카바트) LSSGGS (SEQ ID NO: 188) (코티아)	YWPMDI (SEQ ID NO: 155)
A02_Rd4_6nM_C08	SYAMN (SEQ ID NO:	AILDSGGSTYYADSV	YWPMSP (SEQ

[0144]

	150) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYAMN (SEQ ID NO: 152) (연장됨)	KG (SEQ ID NO: 160) (카바트) LDSGGS (SEQ ID NO: 172) (코티아)	ID NO: 189)
C01_Rd4_6nM_C12 (PC1C12)	SYPMS (SEQ ID NO: 156) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYPMS (SEQ ID NO: 157) (연장됨)	AIGGSGGWSYYADSVKG (SEQ ID NO: 190) (카바트) GGSGGW (SEQ ID NO: 191) (코티아)	YWPMDS (SEQ ID NO: 161)
C01_Rd4_6nM_C09	SYPMS (SEQ ID NO: 156) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYPMS (SEQ ID NO: 157) (연장됨)	ATVGSGGSIGYADSVKG (SEQ ID NO: 192) (카바트) VGSGGS (SEQ ID NO: 193) (코티아)	YWPMDS (SEQ ID NO: 161)
COMBO_Rd4_0.6nM_C22 (COM22)	SYAMN (SEQ ID NO: 150) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYAMN (SEQ ID NO: 152) (연장됨)	AISDSGGSRWYADSVKG (SEQ ID NO: 169) (카바트) SDSGGS (SEQ ID NO: 154) (코티아)	YWPMDI (SEQ ID NO: 155)
COMBO_Rd4_0.6nM_C10	SYPMS (SEQ ID NO: 156) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYPMS (SEQ ID	AIGGSGGSIHYADSVKG (SEQ ID NO: 194) (카바트) GGSGGS (SEQ ID NO: 159) (코티아)	YWPMDS (SEQ ID NO: 161)

[0145]

[0146]

	NO: 157) (연장됨)		
COMBO_Rd4_0.6nM_C04	SYPMS (SEQ ID NO: 156) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYPMS (SEQ ID NO: 157) (연장됨)	AHIGSGGSTYYADSV KG (SEQ ID NO: 195) (카바트) IGSGGS (SEQ ID NO: 196) (코티아)	YWPMDS (SEQ ID NO: 161)
COMBO_Rd4_0.6nM_C25	SYPMS (SEQ ID NO: 156) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYPMS (SEQ ID NO: 157) (연장됨)	AIGGSGGSTYYADSV KG (SEQ ID NO: 162) (카바트) GGSGGS (SEQ ID NO: 159) (코티아)	YWPMDP (SEQ ID NO: 197)
COMBO_Rd4_6nM_C21	SYPMS (SEQ ID NO: 156) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYPMS (SEQ ID NO: 157) (연장됨)	AIGGSGGSLPYADSV KG (SEQ ID NO: 158) (카바트) GGSGGS (SEQ ID NO: 159) (코티아)	YWPMDS (SEQ ID NO: 161)
COMBO_Rd4_6nM_C11	SYPMS (SEQ ID NO: 156) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYPMS (SEQ ID NO: 157) (연장됨)	AIGGSGGSLGYADSV KG (SEQ ID NO: 198) (카바트) GGSGGS (SEQ ID NO: 159) (코티아)	YWPMDS (SEQ ID NO: 161)
COMBO_Rd4_6nM_C09	SYPMS (SEQ ID NO: 156) (카바트);	AIFASGGSTYYADSV KG	YWPMDS (SEQ ID NO: 161)

	GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYPMS (SEQ ID NO: 157) (연장됨)	(SEQ ID NO: 177) (카바트) FASGGS (SEQ ID NO: 178) (코티아)	
COMBO_Rd4_6nM_C08	SYPMS (SEQ ID NO: 156) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYPMS (SEQ ID NO: 157) (연장됨)	AIGGSGTWTYYADSVKG (SEQ ID NO: 199) (카바트) GGSGTW (SEQ ID NO: 200) (코티아)	YWPMDS (SEQ ID NO: 161)
COMBO_Rd4_0.6nM_C23	SYPMS (SEQ ID NO: 156) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYPMS (SEQ ID NO: 157) (연장됨)	ALFGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 201) (카바트) FGSGGS (SEQ ID NO: 202) (코티아)	YWPMDS (SEQ ID NO: 161)
COMBO_Rd4_0.6nM_C12	SYPMS (SEQ ID NO: 156) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYPMS (SEQ ID NO: 157) (연장됨)	AALGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 203) (카바트) LGSGGS (SEQ ID NO: 204) (코티아)	YWPMDS (SEQ ID NO: 161)
COMBO_Rd4_6nM_C07	SYPMS (SEQ ID NO: 156) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYPMS (SEQ ID	AIGGSGGSLPYADSVKG (SEQ ID NO: 158) (카바트) GGSGGS (SEQ ID	YWPMAD (SEQ ID NO: 205)

[0147]

	NO: 157) (연장됨)	NO: 159) (코티아)	
COMBO_Rd4_6nM_C02	SYAMN (SEQ ID NO: 150) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYAMN (SEQ ID NO: 152) (연장됨)	AISDSGGFVYYADSV KG (SEQ ID NO: 206) (카바트) SDSGGF (SEQ ID NO: 207) (코티아)	YWPMDS (SEQ ID NO: 161)
COMBO_Rd4_6nM_C05	SYAMN (SEQ ID NO: 150) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYAMN (SEQ ID NO: 152) (연장됨)	AIGGSGGSTYYADSV KG (SEQ ID NO: 162) (카바트) GGSGGS (SEQ ID NO: 159) (코티아)	YWPMSL (SEQ ID NO: 164)
COMBO_Rd4_6nM_C22	SYAMN (SEQ ID NO: 150) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYAMN (SEQ ID NO: 152) (연장됨)	ACLDSGGSTYYADSV KG (SEQ ID NO: 208) (카바트) LDSGGS (SEQ ID NO: 172) (코티아)	YWPMDS (SEQ ID NO: 161)
COMBO_Rd4_6nM_C11	SYPMS (SEQ ID NO: 156) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYPMS (SEQ ID NO: 157) (연장됨)	AALGSGGSTYYADSV KG (SEQ ID NO: 203) (카바트) LGSGGS (SEQ ID NO: 204) (코티아)	YWPMSL (SEQ ID NO: 164)
중쇄 컨센서스	SYX$_1$MX$_2$, 여기서 X$_1$은 A 또는 P이고; X$_2$는 T, N,	AX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$GX$_5$X$_6$X$_7$X$_8$ YADX$_9$X$_{10}$KG, 여기서 X$_1$은 I, V, T,	VSPIX$_1$X$_2$X$_3$MD Y, 여기서 X$_1$은

[0148]

	또는 S임 (카바트) (SEQ ID NO: 301) GFTFX$_1$SY, 여기서 X$_1$은 G 또는 S임 (코티아) (SEQ ID NO: 302) GFTFX$_1$SYX$_2$MX$_3$, 여기서 X$_1$은 G 또는 S이고, X$_2$는 A 또는 P이고; X$_3$은 T, N, 또는 S임 (SEQ ID NO: 303) (연장됨)	H, L, A, 또는 C이고; X$_2$는 S, D, G, T, I, L, F, M, 또는 V이고; X$_3$은 G, Y, L, H, D, A, S, 또는 M이고; X$_4$는 S, Q, T, A, F, 또는 W이고; X$_5$는 G 또는 T이고; X$_6$은 N, S, P, Y, W, 또는 F이고; X$_7$은 S, T, I, L, T, A, R, V, K, G, 또는 C이고; X$_8$은 F, Y, P, W, H, 또는 G이고; X$_9$는 V, R, 또는 L이고; X$_{10}$은 G 또는 T임 (카바트) (SEQ ID NO: 305) X$_1$X$_2$X$_3$X$_4$X$_5$X$_6$, 여기서 X$_1$은 S, V, I, D, G, T, L, F, 또는 M이고; X$_2$는 G, Y, L, H, D, A, S, 또는 M이고; X$_3$은 S, G, F, 또는 W이고; X$_4$는 G 또는 S이고; X$_5$는 G 또는 T이고;	A 또는 Y이고; X$_2$는 A 또는 S이고; X$_3$은 G, Q, L, P, 또는 E임 (SEQ ID NO: 307) YWPMX$_1$X$_2$, 여기서 X$_1$은 D, S, T, 또는 A이고; X$_2$는 I, S, L, P, 또는 D임 (SEQ ID NO: 308)

[0149]

		X_6은 N, S, P, Y, 또는 W임 (코티아) (SEQ ID NO: 306)	
P4G4	SYAMS (SEQ ID NO: 381) (카바트); GFTFSSY (SEQ ID NO: 151) (코티아); GFTFSSYAMS (SEQ ID NO: 382) (연장됨)	SASGGS (SEQ ID NO: 383) (코티아) AISASGGSTYYADSV KG (SEQ ID NO: 384) (카바트)	LSWSGAFDN (SEQ ID NO: 385)
P1A11	SYAMS (SEQ ID NO: 386) (카바트); GFTFRSY (SEQ ID NO: 387) GFTFRSYAMS (SEQ ID NO: 388)	SGSGGS (SEQ ID NO: 389) (코티아) AISGSGGSTFYADSV KG (SEQ ID NO: 390) (카바트)	VGTSGAFGI (SEQ ID NO: 391)
경쇄			
mAb	**CDRL1**	**CDRL2**	**CDRL3**
P6E01 하기 mAb의 경우: P6E01/P6E01; 및 P6E01/H3.AQ.	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 209)	GASSRAT (SEQ ID NO: 210)	QHYGSPPSFT (SEQ ID NO: 211)
L1.LGF/L3.KW 하기 mAb의 경우: L1.LGF/L3.KW/P6E01; L1.LGF/L3.KW/H3.AL; L1.LGF/L3.KW/H3.AP; 및 L1.LGF/L3.KW/H3.AQ	RASQSLGSFYLA (SEQ ID NO: 212)	GASSRAT (SEQ ID NO: 210)	KHYGWPPSFT (SEQ ID NO: 213)
L1.LGF/L3.NY	RASQSLGSFYLA	GASSRAT (SEQ ID	QHYNYPPSFT

[0150]

하기 mAb의 경우: L1.LGF/L3.NY/P6E01; L1.LGF/L3.NY/H3.AL; L1.LGF/L3.NY/H3.AP; 및 L1.LGF/L3.NY/H3AQ	(SEQ ID NO: 212)	NO: 210)	(SEQ ID NO: 214)
L1.GDF/L3.NY 하기 mAb의 경우: L1.GDF/L3.NY/P6E01; L1.GDF/L3.NY/H3.AL; L1.GDF/L3.NY/H3.AP; 및 L1.GDF/L3.NY/H3.AQ	RASQSVGDFYLA (SEQ ID NO: 215)	GASSRAT (SEQ ID NO: 210)	QHYNYPPSFT (SEQ ID NO: 214)
L1.LGF/L3.PY 하기 mAb의 경우: L1.LGF/L3.PY/H3.AP; 및 L1.LGF/L3.PY/H3.AQ	RASQSLGSFYLA (SEQ ID NO: 212)	GASSRAT (SEQ ID NO: 210)	QHYPYPPSFT (SEQ ID NO: 216)
L1.GDF /L3.KW 하기 mAb의 경우: L1.GDF /L3.KW/H3.AL; L1.GDF /L3.KW/H3.AP; 및 L1.GDF /L3.KW/H3.AQ	RASQSVGDFYLA (SEQ ID NO: 215)	GASSRAT (SEQ ID NO: 210)	KHYGWPPSFT (SEQ ID NO: 213)
L1.GDF /L3.PY/H3.AQ	RASQSVGDFYLA (SEQ ID NO: 215)	GASSRAT (SEQ ID NO: 210)	QHYPYPPSFT (SEQ ID NO: 216)
L3.KW/P6E01	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 209)	GASSRAT (SEQ ID NO: 210)	KHYGWPPSFT (SEQ ID NO: 213)
L3.PY	RASQSVSSSYLA (SEQ ID	GASSRAT (SEQ ID	QHYPYPPSFT

[0151]

하기 mAb의 경우: L3.PY/P6E01; L3.PY/H2.QR; L3.PY/H2.DY; L3.PY/H2.YQ; L3.PY/H2.LT; L3.PY/H2.HA; L3.PY/H2.QL; L3.PY/H3.YA; L3.PY/H3.AE; L3.PY/H3.AQ; L3.PY/H3.TAQ	NO: 209)	NO: 210)	(SEQ ID NO: 216)
L3.NY/P6E01	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 209)	GASSRAT (SEQ ID NO: 210)	QHYNYPPSFT (SEQ ID NO: 214)
L3.PY/L1.PS 하기 mAb의 경우: L3.PY/L1.PS/P6E01; P6DY; L3.PY/L1.PS/H2.QR; L3.PY/L1.PS/H2.DY; L3.PY/L1.PS/H2.YQ; L3.PY/L1.PS/H2.LT; L3.PY/L1.PS/H2.HA; L3.PY/L1.PS/H2.QL; L3.PY/L1.PS/H3.YA; L3.PY/L1.PS/H3.AE; L3.PY/L1.PS/H3.AQ; L3.PY/L1.PS/H3.TAQ;	RASQSVSSSYPS (SEQ ID NO: 217)	GASSRAT (SEQ ID NO: 210)	QHYPYPPSFT (SEQ ID NO: 216)
L3.PY/L1.AH	RASQSVSAHYLA	GASSRAT (SEQ ID	QHYPYPPSFT

[0152]

하기 mAb의 경우: L3.PY/L1.AH/P6E01; L3.PY/L1.AH/H2.QR; L3.PY/L1.AH/H2.DY; L3.PY/L1.AH/H2.YQ; L3.PY/L1.AH/H2.LT; L3.PY/L1.AH/H2.HA; L3.PY/L1.AH/H2.QL; L3.PY/L1.AH/H3.YA; L3.PY/L1.AH/H3.AE; L3.PY/L1.AH/H3.AQ; L3.PY/L1.AH/H3.TAQ	(SEQ ID NO: 218)	NO: 210)	(SEQ ID NO: 216)
L3.PY/L1.FF 하기 mAb의 경우: L3.PY/L1.FF/P6E01; L3.PY/L1.FF/H2.QR; L3.PY/L1.FF/H2.DY; L3.PY/L1.FF/H2.YQ; L3.PY/L1.FF/H2.LT; L3.PY/L1.FF/H2.HA; L3.PY/L1.FF/H2.QL; L3.PY/L1.FF/H3.YA; L3.PY/L1.FF/H3.AE; L3.PY/L1.FF/H3.AQ; 및 L3.PY/L1.FF/H3.TAQ	RASQSVSSFFLA (SEQ ID NO: 219)	GASSRAT (SEQ ID NO: 210)	QHYPYPPSFT (SEQ ID NO: 216)

[0153]

L3.PY/L1.PH 하기 mAb의 경우: L3.PY/L1.PH/P6E01; L3.PY/L1.PH/H2.QR; L3.PY/L1.PH/H2.HA; L3.PY/L1.PH/H3.AE; L3.PY/L1.PH/H3.AQ; 및 L3.PY/L1.PH/H3.TAQ	RASQSVSPHYLA (SEQ ID NO: 219)	GASSRAT (SEQ ID NO: 210)	QHYPYPPSFT (SEQ ID NO: 216)
L3.PY/L3.KY 하기 mAb의 경우: L3.PY/L3.KY/P6E01; L3.PY/L3.KY/H2.QR; L3.PY/L3.KY/H2.DY; L3.PY/L3.KY/H2.YQ; L3.PY/L3.KY/H2.LT; L3.PY/L3.KY/H2.HA; L3.PY/L3.KY/H2.QL; L3.PY/L3.KY/H3.YA; 및 L3.PY/L3.KY/H3.TAQ	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 209)	GASSRAT (SEQ ID NO: 210)	KYYPYPPSFT (SEQ ID NO: 220)
L3.PY/L3.KF 하기 mAb의 경우: L3.PY/L3.KF/H2.DY; L3.PY/L3.KF/H2.YQ; L3.PY/L3.KF/H2.LT; L3.PY/L3.KF/H2.QL;	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 209)	GASSRAT (SEQ ID NO: 210)	KFYPYPPSFT (SEQ ID NO: 220)

[0154]

L3.PY/L3.KF/H3.YA; L3.PY/L3.KF/H3.AE; L3.PY/L3.KF/H3.AQ; 및 L3.PY/L3.KF/H3.TAQ			
P5A2_VHVL (P5A)	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 209)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYGSWPLT (SEQ ID NO: 222)
A02_Rd4_0.6nM_C06	RASQSVSVIYLA (SEQ ID NO: 223)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYQRWPLT (SEQ ID NO: 224)
A02_Rd4_0.6nM_C09; COMBO_Rd_0.6nM_C29; 및 COMBO_Rd4_0.6nM_C21	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 209)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYQSWPLT (SEQ ID NO: 225)
A02_Rd4_6nM_C16 (P5AC16)	RASQSVSDIYLA (SEQ ID NO: 226)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYQTWPLT (SEQ ID NO: 227)
A02_Rd4_6nM_C03	RASQSVSNIYLA (SEQ ID NO: 228)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYQGWPLT (SEQ ID NO: 229)
A02_Rd4_6nM_C01	RASQSVSAYYLA (SEQ ID NO: 230)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYERWPLT (SEQ ID NO: 231)
A02_Rd4_6nM_C26	RASQSVSSIYLA (SEQ ID NO: 232)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYQVWPLT (SEQ ID NO: 233)

[0155]

A02_Rd4_6nM_C25	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 209)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYLDWPLT (SEQ ID NO: 234)
A02_Rd4_6nM_C22	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 209)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYQVWPLT (SEQ ID NO: 233)
A02_Rd4_6nM_C19	RASQSVSVIYLA (SEQ ID NO: 223)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYLAWPLT (SEQ ID NO: 236)
A02_Rd4_0.6nM_C03	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 209)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYFTWPLT (SEQ ID NO: 237)
A02_Rd4_6nM_C07	RASQSVSPYYLA (SEQ ID NO: 238)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYERWPLT (SEQ ID NO: 231)
A02_Rd4_6nM_C23	RASQSVSVEYLA (SEQ ID NO: 239)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYARWPLT (SEQ ID NO: 240)
A02_Rd4_0.6nM_C18	RASQSVSEIYLA (SEQ ID NO: 241)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYFGWPLT (SEQ ID NO: 242)
A02_Rd4_6nM_C10	RASQSVEMSYLA (SEQ ID NO: 243)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYAHWPLT (SEQ ID NO: 244)
A02_Rd4_6nM_C05	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 209)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYQRWPLT (SEQ ID NO: 224)
A02_Rd4_0.6nM_C10	RASQSVSAQYLA	DASIRAT	QQYQRWPLT

[0156]

	(SEQ ID NO: 245)	(SEQ ID NO: 221)	(SEQ ID NO: 224)
A02_Rd4_6nM_C04	RASQSVSAIYLA (SEQ ID NO: 235)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYQVWPLT (SEQ ID NO: 233)
A02_Rd4_0.6nM_C26	GPSQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 246)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYQSWPLT (SEQ ID NO: 225)
A02_Rd4_0.6nM_C13	RASQSVSSSYWA (SEQ ID NO: 247)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYESWPLT (SEQ ID NO: 248)
A02_Rd4_0.6nM_C01 (P5AC1)	RGGQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 249)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYQSWPLT (SEQ ID NO: 225)
A02_Rd4_6nM_C08	RASQSVSFIYLA (SEQ ID NO: 250)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYGSWPLT (SEQ ID NO: 222)
P5C1_VHVL (PC1)	RASQSVSSTYLA (SEQ ID NO: 251)	DASSRAP (SEQ ID NO: 252)	QQYSTSPLT (SEQ ID NO: 253)
C01_Rd4_6nM_C24	RASQSVSPEYLA (SEQ ID NO: 254)	DASSRAP (SEQ ID NO: 252)	QQYSVWPLT (SEQ ID NO: 255)
C01_Rd4_6nM_C26	RASQSVSAIYLA (SEQ ID NO: 235)	DASSRAP (SEQ ID NO: 252)	QQYSAWPLT (SEQ ID NO: 256)
C01_Rd4_6nM_C10	RASQSVSSVYLA (SEQ ID NO: 257)	DASSRAP (SEQ ID NO: 252)	QQYSTWPLT (SEQ ID NO:

[0157]

			258)
C01_Rd4_0.6nM_C27	RASQSVSSTYLA (SEQ ID NO: 251)	DASSRAP (SEQ ID NO: 252)	QQYSRWPLT (SEQ ID NO: 259)
C01_Rd4_6nM_C20	RASQSVSPIYLA (SEQ ID NO: 260)	DASSRAP (SEQ ID NO: 252)	QQYSAFPLT (SEQ ID NO: 261)
C01_Rd4_6nM_C12 (PC1C12)	WLSQSVSSTYLA (SEQ ID NO: 262)	DASSRAP (SEQ ID NO: 252)	QQYSEWPLT (SEQ ID NO: 263)
C01_Rd4_0.6nM_C16	RASQSVSSTYLA (SEQ ID NO: 251)	DASSRAP (SEQ ID NO: 252)	QQYSSWPLT (SEQ ID NO: 264)
C01_Rd4_0.6nM_C09	RASQSVSSIFLA (SEQ ID NO: 265)	DASSRAP (SEQ ID NO: 252)	QQYSAWPLT (SEQ ID NO: 256)
C01_Rd4_6nM_C09	ACSQSVSSTYLA (SEQ ID NO: 266)	DASSRAP (SEQ ID NO: 252)	QQYSAWPLT (SEQ ID NO: 256)
C01_Rd4_0.6nM_C03	RASCDVSSTYLA (SEQ ID NO: 267)	DASSRAP (SEQ ID NO: 252)	QQYMRSPLT (SEQ ID NO: 268)
C01_Rd4_0.6nM_C06	RASEAVPSTYLA (SEQ ID NO: 269)	DASSRAP (SEQ ID NO: 252)	QQYSAFPLT (SEQ ID NO: 261)
C01_Rd4_0.6nM_C04	CSSQSVSSTYLA (SEQ ID NO: 270)	DASSRAP (SEQ ID NO: 252)	QQYSAFPLT (SEQ ID NO: 261)

[0158]

COMBO_Rd4_0.6nM_C22 (COM22)	RASVRVSSTYLA (SEQ ID NO: 271)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYMKWPLT (SEQ ID NO: 272)
COMBO_Rd4_6nM_C21	RASQSVSAAYLA (SEQ ID NO: 273)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYMCWPLT (SEQ ID NO: 274)
COMBO_Rd4_6nM_C10	RASQSVSSSYWG (SEQ ID NO: 275)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYQCWPLT (SEQ ID NO: 276)
COMBO_Rd4_0.6nM_C04	RASQSVSSTYLA (SEQ ID NO: 251)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYQSWPLT (SEQ ID NO: 225)
COMBO_Rd4_6nM_C25	RASQSVSSPYLA (SEQ ID NO: 277)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYQSWPLT (SEQ ID NO: 225)
COMBO_Rd4_6nM_C11	RASQSVSPIYLA (SEQ ID NO: 260)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYKAWPLT (SEQ ID NO: 278)
COMBO_Rd4_0.6nM_C20	RASQSVSYLYLA (SEQ ID NO: 279)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYMEWPLT (SEQ ID NO: 280)
COMBO_Rd4_6nM_C09	RASQSVSAQYLA (SEQ ID NO: 245)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYQAWPLT (SEQ ID NO: 281)
COMBO_Rd4_6nM_C08	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 209)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYQKWPLT (SEQ ID NO: 282)
COMBO_Rd4_0.6nM_C19	RASQSVSAVYLA	DASIRAT	QQYRAWPLT

[0159]

	(SEQ ID NO: 283)	(SEQ ID NO: 221)	(SEQ ID NO: 284)
COMBO_Rd4_0.6nM_C02	RASIAVSSTYLA (SEQ ID NO: 285)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYMVWPLT (SEQ ID NO: 286)
COMBO_Rd4_0.6nM_C23	RPRQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 287)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYQDWPLT (SEQ ID NO: 288)
COMBO_Rd4_0.6nM_C09	RASQSVSSTYLA (SEQ ID NO: 251)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYQEWPLT (SEQ ID NO: 289)
COMBO_Rd4_6nM_C12	RASQSVSASYLA (SEQ ID NO: 290)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYMSWPLT (SEQ ID NO: 291)
COMBO_Rd4_0.6nM_C30	RASQSVSYMYLA (SEQ ID NO: 292)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYKSWPLT (SEQ ID NO: 293)
COMBO_Rd4_0.6nM_C14	RASQSVSAIYLA (SEQ ID NO: 235)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYYGWPLT (SEQ ID NO: 294)
COMBO_Rd4_6nM_C07	RASQPISSSYLA (SEQ ID NO: 295)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYQGWPLT (SEQ ID NO: 229)
COMBO_Rd4_6nM_C02	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 209)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYEFWPLT (SEQ ID NO: 296)
COMBO_Rd4_0.6nM_C05	RASQSVSSTYLA (SEQ ID NO: 251)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYMSWPLT (SEQ ID NO:

[0160]

			291)
COMBO_Rd4_0.6nM_C17	RASQGISSTYLA (SEQ ID NO: 297)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYAYWPLT (SEQ ID NO: 298)
COMBO_Rd4_6nM_C22	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 209)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYQGWPLT (SEQ ID NO: 229)
COMBO_Rd4_0.6nM_C11	RASQSVSVRYLA (SEQ ID NO: 299)	DASIRAT (SEQ ID NO: 221)	QQYGSWPIT (SEQ ID NO: 300)
경쇄 컨센서스	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$, 여기서 X_1은 R, G, W, A, 또는 C이고; X_2는 A, P, G, L, C, 또는 S이고; X_3은 S, G, 또는 R이고; X_4는 Q, C, E, V, 또는 I이고; X_5는 S, P, G, A, R, 또는 D이고; X_6은 V, G, I, 또는 L이고; X_7은 S, E, D, P, 또는 G이고; X_8은 S, P, F, A, M, E, V, N, D, 또는 Y이고; X_9는 I, T, V, E, F S, A, M, Q, Y, H, 또는 R이고; X_{10}은 Y 또는 F이고; X_{11}은 L, W, 또는 P이고; X_{12}는 A, S, 또는 G임 (SEQ ID NO:	$X_1ASX_2RAX_3$, 여기서 X_1은 G 또는 D이고; X_2는 S 또는 I이고; X_3은 T 또는 P임 (SEQ ID NO: 310)	$X_1X_2YX_3X_4PPSFT$, 여기서 X_1은 Q 또는 K이고; X_2는 H 또는 Y이고; X_3은 G, N, 또는 P이고; X_4는 S, W, 또는 Y임 (SEQ ID NO: 311) $QQYX_1X_2X_3PX_4T$, 여기서 X_1은 G, Q, E, L, F, A, S, M, K, R, 또는 Y이고; X_2는 S, R, T, G, V, F, Y, D, A, H, V, E, K, 또는

[0161]

	309)		C이고; X_3은 W, F, 또는 S이고; X_4는 L 또는 I임 (SEQ ID NO: 312)
P4G4	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 209)	GASSRAY (SEQ ID NO: 392)	QHYGSPPLFT (SEQ ID NO: 393)
P1A11	RASQNVSSSYLA (SEQ ID NO: 379)	GASYRAT (SEQ ID NO: 395)	QHYGSPPSFT (SEQ ID NO: 211)
P6AP	RASQLGSFYLA (SEQ ID NO: 377)	GASSRAT (SEQ ID NO: 210)	QHYNYPPSFT (SEQ ID NO: 214)

[0162]

[0163] 본 발명은 그의 특성에 유의하게 영향을 미치지 않는 변형을 갖는 기능적 등가 CAR 및 활성 및/또는 친화도가 증진되거나 감소된 변이체를 포함하는, 표 1에 제시된 본 발명의 변이체의 CAR 및 폴리펩티드에 대한 변형을 포괄한다. 예를 들어, 아미노산 서열은 BCMA에 대해 목적하는 결합 친화도를 갖는 항체를 수득하기 위해 돌연변이될 수 있다. 폴리펩티드의 변형은 관련 기술분야에서의 상용 실시이며, 본원에 상세히 기재될 필요가 없다. 변형된 폴리펩티드의 예는 아미노산 잔기의 보존적 치환, 기능적 활성을 유의하게 유해하게 변화시키지 않거나 또는 그의 리간드에 대한 폴리펩티드의 친화도를 성숙 (증진)시키는 아미노산의 1개 이상의 결실 또는 부가, 또는 화학적 유사체의 사용을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0164] 아미노산 서열 삽입은 길이 범위가 1개의 잔기 내지 100개 이상의 잔기를 함유하는 폴리펩티드에 이르는 아미노- 및/또는 카르복실-말단 융합, 뿐만 아니라 단일 또는 다중 아미노산 잔기의 서열내 삽입을 포함한다. 말단 삽입의 예는 N-말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체 또는 에피토프 태그에 융합된 항체를 포함한다. 항체 분자의 다른 삽입 변이체는 혈액 순환 중 항체의 반감기를 증가시키는 효소 또는 폴리펩티드의 항체 N- 또는 C-말단에의 융합을 포함한다.

[0165] 치환 변이체는, 항체 분자 내의 적어도 1개의 아미노산 잔기가 제거되고 그 위치에 상이한 잔기가 삽입된다. 치환 돌연변이유발을 위한 최대 관심 부위는 초가변 영역을 포함하지만, FR 변경이 또한 고려된다. 보존적 치환이 표 2.1에 "보존적 치환"의 표제 하에 제시된다. 이러한 치환이 생물학적 활성에서 변화를 야기하는 경우에, 표 2.1에서의 또는 아미노산 부류를 참조하여 하기에 추가로 기재된 바와 같은 "예시적인 치환"으로 명명된 보다 실질적인 변화가 도입될 수 있고 그 생성물이 스크리닝될 수 있다.

[0166] 표 2.1: 아미노산 치환

원래 잔기 (자연 발생 아미노산)	보존적 치환	예시적인 치환
Ala (A)	Val	Val; Leu; Ile
Arg (R)	Lys	Lys; Gln; Asn
Asn (N)	Gln	Gln; His; Asp, Lys; Arg
Asp (D)	Glu	Glu; Asn
Cys (C)	Ser	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn	Asn; Glu
Glu (E)	Asp	Asp; Gln
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Arg	Asn; Gln; Lys; Arg
Ile (I)	Leu	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 노르류신
Leu (L)	Ile	노르류신; Ile; Val; Met; Ala; Phe
Lys (K)	Arg	Arg; Gln; Asn
Met (M)	Leu	Leu; Phe; Ile
Phe (F)	Tyr	Leu; Val; Ile; Ala; Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Phe	Trp; Phe; Thr; Ser
Val (V)	Leu	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 노르류신

[0167]

[0168] 일부 실시양태에서, 본 발명은 BCMA에 결합하고, 하기를 포함한, 본원에 기재된 CAR과 BCMA에의 결합에 대해 경쟁하는, 세포외 리간드-결합 도메인을 포함하는 CAR을 제공한다: P6E01/P6E01, P6E01/H3.AQ, L1.LGF/L3.KW/P6E01; L1.LGF/L3.NY/P6E01, L1.GDF/L3.NY/P6E01, L1.LGF/L3.KW/H3.AL, L1.LGF/L3.KW/H3.AP, L1.LGF/L3.KW/H3.AQ, L1.LGF/L3.PY/H3.AP, L1.LGF/L3.PY/H3.AQ, L1.LGF/L3.NY/H3.AL, L1.LGF/L3.NY/H3.AP, L1.LGF/L3.NY/H3.AQ, L1.GDF/L3.KW/H3.AL, L1.GDF/L3.KW/H3.AP, L1.GDF/L3.KW/H3.AQ, L1.GDF/L3.PY/H3.AQ, L1.GDF/L3.NY/H3.AL, L1.GDF/L3.NY/H3.AP, L1.GDF/L3.NY/H3.AQ, L3.KW/P6E01, L3.PY/P6E01, L3.NY/P6E01, L3.PY/L1.PS/P6E01, L3.PY/L1.AH/P6E01, L3.PY/L1.FF/P6E01, L3.PY/L1.PH/P6E01, L3.PY/L3.KY/P6E01, L3.PY/L3.KF/P6E01, L3.PY/H2.QR, L3.PY/H2.DY, L3.PY/H2.YQ, L3.PY/H2.LT, L3.PY/H2.HA, L3.PY/H2.QL, L3.PY/H3.YA, L3.PY/H3.AE, L3.PY/H3.AQ, L3.PY/H3.TAQ, L3.PY/P6E01, L3.PY/L1.PS/H2.QR, L3.PY/L1.PS/H2.DY, L3.PY/L1.PS/H2.YQ, L3.PY/L1.PS/H2.LT, L3.PY/L1.PS/H2.HA, L3.PY/L1.PS/H2.QL, L3.PY/L1.PS/H3.YA, L3.PY/L1.PS/H3.AE, L3.PY/L1.PS/H3.AQ, L3.PY/L1.PS/H3.TAQ, L3.PY/L1.AH/H2.QR, L3.PY/L1.AH/H2.DY, L3.PY/L1.AH/H2.YQ, L3.PY/L1.AH/H2.LT, L3.PY/L1.AH/H2.HA, L3.PY/L1.AH/H2.QL, L3.PY/L1.AH/H3.YA, L3.PY/L1.AH/H3.AE, L3.PY/L1.AH/H3.AQ, L3.PY/L1.AH/H3.TAQ, L3.PY/L1.FF/H2.QR, L3.PY/L1.FF/H2.DY, L3.PY/L1.FF/H2.YQ, L3.PY/L1.FF/H2.LT, L3.PY/L1.FF/H2.HA, L3.PY/L1.FF/H2.QL, L3.PY/L1.FF/H3.YA, L3.PY/L1.FF/H3.AE, L3.PY/L1.FF/H3.AQ, L3.PY/L1.FF/H3.TAQ, L3.PY/L1.PH/H2.QR, L3.PY/L1.PH/H2.HA, L3.PY/L1.PH/H3.AE, L3.PY/L1.PH/H3.AQ, L3.PY/L1.PH/H3.TAQ, L3.PY/L3.KY/H2.QR, L3.PY/L3.KY/H2.DY, L3.PY/L3.KY/H2.YQ, L3.PY/L3.KY/H2.LT, L3.PY/L3.KY/H2.HA, L3.PY/L3.KY/H2.QL, L3.PY/L3.KY/H3.YA, L3.PY/L3.KY/H3.TAQ, L3.PY/L3.KF/H2.DY, L3.PY/L3.KF/H2.YQ, L3.PY/L3.KF/H2.LT, L3.PY/L3.KF/H2.QL, L3.PY/L3.KF/H3.YA, L3.PY/L3.KF/H3.AE, L3.PY/L3.KF/H3.AQ, L3.PY/L3.KF/H3.TAQ, P5A2_VHVL, A02_Rd4_0.6nM_C06, A02_Rd4_0.6nM_C09, A02_Rd4_6nM_C16, A02_Rd4_6nM_C03, A02_Rd4_6nM_C01, A02_Rd4_6nM_C26, A02_Rd4_6nM_C25, A02_Rd4_6nM_C22, A02_Rd4_6nM_C19, A02_Rd4_0.6nM_C03,

A02_Rd4_6nM_C07, A02_Rd4_6nM_C23, A02_Rd4_0.6nM_C18, A02_Rd4_6nM_C10, A02_Rd4_6nM_C05, A02_Rd4_0.6nM_C10, A02_Rd4_6nM_C04, A02_Rd4_0.6nM_C26, A02_Rd4_0.6nM_C13, A02_Rd4_0.6nM_C01, A02_Rd4_6nM_C08, P5C1_VHVL, C01_Rd4_6nM_C24, C01_Rd4_6nM_C26, C01_Rd4_6nM_C10, C01_Rd4_0.6nM_C27, C01_Rd4_6nM_C20, C01_Rd4_6nM_C12, C01_Rd4_0.6nM_C16, C01_Rd4_0.6nM_C09, C01_Rd4_6nM_C09, C01_Rd4_0.6nM_C03, C01_Rd4_0.6nM_C06, C01_Rd4_6nM_C04, COMBO_Rd4_0.6nM_C22, COMBO_Rd4_6nM_C21, COMBO_Rd4_6nM_C10, COMBO_Rd4_0.6nM_C04, COMBO_Rd4_6nM_C25, COMBO_Rd4_0.6nM_C21, COMBO_Rd4_6nM_C11, COMBO_Rd4_0.6nM_C20, COMBO_Rd4_6nM_C09, COMBO_Rd4_6nM_C08, COMBO_Rd4_0.6nM_C19, COMBO_Rd4_0.6nM_C02, COMBO_Rd4_0.6nM_C23, COMBO_Rd4_0.6nM_C29, COMBO_Rd4_0.6nM_C09, COMBO_Rd4_6nM_C12, COMBO_Rd4_0.6nM_C30, COMBO_Rd4_0.6nM_C14, COMBO_Rd4_6nM_C07, COMBO_Rd4_6nM_C02, COMBO_Rd4_0.6nM_C05, COMBO_Rd4_0.6nM_C17, COMBO_Rd4_6nM_C22, COMBO_Rd4_0.6nM_C11, 또는 COMBO_Rd4_0.6nM_C29.

[0169] 일부 실시양태에서, 본 발명은 BCMA에 특이적으로 결합하는 CAR을 제공하며, 여기서 CAR은 서열식별번호: 33에 제시된 서열을 포함하는 VH 영역; 및/또는 서열식별번호: 34에 제시된 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 BCMA에 특이적으로 결합하는 CAR을 제공하며, 여기서 CAR은 서열식별번호: 33, 72, 39, 76, 83, 92, 25, 또는 8에 제시된 서열을 포함하는 VH 영역; 및/또는 서열식별번호: 34, 73, 40, 77, 84, 93, 18, 또는 80에 제시된 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 또한 CDR 접촉 영역에 기초하여 BCMA 항체에 대한 항체의 CDR 부분을 포함하는 CAR을 제공한다. CDR 접촉 영역은 항체에게 항원에 대한 특이성을 부여하는 항체의 영역이다. 일반적으로, CDR 접촉 영역은 CDR 및 버니어 구역에서의 잔기 위치를 포함하며, 이는 특정 항원에 결합하는 항체에 대해 적절한 루프 구조를 유지시키기 위해 제약된다. 예를 들어, 문헌 [Makabe et al., J. Biol. Chem., 283:1156-1166, 2007]을 참조한다. CDR 접촉 영역의 결정은 충분히 관련 기술분야의 기술범위 내에 있다.

[0170] BCMA (예컨대 인간 BCMA (예를 들어, 서열식별번호: 354))에 대한 본원에 기재된 바와 같은 BCMA 특이적 CAR의 결합 친화도 (K_D)는 약 0.002 내지 약 6500 nM일 수 있다. 일부 실시양태에서, 결합 친화도는 약 6500 nm, 6000 nm, 5986 nm, 5567 nm, 5500 nm, 4500 nm, 4000 nm, 3500 nm, 3000 nm, 2500 nm, 2134 nm, 2000 nm, 1500 nm, 1000 nm, 750 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 250 nm, 200 nM, 193 nM, 100 nM, 90 nM, 50 nM, 45 nM, 40 nM, 35 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nm, 18 nm, 17 nm, 16 nm, 15 nM, 10 nM, 8 nM, 7.5 nM, 7 nM, 6.5 nM, 6 nM, 5.5 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM, 1 nM, 0.5 nM, 0.3 nM, 0.1 nM, 0.01 nM, 또는 0.002 nM 중 임의의 것이다. 일부 실시양태에서, 결합 친화도는 약 6500 nm, 6000 nm, 5500 nm, 5000 nm, 4000 nm, 3000 nm, 2000 nm, 1000 nm, 900 nm, 800 nm, 250 nM, 200 nM, 100 nM, 50 nM, 30 nM, 20 nM, 10 nM, 7.5 nM, 7 nM, 6.5 nM, 6 nM, 5 nM, 4.5 nM, 4 nM, 3.5 nM, 3 nM, 2.5 nM, 2 nM, 1.5 nM, 1 nM, 또는 0.5 nM 중 임의의 것 미만이다.

