



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0007705
(43) 공개일자 2025년01월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 5/0783 (2010.01) A61K 40/11 (2025.01)
A61K 40/31 (2025.01) A61P 31/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07K 14/725 (2006.01)
C12N 15/90 (2006.01) C12N 9/22 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C12N 5/0636 (2025.01)
A61K 40/11 (2025.01)

(21) 출원번호 10-2024-7043433(분할)

(22) 출원일자(국제) 2018년03월09일
심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2020-7014099
원출원일자(국제) 2018년03월09일
심사청구일자 2021년03월09일

(85) 번역문제출일자 2024년12월30일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/055957

(87) 국제공개번호 WO 2019/076486
국제공개일자 2019년04월25일

(30) 우선권주장
PCT/EP2017/076798 2017년10월19일
유럽특허청(EPO)(EP)
PCT/EP2018/053343 2018년02월09일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
셀렉티스 에스.에이.
프랑스, 에프-75013 파리, 튀 드 라 크로아 재리 8

(72) 발명자
버설, 브라이언
미국 뉴욕 10003, 뉴욕, 이스트10번가 70 아파트 4에이치
두샤토, 필리프
프랑스 드라베이 91210, 케 데 다메스, 바토 파웬
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
특허법인(유한) 대아

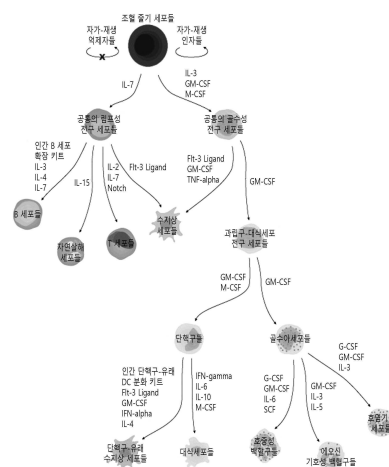
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 개선된 면역 세포들 치료를 위한 NK 억제제들의 타겟인 유전자 통합

(57) 요약

본 발명은 적응 세포 면역요법의 분야에 대한 것이다. 그것은 면역 세포들이 감염되거나 또는 악성인 세포들에 대항하여 그것들의 면역 반응을 향하게 하는 것을 돕는 외인성 코딩 서열(들)의 유전적 삽입을 제공한다. 이들 외인성 코딩 서열들은 더욱 특히 면역 세포들 활성화에 민감성인 내생 유전자 프로모터들의 전사 조절 하에 삽입된다. 이러한 방법은 더 높은 치료 가능성의 더 안전한 면역 일차(primary) 세포들의 생산을 가능하게 한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 40/31 (2025.01)

A61P 31/00 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 14/7051 (2013.01)

C12N 15/907 (2013.01)

C12N 9/22 (2013.01)

C12N 2510/00 (2013.01)

(72) 발명자

주일러, 알렉산드르

미국 뉴욕 10028, 뉴욕, 이스트 82번가 444 5에이
호

프와로, 로랑

프랑스 파리 75020, 레 위니옹 루 드 10

발톤, 줄리앙

미국 뉴욕 10009, 뉴욕, 이스트 12번가 533 아파트
넘버. 5디

명세서

청구범위

청구항 1

세포 면역요법을 위한 적어도 10^6 개의 조작된 1차 면역 세포들을 포함하는 치료적 조성물을 제조하는 방법으로서, 상기 방법은 하기를 포함하고:

- 1차 T-세포들을 포함하는 세포들의 군집(population)을 제공하는 단계; 및

- 상기 1차 T-세포들의 일부 내로 하기 i) 및 ii)를 도입하는 단계:

i) 적어도 하나의 NK 세포 억제제를 코드하는 외인성(exogenous) 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 적어도 하나의 핵산으로서, 이 때 상기 외인성 폴리뉴클레오타이드는 $\beta 2m$ 내생 자리(endogenous locus)에서 통합되는, 적어도 하나의 핵산; 및

ii) 상기 선택된 내생 자리를 특이적으로 타겟으로 하는 적어도 하나의 서열-특이적 희귀(rare)-절단(cutting) 엔도뉴클레아제(endonuclease),

이때 상기 외인성 폴리뉴클레오타이드 서열은 타겟이 된 유전자 통합에 의하여 상기 $\beta 2m$ 내생 자리 내로 삽입 되고,

이때 $\beta 2m$ 내생 자리에 통합되는 상기 외인성 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 적어도 10^6 개의 조작된 1차 T-세포들을 생성하기 위하여, 상기 외인성 폴리뉴클레오타이드 서열은 HLA-E 또는 그것의 무거운 체인 에피토프를 포함하는 그것의 단편을 코드하는 서열을 포함하고, 이때 HLA-E 또는 그것의 단편을 코드하는 상기 서열은 서열 번호 68 또는 서열번호 70이며, 상기 외인성 폴리뉴클레오타이드 서열은, $\beta 2m$ 내생 자리에서 통합될 때, $\beta 2m$ 단편들과 HLA-E 또는 그것의 단편의 융합(fusion)의 발현을 야기하는,

방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 외인성 서열의 상기 삽입은 상기 내생 자리에서 $\beta 2m$ 발현을 불활성화시키는(inactivate),

방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 외인성 폴리뉴클레오타이드 서열은 상기 자리에 존재하는 내생 프로모터(endogenous promoter)의 전사 조절하에 통합되는,

방법.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 내생 자리에서의 상기 내생 프로모터는 T-세포 활성화에 반응하는,

방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 T-세포들에는 키메라 항원 수용체 (CAR)가 부여되고, 선택적으로, 상기 키메라 항원 수용체(CAR)를 코드하는(encoding) 외인성 서열은 TCR 자리에 통합되는,

방법.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 키메라 항원 수용체 (CAR)를 코드하는 상기 외인성 서열은 내생 TCR 서열의 발현을 방지하는,

방법.

청구항 7

제5항에 있어서,

상기 외인성 폴리뉴클레오타이드 서열은 상기 자리에 존재하는 내생 프로모터(endogenous promoter)의 전사 조절하에 통합되고, 상기 내생 자리에서의 상기 내생 프로모터의 활성화는 상기 키메라 항원 수용체 (CAR)를 통한 상기 T-세포의 활성화에 반응하는(responsive),

방법.

청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 특이적 희귀(rare)-절단(cutting) 엔도뉴클레아제(endonuclease)는 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제, TAL-엔도뉴클레아제, 징크 핑거(zinc finger) 뉴클레아제, 호밍(homing) 엔도뉴클레아제 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는,

방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제는 Cas9 또는 Cpf1인,

방법.

청구항 10

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 T-세포들은 인간 1차(primary) T-세포들인,

방법.

청구항 11

제1항에 따른 방법에 의해 얻을 수 있는 적어도 10^6 개의 조작된 1차 T-세포들을 포함하는 치료적 조성물.

청구항 12

내생 유전자 프로모터의 전사 통제 하 통합된, NK 억제제를 코딩하는(encoding) 외인성 서열을 포함하는, 적어도 10^6 개의 조작된 1차 T-세포들의 군집을 포함하는 치료적 조성물로서,

이때 상기 외인성 서열은 HLA-E 또는 그것의 무거운 체인(heavy chain) 에피토프를 포함하는 그것의 단편을 코딩하는(encoding) 서열을 포함하고, 이때 HLA-E 또는 그것의 단편을 코딩하는 상기 서열은 서열번호 68 또는 서열번호 70이며, 그리고 $\beta 2m$ 내생 자리에서 통합될 때, $\beta 2m$ 단편들과 HLA-E 또는 그것의 단편의 융합(fusion)의 발현을 야기하는,

치료적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 외인성 서열은 $\beta 2m$ 자리에 통합되는,

치료적 조성물.

청구항 14

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 T-세포에는 키메라 항원 수용체가 부여되고, 그리고 선택적으로 유전자형 $[TCR]^{\text{음성}}[\beta 2m]^{\text{음성}}$ 을 갖는,

치료적 조성물.

청구항 15

제14항에 있어,

상기 CAR을 코딩하는 외인성 서열은 TCR 자리에서 통합되는,

치료적 조성물.

청구항 16

암 또는 감염의 치료에 사용하기 위한, 제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 치료적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 적응(adaptive) 세포 면역요법(immunotherapy) 분야와 관련된다. 그것은 종양들과 같은 면역 저항을 발달시키는 병적 측면들에 대항하는 일차(primary) 면역 세포들의 기능성을 향상시켜, 이들 면역(immune) 세포들의 치료 가능성을 개선하는 것을 목적으로 한다. 특히, 본 발명의 방법은 특히 그것들이 기증자들(donors)로부터 유래될 때, 상기 T-세포들의 이식(engraftment)를 유리하게 하고 환자의 NK 세포 공격으로부터 동종이계(allogeneic) T-세포들 거부를 예방하기 위하여, NK 억제제들을 코딩하는 외인성 코딩(conding) 서열(들)의 유전적 삽입과 제공한다. 이들 외인성 코딩 서열들은 더욱 특히, $\beta 2m$ 자리(locus)에서, 면역 세포들 활성화에 민감하지 않은 프로모터들 또는 생명에 위협이 되는 염증성 질병들 또는 종양 미세환경에 따라, 면역 세포들 활성화에 따라, 상향조절되는 내생(endogenous) 유전자 프로모터들의 전사 통제 하 세포의 게놈 내로 삽입된다. 본 발명은 나아가 상기 특정 자리들에서 이러한 타겟이 된 삽입들을 수행하기 위하여, AAV 벡터들과 같은, 기증자(donor) DNA 벡터들 및 서열-특이적(specific) 엔도뉴클레아제 시약들(reagents)을 제공한다. 본 발명의 방법은 세포 요법에서 그것들의 효율적인 사용을 위하여 조작된 일차(primary) 면역 세포들의 안전성 및 치료 가능성을 개선하는데 공헌한다.

배경 기술

[0003] 조혈 세포 계통들(lineages)을 포함하는 일차(primary) 면역 세포 군집들(populations)의 효과적인 임상학적 적용이 특히 HIV 감염 및 백혈병인, 다양한 병적 측면들에 대항하여 10 년 이상 다수의 임상 시험들에 의하여 확립되어 왔다 (Tristen S.J. et al. (2011) Treating 암 with genetically engineered T cells. Trends in Biotechnology. 29(11):550-557).

[0004] 그러나, 이들 임상 시험들의 대부분은 환자 자신들로부터 또는 양립가능한 기증자들로부터 수득된, 주로 NK 및 T-세포들인 면역 세포들을 이용하여 왔는데, 이는 환자의 면역 체계를 감소시키거나 또는 약화시키기 위한(get around) 전략들을 이미 세운 질병들을 극복하기 위하여, 이용가능한 면역 세포들의 수, 그것들의 적합함, 및 그것들의 효율에 대하여 일부 제한들을 가져왔다.

[0005] 동종이계(allogeneic) 면역 세포들의 조달로의 주된 진전으로서, "기성품인(off-the-shelf)" 치료적 제품들로서 이용가능한, 보편적인 면역 세포들이 유전자 편집에 의하여 생산되어 왔다. (Poirot et al. (2015) Multiplex Genome-Edited T-cell Manufacturing Platform for "Off-the-Shelf" Adoptive T-세포 Immunotherapies Cancer Res. 75: 3853-64). 이들 보편적인 면역 세포들은 그것들의 자가-인식 유전적 결정 요인들인, 이중 사슬-개집에 의하여 방해의 효과와 함께, 기증자들로부터 유래한 면역 세포들 내로 특정 희귀(rare)-절단(cutting) 엔도뉴클레아제를 발현시킴으로써 수득가능하다.

[0006] 처음에 메가뉴클레아제들(Meganucleases)이라고 불렸던 (Smith et al. (2006) A combinatorial approach to create artificial homing endonucleases cleaving chosen sequences. Nucl. Acids Res. 34 (22):e149.) 세기가 바뀔 때까지 첫 번째 프로그램 작동이 가능한 서열-특이적 시약들의 출현 이래, 다른 종류들의 서열-특이적 엔도뉴클레아제들 시약들이 개선된 특이성, 안전성 및 신뢰성을 제공하며 개발되어 왔다.

[0007] 절단 촉매적 도메인과 TALE 결합 도메인의 융합들인 TALE-뉴클레아제들 (W02011072246)은 말초(peripheral) 혈액(blood) 단핵(mononuclear) 세포 (PBMC)로부터 특히 T-세포인, 일차(primary) 면역 세포들에 성공적으로 적용되어 왔다. TALEN®의 이름으로 시장에 나온, 이러한 TALE-뉴클레아제들은 특히 그 안에서 CD52 및 TCR (T-세포 수용체)을 코딩하는 유전자들이 방해되는 동종이계 치료적 T-세포들을 생산하기 위하여, 기증자들로부터 유래한 T-세포들에서, 유전자 서열들을 동시에 불활성화시키는데 현재 사용되는 것들이다. 이들 세포들은 암 환자들을 치료하기 위한 키메라(chimeric) 항원(antigen) 수용체들(receptors) (CAR)을 지니고 있다고 생각될 수 있다 (US2013/0315884). TALE-뉴클레아제들은 매우 특이적인 시약들인데, 이는 그것들이 절단 도메인 Fok-1의 다이머화를 얻기 위한 필수적인(obligatory) 헤테로다이머 형태로 쌍에 의하여 DNA에 결합할 필요가 있기 때문이다. 왼쪽 및 오른쪽 헤테로다이머 멤버들 각각은 30 내지 50 bp 전체적인 특이성의 타겟 서열들의 스패닝(spanning)과 함께 약 14 내지 20 bp의 다른 핵(nucleic) 서열들을 인식한다.

[0008] 다른 엔도뉴클레아제들 시약들이 박테리아 S. 피오게네스(pyogenes)의 타입 II 원핵세포의 CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short palindromic Repeats)의 요소들에 기초하여 개발되어 왔다. RNA-가이드된(guided) 뉴클레아제(nuclease) 시스템 (Gasiunas, Barrangou et al. 2012; Jinek, Chylinski et al. 2012)으로 불리는 이들 멀티-요소 시스템은 몇몇 특정 게놈 서열들로 상기 뉴클레아제를 이끄는 능력을 가진 가이드 RNA 분자로 커풀링된 Cas9 또는 Cpf1 엔도뉴클레아제 패밀리의 멤버들을 수반한다 (Zetsche et al.

(2015). Cpf1는 박테리아에서 면역을 제공하는 단일 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제로 포유류 세포들에서 게놈 편집을 위하여 적응될 수 있다. Cell 163:759-771). 이러한 프로그램 작동이 가능한 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제들은 생산하기 쉬운데, 이는 절단 특이성이 쉽게 설계되고 저렴하게 생산될 수 있는 RNA 가이드의 서열에 의하여 결정되기 때문이다. CRISPR/Cas9의 특이성은 그러나 타겟인 유전적 서열에서 특정(particular) 모티프(motif) (PAM) 가까이에서 위치되어야 하는, 약 10 pb의 TAL-뉴클레아제들보다 더 짧은 서열들에 기초한다. 유사한 시스템들이 아르곤노트(Argonaute) 단백질들과 조합된 DNA 단일 가닥 올리고뉴클레오타이드 (DNA 가이드)를 이용하여 기재되어 왔다 (Gao, F. et al. DNA-guided genome editing using the Natronobacterium gregoryi Argonaute (2016) doi:10.1038/nbt.3547).

[0009] 징크-핑거 뉴클레아제들 또는 TAL-뉴클레아제 (예: MegaTAL)와 조합되거나 또는 그렇지 않은, 호밍(homing) 엔도뉴클레아제들 (예: I-OnuI, 또는 I-CreI)로부터 유래된 다른 엔도뉴클레아제 시스템들이 또한 특이성을 입증하였으나, 지금까지 그다지 확장되지 않았다.

[0010] 동시에, 신규한 특이성들이 이식유전자를 가진 T-세포 수용체들 또는 소위 키메라 항원 수용체들 (CARs)를 통하여 면역 세포들에 부여될 수 있다 (Jena et al. (2010) Redirecting T-cell specificity by introducing a tumor-specific chimeric 항원 receptor. Blood. 116:1035-1044). CAR들은 단일 융합 분자에서 하나 이상의 신호전달(signaling) 도메인들과 관련된 타겟팅 모이어티를 포함하는 재조합 수용체들이다. 일반적으로, CAR의 결합 모이어티(moiety)는 가요성(flexible) 링커에 의하여 연결된 가벼운 그리고 무거운 가변 단편들을 포함하는 단일(single)-체인(chain) 항체(antibody) (scFv)의 항원-결합 도메인으로 구성된다. 수용체 또는 리간드 도메인들에 기초한 결합 모이어티들 또한 성공적으로 사용되어 왔다. 일 세대 CAR들을 위한 신호전달(signaling) 도메인들은 CD3제타(zeta) 또는 Fc 수용체 감마 체인들의 세포지리 영역으로부터 유래된다. 일 세대 CAR들은 T 세포 세포독성으로 성공적으로 방향전환(redirec)하는 것으로 보여져 왔으나, 그것들은 체내에서 항-종양 활성 및 연장된 확장을 제공하는데 실패하였다. CD28, OX-40 (CD134), ICOS 및 4-1BB (CD137)를 포함하는 공(co)-자극(stimulatory) 분자들로부터의 신호전달(signaling) 도메인들이 CAR 변형된 T 세포들의 생존을 향상시키고 증식을 증가시키기 위하여 단독으로 (이 세대) 또는 조합하여 (삼 세대) 첨가되어 왔다. CAR들은 T 세포들이 림프종 및 고형 종양들을 포함하는 여러가지 악성종양들로부터의 종양 세포들의 표면에서 발현되는 항원들에 대항하여 방향전환되는 것을 성공적으로 가능하게 해왔다.

[0011] 최근에 "UCART19" 제품으로도 불리는 키메라 항원 수용체 (CAR) 타겟팅 CD19 악성 항원을 가진 것으로 여겨지는, TALE-뉴클레아제들을 이용하여 그것들의 T-세포 수용체 (TCR)가 방해된 조작된 T-세포들은 난치성(refractory) 백혈병을 가진 적어도 두 명의 유아들에게서 치료 가능성을 보여주었다 (Leukaemia success heralds wave of gene-editing therapies (2015) Nature 527:146-147). 이러한 UCART19 세포들을 얻기 위하여, TALE-뉴클레아제는 TCR 유전자 파괴(disruption)를 작동하기 위하여 캡이 된(capped) mRNA의 전기천공으로 일시적으로 세포들 내로 발현시킨 반면, 키메라 항원 수용체 (CAR CD19)를 코드하는 카세트(cassette)가 레트로바이러스 벡터를 이용하여 게놈 내로 무작위로 도입되었다.

[0012] 이 후자의 접근에서, 유전자 불활성화 및 키메라 항원 수용체를 발현시키는 단계들은 "엑스(ex)-비보(vivo)"에서 T-세포의 활성화를 유도한 후 독립적으로 수행된다.

[0013] 그러나 일차(primary) 면역 세포들을 조작하는 것은 이러한 세포들의 성장/생리에 어떠한 결과도 없지 않다. 특히 하나의 도전은 그것들의 면역 반응 및 수명을 상당히 감소시키는 세포들 소진(exhaustion)/무반응(anergy)을 피하는 것이다. 이것은 환자 내로 그것들의 주입보다 빨리 세포들이 인공적으로 활성화될 때 발생할 가능성이 높다. 그것은 또한 세포가 너무 반응을 하는 CAR를 가진 것으로 여겨지는 경우이다.

[0014] 이들 곤란들을 피하기 위하여, 본 발명자들은 면역 세포들의 치료 가능성을 증가시키는 외인성(exogenous) 유전적 서열들을 발현시키기 위하여 T-세포 활성화 동안 몇몇 주요 유전자들의 전사 조절의 이점을 취한 것에 대하여 생각하였다. 면역 세포 활성화 후 공(co)-발현되거나 또는 발현되는 외인성 유전적 서열들은 서열-특이적 엔도뉴클레아제 시약들을 이용하여 유전자 타겟이 된 삽입에 의하여 도입되어, 그것들의 코딩 서열들이 상기 자리들(loci)에 존재하는 내생(endogenous) 프로모터들의 통제 하 번역된다. 대체하여, 면역 세포 활성화 동안 발현되지 않는 자리들은 게놈의 어떠한 유해한 결과들 없이 발현 카세트들의 통합을 위한 "안전한-항구(harbor) 자리들"로서 사용될 수 있다.

[0015] 본 발명에 따라 이들 세포 조작 전략들은 세포 고갈을 제한함으로써와 더불어, 특히 그것들의 수명, 지속성 및 면역 활성화에 의하여, 일반적으로 일차(primary) 면역 세포들의 치료 가능성(therapeutic potential)을 강화시키는 경향이 있다. 본 발명은 동종이계 치료 전략들의 부분으로서 기증자들로부터와 함께 자가조직의 autologous)

치료 전략들의 부분으로서 환자들로부터 유래된 일차 세포들로 수행될 수 있다.

도면의 간단한 설명

도면들 및 표들의 간단한 기재

도 1 : 특정 면역 세포 종류들에서 특이적으로 활성화되는 내생 프로모터들의 전사 조절 하 특정 자리들에서 외인성 서열들을 도입함으로써 조절 줄기 세포들 (HSCs)을 조작하기 위한 전략들. 도면은 본 발명에 따라 원하는 조절 계통들에서 발현을 위하여 외인성 코딩 서열(들)이 삽입될 수 있는 자리들인, 특정 내생 유전자들의 예들을 목록으로 한 것이다. 그 목표는 선택된 이식유전자들을 발현시킬, 그것들을 위하여 인-비보에서 면역 세포들을 생산하기 위하여, 환자들 내로 이식되는 조작된 HSC들을 엑스-비보에서 생산하는 반면, 그것들이 원하는 계통으로 분화되는 것이다.

도 2: TRAC 자리에서 항-CD22 CAR 외인성 코딩 서열, 그리고 또한 CD25 및 PD1 자리들에서 IL-15 외인성 코딩 서열을 삽입하기 위하여 실험 섹션에서 사용된 기증자 서열들의 개략적인 대표. A: 면역 세포에 의하여 CD25 및 IL-15 폴리펩타이드들의 공동-전사를 수득하기 위하여 CD25 자리에서 IL-15의 부위 특이적 삽입을 위하여 설계된 기증자 주형 (지정된 IL-15m-CD25). 서열들은 실시예들에 상세히 기재되어 있다. B: PD1 내생 유전자의 프로모터의 전사 활성화 하 IL-15의 전사를 수득하기 위하여 PD1 자리에서 IL-15의 부위 특이적 삽입을 위하여 설계된 기증자 주형 (지정된 IL-15m-PD1). PD1 오른쪽 및 왼쪽 경계 서열들은 PD1 내생 코딩 서열을 온전하거나 또는 방해된 것이 유지되도록 선택될 수 있다. 이 후자의 경우에서, PD1은 녹아웃되는 반면 IL-15은 녹아웃되고 전사된다. C: TCR 자리 (예: TRAC) 내로 키메라 항원 수용체 (예: 항-CD22 CAR)의 부위 특이적 삽입을 위하여 설계된 기증자 주형. 일반적으로 왼쪽 및 오른쪽 경계들은 환자들 내로 동종이게 이식에 적합한 [TCR]^{음성}[CAR]^{양성} 조작된 면역 세포들을 수득하기 위하여 TCR을 방해할 수 있도록 선택된다.

도 3: 유동세포 분석법은 항-CD22 CAR가 또한 TRAC TALEN®을 이용하여 TRAC 자리에서 통합되는 문맥에서, 각각 PD1 또는 CD25 TALEN®을 이용하여, PD1 또는 CD25 자리에서 IL-15m의 타겟된 통합의 빈도를 측정한다. 이들 결과들은 TRAC 자리에서 CAR 항-CD22와 함께 PD1 또는 CD25 자리들에서 IL-15 코딩 서열 둘 다의 효율적인 타겟이 된 통합을 보여준다. A: 가짜(mock) 형질주입된 일차 T-세포들. B: TCR 및 PD1 자리들에서 이중 통합을 위하여 특정 TALEN® 및 도 1 에 기재된 기증자 서열들로 형질주입된 일차 T-세포들 (B 및 C). C: TCR 및 CD25 자리들에서 이중 통합을 위한 특정 TALEN® 및 도 1에 기재된 기증자 서열들로 형질주입된 일차 T-세포들 (A 및 C).

도 4: 도 5 및 6에 보여진 결과들을 얻기 위하여 일차(primary) 면역 세포들을 형질주입하기 위한 실험 섹션에서 사용된 외인성 서열들의 개략적 대표도.

도 5 및 6: 유동세포 분석법은 항 CD3/CD28 비-특이적 활성화 (Dynabeads®) 및 종양 세포 활성화 (raji 종양 세포들)에 의존적인 CAR가 되면, 특정 TALEN® (TCR 및 CD25) 및 도 4의 기증자 주형들로 형질주입된 독자생존 가능한 T-세포들 중 LNGFR 발현을 측정한다. 도 6에 보여지는 대로, LNGFR 발현은 CAR/종양 이용되면 [CAR 항-CD22] 양성 세포들에서 특이적으로 유도되었다.

도 7 및 8: 유동세포 분석법은 종양 세포 활성화 (raji 종양 세포들) 및 항CD3/CD28 비-특이적 활성화 (Dynabeads®)이 되면 특정 TALEN® (TCR 및 CD25) 및 도 4의 기증자 주형들로 형질주입된 독자생존 가능한 T-세포들 중 CD25 발현을 측정한다. 도 8에 보여지는 대로, CD25 발현은 CAR/종양 이용되면 [CAR 항-CD22] 양성 세포들에서 특이적으로 유도되었다.

도 9: 도 11 및 12에 보여진 결과들을 얻기 위하여, 일차(primary) 면역 세포들을 형질주입하기 위하여 실험 섹션에서 사용된 외인성 서열들의 개략적 대표도.

도 10 및 11: 유동세포 분석법은 종양 세포 활성화 (raji 종양 세포들) 및 항CD3/CD28 비-특이적 활성화 (Dynabeads®)되면 특정 TALEN® (TCR 및 PD1) 및 도 9의 기증자 주형들로 형질주입된 독자생존 가능한 T-세포들 중 LNGFR 발현을 측정한다. 도 11에 보여지는 대로, LNGFR 발현은 CAR/종양 이용되면 [CAR 항-CD22] 양성 세포들에서 특이적으로 유도되었다.

도 12: 유동세포 분석법은 TALEN® (TCR 및 PD1)를 이용하여 그리고 이용하는 것 없이, 종양 세포 활성화 (raji 종양 세포들) 및 항CD3/CD28 비-특이적 활성화 (Dynabeads®)되면 도 9의 기증자 주형들로 형질주입된 독자생존 가능한 T-세포들 중에서 내생 PD1 발현을 측정한다. PD1은 TALEN 치료에 의하여 효율적으로 녹아웃되었다 (54 %

중 PD1의 8% 남아있는 발현).

도 13: PD1 자리 내로 IL-15 외인성 코딩 서열들의 삽입을 위한 TALEN® 및 도 2에 기재된 기증자 주형으로 형질주입된 본 발명에 따른 [CAR]양성 (CARm) 및 [CAR]음성 조작된 면역 세포들에서 IL-15 생산을 보여주는 도해. 전사가 내생 PD1 프로모터의 통제 하에 있었던 IL15이 종양 세포 활성화 (raji 종양 세포들) 및 항CD3/CD28 비-특이적 활성화 (Dynabeads®) 되면 효율적으로 유도되었고 배양 배지에서 분비되었다.