[0171] 본 발명에 따른 CAR의 세포내 신호전달 도메인은 세포외 리간드-결합 도메인이 표적에 결합한 후 세포내 신호전달을 담당하여 면역 세포 및 면역 반응의 활성화를 발생시킨다. 세포내 신호전달 도메인은 CAR이 발현되는 면역 세포의 정상 이펙터 기능 중 적어도 1종을 활성화하는 능력을 갖는다. 예를 들어, T 세포의 이펙터 기능은 시토카인의 분비를 포함한 세포용해 활성 또는 헬퍼 활성일 수 있다.

[0172] 일부 실시양태에서, CAR에 사용하기 위한 세포내 신호전달 도메인은, 예를 들어 제한 없이, T 세포 수용체, 및 항원 수용체 맞물림 후 협력하여 신호 전달을 개시하는 작용을 하는 보조-수용체의 세포질 서열, 뿐만 아니라 동일한 기능적 능력을 갖는 이들 서열의 임의의 유도체 또는 변이체 및 임의의 합성 서열일 수 있다. 세포내 신호전달 도메인은 2종의 별개의 부류의 세포질 신호전달 서열: 항원-의존성 1차 활성화를 개시하는 것, 및 항원-비의존성 방식으로 작용하여 2차 또는 공동-자극 신호를 제공하는 것을 포함한다. 1차 세포질 신호전달 서열은 ITAM의 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프로 공지된 신호전달 모티프를 포함할 수 있다. ITAM은 syk/zap70 부류 티로신 키나제에 대한 결합 부위로서의 역할을 하는, 다양한 수용체의 세포질내 꼬리에서 발견되는 널리 정의된 신호전달 모티프이다. 본 발명에 사용된 ITAM의 예는 비제한적 예로서 TCRζ, FcRγ, FcRβ, FcRε, CD3γ, CD3δ, CD3ε, CD5, CD22, CD79a, CD79b 및 CD66d로부터 유래된 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, CAR의 세포내 신호전달 도메인은 서열식별번호: 324에 제시된 아미노산 서열과 적어도 약 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 보다 바람직하게는 적어도 90%, 95%, 97% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CD3ζ 신호전달 도메인을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서 본 발명의 CAR의 세포내 신호전달 도메인은 공동-자극 분자의 도메인을 포함한다.

[0173] 일부 실시양태에서, 본 발명의 CAR의 세포내 신호전달 도메인은 41BB (진뱅크: AAA53133.) 및 CD28

(NP_006130.1)의 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 공동-자극 분자의 일부를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 CAR의 세포내 신호전달 도메인은 서열식별번호: 323 및 서열식별번호: 327에 제시된 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 보다 바람직하게는 적어도 90%, 95%, 97% 또는 99% 서열 동일성을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0174] CAR은 세포의 표면 막 상에서 발현된다. 따라서, CAR은 막횡단 도메인을 포함할 수 있다. 본원에 개시된 CAR에 적합한 막횡단 도메인은 (a) 세포, 바람직하게는 면역 세포, 예컨대 예를 들어 제한 없이, 림프구 세포 또는 자연 킬러 (NK) 세포의 표면에서 발현되는 능력, 및 (b) 미리 규정된 표적 세포에 대한 면역 세포의 세포성 반응을 지시하기 위해 리간드-결합 도메인 및 세포내 신호전달 도메인과 상호작용하는 능력을 갖는다. 막횡단 도메인은 천연 또는 합성 공급원으로부터 유래될 수 있다. 막횡단 도메인은 임의의 막-결합 또는 막횡단 단백질로부터 유래될 수 있다. 비제한적 예로서, 막횡단 폴리펩티드는 T 세포 수용체의 서브유닛, 예컨대 α, β, ɣ 또는 δ, CD3 복합체를 구성하는 폴리펩티드, IL-2 수용체 p55 (a 쇄), p75 (β 쇄) 또는 ɣ 쇄, Fc 수용체, 특히 Fcɣ 수용체 III 또는 CD 단백질의 서브유닛 쇄일 수 있다. 대안적으로, 막횡단 도메인은 합성일 수 있고, 우세하게 소수성 잔기 예컨대 류신 및 발린을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서 상기 막횡단 도메인은 인간 CD8α 쇄 (예를 들어, NP_001139345.1)로부터 유래된다. 막횡단 도메인은 추가로 세포외 리간드-결합 도메인과 상기 막횡단 도메인 사이에 줄기 도메인을 포함할 수 있다. 줄기 도메인은 최대 300개의 아미노산, 바람직하게는 10 내지 100개의 아미노산, 및 가장 바람직하게는 25 내지 50개의 아미노산을 포함할 수 있다. 줄기 영역은 자연 발생 분자의 모두 또는 일부로부터, 예컨대 CD8, CD4 또는 CD28의 세포외 영역의 모두 또는 일부로부터, 또는 항체 불변 영역의 모두 또는 일부로부터 유래될 수 있다. 대안적으로 줄기 도메인은 자연 발생 줄기 서열에 상응하는 합성 서열일 수 있거나, 또는 전적으로 합성 줄기 서열일 수 있다. 일부 실시양태에서 상기 줄기 도메인은 인간 CD8α 쇄 (예를 들어, NP_001139345.1)의 일부이다. 또 다른 특정한 실시양태에서, 상기 막횡단 및 힌지 도메인은 바람직하게는 서열식별번호: 318로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 보다 바람직하게는 적어도 90%, 95% 97%, 또는 99% 서열 동일성을 포함하는 인간 CD8α 쇄의 일부를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 CAR은 BCMA에 특이적으로 결합하는 세포외 리간드-결합 도메인, CD8α 인간 힌지 및 막횡단 도메인, CD3ζ 신호전달 도메인, 및 4-1BB 신호전달 도메인을 포함할 수 있다.

[0175] 표 3은 본원에 개시된 CAR에 사용될 수 있는 도메인의 예시적인 서열을 제공한다.

[0176] 표 3: CAR 성분의 예시적인 서열

도메인	아미노산 서열	SEQ ID NO:
CD8α 신호 펩티드	MALPVTALLLPLALLLHAARP	318
FcγRIIIα 힌지	GLAVSTISSFFPPGYQ	319
CD8α 힌지	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD	320
IgG1 힌지	EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	321
CD8α 막횡단 (TM) 도메인	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC	322
41BB 세포내 신호전달 도메인 (ISD)	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL	323
CD3ζ 세포내 신호전달 도메인 (ISD)	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLST ATKDTYDALHMQALPPR	324
FcεRI α-TM-IC (FcεRI α 쇄 막횡단 및 세포내 도메인)	FFIPLLVVILFAVDTGLFISTQQQVTFLLKIKRTRKGFRLLNPHPKPNPKNN	325

[0177]

도메인	아미노산 서열	SEQ ID NO:
FcεRIβ-ΔITAM (ITAM이 없는 FcεRI β 쇄)	MDTESNRRANLALPQEPSSVPAFEVLEISPQEVSSGRLLKSASSPPLHTWL TVLKKEQEFLGVTQILTAMICLCFGTVVCSVLDISHIEGDIFSSFKAGYPFW GAIFFSISGMLSIISERRNATYLVRGSLGANTASSIAGGTGITILIINLKKSLAY IHIHSCQKFFETKCFMASFSTEIVVMMLFLTILGLGSAVSLTICGAGEELKG NKVPE	326
41BB-IC (41BB 공동-자극 도메인)	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL	327
CD28-IC (CD28 공동-자극 도메인)	RSKRSRGGHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS	328
FcεRIγ-SP (신호 펩티드)	MIPAVVLLLLLLVEQAAA	329
FcεRI γ-ΔITAM (ITAM이 없는 FcεRI γ 쇄)	LGEPQLCYILDAILFLYGIVLTLLYCRLKIQVRKAAITSYEKS	330
GSG-P2A (GSG-P2A 리보솜 스킵 폴리펩티드)	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP	331
GSG-T2A (GSG-T2A 리보솜 스킵 폴리펩티드)	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP	332

[0178]

[0179] 표적 항원의 하향조절 또는 돌연변이는 암 세포에서 통상적으로 관찰되고, 이는 항원-상실 회피 변이체를 생성한다. 따라서, 종양 회피를 상쇄하고 면역 세포를 표적에 대해 보다 특이적이도록 하기 위해, BCMA 특이적 CAR은 표적 내 상이한 요소에 동시에 결합하여 면역 세포 활성화 및 기능을 증대시키기 위한 1개 이상의 추가의 세포외 리간드-결합 도메인을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 세포외 리간드-결합 도메인은 동일한 막횡단 폴리펩티드 상에 직렬로 위치할 수 있고, 임의로 링커에 의해 분리될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 상이한 세포외 리간드-결합 도메인은 CAR을 구성하는 상이한 막횡단 폴리펩티드 상에 위치할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 각각의 CAR이 상이한 세포외 리간드-결합 도메인을 포함하는 것인 CAR의 집단에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 면역 세포를 제공하는 것, 및 각각의 CAR이 상이한 세포외 리간드-결합 도메인을 포함하는 것인 CAR의 집단을 세포의 표면에서 발현시키는 것을 포함하는, 면역 세포를 조작하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 특정한 실시양태에서, 본 발명은 면역 세포를 제공하는 것, 및 각각 상이한 세포외 리간드-결합 도메인을 포함하는 것인 CAR의 집단을 구성하는 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 세포 내로 도입하는 것을 포함하는, 면역 세포를 조작하는 방법에 관한 것이다. CAR의 집단은, 각각 상이한 세포외 리간드-결합 도메인을 포함하는 것인 적어도 2, 3, 4, 5, 6개 또는 그 초과의 CAR을 의미한다. 본 발명에 따른 상이한 세포외 리간드-결합 도메인은 바람직하게는 표적 내 상이한 요소에 동시에 결합하여 면역 세포 활성화 및 기능을 증대시킬 수 있다. 본 발명은 또한 각각 상이한 세포외 리간드-결합 도메인을 포함하는 것인 CAR의 집단을 포함하는 단리된 면역 세포에 관한 것이다.

[0180] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 CAR 및 폴리펩티드 중 임의의 것을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 제공한다. 폴리뉴클레오티드는 관련 기술분야에 공지된 절차에 의해 제조되고 발현될 수 있다.

[0181] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 세포 중 임의의 것을 포함하는 조성물 (예컨대 제약 조성물)을 제공한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 본원에 기재된 CAR 중 임의의 것을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는

세포를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조성물은 하기 서열식별번호: 367 및 서열식별번호: 368에 제시된 폴리뉴클레오티드 중 어느 하나 또는 둘 다를 포함한다:

[0182] P5A 중쇄 가변 영역

GAGGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCTCTCTGAG
ACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAACTGGGTGCG
CCAGGCCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGTCCGCCATCAGCGATAGCGGCGGCA
GCACCTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACAACAGCA
AGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACT
ACTGTGCCANATACTGGCCCATGGACATCTGGGGCCAGGGAACCTTGGTCACCGTCT

[0183] CCTCA (SEQ ID NO: 367)

[0184] P5A 경쇄 가변 영역

GAGATCGTGCTGACACAGAGCCCTGGCACCCTGAGCCTGTCTCCAGGCGAAAGAGC
CACCCTGTCCTGCAAAGCCAGCCAGAGCGTGTCCAGCAGCTACCTGGCCTGGTATCA
GCAAAAGCCCGGCCAGGCTCCCCGGCTGCTGATGTACGATGCCAGCATCAGAGCCA
CCGGCATCCCCGACAGATTTTCCGGCTCTGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCA
TCAGCAGACTGGAACCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTACGGCAGCT

[0185] GGCCCCTGACATTTGGCCAGGGCACAAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 368)

[0186] 다른 실시양태에서, 조성물은 하기 서열식별번호: 369 및 서열식별번호: 370에 제시된 폴리뉴클레오티드 중 어느 하나 또는 둘 다를 포함한다:

[0187] P5AC1 중쇄 가변 영역

GAGGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCTCTCTGAG
ACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAACTGGGTGCG
CCAGGCCCCTGGTAAAGGTTTGGAATGGGTTTCTGCTATTCTGTCGTCTGGTGGTTCT
ACTTACTATGCCGATTCTGTTAAGGGTAGATTCACCATTTCTAGAGACAACTCTAAGAA
CACCTTGTACTTGCAAATGAACTCCTTGAGAGCTGAAGATACTGCTGTTTATTACTGTG
CTAGATACTGGCCAATGGATATTTGGGGTCAAGGTACTCTGGTCACCGTCTCCTCA

[0188] (SEQ ID NO: 369)

[0189] P5AC1 경쇄 가변 영역

GAGATCGTGCTGACACAGAGCCCTGGCACCCTGAGCCTGTCTCCTGGTGAAAGAGCT
ACTTTGTCTTGTAGAGGGGGTCAATCCGTTTCCTCTTCTTATTTGGCTTGGTATCAACA
AAAACCAGGTCAAGCTCCAAGATTATTGATGTACGATGCTTCTATTAGAGCCACCGGT
ATTCCAGATAGATTTTCTGGTTCTGGTTCCGGTACTGATTTCACTTTGACTATCTCTAGA
TTGGAACCAGAAGATTTCGCTGTTTACTACTGTCAACAATATCAGTCTTGGCCATTGAC

[0190] TTTTGGTCAAGGTACAAAGGTTGAAATCAAA (SEQ ID NO: 370)

[0191] 다른 실시양태에서, 조성물은 하기 서열식별번호: 371 및 서열식별번호: 372에 제시된 폴리뉴클레오티드 중 어느 하나 또는 둘 다를 포함한다:

[0192] PC1 중쇄 가변 영역

GAGGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCTCTCTGAG
ACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACCCTATGAGCTGGGTGCG
CCAGGCCCCTGGCAAAGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATCGGAGGCTCTGGCGGCA
GCACCTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACAACAGCA
AGAACACCCTGTACCTGCAAATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACT
ACTGTGCCAGATACTGGCCCATGGACAGCTGGGGCCAGGGAACTTTGGTCACCGTCT

[0193] CCTCA (SEQ ID NO: 371)

[0194] PC1 경쇄 가변 영역

GAGATCGTGCTGACACAGAGCCCTGGCACCCTGAGCCTGTCTCCAGGCGAAAGAGC
CACCCTGTCCTGCAAAGCCAGCCAGAGCGTGTCCAGCACATACCTGGCCTGGTATCA
GCAAAAGCCCGGCCAGGCTCCCCGGCTGCTGATCTACGATGCCTCTTCTAGAGCCCC
TGGCATCCCCGACAGATTCAGCGGCTCTGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCAT
CAGCAGACTGGAACCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTACAGCACCAG

[0195] CCCCCTGACCTTTGGCCAGGGCACAAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 372)

[0196] 다른 실시양태에서, 조성물은 하기 서열식별번호: 373 및 서열식별번호: 374에 제시된 폴리뉴클레오티드 중 어느 하나 또는 둘 다를 포함한다:

[0197] PC1C12 중쇄 가변 영역

GAGGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCTCTCTGAG
ACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACCCTATGAGCTGGGTGCG
CCAGGCCCCTGGTAAAGGTTTGGAATGGGTTTCTGCTATTGGTGGTTCAGGTGGTTG
GAGTTATTATGCCGATTCTGTTAAGGGTAGATTCACCATTTCTAGAGACAACTCTAAGA
ACACCTTGTACTTGCAAATGAACTCCTTGAGAGCTGAAGATACTGCTGTTTATTACTGT
GCTAGATACTGGCCAATGGATTCTTGGGGTCAAGGTACTCTGGTCACCGTCTCCTCA

[0198] (SEQ ID NO: 373)

[0199] PC1C12 경쇄 가변 영역

GAGATCGTGCTGACACAGAGCCCTGGCACCCTGAGCCTGTCTCCTGGTGAAAGAGCT
ACTTTGTCTTGTTGGTTGTCTCAATCTGTTTCCTCTACTTACTTGGCTTGGTATCAACAA
AAACCAGGTCAAGCTCCAAGATTATTGATCTACGATGCTTCTTCTAGAGCACCAGGTAT
TCCAGATAGATTTTCTGGTTCTGGTTCCGGTACTGATTTCACTTTGACTATCTCTAGATT
GGAACCAGAAGATTTCGCTGTTTACTACTGCCAACAATACTCTGAGTGGCCATTGACT

[0200] TTTGGTCAAGGTACAAAGGTTGAAATCAAA (SEQ ID NO: 374)

[0201] 다른 실시양태에서, 조성물은 하기 서열식별번호: 375 및 서열식별번호: 376에 제시된 폴리뉴클레오티드 중 어느 하나 또는 둘 다를 포함한다:

[0202] COM22 중쇄 가변 영역

GAGGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCTCTCTGAG
ACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAACTGGGTGCG
CCAGGCCCCTGGTAAAGGTTTGGAATGGGTTTCTGCTATTTCTGATTCTGGTGGTTCT
AGGTGGTATGCCGATTCTGTTAAGGGTAGATTCACCATTTCTAGAGACAACTCTAAGA
ACACCTTGTACTTGCAAATGAACTCCTTGAGAGCTGAAGATACTGCTGTTTATTACTGT
ACGCGGTACTGGCCAATGGATATTTGGGGTCAAGGTACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
(SEQ ID NO: 375)

[0203]

[0204] COM22 경쇄 가변 영역

GAGATCGTGCTGACACAGAGCCCTGGCACCCTGAGCCTGTCTCCTGGTGAAAGAGCT
ACTTTGTCTTGTTGGTTGTCTCAATCTGTTTCCTCTACTTACTTGGCTTGGTATCAACAA
AAACCAGGTCAAGCTCCAAGATTATTGATCTACGATGCTTCTTCTAGAGCACCAGGTAT
TCCAGATAGATTTTCTGGTTCTGGTTCCGGTACTGATTTCACTTTGACTATCTCTAGATT
GGAACCAGAAGATTTCGCTGTTTACTACTGCCAACAATACTCTGAGTGGCCATTGACT
TTTGGTCAAGGTACAAAGGTTGAAATCAAA (SEQ ID NO: 376)

[0205]

[0206] 발현 벡터, 및 폴리뉴클레오티드 조성물의 투여는 본원에 추가로 기재된다.

[0207] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 중 임의의 것을 제조하는 방법을 제공한다.

[0208] 임의의 이러한 서열에 상보적인 폴리뉴클레오티드가 또한 본 발명에 포괄된다. 폴리뉴클레오티드는 단일-가닥 (코딩 또는 안티센스) 또는 이중-가닥일 수 있고, DNA (게놈, cDNA 또는 합성) 또는 RNA 분자일 수 있다. RNA 분자는 인트론을 함유하고 DNA 분자에 1-대-1 방식으로 상응하는 HnRNA 분자, 및 인트론을 함유하지 않는 mRNA 분자를 포함한다. 추가의 코딩 또는 비-코딩 서열이 본 발명의 폴리뉴클레오티드 내에 존재할 수 있으나 반드시 그럴 필요는 없고, 폴리뉴클레오티드는 다른 분자 및/또는 지지체 물질에 연결될 수 있으나 반드시 그럴 필요는 없다.

[0209] 폴리뉴클레오티드는 천연 서열 (즉, 항체 또는 그의 부분을 코딩하는 내인성 서열)을 포함할 수 있거나, 또는 이러한 서열의 변이체를 포함할 수 있다. 폴리뉴클레오티드 변이체는 코딩된 폴리펩티드의 면역반응성이 천연 면역반응성 분자에 비해 감소되지 않도록 1개 이상의 치환, 부가, 결실 및/또는 삽입을 함유한다. 코딩된 폴리펩티드의 면역반응성에 대한 효과는 일반적으로 본원에 기재된 바와 같이 평가될 수 있다. 변이체는 바람직하게는 천연 항체 또는 그의 부분을 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 약 70% 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 약 80% 동일성, 보다 더 바람직하게는 적어도 약 90% 동일성, 가장 바람직하게는 적어도 약 95% 동일성을 나타낸다.

[0210] 2개의 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 서열은, 2개의 서열 내 뉴클레오티드 또는 아미노산의 서열이 하기 기재된 바와 같이 최대한 상응하게 정렬되었을 때 동일한 경우에 "동일"하다고 언급된다. 전형적으로, 2개의 서열 사이의 비교는 비교 윈도우에 걸쳐 서열을 비교하여 서열 유사성의 국부 영역을 확인하고 비교함으로써 수행된다. 본원에서 사용된 "비교 윈도우"는 적어도 약 20개의 인접 위치, 통상적으로는 30개 내지 약 75개, 또는 40개 내지 약 50개의 인접 위치의 절편을 지칭하고, 여기서 서열은 2개의 서열을 최적으로 정렬한 후에 인접 위치의 동일한 수의 참조 서열과 비교될 수 있다.

[0211] 비교를 위한 서열의 최적 정렬은, 디폴트 파라미터를 사용하여 생물정보학 소프트웨어 (디엔에이스타, 인크.(DNASTAR, Inc.), 위스콘신주 매디슨)의 레이저진 스위트 내의 메갈라인 프로그램을 사용하여 수행될 수 있다. 이러한 프로그램은 하기 참고문헌에 기재된 여러 정렬 스킴을 구현한다: 문헌 [Dayhoff, M.O., 1978, A model of evolutionary change in proteins - Matrices for detecting distant relationships. In Dayhoff, M.O. (ed.) Atlas of Protein Sequence and Structure, National Biomedical Research Foundation, Washington DC Vol. 5, Suppl. 3, pp. 345-358; Hein J., 1990, Unified Approach to Alignment and Phylogenes pp. 626-645 Methods in Enzymology vol. 183, Academic Press, Inc., San Diego, CA; Higgins, D.G. and Sharp, P.M., 1989, CABIOS 5:151-153; Myers, E.W. and Muller W., 1988, CABIOS 4:11-17;

Robinson, E.D., 1971, Comb. Theor. 11:105; Santou, N., Nes, M., 1987, Mol. Biol. Evol. 4:406-425; Sneath, P.H.A. and Sokal, R.R., 1973, Numerical Taxonomy the Principles and Practice of Numerical Taxonomy, Freeman Press, San Francisco, CA; Wilbur, W.J. and Lipman, D.J., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:726-730].

[0212] 바람직하게는, "서열 동일성의 백분율"은 적어도 20개 위치의 비교 윈도우에 걸쳐 2개의 최적으로 정렬된 서열을 비교함으로써 결정되고, 여기서 비교 윈도우 내의 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 서열의 부분은 2개 서열의 최적 정렬을 위해 참조 서열 (부가 또는 결실을 포함하지 않음)과 비교하여 20 퍼센트 이하, 통상적으로 5 내지 15 퍼센트, 또는 10 내지 12 퍼센트의 부가 또는 결실 (즉, 갭)을 포함할 수 있다. 백분율은 동일한 핵산 염기 또는 아미노산 잔기가 둘 다의 서열에 존재하는 위치의 수를 결정하여 매칭되는 위치의 수를 산출하고, 매칭되는 위치의 수를 참조 서열 내의 위치의 총 수 (즉, 윈도우 크기)로 나누고, 그 결과에 100을 곱하여 서열 동일성의 백분율을 산출함으로써 계산된다.

[0213] 변이체는 또한 또는 대안적으로, 천연 유전자, 또는 그의 부분 또는 상보체에 실질적으로 상동일 수 있다. 이러한 폴리뉴클레오티드 변이체는 천연 항체를 코딩하는 자연 발생 DNA 서열 (또는 상보적 서열)에 중간 정도의 엄격한 조건 하에 혼성화될 수 있다.

[0214] 적합한 "중간 정도의 엄격한 조건"은 5 X SSC, 0.5% SDS, 1.0 mM EDTA (pH 8.0)의 용액에서 예비세척하고; 50℃-65℃, 5 X SSC에서 밤새 혼성화한 후; 0.1% SDS를 함유하는 각각의 2X, 0.5X 및 0.2X SSC로 65℃에서 20분 동안 2회 세척하는 것을 포함한다.

[0215] 본원에 사용된 "고도로 엄격한 조건" 또는 "고 엄격도 조건"은 (1) 세척시 낮은 이온 강도 및 높은 온도, 예를 들어 0.015 M 염화나트륨/0.0015 M 시트르산나트륨/0.1% 소듐 도데실 술페이트를 50℃에서 사용하거나, (2) 혼성화 동안 변성제, 예컨대 포름아미드, 예를 들어 0.1% 소 혈청 알부민/0.1% 피콜/0.1% 폴리비닐피롤리돈/50 mM 인산나트륨 완충제를 함유하는 50% (v/v) 포름아미드 (pH 6.5)를 750 mM 염화나트륨, 75 mM 시트르산나트과 함께 42℃에서 사용하거나, 또는 (3) 42℃에서 0.2 x SSC (염화나트륨/시트르산나트륨) 중에서 세척하면서 50% 포름아미드, 5 x SSC (0.75 M NaCl, 0.075 M 시트르산나트륨), 50 mM 인산나트륨 (pH 6.8), 0.1% 피로인산나트륨, 5 x 덴하르트 용액, 초음파처리된 연어 정자 DNA (50 μg/ml), 0.1% SDS 및 10% 덱스트란 술페이트를 42℃에서, 및 50% 포름아미드를 55℃에서 사용하고, 이어서 55℃에서 0.1 x SSC 함유 EDTA로 이루어진 고-엄격도 세척을 행하는 것이다. 통상의 기술자는 프로브 길이 등과 같은 인자를 수용하기 위해 필요한 온도, 이온 강도 등을 조정하는 방법을 인식할 것이다.

[0216] 유전자 코드의 축중성으로 인해 본원에 기재된 바와 같은 폴리펩티드를 코딩하는 많은 뉴클레오티드 서열이 존재한다는 것을 관련 기술분야의 통상의 기술자는 인지할 것이다. 이들 폴리뉴클레오티드 중 일부는 임의의 천연 유전자의 뉴클레오티드 서열에 대해 최소 상동성을 보유한다. 그럼에도 불구하고, 코돈 용법에서의 차이로 인해 달라지는 폴리뉴클레오티드가 본 발명에서 구체적으로 고려된다. 추가로, 본원에 제공된 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 유전자의 대립유전자는 본 발명의 범주 내에 속한다. 대립유전자는 뉴클레오티드의 1개 이상의 돌연변이, 예컨대 결실, 부가 및/또는 치환의 결과로서 변경된 내인성 유전자이다. 생성된 mRNA 및 단백질은 변경된 구조 또는 기능을 가질 수 있지만, 그러할 필요는 없다. 대립유전자는 표준 기술 (예컨대, 혼성화, 증폭 및/또는 데이터베이스 서열 비교)을 사용하여 확인될 수 있다.

[0217] 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 화학적 합성, 재조합 방법 또는 PCR을 사용하여 수득될 수 있다. 화학적 폴리뉴클레오티드 합성 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 본원에 상세하게 기재될 필요가 없다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본원에 제공되는 서열 및 상업적 DNA 합성기를 사용하여 목적하는 DNA 서열을 생산할 수 있다.

[0218] 재조합 방법을 사용하여 폴리뉴클레오티드를 제조하는 경우에, 본원에 추가로 논의된 바와 같이, 목적 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 적합한 벡터 내로 삽입할 수 있고, 이어서 벡터를 복제 및 증폭에 적합한 숙주 세포 내로 도입할 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 관련 기술분야에 공지된 임의의 수단에 의해 숙주 세포 내로 삽입될 수 있다. 직접 흡수, 세포내이입, 형질감염, F-정합 또는 전기천공에 의해 외인성 폴리뉴클레오티드를 도입하는 것에 의해 세포가 형질전환된다. 도입되면, 외인성 폴리뉴클레오티드는 세포 내에서 비-통합 벡터 (예컨대, 플라스미드)로서 유지될 수 있거나, 또는 숙주 세포 게놈 내로 통합될 수 있다. 이와 같이 증폭된 폴리뉴클레오티드는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해 숙주 세포로부터 단리될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Sambrook et al., 1989]을 참조한다.

[0219] 대안적으로, PCR은 DNA 서열의 재생산을 가능하게 한다. PCR 기술은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 미국 특허 번호 4,683,195, 4,800,159, 4,754,065 및 4,683,202, 뿐만 아니라 문헌 [PCR: The Polymerase Chain Reaction, Mullis et al. eds., Birkauswer Press, Boston, 1994]에 기재되어 있다.

[0220] RNA는 적절한 벡터 내의 단리된 DNA를 사용하여 이를 적합한 숙주 세포 내로 삽입함으로써 수득할 수 있다. 세포가 복제되고 DNA가 RNA로 전사되면, 예를 들어 상기 문헌 [Sambrook et al., 1989]에 제시된 바와 같이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 방법을 사용하여 RNA를 단리할 수 있다.

[0221] 적합한 클로닝 벡터는 표준 기술에 따라 구축될 수 있거나, 또는 관련 기술분야에서 입수가능한 다수의 클로닝 벡터로부터 선택될 수 있다. 선택된 클로닝 벡터는 사용하고자 의도되는 숙주 세포에 따라 달라질 수 있지만, 유용한 클로닝 벡터는 일반적으로 자기-복제 능력을 가질 것이고/거나 특정한 제한 엔도뉴클레아제에 대한 단일 표적을 보유할 수 있고/거나 벡터를 함유하는 클론을 선택하는데 사용될 수 있는 마커에 대한 유전자를 보유할 수 있다. 적합한 예는 플라스미드 및 박테리아 바이러스, 예를 들어 pUC18, pUC19, 블루스크립트 (예를 들어, pBS SK+) 및 그의 유도체, mp18, mp19, pBR322, pMB9, ColE1, pCR1, RP4, 파지 DNAs, 및 셔틀 벡터, 예컨대 pSA3 및 pAT28을 포함한다. 이들 및 많은 다른 클로닝 벡터는 상업적 판매업체, 예컨대 바이오라드(BioRad), 스트라테진(Strategene) 및 인비트로젠(Invitrogen)으로부터 입수가능하다.

[0222] 발현 벡터는 일반적으로 본 발명에 따른 폴리뉴클레오티드를 함유하는 복제가능한 폴리뉴클레오티드 구축물이다. 이는 발현 벡터가 숙주 세포 내에서 에피솜으로서 또는 염색체 DNA의 통합 부분으로서 복제가능하여야 한다는 것을 의미한다. 적합한 발현 벡터는 플라스미드, 바이러스 벡터, 예컨대 아데노바이러스, 아데노-연관 바이러스, 레트로바이러스, 코스미드, 및 PCT 공개 번호 WO 87/04462에 개시된 발현 벡터(들)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 벡터 성분은 일반적으로 하기 중 하나 이상을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다: 신호 서열; 복제 기점; 1개 이상의 마커 유전자; 적합한 전사 제어 요소 (예컨대 프로모터, 인핸서 및 종결인자). 발현 (즉, 번역)을 위해서는 또한 통상적으로 1개 이상의 번역 제어 요소, 예컨대 리보솜 결합 부위, 번역 개시 부위 및 정지 코돈이 필요하다.

[0223] 관심 폴리뉴클레오티드를 함유하는 벡터는 전기천공, 염화칼슘, 염화루비듐, 인산칼슘, DEAE-덱스트란 또는 다른 물질을 사용한 형질감염; 미세발사체 충격; 리포펙션; 및 감염 (예를 들어, 벡터가 감염원 예컨대 백시니아 바이러스인 경우)을 포함하는 다수의 적절한 수단 중 임의의 것에 의해 숙주 세포 내로 도입될 수 있다. 도입 벡터 또는 폴리뉴클레오티드의 선택은 종종 숙주 세포의 특색에 의존할 것이다.

[0224] 본원에 개시된 BCMA 특이적 CAR을 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 발현 카세트 또는 발현 벡터 (예를 들어, 박테리아 숙주 세포 내로의 도입을 위한 플라스미드, 또는 곤충 숙주 세포의 형질감염을 위한 바이러스 벡터 예컨대 바큘로바이러스 벡터, 또는 포유동물 숙주 세포의 형질감염을 위한 플라스미드 또는 바이러스 벡터 예컨대 렌티바이러스) 내에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 또는 벡터는 리보솜 스킵 서열을 코딩하는 핵산 서열, 예컨대 예를 들어 제한 없이, 2A 펩티드를 코딩하는 서열을 포함할 수 있다. 피코르나바이러스(picornavirus)의 아프토바이러스(Aphthovirus) 하위군에서 확인된 2A 펩티드는 코돈에 의해 코딩된 2개의 아미노산 사이의 펩티드 결합의 형성 없이 하나의 코돈에서 다음으로의 리보솜 "스킵"을 유발한다 (문헌 [Donnelly and Elliott 2001; Atkins, Wills et al. 2007; Doronina, Wu et al. 2008] 참조). "코돈"은 리보솜에 의해 1개의 아미노산 잔기로 번역되는 mRNA 상의 (또는 DNA 분자의 센스 가닥 상의) 3개의 뉴클레오티드를 의미한다. 따라서, 2개의 폴리펩티드는 폴리펩티드가 인 프레임으로 존재하는 2A 올리고펩티드 서열에 의해 분리된 경우에 imRNA 내의 단일, 인접 오픈 리딩 프레임으로부터 합성될 수 있다. 이러한 리보솜 스킵 메카니즘은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 단일 메신저 RNA에 의해 코딩된 여러 단백질의 발현을 위해 여러 벡터에 의해 사용된다는 것이 공지되어 있다.

[0225] 막횡단 폴리펩티드를 숙주 세포의 분비 경로로 지시하기 위해, 일부 실시양태에서, 분비 신호 서열 (리더 서열, 프리프로 서열 또는 프리 서열로도 공지됨)이 폴리뉴클레오티드 서열 또는 벡터 서열 내에 제공된다. 분비 신호 서열은 막횡단 핵산 서열에 작동가능하게 연결되고, 즉 2개의 서열은 정확한 리딩 프레임 내에서 연결되고 새로이 합성된 폴리펩티드를 숙주 세포의 분비 경로로 지시하기 위해 배치된다. 분비 신호 서열은 통상적으로 관심 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 서열에 대해 5'에 배치되지만, 특정 분비 신호 서열은 관심 핵산 서열의 다른 곳에 배치될 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,037,743 (Welch et al.); 미국 특허 번호 5,143,830 (Holland et al.) 참조). 일부 실시양태에서 신호 펩티드는 서열식별번호: 318 또는 329에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는, 유전자 코드의 축중성을 고려하여, 상당한 서열 변경이 이들 폴리뉴클레오티드 분자 사이에서 가능하다는 것을 인식할 것이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 핵산 서열

은 포유동물 세포에서의 발현을 위해, 바람직하게는 인간 세포에서의 발현을 위해 코돈-최적화된다. 코돈-최적화는 주어진 종의 고도로 발현된 유전자에서 일반적으로 드문 코돈의 관심 서열에서의, 이러한 종의 고도로 발현된 유전자에서 일반적으로 흔한 코돈에 의한 교환을 지칭하며, 이러한 코돈은 교환될 코돈과 같은 아미노산을 코딩한다.

[0226] 일부 실시양태에서, 본 발명에 따른 폴리뉴클레오티드는 서열식별번호: 1397로 이루어진 군으로부터 선택된 핵산 서열을 포함한다. 본 발명은 서열식별번호: 1397로 이루어진 군으로부터 선택된 핵산 서열과 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 보다 바람직하게는 적어도 90%, 95%, 97% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다.

[0227] 면역 세포를 조작하는 방법

[0228] 면역요법에 사용하기 위한 면역 세포를 제조하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 본 발명에 따른 CAR을 면역 세포 내로 도입하는 것, 및 세포를 확장시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 세포를 제공하는 것 및 세포의 표면에서 상기 기재된 바와 같은 적어도 1종의 CAR을 발현시키는 것을 포함하는 면역 세포를 조작하는 방법에 관한 것이다. 면역 세포를 조작하는 방법은 예를 들어 PCT 특허 출원 공개 번호 WO/2014/039523, WO/2014/184741, WO/2014/191128, WO/2014/184744, 및 WO/2014/184143에 기재되어 있고, 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 일부 실시양태에서, 방법은 상기 기재된 바와 같은 CAR을 코딩하는 적어도 1종의 폴리뉴클레오티드로 세포를 형질감염시키는 것, 및 세포에서 폴리뉴클레오티드를 발현시키는 것을 포함한다.

[0229] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 세포에서의 안정적 발현을 위해 렌티바이러스 벡터 내에 존재한다.

[0230] 일부 실시양태에서, 방법은 예를 들어 제한 없이 TCR의 성분, 면역억제제에 대한 표적, HLA 유전자, 및/또는 면역 체크포인트 단백질, 예컨대 예를 들어 PDCD1 또는 CTLA-4를 발현하는 적어도 1종의 유전자를 불활성화함으로써 세포를 유전자 변형하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 유전자를 불활성화하는 것은 관심 유전자가 기능적 단백질 형태로 발현되지 않는 것을 의도한다. 일부 실시양태에서, 불활성화될 유전자는 예를 들어 제한 없이, TCRα, TCRβ, CD52, GR, PD-1, 및 CTLA-4로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서 방법은 선택적 DNA 절단에 의해 유전자를 선택적으로 불활성화킬 수 있는 희귀-절단 엔도뉴클레아제를 세포 내로 도입함으로써 1종 이상의 유전자를 불활성화하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서 희귀-절단 엔도뉴클레아제는 예를 들어 전사 활성화제-유사 이펙터 뉴클레아제 (TALE-뉴클레아제) 또는 Cas9 엔도뉴클레아제일 수 있다.

[0231] 일부 실시양태에서, 표적화된 유전자를 불활성화하는 그의 능력을 증진시키기 위해 희귀-절단 엔도뉴클레아제와 함께 추가의 촉매 도메인이 사용된다. 예를 들어, 추가의 촉매 도메인은 DNA 말단-프로세싱 효소일 수 있다. DNA 말단-프로세싱 효소의 비제한적 예는 5-3' 엑소뉴클레아제, 3-5' 엑소뉴클레아제, 5-3' 알칼리성 엑소뉴클레아제, 5' 플랩 엔도뉴클레아제, 헬리카제, 호스파타제, 히드롤라제 및 주형-비의존성 DNA 중합효소를 포함한다. 이러한 촉매 도메인의 비제한적 예는 hExoI (EXO1_인간), 효모 ExoI (EXO1_효모), 이. 콜라이(E. coli) ExoI, 인간 TREX2, 마우스 TREX1, 인간 TREX1, 소 TREX1, 래트 TREX1, TdT (말단 데옥시뉴클레오티딜 트랜스퍼라제) 인간 DNA2, 효모 DNA2 (DNA2_효모)로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질 도메인 또는 단백질 도메인의 촉매 활성 유도체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 추가의 촉매 도메인은 3'-5'-엑소뉴클레아제 활성을 가질 수 있고, 일부 실시양태에서 상기 추가의 촉매 도메인은 TREX, 보다 바람직하게는 TREX2 촉매 도메인 (WO2012/058458)이다. 일부 실시양태에서, 상기 촉매 도메인은 단일 쇄 TREX 폴리펩티드에 의해 코딩된다. 추가의 촉매 도메인은 뉴클레아제 융합 단백질 또는 키메라 단백질에 융합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 촉매 도메인은 예를 들어 펩티드 링커를 사용하여 융합된다.