도 14: 본 발명에 따라 조작된 면역 세포들에 의하여 활성화 후 시간이 경과함에 따라(일) 분비된 IL-15의 양을 보여주는 그래프. A: 도 2A (IL-15m_CD25) 및/또는 2C (CARm)에 기재된 DNA 기증자 주형들을 이용하는, CD25 자리에서 IL-15 코딩 서열의 통합에 의하여 조작된 세포들. B: 도 2B (IL-15m_PD1) 및/또는 2C (CARm)에 기재된 DNA 기증자 주형들을 이용하여 PD1 자리에서 IL-15 코딩 서열의 통합에 의하여 조작된 세포들. 양 자리들에서 통합은 유사한 IL-15 분비 프로파일들을 보여준다. IL-15의 분비는 CAR의 종양 특이적 활성화에 의하여 상당히 증가된다.

도 15: 실시예 2에 기재된 대로 생존 분석 (순차적 사멸 분석)에서 시간 경과에 따른 CD22 항원 (루시페라제 신호)를 발현시키는 Raji-Luc 종양 세포들의 수를 보고하는 그래프. 면역 세포들 (PBMCs)은 PD1 (A) 또는 CD25 자리 (B)에서 IL-15 코딩 서열들을 통합하고 TCR 자리에서 항-CD22-CAR를 발현시켜 (이로써 TCR 발현을 방해하기 위하여) 조작되었다. 이 분석에서, 종양 세포들은 배양 배지에 정기적으로 첨가된 반면, CAR 양성 세포들에 의하여 부분적으로 또는 전체적으로 제거된다. PD1 또는 CD25 세포들에서 IL-15의 재-발현은 극적으로 CAR 양성 세포들에 의한 종양 세포들의 제거를 돕는다.

도 16: IL-12 및 gp130Fc를 코딩하는 외인성 서열들을 PD1 자리에서 삽입하기 위하여 실험 섹션에서 사용된 기증자 서열들의 개략적 대표도. A: PD1 내생 코딩 서열을 방해하는 반면, IL-12a 및 IL-12b의 공동-전사를 얻기 위한 PD1 자리에서 IL-12a 및 IL-12b 코딩 서열들 (서열번호 :47 및 48)의 부위 특이적 삽입을 위하여 설계된 기증자 주형 (지명된 IL-12m_PD1). PD1 자리 서열들에 상동인 오른쪽 및 왼쪽 경계 서열들은 적어도 100pb 길이, 바람직하게는 적어도 200 pb 길이, 그리고 더욱 바람직하게는 적어도 300 pb 길이이며, 서열번호 :45 및 46을 포함한다. 서열들은 표 5에 상세히 기재된다. B: PD1 내생 코딩 서열을 방해하는 반면, PD1 프로모터 하 PD1 자리에서 전사를 얻기 위하여 gp130Fc 코딩 서열들 (서열번호 :51)의 부위 특이적 삽입을 위하여 설계된 기증자 주형 (지명된 gp130Fcm_PD1). PD1 자리 서열들에 상동인 오른쪽 및 왼쪽 경계 서열들은 적어도 100pb 길이, 바람직하게는 적어도 200 pb 길이, 그리고 더욱 바람직하게는 적어도 300 pb 길이이며, 서열번호 :45 및 46을 포함한다. 서열들은 표 5에 상세히 기재된다.

도 17: MHC-I 음성 T 세포들은 NK 세포 공격에 대하여 타겟이 될 수 있다. [β 2m]음성(neg) T-세포들이 나타내어진 E:T 비율들에서 CD2/NKp46 활성화된 NK 세포들의 부존재 및 존재에서 배양되었다. 데이터들은 테스트된 모든 E:T 비율들에서 MHC I 음성 T 세포들의 50% 소모(depletion)보다 더 큰 것을 입증한다.

도 18: NK 및 동종이계(allogeneic) T 세포 세포독성 활성 둘 다에 내성인 조작된 CAR T 세포들 산물들을 수득하기 위한 본 발명의 방법에 따라 효율적으로 사용된 전략을 보여주는 도해들.

도 19: TRAC 및 β 2m 자리들 각각에서 CAR 및 NK 억제제들의 이중 타겟된 통합을 위한 타겟이 된 통합 구조체들의 도식. (실시예 3 참조).

도 20: 본 발명이 CAR 양성 T 세포들에서 β 2m 자리에서 통합된 외인성 서열에 의하여 코딩될 수 있는 HLA-E 트리머(trimer)의 일반적 구조.

도 21: 실시예 3에서 제시된 실험들에 따라 수득된 TRAC/B2M 결핍된(deficient) T 세포들에서 CAR and NK 억제제 구조체들의 이중 타겟이 된 통합. 타겟이 된 통합 구조물들(constructions) 및 TALEN들로 처리된 조작된 CAR T 세포들의 유동세포 분석법 분석. NK 억제제 발현은 TRAC/B2M 결핍된 CAR + T 세포들에 뒷받침된다(documented).

표 1: 다양한 바이러스들로부터의 ISU 도메인 변종들.

표 2: 자연 및 인공 기원들로부터의 FP 폴리펩타이드의 아미노산 서열들.

표 3: 본 발명에 따른 외인성 코딩 서열을 삽입함으로써 유리하게 변형 또는 불활성화될 수 있는 면역 세포들 억제 경로들 내에 관련된 유전자들의 목록.

표 4: 실시예 1에 언급된 서열들.

표 5: 실시예 2 및 3에 언급된 서열들.

표 6: 그 안에서 유전자 타겟이 된 삽입이 면역 세포들 치료 가능성을 개선하기 위하여 본 발명에 따라 추구되는, T-세포 활성화되면 상향조절되는 인간 유전자들의 목록(CAR 활성화 민감성 프로모터들).

표 7: (T-세포 활성화에 독립적이거나 의존적인) 면역 세포 활성화 동안 꾸준히 전사되는 유전자들의 선택.

표 8: T-세포 활성화되면 일시적으로 상향조절되는 유전자들의 선택.

표 9: T-세포 활성화되면 24 시간 초과 넘게 상향조절되는 유전자들의 선택.

표 10: 면역 세포 활성화되면 하향조절되는 유전자들의 선택.

표 11: T-세포 활성화 되면 침묵하는 유전자들의 선택 (안전한 항구 유전자 타겟이 된 통합 자리들).

표 12: 본 발명에 따라 외인성 코딩 서열들의 유전자 통합에 유용한 (다중 종양으로부터 얻어진) 종양 소모된 침윤성 림프구들에서 상향조절되는 유전자 자리들의 목록.

표 13: 본 발명에 따라 외인성 코딩 서열들의 유전자 통합에 유용한 혈중산소 감소된 종양 조건들에서 상향조절된 유전자 자리들의 목록.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018]

발명의 개요

[0019]

비(non)-상동(homologous) 말단(end)-연결(joining) (NHEJ) 및 상동성(homology)-향하는(directed) 수선(repair) (HDR)은 인 비보(in vivo)에서 DNA 손상들을 수선하는데 사용되는 두 개의 주된 경로들이다. 후자의 경로는 주형-의존적 방식으로 손상을 수선한다 (HDR은 DNA 수선 주형으로서 시스터 크로마티드(chromatid)를 자연발생적으로 이용한다). 상동 재조합은 외인성으로 공급된 기증자 주형을 이용하여 타겟이 된 DNA 변형들로 게놈들을 정확히 편집하기 위하여 수 십년 동안 사용되어 왔다. 회귀-절단 엔도뉴클레아제들을 이용한 타겟 위치에서 이중 가닥(double strand) 손상(break) (DSB)의 인공적인 생성은 상동 재조합의 효율을 상당히 향상시킨다 (예컨대 US 8,921,332). 또한 손상 부위와 상동인 DNA 서열들을 포함하는 기증자 주형과 함께 회귀-절단 엔도뉴클레아제의 공-전달은 또한 유전자 삽입 또는 유전자 수정(correction)과 같은 HDR-기반의 유전자 편집을 가능하게 한다. 그러나, 이러한 기술들은 몇몇 기술적 제한들 때문에, 일차(primary) 면역 세포들, 특히 CAR T-세포들에서 널리 이용되지 않아 왔다: 세포사를 이끄는 이러한 종류들의 세포들 내로 DNA를 형질주입(transfect)하는 것의 어려움, 면역 세포들은 제한된 수명 및 세대 수들을 갖는다, 상동 재조합은 보통 낮은 빈도로 발생한다.

[0020]

지금까지 서열 특이적 엔도뉴클레아제 시약들은 NHEJ 경로를 이용하여 유전자 불활성화를 위하여 일차(primary) 면역 세포들에서 주로 사용되어 왔다 (예컨대 WO2013176915).

[0021]

CAR T-세포들의 입양(adoptive) 이동(transfer)은 다양한 암들에 대항하여 싸우는 매우 유망한 전략에 해당한다. 이러한 요법들의 임상적 결과는 이식하고(engraft), 증식하고 그리고 명확히 환자들 내에서 특이적으로 종양 세포들을 죽이기 위하여 효과기(effector) 세포들의 능력에 직접적으로(intimately) 연결된다.

[0022]

동종이계(allogeneic) CAR T-세포 주입이 고려될 때, 숙주(host) 대(versus) 이식편(graft) 및 이식편 대 숙주 반응들은 중요한 항종양 결과들을 끌어내고 숙주 조직 손상들을 최소화하기 위하여, 입양적으로(adoptively) 이동된 세포들의 거부를 예방하기 위하여 피해야 한다.

[0023]

본 발명은, 그 안에 NK 억제제를 코딩하는 외인성 서열이 T-세포 활성화 동안 그것의 발현을 위하여 부위 특이적(site directed) 유전자 편집에 의하여 삽입된, $\beta 2m$ 결핍된 CAR T-세포들을 성공적으로 만들어냄으로써 전술한 고려들을 다루기 위한 신규한 세포-조각(engineering) 전략을 제공한다.

[0024]

본 발명의 하나의 주요 이점은 내생 프로모터들의 통제 하, NK 억제제를 코딩하는 이러한 외인성 서열들을 위치시키는 것이며, 이는 전사 활성이 면역 세포들 활성화의 효과들에 의하여 감소되지 않는다.

[0025]

선회되는 측면에서, 본 발명은 우선적으로는, 바람직하게는, $\beta 2m$ 대신에 발현되는, 상기 $\beta 2m$ 자리의 내생 프로모터의 통제 하 상기 통합된 유전자 전사를 갖기 위하여 타겟 세포에서 $\beta 2m$ 자리에서 부위 특이적(site directed) 유전자 편집, 특히 유전자 삽입 (또는 복수 유전자 삽입들)을 수행하는 것에 의존한다. 대체하여, 본 발명은 기증자 주형에서 내부(internal) 리보솜(ribosome) 진입(entry) 부위(site) (IRES)의 또는 (예컨대 2A

시스(cis)-작용하는(acting) 하이드롤라제 요소들) 시스-조절 요소들의 사용을 통하여 원래의(native) 유전자의 발현을 유지하는 동안 내생 프로모터 하인 통합된 유전자들 전사를 갖도록 일차(primary) 면역 세포들에서 유전자 편집을 수행하는 것에 의존할 수 있다.

[0026] 추가의 측면들에서, 본 발명은 면역 세포들 활성화로 상향조절되는 선택된 유전자 자리들에서 또는 TCR 자리들에서 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현시키는 것에 의존한다. CAR를 코딩하는 외인성 서열(들) 및 내생 유전자를 코딩하는 서열(들)은, 예컨대 또한 도입되는 내부 리보솜 진입 부위 (IRES)에 의하여 또는 시스-조절 용소들(예컨대 2A 시스-작용하는 하이드롤라제 요소들)에 의하여 분리되는 것에 의하여 공(co)-전사(transcribe)될 수 있다. 예컨대, CAR를 코딩하는 외인성 서열들은 각각 종양들의 인접한 환경에서 제노바이오틱스(xenobiotics) 및 저산소증에 의도되는 유전자 센서들인, 아릴(aryl) 탄화수소(hydrocarbon) 수용체 (AhR)또는 전사 인자 저산소증-유도 인자인, HIF1a와 같은 종양 미세환경에 의하여 활성화되는 내생 유전자들의 프로모터의 전사 통제 하 위치될 수 있다.

[0027] 바람직한 예들에서, 본 발명의 방법은 바람직하게는 AAV6 기반의 벡터 내로 세팅된 DNA 수선 매트릭스의 존재 하, 제한되지 않는 예들로서, TALEN, ZFN 또는 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제들과 같은, 서열-특이적 뉴클레아제 시약들을 발현시킴으로써 종양 미세환경 하 높게 전사되는 자리에서 이중-가닥 손상을 일으키는 단계를 포함한다. 이 DNA 기증자 주형은 일반적으로 (종결 코돈 및 폴리A 서열들) 조절 유전적 요소들 및 고유의 또는 복수 개의 오픈 리딩 프레임들을 끼워넣은 두 개의 상동성 암들(arms)을 포함한다.

[0028] NK 억제제들을 코딩하는 외인성 서열들은 바람직하게는 UL18 [Uniprot #F5HFB4] and UL16 [also called ULBP1 - Uniprot #Q9BZM6], 그것의 융합들 또는 단편들과 같은, 바이러스 침투소들(evasins) 또는 비(non) 다형(polymorphic) 클래스(class) I 분자들을 코딩하는 서열들을 포함한다.

[0029] 선호되는 예에 따라 상기 외인성 서열은 HLA-G 또는 HLA-E 또는 그것의 기능적 변종(variant)과 적어도 80% 아미노산 서열 동일성(identity)을 보이는 폴리펩타이드를 코딩한다.

[0030] 이들 외인성 서열들은 (닉-인에 의하여 닉-아웃) 상기 자리에 존재하는 내생 코딩 서열(들)을 변형 또는 결실시킴으로써 게놈 내로 도입될 수 있어, 유전자 불활성화가 트랜스제네시스(transgenesis)와 결합될 수 있다.

[0031] 타겟이 된 자리 및 면역 세포들 활성화에서 그것의 수반에 의존하여, 타겟이 된 내생 유전자는 그것의 원래의 기능을 유지하거나 또는 불활성될 수 있다. 타겟이 된 유전자가 면역 세포들 활성화에 필수적이라면, 이 삽입 절차는 유전자 불활성화 없이 단일 닉-인(knock-in) (KI)을 만들어낼 수 있다. 반대로, 만약 타겟이 된 유전자가 면역 세포들 억제/소진(exhaustion)에 관련되는 것으로 간주된다면, 삽입 절차는, 바람직하게는 내생 서열을 닉-아웃시킴으로써, 내생 유전자의 발현을 예방하도록 설계되는 반면, 도입된 외인성 코딩 서열(들)의 발현을 가능하게 한다.

[0032] 더 특정 측면들에서, 본 발명은 제한되지 않는 예로서, PD1, PDL1, CTLA-4, TIM3, LAG3, TNFa 또는 IFNg와 같은, 특정 자리들에서 (원래의 유전자 파괴 없이 또는 이와 함께) 타겟이 된 통합에 의하여 CAR 신호전달 경로의 활성화 후, 여러가지 동역학들로, 타겟 유전자 발현을 상향-조절하는 것에 의존한다.

[0033] 더욱 더 특정 측면에서, 조작된 면역 세포들, 바람직하게는, 이들 자리들에 존재하는 내생 프로모터들의 통제 하 그것들의 발현을 위한 PD1, CD25 또는 CD69 내생 자리에서 통합되는, IL-15 또는 IL-12 폴리펩타이드(들)을 코딩하는 외인성 서열들을 포함하는, 환자들 내로 주입을 위한 일차(primary) 면역 세포들이 여기에서 기재된다.

[0034] 본 발명에 따른 면역 세포들은 치료적 조직들 및 받는 사람인 환자들에 의존하여, [CAR]^{양성}, [CAR]^{음성}, [TCR]^{양성}일 수 있다. 하나의 바람직한 측면에서, 면역 세포들은 동종이게 이식을 위하여 [TCR]^{음성}으로 더 만들어진다. 이는 특히 TRAC (TCR알파를 코딩하는 자리)와 같은, TCR의 적어도 하나의 요소를 코딩하는 적어도 하나의 내생 서열의 유전적 붕괴에 의하여, 바람직하게는 키메라 항원 수용체 (CAR) 또는 재조합 TCR, 또는 그것들의 요소(들)을 코딩하는 외인성 서열의 통합에 의하여 활성화될 수 있다.

[0035] 본 발명의 추가의 측면에 따라, 면역 세포들은 돌연변이된 GP130와 같은 IL-6 수용체 패밀리의 사이토카인 수용체과 관련되고 그리고 바람직하게는 이에 지장을 줄 수 있는 폴리펩타이드를 코딩하는, NK 억제제를 코딩하는 것에 더하여, 추가의 외인성 서열으로 형질주입된다. 특히, 본 발명은 인터루킨-6 (IL-6) 신호 전달을 방해하고, 그리고 이상적으로는 차단함으로써 사이토카인 방출(release) 증후군(syndrome) (CRS)을 감소시키는 것을 목적으로, 용해성(soluble) 돌연변이된 GP130을 분비하는, 면역 세포들, 바람직하게는 T-세포들을 제공한

다. CRS는 형질도입된(transduced) 면역 세포들이 CRS는 인-비보에서 활성이 되기 시작할 때, 자동 면역으로 이끄는 세포 면역요법의 잘 알려진 합병증이다. IL-6이 그것의 수용체 IL-6R에 결합한 후, 복합체는 GP130 서브유닛과 어울려, 염증 반응들의 카스케이드 및 신호 전달을 개시한다. 특정 측면에 따라, IgG1 항체 (sgp130Fc)의 Fc 부분에 융합된 GP130의 세포의 도메인을 포함하는 다imer 단백질은 조작된 면역 세포들에서 발현되어 IL-6의 트랜스 신호전달의 부분적 또는 완전한 차단을 달성하기 위하여 용해성 IL-R/IL-6 복합체에 특이적으로 결합한다.

[0036] 본 발명의 추가의 측면에 따라, 사이토카인 방출(release) 증후군(syndrome)은 다른 경로들 상에 작용함으로써, 특히 CRS의 요소를 증폭하는 대식세포(macrophage) 활성화된(activated) 증후군(syndrome) (MAS)을 억제함으로써, 완화될 수 있다. 이 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 IL1RA 및/또는 IL18BP와 같은, IL1 및 IL18 을 활성화시키는 경로들의 길항제들(antagonists)을 코딩하는 외인성 서열들을 통합하는 단계를 포함한다. 그러므로, 본 발명은 치료적 세포들을 만들어내는 방법들을 제공하며, 이에 따라, IL1RA 및/또는 IL18BP를 코딩하는 외인성 서열들은 여기에서 제시된 하나의 선택된 자리들과 같은, 선택된 자리들에서 통합된다.

[0037] 그러므로 본 발명은 NK 억제제들 없이 또는 이와 조합하여, 면역요법에서 CRS를 제한하기 위한 여러가지 방법들을 언급하며, 이때 면역 세포들은 sgp130Fc와 같은, IL-6 수용체 패밀리의 사이토카인 수용체, IL1RA, IL18BP와 같은, 바람직하게는 IL1 or IL18과 관련되고 그리고 바람직하게는 이에 지장을 줄 수 있는 용해성 폴리펩타이드를 발현시키기 위하여 유전적으로 변형된다. 바람직한 측면에 따라, IL-6 수용체 패밀리의 사이토카인 수용체와 관련되고 그리고 바람직하게는 이를 방해할 수 있는 상기 용해성 폴리펩타이드를 코딩하는 이 서열은, 바람직하게는 표 6, 8 또는 9로부터 선택되는 하나, 더욱 특히 PD1, CD25 또는 CD69 자리들, 과 같은, T-세포들 활성화의 반응성이 하나의 자리에서, 내생 프로모터의 통제 하 통합된다. 백터들의 폴리뉴클레오타이드 서열들, 외인성 코딩 서열들 및/또는 내생 자리들에 상동인 서열들을 포함하는 기증자 주형들, 그 결과인 조작된 세포들과 관련된 서열들을 비롯하여 상기 조작된 세포들의 검출을 가능하게 하는 그것들은 본 공개의 모든 부분이다.

[0038] 본 발명에 따라 NK 억제제를 코딩하는 외인성 서열을 통합하는 유전자 편집 단계는 조작된 면역 세포들의 안전성 또는 효능을 향상시키는 것에 공헌하는 임의의 다른 단계와 조합될 수 있다, 제한되지 않는 예들로서, 유전적 서열들은 타겟이 된 통합에 의하여 생물학적 "논리 게이트들" ("및" 또는 "또는" 또는 "아닌" 또는 이들의 임의의 조합)의 요소들의 발현을 위하여 도입될 수 있다. 전자적 논리 게이트들과 유사하게, 다른 자리들에서 발현되는 이러한 세포 요소들은 예컨대, 면역 세포의 활성화의 조건들을 좌우하는 음성 및 양성 신호들을 변화시킬 수 있다. 이러한 요소는 제한되지 않는 예들로서 T-세포 활성화 및 그 결과인, 그 안에서 그것들이 발현되는 조작된 T-세포들의 세포독성을 통제하는데 사용될 수 있는 양성 및 음성 키메라 항원 수용체들을 포함한다.

[0039] 선호되는 예에 따라 본 발명은 제한되지 않는 예로서 ssDNA (제한되지 않는 예로서 올리고뉴클레오타이드들), dsDNA (제한되지 않는 예로서 플라스미드 DNA), 및 더욱 특히 아데노(adeno)-관련(associated) 바이러스(virus) (AAV)를 형질주입함으로써 타겟 유전자에 상동인 서열들 및 관심있는 유전자를 포함하는 기증자 주형 및/또는 서열 특이적 엔도뉴클레아제 시약을 도입하는 것에 의존한다.

[0040] 본 발명은 또한 백터들, 기증자 주형들, 시약들, 새로운 NK 억제제들을 확인하기 위한 스크리닝 방법들, 및 상기 방법들에 적용되는 그 결과인 조작된 세포들을 비롯하여 그것의 치료에의 그것들의 사용에 대한 것이다.

[0041] 본 발명의 자세한 기재

[0042] 여기에서 특이적으로 정의되지 않는 한, 여기에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어들은 유전자 치료, 생명화학, 유전학 및 분자생물학의 영역에서 당업자에 의하여 보통 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0043] 여기에 기재된 것들과 유사하거나 또는 동등한 모든 방법들 및 물질들은, 여기에 기재된 적합한 물질들 및 방법들과 함께 본 발명의 시험 또는 실시에 사용될 수 있다. 모든 문헌들, 특히 출원들, 특허들 및 여기에 언급된 다른 참고문헌들이 그 전체가 참고로서 포함된다. 모순되는 경우, 정의들을 포함하는 본 명세서가 우선될 것이다. 나아가 물질들, 방법들, 및 예들은 설명만을 위한 것이며, 다르게 특정하지 않는 한, 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0044] 본 발명의 실시는, 다르게 표시하지 않는 한, 기술 내인 세포 생물학, 세포 배양, 분자 생물학, 유전자이식(transgenic) 생물학, 미생물학, 재조합 DNA, 및 면역학의 현재 기술들을 이용할 것이다. 이러한 기술들은 문헌에서 완전히 설명된다.예컨대, Current Protocols in Molecular Biology (Frederick M. AUSUBEL, 2000, Wiley and son Inc, Library of Congress, USA); Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Third Edition, (Sambrook et al, 2001, Cold Spring Harbor, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press);

Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait ed., 1984); Mullis et al. U.S. Pat. No. 4,683,195; Nucleic Acid Hybridization (B. D. Harries & S. J. Higgins eds. 1984); Transcription And Translation (B. D. Hames & S. J. Higgins eds. 1984); Culture Of Animal Cells (R. I. Freshney, Alan R. Liss, Inc., 1987); Immobilized Cells And Enzymes (IRL Press, 1986); B. Perbal, A Practical Guide To Molecular Cloning (1984); the series, Methods In ENZYMOLOGY (J. Abelson and M. Simon, eds.-in-chief, Academic Press, Inc., New York), specifically, Vols.154 and 155 (Wu et al. eds.) and Vol. 185, "Gene Expression Technology" (D. Goeddel, ed.); Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells (J. H. Miller and M. P. Calos eds., 1987, Cold Spring Harbor Laboratory); Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology (Mayer and Walker, eds., Academic Press, London, 1987); Handbook Of Experimental Immunology, Volumes I-IV (D. M. Weir and C. C. Blackwell, eds., 1986); and Manipulating the Mouse Embryo, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1986) 참조.

[0045] 본 발명은 상기 면역 세포들의 염색체 DNA 내로 외인성 코딩 서열의 유전자 타겟인 통합을 수반하는, 세포 면역 요법을 위한 일차(primary) 면역 세포들의 제조를 위한 일반적인 방법에 대한 것이다. 일부 측면들에 따라, 이 통합은 상기 코딩(coding) 서열이 상기 세포들에 내생인 적어도 하나의 프로모터의 전사 조절 하 놓이는 방식으로 수행되며, 상기 내생 프로모터는 바람직하게는, T-세포 수용체 알파 불변(constant) (TRAC - NCBI Gene ID #28755)을 전사하는 하나와 같은, 항상발현되는 프로모터가 아니다. 본 발명에 따른 항상발현되는 프로모터는 예컨대 CAR 활성화로부터 독립적으로 활성화된 프로모터이다 - 예 : T-세포들이 아직 활성화되지 않은 때.

[0046] 유전자 타겟이 된 통합에 의한 면역 세포들의 치료 가능성의 개선

[0047] 회귀-절단 엔도뉴클레아제들과 같은 폴리뉴클레오타이드 서열-특이적 시약들을 이용한 유전자 편집 기술들은 일차(primary) 세포들 내로 유전적 변형들의 도입을 위한 그 분야의 상태가 되었다. 그러나 그것들은 지금까지 내생 프로모터들의 전사 조절 하 외인성 코딩 서열들을 도입하기 위하여 면역 세포들에서 사용되지 못하였다.

[0048] 본 발명은 유전자 편집 기술들을 통하여, 특히 유전자 타겟이 된 통합에 의하여, 면역 세포들의 치료 가능성을 개선하는 것을 목적으로 한다.

[0049] "유전자 타겟인 통합"에 의하여 살아 있는 세포 내로 게놈 서열을 삽입, 대체 또는 수정하는 것을 가능하게 하는 임의의 알려진 부위-특이적 방법들이 의미된다. 본 발명의 선호되는 측면에 따라, 타겟이 된 유전자의 자리에서 상동 유전자 재조합을 수반하며, 이는 상기 유전자 타겟이 된 통합은 적어도 하나의 외인성 뉴클레오타이드, 바람직하게는 몇몇 뉴클레오타이드들 (즉 폴리뉴클레오타이드) 및 더욱 바람직하게는 코딩 서열의 삽입 또는 대체를 야기한다.

[0050] "서열-특이적 시약"에 의하여 게놈 자리에, 상기 게놈 자리를 변형시키는 관점에서, 바람직하게는 적어도 9 bp, 더욱 바람직하게는 적어도 10 bp 그리고 더욱 더 바람직하게는 적어도 12 pb 길이의, 선택된 폴리뉴클레오타이드 서열을 특이적으로 인식하는 능력을 가진 임의의 활성 분자가 의미된다. 본 발명의 선호되는 측면에 따라, 상기 서열-특이적 시약은 바람직하게는 서열-특이적 뉴클레아제 시약이다.

[0051] "면역 세포"에 의하여 보통 CD3 또는 CD4 양성 세포들과 같은, 선천적 그리고/또는 적응된 면역 반응의 개시 및/또는 수행에 기능적으로 수반되는 조절 기원의 세포가 의미된다. 본 발명에 따른 면역 세포는 수지상 세포, 킬러 수지상 세포, 지방 세포, NK-세포, B-세포 또는 면역 T-림프구들, 세포독성 T-림프구들, 조절 T-림프구들 또는 헬퍼 T-림프구들로 구성되는 군으로부터 선택된 T-세포일 수 있다. 세포들은 종양 침윤성 림프구들과 같은 종양들로부터, 그리고 말초혈액 단핵 세포들, 골수, 림프절 조직, 제대혈, 흉선 조직, 감염 부위로부터의 조직, 복수(ascites), 흉막 삼출, 비장 조직을 포함하는, 다수의 제한되지 않는 소스들로부터 획득될 수 있다. 몇몇 예들에서, 상기 면역 세포는 감염으로 진단된 환자로부터 또는 암으로 진단된 환자로부터, 건강한 기증자로부터 유래할 수 있다. 또다른 예에서, 상기 세포는 CD4, CD8 및 CD56 양성 세포들을 포함하는 것과 같은, 다른 표현형 특성들을 보이는 면역 세포들의 혼합된 군집의 부분이다.

[0052] "일차(primary) 세포" 또는 "일차 세포들"에 의하여 살아있는 조직 (예컨대 생검 물질)로부터 취해지고 제한된 시간 동안 인 비트로에서 성장을 위하여 확립된 세포들이 의미되며, 이는 그것들이 제한된 수의 군집 배증(doubling)들을 겪을 수 있다는 것을 의미한다. 일차(primary) 세포들은 연속적인 종양형성(tumorigenic) 또는 인공적으로 불멸화된 세포주들에 반대된다. 이러한 세포주들의 제한되지 않는 예들은 CHO-K1 세포들; HEK293 세포들; Caco2 세포들; U2-OS 세포들; NIH 3T3 세포들; NSO 세포들; SP2 세포들; CHO-S 세포들; DG44 세포들; K-562 세포들, U-937 세포들; MRC5 세포들; IMR90 세포들; Jurkat 세포들; HepG2 세포들; HeLa 세포들; HT-1080

세포들; HCT-116 세포들; Hu-h7 세포들; Huvec 세포들; Molt 4 세포들이다. 일차 세포들은 일반적으로 세포 요법에 사용되는데, 이는 그것들이 더욱 기능적이고 덜 종양형성적으로 간주되기 때문이다.

[0053] 일반적으로, 일차(primary) 면역 세포들은, 예컨대 Schwartz J. et al. (Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue (2013) J Clin Apher. 28(3):145-284)에 의하여 리뷰된 백혈구성분채집 기술들에 의하여, 그 분야에 알려진 여러가지 방법들을 통하여 기증자들 또는 환자들로부터 제공된다.

[0054] 본 발명에 따른 일차(primary) 면역 세포들은 또한 체대혈 줄기 세포들, 전구(progenitor) 세포들, 골수 줄기 세포들, 조혈(hematopoietic) 줄기 세포들 (HSC) 및 유도(induced) 만능(pluripotent) 줄기 세포들 (iPS)과 같은, 줄기 세포들로부터 분화될 수 있다.

[0055] "뉴클레아제 시약"에 의하여 그 자체에 의하여 또는 바람직하게는 핵산 서열의 절단을 이끄는, 가이드 RNA/Cas9와 같은 복합체의 서브유닛으로서, 바람직하게는 엔도뉴클레아제 반응인, 타겟 세포에서 뉴클레아제 촉매 반응에 공헌하는 핵산 분자가 의미된다.

[0056] 본 발명의 뉴클레아제 시약들은 일반적으로 "서열-특이적 시약들"인데, 이는 그것들이 더 나아가 "타겟 유전자"로서 언급된, 미리 결정된 자리들에서 세포들에서 DNA 절단을 유도할 수 있다는 것을 의미한다. 서열 특이적 시약들에 의하여 인식되는 핵산 서열은 "타겟 서열"로 불린다. 상기 타겟 서열은 보통 세포의 게놈, 그리고 더욱 광범위하게 인간 게놈에서 회귀 또는 고유인 것이 선택되는데, 이는 그것이 <http://www.ensembl.org/index.html> 와 같은, 인간 게놈 데이터베이스로부터 이용가능한 데이터 및 소프트웨어를 이용하여 결정될 수 있기 때문이다.

[0057] "희귀(rare)-절단(cutting) 엔도뉴클레아제들(endonucleases)"은 일반적으로 10 부터 50 까지의 연속적인 염기쌍들, 바람직하게는 12 부터 30 bp 까지, 그리고 더욱 바람직하게는 14 부터 20 bp 까지의 범위인 그것들의 인식 서열들인 한, 선택되는 서열-특이적 엔도뉴클레아제 시약들이다.

[0058] 본 발명의 선호되는 측면에 따라, 상기 엔도뉴클레아제 시약은 예컨대 Arnould S., et al. (WO2004067736)에 기재된 대로 호밍 엔도뉴클레아제와 같은 "조작된" 또는 "프로그래밍가능한" 희귀-절단 엔도뉴클레아제, 예컨대, Urnov F., et al. (Highly efficient 내생 인간 유전자 수정 using designed zinc-finger nucleases (2005) Nature 435:646-651)에 기재된 대로, 징크(zinc) 핑거(finger) 뉴클레아제 (ZFN), 예컨대 Mussolino et al. (A novel TALE nuclease scaffold enables high genome editing activity in combination with low toxicity (2011) Nucl. Acids Res. 39(21):9283-9293)에 기재된 대로, TALE-뉴클레아제, 또는 예컨대 Boissel et al. (MegaTALENs: a rare-cleaving nuclease architecture for therapeutic genome engineering (2013) Nucleic Acids Research 42 (4):2591-2601)에 기재된 대로 MegaTAL 뉴클레아제를 코딩하는 핵산이다.

[0059] 또다른 예에 따라, 엔도뉴클레아제 시약은 참조로서 여기에 포함되는, 그 중에서도 Doudna, J., and Chapentier, E., (The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9 (2014) Science 346 (6213):1077)에 의한 교시에 따라 Cas9 또는 Cpf1와 같은 RNA 가이드된 엔도뉴클레아제와 함께 사용되는 RNA-가이드이다.

[0060] 본 발명의 선호되는 측면에 따라, 엔도뉴클레아제 시약은 세포들 내로 일시적으로 발현되는데, 이는 상기 시약이 RNA, 더욱 특히 mRNA, 단백질들 또는 단백질들 및 핵산들의 복합체들 (예: 리보뉴클레오단백질들)의 경우들과 같이, 오랜 기간 동안 지속되거나 또는 게놈 내로 통합되도록 되어 있지 않다는 것을 의미한다.

[0061] 일반적으로 80% 엔도뉴클레아제 시약은 형질주입(transfection)후, 30 시간까지, 바람직하게는 24 까지, 더욱 바람직하게는 20 시간까지는 분해된다.

[0062] mRNA 형태 하 엔도뉴클레아제는 바람직하게는, 예컨대, Kore A.L., et al. (Locked nucleic acid (LNA)-modified dinucleotide mRNA cap analogue: synthesis, enzymatic incorporation, and utilization (2009) J Am Chem Soc. 131(18):6364-5)에 기재된 대로, 그 분야에 잘 알려진 기술들에 따라 그것의 안정성을 향상시키기 위하여 캡과 함께 합성된다.

[0063] 일반적으로, 면역 세포들을 형질주입하는데 사용되는 전기천공 단계들은 보통, 참조로서 여기에 포함되는 WO/2004/083379, 특히 23 페이지, 25줄 부터 29 페이지 11 줄까지에 기재된 대로 치료 체적을 통하여 대체로 균일한, 100 볼트/cm보다 크고 5,000 볼트/cm보다 작은 상기 평행 플레이트 전극들 사이의 펄스 자기장을 만드는

평행 플레이트 전극들을 포함하는 폐쇄 챔버들에서 수행된다. 하나의 이러한 전기천공 챔버는 바람직하게는 챔버 부피 (cm^3)에 의하여 나뉜 전극 겹 스퀘어드(squared) (cm^2)의 몫에 의하여 정의된 거리 계수(geometric factor) (cm^{-1})를 갖고, 이때 거리계수는 0.1 cm^{-1} 이하이고, 이때 서열-특이적 시약 및 세포들의 현탁액은 매질이 0.01 내지 1.0 밀리시멘스(milliSiemens) 스페닝 범위에서 도전율을 갖도록 조정된 매질 내에 있다. 일반적으로, 세포들의 현탁액은 하나 이상의 펄스된 전기장들을 갖는다. 그 방법으로, 현탁액의 치료 체적은 저울로 측정 가능하고, 챔버에서 세포들의 처리 시간은 대체로 균일하다.

[0064] 그것들의 더 높은 특이성 때문에 TALE-뉴클레아제는 예컨대 Mussolino et al. (TALEN[®] facilitate targeted genome editing in human cells with high specificity and low cytotoxicity (2014) Nucl. Acids Res. 42(10): 6762-6773)에 의하여 보고된 대로, 즉 ("5'" 또는 "앞(forward)"으로도 언급되는) "오른쪽" 모노머 및 ("3'" 또는 "역(reverse)"로도 언급되는) "왼쪽" 모노머의 쌍에 의하여 작동되는 - 특히 헤테로다имер 형태들 하 치료적 적용을 위한 적절한 서열 특이적 뉴클레아제 시약들인 것이 입증되었다.

[0065] 전술한 바와 같이, 서열 특이적 시약은 바람직하게는 회귀 절단 엔도뉴클레아제 또는 그것의 서브유닛을 코딩하는 DNA 또는 RNA 형태 하와 같은, 핵산들의 형태 하이나, 그것들은 소위 "리보뉴클레오단백질들"과 같은 폴리펩타이드(들) 및 폴리뉴클레오타이드(들)을 수반하는 콘주게이트들의 부분일 수 있다. 이러한 콘주게이트들은 그것들 각각의 뉴클레아제들과 복합체가 될 수 있는 RNA 또는 DNA 가이드들을 포함하는, Zetsche, B. et al. (Cpf1 Is a Single RNA-Guided Endonuclease of a Class 2 CRISPR-Cas System (2015) Cell 163(3): 759-771) 및 Gao F. et al. (DNA-guided genome editing using the Natronobacterium gregoryi Argonaute (2016) Nature Biotech)에 의하여 각각 최근에 기재된 대로 Cas9 또는 Cpf1 (RNA-가이드된 엔도뉴클레아제들) 또는 Argonaute (DNA-가이드된 엔도뉴클레아제들)과 함께 형성될 수 있다.

[0066] "외인성 서열"은 선택된 자리에 처음에 존재하지 않았던 임의의 뉴클레오타이드 또는 핵산 서열을 가리킨다. 이 서열은 세포 내로 도입되는 외래 서열에 상동 또는 그 카피, 게놈 서열일 수 있다. 반대 "내생 서열"에 의하여, 자리에 처음에 존재하는 세포 게놈 서열이 의미된다. 외인성 서열은 바람직하게는 발현이 자리에 이 외인성 서열을 통합하지 않은 시스터 세포들에 치료적 이점을 부여하는 폴리펩타이드를 코딩한다. 다른 폴리펩타이드를 발현시키기 위하여, 본 발명의 방법에 따라 뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드의 삽입에 의하여 편집된 유전자인 내생 서열은 외인성 코딩 서열로 널리 가려진다.

[0067]

[0068] 본 발명의 방법은 나노입자들을 이용하여 형질주입 또는 바이러스 형질도입(transduction) 과 같은 유전적 형질 전환들의 물리적인 것(physical)을 수반하는 다른 방법들과 관련될 수 있고, 또한 다른 유전자 불활성화 및/또는 이식유전자 삽입들과 조합될 수 있다.

[0069] 한 측면에 따라, 본 발명에 따른 방법은 하기 단계들을 포함한다:

[0070] - 일차(primary) 면역 세포들의 군집을 제공하는 단계;

[0071] - 상기 일차(primary) 면역 세포들의 일부(proportion) 내로 도입하는 단계:

[0072] i) 상기 면역 세포들 군집의 치료 가능성을 개선하는 적어도 하나의 분자를 코딩하기 위하여 선택된 내생 자리에서 통합되는 외인성 뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 적어도 하나의 핵산;

[0073] ii) 상기 선택된 내생 자리를 특이적으로 타겟으로 하는 적어도 하나의 서열-특이적 시약

[0075] *이때 상기 외인성 뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 서열은 상기 외인성 뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 서열은 상기 내생 자리 내로 타겟이 된 유전자 통합에 의하여 삽입되어, 상기 외인성 뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 서열은 상기 자리에 존재하는 내생 프로모터의 전사 조절 하 외인성 코딩 서열을 형성한다.

[0076] 그 방법의 한 측면에 따라, 서열 특이적 시약은 뉴클레아제이고 타겟이 된 유전자 통합은 상기 면역 세포들 내로 상동 재조합 또는 NHEJ에 의하여 작동된다.

[0077] 본 발명의 추가의 측면에 따라, 상기 내생 프로모터는 면역 세포 활성화 동안 활성화된 것이 선택되고 바람직하게는 상향-조절된다.

- [0078] 더 특이적으로, 본 발명은 세포 면역요법을 위한 조작된 일차(primary) 면역 세포들을 제공하는 방법에 대한 것이고, 상기 방법은 하기를 포함한다:
- [0079] - 일차 면역 세포들의 군집을 제공하는 단계;
- [0080] - 상기 일차 면역 세포들의 일부 내로 도입하는 단계:
- [0081] i) 상기 면역 세포들 군집의 치료 가능성을 향상시키는 적어도 하나의 분자를 코드하는 외인성 코딩 서열을 포함하는 적어도 하나의 외인성 핵산;
- [0082] ii) 면역 세포 활성화 동안 활성인 내생 프로모터의 통제 하에 있는 유전자를 특이적으로 타겟으로 하는 적어도 하나의 서열-특이적 뉴클레아제 시약;
- [0083] 이때 상기 코딩 서열은 타겟이 된 상동 재조합에 의하여 일차(primary) 면역 세포들 게놈 내로 도입되어, 상기 코딩 서열이 상기 유전자의 적어도 하나의 내생 프로모터의 전사 조절 하에 위치하게 된다.
- [0084] "치료 가능성을 개선하는"에 의하여 조작된 면역 세포들이 그것들의 시스터 조작되지 않은 면역 세포들에 비하여 세포 요법에서 그것들의 사용을 위한 적어도 하나의 이로운 물성을 갖는 것이 의미된다. 본 발명에 의하여 추구되는 치료적 물성은 관련된 과학 문헌에서 언급된 대로 임의로 측정가능한 것일 수 있다.
- [0085] 개선된 치료 가능성은 더욱 특히 약물에 대한 면역 세포들의 내성, 인-비트로 또는 인-비보에서 그것들의 지속의 증가, 또는 치료적 조성물 및 치료들의 제조 동안 더 안전하고/더 편리한 취급에 의하여 반영될 수 있다.
- [0086] 일반적으로 치료 가능성을 개선하는 상기 분자는 폴리펩타이드이지만, 그것은 또한 가이드-RNA들 또는 간섭(interference) RNA들과 같은, 다른 유전자들의 발현을 억제하거나 또는 향하게 하는 것이 가능한 핵산일 수 있다. 폴리펩타이드들은 신호 전달자 또는 전사 조절자들과 같이 직접적 또는 간접적으로 작용할 수 있다.
- [0087] 본 발명의 한 예에 따라, 외인성 서열은 타겟이 되는 상동 재조합에 의하여 내생 염색체 DNA 내로 도입된다. 따라서, 면역 세포 내로 도입되는 외인성 핵산은 생리학적 조건들 하 내생 염색체 서열들과 혼성화할 수 있는 서열들과 마찬가지로, 적어도 하나의 코딩 서열(들)을 포함한다. 일반적으로 이러한 상동 서열들은 삽입 자리에 위치한 내생 유전자 서열들과 적어도 70 %, 바람직하게는 80% 그리고 더욱 바람직하게는 90% 서열 동일성(identity)을 보인다. 이들 상동 서열들은 예컨대 US 6,528,313에서 이미 교시된 대로 재조합의 정확성을 개선시키기 위하여 코딩 서열의 측면에 있을 수 있다(flank). 이용가능한 소프트웨어 및 온라인 게놈 데이터베이스들을 이용하여, 내생 유전자의 프로모터인 적어도 하나의 내생 프로모터의 전사 조절 하, 상기 서열(들)이 정확한 자리에서 도입되는 그러한 방식으로, 상기 코딩 서열(들)을 포함하는 벡터들을 설계하는 것이 가능하다. 외인성 코딩 서열(들)은 그 다음에 바람직하게는 상기 내생 유전자와 "인 프레임(n frame)" 삽입된다. 외인성 폴리뉴클레오타이드 서열(들)의 통합으로부터 생기는 서열들은 융합 단백질들, 태깅된(tagged) 단백질 또는 돌연변이된 단백질들을 포함하는 많은 다른 종류들의 단백질들을 코드할 수 있다. 융합 단백질들은 카스파제(caspase)-9 스위치와 같은, 상기 단백질의 활성을 켜거나 또는 끄는데 사용될 수 있는 다이머화 도메인과 같은, 세포에서 발현되는 단백질들에 새로운 기능적 도메인들을 추가하는 것을 가능하게 한다. 태깅된(tagged) 단백질들은 조작된 면역 세포들의 검출 및 상기 세포들로 치료된 환자들의 후속조치에 유리할 수 있다. 단백질들 내로 돌연변이를 도입하는 것은 하기에 추가로 기재되는, 면역 소모 제제들 또는 약물들에 내성을 부여할 수 있다.
- [0088] 면역 소모 제제들 또는 약물들에 대한 내성 부여
- [0089] 본 방법의 한 측면에 따라, 면역 세포들 게놈 자리 내로 통합된 외인성 서열은 약물에 상기 면역 세포들의 내성을 부여하는 분자를 코드한다.
- [0090] 선호되는 외인성 서열들의 예들은 메토크렉사트(methotrexate)와 같은 엽산(folate) 유사체들에 내성을 부여하는 디하이드로엽산(dihydrofolate) 환원효소(reductase) (DHFR)의 변종들, 마이코페놀산(mycophenolic acid) (MPA) 또는 그것의 프로드러그인 마이코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil) (MMF)과 같은 IMPDH 억제제들에 내성을 부여하는 이노신(inosine) 모노포스페이트(monophosphate) 디하이드로게나제(dehydrogenase) 2 (IMPDH2)의 변종들, FK506 및/또는 CsA와 같은 칼시뉴린 억제제에 내성을 부여하는 메틸구아닌(methylguanine) 트랜스페라제(transferase) (MGMT) 또는 칼시뉴린의 변종들, 라파마이신(rapamycin)에 내성을 부여하는 mTORmut와 같은 mTOR의 변종들, 및 이마티닙(Imatinib) 및 글리벡(Gleevec)에 내성을 부여하는 Lckmut과 같은, Lck의 변종들이다.

- [0091] 용어 "약물"은 화합물 또는 그것의 유도체, 바람직하게는 암 세포와 상호작용하여 이로써 세포의 증식하는 또는 살아 있는 상태를 감소시키기 위하여 일반적으로 사용되는 표준 화학요법 제제를 가리키는 것으로 여기에서 사용된다. 화학요법 제제들의 예들은 알킬화제들 (예컨대, 사이클로포스파미드(cyclophosphamide), 이포스파미드(ifosfamide)), 대사 길항제들(antagonists) (예컨대, 클로파라빈, 플루다라빈 또는 2'-디옥시아테노신, 메토틱렉사트 (MTX), 5-플루오로우라실 또는 그 유도체들), 항종양 항생제들 (예컨대, 마이토마이신(mitomycin), 아드리아마이신(adriamycin)), 식물-유래 항종양 제제들 (예컨대, 빈크리스틴(vincristine), 빈데신(vindesine), 택솔(taxol)), 시스플라틴(cisplatin), 카보플라틴(carboplatin), 에토포사이드(etoposide) 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 이러한 제제들은 항-암 제제들 TRIMETHOTRIMEXATE™ (TMTX), TEMOZOLOMIDE™, RALTITREXED™, S-(4-나이트로벤질)-6-티오이노신 (NBMPR), 6-benzylguanidine (6-BG), 비스(bis)-클로로니트로소우레아(chloronitrosourea) (BCNU) 및 CAMPTOTHECIN™, 또는 임의의 그것의 치료적 유도체를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0092] 여기에서 사용된 대로, 면역 세포는 상기 약물의 (변형되지 않은 세포(들) 또는 세포들의 군집에 대하여 결정된 상기 IC50) 반(half) 최대(maximal) 억제(inhibitory) 농도(concentration) (IC50)를 포함하는 배양 배지 내에, 적어도 인-비트로에서, 증식하는 것이 가능하도록 상기 세포, 또는 세포들의 군집이 변형될 때 약물에 대하여 "내성(resistant) 또는 용인(tolerant)"하도록 만들어진다.
- [0093] 특정 예에서, 상기 약물 내성은 적어도 하나의 "약물 내성 코딩 서열"의 발현에 의하여 면역 세포들에 부여될 수 있다. 상기 약물 내성 코딩 서열은 상기 언급된 화학요법 제제들 중 하나와 같은, 제제에 대한 "내성"을 부여하는 핵산 서열을 가리킨다. 본 발명의 약물 내성 코딩 서열은 항-대사산물, 메토틱렉사트, 빈블라스틴, 시스플라틴, 알킬화 제제들, 안트라사이클린들(anthracyclines), 세포독성 항생제들, 항-이뮤노필린들(immunophilins), 그것들의 유사체들 또는 유도체들 등에 내성을 코드할 수 있다 (Takebe, N., S. C. Zhao, et al. (2001) "Generation of dual resistance to 4-hydroperoxycyclophosphamide and methotrexate by retroviral transfer of the human aldehyde dehydrogenase class 1 gene and a mutated dihydrofolate reductase gene". Mol. Ther. 3(1): 88-96), (Zielske, S. P., J. S. Reese, et al. (2003) "In vivo selection of MGMT(P140K) lentivirus-transduced human NOD/SCID repopulating cells without pretransplant irradiation conditioning." J. Clin. Invest. 112(10): 1561-70) (Nivens, M. C., T. Felder, et al. (2004) "Engineered resistance to camptothecin and antifolates by retroviral coexpression of tyrosyl DNA phosphodiesterase-I and thymidylate synthase" Cancer Chemother Pharmacol 53(2): 107-15), (Bardenheuer, W., K. Lehmberg, et al. (2005). "Resistance to cytarabine and gemcitabine and in vitro selection of transduced cells after retroviral expression of cytidine deaminase in human hematopoietic progenitor cells". Leukemia 19(12): 2281-8), (Kushman, M. E., S. L. Kabler, et al. (2007) "Expression of human glutathione S-transferase P1 confers resistance to benzo[a]pyrene or benzo[a]pyrene-7,8-dihydrodiol mutagenesis, macromolecular alkylation and formation of stable N2-Gua-BPDE adducts in stably transfected V79MZ cells co-expressing hCYP1A1" Carcinogenesis 28(1): 207-14).
- [0094] 본 발명에 따라 면역 세포들에서 이러한 약물 내성 외인성 서열들의 발현은 더욱 특히 세포 요법 치료 계획들에서 상기 면역 세포들의 이용을 가능하게 하는데, 이때 세포 요법은 이들 약물들로 전에 치료받은 환자들 내로 또는 화학요법과 결합된다.
- [0095] 몇몇 약물 내성 코딩 서열들이 본 발명에 따른 약물 내성을 부여하기 위하여 잠재적으로 사용될 수 있는 것으로 확인되어 왔다. 약물 내성 코딩 서열의 한 예는 예컨대 디하이드로엽산(Dihydrofolate) 환원효소(reductase) (DHFR)의 돌연변이 또는 변형된 형태일 수 있다. DHFR은 세포에서 테트라하이드로폴레이트(tetrahydrofolate)의 양을 조절하는데 관여되는 효소이며, DNA 합성에 필수적이다. 메토틱렉사트 (MTX)와 같은 엽산 유사체들은 DHFR을 억제하고, 이런 식으로 임상에서 항-신생 제제들로 사용된다. 치료에서 사용되는 항-엽산들에 의한 억제에 증가된 내성을 갖는 DHFR의 다른 돌연변이 형태들이 기재되어 왔다. 특정 예에서, 본 발명에 따른 약물 내성 코딩 서열은 인간 야생형 DHFR (GenBank: AAH71996.1)의 돌연변이 형태를 코드하는 핵산 서열일 수 있는데, 이는 메토틱렉사트와 같은 항-엽산 치료에 내성을 부여하는 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다. 특정 예에서, DHFR의 돌연변이 형태는 G15, L22, F31 또는 F34 위치에서, 바람직하게는 L22 또는 F31 위치들에서 적어도 하나의 돌연변이된 아미노산을 포함한다 (Schweitzer et al. (1990) "Dihydrofolate reductase as a therapeutic target" Faseb J 4(8): 2441-52; International application W094/24277; 및 US patent US 6,642,043). 특정 예에서, 상기 DHFR 돌연변이 형태는 L22 및 F31 위치들에서 돌연변이된 두 개의 아미노산들을 포함한다. 여기에 기재된 아미노산 위치들의 관련성은 야생형 DHFR 폴리펩타이드의 형태의 아미노산들의 위치들의 면에서 자주 표

현된다. 특정 예에서, 15 위치에서 세린 잔기는 바람직하게는 트립토판 잔기로 대체된다. 또다른 특정 예에서, 22 위치의 류신 잔기는 바람직하게는 항염산제들에 대한 돌연변이 DHFR의 결합을 방해할 아미노산으로, 바람직하게는 페닐알라닌 또는 티로신과 같은 전하를 띠지 않은 아미노산 잔기들로 대체된다. 또다른 특정 예에서, 31 또는 34 위치들에서 페닐알라닌 잔기는 알라닌, 세린 또는 글리신과 같은 작은 친수성 아미노산으로 대체된다.

[0096] 약물 내성 코딩 서열의 또다른 예는 또한 구아노신(guanosine) 뉴클레오타이드들의 데노보(de novo) 합성에서의 속도(rate)-제한(limiting) 효소인, 이오니신(ionisine)-5'-모노포스페이트(monophosphate) 디하이드로게나제(dehydrogenase) II (IMPDH2)의 돌연변이 또는 변형된 형태일 수 있다. IMPDH2의 돌연변이 또는 변형된 형태는 IMPDH 억제제 내성 유전자이다. IMPDH 억제제들은 마이코페놀산(mycophenolic acid) (MPA) 또는 그것의 프로드러그인 마이코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil) (MMF)일 수 있다. 돌연변이 IMPDH2는 IMPDH 억제제에 대하여 상당히 증가된 내성을 이끄는 야생형 인간 IMPDH2 (Genebank: NP_000875.2)의 MAP 결합 부위에서 적어도 하나, 바람직하게는 두 개의 돌연변이들을 포함할 수 있다. 이들 변종들의 돌연변이들은 바람직하게는 T333 및/또는 S351 위치들에서이다 (Yam, P., M. Jensen, et al. (2006) "Ex vivo selection and expansion of cells based on expression of a mutated inosine monophosphate dehydrogenase 2 after HIV vector transduction: effects on 림프구들, monocytes, and CD34+ stem cells" Mol. Ther. 14(2): 236-44)(Jonnalagadda, M., et al. (2013) "Engineering human T cells for resistance to methotrexate and mycophenolate mofetil as an in vivo cell selection strategy." PLoS One 8(6): e65519).