[0232] 일부 실시양태에서, 방법은 적어도 표적 핵산 서열의 부분에 대해 상동인 서열을 포함하는 외인성 핵산을 세포 내로 도입하여, 표적 핵산 서열과 외인성 핵산 사이에 상동 재조합이 일어나도록 하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 외인성 핵산은 각각 표적 핵산 서열의 영역 5' 및 3'에 상동인 제1 및 제2 부분을 포함한다. 외인성 핵산은 또한 표적 핵산 서열의 영역 5' 및 3'과 전혀 상동성을 포함하지 않는, 제1 및 제2 부분 사이에 배치된 제3 부분을 포함할 수 있다. 표적 핵산 서열의 절단 후, 표적 핵산 서열과 외인성 핵산 사이에 상동 재조합 이벤트가 자극된다. 일부 실시양태에서, 적어도 약 50 bp, 약 100 bp 초과, 또는 약 200 bp 초과의 상동 서열이 공여자 매트릭스 내에 사용될 수 있다. 외인성 핵산은, 예를 들어 제한 없이, 약 200 bp 내지 약 6000 bp, 보다 바람직하게는 약 1000 bp 내지 약 2000 bp일 수 있다. 공유된 핵산 상동성은 파단 부위의 상류 및 하류 플랭킹 영역에 위치하고, 도입될 핵산 서열은 2개의 아암 사이에 위치한다.

[0233] 일부 실시양태에서, 핵산은 상기 절단의 상류 서열에 상동성인 제1 영역; TCRα, TCRβ, CD52, 글루코코르티코이드 수용체 (GR), 데옥시시티딘 키나제 (DCK), 및 면역 체크포인트 단백질 예컨대 예를 들어 프로그램화된 사멸-1 (PD-1)로 이루어진 군으로부터 선택된 표적화된 유전자를 불활성화하기 위한 서열; 및 절단의 하류 서열에 상동성인 제2 영역을 연속적으로 포함한다. 폴리뉴클레오티드 도입 단계는 희귀-절단 엔도뉴클레아제의 도입 또는 발현과 동시, 그 전 또는 그 후일 수 있다. 파단 이벤트가 일어나는 표적 핵산 서열의 위치에 의존하여, 이러한 외인성 핵산은 예를 들어 외인성 핵산이 유전자의 오픈 리딩 프레임 내에 위치하는 경우에 유전자를 녹-아웃하는데 사용될 수 있거나, 또는 새로운 관심 서열 또는 유전자를 도입하는데 사용될 수 있다. 이러한 외인성 핵산을 사용하는 것에 의한 서열 삽입은 표적화된 기존 유전자를 유전자의 보정 또는 대체 (비제한적 예로서 대립유전자 교체)에 의해 변형하는데, 또는 표적화된 유전자의 발현 (비제한적 예로서 프로모터 교체), 표적화된 유전자 보정 또는 대체를 상향- 또는 하향-조절하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, TCRα, TCRβ, CD52, GR, DCK, 및 면역 체크포인트 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된 유전자의 불활성화는 특정 TALE-뉴클레아제에 의해 표적화된 정확환 게놈 위치에서 이루어질 수 있고, 여기서 상기 특정 TALE-뉴클레아제는 절단을 촉매하고, 여기서 외인성 핵산은 적어도 상동 재조합에 의해 통합되는 TCRα, TCRβ, CD52, GR, DCK, 면역 체크포인트 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된 1종의 표적화된 유전자를 불활성화하기 위한 상동성 영역 및 서열을 연속적으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 특정 유전자 불활성화를 위해 여러 TALE-뉴클레아제를 각각 사용하고 1종의 규정된 유전자 및 여러 특정 폴리뉴클레오티드를 특이적으로 표적화함으로써, 여러 유전자를 연속적으로 또는 동시에 불활성화할 수 있다.

[0234] 일부 실시양태에서, 방법은 TCRα, TCRβ, CD52, GR, DCK, 및 면역 체크포인트 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 추가의 유전자의 불활성화를 포함한다. 일부 실시양태에서, 유전자의 불활성화는 희귀-절단 엔도뉴클레아제가 세포 게놈의 표적화된 서열에서의 절단을 특이적으로 촉매하도록 적어도 1종의 희귀-절단 엔도뉴클레아제를 세포 내로 도입하는 것; 및 임의로, 절단의 상류 서열에 상동성인 제1 영역, 세포의 게놈에 삽입하고자 하는 서열, 및 절단의 하류 서열에 상동성인 제2 영역을 연속적으로 포함하는 외인성 핵산을 세포 내로 도입하는 것에 의해 달성될 수 있고; 여기서 도입된 외인성 핵산은 유전자를 불활성화하고 적어도 1종의 관심 재조합 단백질을 코딩하는 적어도 1종의 외인성 폴리뉴클레오티드 서열을 통합시킨다. 일부 실시양태에서, 외인성 폴리뉴클레오티드 서열은 TCRα, TCRβ, CD52, GR, DCK, 및 면역 체크포인트 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질을 코딩하는 유전자 내에 통합된다.

[0235] 또 다른 측면에서, 세포를 유전자 변형하는 단계는 면역억제제에 대한 표적을 발현하는 적어도 1종의 유전자를 불활성화함으로써 T 세포를 변형하는 것, 및; 임의로 면역억제제의 존재 하에 세포를 확장시키는 것을 포함할 수 있다. 면역억제제는 여러 작용 메카니즘 중 하나에 의해 면역 기능을 억제하는 작용제이다. 면역억제제는 면역 반응의 범위 및/또는 정도를 감소시킬 수 있다. 면역억제제의 비제한적 예는 칼시뉴린 억제제, 라파마이신의 표적, 인터류킨-2 α-쇄 차단제, 이노신 모노포스페이트 데히드로게나제의 억제제, 디히드로폴산 리덕타제의 억제제, 코르티코스테로이드, 및 면역억제 항대사물을 포함한다. 일부 세포독성 면역억제제는 DNA 합성을 억제시킴으로써 작용한다. 다른 것은 T 세포의 활성화를 통해 또는 헬퍼 세포의 활성화를 억제시킴으로써 작용할 수 있다. 본 발명에 따른 방법은 T 세포에서 면역억제제의 표적을 불활성화함으로써 T 세포에게 면역요법에 대한 면역억제 저항성을 부여하는 것을 가능하게 한다. 비제한적 예로서, 면역억제제에 대한 표적은 면역억제제에 대한 수용체 예컨대 예를 들어 제한 없이 CD52, 글루코코르티코이드 수용체 (GR), FKBP 패밀리 유전자 구성원, 및 시클로필린 패밀리 유전자 구성원일 수 있다.

[0236] 일부 실시양태에서, 방법의 유전자 변형은, 희귀-절단 엔도뉴클레아제가 1종의 표적화된 유전자에서 절단을 특이적으로 촉매하여 표적화된 유전자를 불활성화하도록, 조작하기 위해 제공된 세포에서 1종의 희귀-절단 엔도뉴클레아제를 발현시키는 것을 수반한다. 일부 실시양태에서, 세포를 조작하는 방법은 하기 단계 중 적어도 하나를 포함한다: 예컨대 세포 배양물 또는 혈액 샘플로부터 T 세포를 제공하는 단계; 면역억제제에 대한 표적을 발현하는 T 세포에서 유전자를 선택하는 단계; DNA 절단에 의해, 바람직하게는 이중-가닥 파단에 의해 면역억제제에 대한 표적을 코딩하는 유전자를 선택적으로 불활성화할 수 있는 희귀-절단 엔도뉴클레아제를 T 세포 내로 도입하는 단계, 및 임의로 면역억제제의 존재 하에, 세포를 확장시키는 단계.

[0237] 일부 실시양태에서, 방법은 예컨대 세포 배양물 또는 혈액 샘플로부터 T 세포를 제공하는 단계; T 세포에서 유전자를 선택하는 단계이며, 여기서 유전자는 면역억제제에 대한 표적을 발현하는 것인 단계; DNA 절단에 의해, 바람직하게는 이중-가닥 파단에 의해 면역억제제에 대한 표적을 코딩하는 유전자를 선택적으로 불활성화할 수 있는 희귀-절단 엔도뉴클레아제를 코딩하는 핵산으로 T 세포를 형질감염시키고, T 세포 내에서 희귀-절단 엔도뉴클레아제를 발현시키는 단계; 및 임의로 면역억제제의 존재 하에, 세포를 확장시키는 단계를 포함한다.

[0238] 일부 실시양태에서, 희귀-절단 엔도뉴클레아제는 CD52 또는 GR을 특이적으로 표적화한다. 일부 실시양태에서, 불활성화를 위해 선택된 유전자는 CD52를 코딩하고, 면역억제 치료는 CD52 항원을 표적화하는 인간화 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 불활성화를 위해 선택된 유전자는 GR을 코딩하고, 면역억제 치료는 코르티코스테로이드 예컨대 덱사메타손을 포함한다. 일부 실시양태에서, 불활성화를 위해 선택된 유전자는 FKBP 패밀리 유전자 구성원 또는 그의 변이체이고, 면역억제 치료는 타크롤리무스 또는 푸지마이신으로도 공지되어 있는 FK506을 포함한다. 일부 실시양태에서, FKBP 패밀리 유전자 구성원은 FKBP12 또는 그의 변이체이다. 일부 실시양태에서, 불활성화를 위해 선택된 유전자는 시클로필린 패밀리 유전자 구성원 또는 그의 변이체이고, 면역억제 치료는 시클로스포린을 포함한다.

[0239] 일부 실시양태에서, 희귀-절단 엔도뉴클레아제는 예를 들어 메가뉴클레아제, 아연 핑거 뉴클레아제 또는 TALE-뉴클레아제 (TALEN)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 희귀-절단 엔도뉴클레아제는 TALE-뉴클레아제이다.

[0240] 또한, 면역요법에 적합한, T 세포를 조작하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 방법은 적어도 면역 체크포인트 단백질을 불활성화함으로써 T 세포를 유전자 변형하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서 면역 체크포인트 단백질은 예를 들어 PD-1 및/또는 CTLA-4이다. 일부 실시양태에서, 세포를 유전자 변형하는 방법은 적어도 1종의 면역 체크포인트 단백질을 불활성화함으로써 T 세포를 변형하는 것; 및 세포를 확장시키는 것을 포함한다. 면역 체크포인트 단백질은 프로그램화된 사멸 1 (PD-1, 또한 PDCD1 또는 CD279로도 공지됨, 수탁 번호: NM_005018), 세포독성 T-림프구 항원 4 (CTLA-4, 또한 CD152로도 공지됨, 진뱅크 수탁 번호 AF414120.1), LAG3 (또한 CD223으로도 공지됨, 수탁 번호: NM_002286.5), Tim3 (또한 HAVCR2로도 공지됨, 진뱅크 수탁 번호: JX049979.1), BTLA (또한 CD272로도 공지됨, 수탁 번호: NM_181780.3), BY55 (또한 CD160으로도 공지됨, 진뱅크 수탁 번호: CR541888.1), TIGIT (또한 VSTM3으로도 공지됨, 수탁 번호: NM_173799), B7H5 (또한 C10orf54로도 공지됨, 마우스 비스타 유전자의 상동체, 수탁 번호: NM_022153.1), LAIR1 (또한 CD305로도 공지됨, 진뱅크 수탁 번호: CR542051.1), SIGLEC10 (진뱅크 수탁 번호 : AY358337.1), 2B4 (또한 CD244로도 공지됨, 수탁 번호: NM_001166664.1)를 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 이는 면역 세포를 직접 억제한다. 예를 들어, CTLA-4는 특정 CD4 및 CD8 T 세포 상에서 발현되는 세포-표면 단백질이고; 항원 제시 세포 상에서 그의 리간드 (B7-1 및 B7-2)와 맞물렸을 때, T 세포 활성화 및 이펙터 기능은 억제된다.

[0241] 일부 실시양태에서, 세포를 조작하는 상기 방법은 하기 단계 중 적어도 하나를 포함한다: 예컨대 세포 배양물 또는 혈액 샘플로부터 T 세포를 제공하는 단계; DNA 절단에 의해, 바람직하게는 이중-가닥 파단에 의해 면역 체크포인트 단백질을 코딩하는 1종의 유전자를 선택적으로 불활성화할 수 있는 희귀-절단 엔도뉴클레아제를 T 세포 내로 도입하는 단계; 및 세포를 확장시키는 단계. 일부 실시양태에서, 방법은 예컨대 세포 배양물 또는 혈액 샘플로부터 T 세포를 제공하는 단계; DNA 절단에 의해, 바람직하게는 이중-가닥 파단에 의해 면역 체크포인트 단백질을 코딩하는 유전자를 선택적으로 불활성화할 수 있는 희귀-절단 엔도뉴클레아제를 코딩하는 핵산으로 상기 T 세포를 형질감염시키는 단계; T 세포 내에서 희귀-절단 엔도뉴클레아제를 발현시키는 단계; 세포를 확장시키는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 희귀-절단 엔도뉴클레아제는 PD-1, CTLA-4, LAG3, Tim3, BTLA, BY55, TIGIT, B7H5, LAIR1, SIGLEC10, 2B4, TCRα, 및 TCRβ로 이루어진 군으로부터 선택된 유전자를 특이적으로 표적화한다. 일부 실시양태에서, 희귀-절단 엔도뉴클레아제는 메가뉴클레아제, 아연 핑거 뉴클레아제 또는 TALE-뉴클레아제일 수 있다. 일부 실시양태에서, 희귀-절단 엔도뉴클레아제는 TALE-뉴클레아제이다.

[0242] 일부 실시양태에서, 본 발명은 동종 면역요법에 특히 적합할 수 있다. 이러한 실시양태에서, 세포는 T 세포에서 T 세포 수용체 (TCR)의 성분을 코딩하는 적어도 1종의 유전자를 불활성화하는 것; 및 T 세포를 확장시키는 것을 포함하는 방법에 의해 변형될 수 있다. 일부 실시양태에서, 유전자 변형 방법은, 희귀-절단 엔도뉴클레아제가 1종의 표적화된 유전자에서 절단을 특이적으로 촉매하여 표적화된 유전자를 불활성화하도록, 조작하기 위해 제공된 세포에서 1종의 희귀-절단 엔도뉴클레아제를 발현시키는 것에 의존한다. 일부 실시양태에서, 상기 세포를 조작하는 방법은 하기 단계 중 적어도 하나를 포함한다: 예컨대 세포 배양물 또는 혈액 샘플로부터 T 세포를 제공하는 단계; DNA 절단에 의해, 바람직하게는 이중-가닥 파단에 의해 T 세포 수용체 (TCR)의 성분을 코딩하는 적어도 1종의 유전자를 선택적으로 불활성화할 수 있는 희귀-절단 엔도뉴클레아제를 T 세포 내로 도입하는 단계, 및 세포를 확장시키는 단계.

[0243] 일부 실시양태에서, 방법은 예컨대 세포 배양물 또는 혈액 샘플로부터 T 세포를 제공하는 단계; DNA 절단에 의해, 바람직하게는 이중-가닥 파단에 의해 T 세포 수용체 (TCR)의 성분을 코딩하는 적어도 1종의 유전자를 선택적으로 불활성화할 수 있는 희귀-절단 엔도뉴클레아제를 코딩하는 핵산으로 상기 T 세포를 형질감염시키는 단계; T 세포 내에서 희귀-절단 엔도뉴클레아제를 발현시키는 단계; 세포 표면 상에 TCR을 발현하지 않는 형질

전환된 T 세포를 분류하는 단계; 및 세포를 확장시키는 단계를 포함한다.

[0244] 일부 실시양태에서, 희귀-절단 엔도뉴클레아제는 메가뉴클레아제, 아연 핑거 뉴클레아제 또는 TALE-뉴클레아제일 수 있다. 일부 실시양태에서, 희귀-절단 엔도뉴클레아제는 TALE-뉴클레아제이다. 일부 실시양태에서 TALE-뉴클레아제는 TCRα 또는 TCRβ를 코딩하는 서열을 인식하고 절단한다. 일부 실시양태에서 TALE-뉴클레아제는 서열식별번호: 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340 또는 341에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 폴리펩티드 서열을 포함한다.

[0245] TALE-뉴클레아제 폴리펩티드 서열:

반복부 TRAC_T01-L

LTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLL
PVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQA
LETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIA
SHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLT
PEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPV
LCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALE
TVQALLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASN
IGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPE
QVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGRPALE (SEQ ID NO:
334)

반복부 TRAC_T01-R

LTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLL
PVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQA
LETVQALLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIA
SHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLT
PQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPV
LCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALE
TVQALLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASN
IGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQ
QVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGRPALE (SEQ ID NO:
335)

반복부 TRBC_T01-L

LTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLL
PVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQ
ALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAI
ASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHG
LTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLP
VLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQAL
ETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPQQVVAIASN

[0246]

GGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPE
QVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGRPALE (SEQ ID NO:
336)

반복부 TRBC T01-R

NPQRSTVWYLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGK
QALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVA
IASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHG
LTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLL
PVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQ
ALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAI
ASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGL
TPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLP
VLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGRPAL
E (SEQ ID NO: 337)

반복부 TRBC T02-L

LTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLL
PVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQA
LETVQALLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIA
SHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLT
PQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPV
LCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALE
TVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASH
DGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPE
QVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGRPALE (SEQ ID NO:
338)

반복부 TRBC T02-R

LTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLL
PVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQA

[0247]

LETVQALLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIA
SNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLT
PEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPV
LCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALE
TVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASH
DGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTP
QQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGRPALE
(SEQ ID NO: 339)

반복부 CD52_T02-L

LTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLL
PVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQA
LETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIA
SHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLT
PEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPV
LCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALE
TVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPEQVVAIASH
DGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPE
QVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGRPALE (SEQ ID NO:
340)

반복부 CD52_T02-R

LTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLL
PVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQA
LETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIA
SNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGL
TPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPV
LCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALE
TVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASN
GGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPE
QVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGRPALE
(SEQ ID NO: 341)

[0248]

[0249] 또 다른 측면에서, 세포를 유전자 변형하는 하나의 또 다른 단계는 T 세포 내로 pTα (또한 프리TCRα로도 공지됨) 또는 그의 기능적 변이체를 도입하는 것 및 임의로 CD3 복합체의 자극을 통해 세포를 확장시키는 것을 포함하는 TCRα 결핍 T 세포를 확장시키는 방법일 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 a) 적어도 pTα의 단편을 코딩하는 핵산으로 세포를 형질감염시켜 CD3 표면 발현을 지지하는 것; b) 세포 내로 상기 pTα를 발현시키는 것; 및 c) 임의로 CD3 복합체의 자극을 통해 세포를 확장시키는 것을 포함한다.

[0250] 또한, T 세포의 확장을 위한 방법의 단계를 포함하는, 면역요법을 위한 T 세포를 제조하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, pTα 폴리뉴클레오티드 서열은 무작위로 또는 상동 재조합에 의해 도입될 수 있다. 일부 실시양태에서, 삽입은 TCRα 유전자의 불활성화와 연관될 수 있다. pTα의 상이한 기능적 변이체가 사용될 수 있다. 펩티드의 "기능적 변이체"는 전체 펩티드 또는 그의 단편과 실질적으로 유사한 분자를 지칭한다. pTα 또는 그의 기능적 변이체의 "단편"은 분자의 임의의 하위세트, 즉 전장 pTα보다 더 짧은 펩티드를 지칭한다. 일부 실시양태에서, pTα 또는 기능적 변이체는 예를 들어 전장 pTα 또는 C-말단 말단절단된 pTα 버전일 수 있다. C-말단 말단절단된 pTα는 C-말단 단부에서 1개 이상의 잔기가 결여된다. 비제한적 예로서, C-말단 말

단절단된 pTα 버전은 단백질의 C-말단으로부터 18, 48, 62, 78, 92, 110 또는 114개의 잔기가 결여된다. 펩티드의 아미노산 서열 변이체는 펩티드를 코딩하는 DNA에서의 돌연변이에 의해 제조될 수 있다. 이러한 기능적 변이체는 예를 들어 아미노산 서열 내의 잔기로부터의 결실, 또는 잔기의 삽입 또는 치환을 포함한다. 최종 구축물이 목적 활성, 특히 기능적 CD3 복합체의 복원을 보유하는 한, 최종 구축물에 도달하는데 결실, 삽입, 및 치환의 임의의 조합이 또한 이루어질 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 이량체화에 영향을 미치도록 적어도 1종의 돌연변이가 상기 기재된 바와 같은 상이한 pTα 버전에 도입된다. 비제한적 예로서, 돌연변이되는 잔기는 인간 pTα 단백질의 적어도 W46R, D22A, K24A, R102A 또는 R117A, 또는 pTα 패밀리 또는 상동체 구성원 상의 클러스탈W 방법을 사용하여 정렬된 위치일 수 있다. 바람직하게는 상기 기재된 바와 같은 pTα 또는 그의 변이체는 돌연변이된 잔기 W46R 또는 돌연변이된 잔기 D22A, K24A, R102A 및 R117A를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 pTα 또는 변이체는 또한 비제한적 예로서 신호-전달 도메인 예컨대 CD28, OX40, ICOS, CD27, CD137 (4-1BB) 및 CD8에 융합된다. 상기 기재된 바와 같은 pTα 또는 변이체의 세포외 도메인은 TCRα 단백질의 단편, 특히 TCRα의 막횡단 및 세포내 도메인에 융합될 수 있다. pTα 변이체는 또한 TCRα의 세포내 도메인에 융합될 수 있다.

[0251] 일부 실시양태에서, pTα 버전은 세포외 리간드-결합 도메인에 융합될 수 있다. 일부 실시양태에서, pTα 또는 그의 기능적 변이체는 가요성 링커에 의해 연결된 표적 항원 특이적 모노클로날 항체의 경쇄 및 중쇄 가변 단편을 포함하는 단일 쇄 항체 단편 (scFv)에 융합된다.

[0252] 용어 "TCRα 결핍 T 세포"는 기능적 TCRα 쇄의 발현이 결여된 단리된 T 세포를 지칭한다. 이는 상이한 수단에 의해, 비제한적 예로서, T 세포가 세포 표면 상에 어떠한 기능적 TCRα도 발현하지 않도록 그를 조작함으로써 또는 T 세포가 표면 상에 기능적 TCRα 쇄를 거의 생산하지 않도록 그를 조작함으로써 또는 TCRα 쇄의 돌연변이되거나 말단절단된 형태를 발현하도록 T 세포를 조작함으로써 달성될 수 있다. TCRα 결핍 세포는 CD3 복합체를 통해 더 이상 확장될 수 없다. 따라서, 이러한 문제를 극복하고 TCRα 결핍 세포의 증식을 가능하게 하기 위해, pTα 또는 그의 기능적 변이체를 세포 내로 도입하여, 기능적 CD3 복합체를 회복시킨다. 일부 실시양태에서, 방법은 T 세포 수용체 (TCR)의 1종의 성분을 코딩하는 1종의 유전자를 DNA 절단에 의해 선택적으로 불활성화할 수 있는 희귀-절단 엔도뉴클레아제를 상기 T 세포 내에 도입하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 희귀-절단 엔도뉴클레아제는 TALE-뉴클레아제이다.

[0253] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 방법에 의해 수득된 조작된 T 세포는 이중특이적 항체와 접촉될 수 있다. 예를 들어, T 세포는 환자에의 투여 전 생체외에서 또는 환자에의 투여 후 생체내에서 이중특이적 항체와 접촉될 수 있다. 이중특이적 항체는 조작된 세포를 표적 항원에 근접시키는 것을 용이하게 하는 별개의 항원 특성을 갖는 2개의 가변 영역을 포함한다. 비제한적 예로서, 이중특이적 항체는 종양 마커 및 림프구 항원, 예컨대 예를 들어 제한 없이 CD3에 대해 지시될 수 있고, 임의의 순환 T 세포를 종양에 대해 재지시하고 활성화하는 잠재력을 갖는다.

[0254] 일부 실시양태에서, 본 발명에 따른 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 예를 들어 전기천공에 의해 직접적으로 세포 내로 도입된 mRNA일 수 있다. 일부 실시양태에서, 세포 내로의 물질의 전달을 위해 살아 있는 세포를 일시적으로 투과화하는데 사이토펄스 기술이 사용될 수 있다. 파라미터는 최소 사망률을 갖는 높은 형질감염 효율을 위한 조건을 결정하기 위해 변형될 수 있다.

[0255] 또한, T 세포를 형질감염시키는 방법이 본원에 제공된이다. 일부 실시양태에서, 방법은 T 세포를 RNA와 접촉시키는 것, 및 T 세포에 (a) 센티미터당 약 2250 내지 3000 V의 전압 범위에 의한 전기 펄스; (b) 0.1 ms의 펄스 폭; (c) 단계 (a) 및 (b)의 전기 펄스 사이에 약 0.2 내지 10 ms의 펄스 간격; (d) 약 100 ms의 펄스 폭을 갖는 약 2250 내지 3000 V 전압 범위에 의한 전기 펄스 및 단계 (b)의 전기 펄스와 단계 (c)의 제1 전기 펄스 사이에 약 100 ms 펄스 간격; 및 (e) 약 0.2 ms의 펄스 폭을 갖는 약 325 V의 전압에 의한 4회의 전기 펄스 및 각각의 4회의 전기 펄스 사이에 2 ms의 펄스 간격으로 이루어진 신속한 펄스 연쇄를 적용하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, T 세포를 형질감염시키는 방법은 상기 T 세포를 RNA와 접촉시키는 것, 및 T 세포에 (a) 센티미터당 약 2250, 2300, 2350, 2400, 2450, 2500, 2550, 2400, 2450, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 또는 3000V의 전압에 의한 전기 펄스; (b) 0.1 ms의 펄스 폭; (c) 및 단계 (a) 및 (b)의 전기 펄스 사이에 약 0.2, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 ms의 펄스 간격; (d) 100 ms의 펄스 폭을 갖는 약 2250, 2250, 2300, 2350, 2400, 2450, 2500, 2550, 2400, 2450, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 또는 3000V 전압 범위에 의한 하나의 전기 펄스 및 단계 (b)의 전기 펄스와 단계 (c)의 제1 전기 펄스 사이에 100 ms 펄스 간격; 및 (e) 약 0.2 ms의 펄스 폭을 갖는 약 325 V의 전압에 의한 4회의 전기 펄스 및 각각의 4회의 전기 펄스 사이에 약 2 ms의 펄스 간격을 포함하는 신속한 펄스 연쇄를 적용하는 것을 포함한다. 상기 기재된 값 범위 내에 포함되는 임의의

값이 본 출원에 개시된다. 전기천공 매질은 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 매질일 수 있다. 일부 실시양태에서, 전기천공 매질은 약 0.01 내지 약 1.0 밀리지멘스에 걸친 범위의 전도성을 갖는다.

[0256] 일부 실시양태에서, 비제한적 예로서, RNA는 희귀-절단 엔도뉴클레아제, 희귀-절단 엔도뉴클레아제의 하나의 단량체, 예컨대 절반-TALE-뉴클레아제, CAR, 다중-쇄 키메라 항원 수용체의 적어도 1종의 성분, pTα 또는 그의 기능적 변이체, 외인성 핵산 및/또는 1개의 추가의 촉매 도메인을 코딩한다.

[0257] 조작된 면역 세포

[0258] 본 발명은 또한 본원에 기재된 CAR 폴리뉴클레오티드 중 임의의 것을 포함하는 조작된 면역 세포를 제공한다. 일부 실시양태에서, CAR은 플라스미드 벡터를 통해 트랜스진으로서 면역 세포 내로 도입될 수 있다. 일부 실시양태에서, 플라스미드 벡터는 또한 예를 들어 벡터를 수용한 세포의 확인 및/또는 선택을 제공하는 선택 마커를 함유할 수 있다.

[0259] CAR 폴리펩티드는 세포 내로의 CAR 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드의 도입 후 세포에서 계내 합성될 수 있다. 대안적으로, CAR 폴리펩티드는 세포의 외부에서 생산된 다음 세포 내로 도입될 수 있다. 폴리뉴클레오티드 구축물을 세포 내로 도입하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 구축물을 세포의 게놈 내로 통합시키는데 안정한 형질전환 방법이 사용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 구축물을 일시적으로 발현시키고 폴리뉴클레오티드 구축물이 세포의 게놈 내로 통합되지 않도록 하기 위해 일시적 형질전환 방법이 사용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 바이러스-매개 방법이 사용될 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 임의의 적합한 수단 예컨대 예를 들어 재조합 바이러스 벡터 (예를 들어 레트로바이러스, 아데노바이러스), 리포솜 등에 의해 세포 내로 도입될 수 있다. 일시적 전환 방법은 예를 들어 제한 없이 미세주사, 전기천공 또는 입자 충격을 포함한다. 폴리뉴클레오티드는 벡터, 예컨대 예를 들어 플라스미드 벡터 또는 바이러스 벡터 내에 포함될 수 있다.

[0260] 또한, 본원에 제공된 세포를 조작하는 상기 기재된 방법에 의해 수득된 단리된 세포 및 세포주가 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 단리된 세포는 상기 기재된 바와 같은 적어도 1종의 CAR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 단리된 세포는 CAR의 집단을 포함하고, 각각의 CAR은 상이한 세포외 리간드-결합 도메인을 포함한다.

[0261] 또한, 상기 기재된 방법 중 어느 하나에 따라 수득된 단리된 면역 세포가 본원에 제공된다. 이종 DNA를 발현할 수 있는 임의의 면역 세포가 관심 CAR을 발현시킬 목적으로 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 면역 세포는 T 세포이다. 일부 실시양태에서, 면역 세포는 예를 들어 제한 없이 줄기 세포로부터 유래될 수 있다. 줄기 세포는 성체 줄기 세포, 비-인간 배아 줄기 세포, 보다 특히 비-인간 줄기 세포, 제대혈 줄기 세포, 전구 세포, 골수 줄기 세포, 유도된 만능 줄기 세포, 전능 줄기 세포 또는 조혈 줄기 세포일 수 있다. 대표적인 인간 세포는 CD34+ 세포이다. 단리된 세포는 또한 수지상 세포, 킬러 수지상 세포, 비만 세포, NK-세포, B-세포, 또는 염증성 T-림프구, 세포독성 T-림프구, 조절 T-림프구 또는 헬퍼 T-림프구로 이루어진 군으로부터 선택된 T 세포일 수 있다. 일부 실시양태에서, 세포는 CD4+ T-림프구 및 CD8+ T-림프구로 이루어진 군으로부터 유래될 수 있다.

[0262] 확장 및 유전자 변형 전에, 세포의 공급원은 다양한 비제한적 방법을 통해 대상체로부터 수득될 수 있다. 세포는 말초 혈액 단핵 세포, 골수, 림프절 조직, 제대혈, 흉선 조직, 감염 부위로부터의 조직, 복수, 흉막 삼출, 비장 조직, 및 종양을 포함한, 수많은 비제한적 공급원으로부터 수득될 수 있다. 일부 실시양태에서, 관련 기술분야의 통상의 기술자가 입수가능하고 그에게 공지되어 있는 임의의 수의 T 세포주가 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 세포는 건강한 공여자로부터, 암으로 진단된 환자로부터, 또는 감염으로 진단된 환자로부터 유래될 수 있다. 일부 실시양태에서, 세포는 상이한 표현형 특징을 제시하는 혼합된 세포의 집단의 일부일 수 있다.

[0263] 또한, 상기 기재된 방법 중 임의의 것에 따라 형질전환된 T 세포로부터 수득된 세포주가 본원에 제공된다. 또한, 면역억제 치료에 대해 저항성인 변형된 세포가 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 세포는 CAR을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0264] 본 발명의 면역 세포는 T 세포의 유전자 변형 전 또는 후에 예를 들어 제한 없이 미국 특허 6,352,694; 6,534,055; 6,905,680; 6,692,964; 5,858,358; 6,887,466; 6,905,681; 7,144,575; 7,067,318; 7,172,869; 7,232,566; 7,175,843; 5,883,223; 6,905,874; 6,797,514; 6,867,041; 및 미국 특허 출원 공개 번호 20060121005에 일반적으로 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 활성화 및 확장될 수 있다. T 세포는 시험관내 또는 생체내에서 확장될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 T 세포는, 예를 들어 T 세포에 대한 활성화 신호를

생성하기 위해 CD3 TCR 복합체 및 T 세포의 표면 상의 공동-자극 분자를 자극하는 작용제와 접촉시킴으로써 확장될 수 있다. 예를 들어, 화학물질 예컨대 칼슘 이오노포어 A23187, 포르볼 12-미리스테이트 13-아세테이트(PMA) 또는 유사분열촉진 렉틴 예컨대 피토헤마글루티닌 (PHA)은 T 세포에 대한 활성화 신호를 생성하기 위해 사용될 수 있다.

[0265] 일부 실시양태에서, T 세포 집단은 시험관내에서, 예를 들어 표면에 고정된 항-CD3 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 또는 항-CD2 항체와의 접촉에 의해, 또는 칼슘 이오노포어와 함께 단백질 키나제 C 활성화제 (예를 들어, 브리오스타틴)와의 접촉에 의해 자극될 수 있다. T 세포의 표면 상의 보조 분자의 공동-자극을 위해, 보조 분자에 결합하는 리간드가 사용된다. 예를 들어, T 세포의 집단은 T 세포의 증식을 자극하기에 적절한 조건 하에 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체와 접촉될 수 있다. T 세포 배양에 적절한 조건은 혈청 (예를 들어, 소 태아 또는 인간 혈청), 인터류킨-2 (IL-2), 인슐린, IFN-γ, IL-4, IL-7, GM-CSF, IL-10, IL-2, IL-15, TGFp, 및 TNF, 또는 통상의 기술자에게 공지된 세포의 성장을 위한 임의의 다른 첨가제를 포함한, 증식 및 생존에 필요한 인자를 함유할 수 있는 적절한 배지 (예를 들어, 최소 필수 배지 또는 RPMI 배지 1640 또는, 엑스-비보(X-vivo) 5 (론자(Lonza)))를 포함한다. 세포의 성장을 위한 다른 첨가제는 계면활성제, 플라스마네이트, 및 환원제, 예컨대 N-아세틸-시스테인 및 2-메르캅토에탄올을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 배지는 무혈청 또는 적절한 양의 혈청 (또는 혈장) 또는 규정된 세트의 호르몬, 및/또는 T 세포의 성장 및 확장을 위해 충분한 양의 시토카인(들)이 보충된, 아미노산, 피루브산나트륨, 및 비타민이 첨가된 RPMI 1640, A1M-V, DMEM, MEM, a-MEM, F-12, 엑스-비보 1, 및 엑스-비보 20, 옵티마이저(Optimizer)를 포함할 수 있다. 항생제, 예를 들어 페니실린 및 스트렙토마이신은 실험 배양물에만 포함되고, 대상체 내에 주입되어야 하는 세포의 배양물에는 포함되지 않는다. 표적 세포는 성장을 지지하기 위해 필요한 조건, 예를 들어 적절한 온도 (예를 들어, 37℃) 및 분위기 (예를 들어, 공기 플러스 5% CO_2) 하에 유지된다. 상이한 자극 횟수에 노출된 T 세포는 상이한 특징을 나타낼 수 있다.

[0266] 일부 실시양태에서, 본 발명의 세포는 조직 또는 세포와의 공동-배양에 의해 확장될 수 있다. 세포는 또한 생체내, 예를 들어 대상체 내로의 세포의 투여 후 대상체의 혈액에서 확장될 수 있다.

[0267] 일부 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 세포는 CD52, GR, PD-1, CTLA-4, LAG3, Tim3, BTLA, BY55, TIGIT, B7H5, LAIR1, SIGLEC10, 2B4, HLA, TCRα 및 TCRβ로 이루어진 군으로부터 선택된 1종의 불활성화된 유전자를 포함하고/거나 CAR, 다중-쇄 CAR 및/또는 pTα 트랜스진을 발현한다. 일부 실시양태에서, 단리된 세포는 다중-쇄 CAR을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 세포는 CD52 및 GR, CD52 및 TCRα, CDR52 및 TCRβ, GR 및 TCRα, GR 및 TCRβ, TCRα 및 TCRβ, PD-1 및 TCRα, PD-1 및 TCRβ, CTLA-4 및 TCRα, CTLA-4 및 TCRβ, LAG3 및 TCRα, LAG3 및 TCRβ, Tim3 및 TCRα, Tim3 및 TCRβ, BTLA 및 TCRα, BTLA 및 TCRβ, BY55 및 TCRα, BY55 및 TCRβ, TIGIT 및 TCRα, TIGIT 및 TCRβ, B7H5 및 TCRα, B7H5 및 TCRβ, LAIR1 및 TCRα, LAIR1 및 TCRβ, SIGLEC10 및 TCRα, SIGLEC10 및 TCRβ, 2B4 및 TCRα, 2B4 및 TCRβ로 이루어진 군으로부터 선택된 2종의 불활성화된 유전자를 포함하고/거나 CAR, 다중-쇄 CAR 및 pTα 트랜스진을 발현한다.

[0268] 일부 실시양태에서, TCR은 TCRα 유전자 및/또는 TCRβ 유전자(들)를 불활성화함으로써 본 발명에 따른 세포 내에서 기능적이지 않게 된다. 일부 실시양태에서, 개체로부터 유래된 변형된 세포를 수득하는 방법이 제공되며, 여기서 세포는 주요 조직적합성 복합체 (MHC) 신호전달 경로와 독립적으로 증식할 수 있다. 이러한 방법으로 수득하는 것에 감수성인, MHC 신호전달 경로와 독립적으로 증식할 수 있는 변형된 세포가 본 발명의 범주에 포괄된다. 본원에 개시된 변형된 세포는 숙주 대 이식편 (HvG) 거부 및 이식편 대 숙주 질환 (GvHD)에 대해 그를 필요로 하는 환자를 치료하는데 사용될 수 있고; 따라서 숙주 대 이식편 (HvG) 거부 및 이식편 대 숙주 질환 (GvHD)에 대해 그를 필요로 하는 환자에게 불활성화된 TCRα 및/또는 TCRβ 유전자를 포함하는 변형된 세포의 유효량을 투여하는 것에 의해 상기 환자를 치료하는 것 포함하는, 상기 환자를 치료하는 방법이 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0269] 일부 실시양태에서, 면역 세포는 1종 이상의 화학요법 약물에 저항성이도록 조작된다. 화학요법 약물은 예를 들어 퓨린 뉴클레오티드 유사체 (PNA)일 수 있으며, 따라서 면역 세포를 입양 면역요법 및 화학요법을 조합한 암 치료에 적합하게 만들 수 있다. 예시적인 PNA는 예를 들어 클로파라빈, 플루다라빈 및 시타라빈을 단독으로 또는 조합하여 포함한다. PNA는 데옥시시티딘 키나제 (dCK)에 의해 모노-, 디-, 및 트리-포스페이트 PNA로 대사된다. 그의 트리-포스페이트 형태는 ATP와 DNA 합성에 대해 경쟁하고, 아폽토시스촉진제로서 작용하고, 리보뉴클레오티드 리덕타제 (RNR)의 강력한 억제제이며, 트리뉴클레오티드 생산에 수반된다. 불활성화된 dCK 유전자를 포함하는 BCMA 특이적 CAR-T 세포가 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, dCK 녹아웃 세포는 예를 들어

mRNA의 전기천공에 의해 dCK 유전자에 대해 지시된 특정 TAL-뉴클레아제를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 사용하여 T 세포를 형질감염시키는 것에 의해 제조된다. dCK 녹아웃 BCMA 특이적 CAR-T 세포는 예를 들어 클로로파라빈 및/또는 플루다라빈을 포함한 PNA에 대해 저항성이고, BCMA-발현 세포에 대한 T 세포 세포독성 활성을 유지한다.

[0270] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 세포 또는 세포주는 pTα 또는 그의 기능적 변이체를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 단리된 세포 또는 세포주는 TCRα 유전자를 불활성화함으로써 추가로 유전자 변형될 수 있다.

[0271] 일부 실시양태에서, CAR-T 세포는 자살 폴리펩티드, 예컨대 예를 들어 RQR8을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 예를 들어 WO2013153391A를 참조하고, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 폴리뉴클레오티드를 포함하는 CAR-T 세포에서, 자살 폴리펩티드는 CAR-T 세포의 표면 상에서 발현된다. 일부 실시양태에서, 자살 폴리펩티드는 서열식별번호: 342에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0272] CPYSNPSLCSGGGGSELPTQGTFSNVSTNVSPAKPTTTACPYSNPSLCSGGGGSP
APRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLS
LVITLYCNHRNRRRVCKCPRPVV (SEQ ID NO: 342)

[0273] 자살 폴리펩티드는 또한 아미노 말단에 신호 펩티드를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 자살 폴리펩티드는 서열식별번호: 400에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0274] MGTSLLCWMALCLLGADHADACPYSNPSLCSGGGGSELPTQGTFSNVSTNVSPAKPTTT
ACPYSNPSLCSGGGGSPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYI
WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRRRVCKCPRPVV (SEQ ID NO: 400)

[0275] 자살 폴리펩티드가 CAR-T 세포의 표면에서 발현되는 경우에, 폴리펩티드의 R 에피토프에의 리툭시맙의 결합은 세포의 용해를 유발한다. 세포 표면에서 발현된 폴리펩티드당 리툭시맙의 1개 초과의 분자가 결합할 수 있다. 폴리펩티드의 각각의 R 에피토프는 개별 리툭시맙 분자에 결합할 수 있다. BCMA 특이적 CAR-T 세포의 결실은 예를 들어 리툭시맙을 환자에게 투여하는 것에 의해 생체내에서 발생할 수 있다. 전달된 세포를 결실시키고자 하는 결정은, 예를 들어 독성의 허용되지 않는 수준이 검출된 경우와 같이, 환자에서 전달된 세포에 기인하여 바람직하지 않은 효과가 검출됨으로써 발생할 수 있다.

[0276] 일부 실시양태에서, CAR-T 세포는 scFv 내에 특정 항체에 의해 인식될 특이성을 갖는 선택된 에피토프를 포함한다. 예를 들어, 2016년 1월 25일에 출원된 PCT 출원 "mAb-DRIVEN CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR SYSTEMS FOR SORTING/DEPLETING ENGINEERED IMMUNE CELLS"를 참조하고, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 이러한 에피토프는 CAR-T 세포의 분류 및/또는 고갈을 용이하게 한다. 에피토프는 관련 기술분야에 공지된 임의의 수의 에피토프로부터 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, 에피토프는 의학적 용도를 위해 승인받은 모노클로날 항체의 표적, 예컨대 예를 들어 제한 없이, 리툭시맙에 의해 인식되는 CD20 에피토프일 수 있다. 일부 실시양태에서, 에피토프는 서열식별번호: 397에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0277] CPYSNPSLC (SEQ ID NO: 397)

[0278] 일부 실시양태에서, 에피토프는 CAR 내에 위치한다. 예를 들어 제한 없이, 에피토프는 CAR의 scFv와 힌지 사이에 위치할 수 있다. 일부 실시양태에서, 링커에 의해 분리된 동일한 에피토프의 2개의 예가 CAR에 사용될 수 있다. 예를 들어, 서열식별번호: 398에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드가 CAR 내에 사용될 수 있고, 경쇄 가변 영역과 힌지 사이에 위치할 수 있다.

[0279] GSGGGGSCPYSNPSLCSGGGGSCPYSNPSLCSGGGGS (SEQ ID NO: 398)

[0280] 일부 실시양태에서, 에피토프-특이적 항체는 세포독성 약물과 접합될 수 있다. 보체계의 성분(들)에 그라프트된 조작된 항체를 사용하여 CDC 세포독성을 촉진하는 것이 또한 가능하다. 일부 실시양태에서, CAR-T 세포의 활성화는 에피토프를 인식하는 항체를 사용하여 세포를 고갈시킴으로써 조정될 수 있다.

[0281] 치료 용도

[0282] 상기 기재된 방법에 의해 수득된 단리된 세포 또는 이러한 단리된 세포로부터 유래된 세포주는 의약으로서 사용

될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 의약은 암을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 암은 다발성 골수종, 악성 형질 세포 신생물, 호지킨 림프종, 결절성 림프구 우세형 호지킨 림프종, 칼러병 및 골수종증, 형질 세포 백혈병, 형질세포종, B-세포 전림프구성 백혈병, 모발상 세포 백혈병, B-세포 비-호지킨 림프종 (NHL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 여포성 림프종, 버킷 림프종, 변연부 림프종, 외투 세포 림프종, 대세포 림프종, 전구체 B-림프모구성 림프종, 골수성 백혈병, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 미만성 대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 변연부 림프종, 점막-연관 림프 조직 림프종, 소세포 림프구성 림프종, 외투 세포 림프종, 버킷 림프종, 원발성 종격 (흉선) 대 B-세포 림프종, 림프형질세포성 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 결절성 변연부 B 세포 림프종, 비장 변연부 림프종, 혈관내 대 B-세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 림프종성 육아종증, T 세포/조직구-풍부 대 B-세포 림프종, 원발성 중추 신경계 림프종, 원발성 피부 미만성 대 B-세포 림프종 (하지 유형), 고령자의 EBV 양성 미만성 대 B-세포 림프종, 염증과 연관된 미만성 대 B-세포 림프종, 혈관내 대 B-세포 림프종, ALK-양성 대 B-세포 림프종, 형질모세포 림프종, HHV8-연관된 다중심성 캐슬만병에서 발생하는 대 B-세포 림프종, 미만성 대 B-세포 림프종과 버킷 림프종 사이의 중간 특색을 갖는 미분류 B-세포 림프종, 미만성 대 B-세포 림프종과 전형적 호지킨 림프종 사이의 중간 특색을 갖는 미분류 B-세포 림프종, 또는 또 다른 B-세포 관련된 림프종이다.

[0283] 일부 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 세포, 또는 단리된 세포로부터 유래된 세포주는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암의 치료를 위한 의약을 제조하는데 사용될 수 있다.

[0284] 또한, 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서 방법은 그를 필요로 하는 환자에게 본 발명의 면역 세포를 제공하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 그를 필요로 하는 환자에게 본 발명의 형질전환된 면역 세포를 투여하는 단계를 포함한다.

[0285] 일부 실시양태에서, 본 발명의 T 세포는 강건한 생체내 T 세포 확장을 거칠 수 있고, 확장된 시간 동안 지속될 수 있다.

[0286] 본 발명의 치료 방법은 개선적, 치유적 또는 예방적일 수 있다. 본 발명의 방법은 자가 면역요법의 일부 또는 동종 면역요법 치료의 일부일 수 있다. 본 발명은 동종 면역요법에 특히 적합하다. 공여자로부터의 T 세포는 표준 프로토콜을 사용하여 비-동종반응성 세포로 형질전환될 수 있고, 필요에 따라 재생산되어 하나 또는 여러 환자에게 투여될 수 있는 CAR-T 세포를 생산할 수 있다. 이러한 CAR-T 세포 요법은 "상용" 치료 제품으로서 입수가능할 수 있다.

[0287] 개시된 방법과 함께 사용될 수 있는 세포는 이전 섹션에 기재되어 있다. 치료는 예를 들어 암으로 진단받은 환자를 치료하는데 사용될 수 있다. 치료될 수 있는 암은, 예를 들어 제한 없이, 상기-열거된 암 중 임의의 것을 포함한, B 림프구를 수반하는 암을 포함한다. 본 발명의 CAR 및 CAR-T 세포로 치료될 암의 유형은 특정 백혈병 또는 림프성 악성종양을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 성인 종양/암 및 소아 종양/암이 또한 포함된다. 일부 실시양태에서, 치료는 항체 요법, 화학요법, 시토카인 요법, 수지상 세포 요법, 유전자 요법, 호르몬 요법, 레이저 광 요법 및 방사선 요법의 군으로부터 선택된 암에 대한 1종 이상의 요법과 조합될 수 있다.

[0288] 일부 실시양태에서, 치료는 면역억제 치료를 거친 환자 내로 투여될 수 있다. 사실상, 본 발명은 바람직하게는 이러한 면역억제제에 대한 수용체를 코딩하는 유전자의 불활성화로 인해 적어도 1종의 면역억제제에 대해 저항성이 생긴 세포 또는 세포의 집단에게 의존한다. 이러한 측면에서, 면역억제 치료는 환자 내에서의 본 발명에 따른 T 세포의 선택 및 확장을 보조하여야 한다. 본 발명에 따른 세포 또는 세포의 집단의 투여는 에어로졸 흡입, 주사, 섭취, 수혈, 이식(implantation) 또는 이식(transplantation)에 의하는 것을 포함한, 임의의 편리한 방식으로 이루어질 수 있다. 본원에 기재된 조성물은 환자에게 피하로, 피내로, 종양내로, 결절내로, 수질내로, 근육내로, 정맥내 또는 림프내 주사에 의해, 또는 복강내로 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명의 세포 조성물은 바람직하게는 정맥내 주사에 의해 투여된다.

[0289] 일부 실시양태에서 세포 또는 세포의 집단의 투여는, 하기 범위 내의 세포 수의 모든 정수 값을 포함하여, 체중 kg당 예를 들어 약 10^4 내지 약 10^9개의 세포의 투여를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서 세포 또는 세포의 집단의 투여는, 하기 범위 내의 세포 수의 모든 정수 값을 포함하여, 체중 kg당 약 10^5 내지 10^6개의 세포의 투여를 포함할 수 있다. 세포 또는 세포의 집단은 1회 이상의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 세포의 상기 유효량은 단일 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 세포의 상기 유효량은 시간의 경과에 따라 1회 초과의 용량으로 투여될 수 있다. 투여 시기는 관리 의사의 판단에 속하고, 환자의 임상 상태에 의존

한다. 세포 또는 세포의 집단은 임의의 공급원, 예컨대 혈액 은행 또는 공여자로부터 수득될 수 있다. 개별 필요는 다양하지만, 특정한 질환 또는 상태를 위해 주어지는 세포 유형의 유효량의 최적 범위의 결정은 관련 기술분야 내에 있다. 유효량은 치료적 또는 예방적 이익을 제공하는 양을 의미한다. 투여되는 투여량은 수용자의 연령, 건강 및 체중, 존재한다면, 공동 치료의 유형, 치료의 빈도 및 목적하는 효과의 속성에 의존할 것이다. 일부 실시양태에서, 세포 또는 그러한 세포를 포함하는 조성물의 유효량은 비경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 투여는 정맥내 투여일 수 있다. 일부 실시양태에서, 투여는 종양 내 주사에 의해 직접적으로 이루어질 수 있다.

[0290] 본 발명의 일부 실시양태에서, 세포는 작용제에 의한 치료 예컨대 MS 환자를 위한 모노클로날 항체 요법, CCR2 길항제 (예를 들어, INC-8761), 항바이러스 요법, 시도포비르 및 인터류킨-2, 시타라빈 (또한 ARA-C로도 공지됨) 또는 나탈리지맙 치료 또는 건선 환자를 위한 에팔리즈티맙 치료 또는 PML 환자를 위한 다른 치료를 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 수의 관련 치료 양식과 함께 (예를 들어 전, 동시 또는 후) 환자에게 투여된다. 일부 실시양태에서, BCMA 특이적 CAR-T 세포는 하기 중 1종 이상과 함께 환자에게 투여된다: 항-PD-1 항체 (예를 들어, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 또는 PF-06801591), 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아벨루맙, 아테졸리주맙, 또는 두르발루맙), 항-OX40 항체 (예를 들어, PF-04518600), 항-4-1BB 항체 (예를 들어, PF-05082566), 항-MCSF 항체 (예를 들어, PD-0360324), 항-GITR 항체, 및/또는 항-TIGIT 항체. 일부 실시양태에서, 서열식별번호: 396에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 BCMA 특이적 CAR은 항-PD-L1 항체 아벨루맙과 함께 환자에게 투여된다. 추가 실시양태에서, 본 발명의 T 세포는 화학요법, 방사선, 면역억제제, 예컨대 시클로스포린, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 미코페놀레이트 및 FK506, 항체 또는 다른 면역절제제 예컨대 캄파트, 항-CD3 항체 또는 다른 항체 요법, 시톡신, 플루다라빈, 시클로스포린, FK506, 라파마이신, 미코페놀산, 스테로이드, FR901228, 시토카인, 및/또는 방사선조사와 조합되어 사용될 수 있다. 이들 약물은 칼슘 의존성 포스파타제 칼시뉴린을 억제하거나 (시클로스포린 및 FK506), 또는 성장 인자 유도 신호전달에 중요한 p70S6 키나제를 억제한다 (라파마이신) (Henderson, Naya et al. 1991; Liu, Albers et al. 1992; Bierer, Hollander et al. 1993). 추가 실시양태에서, 본 발명의 세포 조성물은 골수 이식, 어느 하나의 화학요법제 예컨대 플루다라빈을 사용한 T 세포 절제 요법, 외부-빔 방사선 요법 (XRT), 시클로포스파미드 또는 항체 예컨대 OKT3 또는 캄파트와 함께 (예를 들어 전, 동시 또는 후) 환자에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 세포 조성물은 B-세포 절제 요법 예컨대 CD20과 반응하는 작용제, 예를 들어 리툭산 후에 투여된다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 대상체는 고용량 화학요법에 의한 표준 치료에 이어 말초 혈액 줄기 세포 이식을 받을 수 있다. 특정 실시양태에서, 이식 후, 대상체에게 본 발명의 확장된 면역 세포의 주입이 제공된다. 일부 실시양태에서, 확장된 세포는 수술 전 또는 후에 투여된다.

[0291] 키트

[0292] 본 발명은 또한, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 키트를 제공한다. 본 발명의 키트는 BCMA 특이적 CAR을 코딩하는 폴리뉴클레오티드 또는 본원에 기재된 바와 같은 BCMA 특이적 CAR을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조작된 면역 세포를 포함하는 1개 이상의 용기, 및 본원에 기재된 본 발명의 방법 중 임의의 것에 따른 사용에 대한 지침서를 포함한다. 일반적으로, 이들 지침서는 상기 기재된 치유적 치료를 위한 조작된 면역 세포의 투여에 관한 설명을 포함한다.

[0293] 본원에 기재된 바와 같은 조작된 면역 세포의 사용에 관한 지침서는 일반적으로 의도한 치료를 위한 투여량, 투여 스케줄 및 투여 경로에 관한 정보를 포함한다. 용기는 단위 용량, 벌크 패키지 (예를 들어, 다중-용량 패키지) 또는 서브유닛 용량일 수 있다. 본 발명의 키트에서 공급되는 지침서는 전형적으로 라벨 또는 패키지 삽입물 (예를 들어, 키트에 포함된 종이 시트) 상의 서면 지침서이지만, 기계-판독가능한 지침서 (예를 들어, 자기 또는 광학 저장 디스크 상에 수반된 지침서)가 또한 허용된다.

[0294] 본 발명의 키트는 적합한 포장에 담긴다. 적합한 포장은 바이알, 병, 자르, 가요성 포장 (예를 들어, 밀봉된 마일라 또는 플라스틱 백) 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 또한, 특정 장치, 예컨대 흡입기, 비강 투여 장치 (예를 들어, 아토마이저) 또는 주입 장치 예컨대 미니펌프와 조합하여 사용하기 위한 포장이 고려된다. 키트는 멸균 접근 포트를 가질 수 있다 (예를 들어 용기는 피하 주사 바늘이 관통할 수 있는 마개가 있는 정맥내 용액 백 또는 바이알일 수 있음). 용기는 또한 멸균 접근 포트를 가질 수 있다 (예를 들어 용기는 피하 주사 바늘이 관통할 수 있는 마개가 있는 정맥내 용액 백 또는 바이알일 수 있음). 조성물 중 적어도 1종의 활성제는 BCMA 항체이다. 용기는 추가로 제2 제약 활성제를 포함할 수 있다.

[0295] 키트는 임의로 추가의 성분, 예컨대 완충제 및 해석 정보를 제공할 수 있다. 통상적으로, 키트는 용기, 및 용

기 상의 또는 그와 회합된 라벨 또는 패키지 삽입물(들)을 포함한다.

[0296] 하기 실시예는 단지 예시적 목적으로 제공되고, 어떠한 방식으로든 본 발명의 범주를 제한하지 않는다. 실제로, 본원에 제시되고 기재된 것에 더하여 본 발명의 다양한 변형이 상기 기재로부터 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백해질 것이고, 이는 첨부된 청구범위의 범위 내에 속한다.

[0297] 본 발명의 대표적인 물질은 2016년 2월 9일에 아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션(American Type Culture Collection)(ATCC)에 기탁하였다. ATCC 수탁 번호 PTA-122834를 갖는 생물학적 기탁물은 BCMA 특이적 CAR을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터이다. 기탁은 특허 절차상 미생물 기탁의 국제적 승인에 관한 부다페스트 조약 및 이러한 조약 (부다페스트 조약) 하의 규정의 조항 하에 이루어졌다. 이것은 기탁일로부터 30년 동안 기탁물의 생존 배양물의 유지를 보장한다. 기탁물은 부다페스트 조약의 조항 하에 ATCC로부터 입수가능할 것이고, 이는 화이자, 인크.(Pfizer, Inc.)와 ATCC 사이의 협정에 따르며, 상기 협정은 관련 미국 특허의 허여 시에 또는 임의의 미국 또는 타국 특허 출원의 공개 시에, 이중 빠른 시점에, 공공에 대한 기탁 배양물의 자손의 영구적이고 비제한적인 이용가능성을 보장하고, 35 U.S.C. 섹션 122 및 그에 대한 미국 특허청장의 규칙 (886 OG 638에 대한 특정한 언급이 있는 37 C.F.R. 섹션 1.14 포함)에 따라 특허청장에 의해 자격이 인정된 것에 대한 자손의 이용가능성을 보장한다.

[0298] 본 출원의 양수인은 기탁된 물질의 배양물이 적합한 조건 하에 배양시에 사멸하거나 또는 손실 또는 파괴되는 경우에, 그 물질을 통지 하에 또 다른 동일한 것으로 신속하게 대체할 것에 동의하였다. 기탁 물질의 이용가능성은 그의 특허법에 따른 임의의 정부의 권한 하에 보장된 권리에 반하여 본 발명을 실시하는 것에 대한 허가로 해석되지 않는다.

[0299] 실시예

[0300] 실시예 1: 25℃ 및/또는 37℃에서의 BCMA/인간 IgG 상호작용의 동역학 및 친화도의 결정

[0301] 본 실시예는 25℃ 및 37℃에서의 다양한 항-BCMA 항체의 동역학 및 친화도를 결정한다.

[0302] 모든 실험을 바이오-라드(Bio-Rad) 프로테온 XPR36 표면 플라즈몬 공명 바이오센서 (바이오-라드, 캘리포니아주 허큘레스) 상에서 수행하였다. 문헌 [Abdiche, et al., Anal. Biochem. 411, 139-151 (2011)]에 기재된 것과 유사한 바이오-라드 GLC 센서 칩 상에서의 아민-커플링 방법을 사용하여 항-BCMA 항체의 어레이를 제조하였다. 고정화를 위한 분석 온도는 25℃이고, 구동 완충제는 HBS-T+ (10 mM HEPES, 150 mM NaCl, 0.05% 트윈-20, pH 7.4)였다. 1 mM ECD 및 0.25 mM NHS의 혼합물을 3분 동안 30 μL/분의 유량으로 주사함으로써 분석물 (수평) 방향으로 채널을 활성화시켰다. IgG를 10 mM 아세테이트 pH 4.5 완충제 중 20 μg/mL로 1.5분 동안 30 μg/mL로 리간드 (수직) 방향으로 주사함으로써 이들을 활성화된 스팟 상에 고정화시켰다. 1M 에탄올아민, pH 8.5를 분석물 방향으로 3분 동안 30 μL/분으로 주사함으로써 활성화된 표면을 차단하였다.

[0303] BCMA 결합 분석을 위한 분석 온도는 1 mg/mL BSA가 보충된 HBS-T+의 구동 완충제 중에서 37℃ 또는 25℃였다. 동역학적 적정 방법을 문헌 [Abdiche, et al.]에 기재된 바와 같이 상호작용 분석을 위해 사용하였다. 인간 BCMA (huBCMA) 또는 시노몰구스 원숭이 BCMA (cyBCMA) 분석물을 저농도에서 고농도로의 일련의 주사를 사용하여 분석물 방향으로 주사하였다. 사용된 농도는 0.08 nM, 0.4 nM, 2 nM, 10 nM 및 50 nM이었다 (5-배 희석 배율 및 상위 농도 50 nM인 5-원 시리즈). 주어진 분석물 희석물에 대한 회합 시간은 2분이었다. 50 nM BCMA 주사 직후에, 해리를 2시간 동안 모니터링하였다. BCMA 분석물 주사 전에, 완충제를 BCMA 분석물 사이클에서의 동일한 회합 및 해리 시간을 사용하여 5회 주사하여 이중-참조 목적을 위한 완충제 블랭크 센소그램을 제조하였다 (문헌 [Myszka, J. Mol. Recognit. 12, 279-284 (1999)]에 기재된 바와 같은 이중 참조).

[0304] 센소그램을 이중-참조하고, 비아이밸루에이션 소프트웨어 버전 4.1.1 (지이 라이프사이언시스(GE Lifesciences), 뉴저지주 피스카타웨이)에서 질량 수송 동역학적 적정 모델로 1:1 랭뮤어에 피팅하였다. 본 발명의 다양한 항-BCMA 항체에 대한 동역학 및 친화도 파라미터는 표 4A-4C에 제시된다. 표 4A-4C에 제시된 항체는 동일한 명칭을 갖는 표 1에 제시된 CAR과 동일한 VH 및 VL 영역을 공유한다.

[0305] 표 4A

샘플	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	$t_{1/2}$ (분)	K_D (pM)
A02_Rd4_6nM_C01	1.2E+06	2.8E-05	411	24
A02_Rd4_6nM_C16	1.1E+06	6.2E-05	187	59
Combo_Rd4_0.6nM_C29	6.6E+06	1.4E-04	83	21
L3PY/H3TAQ	2.6E+06	1.4E-04	84	53

[0306]

[0307] 표 4B

항체	25°C에서의 ka (1/Ms) huBCMA	25°C에서의 kd (1/s) huBCMA	25°C에서의 huBCMA에 대한 T½ (분)	25°C에서의 huBCMA에 대한 KD (nM)
P6E01/P6E01	1.04E+06	4.15E-03	2.8	4.0
P6E01/H3.AQ	8.35E+05	3.45E-04	33.53	0.41
L1.LGF/L3.KW/P6E01	8.31E+05	7.55E-03	1.53	9.08
L1.LGF/L3.NY/P6E01	1.33E+06	4.40E-03	2.63	3.32
L1.GDF/L3.NY/P6E01	1.60E+06	5.92E-03	1.95	3.70
L1.LGF/L3.KW/H3.AL	4.28E+05	1.23E-03	9.40	2.87
L1.LGF/L3.KW/H3.AP	9.28E+05	2.27E-03	5.10	2.44
L1.LGF/L3.KW/H3.AQ	5.24E+05	9.56E-04	12.09	1.82
L1.LGF/L3.PY/H3.AP	4.57E+05	9.69E-04	11.92	2.12
L1.LGF/L3.PY/H3.AQ	9.31E+05	8.86E-04	13.04	0.95
L1.LGF/L3.NY/H3.AL	7.63E+05	9.70E-04	11.91	1.27
L1.LGF/L3.NY/H3.AP	9.36E+05	5.33E-04	21.67	0.57
L1.LGF/L3.NY/H3.AQ	6.66E+05	2.99E-04	38.61	0.45
L1.GDF/L3.KW/H3.AL	4.45E+05	3.90E-03	2.96	8.76
L1.GDF/L3.KW/H3.AP	1.17E+06	4.61E-03	2.51	3.93
L1.GDF/L3.KW/H3.AQ	7.97E+05	3.48E-03	3.32	4.37
L1.GDF/L3.PY/H3.AQ	1.42E+06	1.35E-02	0.86	9.49
L1.GDF/L3.NY/H3.AL	9.07E+05	4.03E-03	2.87	4.44
L1.GDF/L3.NY/H3.AP	1.41E+06	1.41E-03	8.21	1.00
L1.GDF/L3.NY/H3.AQ	9.84E+05	7.22E-04	16.00	0.73
L3.KW/P6E01	7.40E+05	3.15E-04	36.66	0.43
L3.PY/P6E01	7.12E+05	2.28E-04	50.74	0.32
L3.NY/P6E01	8.76E+05	3.84E-04	30.08	0.44
항체	37°C에서의 ka (1/Ms) huBCMA	37°C에서의 kd (1/s) huBCMA	37°C에서의 huBCMA에 대한 T½ (분)	37°C에서의 huBCMA에 대한 KD (nM)
L3.PY/L1.PS/P6E01	2.49E+06	1.13E-03	10.21	0.45
L3.PY/L1.AH/P6E01	2.55E+06	1.26E-03	9.19	0.49
L3.PY/L1.FF/P6E01	2.39E+06	1.41E-03	8.18	0.59
L3.PY/L1.PH/P6E01	2.81E+06	9.13E-04	12.65	0.32
L3.PY/L3.KY/P6E01	3.18E+06	1.09E-03	10.65	0.34
L3.PY/L3.KF/P6E01	2.88E+06	2.08E-03	5.56	0.72
L3.PY/H2.QR	2.56E+06	1.19E-03	9.75	0.46
L3.PY/H2.DY	2.60E+06	1.38E-03	8.37	0.53
L3.PY/H2.YQ	2.58E+06	1.56E-03	7.41	0.60
L3.PY/H2.LT	2.40E+06	1.29E-03	8.95	0.54
L3.PY/H2.HA	2.43E+06	1.47E-03	7.89	0.60
L3.PY/H2.QL	2.64E+06	2.18E-03	5.31	0.82
L3.PY/H3.YA	3.15E+06	1.18E-03	9.82	0.37
L3.PY/H3.AE	3.29E+06	1.39E-03	8.32	0.42
L3.PY/H3.AQ	3.08E+06	1.73E-03	6.69	0.56
L3.PY/H3.TAQ	3.08E+06	1.14E-03	10.13	0.37

[0308]

L3.PY/P6E01	2.65E+06	1.96E-03	5.91	0.74
L3.PY/L1.PS/H2.QR	3.97E+06	1.03E-01	0.11	25.85
L3.PY/L1.PS/H2.DY	3.22E+06	3.61E-03	3.20	1.12
L3.PY/L1.PS/H2.YQ	3.35E+06	4.30E-03	2.69	1.28
L3.PY/L1.PS/H2.LT	3.40E+06	4.65E-03	2.49	1.37
L3.PY/L1.PS/H2.HA	3.30E+06	1.06E-02	1.09	3.21
L3.PY/L1.PS/H2.QL	1.52E+07	3.14E-01	0.04	20.64
L3.PY/L1.PS/H3.YA	3.07E+06	9.05E-03	1.28	2.95
L3.PY/L1.PS/H3.AE	3.14E+06	1.46E-03	7.93	0.46
L3.PY/L1.PS/H3.AQ	3.26E+06	1.79E-03	6.46	0.55
L3.PY/L1.PS/H3.TAQ	3.25E+06	2.46E-03	4.70	0.76
L3.PY/L1.AH/H2.QR	3.13E+06	1.81E-03	6.39	0.58
L3.PY/L1.AH/H2.DY	3.05E+06	1.52E-03	7.62	0.50
L3.PY/L1.AH/H2.YQ	2.42E+06	1.93E-03	6.00	0.80
L3.PY/L1.AH/H2.LT	3.16E+06	1.23E-03	9.38	0.39
L3.PY/L1.AH/H2.HA	3.33E+06	1.81E-03	6.37	0.54
L3.PY/L1.AH/H2.QL	3.04E+06	1.60E-03	7.22	0.53
L3.PY/L1.AH/H3.YA	3.00E+06	1.50E-03	7.73	0.50
L3.PY/L1.AH/H3.AE	3.32E+06	1.73E-03	6.70	0.52
L3.PY/L1.AH/H3.AQ	3.03E+06	1.97E-03	5.85	0.65
L3.PY/L1.AH/H3.TAQ	3.27E+06	1.19E-03	9.68	0.37
L3.PY/L1.FF/H2.QR	3.47E+06	1.77E-03	6.54	0.51
L3.PY/L1.FF/H2.DY	4.14E+06	2.71E-03	4.27	0.65
L3.PY/L1.FF/H2.YQ	3.32E+06	1.52E-03	7.61	0.46
L3.PY/L1.FF/H2.LT	3.30E+06	1.67E-03	6.92	0.51
L3.PY/L1.FF/H2.HA	3.49E+06	2.19E-03	5.29	0.63
L3.PY/L1.FF/H2.QL	3.48E+06	1.40E-03	8.28	0.40
L3.PY/L1.FF/H3.YA	3.50E+06	1.80E-03	6.41	0.51
L3.PY/L1.FF/H3.AE	3.82E+06	2.63E-03	4.39	0.69
L3.PY/L1.FF/H3.AQ	3.32E+06	1.54E-03	7.51	0.46
L3.PY/L1.FF/H3.TAQ	3.52E+06	1.89E-03	6.12	0.54
L3.PY/L1.PH/H2.QR	3.69E+06	2.36E-03	4.89	0.64
L3.PY/L1.PH/H2.HA	2.37E+06	1.16E-03	9.99	0.49
L3.PY/L1.PH/H3.AE	3.68E+06	1.34E-03	8.61	0.36
L3.PY/L1.PH/H3.AQ	3.08E+06	1.59E-03	7.27	0.52
L3.PY/L1.PH/H3.TAQ	3.58E+06	2.13E-03	5.43	0.59
L3.PY/L3.KY/H2.QR	2.95E+06	9.90E-04	11.67	0.34
L3.PY/L3.KY/H2.DY	3.19E+06	6.42E-04	18.00	0.20
L3.PY/L3.KY/H2.YQ	2.14E+06	1.65E-03	7.02	0.77
L3.PY/L3.KY/H2.LT	2.92E+06	9.06E-04	12.75	0.31
L3.PY/L3.KY/H2.HA	3.29E+06	1.63E-03	7.10	0.49
L3.PY/L3.KY/H2.QL	3.65E+06	2.08E-03	5.56	0.57
L3.PY/L3.KY/H3.YA	3.30E+06	9.12E-04	12.67	0.28
L3.PY/L3.KY/H3.TAQ	2.79E+06	6.49E-04	17.79	0.23
L3.PY/L3.KF/H2.DY	2.74E+06	1.82E-03	6.35	0.67
L3.PY/L3.KF/H2.YQ	1.96E+06	2.23E-03	5.18	1.14
L3.PY/L3.KF/H2.LT	2.75E+06	1.91E-03	6.05	0.69
L3.PY/L3.KF/H2.QL	2.07E+06	1.25E-03	9.26	0.60
L3.PY/L3.KF/H3.YA	3.12E+06	1.47E-03	7.85	0.47
L3.PY/L3.KF/H3.AE	3.07E+06	1.55E-03	7.44	0.51

[0309]

L3.PY/L3.KF/H3.AQ	3.48E+06	2.27E-03	5.09	0.65
L3.PY/L3.KF/H3.TAQ	2.82E+06	1.62E-03	7.12	0.58
항체	**25˚C에서의 ka (1/Ms) cyBCMA**	**25˚C에서의 kd (1/s) cyBCMA**	**25˚C에서의 cyBCMA에 대한 T½ (분)**	**25˚C에서의 cyBCMA에 대한 KD (nM)**
P6E01/P6E01		*7.02E-02*	*0.16*	*115.4*
P6E01/H3.AQ	1.08E+06	7.40E-03	1.6	6.9
L1.LGF/L3.KW/P6E01	4.55E+05	1.95E-02	0.6	42.8
L1.LGF/L3.NY/P6E01	9.20E+05	1.05E-02	1.1	11.4
L1.GDF/L3.NY/P6E01	1.20E+06	7.67E-03	1.5	6.4
L1.LGF/L3.KW/H3.AL	2.90E+05	1.21E-02	1.0	41.8
L1.LGF/L3.KW/H3.AP	5.54E+05	1.54E-02	0.7	27.8
L1.LGF/L3.KW/H3.AQ	5.27E+05	3.55E-03	3.3	6.7
L1.LGF/L3.PY/H3.AP	3.64E+05	1.30E-02	0.9	35.8
L1.LGF/L3.PY/H3.AQ	1.00E+06	4.77E-03	2.4	4.8
L1.LGF/L3.NY/H3.AL	6.35E+05	1.48E-02	0.8	23.2
L1.LGF/L3.NY/H3.AP	8.30E+05	5.57E-03	2.1	6.7
L1.LGF/L3.NY/H3.AQ	7.51E+05	1.48E-03	7.8	2.0
L1.GDF/L3.KW/H3.AL	3.18E+05	1.80E-02	0.6	56.7
L1.GDF/L3.KW/H3.AP	8.14E+05	2.03E-02	0.6	24.9
L1.GDF/L3.KW/H3.AQ	8.02E+05	5.65E-03	2.0	7.0
L1.GDF/L3.PY/H3.AQ	1.55E+06	1.66E-02	0.7	10.7
L1.GDF/L3.NY/H3.AL	9.00E+05	2.19E-02	0.5	24.3
L1.GDF/L3.NY/H3.AP	1.36E+06	7.02E-03	1.6	5.2
L1.GDF/L3.NY/H3.AQ	1.18E+06	1.36E-03	8.5	1.2
L3.KW/P6E01	7.63E+05	2.57E-03	4.5	3.4
L3.PY/P6E01	8.55E+05	2.93E-03	3.9	3.4
L3.NY/P6E01	1.01E+06	2.87E-03	4.0	2.8
항체	**37˚C에서의 ka (1/Ms) cyBCMA**	**37˚C에서의 kd (1/s) cyBCMA**	**37˚C에서의 cyBCMA에 대한 T½ (분)**	**37˚C에서의 cyBCMA에 대한 KD (nM)**
L3.PY/L1.PS/P6E01	2.17E+06	6.06E-03	1.91	2.79
L3.PY/L1.AH/P6E01	2.16E+06	5.72E-03	2.02	2.65
L3.PY/L1.FF/P6E01	2.45E+06	5.91E-03	1.96	2.41
L3.PY/L1.PH/P6E01	2.17E+06	7.89E-03	1.46	3.63
L3.PY/L3.KY/P6E01	2.27E+06	5.02E-03	2.30	2.21
L3.PY/L3.KF/P6E01	2.39E+06	8.30E-03	1.39	3.48
L3.PY/H2.QR	2.18E+06	6.58E-03	1.76	3.02
L3.PY/H2.DY	2.24E+06	6.18E-03	1.87	2.76
L3.PY/H2.YQ	2.46E+06	6.21E-03	1.86	2.53
L3.PY/H2.LT	2.09E+06	7.57E-03	1.53	3.63
L3.PY/H2.HA	1.99E+06	7.55E-03	1.53	3.79
L3.PY/H2.QL	2.05E+06	1.26E-02	0.91	6.16
L3.PY/H3.YA	2.87E+06	5.40E-03	2.14	1.88
L3.PY/H3.AE	2.82E+06	5.04E-03	2.29	1.79
L3.PY/H3.AQ	2.77E+06	5.39E-03	2.14	1.94
L3.PY/H3.TAQ	2.57E+06	4.37E-03	2.64	1.70

[0310]

L3.PY/P6E01	2.20E+06	1.31E-02	0.88	5.96
L3.PY/L1.PS/H2.QR	5.25E+05	6.70E-04	17.23	1.28
L3.PY/L1.PS/H2.DY	1.90E+06	3.78E-03	3.06	1.99
L3.PY/L1.PS/H2.YQ	2.00E+06	3.74E-03	3.09	1.87
L3.PY/L1.PS/H2.LT	2.17E+06	4.11E-03	2.81	1.89
L3.PY/L1.PS/H2.HA	1.45E+06	2.69E-03	4.30	1.86
L3.PY/L1.PS/H2.QL	6.57E+05	6.36E-04	18.17	0.97
L3.PY/L1.PS/H3.YA	1.77E+06	9.98E-03	1.16	5.65
L3.PY/L1.PS/H3.AE	2.46E+06	4.13E-03	2.80	1.68
L3.PY/L1.PS/H3.AQ	2.52E+06	4.33E-03	2.67	1.72
L3.PY/L1.PS/H3.TAQ	2.58E+06	5.52E-03	2.09	2.14
L3.PY/L1.AH/H2.QR	2.20E+06	4.91E-03	2.35	2.23
L3.PY/L1.AH/H2.DY	2.32E+06	4.51E-03	2.56	1.95
L3.PY/L1.AH/H2.YQ	1.58E+06	4.31E-03	2.68	2.74
L3.PY/L1.AH/H2.LT	2.19E+06	2.96E-03	3.91	1.35
L3.PY/L1.AH/H2.HA	2.58E+06	4.39E-03	2.63	1.70
L3.PY/L1.AH/H2.QL	2.62E+06	9.55E-03	1.21	3.65
L3.PY/L1.AH/H3.YA	2.37E+06	5.26E-03	2.20	2.22
L3.PY/L1.AH/H3.AE	2.25E+06	3.56E-03	3.25	1.58
L3.PY/L1.AH/H3.AQ	2.24E+06	3.99E-03	2.90	1.78
L3.PY/L1.AH/H3.TAQ	2.28E+06	3.02E-03	3.83	1.32
L3.PY/L1.FF/H2.QR	2.55E+06	4.21E-03	2.75	1.65
L3.PY/L1.FF/H2.DY	2.66E+06	5.00E-03	2.31	1.88
L3.PY/L1.FF/H2.YQ	2.19E+06	3.26E-03	3.55	1.49
L3.PY/L1.FF/H2.LT	2.19E+06	3.41E-03	3.38	1.56
L3.PY/L1.FF/H2.HA	2.33E+06	4.17E-03	2.77	1.79
L3.PY/L1.FF/H2.QL	2.36E+06	4.49E-03	2.57	1.91
L3.PY/L1.FF/H3.YA	2.46E+06	4.16E-03	2.77	1.69
L3.PY/L1.FF/H3.AE	2.85E+06	5.01E-03	2.31	1.76
L3.PY/L1.FF/H3.AQ	2.18E+06	3.29E-03	3.51	1.51
L3.PY/L1.FF/H3.TAQ	2.32E+06	3.76E-03	3.07	1.62
L3.PY/L1.PH/H2.QR	2.42E+06	4.36E-03	2.65	1.80
L3.PY/L1.PH/H2.HA	1.61E+06	5.53E-03	2.09	3.44
L3.PY/L1.PH/H3.AE	2.61E+06	2.02E-03	5.72	0.77
L3.PY/L1.PH/H3.AQ	2.28E+06	3.41E-03	3.39	1.50
L3.PY/L1.PH/H3.TAQ	2.51E+06	3.20E-03	3.61	1.28
L3.PY/L3.KY/H2.QR	2.05E+06	7.74E-03	1.49	3.78
L3.PY/L3.KY/H2.DY	1.96E+06	2.43E-03	4.75	1.24
L3.PY/L3.KY/H2.YQ	1.27E+06	2.58E-03	4.47	2.04
L3.PY/L3.KY/H2.LT	1.82E+06	2.32E-03	4.98	1.27
L3.PY/L3.KY/H2.HA	2.28E+06	3.18E-03	3.63	1.40
L3.PY/L3.KY/H2.QL	2.75E+06	4.09E-03	2.83	1.49
L3.PY/L3.KY/H3.YA	1.84E+06	4.28E-03	2.70	2.33
L3.PY/L3.KY/H3.TAQ	1.81E+06	1.92E-03	6.03	1.06
L3.PY/L3.KF/H2.DY	2.08E+06	3.68E-03	3.14	1.77
L3.PY/L3.KF/H2.YQ	1.41E+06	5.01E-03	2.30	3.55
L3.PY/L3.KF/H2.LT	1.91E+06	4.13E-03	2.80	2.16
L3.PY/L3.KF/H2.QL	1.42E+06	3.10E-03	3.73	2.18
L3.PY/L3.KF/H3.YA	2.10E+06	7.96E-03	1.45	3.78
L3.PY/L3.KF/H3.AE	1.85E+06	5.64E-03	2.05	3.05