[0097] 또다른 약물 내성 코딩 서열은 칼시뉴린(calcineurin)의 돌연변이 형태이다. 칼시뉴린(PP2B - NCBI: ACX34092.1)은 많은 생물학적 과정에 관여되는 아주 흔하게 발견되는 세린/트레오닌 단백질 포스파타제이며, T-세포 활성화의 중심이다. 칼시뉴린은 촉매성 서브유닛 (CnA; 세 개의 아이소형태들(isoforms)) 및 조절성 서브유닛 (CnB; 두 개의 아이소형태들)로 이루어진 헤테로다이머이다. T-세포 수용체의 참여 후, 칼시뉴린은 전사 인자 NFAT을 탈인산화하는데, 이는 그것이 핵 및 IL2와 같은 활성화된 주요 타겟 유전자로 이동하는 것을 가능하게 한다. FKBP12와 복합체인 FK506, 또는 CyPA와 복합체인 사이클로스포린(cyclosporine) A (CsA)는 NFAT가 칼시뉴린의 활성 부위로 접근하는 것을 막아, 그것의 탈인산화를 방지하고, 이로써 T-세포 활성화를 억제한다 (Brewin et al. (2009) "Generation of EBV-특이적 cytotoxic T 세포들 that are resistant to 칼시뉴린 inhibitors for the treatment of posttransplantation lymphoproliferative disease" Blood 114(23): 4792-803). 특정 예에서, 상기 돌연변이 형태는 위치들: V314, Y341, M347, T351, W352, L354, K360에서 야생형 칼시뉴린 헤테로다이머 a의 적어도 하나의 돌연변이된 아미노산, 바람직하게는 T351 및 L354 또는 V314 및 Y341 위치들에서 이중 돌연변이들을 포함할 수 있다. 특정 예에서, 341 위치의 발린 잔기는 리신 또는 알기닌 잔기로 대체될 수 있고, 341 위치의 티로신 잔기는 페닐알라닌 잔기로 대체될 수 있고, 347 위치의 메티오닌은 글루탐산, 알기닌 또는 트립토판(tryptophane) 잔기로 대체될 수 있고, 351 위치의 트레오닌은 글루탐산 잔기로 대체될 수 있고, 352 위치의 트립토판(tryptophane) 잔기는 시스테인, 글루탐산 또는 알라닌 잔기로 대체될 수 있고, 353 위치의 세린은 히스티딘 또는 아스파라긴들 잔기로 대체될 수 있고, 354 위치의 류신은 알라닌 잔기로 대체될 수 있고; 360 위치의 리신은 알라닌 또는 페닐알라닌 잔기로 대체될 수 있다. 또다른 특정 예에서, 상기 돌연변이 형태는 V120, N123, L124 또는 K125 위치들에서 야생형 칼시뉴린 헤테로다이머 b의 적어도 하나의 돌연변이된 아미노산을, 바람직하게는 L124 및 K125 위치들에서 바람직하게는 이중 돌연변이들을 포함할 수 있다. 특정 예에서, 아미노산 서열에서 120 위치의 발린은 세린, 아스파르트산, 페닐알라닌 또는 류신 잔기로 대체될 수 있고; 123 위치의 아스파라긴은 트립토판, 리신, 페닐알라닌, 알기닌, 히스티딘 또는 세린으로 대체될 수 있고; 124 위치의 류신은 트레오닌 잔기로 대체될 수 있고; 125 위치의 리신은 알라닌, a 글루탐산, 트립토판으로 대체될 수 있거나, 또는 류신-알기닌 또는 이소류신-글루탐산과 같은 두 개 잔기들이 125 위치의 리신 뒤에 첨가될 수 있다. 여기에 기재된 아미노산 위치들의 관련성은 야생형 인간 칼시뉴린 헤테로다이머 b 폴리펩타이드 (NCBI: ACX34095.1)의 형태의 아미노산들의 위치들의 면에서 자주 표현된다.

[0098] 또다른 약물 내성 코딩 서열은 인간 알킬(alkyl) 구아닌(guanine) 트랜스페라제(transferase) (hAGT)를 코딩하는 0(6)-메틸구아닌(methylguanine) 메틸트랜스페라제(methyltransferase) (MGMT- UniProtKB: P16455) 이다. AGT는 니트로소우레아들(nitrosoureas) 및 테모졸로미드(temozolomide) (TMZ)와 같은 알킬화제들의 세포독성 효과들에 내성을 부여하는 DNA 수선 단백질이다. 6-벤질구아닌(benzylguanine) (6-BG)은 니트로소우레아 독성을 강하게 하는 AGT의 억제제이며, 이 제제의 세포독성 효과들을 강하게 하기 위하여 TMZ와 함께 공-투여된다. AGT의 변종들을 코딩하는 MGMT의 몇몇 돌연변이 형태들은 6-BG에 의한 불활성화에 매우 내성이지만, DNA 손상을 수선하는 그것들의 능력을 유지한다 (Maze, R. et al. (1999) "Retroviral-mediated expression of the P140A, but not P140A/G156A, mutant form of 06-methylguanine DNA methyltransferase protects hematopoietic cells against 06-benzylguanine sensitization to chloroethylnitrosourea treatment" J. Pharmacol. Exp.

Ther. 290(3): 1467-74). 특정 예에서, AGT 돌연변이 형태는 야생형 AGT P140 위치의 돌연변이된 아미노산을 포함할 수 있다. 바람직한 예에서, 140 위치에서 상기 프롤린은 리신 잔기로 대체된다.

- [0099] 또다른 약물 내성 코딩 서열은 다중약물(multidrug) 내성(resistance) 단백질 (MDR1) 유전자이다. 이 유전자는 세포 막을 가로지르는 대사 부산물들의 이동에 관여되는 P-당단백질(glycoprotein) (P-GP)로 알려진 막 당단백질을 코딩한다. P-Gp 단백질은 몇몇 구조적으로 관련없는 화학요법 제제들을 향한 넓은 특이성을 보인다. 이런 식으로, 약물 내성은 MDR-1 (Genebank NP_000918)을 코딩하는 핵산 서열의 발현에 의하여 세포들에 부여될 수 있다.
- [0100] 또다른 약물 내성 코딩 서열은 ble 또는 mcrA 유전자들로부터의 그것들과 같은, 세포독성 항생제들의 생선에 공현할 수 있다. 면역 세포에서 ble 유전자 또는 mcrA의 이소성(ectopic) 발현은 각각 화학치료 제제들 블레오마이신(bleomycine) 및 미토마이신(mitomycin) C에 노출될 때 선택적 이점을 준다 (Belcourt, M.F. (1999) "Mitomycin resistance in mammalian cells expressing the bacterial mitomycin C resistance protein MCRA". PNAS. 96(18):10489-94).
- [0101] 또다른 약물 내성 코딩 서열은 Lorenz M.C. et al. (1995) "TOR Mutations Confer Rapamycin Resistance by Preventing Interaction with FKBP12-Rapamycin" The Journal of Biological Chemistry 270, 27531-27537에 기재된 것과 같이 라파마이신에 내성을 부여하는 mTOR의 돌연변이된 변종들 (mTOR mut), 또는 Lee K.C. et al. (2010) "Lck is a key target of imatinib and dasatinib in T-cell activation", Leukemia, 24: 896-900에 기재된 대로 글리벡에 내성을 부여하는 Lck의 특정 돌연변이된 변종들 (Lckmut)과 같은 약물 타겟들의 돌연변이된 버전을 코딩하는 유전자들로부터 올 수 있다.
- [0102] 전술한 바와 같이, 방법의 유전적 변형 단계는 적어도 내생 유전자 및 외인성 핵산 사이에 발생하는 상동 재조합과 같은 내생 유전자의 부분 및 약물 내성 코딩 서열을 코딩하는 서열을 포함하는 외인성 핵산의 세포들 내로의 도입 단계를 포함할 수 있다. 특정 예에서, 상기 내생 유전자는 야생형 "약물 내성" 유전자일 수 있어, 상동 재조합 후, 야생형 유전자는 약물에 내성을 부여하는 유전자의 돌연변이 형태에 의하여 대체된다.
- [0103] 인-비보에서 면역 세포들의 지속성 향상
- [0104] 본 방법의 한 측면에 따라, 면역 세포들 게놈 자리 내로 통합되는 외인성 서열은 면역 세포들의 지속성, 특히 종양 환경에서 인-비보 지속성을 향상시키는 분자를 코딩한다.
- [0105] "지속성을 향상시키는" 것에 의하여 특히 조작된 면역 세포들이 환자 내로 주사되면, 수명의 면에서 면역 세포들의 생존이 연장되는 것이 의미된다. 예컨대, 변형된 세포들의 평균 생존이 변형되지 않은 세포들의 그것보다 상당히, 적어도 10%, 바람직하게는 20%, 더욱 바람직하게는 30%, 더욱 더 바람직하게는 50%로, 길어지면, 지속성이 향상된다.
- [0106] 이것은 특히 면역 세포들이 동종이계일 때 관련된다. 이것은 세포막에서 또는 이를 통하여 면역억제성 폴리펩타이드들을 이소성으로(ectopically) 발현 및/또는 분비하는 코딩 서열들을 도입함으로써 국소적 면역 보호를 만들어냄으로써 이루어질 수 있다. 이러한 폴리펩타이드들의 여러가지 패널 특히 면역 체크포인트들의 길항제들, 바이러스 외피로부터 유래된 면역억제성 펩타이드들 또는 NKG2D 리간드는 환자들 내로 동종이계 면역 세포들의 이식(engraftment) 및/또는 지속성을 향상시킬 수 있다.
- [0107] 한 예에 따라, 상기 외인성 코딩 서열에 의하여 코딩되는 면역억제성 폴리펩타이드는 세포독성(Cytotoxic) T-림프구(Lymphocyte) 항원(Antigen) 4 (CD152로도 불리는 CTLA-4, GenBank accession number AF414120.1)의 리간드이다. 상기 리간드 폴리펩타이드는 바람직하게는 CTLA-4a Ig 및 CTLA-4b Ig 또는 그것의 기능적 변종과 같은 항-CTLA-4 면역글로불린이다.
- [0108] 한 예에 따라, 상기 외인성 코딩 서열에 의하여 코딩되는 면역억제성 폴리펩타이드는 Ig V-유사(like) 도메인, Ig C-유사 도메인, 소수성 막관통 도메인 및 30 아미노산들의 세포질 꼬리로 구성되는 290 아미노산들의 타입 I 막관통 단백질을 코딩하는, PD-L1 (다른 명칭: CD274, 프로그램된 세포사 1 리간드; 인간 폴리펩타이드 서열 Q9NZQ7에 대한 ref. UniProt)와 같은, PD1의 길항제이다. PD-L1 리간드의 이러한 막-결합된 형태는 예컨대 하나 이상의 돌연변이(들)를 갖고, 또는 세포내 도메인의 제거에 의하여, 와 같은 뭉툰한(truncated) 형태 또는 원래의 형태 (야생형) 하 본 발명에서 의미된다 (Wang S et al., 2003, J Exp Med. 2003; 197(9): 1083-1091).. 중요하게, PD1은 본 발명에 따른 PD-L1 리간드의 막-결합된 형태로 고려되지 않는다. 또다른 예에 따라, 상기 면역억제성 폴리펩타이드는 분비된 형태 하이다. 이러한 재조합 분비된 PD-L1 (또는 용해성 PD-L1)은 면역글로불린의 Fc 부분에 PD-L1의 세포외 도메인을 융합시킴으로써 만들어질 수 있다 (Haile ST et al., 2014, Cancer

Immunol. Res. 2(7): 610-615; Song MY et al., 2015, Gut. 64(2):260-71). 이 재조합 PD-L1은 PD-1을 중화시키고 PD-1-mediated T-세포 억제를 과기할 수 있다. PD-L1 리간드는 둘 다의 향상된 지속성을 위하여도 CTLA4 Ig와 공(co)-발현될 수 있다.

[0109] 또다른 예에 따라, 외인성 서열은 예컨대 HIV-1, HIV-2, SIV, MoMuLV, HTLV-I, -II, MPMV, SRV-1, Syncitin 1 또는 2, HERV-K 또는 FELV로부터 유래된, 바이러스 외피 면역억제성(immunosuppressive) 도메인 (ISU)을 포함하는 폴리펩타이드를 코딩한다.

[0110] 하기 표 1은 본 발명에서 발현될 수 있는 다양한 바이러스로부터의 ISU 도메인의 변종들을 보여준다.

[0111] 표 1: 다양한 바이러스들로부터의 ISU 도메인 변종들

표 1

ISU 아미노산 서열														
아미노산 위치														바이러스 기원
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	기원
L	Q	A	R	I/V	L	A	V	E	R	Y	L	K/R/Q	D	HIV-1
L	Q	A	R	V	T	A	I	E	K	Y	L	K/A/Q	D/H	HIV-2
L	Q	A	R	L	L	A	V	E	R	Y	L	K	D	SIV
L	Q	N	R	R	G	L	D	L	L	F	L	K	E	MoMuLV
A	Q	N	R	R	G	L	D	L	L	F	W	E	Q	HTLV-I, -II
L	Q	N	R	R	G	L	D	L	L	T	A	E	Q	MPMV, SRV-1
L	Q	N	R	R	A	L	D	L	L	T	A	E	R	싱키틴 1 (Syncitin 1)
L	Q	N	R	R	G	L	D	M	L	T	A	A	Q	싱키틴 2 (Syncitin 2)
L	A	N	Q	I	N	D	L	R	Q	T	V	I	W	HERV-K
L	Q	N	R	R	G	L	D	I	L	F	L	Q	E	FELV

[0112]

[0113] 또다른 예에 따라, 외인성 서열은 gp41과 같은 FP 폴리펩타이드를 코딩한다. 하기 표 2는 자연적 그리고 인공적 기원들로부터 몇몇 FP 폴리펩타이드를 나타낸다.

[0114] 표 2: 자연적 그리고 인공적 기원들로부터 FP 폴리펩타이드의 아미노산 서열들

표 2

FP 아미노산 서열									
아미노산 위치									기원
1	2	3	4	5	6	7	8	9	
G	A	L	F	L	G	F	L	G	HIV-1 gp41
A	G	F	G	L	L	L	G	F	인공적(Synthetic)
A	G	L	F	L	G	F	L	G	인공적(Synthetic)

[0115]

[0116] 또다른 예에 따라, 외인성 서열은 Margalit A. et al. (2003) “Chimeric β 2 microglobulin/CD3 ζ polypeptides expressed in T cells convert MHC class I peptide ligands into T cell activation receptors: a potential tool for specific targeting of pathogenic CD8+ T cells” Int. Immunol. 15 (11): 1379-1387에 의하여 기재된 것과 같이 비-인간 MHC 상동체(homolog), 특히 바이러스 MHC 상동체, 또는 키메라 β 2m 폴리펩타이드를 코딩한다.

[0117] 한 예에 따라, 외인성 서열은 NKG2D 리간드를 코딩한다. 사이토메갈로바이러스들과 같은 몇몇 바이러스들은

NKG2D 리간드들에 결합할 수 있고 그것들의 표면 발현을 방지할 수 있는 단백질을 분비함으로써 NK 세포 매개 면역 감시를 피하고 NKG2D 경로를 간접하는 메커니즘을 수득하였다 (Welte, S.A et al. (2003) “Selective intracellular retention of virally induced NKG2D ligands by the human cytomegalovirus UL16 glycoprotein”. Eur. J. Immunol., 33, 1942203). In tumors cells, some mechanisms have evolved to evade NKG2D response by secreting NKG2D ligands such as ULBP2, MICB or MICA (Salih HR, Antropius H, Gieseke F, Lutz SZ, Kanz L, et al. (2003) Functional expression and release of ligands for the activating immunoreceptor NKG2D in leukemia. Blood 102: 1389-1396). 종양들 세포들에서, 몇몇 메커니즘들은 ULBP2, MICB 또는 MICA와 같은 NKG2D 리간드들을 분비함으로써 NKG2D 반응을 피하도록 진화하였다 (Salih HR, Antropius H, Gieseke F, Lutz SZ, Kanz L, et al. (2003) Functional expression and release of ligands for the activating immunoreceptor NKG2D in leukemia. Blood 102: 1389-1396).

- [0118] 한 예에 따라, 외인성 서열은 IL-12 수용체와 같은 사이토카인 수용체를 코딩한다. IL-12는 면역 세포들 활성화의 잘 알려진 활성화자(activator)이다 (Curtis J.H. (2008) “IL-12 Produced by Dendritic Cells Augments CD8+ T Cell Activation through the Production of the Chemokines CCL1 and CCL171”. The Journal of Immunology. 181 (12): 8576-8584.
- [0119] 한 예에 따라 외인성 서열은 억제성 펩타이드들 또는 단백질들에 대하여 항해지는 항체를 코딩한다. 상기 항체는 바람직하게는 면역 세포들에 의하여 용해성 형태로 분비된다. 상어 및 낙타들로부터의 나노바디들은 이 관점에서 유리한데, 이는 그것들이 단일 체인 항체들로서 구조화되기 때문이다 (Muyldermans S. (2013) “Nanobodies: Natural Single-Domain Antibodies” Annual Review of Biochemistry 82: 775-797). 몇몇은 또한 단일 폴리펩타이드들의 분비 및 용해성 친수성 도메인들과 쉽게 융합하는 것으로 간주된다.
- [0120] 세포들의 지속성을 향상시키기 위한 상기 개발된 다른 측면들은, 외인성 코딩 서열이 또다른 MHC 요소 또는 β 2m를 코딩하는 내생 유전자를 붕괴시킴으로써 유도될 때 특히 선호된다.
- [0121] 더 특이적인 예들은 실시예 3 및 도 17 내지 21에 더 특이적으로 나타내어지고 이 명세서에서 상세하게 알려진 방법들에 기초하는, 본 발명의 조작된 T 세포들의 지속성을 향상시키기 위한 NK 세포들 억제제들의 통합에 관한 것이다.
- [0122] 특히, 본 발명은 세포 면역요법을 위한 조작된 일차(primary) 면역 세포들을 제조하는 방법들을 더 제공하고, 상기 방법은 하기를 포함한다:
- [0123] - T-세포들, 바람직하게는 일차(primary) T-세포들을 포함하는 세포들의 군집을 제공하는 단계,
- [0124] - 상기 T-세포들의 일부 내로 도입하는 단계:
- [0125] i) 적어도 하나의 NK 세포 억제제에서 코딩하기 위하여 선택된 내생 자리에서 통합되는 외인성 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 적어도 하나의 핵산;
- [0126] ii) 상기 선택된 내생 자리를 특이적으로 타겟으로 하는 적어도 하나의 서열-특이적 시약,
- [0127] 이때 상기 외인성 폴리뉴클레오타이드 서열은 상기 내생 자리 내로 타겟이 된 유전자 통합에 의하여 삽입된다.
- [0128] NK 세포 억제제에 의하여 면역 세포들의 인-비보 또는 공-배양, NK 세포들에 의한 소모에 대하여(against) 동종이계(allogeneic) T-세포들에 대한 보호 효과를 부여하는 폴리펩타이드가 의미된다. NK 세포 억제제 없이, 이러한 소모(depletion)는 예컨대 도 17의 그래프에서 관찰된다.
- [0129] NK 세포 억제제들의 예는 실시예 3에서 여기에서 제공된다.
- [0130] 바람직하게는 실시예 3에서 언급된 하나의 서열을 포함하는, NK 세포 억제제를 코딩하는 외인성 폴리뉴클레오타이드 서열이, 상기 NK 세포 억제제의 더욱 변함없는 발현을 얻기 위하여, 상기 자리에서 존재하는 내생 프로모터의 전사 통제 하 통합된다.
- [0131] 본 발명의 선호되는 측면에 따라, 상기 내생 프로모터는, 적어도, 키메라 항원 수용체 (CAR)를 지니고 있다고 믿어지는 T-세포들의 활성화에 반응성으로 간주되는, T-세포 활성화 동안 활발히 번역되는, 표 6에 목록화된 자리들과 같은, 면역 세포 활성화 동안 활발한 것으로 선택된다.
- [0132] 선호되는 예들에 따라, NK 억제제를 코딩하는 외인성 서열은, Gzmb, Tbx21, Plek, Chek1, Slamf7, Zbtb32, Tigit, Lag3, Gzma, Wee1, IL12rb2, Eeal 및 Dtl 으로부터 선택되는 하나와 같이 T-세포 활성화가 되면 24 시

간 초과 넘게 상향-조절되는, 내생 자리에서 통합된다.

- [0133] 선호되는 예들에 따라, NK 억제제를 코드하는 외인성 서열은, TCR 자리에서와 같은, 항시(constitutively) 발현되는, 내생 자리에서 통합된다.
- [0134] 본 발명에 따라, 특히, 또한 항시 번역되는(constitutively transcribed) 자리인, $\beta 2m$ 자리에서, MHC I 요소를 발현시키는 삽입의 자리에서 NK 억제제를 코드하는 외인성 서열을 통합(integrate)하는데 이로울 수 있다.
- [0135] 본 발명에 따라, NK 억제제를 코드하는 통합된 외인성 서열이 이 자리에서 번역되는 동안, 내성 $\beta 2m$ 내성 코딩 서열을 불활성화시키는데 이로울 수 있다.
- [0136] 본 발명의 선호되는 측면에 따라, NK 억제제를 코드하는 상기 외인성 서열을 포함하는, 조작된 T-세포들은 본 명세서의 다른 부분들에서 기재된 대로, 키메라 항원 수용체 (CAR)를 지닌 것으로 간주된다. 상기 키메라 항원 수용체 (CAR)는 TCR 자리에서 유리하게 통합될 수 있는 반면, NK 억제제를 코드하는 외인성 서열은 바람직하게는 $\beta 2m$ 자리에서 통합되어, 이로써 TCR 및/또는 $\beta 2m$ 발현 둘 다를 예방 또는 감소시킨다.
- [0137] 이 방법에서 사용되는 서열 특이적 시약은 바람직하게는 당업자에게 알려지거나 또는 본 명세서에서 전술된 대로의 회귀-절단 엔도뉴클레아제이다. 타겟이 된 유전자 통합(integration)은 일반적으로 상기 면역 세포들 내로 상동 재조합 또는 NHEJ에 의하여 작동된다. 상기 특이적 엔도뉴클레아제 시약은 바람직하게는, Cas9 또는 Cpf1와 같은, RNA 또는 DNA-가이드된 엔도뉴클레아제, RNA 또는 DNA 가이드, TAL-엔도뉴클레아제, 징크 핑거 뉴클레아제, 호밍(homing) 엔도뉴클레아제(endonuclease) 또는 그것의 임의의 조합으로부터 선택된다.
- [0138] 실시예 3에 나타내어진 본 발명의 선호되는 하나의 예에서, TALE-뉴클레아제들은 인간 T-세포들에서 부위 밖(off site) 절단(cleavage)를 제한함으로써 $\beta 2m$ 자리에서 유전자 통합을 수행하는데 성공적으로 이용되고 최적화되어 왔다. 더 좋은 특이성 및 효율은 각각 오른쪽 및 왼쪽 다이머들 - 서열번호 80 및/또는 서열번호 81 또는 서열번호 82 및/또는 서열번호 83 폴리펩타이드 서열들의 TALE-뉴클레아제 헤테로다이머들을 이용하여 뜻밖에 수득되었다. 그러므로 본 특허 출원은, 이들 폴리펩타이드들을 코드하는 벡터들 및 임의의 폴리뉴클레오타이드들을 비롯하여, 하기 RVD 서열들 중 하나를 포함하는 TAL 반복들(repeats)을 포함하는 임의의 엔도뉴클레아제 서열 또는 단독 또는 쌍으로, $\beta 2m$ TALEN에 특이적인 것들을 코드하는 상기 폴리펩타이드 서열들과 특이적으로 관련된다:
- [0139] - HD-HD-NN-NG-NN-NN-HD-HD-NG-NG-NI-NN-HD-NG-NN
- [0140] - HD-HD-NI-NN-NN-HD-HD-NI-NN-NI-NI-NI-NN-NI-NN
- [0141] - NG-NI-NN-HD-NG-NN-NG-NN-HD-NG-HD-NN-HD-NN-HD
- [0142] - NN-NN-NI-NG-NI-NN-HD-HD-NG-HD-HD-NI-NN-NN-HD
- [0143] 게다가, 하기 타겟 서열들 서열번호 78 및 서열번호 79 중 하나를 포함하는 $\beta 2m$ 게놈 서열을 특이적으로 인식하고 결합하는 엔도뉴클레아제를 이용함으로써 T-세포의 게놈 내로 외인성 서열의 통합을 수행하는 것이 본 발명의 목적이다.
- [0144] 또한 타겟 서열들 서열번호 78 및 서열번호 79 를 포함하는 서열을 특이적으로 인식하는 엔도뉴클레아제를 이용함으로써 T-세포에서 $\beta 2m$ 게놈 서열을 불활성화시키는 것이 본 발명의 목적이다.
- [0145] 본 발명에 따라, NK 억제제들을 코드하는 상기 외인성 서열은 바람직하게는 HLA-G 또는 HLA-E과 같은 비(non)다형(polymorphic) 클래스 I 분자들 또는 적어도 이들 분자들로부터의 무거운 체인을 포함하는 단편(들)을 코드하는 서열들을 포함한다.
- [0146] 선호되는 측면에 따라, 상기 외인성 서열은, $\beta 2m$ 내생 자리에서 통합될 때, 실시예 3에서 예시되고 도 20 에서 나타내어진 것과 같은, 일반적으로 HLA-E 또는 HLA-G의 트리머들 또는 다이머의 발현을 야기하는, 그것의 단편의 HLA-E 또는 HLA-G의 $\beta 2m$ 단편들과의 융합의 발현을 야기한다.
- [0147] 선호되는 예에 따라 상기 외인성 서열은 서열번호 84 내지 90 으로부터 선택되는 하나와 적어도 80% 아미노산 서열 동일성을 보이는 폴리펩타이드를 코드한다.
- [0148] NK 억제제들을 코드하는 외인성 서열은 또한 UL16 (ULBP1 - Uniprot ref.:#Q9BZM6 로도 불림) 또는 UL18 과 같은 그것의 에피토프를 포함하는 단편의 바이러스 침투소들(evasins)을 코드하는 서열들을 포함할 수 있다.
- [0149] 바람직하게는 $\beta 2m$ 에서 작동하는, T-세포 게놈 내로 NK 억제제(들)을 코드하는 외인성 서열의 통합은 입양 세

포 면역요법을 위한 T-세포들의 적합성 및 효능을 개선하는 것을 고려하여 본 명세서에서 기재된 다른 외인성 서열들 삽입과 조합될 수 있다.