[0311]

L3.PY/L3.KF/H3.AQ	2.55E+06	2.38E-03	4.85	0.93
L3.PY/L3.KF/H3.TAQ	2.01E+06	1.91E-03	6.05	0.95

[0312]

[0313] 표 4C

항체	인간 BCMA			시노 BCMA		
	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (pM)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (pM)
P5A2_VHVL **(P5A)**	6.96E+06	3.87E-02	5567	1.61E+06	1.64E-02	10230
A02_Rd4_0.6nM_C06	3.49E+06	7.37E-05	21	1.81E+06	1.05E-04	58
A02_Rd4_0.6nM_C09	5.50E+06	9.75E-05	18	2.13E+06	1.74E-04	82
A02_Rd4_6nM_C16 **(P5AC16)**	1.56E+06	1.41E-04	90	1.34E+06	1.58E-04	118
A02_Rd4_6nM_C03	1.69E+06	1.26E-04	75	1.17E+06	1.85E-04	158
A02_Rd4_6nM_C01	3.11E+06	9.20E-05	30	1.45E+06	5.83E-04	401
A02_Rd4_6nM_C26	4.26E+06	1.39E-04	33	2.21E+06	4.48E-04	203
A02_Rd4_6nM_C25	2.75E+06	1.80E-04	65	1.50E+06	3.30E-04	220
A02_Rd4_6nM_C22	3.38E+06	1.82E-04	54	1.84E+06	3.24E-04	176
A02_Rd4_6nM_C19	3.00E+06	1.48E-04	49	2.54E+06	6.61E-04	260
A02_Rd4_0.6nM_C03	4.27E+06	1.82E-04	43	2.12E+06	4.26E-04	201
A02_Rd4_6nM_C07	1.48E+06	1.89E-04	128	6.91E+05	7.86E-04	1138
A02_Rd4_6nM_C23	1.22E+07	2.55E-04	21	2.63E+06	4.14E-04	157
A02_Rd4_0.6nM_C18	4.73E+06	2.29E-04	48	3.24E+06	6.39E-04	197
A02_Rd4_6nM_C10	4.51E+06	3.15E-04	70	1.90E+06	8.98E-04	472
A02_Rd4_6nM_C05	3.10E+06	3.08E-04	99	1.36E+06	1.29E-03	950
A02_Rd4_0.6nM_C10	2.30E+06	2.96E-04	129	8.83E+05	1.63E-03	1842
A02_Rd4_6nM_C04	4.47E+06	6.03E-04	135	2.18E+06	8.31E-04	381
A02_Rd4_0.6nM_C26	7.26E+06	4.43E-04	61	2.71E+06	2.56E-03	941
A02_Rd4_0.6nM_C13	8.53E+06	5.66E-04	66	2.29E+06	1.28E-03	560
A02_Rd4_0.6nM_C01 **(P5AC1)**	4.74E+06	9.15E-04	193	2.39E+06	1.57E-03	655
A02_Rd4_6nM_C08	3.92E+06	7.38E-04	188	2.23E+06	1.13E-02	5072
P5C1_VHVL **(PC1)**	1.16E+07	6.92E-02	5986	3.53E+06	5.38E-02	15231
C01_Rd4_6nM_C24	7.47E+06	3.48E-03	467	3.17E+06	8.91E-04	281
C01_Rd4_6nM_C26	1.50E+07	1.36E-03	90	4.75E+06	1.99E-03	419
C01_Rd4_6nM_C02	1.61E+07	1.44E-03	89	5.12E+06	2.18E-03	426

[0314]

항체	인간 BCMA			시노 BCMA		
	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (pM)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (pM)
C01_Rd4_6nM_C10	1.31E+07	2.12E-03	162	4.44E+06	2.19E-03	493
C01_Rd4_0.6nM_C27	1.23E+07	3.74E-03	303	3.34E+06	2.85E-03	852
C01_Rd4_6nM_C20	6.02E+06	2.76E-03	459	3.60E+06	6.25E-03	1737
C01_Rd4_6nM_C12	1.21E+07	6.49E-03	535	4.51E+06	3.70E-03	820
C01_Rd4_0.6nM_C16	1.55E+07	6.30E-03	407	4.95E+06	4.64E-03	939
C01_Rd4_0.6nM_C09	1.51E+07	8.25E-03	545	5.28E+06	9.36E-03	1773
C01_Rd4_6nM_C09	1.58E+07	1.28E-02	811	3.73E+06	8.68E-03	2328
C01_Rd4_0.6nM_C03	1.55E+07	1.50E-02	964	4.72E+06	1.19E-02	2528
C01_Rd4_0.6nM_C06	1.82E+07	1.54E-02	847	6.22E+06	1.21E-02	1948
C01_Rd4_6nM_C04	2.33E+07	4.97E-02	2134	6.34E+06	3.27E-02	5156
COMBO_Rd4_0.6nM_C22	1.97E+06	7.15E-05	36	1.34E+06	6.66E-05	50
COMBO_Rd4_6nM_C21	1.17E+07	7.34E-05	6	3.17E+06	2.48E-04	78
COMBO_Rd4_6nM_C10	5.47E+06	9.72E-05	18	1.52E+06	1.60E-04	105
COMBO_Rd4_0.6nM_C04	1.07E+07	1.58E-04	15	3.52E+06	1.37E-04	39
COMBO_Rd4_6nM_C25	7.98E+06	1.13E-04	14	2.85E+06	2.26E-04	79
COMBO_Rd4_0.6nM_C21	1.34E+07	1.15E-04	9	3.63E+06	3.04E-04	84
COMBO_Rd4_6nM_C11	6.74E+06	1.24E-04	18	2.64E+06	4.12E-04	156
COMBO_Rd4_0.6nM_C20	7.65E+06	1.46E-04	19	3.09E+06	2.84E-04	92
COMBO_Rd4_6nM_C09	8.85E+06	1.43E-04	16	2.37E+06	3.18E-04	134
COMBO_Rd4_6nM_C08	8.99E+06	1.69E-04	19	3.06E+06	4.28E-04	140
COMBO_Rd4_0.6nM_C19	7.86E+06	1.55E-04	20	2.92E+06	9.79E-04	336
COMBO_Rd4_0.6nM_C02	8.57E+06	1.85E-04	22	3.01E+06	4.94E-04	164
COMBO_Rd4_0.6nM_C23	7.39E+06	2.10E-04	28	2.81E+06	5.31E-04	189
COMBO_Rd4_0.6nM_C29	1.47E+07	2.77E-04	19	4.00E+06	3.36E-04	84
COMBO_Rd4_0.6nM_C09	1.04E+07	3.19E-04	31	3.77E+06	3.46E-04	92
COMBO_Rd4_6nM_C12 **(PC1C12)**	1.38E+07	2.70E-04	20	3.29E+06	4.86E-04	148
COMBO_Rd4_0.6nM_C30	4.35E+06	2.82E-04	65	1.68E+06	8.08E-04	481
COMBO_Rd4_0.6nM_C14	8.66E+06	3.28E-04	38	3.48E+06	6.45E-04	185

[0315]

항체	인간 BCMA			시노 BCMA		
	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (pM)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (pM)
COMBO_Rd4_6nM_C07	1.05E+07	3.71E-04	35	3.94E+06	9.34E-04	237
COMBO_Rd4_6nM_C02	1.05E+06	4.43E-04	422	7.95E+05	1.36E-03	1714
COMBO_Rd4_0.6nM_C05	4.32E+06	4.97E-04	115	1.94E+06	1.72E-03	886
COMBO_Rd4_0.6nM_C17	8.68E+06	8.01E-04	92	3.06E+06	1.01E-03	330
COMBO_Rd4_6nM_C22 **(COM22)**	3.03E+06	7.75E-04	256	1.70E+06	1.65E-03	972
COMBO_Rd4_0.6nM_C11	5.11E+06	1.06E-03	207	2.20E+06	4.23E-03	1924

[0316]

[0317] 실시예 2: BCMA 특이적 CAR-T 세포

[0318] 본 실시예는 BCMA 양성 (BCMA+) 종양 세포에 대한 BCMA 특이적 CAR-T 세포의 기능적 활성을 입증한다.

[0319] 생성된 모든 BCMA 특이적 CAR 분자 중에서, BCMA에 대한 친화도, 인간 BCMA 및 시노 BCMA에 대한 교차-반응성, 및 에피토프에 기초하여 향후 활성 시험을 위해 8종을 선택하였다. 시험된 CAR 분자는: P5A, P5AC1, P5AC16, PC1, PC1C12, COM22, P6DY, 및 P6AP를 포함하였다. 3종의 상이한 아키텍처를 설계하였다: 버전 1 (v1)은 FcγRIIIα 힌지를 포함하고, 버전 2 (v2)는 CD8α 힌지를 포함하고, 버전 3 (v3)은 IgG1 힌지를 포함한다. 표 5에 제시된 키메라 항원 수용체 (CAR)를 제조하여 사용하고, BCMA+ 세포에 대한 그의 탈과립화 활성에 대해 평가하였다. 탈과립화 활성은 인간 T 세포에서 각각의 CAR의 일시적 발현 시 결정되었다.

[0320] 표 5: 예시적인 BCMA 특이적 CAR

CAR	CAR 아미노산 서열	성분
P5A-V1	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSAISDSGGSTYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWPMDIWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATL SCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLMYDASIRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSWPLTFGQGTKVEIK GLAVSTISSFFPPGYQIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQ GLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 343)	CD8α 신호 펩티드; P5A2_VHVL VH (표 1 SEQ ID NO: 33) ; GS 링커; P5A2_VHVL VL (SEQ ID NO: 34); FcγRIIIα 힌지; CD8α TM 도메인; 41BB ISD; CD3ζ ISD
P5A-V2	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSAISDSGGSTYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWPMDIWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATL SCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLMYDASIRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSWPLTFGQGTKVEIK TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR(SEQ ID NO: 344)	CD8α 신호 펩티드; P5A2_VHVL VH; GS 링커; P5A2_VHVL VL; CD8α 힌지; CD8α TM 도메인; 41BB ISD; CD3ζ ISD
P5A-V3	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA	CD8α 신호 펩티드;

[0321]

CAR	CAR 아미노산 서열	성분
	ASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSAISDSGGSTYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWPMDIWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATL SCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLMYDASIRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSWPLTFGQGTKVEIK EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQ GLSTATKDTYDALHMQALPPR(SEQ ID NO: 345)	P5A2_VHVL VH ; GS 링커; P5A2_VHVL VL; IgG1 힌지; CD8α TM 도메인; 41BB ISD; CD3ζ ISD
P5AC1-V1	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSAILsSGGSTYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWPMDIWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATL SCRGGQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLMYDASIRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYQSWPLTFGQGTKVEIK GLAVSTISSFFPPGYQIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQ GLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 346)	CD8α 신호 펩티드; A02_Rd4_0.6nM_C01 VH (SEQ ID NO: 72); GS 링커; A02_Rd4_0.6nM_C01 VL (SEQ ID NO: 73); FcγRIIIα 힌지; CD8α TM 도메인; 41BB ISD;

[0322]

CAR	CAR 아미노산 서열	성분
		CD3ζ ISD
P5AC1-V2	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSAILsSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWPMDIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRGGQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLMYDASIRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYQSWPLTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 347)	CD8α 신호 펩티드; A02_Rd4_0.6nM_C01 VH; GS 링커; A02_Rd4_0.6nM_C01 VL; CD8α 힌지; CD8α TM 도메인; 41BB ISD; CD3ζ ISD
P5AC1-V2.1	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSAILSSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWPMDIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRGGQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLMYDASIRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYQSWPLTFGQGTKVEIKGSGGGGSCPYSNPSLCSGGGGSCPYSNPSLCSGGGGSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 396)	CD8α 신호 펩티드; A02_Rd4_0.6nM_C01 VH; GS 링커; A02_Rd4_0.6nM_C01 VL; 리툭시맙 에피토프; CD8α 힌지; CD8α TM 도메인; 41BB ISD; CD3ζ ISD

[0323]

CAR	CAR 아미노산 서열	성분
P5AC1-V3	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSAILsSGGSTYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWPMDIWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATL SCRGGQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLMYDASIRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYQSWPLTFGQGTKVEIK EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQ GLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 348)	CD8α 신호 펩티드; A02_Rd4_0.6nM_C01 VH; GS 링커; A02_Rd4_0.6nM_C01 VL; IgG1 힌지; CD8α TM 도메인; 41BB ISD; CD3ζ ISD
P5AC16-V1	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSAISdFGGSTYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWPMDIWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATL SCRASQSVSDIYLAWYQQKPGQAPRLLMYDASIRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYQTWPLTFGQGTKVEIK GLAVSTISSFFPPGYQIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQ GLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 349)	CD8α 신호 펩티드; A02_Rd4_6nM_C16 VH (SEQ ID NO: 39); GS 링커; A02_Rd4_6nM_C16 VL (SEQ ID NO: 40); FcγRIIIα 힌지; CD8α TM 도메인; 41BB ISD;

[0324]

CAR	CAR 아미노산 서열	성분
		CD3ζ ISD;
P5AC16-V2	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSAISdFGGSTYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWPMDIWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATL SCRASQSVSDIYLAWYQQKPGQAPRLLMYDASIRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYQTWPLTFGQGTKVEIK TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR (SEQ ID NO: 350)	CD8α 신호 펩티드; A02_Rd4_6nM_C16 VH; GS 링커; A02_Rd4_6nM_C16 VL; CD8α 힌지; CD8α TM 도메인; 41BB ISD; CD3ζ ISD
P5AC16-V3	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSAISdFGGSTYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWPMDIWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATL SCRASQSVSDIYLAWYQQKPGQAPRLLMYDASIRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYQTWPLTFGQGTKVEIK EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR	CD8α 신호 펩티드; A02_Rd4_6nM_C16 VH; GS 링커; A02_Rd4_6nM_C16 VL; IgG1 힌지; CD8α TM 도메인; 41BB ISD; CD3ζ ISD

[0325]

CAR	CAR 아미노산 서열	성분
	RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQ GLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 351)	
PC1-V1	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYPMSWVRQAPGKGLEWVSAIGGSGGSTYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWPMDSWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERA TLSCRASQSVSSTYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRAPGIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSTSPLTFGQGTKVEIK GLAVSTISSFFPPGYQIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQ GLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 352)	CD8α 신호 펩티드; P5C1_VHVL VH (SEQ ID NO: 76); GS 링커; P5C1_VHVL VL (SEQ ID NO: 77); FcγRIIIα 힌지; CD8α TM 도메인; 41BB ISD; CD3ζ ISD
PC1-V2	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYPMSWVRQAPGKGLEWVSAIGGSGGSTYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWPMDSWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERA TLSCRASQSVSSTYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRAPGIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSTSPLTFGQGTKVEIK TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR (SEQ ID NO: 353)	CD8α 신호 펩티드; P5C1_VHVL VH; GS 링커; P5C1_VHVL VL; CD8α 힌지; CD8α TM 도메인; 41BB ISD; CD3ζ ISD

[0326]

[0327]

CAR	CAR 아미노산 서열	성분
PC1-V3	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYPMSWVRQAPGKGLEWVSAIGGSGGSTYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWPMDSWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERA TLSCRASQSVSSTYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRAPGIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSTSPLTFGQGTKVEIK EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQ GLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 354)	CD8α 신호 펩티드; P5C1_VHVL VH; GS 링커; P5C1_VHVL VL; IgG1 힌지; CD8α TM 도메인; 41BB ISD; CD3ζ ISD
PC1C12-V1	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYPMSWVRQAPGKGLEWVSAIGgSGGWSYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWPMDSWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERA TLSCWLSQSVSSTYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRAPGIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSEWPLTFGQGTKVEIK GLAVSTISSFFPPGYQIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQ GLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 355)	CD8α 신호 펩티드; C01_Rd4_6nM_C12 VH (SEQ ID NO: 83); GS 링커; C01_Rd4_6nM_C12 VL (SEQ ID NO: 84); FcγRIIIα 힌지; CD8α TM 도메인; 41BB ISD;

CAR	CAR 아미노산 서열	성분
		CD3ζ ISD
PC1C12-V2	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYPMSWVRQAPGKGLEWVSAIGgSGGWSYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWPMDSWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERA TLSCWLSQSVSSTYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRAPGIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSEWPLTFGQGTKVEIK TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR (SEQ ID NO: 356)	CD8α 신호 펩티드; C01_Rd4_6nM_C12 VH; GS 링커; C01_Rd4_6nM_C12 VL; CD8α 힌지; CD8α TM 도메인; 41BB ISD; CD3ζ ISD
PC1C12-V3	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYPMSWVRQAPGKGLEWVSAIGgSGGWSYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYWPMDSWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERA TLSCWLSQSVSSTYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRAPGIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSEWPLTFGQGTKVEIK EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR	CD8α 신호 펩티드; C01_Rd4_6nM_C12 VH; GS 링커; C01_Rd4_6nM_C12 VL; IgG1 힌지; CD8α TM 도메인; 41BB ISD; CD3ζ ISD

[0328]

CAR	CAR 아미노산 서열	성분
	RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 357)	
COM22-V1	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSAISdSGGSRWYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRYWPMDIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASVRVSSTYLAWYQQKPGQAPRLLMYDASIRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYMKWPLTFGQGTKVEIKGLAVSTISSFFPPGYQIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 358)	CD8α 신호 펩티드; COMBO_Rd4_0.6nM_C22 VH (SEQ ID NO: 92); GS 링커; COMBO_Rd4_0.6nM_C22 VL (SEQ ID NO: 93); FcγRIIIα 힌지; CD8α TM 도메인; 41BB ISD; CD3ζ ISD
COM22-V2	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSAISdSGGSRWYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRYWPMDIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASVRVSSTYLAWYQQKPGQAPRLLMYDASIRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYMKWPLTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 359)	CD8α 신호 펩티드; COMBO_Rd4_0.6nM_C22 VH; GS 링커; COMBO_Rd4_0.6nM_C22 VL; CD8α 힌지; CD8α TM 도메인; 41BB ISD; CD3ζ ISD

[0329]

CAR	CAR 아미노산 서열	성분
COM22-V3	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSAISdSGGSRWYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRYWPMDIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASVRVSSTYLAWYQQKPGQAPRLLMYDASIRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYMKWPLTFGQGTKVEIKEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 360)	CD8α 신호 펩티드; COMBO_Rd4_0.6nM_C22 VH; GS 링커; COMBO_Rd4_0.6nM_C22 VL; IgG1 힌지; CD8α TM 도메인; 41BB ISD; CD3ζ ISD
P6DY-V1	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYAMTWVRQAPGKGLEWVSAIDYSGGNTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVSPIASGMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYPSWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYPYPPSFTFGQGTKVEIKGLAVSTISSFFPPGYQIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ (SEQ ID NO: 361)	CD8α 신호 펩티드; L3.PY/H2.DY VH (SEQ ID NO: 25); GS 링커; L3.PY/L1.PS/P6E01 VL (SEQ ID NO: 18); FcγRIIIα 힌지; CD8α TM 도메인;

[0330]

CAR	CAR 아미노산 서열	성분
		41BB ISD; CD3ζ ISD
P6DY-V2	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFGSYAMTWVRQAPGKGLEWVSAIDYSGGNTFYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVSPIASGMDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPG ERATLSCRASQSVSSSYPSWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYPYPPSFTFGQGTK VEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD FACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRP VQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQN QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR (SEQ ID NO: 362)	CD8α 신호 펩티드; L3.PY/H2.DY VH; GS 링커; L3.PY/L1.PS/P6E01 VL; CD8α 힌지; CD8α TM 도메인; 41BB ISD; CD3ζ ISD
P6DY-V3	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFGSYAMTWVRQAPGKGLEWVSAIDYSGGNTFYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVSPIASGMDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPG ERATLSCRASQSVSSSYPSWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYPYPPSFTFGQGTK VEIKEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR	CD8α 신호 펩티드; L3.PY/H2.DY VH; GS 링커; L3.PY/L1.PS/P6E01 VL; IgG1 힌지; CD8α TM 도메인; 41BB ISD; CD3ζ ISD

[0331]

CAR	CAR 아미노산 서열	성분
	KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGL YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 363)	
P6AP-V1	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFGSYAMTWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGNTFYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVSPIAAPMDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPG ERATLSCRASQLGSFYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPD RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYNYPPSFTFGQGTKV EIKGLAVSTISSFFPPGYQIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGL YQGLSTATKDTYDALHMQA (SEQ ID NO: 364)	CD8α 신호 펩티드; P6AP-V1 VH (SEQ ID NO: 8); GS 링커; P6AP-V1 VL (SEQ ID NO: 80) FcγRIIIα 힌지; CD8α TM 도메인; 41BB ISD; CD3ζ ISD
P6AP-V2	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFGSYAMTWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGNTFYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVSPIAAPMDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPG ERATLSCRASQLGSFYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPD RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYNYPPSFTFGQGTKV EIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF ACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPV QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQ LYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE	CD8α 신호 펩티드; L1.LGF/L3.KW/H3.AP VH; GS 링커; P6AP-V1 VL; CD8α 힌지; CD8α TM 도메인; 41BB ISD;

[0332]

CAR	CAR 아미노산 서열	성분
	LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDA LHMQALPPR (SEQ ID NO: 365)	CD3ζ ISD
P6AP-V3	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFGSYAMTWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGNTFYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVSPIAAPMDY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPG ERATLSCRASQLGSFYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPD RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYNYPPSFTFGQGTKV EIKEPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIARTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGKIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 366)	CD8α 신호 펩티드; L1.LGF/L3.KW/H3.AP VH; GS 링커; P6AP-V1 VL; IgG1 힌지; CD8α TM 도메인; 41BB ISD; CD3ζ ISD

[0333]

[0334] 활성 검정을 위해, 13명의 건강한 공여자 (공여자 1-13)로부터 T 세포를 수득하였다. 간략하게, T 세포를 백혈구 연층 샘플로부터 정제하고, CD3/CD28 비드를 사용하여 활성화하였다. 활성화 후 D11/12에 상이한 CAR 분자를 코딩하는 mRNA로 세포를 일시적으로 형질감염시켰다. CAR 활성은 (a) BCMA를 발현하는 세포 (MM1S, KMS12BM, 및 L363), 또는 (b) BCMA 단백질을 발현하지 않는 세포 (K562)와 공동-배양한 경우 그의 탈과립화 능력, 인터페론-γ (IFNγ) 방출, 및 세포독성 활성을 측정함으로써 평가되었다. 또한 CAR을 발현하지 않는 T 세포의 기저 활성을 결정하기 위해 모의 형질감염된 T 세포 (완충제 중 T 세포)를 각각의 검정에 포함시켰다.

[0335] 인간 BCMA 단백질의 세포외 도메인이 마우스 IgG1 유래 Fc 단편에 융합된 융합 단백질을 사용하여 CAR 검출을 행하였다. 세포 표면에서 융합 단백질의 BCMA 부분과의 CAR의 결합이 항-Fc PE-접합된 항체에 의해 검출되었고, 유동 세포측정법에 의해 분석되었다.

[0336] 물질 및 방법

[0337] 1차 T 세포 배양

[0338] T 세포는 EFS (프랑스 혈액원, 프랑스 파리)에 의해 제공된 백혈구 연층 샘플로부터 피콜 구배 밀도 배지 (피콜 파크 플러스(Ficoll Paque PLUS)/지이 헬스케어 라이프 사이언시스(GE Healthcare Life Sciences))를 사용하여 정제하였다. PBMC 층을 회수하고, 상업적으로 입수가능한 T 세포 풍부화 키트 (스템 셀 테크놀로지스(Stem Cell Technologies))를 사용하여 T 세포를 정제하였다. 정제된 T 세포를 20ng/mL 인간 IL-2 (밀테니 바이오텍(Miltenyi Biotech)), 5% 인간 혈청 (세라 래보러토리즈(Sera Laboratories))이 보충된 엑스-비보™-15 배지 (론자) 중에서 디나비즈 인간 T 활성화제 CD3/CD28 비드:세포 비 1:1 (라이프 테크놀로지스(Life Technologies))로 활성화하였다. 활성화 후, 20ng/mL 인간 IL-2 (밀테니 바이오텍) 및 5% 인간 혈청 (세라 래보러토리즈)이 보충된 엑스-비보™-15 배지 (론자) 중에서 세포를 성장 및 유지시켰다.

[0339] CAR mRNA 형질감염

[0340] 형질감염은 T 세포 정제 및 활성화 후 제4일/제5일 또는 제11일/제12일에 행하였다. 5백만개의 세포를 상이한

CAR 구축물을 코딩하는 mRNA 15㎍으로 형질감염시켰다. CAR mRNA는 m메세지 m머신 T7(mMESSAGE mMACHINE T7) 키트 (라이프 테크놀로지스)를 사용하여 생산하였고, RN이지 미니 스핀 칼럼 (퀴아젠(Qiagen))을 사용하여 정제하였다. 형질감염은 펄스아질(PulseAgile)™ 사이토펄스 기술을 사용하여, 최종 부피 200㎕의 "세포천공 완충제 T" (비티엑스 하버드 어패러투스(BTX Harvard Apparatus)) 중 0.4cm 갭 큐벳에서 3000V/cm의 2회 0.1 mS 펄스에 이어 325V/cm의 4회 0.2 mS 펄스를 적용함으로써 행하였다. 세포를 엑스-비보™-15 배지 (론자) 중에 즉시 희석하고, 5% CO_2 하에 37℃에서 인큐베이션하였다. (밀테니 바이오텍으로부터의) IL-2를 전기천공 2시간 후 20ng/mL로 첨가하였다.

[0341] 탈과립화 검정 (CD107a 가동화)

[0342] T 세포를 96-웰 플레이트에서 (50,000개 세포/웰) BCMA 단백질을 발현하거나 또는 발현하지 않는 동등량의 세포와 함께 인큐베이션하였다. 공동-배양물을 최종 부피 100㎕의 엑스-비보™-15 배지 (론자) 중 5% CO_2 하에 37℃에서 6시간 동안 유지시켰다. 공동-배양 시작 시, 1㎍/ml의 항-CD49d (비디 파밍겐(BD Pharmingen)), 1㎍/ml의 항-CD28 (밀테니 바이오텍(Miltenyi Biotec)), 및 1x 모넨신 용액 (이바이오사이언스(eBioscience))과 함께 형광 항-CD107a 항체 (APC 접합됨, 밀테니 바이오텍으로부터)의 첨가에 의해 세포 자극 동안 CD107a 염색을 행하였다. 6시간 인큐베이션 기간 후, 세포를 고정성 생존율 염료 (이플루오르 780, 이바이오사이언스로부터) 및 형광색소-접합된 항-CD8 (PE 접합됨, 밀테니 바이오텍)로 염색하고, 유동 세포측정법에 의해 분석하였다. 탈과립화 활성은 CD8+ 세포 중에서 CD107a 염색에 대해 평균 형광 강도 신호 (MFI)를 결정함으로써 CD8+/CD107a+ 세포의 %로서 결정하였다. 탈과립화 검정은 mRNA 형질감염 24시간 후에 수행하였다. 결과를 하기 표 6A-9H 및 9A-9C에 요약한다. 표에서, 제2 열 ("CAR-T 세포"로 라벨링됨)은 형질감염된 T 세포에서 발현되는 BCMA 특이적 CAR을 나타낸다.

[0343] 세포 상에서의 CD107a 발현은 항원 특이적 활성화의 마커이다. BCMA 특이적 CAR을 발현하는 CD8 T 세포 상에서의 CD107a의 퍼센트 및 MFI는 BCMA 고 (H929), 중간 (MM1S) 및 저 (KMS12BM, L363) 발현 세포와 함께 인큐베이션한 경우에 증가하였지만, BCMA 음성 세포 (K562 및 Daudi)와 함께 인큐베이션한 경우는 그렇지 않았다 (표 6A-9H 및 9A-9C). CD107a 발현 수준은 BCMA와 접촉된 모의 형질감염된 T 세포 상에서 증가하지 않았다. 따라서, BCMA 특이적 CAR-T 세포는 BCMA-발현 세포의 존재 하에 활성화되지만, BCMA를 발현하지 않는 세포의 존재 하에서는 그렇지 않다.

[0344] 이들 결과는 BCMA 특이적 CAR을 발현하는 T 세포가 BCMA 발현 세포와 함께 인큐베이션하는 경우에 활성화되고, 활성화는 항원-특이적이라는 것을 입증한다.

[0345] IFN γ 방출 검정

[0346] T 세포를 96-웰 플레이트에서 (50,000개 세포/웰) (a) BCMA를 발현하는 세포 (MM1S, KMS12BM, 및 L363) 또는 (b) BCMA 단백질을 발현하지 않는 세포 (K562)와 함께 인큐베이션하였다. 공동-배양물을 최종 부피 100㎕의 엑스-비보™-15 배지 (론자) 중 5% CO_2 하에 37℃에서 24시간 동안 유지시켰다. 이러한 인큐베이션 기간 후, 플레이트를 1500 rpm에서 5분 동안 원심분리하고, 상청액을 새로운 플레이트에 회수하였다. 세포 배양 상청액 중 IFNγ 검출을 ELISA 검정 (인간 IFNγ 퀀티킨 ELISA 키트, 알앤디 시스템즈(R&D Systems)로부터)에 의해 행하였다. IFNγ 방출 검정은 mRNA 형질감염 24시간 후 세포 공동-배양을 시작함으로써 수행하였다. 결과를 하기 표 8A-8D 및 10에 요약한다.

[0347] 표 8A-8D 및 10에 제시된 바와 같이, BCMA 특이적 CAR을 발현하는 CD8 T 세포는 중간 BCMA-발현 세포 (MM1S) 또는 저 BCMA-발현 세포 (KMS12BM, L363)와 함께 인큐베이션한 경우에 IFNγ를 생산하였다. 대조적으로, BCMA 특이적 CAR을 발현하는 CD8 T 세포는 BCMA 음성 세포 (K562)와 함께 인큐베이션한 경우에 무시할 만한 IFNγ를 생산하였다.

[0348] 이들 결과는 BCMA 특이적 CAR을 발현하는 T 세포가 BCMA 발현 세포와 함께 인큐베이션하는 경우에 활성화되고 활성화는 항원-특이적이라는 것을 입증한다.

[0349] - 세포독성 검정

[0350] T 세포를 96-웰 플레이트에서 (100,000개 세포/웰) 10,000개의 표적 세포 (BCMA 발현) 및 10,000개의 대조군 (BCMAneg) 세포와 함께 동일한 웰에서 인큐베이션하였다. 표적 및 대조군 세포를 형광 세포내 염료 (CFSE 또는 셀 트레이스 바이올렛, 라이프 테크놀로지스로부터)로 표지한 후, 이를 CAR+ T 세포와 함께 공동-배양하였다. 공동-배양물을 5% CO_2 하에 37℃에서 4시간 동안 인큐베이션하였다. 이러한 인큐베이션 기간 후, 세포를 고정

성 생존율 염료 (이플루오르 780, 이바이오사이언스로부터)로 표지하고, 유동 세포측정법에 의해 분석하였다. 각각의 세포 집단 (표적 세포 또는 BCMAneg 대조군 세포)의 생존율을 결정하고, 특이적 세포 용해 %를 계산하였다. 세포독성 검정은 mRNA 형질감염 48시간 후에 수행하였다. 결과를 하기 표 7A-7H에 요약한다. 표에서, 세포독성 데이터는 퍼센트 생존 세포로 제시되고, 이어서 살아있는 BCMA 양성 세포/살아있는 BCMA 음성 세포의 비로 계산된다. 세포 용해는 100 - 모의 형질감염된 T 세포로 계산된다.

[0351] 표 7A-7H에 제시된 바와 같이, BCMA 특이적 CAR을 발현하는 T 세포는 중간 BCMA-발현 세포 (MM1S) 또는 저 BCMA-발현 세포 (L363)와 함께 인큐베이션한 경우에 사멸 활성을 나타내었다. 대조적으로, BCMA 특이적 CAR을 발현하는 CD8 T 세포는 BCMA 음성 세포 (K562)와 함께 인큐베이션한 경우에 사멸 활성을 나타내지 않았다.

[0352] 요약하면, 표 5에 제시된 선택된 BCMA 특이적 CAR을 발현하는 T 세포는 BCMA-발현 세포와의 접촉 시 선택적으로 활성화된다. BCMA 특이적 CAR의 모든 버전이 BCMA-특이적 활성화를 나타내었지만, CD8α 힌지 (v2)를 포함하는 BCMA 특이적 CAR이 FcγRIIIα (v1) 힌지 또는 IgG1 (v3) 힌지를 포함하는 BCMA 특이적 CAR과 비교하여 증가된 활성화 수준을 나타내었다.

[0353] 표 6A: 탈과립화 검정 결과, 공여자 1

				MFI CD107a+	% CD107a+ (CD8+ 중)
공여자 1	모의 형질감염된 T 세포		T 세포	410	2.45
			PMA/Iono	4038	76.1
			MM1S	547	6.78
			K562	610	7.55
	P6DY	v1	T 세포	588	5.19
			PMA/Iono	3758	75.1
			MM1S	850	14.9
			K562	829	9.76
		v2	T 세포	756	6.86
			PMA/Iono	4103	75.5
			MM1S	3872	75.4
			K562	1130	20.7
		v3	T 세포	707	7.71
			PMA/Iono	4336	78.7
			MM1S	3665	72.6
			K562	612	7.7
	P6AP	v1	T 세포	604	4.61
			PMA/Iono	3526	72.8
			MM1S	1847	46.4
			K562	503	4.28
		v2	T 세포	1380	27.8
			PMA/Iono	2504	58
			MM1S	5299	83.9
			K562	949	14.6
		v3	T 세포	856	12.6
			PMA/Iono	2500	58.9
			MM1S	3638	73
			K562	718	9.15

[0354]

[0355] 표 6B: 탈과립화 검정 결과, 공여자 2

				MFI CD107a+	% CD107a+ (CD8+ 중)
공여자 2	모의 형질감염된 T 세포		T 세포	270	1.66
			PMA/Iono	3872	88.3
			MM1S	499	11
			K562	492	8.78
	P5A	v1	T 세포	423	7.2
			PMA/Iono	6034	96.3
			MM1S	2670	77.6
			K562	648	16.6
		v2	T 세포	428	7.14
			PMA/Iono	4420	90.7
			MM1S	5019	91.8
			K562	620	13.8
		v3	T 세포	451	8.87
			PMA/Iono	4835	93.2
			MM1S	4191	88.5
			K562	607	14.1
	P5A_C1	v1	T 세포	315	4.12
			PMA/Iono	3567	85.8
			MM1S	2193	68.6
			K562	537	10.1
		v2	T 세포	413	7.46
			PMA/Iono	4423	91.1
			MM1S	4575	90.6
			K562	660	17.2
		v3	T 세포	429	7.82
			PMA/Iono	4442	93.5
			MM1S	3710	84.4
			K562	597	13.9
	P5A_C16	v1	T 세포	424	7.95
			PMA/Iono	4325	91.1
			MM1S	1858	61.6
			K562	636	14.9
		v2	T 세포	401	5.69

[0356]

			PMA/Iono	3007	80
			MM1S	4228	87.9
			K562	696	17.6
		v3	T 세포	372	5.25
			PMA/Iono	3611	86.6
			MM1S	3372	83.6
			K562	476	7.72

[0357]

[0358] 표 6C: 탈과립화 검정 결과, 공여자 3

				MFI CD107a+	% CD107a+ (CD8+ 중)
공여자 3	모의 형질감염된 T 세포		T 세포	338	3.61
			PMA/Iono	7111	98.1
			MM1S	464	9.44
			K562	533	9.73
	PC1	v1	T 세포	454	6.67
			PMA/Iono	5226	96.5
			MM1S	2178	75.6
			K562	753	22.3
		v2	T 세포	507	13
			PMA/Iono	4743	95.2
			MM1S	759	25.5
			K562	649	15.5
		v3	T 세포	463	6.84
			PMA/Iono	7092	98.1
			MM1S	2857	87.2
			K562	665	15
	PC1C12	v1	T 세포	373	3.35
			PMA/Iono	6214	97.2
			MM1S	1960	68.2
			K562	513	7.61
		v2	T 세포	579	11.5
			PMA/Iono	6341	97.5
			MM1S	4478	95.1
			K562	680	15
		v3	T 세포	533	10.1
			PMA/Iono	5785	97.4
			MM1S	3739	91
			K562	648	13.2
	COM22	v1	T 세포	354	2.74
			PMA/Iono	5894	96.7
			MM1S	2219	76.1
			K562	445	5.62
		v2	T 세포	401	6.52

[0359]

			PMA/Iono	5802	94.6
			MM1S	2372	79.2
			K562	534	8.9
		v3	T 세포	501	10.4
			PMA/Iono	6387	97.6
			MM1S	2780	85.9
			K562	648	13.8

[0360]

[0361] 표 6D: 탈과립화 검정 결과, 공여자 4

			MFI CD107a+	% CD107a+ (CD8+ 중)
공여자 4 (v3 단독)	모의 형질감염된 T 세포	T 세포	248	2.64
		PMA/Iono	5750	94.9
		MM1S	363	8.89
		K562	368	6.86
	P5A	T 세포	335	3.82
		PMA/Iono	6025	93
		MM1S	3150	86.7
		K562	418	9.91
	P5AC1	T 세포	505	22.1
		PMA/Iono	6950	98.3
		MM1S	2975	84.7
		K562	575	23.3
	P5AC16	T 세포	368	6.2
		PMA/Iono	5775	97.7
		MM1S	3675	86.8
		K562	420	9.73
	PC1	T 세포	403	9.05
		PMA/Iono	6975	97.8
		MM1S	4625	93
		K562	543	15.8
	PC1C12	T 세포	485	12.9
		PMA/Iono	6400	96.5
		MM1S	3575	90.4
		K562	585	18.9
	COM22	T 세포	535	20.5
		PMA/Iono	7250	98.3
		MM1S	3725	91.4
		K562	533	16.9
	P6DY	T 세포	313	3.08
		PMA/Iono	5125	94.3
		MM1S	2435	79.9
		K562	438	10.4
	P6AP	T 세포	430	10.4

[0362]

		PMA/Iono	6100	94.2
		MM1S	3800	91.7
		K562	478	14.6

[0363]

[0364] 표 6E: 탈과립화 검정 결과, 공여자 5

			% CD107a+ (CD8+ 중)	MFI CD107a+
공여자 5 (v3 단독)	CAR-BCMA-P5A	L363	47	917
		MM1S	65.3	1713
		K562	3.65	247
		T 세포	1.71	199
		PMA/iono	98.6	4797
	CAR-BCMA-P5AC1	L363	50.6	1117
		MM1S	65.5	1753
		K562	5.29	265
		T 세포	1.93	213
		PMA/iono	99.1	5755
	CAR-BCMA-P5AC16	L363	57.2	1392
		MM1S	73.9	2520
		K562	4.13	273
		T 세포	2.57	232
		PMA/iono	98.1	5120
	CAR-BCMA-PC1	L363	71.9	2167
		MM1S	82.9	2987
		K562	4.5	316
		T 세포	2.47	273
		PMA/iono	98.5	5556
	CAR-BCMA-PC1C12	L363	57.8	1492
		MM1S	71.5	2094
		K562	3.72	313
		T 세포	2.53	272
		PMA/iono	98.2	4480
	CAR-BCMA-COM22	L363	61.3	1574
		MM1S	78.1	2602
		K562	5.84	296
		T 세포	5.26	284
		PMA/iono	98.3	4434
	CAR-BCMA-P6DY	L363	43.4	859
		MM1S	63.6	1624
		K562	3.99	256

[0365]

		T 세포	1.95	228
		PMA/iono	98.1	4075
	CAR-BCMA-P6AP	L363	63.4	1745
		MM1S	77.8	2461
		K562	4.81	310
		T 세포	4.74	300
		PMA/iono	98.9	32
	모의 형질감염된 T 세포	L363	2.54	200
		MM1S	5.19	233
		K562	4.02	201
		T 세포	1.95	192
		PMA/iono	97.7	3216

[0366]

[0367] 표 6F: 탈과립화 검정 결과, 공여자 6

			MFI CD107a+	% CD107a+ (CD8+ 중)
공여자6	BCMA_BC30_v3 (18)	T세포 단독	121	1.04
		T 세포 PMA IONO	5253	87.4
		T 세포 K562	230	3.21
		T 세포 MM1S	1321	50.4
		T 세포 L363	986	41.8
	CAR_BCMA_P5AC1_v2	T세포 단독	150	1.07
		T 세포 PMA IONO	4701	83.2
		T 세포 K562	256	5.5
		T 세포 MM1S	2193	63.8
		T 세포 L363	1400	50.9
	CAR_BCMA_P5AC1_v3	T세포 단독	166	0.96
		T 세포 PMA IONO	4518	80.2
		T 세포 K562	301	6.87
		T 세포 MM1S	1101	40.7
		T 세포 L363	728	29.8
	CAR_BCMA_PC1_v3	T세포 단독	217	1.63
		T 세포 PMA IONO	4711	82.4
		T 세포 K562	329	6.36
		T 세포 MM1S	2083	60.3
		T 세포 L363	1500	52.1
	CAR_BCMA_PC1C12_v2	T세포 단독	209	2.01
		T 세포 PMA IONO	5401	87.8
		T 세포 K562	332	7.7
		T 세포 MM1S	2588	68.4
		T 세포 L363	1976	59.5
	CAR_BCMA_PC1C12_v3	T세포 단독	162	1.72
		T 세포 PMA IONO	5299	85.3
		T 세포 K562	266	6.25
		T 세포 MM1S	669	28.8

[0368]

[0369]

		T 세포 L363	414	18.6
	CAR_BCMA_COM22_v3	T세포 단독	193	3.23
		T 세포 PMA IONO	4750	82.7
		T 세포 K562	288	5.13
		T 세포 MM1S	814	35.7
		T 세포 L363	606	26.8
	CAR_BCMA_P6AP_v2	T세포 단독	359	9.69
		T 세포 PMA IONO	5521	87.4
		T 세포 K562	327	7.69
		T 세포 MM1S	2289	63.8
		T 세포 L363	1876	56.9
	CAR_BCMA_P6AP_v3	T세포 단독	284	4.87
		T 세포 PMA IONO	4480	82.7
		T 세포 K562	331	5.9
		T 세포 MM1S	1409	46.9
		T 세포 L363	926	35.3
	모의 형질감염된 T 세포	T세포 단독	184	0.92
		T 세포 PMA IONO	3955	78.6
		T 세포 K562	278	3.58
		T 세포 MM1S	393	4.7
		T 세포 L363	190	1.12

[0370] 표 6G: 탈과립화 검정 결과, 공여자 7

			MFI CD107a+	% CD107a+ (CD8+ 중)
공여자7	모의 형질감염된 T 세포	T세포 단독	68.3	1.55
		T 세포 PMA IONO	3097	94.6
		T 세포 MM1S	118	7.15
		T 세포 L363	90.3	2.63
		T 세포 K562	144	3.4
		T 세포 Daudi	117	1.93
	BCMA_BC30_v3 (18)	T세포 단독	69.7	2.69
		T 세포 PMA IONO	2864	94.9
		T 세포 MM1S	1630	68.9
		T 세포 L363	529	43.8
		T 세포 K562	125	3.85
		T 세포 Daudi	426	38.5
	P5AC1_v2	T세포 단독	111	3.67
		T 세포 PMA IONO	2859	95.6
		T 세포 MM1S	2305	71.5
		T 세포 L363	877	53.1
		T 세포 K562	166	8.54
		T 세포 Daudi	770	51.5
	P5AC1_v3	T세포 단독	70.8	1.04
		T 세포 PMA IONO	2740	94.6
		T 세포 MM1S	526	43.3
		T 세포 L363	209	20.4
		T 세포 K562	118	8.32
		T 세포 Daudi	450	35.9
	PC1_v3	T세포 단독	61	1.37
		T 세포 PMA IONO	2786	94.6
		T 세포 MM1S	1027	56.3
		T 세포 L363	314	29.9
		T 세포 K562	140	12.1
		T 세포 Daudi	536	39.6

[0371]

	PC1C12_v2	T세포 단독	98	5.95
		T 세포 PMA IONO	3493	95.3
		T 세포 MM1S	1917	73.7
		T 세포 L363	939	56.2
		T 세포 K562	192	11.5
		T 세포 Daudi	1485	64.6
	PC1C12_v3	T세포 단독	84.2	2.28
		T 세포 PMA IONO	3017	95.2
		T 세포 MM1S	342	28.2
		T 세포 L363	145	8.72
		T 세포 K562	186	7.53
		T 세포 Daudi	223	11.8
	COM22_v3	T세포 단독	93.6	5.32
		T 세포 PMA IONO	2989	96.3
		T 세포 MM1S	540	40
		T 세포 L363	154	12.5
		T 세포 K562	138	8.29
		T 세포 Daudi	93.5	3.99
	P6AP_v2	T세포 단독	164	13.7
		T 세포 PMA IONO	3303	95.9
		T 세포 MM1S	2755	76
		T 세포 L363	859	50.3
		T 세포 K562	287	15.8
		T 세포 Daudi	1263	58.2
	P6AP_v3	T세포 단독	114	10.5
		T 세포 PMA IONO	3084	94.5
		T 세포 MM1S	849	51.6
		T 세포 L363	380	30.9
		T 세포 K562	211	8.46
		T 세포 Daudi	678	42.7

[0372]

[0373] 표 6H: 탈과립화 검정 결과, 공여자 8

			MFI CD107a+	% CD107a+ (CD8+ 중)
공여자8	모의 형질감염된 T 세포	T세포 단독	154	0.67
		T 세포 PMA IONO	3777	66.2
		T 세포 MM1S	229	2.16
		T 세포 L363	166	1.51
		T 세포 K562	220	2.08
	BCMA_BC30_v3 (18)	T세포 단독	210	1.05
		T 세포 PMA IONO	4302	70.6
		T 세포 MM1S	1661	42
		T 세포 L363	1049	26.5
		T 세포 K562	262	3.46
	P5AC1_v2	T세포 단독	207	0.86
		T 세포 PMA IONO	4298	71.5
		T 세포 MM1S	1648	40.8
		T 세포 L363	1099	26.5
		T 세포 K562	232	1.72
	P5AC1_v3	T세포 단독	187	0.84
		T 세포 PMA IONO	3989	68.8
		T 세포 MM1S	766	21.2
		T 세포 L363	521	14.2
		T 세포 K562	258	2.05
	PC1_v3	T세포 단독	242	1.23
		T 세포 PMA IONO	4256	70.6
		T 세포 MM1S	1046	23.1
		T 세포 L363	1183	27.4
		T 세포 K562	283	2.97
	PC1C12_v2	T세포 단독	257	1.87
		T 세포 PMA IONO	3487	60.2
		T 세포 MM1S	2463	51.2
		T 세포 L363	1657	35.4

[0374]

		T 세포 K562	314	4.05
	PC1C12_v3	T세포 단독	166	0.86
		T 세포 PMA IONO	4238	69.1
		T 세포 MM1S	641	17.3
		T 세포 L363	507	14.2
		T 세포 K562	296	3.52
	COM22_v3	T세포 단독	283	2.55
		T 세포 PMA IONO	4800	75.9
		T 세포 MM1S	1035	27.9
		T 세포 L363	704	22.7
		T 세포 K562	334	4.82
	P6AP_v2	T세포 단독	545	8.33
		T 세포 PMA IONO	4362	68.6
		T 세포 MM1S	2273	46.7
		T 세포 L363	1671	34.7
		T 세포 K562	629	9.71
	P6AP_v3	T세포 단독	360	3.87
		T 세포 PMA IONO	3584	61.5
		T 세포 MM1S	1553	34.5
		T 세포 L363	1045	23
		T 세포 K562	595	7.4

[0375]

[0376] 표 7A: 세포독성 데이터, 공여자 6

		생존율 (평균)			
	CAR	L363	K562	MM1S	K562
공여자6	BC30_v3	22.93	89.90	16.30	88.43
	P5AC1_v2	27.27	90.07	21.47	90.17
	P5AC1_v3	36.03	89.30	19.80	88.50
	PC1_v3	19.03	88.23	13.57	87.50
	PC1C12_v2	19.60	86.13	14.67	84.67
	PC1C12_v3	55.50	89.33	41.33	88.67
	COM22_v3	42.00	90.33	25.67	88.30
	P6AP_v2	29.40	80.27	21.07	82.10
	P6AP_v3	48.53	85.20	25.57	81.30
	모의 형질감염된 T 세포	90.90	88.20	91.77	86.30

[0377]

[0378] 표 7B: 세포독성 데이터, 공여자 6

		BCMA+/BCMA-		모의 형질감염된 T 세포에 대한 비		세포 용해	
	CAR	L363	MM1S	L363	MM1S	L363	MM1S
공여자6	BC30_v3	25.51	18.43	0.24752108	0.17333946	75.2	82.7
	P5AC1_v2	30.27	23.81	0.29374647	0.22389502	70.6	77.6
	P5AC1_v3	40.35	22.37	0.39152336	0.21040098	60.8	79.0
	PC1_v3	21.57	15.50	0.2093085	0.14581122	79.1	85.4
	PC1C12_v2	22.76	17.32	0.22079514	0.1629089	77.9	83.7
	PC1C12_v3	62.13	46.62	0.60281513	0.4383953	39.7	56.2
	COM22_v3	46.49	29.07	0.45113441	0.27335977	54.9	72.7
	P6AP_v2	36.63	25.66	0.35539949	0.24131177	64.5	75.9
	P6AP_v3	56.96	31.45	0.55272006	0.29573955	44.7	70.4
	모의 형질감염된 T 세포	103.06	106.33	1	1	0.0	0.0

[0379]

[0380] 표 7C: 세포독성 데이터, 공여자 7

		생존율 (평균)			
	CAR	L363	K562	MM1S	K562
	모의 형질감염된 T 세포	92.53	92.80	90.70	92.33
	BC30_v3	46.00	90.40	34.00	89.83
	P5AC1_v2	50.50	90.73	35.17	89.40
	P5AC1_v3	60.20	89.97	43.03	89.53
	PC1_v3	49.43	89.67	37.33	88.97
	PC1C12_v2	40.23	88.50	22.53	87.53
	PC1C12_v3	81.03	91.30	71.70	89.83
	COM22_v3	67.87	90.00	52.97	89.20
	P6AP_v2	57.33	89.93	32.87	87.10
공여자7	P6AP_v3	66.37	91.60	46.35	94.00

[0381]

[0382] 표 7D: 세포독성 데이터, 공여자 7

		BCMA+/BCMA-		모의 형질감염된 T 세포에 대한 비		세포 용해	
	CAR	L363	MM1S	L363	MM1S	L363	MM1S
	모의 형질감염된 T 세포	99.71	98.23	1	1	0.0	0.0
	BC30_v3	50.88	37.85	0.51031598	0.38529434	49.0	61.5
	P5AC1_v2	55.66	39.34	0.55818001	0.40044688	44.2	60.0
	P5AC1_v3	66.91	48.06	0.67106507	0.48929577	32.9	51.1
	PC1_v3	55.13	41.96	0.55288988	0.4271896	44.7	57.3
	PC1C12_v2	45.46	25.74	0.45592406	0.26206149	54.4	73.8
	PC1C12_v3	88.76	79.81	0.89010798	0.81251777	11.0	18.7
	COM22_v3	75.41	59.38	0.7562472	0.60448985	24.4	39.6
	P6AP_v2	63.75	37.73	0.63934647	0.38413929	36.1	61.6
공여자7	P6AP_v3	72.45	49.31	0.7266149	0.50196463	27.3	49.8

[0383]

[0384] 표 7E: 세포독성 데이터, 공여자 8

	CAR	생존율 (평균)			
		L363	K562	MM1S	K562
공여자8	모의 형질감염된 T 세포	93.97	91.13	95.97	88.07
	BC30_v3	67.97	86.80	46.40	78.87
	P5AC1_v2	69.80	85.37	47.13	79.17
	P5AC1_v3	77.90	88.77	62.70	84.40
	PC1_v3	61.67	86.60	41.67	78.97
	PC1C12_v2	62.43	85.27	35.27	78.20
	PC1C12_v3	85.17	85.27	78.87	77.77
	COM22_v3	76.70	87.87	56.40	84.50
	P6AP_v2	77.23	84.90	61.47	83.47
	P6AP_v3	83.23	85.67	72.57	84.63
	세포주	95.20	94.97	96.97	94.20

[0385]

[0386] 표 7F: 세포독성 데이터, 공여자 8

	CAR	BCMA+/BCMA-		모의 형질감염된 T 세포에 대한 비		세포 용해	
		L363	MM1S	L363	MM1S	L363	MM1S
공여자8	모의 형질감염된 T 세포	1.03	0.95	1	1	0.0	0.0
	BC30_v3	0.78	0.59	0.75941589	0.61953757	24.1	38.0
	P5AC1_v2	0.82	0.60	0.79299515	0.62694429	20.7	37.3
	P5AC1_v3	0.88	0.74	0.85112036	0.78229085	14.9	21.8
	PC1_v3	0.71	0.53	0.69061501	0.5556331	30.9	44.4
	PC1C12_v2	0.73	0.45	0.7101346	0.47489852	29.0	52.5
	PC1C12_v3	1.00	1.01	0.96871004	1.06793091	3.1	-6.8
	COM22_v3	0.87	0.67	0.84659295	0.70285469	15.3	29.7
	P6AP_v2	0.91	0.74	0.88226799	0.77547847	11.8	22.5
	P6AP_v3	0.97	0.86	0.94229927	0.9028984	5.8	9.7
	세포주	1.00	1.03	0.97223038	1.08396365	2.8	-8.4

[0387]

[0388] 표 7G: 세포독성 데이터, 공여자 9

	CAR	생존율 (평균)			
		L363	K562	MM1S	K562
공여자9	모의 형질감염된 T 세포	86.3	87.8	69.6	86.5
	BC30_v3	27.1	86.6	16.0	86.6
	P5AC1_v2	31.9	87.9	21.0	87.2
	P5AC1_v3	46.9	85.1	36.3	84.0
	PC1_v3	27.8	85.3	25.4	85.0
	PC1C12_v2	29.3	88.7	15.0	86.0
	COM22_v3	49.0	88.8	35.7	87.5
	P6AP_v2	41.4	85.7	22.8	84.0
	P6AP_v3	56.4	84.3	44.9	84.4
	세포주	92.3	91.7	83.5	91.8

[0389]

[0390] 표 7H: 세포독성 데이터, 공여자 9

		BCMA+/BCMA-		모의 형질감염된 T 세포에 대한 비		세포 용해	
	CAR	L363	MM1S	L363	MM1S	L363	MM1S
	모의 형질감염된 T 세포	0.98216319	0.80469954	1	1	0	0
	BC30_v3	0.31331794	0.18444359	0.31900802	0.22920802	68.10	77.08
	P5AC1_v2	0.3631539	0.24111578	0.36974905	0.29963455	63.03	70.04
	P5AC1_v3	0.55133229	0.43231441	0.56134489	0.53723706	43.87	46.28
	PC1_v3	0.32551778	0.29831439	0.33142942	0.37071525	66.86	62.93
	PC1C12_v2	0.3298272	0.17473847	0.3358171	0.21714748	66.42	78.29
	COM22_v3	0.55159475	0.40746382	0.56161212	0.50635523	43.84	49.36
	P6AP_v2	0.48289269	0.27092424	0.49166238	0.33667751	50.83	66.33
	P6AP_v3	0.66903915	0.53199052	0.68118939	0.66110454	31.88	33.89
공여자9	세포주	1.00690909	0.90889292	1.02519531	1.1294811	-2.52	-12.95

[0391]

[0392] 표 8A: IFNγ 생산 (pg/mL), 공여자 6

공여자6		
CAR		**pg/ml**
모의 형질감염된 T 세포	T세포 단독	155.1
BCMA_BC30_v3 (18)		654.71
P5AC1_v2		174.035
P5AC1_v3		61.215
PC1_v3		255.045
PC1C12_v2		481.595
PC1C12_v3		463.08
COM22_v3		2996.305
P6AP_v2		1294.055
P6AP_v3		500.435
모의 형질감염된 T 세포	T 세포 PMA IONO	81654.2
BCMA_BC30_v3 (18)		49368.7
P5AC1_v2		49102.7
P5AC1_v3		66837.7
PC1_v3		70798.2
PC1C12_v2		56402.2
PC1C12_v3		121954.7
COM22_v3		125878.7
P6AP_v2		73577.2
P6AP_v3		51242.7
모의 형질감염된 T 세포	T 세포 K562	-83.215
BCMA_BC30_v3 (18)		265.565
P5AC1_v2		-10.05
P5AC1_v3		36.475
PC1_v3		-74.04
PC1C12_v2		344.72
PC1C12_v3		583.99
COM22_v3		610.97
P6AP_v2		40.66
P6AP_v3		36.775

[0393]

[0394]

모의 형질감염된 T 세포	T 세포 MM1S	660.33
BCMA_BC30_v3 (18)		8004.42
P5AC1_v2		5667.72
P5AC1_v3		2619.735
PC1_v3		6152.67
PC1C12_v2		8526.27
PC1C12_v3		1405.945
COM22_v3		3330.27
P6AP_v2		5436.27
P6AP_v3		3881.115
모의 형질감염된 T 세포	T 세포 L363	1287.38
BCMA_BC30_v3 (18)		6363.72
P5AC1_v2		3116.725
P5AC1_v3		2720.52
PC1_v3		6661.97
PC1C12_v2		9478.72
PC1C12_v3		1707.885
COM22_v3		2397.83
P6AP_v2		5911.97
P6AP_v3		3470.38

[0395] 표 8B: IFNɣ 생산 (pg/mL), 공여자 7

공여자7		
CAR		**pg/ml**
모의 형질감염된 T 세포	T세포 단독	-3.1
BCMA_BC30_v3 (18)		64.1
P5AC1_v2		-18.0
P5AC1_v3		-73.0
PC1_v3		6.1
PC1C12_v2		156.5
PC1C12_v3		100.1
COM22_v3		182.9
P6AP_v2		564.7
P6AP_v3		107.0
모의 형질감염된 T 세포	T 세포 PMA IONO	44970.8
BCMA_BC30_v3 (18)		32725.3
P5AC1_v2		27476.6
P5AC1_v3		13100.5
PC1_v3		40824.4
PC1C12_v2		39884.0
PC1C12_v3		30245.2
COM22_v3		62690.4
P6AP_v2		69923.2
P6AP_v3		88578.4
모의 형질감염된 T 세포	T 세포 MM1S	29.9
BCMA_BC30_v3 (18)		4662.6
P5AC1_v2		3420.3
P5AC1_v3		1173.7
PC1_v3		2478.5
PC1C12_v2		5314.6
PC1C12_v3		809.9
COM22_v3		1344.6
P6AP_v2		3020.3
P6AP_v3		2166.7

[0396]

[0397]

모의 형질감염된 T 세포	T 세포 L363	15.6
BCMA_BC30_v3 (18)		2360.2
P5AC1_v2		2576.3
P5AC1_v3		582.7
PC1_v3		1723.3
PC1C12_v2		2962.9
PC1C12_v3		136.6
COM22_v3		467.4
P6AP_v2		2081.4
P6AP_v3		1119.0
모의 형질감염된 T 세포	T 세포 K562	-80.5
BCMA_BC30_v3 (18)		-127.2
P5AC1_v2		-124.4
P5AC1_v3		-47.9
PC1_v3		-93.6
PC1C12_v2		21.8
PC1C12_v3		-55.4
COM22_v3		-36.1
P6AP_v2		83.8
P6AP_v3		83.8
모의 형질감염된 T 세포	T 세포 Daudi	335.1
BCMA_BC30_v3 (18)		7794.8
P5AC1_v2		8093.7
P5AC1_v3		3870.6
PC1_v3		6068.9
PC1C12_v2		10190.2
PC1C12_v3		1638.8
COM22_v3		4287.6
P6AP_v2		6971.6
P6AP_v3		5280.0

[0398] 표 8C: IFN-γ 생산 (pg/mL), 공여자 8

공여자8		
CAR		**pg/ml**
모의 형질감염된 T 세포	T세포 단독	-697.44
BCMA_BC30_v3 (18)		-660.92
P5AC1_v2		-603.38
P5AC1_v3		-543.44
PC1_v3		-552.22
PC1C12_v2		-399.26
PC1C12_v3		-652.73
COM22_v3		-530.09
P6AP_v2		17.24
P6AP_v3		-289.82
모의 형질감염된 T 세포	T 세포 PMA IONO	37206.73
BCMA_BC30_v3 (18)		53311.73
P5AC1_v2		57732.14
P5AC1_v3		52577.56
PC1_v3		48925.48
PC1C12_v2		38310.06
PC1C12_v3		71881.73
COM22_v3		61941.73
P6AP_v2		82339.64
P6AP_v3		63337.14
모의 형질감염된 T 세포	T 세포 MM1S	-684.65
BCMA_BC30_v3 (18)		2976.34
P5AC1_v2		2727.71
P5AC1_v3		769.05
PC1_v3		2682.98
PC1C12_v2		5019.05
PC1C12_v3		-198.04
COM22_v3		1155.19
P6AP_v2		2945.65
P6AP_v3		671.21

[0399]

[0400]

모의 형질감염된 T 세포	T 세포 L363	-664.74
BCMA_BC30_v3 (18)		2934.77
P5AC1_v2		2342.50
P5AC1_v3		579.85
PC1_v3		2232.65
PC1C12_v2		3676.59
PC1C12_v3		-303.86
COM22_v3		695.72
P6AP_v2		1612.74
P6AP_v3		311.07
모의 형질감염된 T 세포	T 세포 K562	-672.42
BCMA_BC30_v3 (18)		-583.71
P5AC1_v2		-631.02
P5AC1_v3		-650.83
PC1_v3		-615.50
PC1C12_v2		-501.18
PC1C12_v3		-615.17
COM22_v3		-596.02
P6AP_v2		-393.94
P6AP_v3		-476.71

[0401] 표 8D: IFN-γ 생산 (pg/mL), 공여자 9

공여자9		
CAR		pg/ml
모의 형질감염된 T 세포	T세포 단독	93.2
BCMA_BC30_v3 (18)		1225.2
P5AC1_v2		1344.5
P5AC1_v3		632.3
PC1_v3		2745.7
PC1C12_v2		48.1
COM22_v3		2656.5
P6AP_v2		566.5
P6AP_v3		-335.8
모의 형질감염된 T 세포	T 세포 PMA IONO	12505.8
BCMA_BC30_v3 (18)		12312.2
P5AC1_v2		10607.5
P5AC1_v3		12014.7
PC1_v3		12829.9
PC1C12_v2		13829.5
COM22_v3		13489.5
P6AP_v2		13182.1
P6AP_v3		13506.3
모의 형질감염된 T 세포	T 세포 MM1S	1006.4
BCMA_BC30_v3 (18)		2376.8
P5AC1_v2		-359.5
P5AC1_v3		97.8
PC1_v3		290.1
PC1C12_v2		752.7
COM22_v3		-601.0
P6AP_v2		-304.1
P6AP_v3		-394.9
모의 형질감염된 T 세포	T 세포 L363	-228.2
BCMA_BC30_v3 (18)		3000.2
P5AC1_v2		2314.0
P5AC1_v3		1646.4
PC1_v3		-15.4
PC1C12_v2		2796.5

[0402]

COM22_v3		320.6
P6AP_v2		-163.0
P6AP_v3		-233.9
모의 형질감염된 T 세포	T 세포 K562	-227.9
BCMA_BC30_v3 (18)		2027.5
P5AC1_v2		3928.4
P5AC1_v3		300.2
PC1_v3		74.9
PC1C12_v2		1835.7
COM22_v3		45.0
P6AP_v2		51.4
P6AP_v3		158.3

[0403]

[0404] 표 9A: 탈과립화 검정 결과, 공여자 10

공여자10		MFI CD107a+	% CD107a+ (CD8+ 중)
LT 단독	모의 형질감염된 T 세포	82.2	1.95
	26859 P5AC1-V2	83.8	1.47
	26868 PC1C12-V2	94.2	3.21
	26871 COM22-V2	107	5.96
PMA Iono	모의 형질감염된 T 세포	5933	99
	26859 P5AC1-V2	5863	99
	26868 PC1C12-V2	6366	99.4
	26871 COM22-V2	6149	99
MM1S	모의 형질감염된 T 세포	211	16.5
	26859 P5AC1-V2	1377	74.4
	26868 PC1C12-V2	1760	79.1
	26871 COM22-V2	1470	76.5
H929	모의 형질감염된 T 세포	141	6.09
	26859 P5AC1-V2	1026	65.4
	26868 PC1C12-V2	1262	71.1
	26871 COM22-V2	784	59.2
L363	모의 형질감염된 T 세포	153	6.48
	26859 P5AC1-V2	793	60.1
	26868 PC1C12-	1054	67.3

[0405]

	V2		
	26871 COM22-V2	827	61.7
MM1S GFP LUC	모의 형질감염된 T 세포	187	9.88
	26859 P5AC1-V2	1228	70.5
	26868 PC1C12-V2	1476	74.9
	26871 COM22-V2	1095	68.5
H929 GFP LUC	모의 형질감염된 T 세포	153	9.48
	26859 P5AC1-V2	1648	77.8
	26868 PC1C12-V2	1960	84
	26871 COM22-V2	1029	69.4
L363 GFP LUC	모의 형질감염된 T 세포	104	3.06
	26859 P5AC1-V2	753	60.7
	26868 PC1C12-V2	873	64.6
	26871 COM22-V2	766	61.1
KMS12BM GFP LUC	모의 형질감염된 T 세포	91.3	2.67
	26859 P5AC1-V2	945	67.2
	26868 PC1C12-V2	1192	71.2
	26871 COM22-V2	961	67.2
K562	모의 형질감염된 T 세포	127	6.06
	26859 P5AC1-V2	136	9.1
	26868 PC1C12-V2	119	9.49
	26871 COM22-V2	135	9.55

[0406]

[0407] 표 9B: 탈과립화 검정 결과, 공여자 11

공여자11		MFI CD107a+	% CD107a+ (CD8+ 중)
LT 단독	모의 형질감염된 T 세포	69.9	0.57
	26859 P5AC1-V2	68.3	0.62
	26868 PC1C12-V2	67.2	0.88
	26871 COM22-V2	80.9	3.95
PMA Iono	모의 형질감염된 T 세포	5511	91.7
	26859 P5AC1-V2	5360	97.4
	26868 PC1C12-V2	4741	96.1
	26871 COM22-V2	5066	95.7
KMS12BM GFP LUC	모의 형질감염된 T 세포	77.8	1.81
	26859 P5AC1-V2	1304	68.3
	26868 PC1C12-V2	650	45.5
	26871 COM22-V2	986	62.5
H929 GFP LUC	모의 형질감염된 T 세포	73	1.04
	26859 P5AC1-V2	738	49.6
	26868 PC1C12-V2	428	30.9
	26871 COM22-V2	468	35.5
MM1S	모의 형질감염된 T 세포	121	2.67
	26859 P5AC1-V2	854	52
	26868 PC1C12-	399	26.4

[0408]

	V2		
	26871 COM22-V2	486	33.4
K562	모의 형질감염된 T 세포	125	3.08
	26859 P5AC1-V2	140	3.35
	26868 PC1C12-V2	123	1.84
	26871 COM22-V2	161	4.11

[0409]

[0410] 표 9C: 탈과립화 검정 결과, 공여자 12

공여자11		MFI CD107a+	% CD107a+ (CD8+ 중)
LT 단독	모의 형질감염된 T 세포	69.9	0.57
	26859 P5AC1-V2	68.3	0.62
	26868 PC1C12-V2	67.2	0.88
	26871 COM22-V2	80.9	3.95
PMA Iono	모의 형질감염된 T 세포	5511	91.7
	26859 P5AC1-V2	5360	97.4
	26868 PC1C12-V2	4741	96.1
	26871 COM22-V2	5066	95.7
KMS12BM GFP LUC	모의 형질감염된 T 세포	77.8	1.81
	26859 P5AC1-V2	1304	68.3
	26868 PC1C12-V2	650	45.5
	26871 COM22-V2	986	62.5
H929 GFP LUC	모의 형질감염된 T 세포	73	1.04
	26859 P5AC1-V2	738	49.6
	26868 PC1C12-V2	428	30.9
	26871 COM22-V2	468	35.5
MM1S	모의 형질감염된 T 세포	121	2.67
	26859 P5AC1-V2	854	52
	26868 PC1C12-	399	26.4

[0411]

	V2		
	26871 COM22-V2	486	33.4
K562	모의 형질감염된 T 세포	125	3.08
	26859 P5AC1-V2	140	3.35
	26868 PC1C12-V2	123	1.84
	26871 COM22-V2	161	4.11

[0412]

[0413] 표 10: IFN 감마 방출 검정 결과, 공여자 10

공여자10		
모의 형질감염된 T 세포	T 세포 단독	871.8 pg/mL
pCLS26859 CAR_BCMA_P5AC1_v2		1466.2 pg/mL
pCLS26868 CAR_BCMA_PC1C12_v2		1172.2 pg/mL
pCLS26871 CAR_BCMA_COM22_v2		1873.1 pg/mL
모의 형질감염된 T 세포	MM1S LucGFP	1436.5 pg/mL
pCLS26859 CAR_BCMA_P5AC1_v2		12208.4 pg/mL
pCLS26868 CAR_BCMA_PC1C12_v2		13695.3 pg/mL
pCLS26871 CAR_BCMA_COM22_v2		10784.1 pg/mL
모의 형질감염된 T 세포	MM1S	5329.0 pg/mL
pCLS26859 CAR_BCMA_P5AC1_v2		6060.3 pg/mL
pCLS26868 CAR_BCMA_PC1C12_v2		6776.1 pg/mL
pCLS26871 CAR_BCMA_COM22_v2		7827.0 pg/mL
모의 형질감염된 T 세포	H929 LucGFP	754.2 pg/mL
pCLS26859 CAR_BCMA_P5AC1_v2		16589.9 pg/mL
pCLS26868 CAR_BCMA_PC1C12_v2		15989.7 pg/mL
pCLS26871 CAR_BCMA_COM22_v2		14410.4 pg/mL
모의 형질감염된 T 세포	H929	809.8 pg/mL
pCLS26859 CAR_BCMA_P5AC1_v2		18072.7 pg/mL
pCLS26868 CAR_BCMA_PC1C12_v2		17948.1 pg/mL
pCLS26871 CAR_BCMA_COM22_v2		14437.3 pg/mL
모의 형질감염된 T 세포	L363 LucGFP	1184.5 pg/mL
pCLS26859 CAR_BCMA_P5AC1_v2		11556.9 pg/mL
pCLS26868 CAR_BCMA_PC1C12_v2		13254.5 pg/mL
pCLS26871 CAR_BCMA_COM22_v2		11384.1 pg/mL
모의 형질감염된 T 세포	L363	1777.3 pg/mL
pCLS26859 CAR_BCMA_P5AC1_v2		15685.1 pg/mL
pCLS26868 CAR_BCMA_PC1C12_v2		14929.1 pg/mL
pCLS26871 CAR_BCMA_COM22_v2		14995.7 pg/mL
모의 형질감염된 T 세포	L363 LucGFP	1184.5 pg/mL
pCLS26859 CAR_BCMA_P5AC1_v2		11556.9 pg/mL
pCLS26868 CAR_BCMA_PC1C12_v2		13254.5 pg/mL
pCLS26871 CAR_BCMA_COM22_v2		11384.1 pg/mL
모의 형질감염된 T 세포	KMS12BM	1283.2 pg/mL

[0414]

pCLS26859 CAR_BCMA_P5AC1_v2	LucGFP	9073.3 pg/mL
pCLS26868 CAR_BCMA_PC1C12_v2		10060.6 pg/mL
pCLS26871 CAR_BCMA_COM22_v2		10687.2 pg/mL
모의 형질감염된 T 세포	K562	691.6 pg/mL
pCLS26859 CAR_BCMA_P5AC1_v2		684.1 pg/mL
pCLS26868 CAR_BCMA_PC1C12_v2		904.2 pg/mL
pCLS26871 CAR_BCMA_COM22_v2		969.0 pg/mL

[0415]

[0416] 실시예 3: BCMA 특이적 CAR-T 세포는 MM1.S 종양 모델에서 종양 퇴행을 유도한다

[0417] 본 실시예는 MM1.S 종양 모델을 사용한 BCMA 특이적 CAR-T 세포에 의한 종양의 치료를 예시한다.

[0418] BCMA 특이적 CAR-T 세포의 생체내 효능 연구를 루시페라제 및 GFP를 발현하는 MM1.S 동소 모델로 수행하였다. 5백만개의 MM1.S Luc2AGFP 세포를 6-8주령 암컷 Nod/Scid/IL2Rg-/-(NSG) 동물 내로 꼬리 정맥을 통해 정맥내로

주사하였다. D-루시페린 (레지스 테크놀로지스(Regis Technologies), 일리노이주 모턴 그로브) (15mg/mL로 동물당 200uL)의 복강내 주사에 이어서 이소플루란을 사용한 마취 및 후속하는 전신 생물발광 영상화 (BLI)로 종양 부담의 모니터링이 가능하였다. 종양 세포에 의해 발현된 루시페라제와 루시페린 사이의 상호작용에 의해 방출된 생물발광 신호를 IVIS 스펙트럼 CT (퍼킨 엘머(Perkin Elmer), 매사추세츠주)를 사용하는 영상화에 의해 포획하고, 리빙 이미지 4.4 (캘리퍼 라이프 사이언시스(Caliper Life Sciences), 캘리포니아주 알라메다)를 사용하여 총 플럭스 (광자/초)로서 정량화하였다.

[0419] 3종의 상이한 BCMA 특이적 CAR-T 세포를 이 연구에 사용하였다: BCMA 특이적 CAR 구축물 P5AC1-V2, PC1C12-V2, 또는 COM22-V2를 발현하는 T 세포 (상기 표 5 참조). 비-형질도입된 대조군 T 세포를 음성 대조군으로서 사용하였다. 모든 T 세포는 TCRα 결핍으로 조작되었다.

[0420] 총 플럭스가 모든 동물에 대해 평균 45E6에 도달하였을 때 (종양 이식 후 제20일), 동물을 4개의 군으로 무작위화하였다. 단일 용량의 인간 BCMA 특이적 CAR-T 세포 또는 비-형질도입된 대조군 T 세포를 볼루스 꼬리 정맥 주사를 통해 투여하였다. MM1.S 동소 모델에 대한 종점인 동물이 뒷다리 마비 또는 20% 체중 감소를 나타냈을 때 이들을 종결시켰다.

[0421] 이 연구의 결과를 도 1에 요약한다. 도 1에서, 총 플럭스 [p/s]는 종양 진행을 나타낸다. BCMA 특이적 CAR-T 세포에 의한 치료 (삼각형, 다이아몬드형, 사각형)는 음성 대조군 (원형)과 비교하여 더 낮은 총 플럭스를 발생시켰다. 따라서, BCMA 특이적 CAR-T 세포에 의한 치료는 음성 대조군과 비교하여 종양 진행을 억제하였다.

[0422] 이들 결과는 BCMA 특이적 CAR-T 세포가 종양 퇴행을 유도하는데 효과적이라는 것을 입증한다.

[0423] 실시예 4: BCMA 특이적 CAR-T 세포에 의한 다발성 골수종의 치료

[0424] 본 실시예는 Molp8 동소 모델을 사용한 BCMA 특이적 CAR-T 세포에 의한 다발성 골수종의 치료를 예시한다.

[0425] BCMA 특이적 CAR-T 세포의 생체내 효능 연구를 루시페라제 및 GFP를 발현하는 Molp8 동소 모델로 수행하였다. 2백만개의 Molp8 Luc2AGFP 세포를 6-8주령 암컷 NSG 동물 내로 꼬리 정맥을 통해 정맥내로 주사하였다. D-루시페린 (레지스 테크놀로지스, 일리노이주 모턴 그로브) (15mg/mL로 동물당 200uL)의 복강내 주사에 이어서 이소플루란을 사용한 마취 및 후속하는 전신 생물발광 영상화 (BLI)로 종양 부담의 모니터링이 가능하였다. 종양 세포에 의해 발현된 루시페라제와 루시페린 사이의 상호작용에 의해 방출된 생물발광 신호를 IVIS 스펙트럼 CT (퍼킨 엘머, 매사추세츠주)를 사용하는 영상화에 의해 포획하고, 리빙 이미지 4.4 (캘리퍼 라이프 사이언시스, 캘리포니아주 알라메다)를 사용하여 총 플럭스 (광자/초)로서 정량화하였다.