- [0150] 대체하여, NK 억제제(들)을 코딩하는 외인성 서열은 또한 바람직하게는 이들 유전자들을 불활성화시키는 효과를 갖고, PD1 또는 CTLA4 와 같은, 면역 체크포인트들을 코딩하는 자리들에서 (본 명세서의 완전한 목록 참조) 유리하게 통합될 수 있다.
- [0151] 다른 성공적인 자리들의 많은 예들이 예컨대, DCK, HPRT 또는 글루코코르티코이드들(Glucocorticoids) 수용체들(receptors) (GR) 자리들과 같은, 암 치료에서 흔히 사용되는 약물에 대한 내성을 부여하는 것과 같은, 조작된 T 세포들에 추가적인 치료적 이점을 부여하기에 적합할 수 있는 것이 본 출원에서 다른 곳에서 기재된다.
- [0152] 그 결과로서 본 명세서는 전술한 방법에 의하여 수득가능한 조작된 일차(primary) 면역 세포들을 개시한다.
- [0153] 이러한 면역 세포들은 하기 특징들을 가질 수 있다:
- [0154] 1) 내생 유전자 프로모터의 전사 통제 하 통합된, NK 억제제를 코딩하는 외인성 서열을 포함하는, 조작된 T-세포.
- [0155] 2) 이때 상기 내생 유전자 프로모터는 표 6에 목록화된 하나의 자리에서 선택되는, 아이템 1 중 하나에 따른 조작된 T-세포.
- [0156] 3) 이때, NK 억제제를 코딩하는 상기 외인성 서열은 $\beta 2m$ 자리에서 통합된, 아이템들 1 또는 2 중 어느 하나에 따른 조작된 T-세포.
- [0157] 4) 이때 상기 T-세포는 키메라 항원 수용체를 지닌 것으로 간주되는, 아이템들 1 내지 3 중 어느 하나에 따른 조작된 T-세포.
- [0158] 5) 유전자형(genotype) [TCR]^{음성}[$\beta 2m$]^{음성}[CAR]^{양성}을 갖는, 아이템 4 에 따른 조작된 T-세포.
- [0159] 6) 이때 상기 CAR를 코딩하는 외인성 서열(들)은 TCR 자리에서 통합된, 아이템 4 또는 5 에 따른 조작된 T-세포.
- [0160] 7) 이때 상기 T-세포는 일차(primary) 세포인, 아이템들 1 내지 6 중 어느 하나에 따른 조작된 T-세포.
- [0161] 8) 감염 또는 암의 치료를 위한 그것의 사용을 위한, 아이템들 1 내지 7 중 어느 하나에 따른 조작된 T-세포.
- [0162] 9) 아이템들 1 내지 8 중 어느 하나에 따른 조작된 T-세포들의 적어도 30 %, 바람직하게는 50 %, 더욱 바람직하게는 80 %를 포함하는, 면역 세포들의 치료적으로 효과적인 군집.
- [0163] 본 발명에 따른 선호되는 조작된 T-세포들은 (실시예 3에 개시된 대로 $\beta 2m$ 자리에서 트리머 매트릭스의 통합) 폴리뉴클레오타이드 서열들 서열번호 68, 서열번호 70, 서열번호 72, 서열번호 74 또는 서열번호 76 중 하나와 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 90%, 더욱 더 바람직하게는 95 % 동일성을 공유하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0164] 본 출원에서 개시된 다른 유전자 편집 단계들과 관련되어, 본 발명의 조작된 T-세포들의 선호되는 유전자형들의 예들은 하기와 같다:
- [0165] - [CAR]^{양성}[TCR]^{음성}[$\beta 2m$]^{음성}[PD1]^{음성}
- [0166] - [CAR]^{양성}[TCR]^{음성}[$\beta 2m$]^{음성}[DCK]^{음성}
- [0167] - [CAR]^{양성}[TCR]^{음성}[$\beta 2m$]^{음성}[CTLA4]^{음성}
- [0168] 본 명세서는 또한 특히 하기의 것인, 본 발명에 따른 조작된 세포들을 포함하는 치료적 조성물들을 제공한다:
- [0169] 1) 본 발명에 따라 면역 세포들의 치료적으로 효과적인 군집으로, 이때 세포들의 적어도 30 %, 바람직하게는 50 %, 더욱 바람직하게는 80%이 기증자, 바람직하게는 하나의 단일 기증자로부터 유래된다.
- [0170] 2) 이때 상기 면역 세포들의 50% 초과가 TCR 음성 T-세포들인, 상기에 따른 일차(primary) 면역 세포들의 군집.
- [0171] 3) 이때 상기 면역 세포들의 50% 초과가 CAR 양성 세포들인, 상기 기재된 대로의 일차(primary) 면역 세포들의 군집.

- [0172] 4) 상기 기재된 대로의 조작된 면역 세포 군집을 포함하는 약학적 조성물.
- [0173] 5) 그것을 필요로 하는 환자를 치료하는 방법으로, 이때 상기 방법은 하기를 포함하는 방법:
- [0174] - 전술한 대로 조작된 일차(primary) 면역 세포들의 군집을 준비하는 단계;
- [0175] - 선택적으로, 상기 조작된 일차 면역 세포들을 분류 또는 정제하는 단계;
- [0176] - 상기 환자 내로 상기 세포들의 주입 후 또는 주입되면 조작된 일차(primary) 면역 세포들의 상기 군집을 활성화시키는 단계.
- [0177] 6) 이때 상기 환자는 암에 대하여 치료되는, 상기 전술된 대로의 방법.
- [0178] 7) 이때 상기 환자는 감염에 대하여 치료되는, 상기 전술된 대로의 방법.
- [0179] 본 발명은 하기 요약된 것과 같은, T-세포들 내로 외인성 서열들의 통합에 의하여 후보 NK 억제제들을 스크리닝 하기 위한 방법들을 더 제공한다:
- [0180] 1) T-세포에서 발현가능한 NK 억제제를 코딩하는 적합한 서열을 확인하기 위한 방법으로, 이때 상기 방법은 적어도 하기의 단계들을 포함한다:
- [0181] - 그 안에서 TCR 및 $\beta 2m$ 발현들 둘 다 억제(repressed) 및/또는 불활성화되는 T-세포를 제공하는 단계;
- [0182] - 상기 T-세포에서 내생 프로모터의 통제 하 내생 자리에서 추정되는(putative) NK 억제제를 코딩하는 후보 서열을 통합하는 단계;
- [0183] - NK 세포들의 존재에서 그 결과인 조작된 T-세포를 배양하는 단계.
- [0184] 2) T-세포에서 발현가능한 NK 억제제를 코딩하는 적합한 서열을 확인하기 위한 방법으로, 이때 상기 방법은 적어도 하기의 단계들을 포함한다:
- [0185] - 그 안에서 TCR 발현이 억제(repressed) 또는 불활성화되는 T-세포를 제공하는 단계;
- [0186] - $\beta 2m$ 자리에서 추정되는 NK 억제제를 코딩하는 후보 서열을 통합함으로써 상기 T-세포에서 $\beta 2m$ 발현을 불활성화시키는 단계로, 상기 추정되는(putative) NK 억제제의 발현은 상기 $\beta 2m$ 자리의 내생 프로모터의 전사 통제 하 위치된다
- [0187] - NK 세포들의 존재에서 그 결과인 조작된 T-세포를 배양하는 단계
- [0188] 3) 전술된 대로의 방법으로, 이때 상기 방법은 하기 단계를 더 포함하는 방법:
- [0189] - 상기 T-세포가 키메라 항원 수용체를 지닌 것으로 간주되는 단계.
- [0190] 4) 전술된 대로의 방법으로, 이때 상기 방법은 하기 단계를 더 포함하는 방법:
- [0191] - 상기 결과인 조작된 T-세포의 생존을 상기 후보 서열을 발현시키지 않는 동일한 것과 비교하는 단계.
- [0192] - 선택적으로, NK 세포들에 더 내성인 조작된 세포들을 선택하는 단계.
- [0193] 면역 세포들의 치료적 활성의 향상
- [0194] 본 방법의 한 측면에 따라 면역 세포들 계층 자리 내로 통합되는 외인성 서열은 면역 세포들의 치료적 활성을 향상시키는 분자를 코딩한다.
- [0195] "치료적 활성을 향상"시키는 것에 의하여, 본 발명에 따라 조작된, 면역 세포들, 또는 세포들의 군집이 타겟 세포들의 선택된 종류에 대하여 조작되지 않은 세포들 또는 세포들의 군집보다 더 공격적으로 된다. 상기 타겟 세포들은 일반적으로, 바람직하게는 공통의 표면 마커(들)에 의하여 특징된, 정의된 종류들의 세포들, 또는 세포들의 군집에 속한다. 본 명세서에서, "치료 가능성(potential)"은 인-비트로 실험들을 통하여 측정된 대로, 치료적 활성을 반영한다. 일반적인 민감한 암에서, Daudi 세포들과 같은, 세포주들은 면역 세포들 세포 용해 또는 성장 감소 측정들을 수행함으로써 상기 세포들을 향하여 더 또는 덜 활성인지 여부를 평가하는데 사용된다. 이것은 또한 케모카인들 또는 면역 세포들의 탈과립화 및 사이토카인들 생산의 수준들을 측정함으로써 평가될 수 있다. 실험들은 또한 종양 세포들의 주사로, 그리고 그 결과인 종양 확장의 모니터링에 의하여 마우스들에서 수행될 수 있다. 활성의 향상은 이들 실험들에서 발달하는 세포들의 수가 면역 세포들에 의하여 10% 초과, 바람직하게는 20% 초과, 더욱 바람직하게는 30 % 초과, 더욱 더 바람직하게는 50 % 초과로, 감소될 때 중요한 것으로

간주된다.

- [0196] 본 발명의 한 측면에 따라, 상기 외인성 서열은 IL-12와 같은 사이토카인 또는 케모카인을 코드한다. 그것은 특히 IL-12를 발현시키는데 유리한데, 이는 이 사이토카인이 면역 세포 활성화를 촉진하는 것으로 널리 문헌에서 언급되기 때문이다 (Colombo M.P. et al. (2002) "Interleukin-12 in anti-tumor immunity and immunotherapy" Cytokine Growth Factor Rev. 13(2):155-68).
- [0197] 본 발명의 선호되는 측면에 따라, 외인성 코딩 서열은 상기 면역 세포들에 대한 그것들의 억제 효과를 경감시키기 위하여, T-조절 세포들과 같은, 면역 세포들의 다른 군집들에 작용하는 분비된 인자들을 촉진하거나 또는 코드한다.
- [0198] 본 발명의 한 측면에 따라, 조절 T-세포 활성의 억제제를 코드하는 상기 외인성 서열은 포크헤드(forkhead)/윙드(winged) 헬릭스(helix) 전사 인자 3 (FoxP3)의 폴리펩타이드 억제제이고 더욱 바람직하게는, P60로 언급된 것과 같이, FoxP3의 세포-관통 펩타이드 억제제이다 (Casares N. et al. (2010) "A peptide inhibitor of FoxP3 impairs regulatory T cell activity and improves vaccine efficacy in mice." J Immunol 185(9):5150-9).
- [0199] "조절 T-세포들 활성의 억제제"에 의하여 T-세포들에 의하여 분비되는 분자또는 상기 분자의 전구체가 의미되며, 이는 T-세포들이 조절 T-세포들에 의하여 발휘되는 하향 조절 활성을 피하는 것을 가능하게 한다. 일반적으로, 조절 T-세포 활성의 이러한 억제제는 상기 세포들에서 FoxP3 전사 활성을 감소시키는 효과를 가진다.
- [0200] 본 발명의 한 측면에 따라, 상기 외인성 서열은 CCR2/CCL2 중화 제제와 같은, 종양(Tumor) 관련(Associated) 대식세포들(Macrophages) (TAM)의 분비되는 억제제를 코드한다. 종양-관련 대식세포들 (TAMs)은 종양 미세환경의 중요한 조절자들이다. 임상병리학적 연구들은 종양들에서 TAM 축적이 빈약한 임상 결과와 관련이 있다는 것을 제안하였다. 그 증거와 일치하여, 실험적 및 동물 연구들은 TAM들이 종양 발달 및 진행을 촉진하기 위하여 선호되는 미세환경을 제공할 수 있다는 개념을 뒷받침하였다 (Theerawut C. et al. (2014) "Tumor-Associated Macrophages as Major Players in the Tumor Microenvironment" Cancers (Basel) 6(3): 1670-1690). 단핵구(monocyte) 화학유인물질(chemoattractant) 단백질 1 (MCP1 - NCBI NP_002973.1)으로도 불리는 케모카인 리간드 2 (CCL2)은 단핵구들, 림프구들 및 호염기성 세포들에 화학유인을 생산하는, 대식세포들에 의하여 분비되는 CC 케모카인 패밀리에 속하는 작은 사이토카인이다. CCR2 (C-C 케모카인 수용체 타입 2 - NCBI NP_001116513.2)는 CCL2의 수용체이다.
- [0201] 면역 세포들의 안전성 및 특이성 향상
- [0202] 키메라 항원 수용체들 (CAR)을 발현시키는 것은 종양들 또는 감염된 세포들을 치료하기 위한 NK-세포들 및 T-세포들과 같은, 일차(primary) 면역 세포들의 특이성을 개선하거나 또는 이로 향하게 하기 위한 최선책이 되었다. 이들 면역 세포들에 의하여 발현된 CAR들은 인-비보에서 이들 세포들을 파괴하기 위하여 상기 면역 세포들을 더 돕는, 병적인 세포들의 표면에서 항원 마커들을 특이적으로 타겟으로 한다 (Sadelain M. et al. "The basic principles of chimeric antigen receptor design" (2013) Cancer Discov. 3(4):388-98). CAR들은 보통 (소위 양성 CAR인) 특정 항원에 대한 결합에 반응하여 면역 세포들을 자극하는 활성화 도메인들을 포함하도록 설계되나, 그것들은 (소위 음성 CAR인) 반대 효과를 가진 억제 도메인 또한 포함할 수 있다 (Fedorov, V. D. (2014) "Novel Approaches to Enhance the Specificity and Safety of Engineered T Cells" Cancer Journal 20(2):160-165. 양성 및 음성 CAR들은 타겟 세포들의 표면에 존재하는 여러가지 항원들에 의존적인 세포들 면역 특이성을 미세하게 조정하도록 조합되거나 또는 공-발현될 수 있다.
- [0203] CAR들을 코드하는 유전적 서열들은 일반적으로 증가된 형질도입 효율을 가지지만 무작위 위치들에서 통합되는 레트로바이러스 벡터들을 이용하여 세포들 계놈 내로 도입된다. 여기에서, 본 발명에 따라, 키메라 항원 수용체 (CAR)의 요소들은 타겟이 된 유전자 재조합에 의하여 더욱 특히 내생 프로모터들의 통제 하, 선택된 자리들에서 도입될 수 있다.
- [0204] 한 측면에 따라, 양성 CAR가 바이러스 벡터에 의하여 면역 세포 내로 도입되는 반면, 음성 CAR는 타겟이 된 유전자 삽입 및 그 반대에 의하여 도입될 수 있고, 바람직하게는 면역 세포들 활성화 동안만 활성일 수 있다. 따라서, 억제 (즉 음성) CAR는 보존될 필요가 있는 주어진 세포 종류를 공격하기 위하여 면역 세포들을 방지함으로써 개선된 특이성에 기여할 수 있다. 여전히 이 측면에 따라, 상기 음성 CAR는 세포자멸사(apoptosis) CAR일 수 있는데, 이는 상기 CAR가 세포사를 유도하는 신호를 전달하는, FasL (CD95 - NCBI: NP_000034.1)과 같은 세포자멸사 도메인 또는 그것의 기능적 변종을 포함한다는 것을 의미한다 (Eberstadt M; et al. "NMR structure

and mutagenesis of the FADD (Mort1) death-effector domain" (1998) Nature. 392 (6679): 941-5).

- [0205] 따라서, 본 발명에 따라 삽입되는 외인성 코딩 서열은 다른 화합물(들)을 활성화시킴으로써, 또는 그와 조합하여, 직접적으로, 세포사를 유도하는 능력을 갖는 인자를 코드할 수 있다.
- [0207] *일차(primary) 면역 세포들의 사용의 안전성을 향상시키는 또다른 방법으로서, 외인성 코딩 서열은 다른 외인성 기질들 또는 약물들에 면역 세포들의 민감도를 부여하는 분자들을 코드할 수 있다. 이러한 분자들은 사이클로포스파미드(cyclophosphamide) 및/또는 이소포스파미드(isophosphamide)와 같은, 약물에 대한 면역 세포들의 과민증을 부여하는, P450 패밀리(Preissner S et al. (2010) "SuperCYP: a comprehensive database on Cytochrome P450 enzymes including a tool for analysis of CYP-drug interactions". Nucleic Acids Res 38 (Database issue): D237-43), CYP2D6-1 (NCBI - NP_000097.3), CYP2D6-2 (NCBI - NP_001020332.2), CYP2C9 (), CYP3A4 (NCBI - NP_000762.2), CYP2C19 (NCBI - NP_000760.1) 또는 CYP1A2 (NCBI - NP_000752.2.) 으로부터의 것과 같은, 사이토크롬(들)일 수 있다.
- [0208] 본 발명의 추가적 측면에 따라, 외인성 서열은 잠재적 사이토카인(Cyokine) 방출(Release) 증후군(Syndrome) (CRS)의 측면에서 IL-6 또는 IL-8 트랜스 신호전달을 감소시키기 위하여, 특히 인 비보에서, 그것의 발현을 위하여 조작된 면역 세포들 내로 도입된다.
- [0209] 이러한 외인성 서열은 예컨대 그것들의 수용체들 IL-6R 또는 IL-8R에 대항하여 또는 IL-6 또는 IL-8 에 대항하여 향해지는 항체들을 코드할 수 있다 [Shannon, L. et al. (2014) Managing Cytokine Release Syndrome Associated With Novel T Cell-Engaging Therapies. Cancer J. 20(2): 119-122].
- [0210] 더 특이적으로, 사이토카인 방출 증후군(cytokine release syndrome) (CRS)은 CRS의 한 요소인 대식세포 활성화된 증후군을 방해함으로써 완화될 수 있다 [Lee, D.W. et al. (2014) Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood.124:188-195]. 이 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 IL1RA (Uniprot #P18510) 또는 IL18BP (Uniprot #O95998) 또는 그것의 활성 단편들 또는 변종들(variants)과 같은, IL1 또는 IL18 활성화시키는 경로들의 길항제들을 코드하는 외인성 서열들을 통합하는 단계를 포함한다.
- [0211] "IL1 및 IL18 활성화시키는 경로의 길항제들"에 의하여 IL1 또는 IL18의 더 높은 발현을 방해하는 것이 가능함의 폴리펩타이드가 의미된다. 따라서, 본 발명은 치료적 세포들을 만들어내는 방법들을 제공하고, 이때 IL1RA 또는 IL18BP 을 코드하는 외인성 서열들은 선택되는 자리들, 특히 PD1, CD25 또는 CD69 에서, 그리고 더욱 바람직하게는, TCR 및/또는 PD1 자리들에서 선택적으로 통합된, CAR의 발현과 조합하여, 통합된다.
- [0212] 선호되는 외인성 서열들은 하기 명칭들 및 참조들 하 내놓아진 것들과 같은, 약물 기관들에 의하여 승인된 항체들 및 길항제들을 코드한다:
- [0213] - Anakinra (CAS registry no: 143090-92-0) (상표 Kineret)는 인터루킨 1 수용체 길항제(interleukin 1 receptor antagonist (IL1-RA))의 재조합 버전이다. Anakinra는 그것의 아미노 말단에서 단일 메티오닌 첨가에 의하여 원래의 인간 IL-1Ra과 다르기 때문에 IL1RA의 변종형태이다. Anakinra는 자연적으로 발생하는 IL-1의 생물학적 활성을 차단한다[Kalliolias, GD. et al. (2008) The future of the IL-1 receptor antagonist anakinra: from rheumatoid arthritis to adult-onset Still's disease and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Expert Opin Investig Drugs. 17(3):349-59].
- [0214] - IL-1 Trap (Regeneron Pharmaceuticals에 의하여 상품명 Arcalyst으로 판매된)으로도 알려진, Rilonacept, (CAS registry no: 501081-76-1)는 또한 인터루킨 1 억제제이다. 그것은 IL-1에 결합하고 중화시키는 (neutralizes) 인간 IgG1 단편-결정화가능한 부분(fragment-crystallizable portion (Fc 영역) 인-라인 연결된 IL-1 수용체 악세서리 단백질(IL-1 receptor accessory protein (IL-1RAcP)) 및 인간 인터루킨 1 수용체 요소(interleukin-1 receptor component (IL-1R1))의 세포외 부분들의 리간드 결합 도메인들로 이루어진 다이머 융합 단백질이다[McDermott, M.F., (2009) Rilonacept in the treatment of chronic inflammatory disorders. Drugs of Today. 45(6):423-430].
- [0215] - Canakinumab (상표 Ilaris - CAS registry no: 914613-48-2)는 인터루킨 1-베타에서 타겟되는 인간 단일클론 항체이다. 그것은 인터루킨-1 알파를 포함하는, 인터루킨-1 패밀리에 다른 멤버들과 상호 반응성을 갖지 않는다 [Rondeau J.M. et al. (2015) The molecular mode of action and species specificity of canakinumab, a human monoclonal antibody neutralizing IL-1 β . MAbs. 7(6):1151-60].

- [0216] - Tocilizumab (상표 Actemra - CAS registry no: 375823-41-9)는 인터루킨-6 수용체(IL-6R)에 대항하는 인간화된 단일클론 항체이다[Venkiteshwaran, A. (2009) Tocilizumab. MAbs. 1(5): 432-438].
- [0217] - Siltuximab (상표 Sylvant - CAS registry no: 541502-14-1)는 항-IL-6 키메라 단일클론 항체 또는 cCLB8)는 인터루킨-6 결합하는 (인간 및 마우스 단백질로부터 만들어진) 키메라 단일 클론 항체이다[Rhee, F. et al. (2010) Siltuximab, a Novel Anti-Interleukin-6 Monoclonal Antibody for Castleman's Disease. Journal of Clinical Oncology 28 (23):3701-3708].
- [0218] 선호되는 측면에 따라 상기 외인성 서열은 서열번호 61과 적어도 80% 동일성을 보이는 것과 같은, GP130의 용해성 세포외 도메인을 코딩할 수 있다.
- [0219] GP130의 이러한 용해성 세포외 도메인은 예컨대 Rose-John S. [The Soluble Interleukine Receptor: Advanced Therapeutic Options in Inflammation (2017) Clinical Pharmacology & Therapeutics, 102(4):591-598]에 의하여 기재되며, sgp130Fc (서열번호 62)와 같은 면역글로불린들의 단편들과 융합될 수 있다. 전술한 바와 같이, 상기 외인성 서열은, (즉 서열 특이적 뉴클레아제 시약들을 이용하여) 부위 특이적 돌연변이유발에 의하여 게놈 내로 안정적으로 통합될 수 있고, 표 6, 8 또는 9에 목록된 것과 같이, 면역 세포 활성화 동안 활성화인 자리에서 내생 프로모터의 전사 활성 하 위치될 수 있고, 그리고 바람직하게는 CAR 의존적이거나 또는 CAR 활성화에 상향 조절될 수 있다.
- [0220] 더 선호되는 예에 따라, 외인성 서열은 서열번호 : 31과 같은 항-CD22 CAR T-세포 폴리뉴클레오타이드 서열을 발현시키는 것과 같은, CAR 양성 면역 세포 내로 도입된다. 몇몇 더 특이적인 예들에 따라, GP130의 상기 용해성 세포외 도메인과 같은, IL-6 수용체 패밀리의 사이토카인 수용체와, 어울리고, 바람직하게는 간섭할 수 있는 폴리펩타이드를 코딩하는 상기 외인성 서열은 PD1, CD25 또는 CD69 자리에서 통합된다. 본 발명에 따라, PD1 자리를 코딩하는 내생 서열은 바람직하게는 상기 외인성 서열에 의하여 붕괴된다.
- [0221] 그러므로 본 발명은 세포 면역요법에서 CRS을 치료 또는 감소시키는 방법을 제공하고, 이때 세포들 또는 그것의 치료적 조성물은 환자들에게 투여되고, 상기 세포들은 GP130, sGP130Fc, 항-IL-6 또는 항-IL6R 항체, 항-IL-8 또는 항-IL8R 항체, 또는 그것의 임의의 융합을 포함하는 폴리펩타이드(들)을 분비하도록 유전적으로 변형된다.
- [0222] 조작된 면역 세포들의 선호되는 유전자형들의 예들은 하기와 같다:
- [0223] -[CAR]양성[GP130]양성
- [0224] - [CAR]양성[GP130]양성[TCR] 음성
- [0225] - [CAR]양성[TCR] 음성 [GP130]양성 [PD1]음성
- [0226] - [CAR]양성[TCR] 음성 [GP130]양성 [β 2m]음성
- [0227] - [CAR]양성[GP130]양성 [CD25]음성
- [0228] - [CAR]양성[TCR] 음성 [GP130]양성 [CD25]음성
- [0229] - [CAR]양성[sGP130]양성
- [0230] - [CAR]양성[sGP130]양성[TCR] 음성
- [0231] - [CAR]양성[TCR] 음성 [sGP130]양성 [PD1]음성
- [0232] - [CAR]양성[TCR] 음성 [sGP130]양성 [β 2m]음성
- [0233] - [CAR]양성[sGP130]양성 [CD25]음성
- [0234] - [CAR]양성[TCR] 음성 [IL1RA]양성 [CD25]음성
- [0235] - [CAR]양성[IL1RA]양성
- [0236] - [CAR]양성[IL1RA]양성[TCR] 음성
- [0237] - [CAR]양성[TCR] 음성 [IL1RA]양성 [PD1]음성
- [0238] - [CAR]양성[TCR] 음성 [IL1RA]양성 [β 2m]음성
- [0239] - [CAR]양성[IL1RA]양성 [CD25]음성

- [0240] - [CAR]양성[TCR] 음성 [IL18BP]양성 [CD25]음성
- [0241] - [CAR]양성[TCR] 음성 [IL18BP]양성 [PD1]음성
- [0242] - [CAR]양성[TCR] 음성 [IL18BP]양성 [β 2m]음성
- [0243] - [CAR]양성[IL18BP]양성 [CD25]음성
- [0244] - [CAR]양성[TCR] 음성 [IL18BP]양성 [CD25]음성
- [0245] AAV 벡터들을 이용하여 일차(primary) 면역 세포들에서 유전자 타겟이 된 삽입의 효율 개선
- [0246] 본 명세서는 상기 자리들에서 상기 외인성 서열들의 적절한 삽입의 검출을 위한 서열들 및 수단들과 더불어, 내생 프로모터들, 특히 PD1 및 CD25과 프레임 내인 코딩 서열의 효율적 삽입을 수행하는데 유용한 도면들에 묘사된 대로 서열 특이적 시약들 및 기증자 주형들을 제공한다.
- [0247] 본 발명에 따른 기증자 주형들은 일반적으로 엔도뉴클레아제 시약들은 일반적으로 NHEJ 또는 상동 재조합에 의하여 게놈 내로의 그것들의 부위 특이적 삽입을 수득하기 위하여 활성화되는 때에, 핵 내로 기증자 주형들을 전달하기에 적합하게 그 분야에서 기재된 여러가지 벡터들 내로 포함될 수 있는 폴리뉴클레오타이드 서열들이다.
- [0248] 특별히, 본 발명은 하기 서열들 중 하나 또는 몇몇을 포함하는 PD1 자리에서 IL-15 (서열번호 59)의 발현을 위한 특정 기증자 폴리뉴클레오타이드들을 제공한다:
- [0249] - 서열번호 :50과 동일성을 보이는 것과 같은, IL-15을 코드하는 서열;
- [0250] - 바람직하게는 서열번호 :45 및 서열번호 :46의 폴리뉴클레오타이드 서열들을 포함하는, PD1 자리에 상동인 (왼쪽 및 오른쪽으로도 불리는) 업스트림 및 다운스트림 서열들;
- [0251] - 선택적으로, 서열번호 :50과 동일성을 보이는 것과 같은, IL-15 수용체 (sIL-15R)의 용해성 형태를 코드하는 서열;
- [0252] - 선택적으로, 서열번호 :53 (F2A), 서열번호 :54 (P2A) 및/또는 서열번호 :55 (T2A) 중 하나와 같은, 적어도 하나의 α 2A 펩타이드 절단 부위,
- [0253] 특별히, 본 발명은 하나 또는 몇몇의 하기 서열들을 포함하는 PD1 자리에서 IL-12 (서열번호 :58)의 발현을 위한 특정 기증자 폴리뉴클레오타이드들을 제공한다:
- [0254] - 서열번호 :47과 동일성을 보이는 것과 같은, IL-12a를 코드하는 서열;
- [0255] - 바람직하게는 서열번호 :45 및 서열번호 :46의 폴리뉴클레오타이드 서열들을 포함하는, PD1 자리에 상동인 (왼쪽 및 오른쪽으로도 불리는) 업스트림 및 다운스트림 서열들;
- [0256] - 선택적으로, 서열번호 :48과 동일성을 보이는 것과 같은, IL-12b를 코드하는 서열;
- [0257] - 선택적으로, 서열번호 :53 (F2A), 서열번호 :54 (P2A) 및/또는 서열번호 :55 (T2A) 중 하나와 같은 적어도 하나의 2A 펩타이드 절단 부위,
- [0258] 특별히, 본 발명은 하기 서열들 중 하나 또는 몇몇을 포함하는 PD1 자리에서 (서열번호 61을 포함하는) 용해성 GP130 의 발현을 위한 특정 기증자 폴리뉴클레오타이드들을 제공한다:
- [0259] - 용해성 GP130, 바람직하게는 서열번호 :62과 동일성을 보이는 것과 같은, Fc에 융합된 용해성 gp130를 코드하는 서열;
- [0260] - 바람직하게는 서열번호 :45 및 서열번호 :46의 폴리뉴클레오타이드 서열들을 포함하는, PD1 자리에 상동인 (왼쪽 및 오른쪽으로도 불리는) 업스트림 및 다운스트림 서열들;
- [0261] - 선택적으로, 서열번호 :53 (F2A), 서열번호 :54 (P2A) 및/또는 서열번호 :55 (T2A) 중 하나와 같은, 적어도 하나의 2A 펩타이드 절단 부위,
- [0262] 특별히 본 발명은 하기 서열들 중 하나 또는 몇몇을 포함하는 CD25 자리에서 IL-15 (서열번호 59)의 발현을 위한 특정 기증자 폴리뉴클레오타이드들을 제공한다:
- [0263] - 서열번호 :50과 동일성을 보이는 것과 같은 IL-15를 코드하는 서열;
- [0264] - 바람직하게는 서열번호 :43 및 서열번호 :44의 폴리뉴클레오타이드 서열들을 포함하는, CD25 자리에 상동인

(왼쪽 및 오른쪽으로도 불리는) 업스트림 및 다운스트림 서열들;

- [0265] - 선택적으로, 서열번호 :50과 동일성을 보이는 것과 같은, IL-15 수용체 (sIL-15R)의 용해성 형태를 코딩하는 서열;
- [0266] - 선택적으로, 서열번호 :53 (F2A), 서열번호 :54 (P2A) 및/또는 서열번호 :55 (T2A) 중 하나와 같은, 적어도 하나의 2A 펩타이드 절단 부위,
- [0267] 특별히, 본 발명은 하기 서열들 중 하나 또는 몇몇을 포함하는, CD25 자리에서 IL-12 (서열번호 :58)의 발현을 위한 특정 기증자 폴리뉴클레오타이드들을 제공한다:
- [0268] - 서열번호 :47과 동일성을 보이는 것과 같은, IL-12a을 코딩하는 서열;
- [0270] *- 바람직하게는 서열번호 :43 및 서열번호 :44의 폴리뉴클레오타이드 서열들을 포함하는, CD25 자리에 상동인 (왼쪽 및 오른쪽으로도 불리는) 업스트림 및 다운스트림 서열들;
- [0271] - 선택적으로, 서열번호 :48과 동일성을 보이는 것과 같은, IL-12b를 코딩하는 서열;
- [0272] - 선택적으로, 서열번호 :53 (F2A), 서열번호 :54 (P2A) 및/또는 서열번호 :55 (T2A) 중 하나와 같은 적어도 하나의 2A 펩타이드 절단 부위,
- [0273] 특별히, 본 발명은 하기 서열들 중 하나 또는 몇몇을 포함하는 CD25 자리에서 (서열번호 61을 포함하는) 용해성 GP130의 발현을 위한 특정 기증자 폴리뉴클레오타이드들을 제공한다:
- [0274] - 용해성 GP130, 바람직하게는 서열번호 :62와 동일성을 보이는 것과 같은, Fc에 융합된 용해성 gp130을 코딩하는 서열;
- [0275] - 바람직하게는 서열번호 :43 및 서열번호 :44의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 CD25 자리에 상동인 (왼쪽 및 오른쪽으로도 불리는) 업스트림 및 다운스트림 서열들;
- [0276] - 선택적으로, 서열번호 :53 (F2A), 서열번호 :54 (P2A) 및/또는 서열번호 :55 (T2A) 중 하나와 같은 적어도 하나의 2A 펩타이드 절단 부위,
- [0277] 여기에서 실시예들에서 묘사된 대로, 본 발명자들은 AAV 벡터들, 특히 AAV6 패밀리로부터의 벡터들을 이용함으로써 인간 세포들 내로 유전자 타겟된 삽입의 비율을 상당히 개선시켰다.
- [0278] 그러므로 본 발명의 한 넓은 측면은 이들 세포들에서 상동 재조합 이벤트들을 증가시키기 위한, 더욱 바람직하게는 mRNA 형태로 도입되는, TALE 엔도뉴클레아제들과 같은, 서열 특이적 엔도뉴클레아제 시약들의 발현과 함께, 인간 일차(primary) 면역 세포들에서 AAV 벡터들의 형질도입이다.
- [0279] 이 발명의 한 측면에 따라, 서열 특이적 엔도뉴클레아제 시약들은 형질주입(transfection), 더욱 바람직하게는 TALE 뉴클레아제들과 같은, 상기 서열 특이적 엔도뉴클레아제 시약들을 코딩하는 mRNA의 전기천공에 의하여 세포들 내로 도입될 수 있다.
- [0280] 그럼에도 이 넓은 측면에 따라, 본 발명은, 더욱 특히 적어도 하기 단계들을 포함하는, 세포에서 내생 폴리뉴클레오타이드 서열 내로 외인성 핵산 서열의 삽입의 방법을 제공한다:
- [0281] - 타겟인 내생 DNA 서열에 상동인 서열들 및 상기 외인성 핵산 서열을 포함하는 AAV 벡터를 상기 세포 내로 형질도입하는(transducing) 단계, 및
- [0282] - 서열 특이적 엔도뉴클레아제 시약의 발현을 유도하여 삽입 자리에서 상기 내생 서열을 절단하는 단계.
- [0283] 외인성 핵산 서열의 수득된 삽입은 유전 물질의 도입, 더욱 바람직하게는 수득된 삽입 그 자리에서 내생 유전자 서열들에 대하여 "프레임 내인" 내생 서열의 수정 또는 대체를 야기할 수 있다.
- [0284] 본 발명의 또다른 측면에 따라, 10^5 부터 10^7 까지, 바람직하게는 10^6 부터 10^7 까지, 더욱 바람직하게는 약 $5 \cdot 10^6$ 의 바이러스 게놈들이 세포 당 형질도입된다.
- [0285] 본 발명의 또다른 측면에 따라, 세포들은 상동 재조합을 더 돕기 위하여 보르테조미(Bortezomib)과 같은 프로테아좀 억제제들로 처리될 수 있다.

- [0286] 본 발명의 한 목적으로서, 본 방법에서 사용되는 AAV 벡터는 본 명세서에서 목록화된 것들 중 선택되는 하나의 자리들에서 내생 프로모터의 통제 하 놓이기 위하여, 이 명세서에서 언급된 것들 중 임의의 것으로서, 프로모터가 없는 외인성 코딩 서열을 포함할 수 있다.
- [0287] 본 발명의 한 목적으로서, 본 방법에서 사용되는 AAV 벡터는 2A 펩타이드 절단 부위를 포함하고 외인성 코딩 서열을 형성하는 cDNA (시작 서열 마이너스)가 이어진다.
- [0288] 본 발명의 한 목적으로서, 상기 AAV 벡터는 키메라 항원 수용체, 특히 항-CD19 CAR, 항-CD22 CAR, 항-CD123 CAR, 항-CS1 CAR, 항-CCL1 CAR, 항-HSP70 CAR, 항-GD3 CAR 또는 항-ROR1 CAR를 코딩하는 외인성 서열을 포함한다.
- [0289] 그러므로 본 발명은 여기에 기재된 방법을 수행하도록 설계된 임의의 AAV 벡터들, 특히 표 4에서 언급된 T-세포 활성화에 반응성인 내생 유전자 중 임의의 것 내에 위치한 삽입 자리에 상동인 서열을 포함하는 벡터들을 포함한다.
- [0290] 플라스미드들, 에피솜(episomal) 벡터들, 선형 DNA 매트릭스들, 등 . . . 과 같은, 그 분야에 알려진 많은 다른 벡터들이 본 발명에 대한 교시에 따라 사용될 수 있다.
- [0291] 전술한 바와 같이, 본 발명에 따라 사용되는 DNA 벡터는 바람직하게는 하기를 포함한다: (1) 상동 제조합에 의하여 삽입되는 외인성 코딩 서열을 포함하는 상기 외인성 핵산, 및 (2) 상기 삽입을 촉진하는 서열 특이적 엔도뉴클레아제 시약을 코딩하는 서열. 더 선호되는 측면에 따라, (1) 하, 상기 외인성 핵산은 어떠한 프로모터 서열을 포함하지 않는 반면, (2) 하 서열은 그것 자체의 프로모터를 갖는다. 더욱 더 선호되는 측면에 따라, (1) 하 핵산은 내부 리보솜 진입 부위 (IRES) 또는 T2A, P2A, E2A 또는 F2A와 같은 "자가-절단" 2A 펩타이드들을 vhg하여, 외인성 코딩 서열이 삽입되는 내생 유전자가 멀티-시스트론(cistronic)이 된다. 2A 펩타이드의 IRES는 상기 외인성 코딩 서열보다 앞서거나 이를 따를 수 있다.
- [0292] 본 발명의 선호되는 벡터들은 실험 섹션 및 도면들에서 묘사되거나 또는 여기에서 전술된 대로 기증자 폴리뉴클레오타이드들을 포함하는, AAV6로부터 유래된 벡터들이다. 본 발명에 따른 벡터들의 예들은 서열번호 :37 (CD25 자리 내로 IL-15를 코딩하는 서열의 통합을 위한 매트릭스), 서열번호 :38 (PD1 자리 내로 IL-15를 코딩하는 서열의 통합을 위한 매트릭스), 서열번호 :39 (CD25 자리 내로 IL-12를 코딩하는 서열의 통합을 위한 매트릭스), 서열번호 :40 (PD1 자리 내로 IL-12를 코딩하는 서열의 통합을 위한 매트릭스), 서열번호 :69 (HLAE VMAPRTLFL 펩타이드의 통합을 위한 매트릭스), 서열번호 :71 (HLAE VMAPRTLIL 펩타이드의 통합을 위한 매트릭스), 서열번호 :73 (B2m 자리 내로 UL18 액틴(actine) 펩타이드의 통합을 위한 매트릭스, 서열번호 :75 (B2m 자리에서 삽입된 UL18 HLACw 펩타이드의 통합을 위한 매트릭스), 및 서열번호 :77 (β 2m 자리 내로 UL18 β HLA γ 펩타이드의 통합을 위한 매트릭스) 서열들과 동일성을 갖는 폴리뉴클레오타이드들로 구성되거나 또는 이를 포함한다.
- [0293] 내생 프로모터들의 전사 조절 하 면역 세포들에서 유전자 타겟된 통합
- [0294] 본 발명은, 그것의 주된 측면들 중 하나에서, 그것들의 치료 가능성을 개선하는 외인성 서열들을 발현시키기 위한 면역 세포들의 내생 전사 활성의 이점을 갖는다.
- [0295] 본 발명은 본 발명을 수행하는데 유용한 프로모터 자리들의 선택 및 내생 프로모터들의 전사 활성의 프로파일에 기초한 몇몇 예들을 제공한다. 선호되는 자리들은, 세포들이 CAR들을 지닌 것으로 여겨질 때, 일반적으로 면역 세포 활성화하면, 특히 CAR 활성화 (CAR-민감성 프로모터들) 에 반응으로, 전사 활성이 높다.
- [0296] 따라서, 본 발명은 TCR 자리에서 CAR를 코딩하는 첫 번째 외인성 서열을 발현시킴으로써 동종이게 치료적 면역 세포들을 생산하여, 이로써 TCR 발현을 방해하고, 내생 자리의 전사 활성 하 두 번째 외인성 코딩 서열을 발현시키는 방법을 제공하며, 바람직하게는 하기에 의존한다:
- [0297] - 예컨대 세포들 확장을 촉진하는데 유용한 다이나비드들(dynabead)과 같은 CD3/CD28 활성화;
- [0298] - 예컨대 정확한 면역 세포들 기능들을 활성화시키는데 유용한 CD3zeta 경로를 통하는 것과 같은, CAR 활성화;
- [0299] - 예컨대 아픈 기관들에서 인-시츄(in-situ)로 세포들을 활성화시키는데 유용한 분자 마커 또는 질병 증후군이 나타나는 것에 연결된 전사 활성.
- [0300] - 예컨대 조혈 세포들이 그것들의 면역 기능들을 얻을 때, 특정 계통 내로 단백질을 발현시키거나 (도 1 참조) 또는 분화의 주어진 수준에서 세포들에 치료적 물성들을 부여하는데 유용한, 세포 분화; 및/또는

- [0301] - 특정 종양 상태들(저산소증, 낮은 글루코스...)에 대한 그것들의 증폭(amplification) 및 세포들 활성화의 방향을 바꾸거나, 또는 활성화의 유지 및/또는 소모의 방지를 위한 TME (종양(Tumor) 미세환경(microenvironment));
- [0302] - CAR T-세포 활성화와 관련된 부작용들을 완화시키는데 유용한 CRS (사이토카인 방출 증후군)
- [0303] 본 발명자들은 본 발명에 따른 타겟이 된 유전자 재조합을 적용하는데 특히 적합한 것으로 발견된 내생 유전자들의 첫 번째 목록을 확정하였다 (표 6). 이 목록을 그리기 위하여, 그들은 몇몇 전사체 묶인 데이터베이스들, 특히 난백 알부민(ovalbumin) 항원들에 반응하여, T-세포 활성화 되면 여러가지 유전자들의 전사 수준들을 비교하는 것을 가능하게 하는, Best J.A. et al. (2013) "Transcriptional insights into the CD8(+) T cell response to infection and memory T cell formation" Nat. Immunol.. 14(4):404-12에 언급된 면역학적(Immunological) 게놈(Genome) 프로젝트(Project) 컨소시엄(Consortium)으로부터의 것을 발견하였다. 또한 인간 T-세포 활성화와 관련하여 이용가능한 데이터들이 매우 적기 때문에, 그들은 인간 유전자들에 대한 이용가능한 문헌들을 연구함으로써 인간 상황과의 비교 및 이들 데이터들로부터의 분석 및 일부 외삽법들을 만들어야 했다. 선택된 자리들은 특히 CAR들을 코딩하는 서열들의 삽입에 대한 것이다. 표 6의 첫 번째 선택에 기초하여, 그들은 그들의 예상된 발현 프로파일들에 기초한 유전자들의 그 다음의 선택들을 만들었다 (표 7 내지 10).
- [0304] 다른 한 편으로는, 본 발명자들은 외인성 프로모터들의 전사 조절 하 외인성 코딩 서열을 발현시키기 위하여 발현 카세트(들)을 삽입시키기에 가장 적합할, 주로 불활성인 전사 자리들의 선택을 확인하였다. 이들 자리들은 특히 T-세포 활성화 동안 주로 전사적으로 불활성인 것들로, "안전한 항구 자리들"로 언급된다. 그것들은 면역 세포들의 게놈 발현의 방해 위험을 최대로 감소시킴으로써 코딩 서열을 통합하는데 유용하다.
- [0305] 면역 세포 활성화 동안 꾸준히 활성화인 내생 프로모터들의 통제 하 유전자 타겟인 삽입
- [0306] 이 예에 관련된 내생 유전자 자리들의 선택은 표 7에 목록이 되어 있다.
- [0307] 본 발명의 방법에 따라, 바람직하게는 CD3G, Rn28s1, Rn18s, Rn7sk, Actg1, β 2m, Rpl18a, Pabpc1, Gapdh, Rpl17, Rpl19, Rplp0, Cf11 및 Pfn1로부터 선택되는 내생 유전자로부터의, 면역 세포 활성화 동안 끊임없이 활성화인 내생 프로모터의 통제 하 유전자 타겟된 삽입을 수행하는 단계가 제공된다.
- [0308] "꾸준히 활성화"에 의하여, 일차(primary) 면역 세포에서 이들 프로모터들에 대하여 관찰된 전사 활성이 면역 세포의 활성화가 되면 음성 조절에 의하여 영향을 받지 않는다는 것이 의미된다.
- [0309] 다른 곳에서 보고된 바와 같이, (Acuto, O. (2008) "Tailoring T-cell receptor signals by proximal 음성 feedback mechanisms". Nature Reviews Immunology 8:699-712), TCR 자리에 보여지는 프로모터들은 TCR 이용이 되면서 다른 음성 피드백 메커니즘에 가해지고 그러므로 본 발명의 방법을 위한 동안 상향 조절되거나 또는 꾸준히 활성이 아닐 수 있다. 본 발명은 어느 정도는 T-세포 활성화 동안 발현되는 외인성 코딩 서열들을 위한 가능한 삽입 부위로서 TCR 자리를 이용하는 것을 피하도록 설계된다. 그러므로, 본 발명의 한 측면에 따라, 외인성 코딩 서열의 타겟이 된 삽입은 TCR알파 또는 TCR베타 유전자 자리에서 수행되지 않는다.
- [0310] 꾸준히 활성화인 내생 프로모터들의 통제 하 이러한 자리들에 유리하게 도입될 수 있는 외인성 코딩 서열의 예들은 사이토카인, 케모카인 수용체, 약물에 대한 내성을 부여하는 분자, 4-1BRL 및 OX40L와 같은 공-자극 리간드 또는 분비된 항체의 생산을 양성 조절하거나 또는 코딩하는 것들이다.
- [0311] 면역 세포 활성화에 의존적이거나 또는 CAR 활성화에 의존적인 내생 프로모터들 하 유전자 통합
- [0313] *전술한 바와 같이, 본 발명의 방법은 내생 프로모터의 통제 하 유전자 타겟된 삽입을 수행하는 단계를 포함하며, 이는 일시적으로 또는 10일 초과 넘게, 전사 활성은, 바람직하게는 면역 세포 활성화되면 상향조절된다.
- [0314] "면역 세포 활성화"에 의하여 주어진 종류의 면역 세포들에 대하여 문헌 내에서 흔히 확립되고 일반적으로 기재된 메커니즘에 따른 면역 반응의 생산이 의미된다. T-세포에 대하여, 예컨대, T-세포 활성화는 일반적으로 CD69, CD71 및 CD25 (또한 Treg 세포들에 대한 마커)를 포함하는 여러가지 단백질들, 및 HLA-DR (인간 T 세포 활성화의 마커)의 생산, 퍼포린(perforin), 그랜자임들(granzymes) 및 그랜눌리신(granulysin) (탈과립화)의 방출, 또는 사이토카인 효과기들(effectors) IFN- γ , TNF 및 LT-알파의 생산에 의하여 세포 표면 발현을 구성하는 변화들 중 하나에 의하여 특징된다.
- [0315] 본 발명의 선호되는 예에 따라, 내생 유전자의 전사 활성은, 특히 CAR에 의한 활성화에 반응하여 면역 세포에서

상향-조절된다. CAR는 면역 세포에서 독립적으로 발현될 수 있다. "독립적으로 발현"되는 것에 의하여 예컨대, 렌티바이러스 벡터와 같은 레트로바이러스 벡터를 이용하여, 또는 이러한 CAR를 코딩하는 전기천공에 의하여 캡이 된 메신저 RNA들의 형질주입에 의하여, 도입된 외인성 발현 카세트로부터 CAR가 면역 세포에서 전사될 수 있다는 것이 의미된다. 예컨대 (REF.)에 기재된 대로 면역 세포 내로 CAR를 발현시키는 것으로 그 분야에 알려져 있다.

- [0316] 전사 활성이 상향 조절되는 상기 내생 유전자는 IL-12 및 IL-15와 같은 사이토카인(들), 면역원성(immunogenic) 펩타이드(들), 또는 항-IDO1, 항-IL10, 항-PD1, 항-PDL1, 항-IL6 또는 항-PGE2 항체와 같은 분비된 항체를 코딩하기 위한 외인성 서열들의 통합에 특히 적합하다.
- [0317] 본 발명의 선호되는 예에 따라, 내생 프로모터는 CAR 활성화에 반응하여, 그리고 더욱 바람직하게는 독립적인, 그것의 전사 활성에 대하여 선택된다.
- [0318] 상기에서 보여진 바와 같이, CD69, CD25 및 PD1은, 특히 CAR 양성 면역 세포들 내로 면역 세포들이 활성화될 때, 발현되는 외인성 코딩 서열들의 발현의 삽입에 적합한 이러한 자리들이다.
- [0319] 그러므로 본 발명은 자리에서 외인성 코딩 서열의 부위 특이적 삽입을 수행하는 단계와 면역 세포 내로 CAR를 발현시키는 임의의 방법들을 조합하며, 그 전사 활성은 종양 항원과 상기 CAR의 이용에 반응성이거나 또는 독립적이다. 특히, 그 방법은 CAR 양성 또는 재조합 TCR 양성 면역 세포 내로 PD1, CD25 및 CD69 프로모터들로부터 선택되는 하나의 프로모터의 전사 조절 하 IL-12 또는 IL-15를 코딩하는 외인성 서열을 도입하는 단계를 포함한다.
- [0320] 특히, CAR 양성 세포들은 면역 세포, 바람직하게는 일차(primary) 세포, 그리고 더욱 바람직하게는 일차 T-세포 내로 CAR를 코딩하는 적어도 하나의 외인성 서열 및 그 전사 활성이 PD1, CD25 또는 CD71와 같은 상기 CAR에 독립적인 것에 의존적인 내생 프로모터 하에 위치한 또다른 외인성 서열을 공-발현시키는 단계들을 따름으로써 수득될 수 있다.
- [0321] "상기 CAR에 의존적인" 발현은 상기 내생 프로모터의 전사 활성이, 일반적으로, 항원들이 세포 표면에 존재하는 CAR들의 수를 초과하고, 세포 표면에서 발현되는 CAR들의 수가 세포 당 10 초과, 바람직하게는 100 초과, 그리고 더욱 바람직하게는 세포 당 1000 분자들 초과인, 상황에서, 그것의 동계(cognate) 항원과 CAR의 참여(engagement)의 결과로서, 필연적으로 10% 초과로, 바람직하게는 20 % 초과로, 더욱 바람직하게는 50% 초과로 그리고 더욱 더 바람직하게는 80 % 초과로 증가된다.
- [0322] 그러므로 본 발명이 바람직하게는 TCR 자리에 삽입되고 항상 발현되는 CAR 서열의 발현을 교시하는 반면, 또다른 자리에 통합되는 또다른 외인성 서열은 상기 CAR와 그것의 동계 항원의 참여(engagement)에 의존적으로 또는 이에 반응하여, 공-발현된다. 상기 또다른 자리는 예컨대 CD25, PD1 또는 CD71 또는 CAR 활성화되면 특이적으로 전사되는 임의의 자리들이다.
- [0323] 다시 말해서, 본 발명은 CAR 및 적어도 하나의 외인성 코딩 서열의 공-발현을 제공하고, 상기 외인성 서열의 발현은 그 전사 활성이 CAR 활성화에 의하여 영향을 받는 내생 프로모터의 통제 하에 있고, 이는 더 좋은 면역 반응을 제공하는 조작된 면역 세포들을 수득하는 것을 고려하여 이루어진다.
- [0324] 전술한 바와 같이, 이는 상기 게놈 영역들에 상동인 서열들을 포함하는 기증자 주형들과 함께 특이적으로 CAR 의존적인 이러한 자리들의 코딩 영역들을 타겟으로 하는 서열-특이적 뉴클레아제 시약들로 세포들을 형질주입함으로써 수행될 수 있다. 서열 특이적 뉴클레아제 시약들은 기증자 주형들이 상동 재조합 또는 NHEJ에 의하여 통합되는 것을 돕는다.
- [0325] 선호되는 예에 따라, 외인성 코딩 서열이 내생 유전자와 프레임 내로 통합되어, 상기 내생 유전자의 발현이 보존된다. 이는 예컨대 여기의 실험 섹션의 적어도 하나의 예에서 CD25 및 CD69에 대한 케이스이다.
- [0326] 선호되는 예에 따라, 외인성 서열은 특히 이 발현이 면역 세포 기능들에 부정적인 영향을 가질 때, 말하자면 여기의 실험 섹션에서 PD1으로 하는 케이스에서, 유전자의 내생 코딩 서열을 방해하여 하나의 내생 코딩 서열의 그것의 발현을 방지한다.
- [0327] 더욱 더 선호되는 예들에 따라, 내생 유전자 서열을 방해하는 외인성 코딩 서열은 내생 프로모터와 프레임 내에 위치되어, 그것의 발현이 실험 섹션에 보여진 바와 같이, 내생 프로모터에 의존적으로 만들어진다.
- [0328] 본 발명은 또한 그것들의 각각의 타겟 및 RVD 서열들과 더불어, 특히 CD25 자리에서 부위 특이적 삽입을 가능

하게 하는 것들 (서열번호 :18 및 19)인, 본 특허 출원에서 예시된 다른 TAL-뉴클레아제들을 코드하는 폴리뉴클레오타이드 서열들 및 폴리뉴클레오타이드에 대한 것이다.