[0426] 총 플럭스가 모든 동물에 대해 평균 30E6에 도달하였을 때 (종양 이식 후 제8일), 동물을 3개의 군으로 무작위화하였다. 각각의 군에게 하기 세포 중 1종을 투여하였다: 1) 대조군으로서 사용된 비-형질도입된 T 세포 TCR KO ("TCR KO"), 2) P5AC1-V2.1을 발현하는 BCMA 특이적 CAR-T 세포 ("P5AC1 V2 R2 TCR KO"), 또는 3) P5AC1-V2 및 RQR8 자살 폴리펩티드를 발현하는 BCMA 특이적 CAR-T 세포 ("P5AC1 V2 RQR8 TCR KO"). 모든 세포 1-3은 TCRα 결핍이다. BCMA 특이적 CAR-T 세포를 상기 실시예에 기재된 바와 같이 제조하였다. BCMA 특이적 CAR 구축물 P5AC1-V2.1 및 P5AC1-V2가 상기 표 5에 제시되어 있다. 단일 용량의 3백만개의 대조군 (TCR KO) 또는 BCMA 특이적 CAR-T (P5AC1 V2 R2 TCR KO 또는 P5AC1 V2 RQR8 TCR KO) 세포를 볼루스 꼬리 정맥 주사를 통해 투여하였다. Molp8 동소 모델에 대한 종점인 동물이 총 체중의 15% 초과로 감소하였을 때 이들을 종결시켰다.

[0427] 연구의 결과를 도 2에 요약한다. 단일 용량의 3백만개의 P5AC1 R2 TCRKO BCMA 특이적 CAR-T 세포 (사각형) 또는 P5AC1 RQR8 TCRKO CAR-T 세포 (삼각형) BCMA 특이적 CAR-T 세포는 음성 대조군 (원형)과 비교하여 종양 이식 10-35일 후 더 낮은 총 플럭스를 발생시켰다 (도 2). 따라서, BCMA 특이적 CAR-T 세포에 의한 치료는 음성 대조군과 비교하여 종양 진행을 억제하였다.

[0428] 이들 결과는 BCMA 특이적 CAR-T 세포가 종양 진행을 억제하는데 효과적이라는 것을 입증한다.

[0429] 실시예 5: BCMA 특이적 CAR-T 세포에 의한 다발성 골수종의 치료

[0430] 본 실시예는 다발성 골수종의 동소 마우스 모델에서 BCMA 특이적 CAR-T 세포의 치료 활성을 예시한다.

[0431] 2종의 인간화 마우스 모델을 사용하여 BCMA를 발현하는 인간 골수종 세포주에 대한 BCMA 특이적 CAR-T 세포의 효능을 평가하였다. 6 내지 8주령의 암컷 Nod/Scid IL2rg-/- (NSG) 마우스를 잭슨 래보러토리즈(Jackson Laboratories)로부터 구입하였다. 모든 동물을 리나트의 무병원체 사육장 시설에 수용하였고, 실험은 동물 실험 윤리 위원회 (IACUC) 가이드라인에 따른 프로토콜에 따라 수행하였다.

[0432] MM1.S 및 Molp-8 세포주는 아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션 (ATCC.org) 및 도이체 잠룽 폰 미크로오르가니스멘 운트 첼쿨투렌 게엠베하 (DSMZ.de)로부터 구입하였다. 렌티바이러스 입자 (암스바이오(amsbio))를 사용하여 세포주가 Luc-GFP 융합 단백질을 발현하도록 조작하였다. 세포를 MM1.S의 경우에 10% 소 태아 혈청 또는 Molp-8 세포의 경우에 20% FCS로 보충된 L-글루타민을 함유하는 RPMI 1640 배지 중에서 5% 이산화탄소 (CO_2) 중 37℃에서 배양하였다. 지수 성장기로 성장하는 세포를 수거하고, 종양 접종에 사용하였다.

[0433] 치료적 BCMA 특이적 CAR-T 세포를 기재된 바와 같이 생산하였다. 건강한 인간 공여자 세포, 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC) 또는 정제된 범-T 세포를 활성화하고, EF-1a 프로모터에 의해 구동되는 BCMA 특이적 CAR 및 RQR8을 코딩하는 렌티바이러스 입자로 형질도입하였다. 3종의 상이한 BCMA 특이적 CAR을 이 연구에 사용하였다: P5AC1-V2, PC1C12-V2 및 COM22-V2 (상기 표 5 참조). T 세포를 유전자 편집하여 TCRα 유전자를 결실시켰다. 세포를 14 내지 17일 동안 배양한 다음, 90% FCS/10% DMSO 중에서 동결보존하였다. T 세포 주사를 위해, T 세포를 37℃ 수조에서 신속하게 해동하고, 25mM Hepes를 함유하는 RPMI 1640 배지로 2회 세척하였다. 25 mM Hepes를 함유하는 0.2 ml RPMI 1640 중의 세포를 종양-보유 동물의 꼬리 정맥 내로 주사하였다.

[0434] 종양 세포 접종 1일 전에 NSG 마우스에게 1 Gy 전신 방사선조사 (알에이디 소스 테크놀로지스(RAD Source Technologies))로 방사선조사하였다. 0.1 ml의 포스페이트 완충 염수 (PBS) 중 $5x10^6$개 MM1.S/Luc2-EGFP 세포 또는 $2x10^6$개 Molp-8/Luc2-EGFP 세포를 꼬리 정맥 내로 주사하였다. 생물발광 영상화를 사용하여 종양 부담을 매주 2회 측정하였다. 마우스에게 0.2 ml PBS 중에 용해된 3 ug D-루시페린을 주사하고, 이소플루란을 사용하여 마취시켰다. 주사 7분 후 퍼킨 엘머 IVIS 스펙트럼 카메라 시스템을 사용하여 동물을 영상화하였다. 마우스 꼬리를 제외하고 전신 발광이 측정되었고, 종양 부담을 총 플럭스 (초당 광자)로 보고하였다. 종양을 지수 성장이 발생할 때까지 확립되도록 하였다. 총 플럭스에 기초하여 동물을 치료 군으로 무작위화하고, 동일한 공여자로부터의 BCMA 특이적 CAR-T 세포 또는 비형질도입된 대조군 T 세포로 치료하였다. CAR-T 치료의 효과를 생물발광 영상화 및 체중 측정을 사용하여 매주 2회 평가하였다. 제1 동물이 체중 감소 (초기 체중의 >20%), 뒷다리 마비, 또는 동물의 다른 곤란 징후에 의해 나타내어지는 바와 같은 말기 질환을 나타내었을 때 연구 종점에 도달하였다. 그래프패드 프리즘 6을 사용하여 통계적 분석을 수행하였다. 터키 보정과 함께 반복 측정 일원 ANOVA를 사용하여 모든 군 사이의 항종양 효능을 비교하였다. $P<0.05$가 유의한 것으로 간주되었다.

[0435] 결과를 하기 표 11 (MM1.S) 및 표 12 (Molp-8)에 요약한다 (초당 광자에서 총 플럭스의 $\log_{10}$ 값 +/- SEM). 준최적 CAR-T 세포 용량을 사용하여 상이한 scFv를 갖는 BCMA 특이적 CAR-T 세포를 비교하였다. BCMA 특이적 CAR-T 세포 군은 P5AC1-V2, PC1C12-V2 및 COM22-V2이다 (상기 표 5 참조). MM1.S 모델에서, $3.5x10^6$개의 CAR-발현 T 세포를 종양 이식 후 제17일에 주사하였다. Molp8 모델에서, $4x10^6$개의 CAR-발현 T 세포를 종양 이식 후 제7일에 주사하였다. MM1.S 마우스 모델에서 투여된 BCMA 특이적 CAR-T 세포의 경우에 형질도입 효율은 19% 내지 29% 범위였고, Molp8 마우스 모델에서 투여된 BCMA 특이적 CAR-T 세포의 경우에 31% 내지 36% 범위였다. 등가의 총 용량의 비형질도입된 T 세포를 대조군으로 사용하였다. 대조군 T 세포-치료된 군은 연구 종점인 MM1.S의 경우에 제35일 및 Molp8의 경우에 제23일에 도달할 때까지 진행성 종양 성장을 나타내었다. 던넷 보정과 함께 RM-ANOVA 검정을 사용한 종양 부담의 통계적 분석은 모든 3개의 BCMA 특이적 CAR-T 치료된 군에서, 종양 부담이 대조군에서의 종양 부담과 비교하여 유의하게 더 낮다는 것을 제시하였다 ($p<0.01$) (표 11 및 12). 예를 들어, MM1.S 종양 모델에서, P5AC1-V2 BCMA 특이적 CAR-T 세포로 치료된 동물에서의 평균 총 플럭스는 제25일에 대조군 T 세포가 주어진 동물에서의 9.22 log10 광자/s와 비교하여 6.44 log10 광자/s였다 (표 11). 종양 이식 후 제35일에, P5AC1-V2 BCMA 특이적 CAR-T 세포로 치료된 동물에서의 평균 총 플럭스는 대조군 T 세포가 주어진 동물에서의 10.18 log10 광자/s와 비교하여 6.82 log10 광자/s였다 (표 11). Molp8 종양 모델에서, P5AC1-V2 BCMA 특이적 CAR-T 세포로 치료된 동물에서의 평균 총 플럭스는 제14일에 대조군 T 세포가 주어진 동물에서의 9.39 log10 광자/s와 비교하여 7.88 log10 광자/s였다 (표 12). 종양 이식 후 제23일에, P5AC1-V2 BCMA 특이적 CAR-T 세포로 치료된 동물에서의 평균 총 플럭스는 대조군 T 세포가 주어진 동물에서의 10.37 log10 광자/s와 비교하여 9.29 log10 광자/s였다 (표 12).

[0436] 이들 결과는 BCMA 특이적 CAR-T 세포에 의한 치료가 종양 퇴행을 유도하는데 효과적이라는 것을 입증한다.

[0437] 표 11: 동소 MM1.S 종양 모델의 종양 생물발광 측정

군 1: 대조군 T 세포			
종양 이식 후 일수	평균 총 플럭스 (log10 광자/s)	SEM	N
17	7.84	0.04	10
21	8.16	0.19	10
25	9.22	0.02	10
28	9.53	0.02	10
32	9.96	0.05	10
35	10.18	0.07	10
군 2: P5AC1-V2 BCMA 특이적 CAR-T 세포			
종양 이식 후 일수	평균 총 플럭스 (log10)	SEM	N
17	7.84	0.03	10
21	8.14	0.11	10
25	6.44	0.16	10
28	6.51	0.09	10
32	6.72	0.10	10
35	6.82	0.09	10
군 3: PC1C12-V2 BCMA 특이적 CAR-T 세포			
종양 이식 후 일수	평균 총 플럭스 (log10)	SEM	N
17	7.86	0.04	10
21	8.56	0.15	10
25	6.85	0.26	10
28	6.41	0.30	10
32	6.64	0.29	10
35	6.62	0.30	10
군 4: COM22-V2 BCMA 특이적 CAR-T 세포			
종양 이식 후 일수	평균 총 플럭스 (log10)	SEM	N
17	7.84	0.04	10
21	8.49	0.10	10
25	6.55	0.08	10
28	6.40	0.09	10
32	6.98	0.14	10
35	6.87	0.22	10

[0438]

[0439] 표 12: 동소 Molp-8 종양 모델의 종양 생물발광 측정

군 1: T 세포 단독 대조군			
종양 이식 후 일수	평균 총 플럭스 (log10)	SEM	N
0	5.80	0.02	10
7	7.48	0.04	10
10	8.24	0.06	10
14	9.39	0.04	10
17	9.88	0.03	10
21	10.12	0.04	10
23	10.37	0.03	10

군 2: P5AC1-V2 BCMA 특이적 CAR-T 세포			
종양 이식 후 일수	평균 총 플럭스 (log10)	SEM	N
0	5.80	0.02	10
7	7.48	0.04	10
10	8.41	0.05	10
14	7.88	0.18	10
17	7.39	0.21	10
21	7.98	0.12	10
23	8.29	0.11	10

군 3: PC1C12-V2 BCMA 특이적 CAR-T 세포			
종양 이식 후 일수	평균 총 플럭스 (log10)	SEM	N
0	5.80	0.02	10
7	7.51	0.04	10
10	8.31	0.07	10
14	7.07	0.21	10
17	6.51	0.15	10
21	7.37	0.13	10
23	7.75	0.13	10

군 4: COM22-V2 BCMA 특이적 CAR-T 세포			
종양 이식 후 일수	평균 총 플럭스 (log10	SEM	N
0	5.80	0.02	10
7	7.49	0.04	10
10	8.39	0.07	10
14	7.78	0.16	10
17	7.51	0.21	10
21	7.89	0.17	10
23	8.32	0.14	10

[0440]

[0441] 실시예 6: TCR α/dCK 녹아웃 BCMA 특이적 CAR-T 세포에 의한 다발성 골수종의 치료

[0442] 본 실시예는 다발성 골수종의 동소 마우스 모델에서의 BCMA 특이적 CAR-T 세포의 치료 활성을 예시한다.

[0443] 인간화 마우스 모델을 사용하여 BCMA를 발현하는 인간 골수종 세포주에 대한 BCMA CAR-T 세포의 효능을 평가하였다. 6 내지 8주령의 암컷 Nod/Scid IL2rg-/- (NSG) 마우스를 잭슨 래보러토리즈로부터 구입하였다. 모든 동물을 리나트의 무병원체 사육장 시설에 수용하였고, 실험은 동물 실험 윤리 위원회 (IACUC) 가이드라인에 따른 프로토콜에 따라 수행하였다.

[0444] MM1.S 세포주는 아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션 (ATCC.org)으로부터 구입하였다. 렌티바이러스 입자 (암스바이오)를 사용하여 세포주가 Luc-GFP 융합 단백질을 발현하도록 조작하고, TALEN 뉴클레아제를 사용하여 유전자 편집하여 데옥시시티딘 (dCK) 유전자를 불능화하였다. 세포를 10% 소 태아 혈청이 보충된 L-글루타민을 함유하는 RPMI 1640 배지에서 5% 이산화탄소 (CO_2) 중 37℃에서 배양하였다. 지수 성장기로 성장하는 세포를 수거하고, 종양 접종에 사용하였다.

[0445] 치료적 CAR-T 세포를 기재된 바와 같이 생산하였다. 건강한 인간 공여자 세포, 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC) 또

는 정제된 범-T 세포를 활성화하고, EF-1a 프로모터의 제어 하의 RQR8 유전자와 함께 BCMA scFV, CD8 힌지, CD8 막횡단, 41BB 및 CD3ζ를 코딩하는 렌티바이러스 입자로 형질도입하였다. BCMA 특이적 CAR-T 세포를 유전자 편집하여 TCRα 및 dCK TALEN, 또는 TCRα TALEN 단독의 조합으로 TCRα 및/또는 dCK 유전자를 결실시켰다. 모든 T 세포에 대한 형질도입 효율은 70%였다. TCRα 녹아웃 T 세포를 CD3-양성 세포에 대한 자기 선택 키트 (밀테니)를 사용하여 정제하고; dCK 녹아웃 T 세포는 0.5 μM 클로파라빈의 존재 하에서의 확장에 의해 정제하였다. 세포를 14 내지 17일 동안 배양한 다음, 90% FCS/10% DMSO 중에서 동결보존하였다. T 세포 주사를 위해, T 세포를 37℃ 수조에서 신속하게 해동하고, 25mM Hepes를 함유하는 RPMI 1640 배지로 2회 세척하였다. 치료를 위해, 25 mM Hepes를 함유하는 0.2 ml RPMI 1640 중의 T 세포를 종양-보유 동물의 꼬리 정맥 내로 주사하였다.

[0446] 마우스 종양 모델의 경우에, 동물에게 MM1.S/dCK KO 종양 세포를 주사하였다. 이어서 마우스를 종양 세포 이식 후 제18일에 $2.5x10^6$개의 BCMA 특이적 CAR-T 세포로 치료하였다. TCRα 및 dCK TALEN을 수용한 등가 용량의 비형질도입된 T 세포를 대조군으로서 사용하였다. 동물을 T 세포 주사 후 5일 동안 클로파라빈 또는 비히클로 치료하였다.

[0447] 결과: 대조군 T 세포-치료 군은 제35일의 연구 종점에 도달할 때까지 진행성 종양 성장을 나타내었다 (표 13, 군 1). 대조군에 비해, TCRα 녹아웃 BCMA 특이적 CAR-T 세포 및 비히클로 치료된 군은 종양 부담에서 유의한 감소를 나타내었고 ($p<0.05$), 이는 클로파라빈의 공투여 시 감소되었다 ($p<0.05$) (표 13, 군 2 및 3). 종양 부담은, 동물이 비히클 또는 클로파라빈을 제공받았는지에 관계없이, TCRα/dCK 이중 녹아웃 CAR-T 세포로 치료된 동물에서 유의하게 감소되었다 ($p<0.05$) (표 13, 군 4 및 5). TCRα/dCK 이중 녹아웃 T 세포를 제공받은 군에서의 종양 부담의 감소는 TCRα 단일 녹아웃 T 세포 및 비히클을 제공받은 군과 상이하지 않았다 ($p>0.1$) (표 13, 군 2, 4, 및 5).

[0448] 이들 결과는 TCRα/dCK 이중 녹아웃 BCMA CAR-T 세포에 의한 치료가 뉴클레오시드 유사체 요법 예컨대 플루다라빈 및 클로파라빈의 존재 하에 종양 퇴행을 유도하는데 효과적이라는 것을 입증한다.

[0449] 표 13: 뉴클레오시드 유사체 요법-저항성 동소 MM1.S 종양 모델의 종양 생물발광 측정

군 1: TCRα/dCK KO 대조군 T 세포 + 클로파라빈			
T 세포 투여 후 일수	평균 총 플럭스 (log10 광자/s)	SEM	N
0	7.87	0.04	10
4	8.94	0.08	10
8	9.22	0.05	10
11	9.52	0.04	10
15	10.00	0.04	10
18	10.38	0.04	10
군 2: TCRα KO BCMA 특이적 CAR-T 세포 + 비히클			
T 세포 투여 후 일수	평균 총 플럭스 (log10)	SEM	N
0	7.86	0.04	10
4	9.28	0.07	10
8	8.58	0.12	10
11	8.04	0.14	10
15	8.14	0.15	10
18	8.24	0.15	10
군 3: TCRα KO BCMA 특이적 CAR-T 세포 + 클로파라빈			
T 세포 투여 후 일수	평균 총 플럭스 (log10)	SEM	N
0	7.87	0.04	10
4	9.33	0.07	10
8	9.17	0.07	10
11	8.95	0.14	10
15	9.36	0.08	10
18	9.50	0.07	10
군 4: TCRα/dCK KO BCMA 특이적 CAR-T 세포 + 비히클			
T 세포 투여 후 일수	평균 총 플럭스 (log10)	SEM	N
0	7.86	0.04	10
4	9.19	0.08	10
8	9.08	0.12	10
11	8.59	0.18	10
15	8.60	0.21	10
18	8.69	0.18	10
군 5: TCRα/dCK KO BCMA 특이적 CAR-T 세포 + 클로파라빈			
T 세포 투여 후 일수	평균 총 플럭스 (log10)	SEM	N

[0450]

0	7.87	0.04	10
4	9.26	0.09	10
8	9.07	0.10	10
11	8.51	0.14	10
15	8.42	0.21	10
18	8.49	0.18	10

[0451]

[0452] 개시된 교시가 다양한 적용, 방법, 키트, 및 조성물과 관련하여 기재되었지만, 본원의 교시 및 하기 청구된 발명을 벗어나지 않으면서 다양한 변화 및 변형이 이루어질 수 있다는 것이 인지될 것이다. 상기 실시예는 개시된 교시를 보다 잘 예시하기 위해 제공되고, 본원에 제시된 교시의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본 교시가 이들 예시적 실시양태의 면에서 기재되었지만, 이들 예시적 실시양태의 수많은 변경 및 변형이 과도한 실험 없이 가능하다는 것을 통상의 기술자는 용이하게 이해할 것이다. 모든 이러한 변경 및 변형은 본 교시의 범주 내에 있다.

[0453] 특허, 특허 출원, 논문, 교재 등을 포함한 본원에 인용된 모든 참고문헌 및 그에 인용된 참고문헌은 이들이 이미 포함되어 있지는 않은 정도로, 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 정의된 용어, 용어 용법, 기재된 기술 등을 포함하나 이에 제한되지 않는, 포함된 문헌 및 유사한 자료 중 하나 이상이 본 출원과 상이하거나 모순되는 경우에, 본 출원이 우선한다.

[0454] 상기 기재 및 실시예는 본 발명의 특정의 구체적 실시양태를 상술하고, 본 발명자들에 의해 고려된 최적 방식을 기재한다. 그러나, 상기를 본문에서 아무리 상세하게 나타내 보일수 있을 지라도, 본 발명이 많은 방식으로 실시될 수 있고, 본 발명이 첨부된 청구범위 및 그의 임의의 등가물에 따라 해석되어야 하는 것으로 인지될 것이다.

수탁번호

[0455]

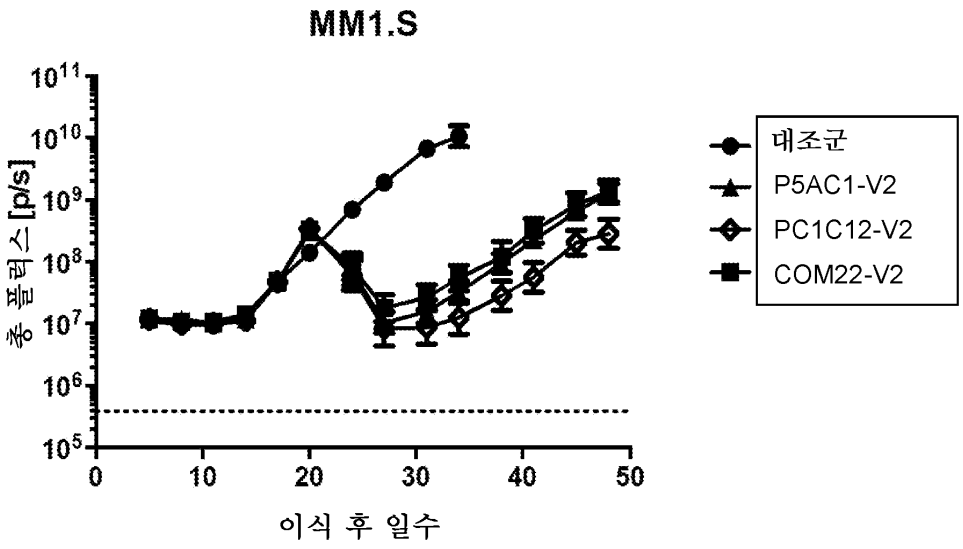
기탁기관명 : ATCC

수탁번호 : ATCCPTA-122834

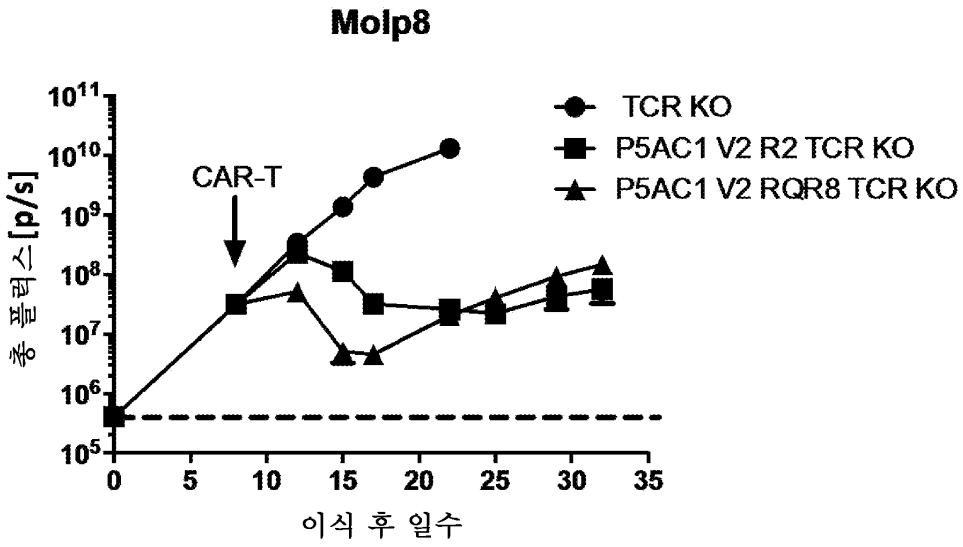
수탁일자 : 20160209

도면

도면1



도면2



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> PFIZER INC.

Kuo, Tracy

Boldajipour, Bijan Andre

Chaparro-Riggers, Javier

Duchateau, Philippe

Galetto, Roman

Juillerat, Alexandre

Pertel, Thomas Charles

Rajpal, Arvind

Sasu, Barbra J.

Sommer, Cesar Adolfo

Valton, Julien

Van Blarcom, Thomas John

<120> CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS TARGETING B-CELL MATURATION ANTIGEN

<130> PC72207A

<150> 62/146,825

<151> 2015-04-13

<150> 62/286,473

<151> 2016-01-25

<150> 62/301,177

<151> 2016-02-29

<160> 401

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 1

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 2

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 2

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val Ser Pro Ile Ala Ser Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 3

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 3

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val Ser Pro Ile Ala Ala Gln Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 4
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 4

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

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

<210>
5
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 5

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Gly Ser Phe

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asn Tyr Pro Pro

85 90 95

Ser Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 6

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 6

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asn Tyr Pro Pro

85 90 95

Ser Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 7

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 7

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ala Arg Val Ser Pro Ile Ala Ala Leu Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 8

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400

> 8

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val Ser Pro Ile Ala Ala Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 9

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 9

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 10

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 10

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asn Tyr Pro Pro

85 90 95

Ser Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 11

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 11

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Lys His Tyr Gly Trp Pro Pro

85 90 95

Ser Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 12

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 12

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 13

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 13

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

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

Ser Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 14

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 14

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

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

85 90 95

Ser Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 15

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 15

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Lys His Tyr Gly Trp Pro Pro

85 90 95

Ser Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210>

16

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 16

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 17

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic Construct

<400> 17

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asn Tyr Pro Pro

85 90 95

Ser Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 18

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 18

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Pro Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 19

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 19

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 20

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 20

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Phe

20 25 30

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 21

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 21

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

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

Ser Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 22

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 22

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

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

85 90 95

Ser Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 23

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 23

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Phe Tyr Pro Tyr Pro Pro

85 90 95

Ser Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210>

24

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 24

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Phe Tyr Ala Asp Gln Arg

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val Ser Pro Ile Ala Ser Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 25

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 25

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val Ser Pro Ile Ala Ser Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 26

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 26

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val Ser Pro Ile Ala Ser Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 27

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 27

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val Ser Pro Ile Ala Ser Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 28

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 28

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser His Ala Gly Gly Asn Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val Ser Pro Ile Ala Ser Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 29

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 29

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val Ser Pro Ile Ala Ser Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 30

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 30

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

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

<210> 31

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 31

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

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val Ser Pro Ile Ala Ala Glu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 32

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 32

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Val Ser Pro Ile Ala Ala Gln Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 33

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 33

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Asp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 34

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 34

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Trp Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 35

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 35

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Asp Ser Gly Gly Ser Ala Trp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Pro Met Ser Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 36

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 36

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

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

<210> 37

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 37

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Pro Met Ser Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 38

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 38

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ser Trp Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 39

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 39

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

<210> 40
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 40

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

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Thr Trp Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 41

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 41

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Leu
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Gly Trp Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 42

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 42

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Thr Ala Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Pro Met Ser Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 43

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 43

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Arg Trp Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 44
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 44

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

<210> 45
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 45

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Val Trp Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 46

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 46

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Asp Ser Gly Gly Ser Arg Trp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Pro Met Thr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 47

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 47

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Asp Trp Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 48

<

211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 48

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Val Leu Asp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Pro Met Thr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 49

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 49

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Val Trp Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 50

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 50

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

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

<210> 51

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 51

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Val Leu

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Ala Trp Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 52

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 52

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Asp Ser Gly Gly Ser Lys Trp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Pro Met Ser Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 53

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 53

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Phe Thr Trp Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 54

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 54

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 55

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 55

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Arg Trp Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 56

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 56

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Asp Ser Gly Gly Ser Gly Trp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Pro Met Ser Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 57

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 57

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Val Glu
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala Arg Trp Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 58

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 58

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Val Leu Asp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Pro Met Ser Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 59

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 59

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Glu Leu
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Phe Gly Trp Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 60

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 60

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Asp Ser Gly Gly Ser Cys Trp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Pro Met Thr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 61
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 61

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Glu Met Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala His Trp Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 62
<211> 115
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 62

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Phe Ala Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Pro Met Thr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 63

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 63

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Arg Trp Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 64

<

211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 64

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Trp Gly Gly Ser Leu Pro Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 65

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 65

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ala Gln
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Arg Trp Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 66

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 66

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Met Ser Ser Gly Gly Pro Leu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Pro Met Ala Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 67

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 67

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Val Trp Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 68

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 68

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Pro Met Ser Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 69

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 69

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ser Trp Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 70

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 70

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Asp Ser Gly Gly Tyr Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Pro Met Ser Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 71

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 71

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Ser Trp Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 72
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 72
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 73

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 73

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ser Trp Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 74

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 74

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Arg Tyr Trp Pro Met Ser Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115
<210> 75
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 75
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Leu
20 25 30

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

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 76

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 76

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 77

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 77

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Pro Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Ser Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 78

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 78

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 79

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 79

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Pro Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Val Trp Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 80

<

211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 80

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asn Tyr Pro Pro Ser

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 81

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 81

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Pro Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Arg Trp Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 82

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 82

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Pro Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ala Phe Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 83

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 83

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Gly Gly Ser Gly Gly Trp Ser Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 84

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 84

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Trp Leu Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Pro Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Glu Trp Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 85

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 85

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Pro Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Trp Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 86

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 86

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Leu
20 25 30

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Pro Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ala Trp Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 87

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 87

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Thr Val Gly Ser Gly Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 88

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 88

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

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

100 105

<210> 89

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 89

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

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Pro Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met Arg Ser Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 90

<

211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 90

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ala Val Pro Ser Thr

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Pro Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ala Phe Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 91

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 91

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Pro Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ala Phe Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 92

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 92

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Asp Ser Gly Gly Ser Arg Trp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 93

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 93

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Val Arg Val Ser Ser Thr

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met Lys Trp Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 94

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 94

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met Cys Trp Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 95

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 95

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ile His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 96

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 96

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

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

85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 97

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 97

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

Pro Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala His Ile Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 98
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 98

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr
20 25 30

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

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 99
<211> 115
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 99

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 100

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 100

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Pro
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ser Trp Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 101
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 101

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 102
<211> 108
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Sequence Listing

<400> 102

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Pro Leu
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Ala Trp Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 103

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 103

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Leu
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met Glu Trp Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 104

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 104

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 105

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 105

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ala Trp Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 106

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 106

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Gly Gly Ser Gly Thr Trp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 107

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 107

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Lys Trp Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 108

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 108

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

1 5 10 15

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Ala Trp Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 109
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 109
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ile Ala Val Ser Ser Thr

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

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 110

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 110

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Pro Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Leu Phe Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 111

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 111

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

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

20 25 30

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

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 112
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 112
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Pro Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 113

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 113

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Glu Trp Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 114

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 114

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

Val Ser

<210> 115
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 115
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ala Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

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

<210> 116

<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 116

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

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

<210> 117
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct

<400> 117

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

Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

<210> 118
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 118
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Trp Pro Met Ala Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 119
<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 119

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Gly Trp Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 120

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 120

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Asp Ser Gly Gly Phe Val Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 121
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 121
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Phe Trp Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 122
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 122

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Trp Pro Met Ser Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 123

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 123

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met Ser Trp Pro

85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 124
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 124
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Thr
20 25 30

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

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 125
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 125

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

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

100 105 110
Val Ser Ser
115
<210> 126
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 126
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Gly Trp Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 127
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 127
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Pro Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Val Ser Ser
115
<210> 128
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 128

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

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

<210> 129

<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 129
Ser Tyr Ala Met Thr
1 5

<210> 130
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 130
Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr
1 5

<210> 131
<211> 10
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 131

Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr Ala Met Thr

1 5 10

<210> 132

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 132

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 133

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 133

Ser Gly Ser Gly Gly Asn

1 5

<210> 134

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 134

Val Ser Pro Ile Ala Ser Gly Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 135

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 135

Val Ser Pro Ile Ala Ala Gln Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 136

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 136

Val Ser Pro Ile Ala Ala Leu Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 137

<211

> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 137

Val Ser Pro Ile Ala Ala Pro Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 138

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 138

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

1 5 10 15

Gly

<210> 139

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic Construct

<400> 139

Ala Ile Asp Tyr Ser Gly Gly Asn Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 140

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 140

Asp Tyr Ser Ser Gly Asn

1 5

<210> 141

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 141

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

1 5 10 15

Gly

<210> 142

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 142

Ser Tyr Gln Gly Gly Asn

1 5

<210> 143

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 143

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

1 5 10 15

Gly

<210> 144

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 144

Ser Leu Thr Gly Gly Asn

1 5

<210> 145

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 145

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

1 5 10 15

Gly

<210> 146

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 146

Ser His Ala Gly Gly Asn

1 5

<210> 147

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 147

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

1 5 10 15

Gly

<210> 148

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 148

Val Ser Pro Ile Tyr Ala Gly Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 149

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 149

Val Ser Pro Ile Ala Ala Glu Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 150

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 150

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 151

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 151

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 152

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 152

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn

1 5 10

<210> 153

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 153

Ala Ile Ser Asp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 154

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 154

Ser Asp Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 155

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 155

Tyr Trp Pro Met Asp Ile

1 5

<210> 156

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 156

Ser Tyr Pro Met Ser

1 5

<210> 157

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 157

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Ser

1 5 10

<210> 158

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 158

Ala Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Pro Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 159

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 159

Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 160

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 160

Ala Ile Leu Asp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 161

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 161

Tyr Trp Pro Met Asp Ser
1 5

<210> 162

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 162

Ala Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 163

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 163

Ala Ile Ser Asp Ser Gly Gly Ser Ala Trp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 164

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 164

Tyr Trp Pro Met Ser Leu

1 5

<210> 165

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 165

Ala Ile Ser Asp Phe Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 166

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 166

Ser Asp Phe Gly Gly Ser

1 5

<210> 167

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 167

Ala Ile Thr Ala Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 168

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 168

Thr Ala Ser Gly Gly Ser Leu Thr Ser

1 5

<210> 169

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 169

Ala Ile Ser Asp Ser Gly Gly Ser Arg Trp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 170

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 170

Tyr Trp Pro Met Thr Pro
1 5

<210> 171

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 171

Ala Val Leu Asp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 172

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 172

Leu Asp Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 173

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 173

Tyr Trp Pro Met Ser Asp

1 5

<210> 174

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 174

Ala Ile Ser Asp Ser Gly Gly Ser Lys Trp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 175

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 175

Ala Ile Ser Asp Ser Gly Gly Ser Gly Trp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 176

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 176

Ala Ile Ser Asp Ser Gly Gly Ser Cys Trp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 177

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 177

Ala Ile Phe Ala Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 178

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 178

Phe Ala Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 179

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 179

Ser Gly Trp Gly Gly Ser

1 5

<210> 180

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 180

Ala Ile Met Ser Ser Gly Gly Pro Leu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 181

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 181

Met Ser Ser Gly Gly Pro
1 5

<210> 182

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 182

Tyr Trp Pro Met Ala Leu
1 5

<210> 183

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 183

Ala Ile Leu Met Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 184

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 184

Leu Met Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 185

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 185

Ala Ile Ser Asp Ser Gly Gly Tyr Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 186

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 186

Ser Asp Ser Gly Gly Tyr

1 5

<210> 187

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 187

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

1 5 10 15

Gly

<210> 188

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 188

Leu Ser Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 189

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 189

Ala Tyr Trp Pro Met Ser Pro

1 5

<210> 190

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 190

Ala Ile Gly Gly Ser Gly Gly Trp Ser Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 191

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 191

Gly Gly Ser Gly Gly Trp

1 5

<210> 192

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 192

Ala Thr Val Gly Ser Gly Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 193

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 193

Val Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 194

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 194

Ala Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ile His Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 195

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 195

Ala His Ile Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 196

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 196

Ile Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 197

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 197

Tyr Trp Pro Met Asp Pro

1 5

<210> 198

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 198

Ala Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 199

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 199

Ala Ile Gly Gly Ser Gly Thr Trp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 200

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 200

Gly Gly Ser Gly Thr Trp

1 5

<210> 201

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Synthetic Construct

<400> 201

Ala Leu Phe Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 202

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 202

Phe Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 203

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Constrict

<400> 203

Ala Ala Leu Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 204

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 204

Leu Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 205

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 205

Tyr Trp Pro Met Ala Asp

1 5

<210> 206

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 206

Ala Ile Ser Asp Ser Gly Gly Phe Val Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 207

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 207

Ser Asp Ser Gly Gly Phe
1 5

<210> 208

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 208

Ala Cys Leu Asp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 209

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 209

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 210

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 210

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 211

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 211

Gln His Tyr Gly Ser Pro Pro Ser Phe Thr

1 5 10

<210> 212

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 212

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

1 5 10

<210> 213

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 213

Lys His Tyr Gly Trp Pro Pro Ser Phe Thr

1 5 10

<210> 214

<

211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 214

Gln His Tyr Asn Tyr Pro Pro Ser Phe Thr

1 5 10

<210> 215

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 215

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

1 5 10

<210> 216

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 216

Gln His Tyr Pro Tyr Pro Pro Ser Phe Thr

1 5 10

<210> 217

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 217

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Pro Ser

1 5 10

<210> 218

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 218

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ala His Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 219

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 219

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Phe Phe Leu Ala

1 5 10

<210> 220

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 220

Lys Tyr Tyr Pro Tyr Pro Pro Ser Phe Thr

1 5 10

<210> 221

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 221

Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr

1 5

<210> 222

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 222

Gln Gln Tyr Gly Ser Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 223

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 223

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Val Leu Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 224

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 224

Gln Gln Tyr Gln Arg Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 225

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 225

Gln Gln Tyr Gln Ser Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 226

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 226

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asp Leu Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 227

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 227

Gln Gln Tyr Gln Thr Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 228

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 228

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Leu Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 229

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 229

Gln Gln Tyr Gln Gly Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 230

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 230

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ala Tyr Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 231

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 231

Gln Gln Tyr Glu Arg Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 232

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 232

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Leu Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 233

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 233

Gln Gln Tyr Gln Val Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 234

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 234

Gln Gln Tyr Leu Asp Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 235

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 235

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ala Leu Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 236

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> SEQ ID NO.: 237

<400> 236

Gln Gln Tyr Leu Ala Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 237

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Synthetic Construct

<400> 237

Gln Gln Tyr Phe Thr Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 238

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 238

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Pro Tyr Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 239

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 239

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

1 5 10

<210> 240

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 240

Gln Gln Tyr Ala Arg Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 241

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 241

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

1 5 10

<210> 242

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 242

Gln Gln Tyr Phe Gly Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 243

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 243

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

1 5 10

<210> 244

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 244

Gln Gln Tyr Ala His Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 245

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 245

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ala Gln Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 246

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 246

Gly Pro Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 247

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 247

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Trp Ala

1 5 10

<210> 248

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 248

Gln Gln Tyr Glu Ser Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 249

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 249

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

1 5 10

<210> 250

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 250

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

1 5 10

<210> 251

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 251

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

1 5 10

<210> 252

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 252

Asp Ala Ser Ser Arg Ala Pro

1 5

<210> 253

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 253

Gln Gln Tyr Ser Thr Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 254

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 254

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

1 5 10

<210> 255

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 255

Gln Gln Tyr Ser Val Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 256

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 256

Gln Gln Tyr Ser Ala Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 257

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 257

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Val Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 258

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 258

Gln Gln Tyr Ser Thr Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 259

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 259

Gln Gln Tyr Ser Arg Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 260

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 260

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Pro Leu Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 261

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 261

Gln Gln Tyr Ser Ala Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 262

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 262

Trp Leu Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 263

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 263

Gln Gln Tyr Ser Glu Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 264

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 264

Gln Gln Tyr Ser Ser Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 265

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 265

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Leu Phe Leu Ala

1 5 10

<210> 266

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 266

Ala Cys Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 267

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 267

Arg Ala Ser Cys Asp Val Ser Ser Thr Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 268

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 268

Gln Gln Tyr Met Arg Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 269

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 269

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

1 5 10

<210> 270

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 270

Cys Ser Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 271

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 271

Arg Ala Ser Val Arg Val Ser Ser Thr Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 272

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 272

Gln Gln Tyr Met Lys Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 273

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 273

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ala Ala Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 274

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 274

Gln Gln Tyr Met Cys Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 275

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 275

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 276

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 276

Gln Gln Tyr Gln Cys Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 277

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 277

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Pro Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 278

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 278

Gln Gln Tyr Lys Ala Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 279

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 279

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Leu Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 280

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 280

Gln Gln Tyr Met Glu Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 281

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 281

Gln Gln Tyr Gln Ala Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 282

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 282

Gln Gln Tyr Gln Lys Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 283

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 283

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ala Val Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 284

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic Construct

<400> 284

Gln Gln Tyr Arg Ala Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 285

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 285

Arg Ala Ser Ile Ala Val Ser Ser Thr Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 286

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 286

Gln Gln Tyr Met Val Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 287

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 287

Arg Pro Arg Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 288

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 288

Gln Gln Tyr Gln Asp Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 289

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 289

Gln Gln Tyr Gln Glu Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 290

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 290

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ala Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 291

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 291

Gln Gln Tyr Met Ser Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 292

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 292

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Met Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 293

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 293

Gln Gln Tyr Lys Ser Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 294

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 294

Gln Gln Tyr Tyr Gly Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 295

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 295

Arg Ala Ser Gln Pro Ile Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 296

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 296

Gln Gln Tyr Glu Phe Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 297

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic Construct

<400> 297

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

1 5 10

<210> 298

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 298

Gln Gln Tyr Ala Tyr Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 299

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 299

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Val Arg Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 300

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 300

Gln Gln Tyr Gly Ser Trp Pro Ile Thr

1 5

<210> 301

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> wherein X is A or P

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> wherein X is T, N, or S

<400> 301

Ser Tyr Xaa Met Xaa

1 5

<210> 302

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> wherein X is G or S

<400> 302

Gly Phe Thr Phe Xaa Ser Tyr

1 5

<210> 303

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> wherein X is G or S

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> wherein X is A or P

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> wherein X is T, N, or S

<400> 303

Gly Phe Thr Phe Xaa Ser Tyr Xaa Met Xaa

1 5 10

<210> 304

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 304

Ala Ile Ser Gly Trp Gly Gly Ser Leu Pro Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 305

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> wherein X is I, V, T, H, L, A, or C

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> wherein X is S, D, G, T, I, L, F, M, or V

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> wherein X is G, Y, L, H, D, A, S, or M

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> wherein X is S, Q, T, A, F, or W

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> wherein X is G or T

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> wherein ;X is N, S, P, Y, W, or F

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> wherein ;X is S, T, I, L, T, A, R, V, K, G, or C

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> wherein X is F, Y, P, W, H, or G

<220><221> VARIANT

<222> (14)..(14)

<223> wherein X is V, R, or L

<220><221> VARIANT

<222> (15)..(15)

<223> wherein X is G or T

<400> 305

Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Ala Asp Xaa Xaa Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 306

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<

222> (1)..(1)

<223> wherein X is S, V, I, D, G, T, L, F, or M

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> wherein X is G, Y, L, H, D, A, S, or M

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> wherein X is S, G, F, or W

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> wherein X is G or S

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> wherein X is G or T

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> wherein X is N, S, P, Y, or W

<400> 306

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 307

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> wherein X is A or Y

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> wherein X is A or S

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> wherein X is G, Q, L, P, or E

<400> 307

Val Ser Pro Ile Xaa Xaa Xaa Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 308

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> wherein X is D, S, T, or A

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> wherein X is I, S, L, P, or D

<400> 308

Tyr Trp Pro Met Xaa Xaa

1 5

<210> 309

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> wherein X is R, G, W, A, or C

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> wherein X is A, P, G, L, C, or S

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> wherein X is S, G, or R

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> wherein X is Q, C, E, V, or I

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> wherein X is S, P, G, A, R, or D

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> wherein X is V, G, I, or L

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> wherein X is S, E, D, P, or G

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> wherein X is S, P, F, A, M, E, V, N, D, or Y

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> wherein X is T, I, V, E, S, F, A, M, Q, Y, H, or R

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> wherein X is Y or F

<220><221> VARIANT

<222> (11)..(11)

<223> wherein X is L, W, or P

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> wherein X is A, S, or G

<400> 309

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 310

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> wherein X is G or D

<220><

221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> wherein X is S or I

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> wherein X is T or P

<400> 310

Xaa Ala Ser Xaa Arg Ala Xaa

1 5

<210> 311

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> wherein X is Q or K

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> wherein X is H or Y

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> wherein X is G, N, or P

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> wherein X is S, W, or Y

<400> 311

Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Pro Pro Ser Phe Thr

1 5 10

<210> 312

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> wherein X is G, Q, E, L, F, A, S, M, K, R, or Y

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> wherein X is S, R, T, G, V, F, Y, D, A, H, V, E, K, or C

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> wherein X is W, F, or S

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> wherein X is L or I

<400> 312

Gln Gln Tyr Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr

1 5

<210> 313

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (30)..(30)

<223> wherein X is G or S

<220><221> VARIANT

<222> (33)..(33)

<223> wherein X is A or P

<220><221> VARIANT

<222> (35)..(35)

<223> wherein X is T, N, or S

<220><221> VARIANT

<222> (51)..(51)

<223> wherein X is I, V, T, H, L, A, or C

<220><221> VARIANT

<222> (52)..(52)

<223> wherein X is S, D, G, T, I, L, F, M, or V

<220><221> VARIANT

<222> (53)..(53)

<223> wherein X is G, Y, L, H, D, A, S, or M

<220><221> VARIANT

<222> (54)..(54)

<223> wherein X is S, Q, T, A, F, or W

<220><221> VARIANT

<222> (56)..(56)

<223> wherein X is G or T

<220><221> VARIANT

<222> (57)..(57)

<223> wherein X is N, S, P, Y, W, or F

<220><221> VARIANT

<222> (58)..(58)

<223> wherein X is S, T, I, L, T, A, R, V, K, G, or C

<220><221> VARIANT

<222> (59)..(59)

<223> wherein X is F, Y, P, W, H, or G

<220><221> VARIANT

<222> (63)..(63)

<223> wherein X is V, R, or L

<220><221> VARIANT

<222> (64)..(64)

<223> wherein X is G or T

<220><221> VARIANT

<222> (103)..(103)

<223> wherein X is A or Y

<220><221> VARIANT

<222> (104)..(104)

<223> wherein X is A or S

<220><221> VARIANT

<222> (105)..(105)

<223> wherein X is G, Q, L, P, or E

<400> 313

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Xaa Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Ala Asp Xaa Xaa

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val Ser Pro Ile Xaa Xaa Xaa Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 314

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (30)..(30)

<223> wherein X is G or S

<220><221> VARIANT

<222> (33)..(33)

<223> wherein X is A or P

<220><221> VARIANT

<222> (35)..(35)

<223> wherein X is T, N, or S

<220><221> VARIANT

<222> (51)..(51)

<223> wherein X is I, V, T, H, L, A, or C

<220><221> VARIANT

<222> (52)..(52)

<223> wherein X is S, D, G, T, I, L, F, M, or V

<220><221> VARIANT

<222> (53)..(53)

<223> wherein X is G, Y, L, H, D, A, S, or M

<220><221> VARIANT

<222> (54)..(54)

<223> wherein X is S, Q, T, A, F, or W

<220><221> VARIANT

<222> (56)..(56)

<223> wherein X is G or T

<220><221> VARIANT

<222> (57)..(57)

<223> wherein X is N, S, P, Y, W, or F

<220><221> VARIANT

<222> (58)..(58)

<223> wherein X is S, T, I, L, T, A, R, V, K, G, or C

<220><221> VARIANT

<222> (59)..(59)

<223> wherein X is F, Y, P, W, H, or G

<220><221> VARIANT

<222> (63)..(63)

<223> wherein X is V, R, or L

<220><221> VARIANT

<222> (64)..(64)

<223> wherein X13 is G or T

<220><221> VARIANT

<222> (103)..(103)

<223> wherein X is D, S, T, or A

<220><221> VARIANT

<222> (104)..(104)

<223> wherein X is I, S, L, P, or D

<400> 314

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Xaa Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Arg Tyr Trp Pro Met Xaa Xaa Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 315
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<220><221> VARIANT
<222> (24)..(24)
<223> wherein X is R, G, W, A, or C
<220><221> VARIANT
<222> (25)..(25)
<223> wherein X is A, P, G, L, C, or S
<220><221> VARIANT
<222> (26)..(26)
<223> wherein X is S, G, or R
<220><221>
VARIANT
<222> (27)..(27)
<223> wherein X is Q, C, E, V, or I
<220><221> VARIANT

<222> (28)..(28)

<223> wherein X is S, L, P, G, A, R, or D

<220><221> VARIANT

<222> (29)..(29)

<223> wherein X is V, G, I, or L

<220><221> VARIANT

<222> (30)..(30)

<223> wherein X is S, E, D, P, or G

<220><221> VARIANT

<222> (31)..(31)

<223> wherein X is S, P, F, A, M, E, V, N, D, or Y

<220><221> VARIANT

<222> (32)..(32)

<223> wherein X is I, T, V, E, S, A, M, Q, Y, H, R, or F

<220><221> VARIANT

<222> (33)..(33)

<223> wherein X is Y or F

<220><221> VARIANT

<222> (34)..(34)

<223> wherein X is L, W, or P

<220><221> VARIANT

<222> (35)..(35)

<223> wherein X is A, S, or G

<220><221> VARIANT

<222> (51)..(51)

<223> wherein X is G or D

<220><221> VARIANT

<222> (54)..(54)

<223> wherein X is S or I

<220><221> VARIANT

<222> (57)..(57)

<223> wherein X is T or P

<220><221> VARIANT

<222> (90)..(90)

<223> wherein X is Q or K

<220

><221> VARIANT

<222> (91)..(91)

<223> wherein X is H or Y

<220><221> VARIANT

<222> (93)..(93)

<223> wherein X is G, N, or P

<220><221> VARIANT

<222> (94)..(94)

<223> wherein X is S, W, or Y

<400> 315

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Xaa Ala Ser Xaa Arg Ala Xaa Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Pro Pro
85 90 95

Ser Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 316

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (24)..(24)

<223> wherein X is R, G, W, A, or C

<220><221> VARIANT

<222> (25)..(25)

<223> wherein X is A, P, G, L, C, or S

<220><221> VARIANT

<222> (26)..(26)

<223> wherein X is S, G, or R

<220><221> VARIANT

<222> (27)..(27)

<223> wherein X is Q, C, E, V, or I

<220><221> VARIANT

<222> (28)..(28)

<223> wherein X is S, L, P, G, A, R, or D

<220><221> VARIANT

<222> (29)..(29)

<223> wherein X is V, G, or I

<220><221> VARIANT

<222> (30)..(30)

<223> wherein X is S, E, D, or P

<220><221> VARIANT

<222> (31)..(31)

<223> wherein X is S, P, F, A, M, E, V, N, D, or Y

<220><221> VARIANT

<222> (32)..(32)

<223> wherein X is I, T, V, E, S, A, M, Q, Y, H, or R

<220><221> VARIANT

<222> (33)..(33)

<223> wherein X is Y or F

<220><221> VARIANT

<222> (34)..(34)

<223

> wherein X is L, W, or P

<220><221> VARIANT

<222> (35)..(35)

<223> wherein X is A, S, or G

<220><221> VARIANT

<222> (51)..(51)

<223> wherein X is G or D

<220><221> VARIANT

<222> (54)..(54)

<223> wherein X is S or I

<220><221> VARIANT

<222> (57)..(57)

<223> wherein X is T or P

<220><221> VARIANT

<222> (93)..(93)

<223> wherein X is G, Q, E, L, F, A, S, M, R, K, or Y

<220><221> VARIANT

<222> (94)..(94)

<223> wherein X is S, R, T, G, R, V, D, A, H, E, K, C, F, or Y

<220><221> VARIANT

<222> (95)..(95)

<223> wherein X is W, S, or F

<220><221> VARIANT

<222> (97)..(97)

<223> wherein X is L or I

<400> 316

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Xaa Ala Ser Xaa Arg Ala Xaa Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Xaa Xaa Xaa Pro

85 90 95

Xaa Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 317

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 317

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Pro Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ala Trp Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 318

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 318

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro

20

<210> 319

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 319

Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln

1 5 10 15

<210> 320

<211> 45

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 320

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

1 5 10 15

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly

20 25 30

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp

35 40 45

<210> 321

<211> 231

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 321

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

1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 322

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 322

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu

1 5 10 15

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys

20

<210> 323

<211> 42

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 323

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met

1 5 10 15

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe

20 25 30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu

35 40

<210> 324

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 324

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

100 105 110

<210> 325

<211> 52

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 325

Phe Phe Ile Pro Leu Leu Val Val Ile Leu Phe Ala Val Asp Thr Gly
1 5 10 15

Leu Phe Ile Ser Thr Gln Gln Gln Val Thr Phe Leu Leu Lys Ile Lys
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Gly Phe Arg Leu Leu Asn Pro His Pro Lys Pro Asn
35 40 45

Pro Lys Asn Asn
50

<210> 326

<211> 215

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 326

Met Asp Thr Glu Ser Asn Arg Arg Ala Asn Leu Ala Leu Pro Gln Glu
1 5 10 15

Pro Ser Ser Val Pro Ala Phe Glu Val Leu Glu Ile Ser Pro Gln Glu
20 25 30

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

35 40 45

Thr Trp Leu Thr Val Leu Lys Lys Glu Gln Glu Phe Leu Gly Val Thr
50 55 60

Gln Ile Leu Thr Ala Met Ile Cys Leu Cys Phe Gly Thr Val Val Cys
65 70 75 80

Ser Val Leu Asp Ile Ser His Ile Glu Gly Asp Ile Phe Ser Ser Phe
85 90 95

Lys Ala Gly Tyr Pro Phe Trp Gly Ala Ile Phe Phe Ser Ile Ser Gly

100 105 110

Met Leu Ser Ile Ile Ser Glu Arg Arg Asn Ala Thr Tyr Leu Val Arg
115 120 125

Gly Ser Leu Gly Ala Asn Thr Ala Ser Ser Ile Ala Gly Gly Thr Gly
130 135 140

Ile Thr Ile Leu Ile Ile Asn Leu Lys Lys Ser Leu Ala Tyr Ile His
145 150 155 160
Ile His Ser Cys Gln Lys Phe Phe Glu Thr Lys Cys Phe Met Ala Ser

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

<210> 327
<211> 42
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 327
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met

1 5 10 15
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
20 25 30
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
35 40

<210> 328
<211> 41
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 328
Arg Ser Lys Arg Ser Arg Gly Gly His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
1 5 10 15
Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro

20 25 30
Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
35 40

<210> 329

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 329

Met Ile Pro Ala Val Val Leu Leu Leu Leu Leu Val Glu Gln Ala

1 5 10 15

Ala Ala

<210> 330

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 330

Leu Gly Glu Pro Gln Leu Cys Tyr Ile Leu Asp Ala Ile Leu Phe Leu

1 5 10 15

Tyr Gly Ile Val Leu Thr Leu Leu Tyr Cys Arg Leu Lys Ile Gln Val

20 25 30

Arg Lys Ala Ala Ile Thr Ser Tyr Glu Lys Ser

35 40

<210> 331

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 331

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

1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro

20

<210> 332

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 332

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

Glu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 333

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 333

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 334

<211> 530

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 334

Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys
1 5 10 15

Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
20 25 30

His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly
35 40 45

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

50 55 60

Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn
65 70 75 80

Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
85 90 95

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala
100 105 110

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

115 120 125

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val

165 170 175

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

180 185 190

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu

195 200 205

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

210 215 220

Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

225 230 235 240

Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala

245 250 255

Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly

260 265 270

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

275 280 285

Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala

290 295 300

His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala

370 375 380

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

385 390 395 400

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala

405 410 415

Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala

420 425 430

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val

435 440 445

Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val

450 455 460

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu

465 470 475 480

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

485 490 495

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

500 505 510

Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Arg Pro Ala

515 520 525

Leu Glu

530

<210> 335

<211> 530

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 335

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

1 5 10 15

Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala

20 25 30

His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala

100 105 110

Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu

115 120 125

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val

165 170 175

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

180 185 190

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln

195 200 205

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

210 215 220

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly

260 265 270

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

275 280 285

Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala

290 295 300

His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala

370 375 380

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

385 390 395 400

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala

405 410 415

Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala

420 425 430

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val

435 440 445

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

450 455 460

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln

465 470 475 480

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

485 490 495

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

500 505 510

Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Arg Pro Ala
515 520 525

Leu Glu
530

<210> 336

<211> 530

<212
> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 336

Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys
1 5 10 15

Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
20 25 30

His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly
35 40 45

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

50 55 60

Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn
65 70 75 80

Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
85 90 95

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala
100 105 110

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

115 120 125

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala
130 135 140

Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
145 150 155 160

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val
165 170 175

Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val

180 185 190

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln

195 200 205

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

210 215 220

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

225 230 235 240

Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala

245 250 255

Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly

260 265 270

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

275 280 285

Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala

370 375 380

Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu

385 390 395 400

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala

405 410 415

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

420 425 430

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val

435 440 445

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

450 455 460

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu

465 470 475 480

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

485 490 495

Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

500 505 510

Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Arg Pro Ala

515 520 525

Leu Glu

530

<210> 337

<211> 539

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 337

Asn Pro Gln Arg Ser Thr Val Trp Tyr Leu Thr Pro Gln Gln Val Val

1 5 10 15

Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln

20 25 30

Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln

35 40 45

Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr

50 55 60

Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu

100 105 110

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

115 120 125

Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His

130 135 140

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

145 150 155 160

Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile

245 250 255

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

260 265 270

Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val

275 280 285

Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln

290 295 300

Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln

305 310 315 320

Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr

325 330 335

Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro

340 345 350

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

355 360 365

Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu

370 375 380

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

385 390 395 400

Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His

405 410 415

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

420 425 430

Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln

435 440 445

Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile

515 520 525

Ala Ser Asn Gly Gly Gly Arg Pro Ala Leu Glu

530 535

<210> 338

<211> 530

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 338

Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys
1 5 10 15

Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
20 25 30

His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly
35 40 45

Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys
50 55 60

Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His
65 70 75 80

Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
85 90 95

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala
100 105 110

Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu
115 120 125

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala
130 135 140

Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
145 150 155 160

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val
165 170 175

Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
180 185 190

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu
195 200 205

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
210 215 220

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

225 230 235 240

Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala
245 250 255
Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly
260 265 270
Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys
275 280 285
Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
290 295 300

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

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

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val
435 440 445
Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
450 455 460
Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu
465 470 475 480

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
485 490 495

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
500 505 510
Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Arg Pro Ala
515 520 525
Leu Glu
530

<210> 339
<211> 530
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 339
Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys
1 5 10 15

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

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

130 135 140

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

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

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

Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn
340 345 350
Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
355 360 365
Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala
370 375 380

Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu
385 390 395 400

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

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

Leu Glu
530

<210> 340
<211> 530
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 340
Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys
1 5 10 15
Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
20 25 30
His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly

35 40 45

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

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

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

Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala
245 250 255
Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly
260 265 270
Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys
275 280 285

Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
290 295 300

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

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

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

Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
500 505 510
Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Arg Pro Ala
515 520 525
Leu Glu

530

<210> 341

<211> 530

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 341

Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys
1 5 10 15

Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
20 25 30

His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly
35 40 45

Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys
50 55 60

Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His
65 70 75 80

Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
85 90 95

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala
100 105 110

Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu
115 120 125

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala
130 135 140

Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
145 150 155 160

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val
165 170 175

Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
180 185 190

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln

195 200 205

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

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

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

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala
405 410 415
Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
420 425 430
Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val
435 440 445

Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
450 455 460

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

Leu Glu
530

<210> 342
<211> 136
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 342
Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
1 5 10 15
Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser Asn Val Ser Thr Asn Val Ser Pro
20 25 30
Ala Lys Pro Thr Thr Thr Ala Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys
35 40 45
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro

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

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Arg Arg Val

115 120 125

Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val

130 135

<210> 343

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 343

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Asp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ile Trp Gly Gln

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala

165 170 175

Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

180 185 190

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr

195 200 205

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

210 215 220

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

225 230 235 240

Gln Gln Tyr Gly Ser Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val

245 250 255

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

260 265 270

Gly Tyr Gln Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val

275 280 285

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys

290 295 300

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr

305 310 315 320

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu

325 330 335

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

340 345 350

Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
420 425 430

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
435 440 445

Ala Leu Pro Pro Arg
450

<210> 344

<211> 482

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 344

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

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

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Asp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ile Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly
145 150 155 160

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

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

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

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

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Pro Arg

<210> 345

<211> 668

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 345

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Asp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ile Trp Gly Gln

```
        115                 120                 125
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160

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

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
225                 230                 235                 240
Gln Gln Tyr Gly Ser Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
                245                 250                 255
Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
            260                 265                 270
Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        275                 280                 285

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        355                 360                 365
```

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
370 375 380
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
385 390 395 400
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
405 410 415

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

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

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

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala

610 615 620

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys

625 630 635 640

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

645 650 655

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

660 665

<210> 346

<

211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 346

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ile Trp Gly Gln

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Gly

165 170 175

Gly Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

180 185 190

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr

195 200 205

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

210 215 220

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

225 230 235 240

Gln Gln Tyr Gln Ser Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val

245 250 255

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

260 265 270

Gly Tyr Gln Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val

275 280 285

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys

290 295 300

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr

305 310 315 320

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu

325 330 335

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

340 345 350

Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
405 410 415
Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
420 425 430
Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln

435 440 445
Ala Leu Pro Pro Arg
450

<210> 347
<211> 482
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 347
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

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

100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ile Trp Gly Gln
115 120 125
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

```
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160
Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Gly


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


225                 230                 235                 240
Gln Gln Tyr Gln Ser Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
                245                 250                 255
Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
            260                 265                 270
Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
        275                 280                 285
Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp


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


        355                 360                 365
Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln
    370                 375                 380
Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
```

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Pro Arg

<210> 348

<211> 668

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 348

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ile Trp Gly Gln

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Gly

165 170 175

Gly Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

180 185 190

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr

195 200 205

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

210 215 220

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

225 230 235 240

Gln Gln Tyr Gln Ser Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val

245 250 255

Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

```
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        355                 360                 365
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

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

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

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

                565                 570                 575
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
            580                 585                 590
Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
```

595 600 605

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala

610 615 620

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys

625 630 635 640

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

645 650 655

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

660 665

<210> 349

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 349

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ile Trp Gly Gln

115 120 125

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

130 135 140

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

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

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

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
340 345 350
Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
355 360 365
Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
370 375 380

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
385 390 395 400

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

<210> 350
<211> 482
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<
220><223> Synthetic Construct
<400> 350
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45
Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

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

115 120 125

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

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

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

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

Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln
370 375 380

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

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
450 455 460
Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
465 470 475 480
Pro Arg

<210> 351
<211> 668
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 351
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

65 70 75 80

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

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

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

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
325 330 335

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
340 345 350

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
355 360 365

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
370 375 380

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
385 390 395 400

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
405 410 415

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
420 425 430

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
435 440 445

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
450 455 460

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
465 470 475 480

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
485 490 495

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
500 505 510

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
515 520 525

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
530 535 540

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
545 550 555 560

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu

565 570 575

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp

580 585 590

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys

595 600 605

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala

610 615 620

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys

625 630 635 640

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

645 650 655

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

660 665

<210> 352

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 352

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ser Trp Gly Gln

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala

165 170 175

Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

180 185 190

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Pro

195 200 205

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

210 215 220

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Gly Tyr Gln Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val

275 280 285

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys

290 295 300

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr

305 310 315 320

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu

325 330 335

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

340 345 350

Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ala Leu Pro Pro Arg

450

<210> 353

<211> 482

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 353

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ser Trp Gly Gln

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala

165 170 175

Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

180 185 190

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Pro

195 200 205

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

210 215 220

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

225 230 235 240

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

245 250 255

Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro

260 265 270

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

275 280 285

Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp

290 295 300

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu

305 310 315 320

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu

325 330 335

Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu

340 345 350

Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Pro Arg

<210> 354

<211> 668

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 354

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ser Trp Gly Gln

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala

165 170 175

Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

180 185 190

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Pro

195 200 205

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

210 215 220

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

225 230 235 240

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

245 250 255

Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

405 410 415

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

420 425 430

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

435 440 445

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

450 455 460

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

465 470 475 480

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Tyr Ile Trp Ala Pro

485 490 495

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu

500 505 510

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro

515 520 525

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
530 535 540
Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe

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

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

<210> 355
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct

<400> 355
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45
Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

50 55 60

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

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

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

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

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
305 310 315 320

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

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

Ala Leu Pro Pro Arg
450

<210> 356
<211> 482
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 356
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

35 40 45

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

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

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

Gln Gln Tyr Ser Glu Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
245 250 255
Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
260 265 270
Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
275 280 285

Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
290 295 300

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

Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln
370 375 380
Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
385 390 395 400
Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
405 410 415
Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
420 425 430

Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
435 440 445
Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
450 455 460
Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
465 470 475 480
Pro Arg

<210> 357
<211> 668
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct

<400> 357

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

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

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

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

245 250 255

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

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

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

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

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
500 505 510

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
515 520 525

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
530 535 540

Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
545 550 555 560

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
565 570 575

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
580 585 590

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
595 600 605

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
610 615 620

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
625 630 635 640

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
645 650 655

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
660 665

<210> 358

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 358

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ile Trp Gly Gln

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala

165 170 175

Ser Val Arg Val Ser Ser Thr Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

180 185 190

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr

195 200 205

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

210 215 220

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

225 230 235 240

Gln Gln Tyr Met Lys Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val

245 250 255

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

260 265 270

Gly Tyr Gln Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val

275 280 285

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys

290 295 300

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr

305 310 315 320

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu

325 330 335

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

340 345 350

Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ala Leu Pro Pro Arg

450

<210> 359

<211> 482

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 359

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Tyr Trp Pro Met Asp Ile Trp Gly Gln

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala

165 170 175

Ser Val Arg Val Ser Ser Thr Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

180 185 190

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Met Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr

195 200 205

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

210 215 220

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

225 230 235 240

Gln Gln Tyr Met Lys Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val

245 250 255

Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro

260 265 270

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

275 280 285

Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp

290 295 300

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu

305 310 315 320

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu

325 330 335

Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu

340 345 350

Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Pro Arg

<210> 360

<211> 668

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 360

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

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

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

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

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

210 215 220

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

225 230 235 240

Gln Gln Tyr Met Lys Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val

245 250 255

Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

405 410 415

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

420 425 430

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

435 440 445

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

450 455 460

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

465 470 475 480

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ile Tyr Ile Trp Ala Pro

485 490 495

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu

500 505 510

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro

515 520 525

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys

530 535 540

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

545 550 555 560

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu

565 570 575

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp

580 585 590

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys

595 600 605

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala

610 615 620

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys

625 630 635 640

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

645 650 655

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

660 665

<210> 361

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 361

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

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

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

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

225 230 235 240

Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Pro Tyr Pro Pro Ser Phe Thr Phe Gly
245 250 255
Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser
260 265 270
Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
275 280 285
Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
290 295 300

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

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

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
435 440 445
Ala Leu His Met Gln
450

<210> 362

<211> 487

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 362

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

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

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

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

210 215 220

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
225 230 235 240
Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Pro Tyr Pro Pro Ser Phe Thr Phe Gly
245 250 255
Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro
260 265 270
Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
275 280 285

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

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

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
420 425 430
Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
435 440 445
Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
450 455 460

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
465 470 475 480

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 363
<211> 673
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 363
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

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

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

165 170 175

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

Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Pro Tyr Pro Pro Ser Phe Thr Phe Gly
245 250 255
Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr
260 265 270
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
275 280 285
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr
290 295 300

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

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
370 375 380
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
385 390 395 400
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
405 410 415

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
420 425 430

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

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

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

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
625 630 635 640
Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
645 650 655
Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro

660 665 670

Arg

<210> 364

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 364

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

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

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

180 185 190

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser
195 200 205

Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
210 215 220

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asn Tyr Pro Pro Ser Phe Thr Phe Gly Gln
245 250 255

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser
260 265 270

Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
275 280 285

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
290 295 300

Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
305 310 315 320

Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
325 330 335

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
340 345 350

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
355 360 365

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
370 375 380

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
385 390 395 400

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
405 410 415

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
420 425 430

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
435 440 445

Leu His Met Gln Ala
450

<210> 365
<211> 486
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 365

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

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

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

165 170 175

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

Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asn Tyr Pro Pro Ser Phe Thr Phe Gly Gln
245 250 255
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270
Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285
Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300

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

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380
Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
385 390 395 400
Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 366

<211> 672

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 366

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30

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

Thr Phe Gly Ser Tyr Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Phe
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Ser Pro Ile Ala Ala Pro Met Asp

115 120 125

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

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

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

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

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
370 375 380

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

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

Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile
515 520 525
Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp
530 535 540
Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
545 550 555 560
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
565 570 575

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
580 585 590
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
595 600 605
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys

610 615 620

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg

625 630 635 640

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

645 650 655

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

660 665 670

<210> 367

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> misc_feature

<222> (293)..(293)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 367

gaggtgcagc tgctggaatc tggcggagga ctggtgcagc ctggcggctc tctgagactg 60

tcttgtgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcgccaggcc 120

cctggcaaag gcctggaatg ggtgtccgcc atcagcgata gcggcggcag cacctactac 180

gccgatagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc canatactgg 300

cccatggaca tctggggcca gggaaccttg gtcaccgtct cctca 345

<210> 368

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 368

gagatcgtgc tgacacagag ccctggcacc ctgagcctgt ctccaggcga aagagccacc 60

ctgtcctgca aagccagcca gagcgtgtcc agcagctacc tggcctggta tcagcaaaag 120

cccggccagg ctccccggct gctgatgtac gatgccagca tcagagccac cggcatcccc 180

gacagatttt ccggctctgg cagcggcacc gacttcaccc tgaccatcag cagactggaa 240

cccgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagtacggca gctggcccct gacatttggc 300

cagggcacaa aggtggagat caaa 324

<210> 369

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 369

gaggtgcagc tgctggaatc tggcggagga ctggtgcagc ctggcggctc tctgagactg 60

tcttgtgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcgccaggcc 120

cctggtaaag gtttggaatg ggtttctgct attctgtcgt ctggtggttc tacttactat 180

gccgattctg ttaagggtag attcaccatt tctagagaca actctaagaa caccttgtac 240

ttgcaaatga actccttgag agctgaagat actgctgttt attactgtgc tagatactgg 300

ccaatggata tttggggtca aggtactctg gtcaccgtct cctca 345

<210> 370

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 370

gagatcgtgc tgacacagag ccctggcacc ctgagcctgt ctcctggtga aagagctact 60

ttgtcttgta gaggggggtca atccgtttcc tcttcttatt tggcttggta tcaacaaaaa 120

ccaggtcaag ctccaagatt attgatgtac gatgcttcta ttagagccac cggtattcca 180

gatagatttt ctggttctgg ttccggtact gatttcactt tgactatctc tagattggaa 240

ccagaagatt tcgctgttta ctactgtcaa caatatcagt cttggccatt gacttttggt 300

caaggtacaa aggttgaaat caaa 324

<210> 371

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 371

gaggtgcagc tgctggaatc tggcggagga ctggtgcagc ctggcggctc tctgagactg 60

tcttgtgccg ccagcggctt caccttcagc agctacccta tgagctgggt gcgccaggcc 120

cctggcaaag gactggaatg ggtgtccgcc atcggaggct ctggcggcag cacctactac 180

gccgatagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatactgg 300

cccatggaca gctggggcca gggaactttg gtcaccgtct cctca 345

<210> 372

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 372

gagatcgtgc tgacacagag ccctggcacc ctgagcctgt ctccaggcga aagagccacc 60

ctgtcctgca aagccagcca gagcgtgtcc agcacatacc tggcctggta tcagcaaaag 120

cccggccagg ctccccggct gctgatctac gatgcctctt ctagagcccc tggcatcccc 180

gacagattca gcggctctgg cagcggcacc gacttcaccc tgaccatcag cagactggaa 240

cccgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagtacagca ccagcccccc gacctttggc 300

cagggcacaa aggtggagat caaa 324

<210> 373

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 373

gaggtgcagc tgctggaatc tggcggagga ctggtgcagc ctggcggctc tctgagactg 60

tcttgtgccg ccagcggctt caccttcagc agctacccta tgagctgggt gcgccaggcc 120

cctggtaaag gtttggaatg ggtttctgct attggtggtt caggtggttg gagttattat 180

gccgattctg ttaagggtag attcaccatt tctagagaca actctaagaa caccttgtac 240

ttgcaaatga actccttgag agctgaagat actgctgttt attactgtgc tagatactgg 300

ccaatggatt cttggggtca aggtactctg gtcaccgtct cctca 345

<210> 374

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 374

gagatcgtgc tgacacagag ccctggcacc ctgagcctgt ctcctggtga aagagctact 60

ttgtcttgtt ggttgtctca atctgtttcc tctacttact tggcttggta tcaacaaaaa 120

ccaggtcaag ctccaagatt attgatctac gatgcttctt ctagagcacc aggtattcca 180

gatagatttt ctggttctgg ttccggtact gatttcactt tgactatctc tagattggaa 240

ccagaagatt tcgctgttta ctactgccaa caatactctg agtggccatt gacttttggt 300

caaggtacaa aggttgaaat caaa 324

<210> 375

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 375

gaggtgcagc tgctggaatc tggcggagga ctggtgcagc ctggcggctc tctgagactg 60

tcttgtgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgaactgggt gcgccaggcc 120

cctggtaaag gtttggaatg ggtttctgct atttctgatt ctggtggttc taggtggtat 180

gccgattctg ttaagggtag attcaccatt tctagagaca actctaagaa caccttgtac 240

ttgcaaatga actccttgag agctgaagat actgctgttt attactgtac gcggtactgg 300

ccaatggata tttggggtca aggtactctg gtcaccgtct cctca 345

<210> 376

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 376

gagatcgtgc tgacacagag ccctggcacc ctgagcctgt ctcctggtga aagagctact 60

ttgtcttgtt ggttgtctca atctgtttcc tctacttact tggcttggta tcaacaaaaa 120

ccaggtcaag ctccaagatt attgatctac gatgcttctt ctagagcacc aggtattcca 180

gatagatttt ctggttctgg ttccggtact gatttcactt tgactatctc tagattggaa 240

ccagaagatt tcgctgttta ctactgccaa caatactctg agtggccatt gacttttggt 300

caaggtacaa aggttgaaat caaa 324

<210> 377

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 377

Arg Ala Ser Gln Leu Gly Ser Phe Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 378

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 378

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 379

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 379

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Tyr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Ser Pro Pro
85 90 95

Ser Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210>

380

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 380

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Val Gly Thr Ser Gly Ala Phe Gly Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 381
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 381
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5
<210> 382
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 382
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5 10
<210> 383
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 383
Ser Ala Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 384

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 384

Ala Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 385

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 385

Leu Ser Trp Ser Gly Ala Phe Asp Asn

1 5

<210> 386

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 386

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 387

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 387

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr

1 5

<210> 388

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 388

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 389

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 389

Ser Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 390

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 390

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 391

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 391

Val Gly Thr Ser Gly Ala Phe Gly Ile

1 5

<210> 392

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 392

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Tyr

1 5

<210> 393

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 393

Gln His Tyr Gly Ser Pro Pro Leu Phe Thr

1 5 10

<210> 394

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 394

Arg Ala Ser Gln Asn Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 395

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 395

Gly Ala Ser Tyr Arg Ala Thr

1 5

<210> 396

<211> 519

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> P5AC1-A2 BCMA CAR construct with R2 epitope

<400> 396

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

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

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

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

195 200 205

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

210 215 220

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

225 230 235 240

Gln Gln Tyr Gln Ser Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val

245 250 255

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

260 265 270

Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser

275 280 285

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

290 295 300

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro

305 310 315 320

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

325 330 335

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys

340 345 350

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly

355 360 365

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

370 375 380

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu

385 390 395 400

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

405 410 415

Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn

420 425 430

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

435 440 445

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly

450 455 460

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

465 470 475 480

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu

485 490 495

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

500 505 510

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

515

<210> 397

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 397

Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys

1 5

<210> 398

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> R2 epitope

<400> 398

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys

1 5 10 15

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser

20 25 30

Gly Gly Gly Gly Ser

35

<210> 399

<211> 1497

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid sequence encoding P5AC1-V2.1

<400> 399

atggcactgc ctgtgaccgc cctgctgctg ccactggccc tgctgctgca cgccgcccgg 60

ccagaggtgc agctgctgga gagcggagga ggactggtgc agccaggagg aagcctgaga 120

ctgtcctgcg ccgcctctgg cttcaccttc agctcctacg ccatgaactg ggtgaggcag 180

gcaccaggca agggactgga gtgggtgtct gccatcctgt ctagcggcgg cagcacctac 240

tatgccgatt ccgtgaaggg ccgcttcaca atcagccggg acaactccaa gaataccctg 300

tacctgcaga tgaacagcct gagagccgag gatacagccg tgtactattg cgccaggtat 360

tggcccatgg acatctgggg ccagggcaca ctggtgaccg tgtcctctgg aggaggagga 420

tccggcggag gaggctctgg cggcggcggc agcgagatcg tgctgacaca gagcccaggc 480

accctgagcc tgtcccctgg agagagagcc accctgtctt gtaggggcgg ccagagcgtg 540

agctcctctt acctggcctg gtatcagcag aagccaggcc aggcccccag actgctgatg 600

tacgacgcct ccatcagggc aacaggcatc cccgatcggt tctctggaag cggatccgga 660

accgacttta cactgaccat ctccaggctg gagcctgagg atttcgccgt gtactattgc 720

cagcagtacc agtcttggcc actgacattt ggccagggca ccaaggtgga gatcaaggga 780

tccggaggag gaggatcttg cccttattcc aacccatctc tgtgcaccac aacccctgca 840

ccaaggccac ctacaccagc acctaccatc gcctctcagc cactgagcct gagacccgag 900

gcctgtaggc ctgcagcagg aggagcagtg cacacacggg gactggactt tgcctgcgat 960

atctacatct gggcacctct ggcaggaaca tgtggcgtgc tgctgctgag cctggtcatc 1020

accctgtact gcaagagagg caggaagaag ctgctgtata tcttcaagca gccctttatg 1080

cgccctgtgc agacaaccca ggaggaggat ggctgctcct gtaggttccc agaagaggag 1140

gagggaggat gtgagctgcg cgtgaagttt tctcggagcg ccgacgcacc tgcataccag 1200

cagggacaga atcagctgta taacgagctg aatctgggcc ggagagagga gtatgacgtg 1260

ctggataaga ggaggggaag ggacccagag atgggaggca agccacggag aaagaacccc 1320

caggagggcc tgtacaatga gctgcagaag gataagatgg ccgaggccta tagcgagatc 1380

ggcatgaagg gagagaggcg ccggggcaag ggacacgacg gactgtacca gggactgtcc 1440

acagccacca aggacaccta tgatgccctg cacatgcagg ccctgccacc aaggtga 1497

<210> 400

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct RQR8 with signal sequence

<400> 400

Met Gly Thr Ser Leu Leu Cys Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gly Gly Ser Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser Asn Val Ser

35 40 45

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

50 55 60

Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Arg Pro

65 70 75 80

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro

85 90 95

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

100 105 110

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys

115 120 125

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

130 135 140

Asn Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val

145 150 155

<210> 401

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 401

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

Leu Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105