[0329] 본 발명은 또한 서열-특이적 엔도뉴클레아제 시약을 코드하는 폴리뉴클레오타이드들 및 상기 시약들에 의하여 타겟이 된 자리에서 외인성 서열을 통합하도록 설계된 기증자 서열들을 포함하는 면역 세포들 형질주입을 위한 키트들을 포함한다. 이러한 키트들의 예들은 PD1 자리를 타겟으로 하는 회귀-절단 엔도뉴클레아제를 코드하는 mRNA (예: PD1 TALEN®) 및 IL-12를 코드하는 외인성 서열을 포함하는 AAV 벡터를 포함하는 키트, PD1 자리를 타겟으로 하는 회귀-절단 엔도뉴클레아제를 코드하는 mRNA (예: PD1 TALEN®) 및 IL-15를 코드하는 외인성 서열을 포함하는 AAV 벡터를 포함하는 키트, CD25 자리를 타겟으로 하는 회귀-절단 엔도뉴클레아제를 코드하는 mRNA (예: CD25 TALEN®) 및 IL-12를 코드하는 외인성 서열을 포함하는 AAV 벡터를 포함하는 키트, CD25 자리를 타겟으로 하는 회귀-절단 엔도뉴클레아제를 코드하는 mRNA (예: CD25 TALEN®) 및 IL-15를 코드하는 외인성 서열을 포함하는 AAV 벡터를 포함하는 키트, PD1 자리를 타겟으로 하는 회귀-절단 엔도뉴클레아제를 코드하는 mRNA (예: PD1 TALEN®) 및 용해성 gp130를 코드하는 외인성 서열을 포함하는 AAV 벡터를 포함하는 키트, CD25 자리를 타겟으로 하는 회귀-절단 엔도뉴클레아제를 코드하는 mRNA (예: CD25 TALEN®) 및 용해성 gp130를 코드하는 외인성 서열을 포함하는 AAV 벡터를 포함하는 키트, 및 본 명세서에 언급된 코딩 서열의 도입을 위한 기증자 매트릭스 및 표 6에 목록으로 된 유전자를 타겟으로 하는 엔도뉴클레아제 시약들을 수반한 임의의 키트들이다.

[0330] 이러한 키트들의 추가의 예들은 IL-12를 코드하는 외인성 서열을 포함하는 AAV 벡터 및 PD1 자리를 타겟으로 하는 회귀-절단 엔도뉴클레아제를 코드하는 mRNA(예: PD1 TALEN®)를 포함하는 키트, 인터루킨-15를 코드하는 외인성 서열을 포함하는 AAV 벡터 및 PD1 자리를 타겟으로 하는 회귀-절단 엔도뉴클레아제를 코드하는 mRNA(예: PD1 TALEN®)를 포함하는 키트, 인터루킨-12를 코드하는 외인성 서열을 포함하는 AAV 벡터 및 CD25 자리를 타겟으로 하는 회귀-절단 엔도뉴클레아제를 코드하는 mRNA(예: CD25 TALEN®)를 포함하는 키트, 인터루킨-15를 코드하는 외인성 서열을 포함하는 AAV 벡터 및 CD25 자리를 타겟으로 하는 회귀-절단 엔도뉴클레아제를 코드하는 mRNA(예: CD25 TALEN®)를 포함하는 키트, HLA-E 또는 HLA-G로부터의 무거운 체인을 포함하는 것과 같은, NK 억제제를 코드하는 외인성 서열을 포함하는 AAV 벡터 및 $\beta 2m$ 자리를 타겟으로 하는 회귀-절단 엔도뉴클레아제를 코드하는 mRNA(예: $\beta 2m$ TALEN®)를 포함하는 키트, 가용성 gp130를 코드하는 외인성 서열을 포함하는 AAV 벡터 및 $\beta 2m$ 자리를 타겟으로 하는 회귀-절단 엔도뉴클레아제를 코드하는 mRNA(예: $\beta 2m$ TALEN®)를 포함하는 키트, 본 명세서에서 언급된 코딩 서열을 도입하기 위한 기증자 매트릭스 및, 표 6에 목록화된 유전자를 타겟으로 하는 엔도뉴클레아제 시약들을 포함하는 임의의 벡터들이다.

[0331] 본 발명은 또한 서열-특이적 엔도뉴클레아제 시약들을 코드하는 폴리뉴클레오타이드들 및, 바람직하게는 AAV 벡터 내로 포함되는, 외인성 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 면역 세포들 형질주입(transfection)을 위한 키트들을 제공하고, 상기 외인성 서열은 IL1RA (Uniprot #P18510) 또는 IL18BP (Uniprot #O95998) 또는 그것에 활성 단편들 또는 변종들과 같은, IL1 및 IL18을 활성화시키는 경로들의 길항제들을 코드하는 서열을 포함한다.

[0332] 본 발명의 한 측면에 따라, 내생 유전자는 약한 상향조절을 위하여 선택된다. 전사 활성이 약하게 상향 조절되는 상기 내생 유전자 내로 도입된 외인성 코딩 서열은 유리하게, 그 발현 수준이 일반적으로 양성 CAR의 그것보다 더 낮게 남아 있어야 하는, 세포자멸사의(apoptotic) CAR의, 또는 억제 CAR의 구성성분(constituent)일 수 있다. 예컨대 바이러스 벡터로 형질도입된 하나와 본 발명에 따라 도입된 다른 하나인, CAR 발현의 이러한 조합은 CAR 면역 세포들의 특이성 또는 안전성을 크게 개선할 수 있다.

[0333] 몇몇 내생 프로모터들은 내생 유전자 자리를 Spata6, Itga6, Rcbtb2, Cdld1, St8sia4, Itgae 및 Fam214a (표 8)로부터 선택된 것들과 같이, 일시적으로, 가끔 면역 세포 활성화되면 12 시간 미만 후, 상향-조절된다. 다른 내생 프로모터들은 내생 유전자 자리를 IL3, IL2, Ccl4, IL21, Gp49a, Nr4a3, Lilrb4, Cd200, Cdkn1a, Gzmc, Nr4a2, Cish, Ccr8, Lad1 및 Crabp2 (표 9)로부터 선택된 것들과 같이, 면역 세포 활성화되면 24 시간 미만 후, 상향-조절되고, 다른 것들은 면역 세포 활성화 되면, 24 시간 초과, 더 일반적으로 10일 초과이다. Gzmb, Tbx21, Plek, Chek1, Slamf7, Zbtb32, Tigit, Lag3, Gzma, Wee1, IL12rb2, Eea1 및 Dtl (표 9)로부터 선택된 것들과 같다.

[0334] 대체하여, 본 발명자들은 면역 세포 활성화되면 하향-조절되는 프로모터들의 전사 조절 하 내생 유전자가 또한 본 발명에 따른 방법을 위하여 흥미있을 수 있다는 것을 발견하였다. 과연 그들은 Bcl2 패밀리, BclXL, NF-kB, 서바이빈(Survivin), 또는 CAR 항-FAP의 구성성분과 같은, 항-FAP (섬유아세포 활성화 단백질)과 같은, 항-세포자멸사 인자들을 코드하는 외인성 코딩 서열들이 상기 자리들에서 도입될 수 있다는 것을 생각하였다. 면역 세포 활성화되면 하향-조절되는 프로모터들의 전사 조절 하 상기 내생 유전자는 더욱 특히 Slc6a19, Cd55, Xkrx,

Mturn, H2-Ob, Cnr2, Itgae, Raver2, Zbtb20, Arrb1, Abca1, Tet1, Slc16a5 및 Ampd3 (표 10)으로부터 선택될 수 있다.

[0335] 종양 미세환경 (TME) 상황들 하 활성화되는 내생 프로모터들 하 유전자 통합

[0336] 본 발명의 한 측면은 더욱 특히 종양 미세환경 (TME) 상황에서 면역 세포들 소모를 방지하기 위한 방법들에 대한 것이다. 면역 세포들은 종양 저항성을 돕는, 종양의 미세환경에서 발견되는 분자적 신호들 또는 영양 고갈에 반응하여 자주 고갈된다. 그 방법은 아르기닌, 시스테인, 트립토판 및 산소 부족과 더불어 산과다증(acidosis) (락테이트 강화) 하 상향-조절되는 내생 프로모터들의 통제 하 외인성 코딩 서열들을 통합함으로써 면역 세포들을 조작하는 단계들을 포함한다.

[0337] 이러한 외인성 서열들은 면역 세포들 기능 또는 활성화를 강화하거나 그리고/또는 치료적 이점을 부여하기 위하여 이 명세서에서 다른 곳에 주어진 임의의 폴리펩타이드, 인터루킨들 또는 키메라 항원 수용체들을 코딩할 수 있다.

[0338] 본 발명자들은 표 12 및 13에 목록으로 된 많은 수의 고갈된 종양 침투(infiltrating) 림프구들(lymphocytes) (TIL)에서 상향조절되는 것이 발견된 다수의 자리들을 목록화하였다. 본 발명은 종양 미세환경에서, 면역 세포들, 특히 T-세포들의 고갈을 방지하기 위하여 이들 선호되는 자리들에서 외인성 코딩 서열들을 통합하는 단계를 제공한다.

[0339] 예컨대, CAR를 코딩하는 외인성 서열들은 HIF1a, 전사 인자 저산소증-유도 인자, 또는 아릴(aryl) 탄화수소(hydrocarbon) 수용체 (AhR)와 같은 종양 미세환경에 의하여 활성화되는 내생 유전자들의 프로모터의 전사 조절 하에 놓여질 수 있다, 이들 유전자는 종양들의 폐쇄 환경에서 저산소증 및 제노바이오틱스에 의하여 각각 유도되는 센서들이다.

[0340] 그러므로 본 발명은 종양 미세환경 (TME)에 의하여 영향을 받는 내생 T-세포 프로모터들의 통제 하, 외인성 코딩 서열들을, 더욱 일반적으로 유전적 속성들(attributes)/순환들(circuits)을, 통합함으로써 CAR T-세포 요법들의 치료적 결과를 개선하는데 유용하다.

[0341] 본 발명에 의하여, 내생 유전자들의 상향조절은 특정 종양 미세환경에서 CAR T-세포들의 항종양 활성을 개선하기 위하여 관련 외인성 코딩 서열들을 재-발현시키기 위하여 "하이잭"될 수 있다.

[0342] 조혈(Hematopoietic) 줄기(Stem) 세포들(Cells) (HSCs)에서 유전자 타겟된 삽입 및 발현

[0343] 본 발명의 한 측면은 더욱 특히 조혈 줄기 세포들 (HSCs) 내 이식유전자들의 삽입에 대한 것이다.

[0344] 조혈 줄기 세포들 (HSCs)은 다능성이며, 이로부터 모든 분화된 혈액 세포 종류들이 조혈 작용 과정 동안 발생하는, 자가-재생 전구 세포들이다. 이들 세포들은 림프구들, 과립구들 및 면역 체계의 대식세포들과 더불어 순환하는 에리스로사이트들 및 혈소판들을 포함한다. 전통적으로, HSC들은 두 개의 계통-제한적인, 림프(lymphoid) 및 골수(myelo)-적혈구를 만드는(erythroid) 올리고포텐트(oligopotent) 전구 세포들로 분화하는 것으로 생각된다. HSC 자가-재생 및 분화를 통제하는 메커니즘들은 사이토카인들, 케모카인들, 수용체들, 및 세포내 신호전달 분자들의 다양한 세트에 의하여 영향을 받는 것으로 생각된다. HSC들의 분화는, 부분적으로는 성장 인자들 및 세포내 신호전달 경로들을 활성화시키는 인터루킨들 (ILs) 및 콜로니-자극(colony-stimulating) 인자들 (factors) (CSFs)을 포함하는 사이토카인들에 의하여 조절된다. 하기 표시된 인자들은 HSC 다분화능, 증식 및 계통(lineage) 투입(commitment)에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. HSC들 및 그것들의 분화된 자손은 조혈 줄기 세포들 내로 사이토카인 수용체들 및 분화 (CD) 단백질들의 클러스터와 같은 특정 세포 표면 계통 마커들의 발현에 의하여 확인될 수 있다.

[0345] HSC들을 이용한 유전자 요법은 면역 질환들을 포함하는 조혈계의 질환들을 치료하는 거대한 잠재력을 가진다. 이 접근에서, HSC들은 환자로부터 수집되고, 레트로바이러스 벡터들을 통합하여 엑스-비보에서 유전자 변형되고, 그 다음에 환자 내로 주입된다. 지금까지 레트로바이러스 벡터들은 HSC 유전자 요법을 위한 유일하게 효과적인 유전자 전달 시스템이었다. 벡터들을 통합하는 것을 이용함으로써 HSC들에의 유전자 전달은 이로써 HSC-유래 성숙 조혈 세포들에 효과적인 전달을 가능하게 한다. 그러나, 환자 내로 주입된 유전자-변형된 세포들은 이들 돌연변이들의 몇몇 증식/생존 이점 때문에 증폭될 수 있는 많은 부정적(adverse) 돌연변이들을 야기할 수 있는, 다른 세포들이 다른 염색체 위치들에서 통합된 벡터 프로바이러스들을 갖는, 폴리클론 군집이다 (Powers and Trobridge (2013) "Identification of Hematopoietic Stem Cell Engraftment Genes in Gene Therapy Studies" J Stem Cell Res Ther S3:004. doi:10.4172/2157-7633.S3-00).

- [0346] HSC들은 보통 동원(mobilization) 후 말초혈액으로부터 수확된다 (환자들은 재조합 인간 과립구-콜로니(ranulocyte-colony) 자극(stimulating) 인자(factor) (G-CSF)를 받는다). 환자의 말초혈액은 수집되고 CD34+ 마커에 의하여 HSC들에 대하여 강화된다. HSC들은 그 다음에 엑스 비보에서 배양되고 바이러스 벡터들에 노출된다. 엑스 비보 배양 기간은 1 일부터 4일까지 다양하다. 유전자-변형된 HSC들의 주입 전에, 환자들은 이식 효율을 향상시키는 것을 돕기 위하여 방사선 또는 화학치료 제제들로 치료될 수 있다. 유전자-변형된 HSC들은 환자 내로 정맥주사로 재-주입된다. 세포들은 최종적으로 동양혈관들(sinusoids) 및 혈관주위 조직에서 살기 전에 골수 내로 이동한다. 호밍 및 조혈작용은 둘 다 이식의 필수적인 측면들이다. 호밍을 통하여 줄기 세포 틈(niche)에 도달한 세포들은 각 혈액 계통으로부터 성숙 골수 및 림프 세포들을 생산하는 것을 시작한다. 조혈작용은 환자의 성숙 혈액 세포들의 평생 발생 동안 자가-재생, 특히, 감염된 그리고 악성인 세포들을 제거하기 위한 주요 면역 세포들인, T 세포들 및 NK 세포들과 같은 보통의 림프 전구 세포들의 생산이 가능한 장기 HSC들의 작용을 통하여 지속된다.
- [0347] 본 발명은 내생 프로모터들, 특히 특정 조혈 계통의 세포들 내로 특이적으로 활성화되는 유전자들의 내생 프로모터들의 통제 하, 또는 특정 분화 단계, 바람직하게는 분화의 후기 단계에서, 외인성 코딩 서열들을 도입하기 위하여 HSC들에서 유전자 타겟이 된 삽입을 수행하는 것을 제공한다. 앞 문단에서 언급된 바와 같이 엑스-비보 치료 동안 HSC들은 AAV 벡터와 같은 폴리뉴클레오타이드 벡터 (기증자 주형)으로 형질도입되는 반면, 서열 특이적 뉴클레아제 시약은 선택된 자리에서 코딩 서열들의 삽입을 촉진하도록 발현된다. 그 결과인 조작된 HSC들은 그 다음에 상기 외인성 코딩 서열들을 포함할 조작된 면역 세포들의 장기 인-비보 생산을 위하여 이를 필요로 하는 환자 내로 이식된다. 선택된 내생 프로모터의 활성화에 의존하여, 코딩 서열들은 인-비보에서 면역 세포들의 국소적 환경에 반응하여 또는 특정 계통들에서 선택적으로 발현할 것이고, 이로써 입양(adoptive) 면역요법을 제공한다.
- [0348] 본 발명의 하나의 선호되는 측면에 따라, 외인성 코딩 서열들은 전사 활성이 CD34, CD43, Flt-3/Flk-2, IL-7 R 알파/CD127 및 Nepilysin/CD10와 같은 보통의 림프 전구 세포들에서 특이적으로 유도되는, 유전자의 프로모터들의 통제 하에 위치된다.
- [0349] 더 선호적으로, 외인성 코딩 서열들은 전사 활성이 CD161, CD229/SLAMF3, CD96, DNAM-1/CD226, Fc 감마 RII/CD32, Fc 감마 RII/RIII (CD32/CD16), Fc 감마 RIII (CD16), IL-2 R 베타, 인테그린 알파 2/CD49b, KIR/CD158, NCAM-1/CD56, NKG2A/CD159a, NKG2C/CD159c, NKG2D/CD314, NKp30/NCR3, NKp44/NCR2, NKp46/NCR1, NKp80/KLRF1, Siglec-7/CD328 및 TIGIT와 같이 NK 세포들에서 특이적으로 유도되는, 또는 CCR7, CD2, CD3, CD4, CD8, CD28, CD45, CD96, CD229/SLAMF3, DNAM-1/CD226, CD25/IL-2 R 알파, L-Selectin/CD62L 및 TIGIT와 같이 T-세포들에서 유도되는, 유전자의 프로모터들의 통제 하에 위치된다.
- [0350] 본 발명은 바람직하게는 HSC에서 발현되지 않는 유전자의, 더욱 바람직하게는 상기 HSC에 의하여 생산되는 조혈 세포들에서만 발현되는 유전자의, 그리고 더욱 더 바람직하게는 NK 세포들 또는 T-세포들에서만 발현되는 유전자의, 프로모터의 전사 조절 하, HSC들 내로 CAR를 코딩하는 외인성 서열 또는 그것의 요소의 도입을 바람직한 측면으로서 포함한다.
- [0351] 흉선 장벽을 통과(overpass)하기 위한 HSC들에서 조건부 CAR 발현
- [0352] 본 발명의 특정 측면은 외인성 코딩 서열들, 특히 CAR 또는 그 요소를 발현시키는, T-세포들 또는 NK-세포들과 같은, 조혈 면역 세포들의 상기 조작된 HSC들에 의한 인-비보 생산에 대한 것이다.
- [0353] 조작된 HSC들에 의한 조혈 CAR 양성 세포들의 하나의 주요한 장애물은 예컨대, 면역 체계 그 자체, 특히 흉선에 의한 CAR 양성 세포들의 거부이다.
- [0354] 혈액-흉선 장벽은 흉선 및 순환계 사이의 물질들의 교환을 조절하고, 미성숙 T 세포들이 발달하기 위한 격리된 환경을 제공한다. 장벽은 또한 미성숙 T 세포들이 외부 항원들과 접촉하는 것을 방지한다 (이 단계에서 항원들과의 접촉은 T 세포들이 세포자멸사에 의하여 죽는 것을 야기할 것이기 때문이다)
- [0355] 본 발명에 의하여 제공되는 하나의 해법은 그것들이 흉선 장벽을 통과할 때 조혈 세포들 내로 상당히 전사되지 않는 프로모터들의 전사 조절 하에 HSC들에서 CAR 요소들을 코딩하는 서열들을 위치시키는 것이다. 흉선에서 감소되거나 상당하지 않은 전사 활성으로 조혈 세포들 내로 CAR의 조건부 발현을 제공하는 유전자의 한 예는 LCK 이다 (Uniprot: P06239).
- [0356] 본 발명의 선호되는 측면에 따라, CAR, 또는 그것의 요소를 코딩하는 외인성 서열이 T-세포들 또는 NK 세포들에

서, 바람직하게는 이들 타입들의 세포들 만에서, 특이적으로 발현되는 것으로 기재된 유전자의 전사 조절 하 HSC 내로 도입된다.

[0357] 이로써 본 발명은 선택된 조혈 계통(들)에서 배타적으로 발현되는 외인성 코딩 서열들을 포함하는 HSC들을 생산하는 방법을 제공하고, 상기 코딩 서열들은 면역 체계를 자극하기 위하여 바람직하게는 항원의 또는 CAR의 적어도 하나의 요소를 코딩한다.

[0358] 더 넓게, 본 발명은 상기 HSC들에 의하여 생산되는 조혈 세포들에서 선택적으로 발현되는 외인성 코딩 서열들의 유전자 타겟이 된 삽입에 의하여 HSC들을 조작하는 방법을 제공한다. 선호되는 예로서, 상기 조작된 HSC들에서 생산된 상기 조혈 세포들은 치료 가능성을 개선하기 위하여 인-비보 자극들 또는 선택된 환경 인자들에 반응하여 상기 외인성 코딩 서열들을 발현시킨다.

[0359] 내생 계놈 서열들의 불활성화와 면역 세포들에서 타겟된 서열 삽입(들)의 조합

[0360] 본 발명의 하나의 특정 관점은 그 발현이 상기 조작된 세포들의 치료 가능성을 개선하는, 상기 자리에서 외인성 코딩 서열을 통합함으로써 자리에서 일차(primary) 면역 세포들에서 유전자 불활성화를 수행하는 것이다. 본 발명에 따라 삽입될 수 있는 관련 외인성 코딩 서열들의 예들은 세포들의 치료 가능성에 대한 그것들의 긍정적인 효과들과 관련하여 상기에 제시되었다. 여기에서는 하기에 바람직하게는 유전자 타겟이 된 삽입에 의하여 타겟이 되는 내생 유전자 및 그것들의 불활성화와 관련된 이점들이 보여진다.

[0361] 본 발명의 선호되는 측면에 따라, 코딩 서열의 삽입은 받는 사람(recipient) 환자 내로 동종이계 세포들의 도입이 되면 면역 거부 또는 숙주(host) 대(versus) 이식편(graft) 질환(disease) (GVHD) 거부를 감소시키기 위하여 자가 및 비-자가 인식에 수반되는 유전자들의 발현을 감소 또는 방지하는 효과를 갖는다. 예컨대, 본 발명에서 사용되는 서열-특이적 시약들 중 하나는 TCR-알파 또는 TCR-베타를 코딩하는 유전자들과 같은, 일차 T-세포들에서 TCR의 발현을 감소 또는 방지할 수 있다.

[0362] 또다른 선호되는 측면으로써, 하나의 유전자 편집 단계는 $\beta 2m$ 단백질 및/또는 HLA 단백질들과 같은, MHC 인식에서 또는 C2TA (Uniprot P33076)와 같은 그것의 조절에 관여하는 또다른 단백질의 발현을 감소 또는 방지하기 위한 것이다. 이것은 조작된 면역 세포들이 환자들 내로 주입될 때 덜 동종반응성(alloreactive)이 되는 것을 가능하게 한다.

[0363] "동종반응성(alloreactive) 치료적 이용"에 의하여, 다른 하플로타입(haplotype)을 갖는 환자들 내로 주입되는 것을 고려하여 세포들이 기증자로부터 유래되는 것이 의미된다. 과연 본 발명은 숙주-이식편 상호작용 및 인식에 관련되는 여러가지 유전자 자리들에서 편집된 유전자일 수 있는, 일차(primary) 세포들을 수득하기 위한 효율적인 방법을 제공한다.

[0364] 다른 자리들은 또한 활성을 개선시키는 것을 고려하여 편집될 수 있고, 여기에서 하기에 상세히 설명한 대로, 조작된 일차(primary) 세포들의 치료적 활성의 지속:

[0365] 체크포인트 수용체들 및 면역 세포들 억제 경로들의 불활성화:

[0366] 본 발명의 선호되는 측면에 따라, 삽입된 외인성 코딩 서열은 면역 세포들 억제 경로들에서 관련된 단백질의, 특히 "면역 체크포인트"로 문헌에서 언급된 것들, 발현을 감소 또는 방지하는 효과를 갖는다 (Pardoll, D.M. (2012) The blockade of immune 체크포인트들 in 암 면역요법, Nature Reviews Cancer, 12:252-264). 본 발명의 뜻 그대로, "면역 세포들 억제 경로들"은 악성 또는 감염된 세포들을 향한 림프구들의 세포독성 활성의 감소를 이끌어내는 면역 세포들에서 임의의 유전자 발현을 의미한다. 이는 예컨대 (T-세포 활성을 조정하는) T 세포들 상에 Tregs의 활성을 이끄는 것으로 알려진, FOXP3의 발현에 관련되는 유전자일 수 있다.

[0367] "면역 체크포인트들"은 면역 세포의 활성화의 신호를 올리거나 (공-자극 분자들) 또는 신호를 낮추는 면역 체계 내 분자들이다. 본 발명에 따라, 면역 체크포인트들 더욱 특히 (펩타이드-주요(major) 조직적합성(histocompatibility) 복합체(complex) (MHC) 분자에 의하여 매개되는) 항원에 대한 T 세포 반응을 조절하는 항원-제시(presenting) 세포들 (APCs) 및 T 세포들 사이의 리간드-수용체 상호작용들에 관여되는 지명된 표면 단백질들. 이들 상호작용들은 (주요 APC들이 수지상 세포들인) 림프절들 또는 (효과기 반응들이 조절되는) 종양들 또는 말초 조직들에서 T 세포 반응들의 개시 때 발생할 수 있다. 공-자극 및 억제 수용체들 둘다에 결합하는 막-결합된 리간드들의 하나의 중요한 패밀리는 B7 패밀리이다. B7 패밀리 멤버들 및 그것들의 알려진 리간드들 모두는 면역글로불린 슈퍼패밀리에 속한다. 더욱 최근에 확인된 B7 패밀리 멤버들을 위한 수용체들 중 많은 수가 아직 확인되지 않았다. 동계 TNF 수용체 패밀리 분자들에 결합하는 종양 괴사 인자 (TNF) 패밀리 멤버들은

조절 기간드-수용체 상들의 두 번째 패밀리를 나타낸다. 이들 수용체들은 대개 그것들의 동계 리간드들에 의하여 이용될 때 공-자극 신호들을 전달한다. T 세포들의 활성화를 조절하는 또다른 주요 카테고리는 미세환경에서 용해성 사이토카인들에서 나온다. 다른 경우들에서, 활성화된 T 세포들은 APC들 상에서 동계 수용체들을 이용하는 CD40L과 같은 리간드들을 상향조절한다. A2aR, 아데노신 A2a 수용체; B7RP1, B7-관련된 단백질 1; BTLA, B 및 T 림프구 감쇠기(attenuator); GAL9, 갈렉틴(galectin) 9; HVEM, 헤르페스바이러스 진입(entry) 중재자(mediator); ICOS, 유도가능한 T 세포 공-자극자; IL, 인터루킨; KIR, 킬러 세포 면역글로불린-유사 수용체; LAG3, 림프구 활성화 유전자 3; PD1, 프로그램된 세포사 단백질 1; PDL, PD1 리간드; TGF β , 형질전환(transforming) 성장(growth) 인자(factor)- β ; TIM3, T 세포 막 단백질 3.

[0368] 그 발현이 본 발명에 따른 조작된 면역 세포들에서 활성화를 높이기 위하여 감소 또는 억제될 수 있는 추가의 내생 유전자들의 예들이 표 3에 목록으로 되어 있다.

[0369] 예컨대, 삽입된 외인성 코딩 서열(들)은 PD1 (Uniprot Q15116), CTLA4 (Uniprot P16410), PPP2CA (Uniprot P67775), PPP2CB (Uniprot P62714), PTPN6 (Uniprot P29350), PTPN22 (Uniprot Q9Y2R2), LAG3 (Uniprot P18627), HAVCR2 (Uniprot Q8TDQ0), BTLA (Uniprot Q7Z6A9), CD160 (Uniprot Q95971), TIGIT (Uniprot Q495A1), CD96 (Uniprot P40200), CRTAM (Uniprot Q95727), LAIR1 (Uniprot Q6GTx8), SIGLEC7 (Uniprot Q9Y286), SIGLEC9 (Uniprot Q9Y336), CD244 (Uniprot Q9BZW8), TNFRSF10B (Uniprot Q14763), TNFRSF10A (Uniprot Q00220), CASP8 (Uniprot Q14790), CASP10 (Uniprot Q92851), CASP3 (Uniprot P42574), CASP6 (Uniprot P55212), CASP7 (Uniprot P55210), FADD (Uniprot Q13158), FAS (Uniprot P25445), TGFBR1 (Uniprot P37173), TGFBR2 (Uniprot Q15582), SMAD2 (Uniprot Q15796), SMAD3 (Uniprot P84022), SMAD4 (Uniprot Q13485), SMAD10 (Uniprot B7ZSB5), SKI (Uniprot P12755), SKIL (Uniprot P12757), TGIF1 (Uniprot Q15583), IL10RA (Uniprot Q13651), IL10RB (Uniprot Q08334), HMOX2 (Uniprot P30519), IL6R (Uniprot P08887), IL6ST (Uniprot P40189), EIF2AK4 (Uniprot Q9P2K8), CSK (Uniprot P41240), PAG1 (Uniprot Q9NWQ8), SIT1 (Uniprot Q9Y3P8), FOXP3 (Uniprot Q9BZS1), PRDM1 (Uniprot Q60636), BATF (Uniprot Q16520), GUCY1A2 (Uniprot P33402), GUCY1A3 (Uniprot Q02108), GUCY1B2 (Uniprot Q8BXH3) 및 GUCY1B3 (Uniprot Q02153)로부터 선택된 적어도 하나의 단백질의 조작된 면역 세포에 의하여, 발현이 감소 또는 방지되는 효과를 가질 수 있다. 상기 단백질들을 코딩하는 유전자들에 도입된 유전자 편집은 바람직하게는 CAR T 세포들에서 TCR의 불활성화와 조합된다.

[0370] 신호는 PD-L1 리간드 및/또는 CTLA-4 Ig와 같은, 비-내생 면역억제성 폴리펩타이드의 발현과 조합하여, PD1 및/또는 CTLA4의 불활성화에 주어진다 (표 1 및 2의 펩타이드들 또한 참조).

[0371] 표 3: 면역 세포들 억제 경로들 내에 관련된 유전자들의 목록

표 3

경로		경로에서 비활성화될 수 있는 유전자
공동-억제 수용체 (Co-inhibitory receptors)	CTLA4 (CD152)	CTLA4, PPP2CA, PPP2CB, PTPN6, PTPN22
	PDCD1 (PD-1, CD279)	PDCD1
	CD223 (lag3)	LAG3
	HAVCR2 (tim3)	HAVCR2
	BTLA(cd272)	BTLA
	CD160(by55)	CD160
	IgSF 패밀리	TIGIT
		CD96
		CRTAM
	LAIR1(cd305)	LAIR1
	SIGLECs	SIGLEC7
		SIGLEC9
	CD244(2b4)	CD244
사멸 수용체 (Death receptors)	TRAIL	TNFRSF10B, TNFRSF10A, CASP8, CASP10, CASP3, CASP6, CASP7
	FAS	FADD, FAS
사이토카인 신호 (Cytokine signalling)	TGF-베타 신호	TGFBRII, TGFBRI, SMAD2, SMAD3, SMAD4, SMAD10, SKI, SKIL, TGIF1
	IL10 신호	IL10RA, IL10RB, HMOX2
	IL6 신호	IL6R, IL6ST
TCR 신호의 방지 (Prevention of TCR signalling)		CSK, PAG1
		SIT1
유도된 Treg (Induced Treg)	유도된 Treg	FOXP3
소모를 제어하는 전사 인자 (Transcription factors controlling exhaustion)	소모를 제어하는 전사 인자	PRDM1
		BATF
저산소증 매개 내성 (Hypoxia mediated tolerance)	iNOS 유도된 구아닐레이트 사이클라제 (iNOS induced guanylated cyclase)	GUCY1A2, GUCY1A3, GUCY1B2, GUCY1B3

[0372]

[0373]

억제성 사이토카인들/대사산물들의 억제

[0374]

본 발명의 또다른 측면에 따라, 삽입된 외인성 코딩 서열은, 특히 TGFbeta (Uniprot:P01137), TGFbR (Uniprot:P37173), IL10 (Uniprot:P22301), IL10R (Uniprot: Q13651 및/또는 Q08334), A2aR (Uniprot: P29274), GCN2 (Uniprot: P15442) 및 PRDM1 (Uniprot: 075626)인, 억제성(suppressive) 사이토카인들 또는 대사산물들 또는 그것의 수용체들을 양성 조절하거나 또는 코딩하는 유전자들의 발현을 감소 또는 방지하는 효과를 갖는다.

[0375]

그 안에서 IL-2, IL-12 또는 IL-15를 코딩하는 서열이 상기 내생 유전자들 중 적어도 하나의 서열을 대체하는, 조작된 면역 세포들이 선호된다.

[0376]

화학요법 약물들에 대한 내성 유도

[0377]

본 발명의 또다른 측면에 대하여, 삽입된 외인성 코딩 서열은 화학요법에서 흔히 사용되는 약물들 퓨린(purine) 뉴클레오타이드 유사체들(analogs) (PNA) 또는 6-메르캅토피린(Mercaptopurine) (6MP) 및 6 티오(thio)-구아닌

(guanine) (6TG)과 같은, 암 또는 감염의 관리(care) 치료들의 표준에서 사용되는 화합물들에 대한 면역 세포들의 민감도의 원인이 되는 유전자의 발현을 감소 또는 방지하는 효과를 갖는다. ("약물 민감성 유전자"로도 불리는) 이러한 화합물들의 작용의 모드 내에 관련된 유전자들을 감소 또는 불활성화시키는 것은 이에 대한 면역 세포들의 내성을 개선한다.

[0378] 약물 민감성 유전자의 예들은 항염산제 약물들, 특히 메토폅트렉산트의 활성화에 대하여 GGH (Uniprot Q92820) 및, 6MP 및 6TG와 같은 퓨린 대사길항물질들의 활성화에 대하여 HPRT (Uniprot P00492), 플루다라빈(fludarabine) 및 사이클로파라빈(clorofarabine)과 같은, PNA의 활성화에 대하여 DCK (Uniprot P27707)를 코딩하는 것들이다.

[0379] 이것은 세포들이 종래 항암 화학요법들과 조합하여 또는 그 이후에 사용되는 것을 가능하게 한다.

[0380] 면역-억제성 치료들에 대한 내성

[0381] 본 발명의 또다른 측면에 따라, 삽입된 외인성 코딩 서열은 약물 타겟들인, 수용체들 또는 단백질의 발현을 감소 또는 방지하는 효과를 갖는데, 이는 상기 세포들을 면역-고갈 약물 치료들에 대하여 내성으로 만든다. 이러한 타겟은 조작된 면역 세포들을 많은 암 치료들에서, CD52 양성 면역 세포들을 소모시키는데 사용되는, 알렘투주맙(Alemtuzumab)과 같은, 항체들을 이용한 면역 소모 치료들 또는 글루코코르티코이드들에 내성으로 만들기 위하여, 글루코코르티코이드들 수용체들 또는 항원들일 수 있다.

[0382] 본 발명의 방법은 또한 CD52 (Uniprot P31358) 및/또는 GR (NR3C1 - Uniprot P04150으로도 불리는 글루코코르티코이드들 수용체)의 발현을 조절하거나 또는 코딩하는 내성 유전자(들) 내 유전자 타겟이 된 삽입을 포함할 수 있다.

[0383] CAR 양성 면역 세포들 활성화 및 생존의 개선

[0384] 본 발명의 또다른 측면에 따라, 삽입된 외인성 코딩 서열은 BCMA, CS1 및 CD38와 같은, 표면 항원의 발현을 감소 또는 방지하는 효과를 가질 수 있고, 이때 이러한 항원은 상기 면역 세포들에 의하여 발현되는 CAR에 의하여 타겟되는 것이다.

[0385] 이 예는 감염된 또는 악성인 세포들의 표면에 존재하나, 또한 어느 정도는 면역 세포 자체에 의하여 발현되는, CAR를 타겟으로 하는 항원들의 문제를 해결할 수 있다.

[0386] 선호되는 예에 따라, CAR 또는 그것의 구성성분들 중 하나를 코딩하는 외인성 서열은 면역 세포들의 자가-파괴를 피하기 위하여 상기 CAR에 의하여 타겟되는 항원을 코딩하는 유전자 내로 통합된다.

[0387] 조작된 면역 세포들 및 면역 세포들의 군집들

[0388] 본 발명은 또한 세포들의 군집들의 부분으로서 또는 분리된 형태 하 전에 기재된 방법 중 하나에 따라 수득가능한 여러가지 조작된 면역 세포들에 대한 것이다.

[0389] 본 발명의 선호되는 측면에 따라, 조작된 세포들은, 일반적으로 다른 종류들의 세포들에 관련될 수 있는 세포들의 군집들의 부분인, T-세포들 또는 NK 세포들과 같은, 일차(primary) 면역 세포들이다. 일반적으로, PBMC (말초혈액(peripheral blood) 단핵세포들(mononuclear cells))로부터 백혈구성분채집술(leukapheresis)에 의하여 분리된 환자들 또는 기증자들로부터 유래된 군집.

[0390] 본 발명의 선호되는 측면에 따라, 상기 군집에 포함되는 면역 세포들의 50% 초과가 TCR 음성 T-세포들이다. 본 발명의 더욱 선호되는 측면에 따라, 상기 군집에 포함되는 면역 세포들의 50% 초과가 CAR 양성 T-세포들이다.

[0391] 본 발명은 각각 독립적으로 상기 기재된, 유전자 불활성화 및 다른 외인성 코딩 서열들의 임의의 조합들을 포함하는 면역 세포들을 포함한다. 이들 조합들 중에서 특히 바람직하게는 상기 활성화와 독립적으로, 면역 세포 활성화 동안 꾸준히 활성화된 내성 프로모터의 전사 조절 하 CAR의 발현 및 면역 세포 활성화 동안 상향조절되는 프로모터의 전사 조절 하, IL-2, IL-12 또는 IL-15과 같은 사이토카인을 코딩하는 외인성 서열의 발현을 조합하는 것들이 선호된다.

[0392] 또다른 선호되는 조합은 저산소증-유도 인자 1 유전자 프로모터 (Uniprot: Q16665)의 전사 통제 하 CAR 또는 그것의 구성성분들 중 하나를 코딩하는 외인성 서열의 삽입이다.

[0393] 본 발명은 또한, 감염 또는 암의 치료를 위하여 앞서 기재된 대로, 조작된 일차(primary) 면역 세포 또는 면역 세포 군집을 포함하는 약학적 조성물 및 이를 필요로 하는 환자를 치료하는 방법에 대한 것으로, 상기 방법을 하기를 포함한다:

- [0394] - 전술된 대로 본 발명의 방법에 따라 조작된 일차(primary) 면역 세포들의 군집을 준비하는 단계;
- [0395] - 선택적으로, 상기 조작된 일차 면역 세포들을 정제 또는 분류하는 단계;
- [0396] - 상기 환자 내로 상기 세포들의 주입 후 또는 주입되면, 조작된 일차(primary) 면역 세포들의 상기 군집을 활성화시키는 단계.
- [0397] T 세포들의 활성화 및 확장
- [0398] 유전적 변형 전 또는 후에, 본 발명에 따른 면역 세포들은, 비록, 그것들이 항원 결합 메커니즘들에 독립적으로 증식 또는 활성화될 수 있다고 하더라도, 활성화되거나 또는 확장될 수 있다. 특히, 예컨대, U.S. Patents 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; and U.S. Patent Application Publication No. 20060121005에 기재된 대로 방법들을 이용하여 활성화되거나 또는 확장될 수 있다. T 세포들은 인 비트로 또는 인 비보에서 확장될 수 있다. T 세포들은 일반적으로 T 세포를 위한 활성화 신호를 만들기 위하여, T-세포들의 표면 상 공-자극 분자 및 CD3 TCR 복합체를 자극하는 제제와의 접촉에 의하여 확장된다. 예를 들어, 칼슘 이노포어(ionophore) A23187, 포르볼(phorbol) 12-미리스테이트(myristate) 13-아세테이트(acetate) (PMA), 또는 피토헤마글루티닌(phytohemagglutinin) (PHA) 같은 분열촉진(mitogenic) 렉틴들(lectins)과 같은 화합물들이 T-세포의 활성화 신호를 만들기 위하여 사용될 수 있다.
- [0399] 제한되지 않는 예들로서, T-세포 군집들(populations)은 항-CD3 항체 또는 그것의 항원-결합 단편과의 접촉에 의한 것과 같이 인 비트로로, 또는 표면에 고정된 항-CD2 항체, 또는 칼슘 이노포어와 함께 단백질 키나아제 C 활성화제(activator) (예컨대, 브리오스타틴(bryostatins))과의 접촉에 의하여, 자극될 수 있다. T-세포들의 표면에서 악세서리(accessory) 분자의 공-자극을 위하여, 악세서리 분자에 결합되는 리간드가 사용된다. 예를 들어, T-세포들의 군집은 T-세포들의 증식을 자극하기에 적합한 조건들 하, 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체와 접촉될 수 있다. T 세포 배양에 적합한 조건들은 혈청 (예컨대, 소태아 또는 인간 혈청), 인터루킨-2 (IL-2), 인슐린, IFN- γ , IL-4, IL-7, GM-CSF, -10, -2, IL-15, TGF β , 및 TNF- 또는 당업자에게 알려진 세포들의 성장을 위한 다른 임의의 첨가제들을 포함하는, 증식 및 생존 능력에 필요한 인자들을 포함할 수 있는, 적합한 배지(예컨대, 최소(Minimal) 필수(Essential) 배지(Media) 또는 RPMI Media 1640 또는, X-vivo 5, (Lonza))를 포함한다. 세포들의 성장을 위한 다른 첨가제들은 계면활성제, 플라즈마네이트(plasmanate) 및 N-아세틸-시스테인(cysteine) 및 2-머캅토에탄올(mercaptoethanol)과 같은 환원제들을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 배지는 RPMI 1640, A1M-V, DMEM, MEM, α -MEM, F-12, X-Vivo 1, 및 X-Vivo 20, 및 첨가된 아미노산들과 함께, Optimizer, 나트륨(sodium) 피루베이트(pyruvate) 및 비타민들, 혈청-없이, 또는 적합한 양의 혈청(또는 혈장)이 보충되어, 또는 호르몬들의 정의된 세트, 및/또는 T-세포들의 성장 및 확장에 충분한 양의 사이토카인(들)을 포함할 수 있다. 예컨대, 페니실린 및 스트렙토마이신과 같은 항생제들이 실험 배양에만 포함되고, 대상에 주입되는 세포들의 배양에는 포함되지 않는다. 타겟 세포들은 성장을 지지하는데 필요한 조건들, 예컨대, 적당한 온도 (즉, 37 °C) 및 대기 (즉, 공기 플러스 5% CO₂) 하 유지된다. 여러가지 자극 시간들에 노출되어 온 T 세포들은 다른 특성들을 보일 수 있다.
- [0400] 또다른 특정 예에서, 상기 세포들은 조직 또는 세포들과 공-배양함으로써 확장될 수 있다. 상기 세포들은 또한 인 비보, 예를 들어 대상 내로 상기 세포를 투여한 후 대상의 혈액에서 확장될 수 있다.
- [0401] 치료적 조성물들 및 적용들
- [0402] 상기 기재된 본 발명의 방법은 약 15 내지 30 일, 바람직하게는 15 일 및 20 일 사이, 그리고 가장 바람직하게는 18일 및 20일 사이의 제한된 시간 프레임 내에 조작된 일차(primary) 면역 세포들을 생산하는 것을 가능하게 하여, 특히 그것들의 세포독성 활성화에 대하여 그것들이 그것들의 완전한 면역 치료 가능성을 유지하게 된다.
- [0403] 이들 세포들은 세포들의 군집을 형성하는데, 이는 바람직하게는 단일의 기증자 또는 환자로부터 유래된다. 이들 세포들의 군집들은 가장 높은 제조 관리기준 요구들을 지키기 위하여 폐쇄된 배양 받는 사람들 하에 확장될 수 있고, 환자 내로 주입 전에 동결될 수 있어, 이로써 "기성품(off the shelf)" 또는 "즉각 사용되는(easy to use)" 치료적 조성물들을 제공한다.
- [0404] 본 발명에 따라, 동일한 백혈구성분채집술로부터 유래되는 세포들의 상당한 수가 수득될 수 있는데, 이는 환자를 치료하기 위하여 충분한 투여량을 얻는데 중요하다. 여러가지 기증자들로부터 유래된 세포들의 군집들 사이의 변형들이 관찰될 수 있는 것에도 불구하고, 백혈구성분채집술에 의하여 입수되는 면역 세포들의 수는 일반적인

으로 PBMC의 약 10^8 부터 10^{10} 까지의 세포들이다. PBMC는 몇몇 종류들의 세포들을 포함한다: 과립구들, 단핵구들 및 림프구들, T-세포들 중 30 부터 60 % 까지의 것 들 중, 이는 일반적으로 한 명의 기증자로부터의 일차 T-세포들의 10^8 내지 10^9 사이를 나타낸다. 본 발명의 방법은 일반적으로 결국 일반적으로 약 10^8 T-세포들 초과, 더 일반적으로 약 10^9 T-세포들 초과, 더욱 더 일반적으로 약 10^{10} T-세포들 초과, 그리고 보통 10^{11} T-세포들 초과에 도달하는 조작된 세포들의 군집과 함께 한다.

- [0405] 그러므로 본 발명은 더욱 특히 일차(primary) 면역 세포들의 치료적으로 효과적인 군집에 대한 것으로, 이때 상기 군집 내 세포들의 적어도 30 %, 바람직하게는 50 %, 더욱 바람직하게는 80 %는 여기에 기재된 방법들 중 임의의 하나에 따라 변형된다. 본 발명에 따라, 일차(primary) 면역 세포들의 상기 치료적으로 효과적인 군집은 표 6에 기재된 유전자들의 적어도 하나로부터의 내생 프로모터의 전사 조절 하 통합된 적어도 하나의 외인성 유전적 서열을 갖는 면역 세포들을 포함한다.
- [0406] 그러므로 이러한 조성물들 또는 세포들의 군집들은 이를 필요로 하는 환자에 있어서, 특히 암 치료를 위하여, 특히 림프종, 그러나 또한 흑색종들, 신경아세포종들, 신경교종들, 또는 폐, 유방, 대장, 전립선 또는 난소 종양들과 같은 상피성 암들(carcinoma)과 같은 고형 종양들의 치료를 위하여: 의약품으로서 사용될 수 있다.
- [0407] 본 발명은 더욱 특히 단일 기증자로부터 유래된 일차 TCR 음성 T-세포들의 군집에 대한 것으로 이때, 상기 군집 내 세포들의 적어도 20 %, 바람직하게는 30 %, 더욱 바람직하게는 50 %는 적어도 둘, 바람직하게는 세 개의 자리들에서 서열-특이적 시약들을 이용하여 변형되었다.
- [0408] 또다른 측면에서, 본 발명은 그것을 필요로 하는 환자들을 치료하는 방법들에 의존하며, 상기 방법은 하기 단계들 중 적어도 하나를 포함한다:
- [0409] (a) 환자들 종양들 생검들의 표면에 존재하는 특정 항원 마커들을 결정하는 단계;
- [0410] (b) 상기 특정 항원 마커들에 대항하여 항해진 CAR를 발현시키는, 진술된 본 발명의 방법들 중 하나에 의하여 조작된, 조작된 일차(primary) 면역 세포들의 군집을 제공하는 단계;
- [0411] (c) 상기 환자에게 조작된 일차(primary) 면역 세포들의 상기 조작된 군집을 투여하는 단계,
- [0412] 일반적으로, 세포들의 상기 군집들은 주로 T-세포들과 같은, CD4 및 CD8 양성 면역 세포들을 포함하는데, 이는 활발한(robust) 인 비보(in vivo) T 세포 확장을 겪을 수 있고 인-비트로 및 인-비보에서 확장된 시간 동안 지속될 수 있다.
- [0413] 본 발명에 따른 조작된 일차(primary) 면역 세포들을 수반하는 치료는 개선, 치유 또는 예방일 수 있다. 그것은 자가 면역요법의 일부 또는 동종이계(allogenic) 면역요법 치료의 일부일 수 있다. 자가에 의하여, 환자들을 치료하는데 사용되는 세포들, 세포주 또는 세포들의 군집이 상기 환자로부터 또는 인간(Human) 백혈구(Leucocyte) 항원(Antigen) (HLA) 양립성(compatible) 기증자로부터 유래된다는 것이 의미된다. 동종이계에 의하여, 환자들을 치료하는데 사용되는 세포들, 또는 세포들의 군집이 상기 환자가 아닌 기증자로부터 유래된다는 것이 의미된다.
- [0414] 또다른 예에서, 본 발명에 따른 상기 분리된 세포 또는 상기 분리된 세포로부터 유래된 세포주는 액상(liquid) 종양들, 바람직하게는 T-세포 급성 림프모구(lymphoblastic) 백혈형(leukemia)의 치료에 사용될 수 있다.
- [0415] 성인 종양들/암들 및 소아 종양들/암들 또한 포함된다.
- [0416] 본 발명에 따른 조작된 면역 세포들로 하는 치료는 항체들 치료, 화학요법, 사이토카인들 치료, 수지상 세포 치료, 유전자 치료, 호르몬 치료, 레이저 광 치료 및 방사선 요법의 군으로부터 선택되는 암에 대항한 하나 이상의 치료들과 조합될 수 있다.
- [0417] 본 발명의 바람직한 예에 따라, 상기 치료는 면역억제제 치료를 겪는 환자들에게 투여될 수 있다. 정말로, 본 발명은 바람직하게는 이러한 면역억제 제제와 같은 수용체를 코드하는 유전자의 불활성화 때문에 적어도 하나의 면역억제 제제에 내성으로 만들어진, 세포들 또는 세포들의 군집에 의존한다. 이 측면에서, 면역억제 치료는 선택 및 환자 내에서 본 발명에 따른 T-세포들의 확장을 도와야 한다.
- [0418] 본 발명에 따른 세포들 또는 세포들의 군집의 투여는 에어로졸 흡입, 주사, 섭취, 투입(transfusion), 임플란트(implantation) 또는 이식(transplantation)을 포함하는, 임의의 종래 방식으로 수행될 수 있다. 여기에서 기재된 조성물들은 환자에게 피하로, 피내로, 종양내로, 절내로(intranodally), 척수내로(intramedullary), 근육내

로, 정맥 또는 림프절(intralymphatic) 주사에 의하여, 또는 복강내로 환자에게 투여될 수 있다. 한 예에서, 본 발명의 세포 조성물들은 바람직하게는 정맥 주사에 의하여 투여된다.

[0419] 세포들 또는 세포들의 군집의 투여는 kg 체중 당 10^4 - 10^9 세포들, 바람직하게는 그 범위 내 세포 수들의 모든 정수 값들을 포함하는 10^5 내지 10^6 세포들/kg 체중의 투여로 구성될 수 있다. 그러므로 본 발명은 단일 기증자의 또는 환자의 샘플링으로부터 유래된 10^6 내지 10^8 사이의 유전자 편집된 세포들을 포함하는, 10 초과, 일반적으로 50 초과, 더 일반적으로 100 초과, 그리고 보통 1000 초과, 투여량을 제공할 수 있다.

[0420] 세포들 또는 세포들의 군집은 하나 이상의 투여량(doses)으로 투여될 수 있다. 또다른 예에서, 상기 효과적인 양의 세포들은 일회량으로 투여된다. 또다른 예에서, 상기 효과적인 양의 세포들은 일정 시간의 기간 동안 한 복용량보다 많이 투여된다. 투여 타이밍은 담당 의사의 판단 내이며, 환자의 임상적 상태에 의존한다. 세포들 또는 세포들의 군집은 혈액 은행 또는 기증자와 같은, 임의의 소스로부터 수득될 수 있다. 개인의 필요들이 다른 반면, 그 분야에서 특정 질병 또는 질환들에 대한 정해진 세포 타입의 효과적인 양의 최적 범위의 결정. 효과적인 양은 치료적 또는 예방적(prophylactic) 이점을 제공하는 양을 의미한다. 투여되는 복용량(dosage)은 받는 사람(recipient)의 연령, 건강 및 무게, 함께 이루어지는 치료의 종류, 만약 있다면, 치료의 빈도 및 바람직한 효과의 특성에 의존할 것이다.

[0421] 또다른 예에서, 상기 효과적인 양의 세포들 또는 그 세포들을 포함하는 조성물은 비경구로 투여된다. 상기 투여는 정맥 투여일 수 있다. 상기 투여는 종양 내로 주사에 의하여 직접적으로 이루어질 수 있다.

[0422] 본 발명의 특정 예들에서, 세포들은 항바이러스 치료, 시토포비르 및 인터루킨-2와 같은 제제들로 하는 치료, MS 환자들을 위한 나탈리지맵(natalizimab) 또는 시트라빈(ARA-C로도 알려짐) 치료 또는 건선 환자들을 위한 에팔리즈티맵(efaliztimab) 치료 또는 PML 환자들을 위한 다른 치료들을 포함하나 이에 제한되지 않는 많은 관련 치료 양식들과 함께 (예컨대, 그 전, 동시에 또는 그 후) 환자에게 투여된다. 추가의 예들에서, 본 발명의 T 세포들은 사이클로스포린, 아자티오프린, 메토틱렉사트, 마이코페놀레이트(mycophenolate), 및 FK506, 항체들과 같은, 면역억제 제제들, 방사선, 화학요법, 또는 CAMPATH와 같은 다른 면역제거 제제들, 항-CD3 항체들 또는 다른 항체 요법들, 사이토신, 플루다라빈, 사이클로스포린, FK506, 라파마이신(rapamycin), 마이코프리에놀산(mycophenolic acid), 스테로이드들, FR901228, 사이토카인들, 및 방사선요법과 조합하여 사용될 수 있다. 이들 약물들은 칼슘 의존적 포스파타제 칼시뉴린 (사이클로스포린 및 FK506)을 억제하거나 또는 성장인자 유도된 신호전달에 중요한 p70S6 키나제 (라파마이신)을 억제한다. 추가의 예에서, 본 발명의 세포 조성물들은 플루다라빈과 같은 화학요법 제제들, 외부-빔 방사 요법(XRT), 사이클로포스파미드, 또는 CAMPATH 또는 OKT3와 같은 항체들을 이용한 T 세포 제거 요법, 골수 이식과 함께 (예컨대, 그 전, 동시에 또는 그 후) 환자에 투여된다. 또다른 예에서, 본 발명의 세포 조성물들은 CD20와 반응하는 제제들과 같은, 예컨대, Rituxan, B-세포 제거 요법 후 투여된다. 예를 들어, 한 예에서, 대상은 고용량 화학요법으로 표준 치료를 겪을 수 있고 뒤이어 말초혈액 줄기 세포 이식이 이어진다. 특정 예들에서, 이식 후, 대상은 본 발명의 확장된 면역 세포들의 주입을 받는다. 추가적인 예에서, 확장된 세포들은 수술 전 또는 후에 투여된다.

[0423] CAR들이 본 발명에 따른 면역 세포들의 군집들 또는 면역 세포들에서 발현될 때, 선택되는 CAR들은 CD22, CD38, CD123, CS1, HSP70, ROR1, GD3, 및 CLL1로부터 선택되는 적어도 하나의 항원을 타겟으로 하는 것들이다.

[0424] CD22를 타겟으로 하는 변형된 TCR 또는 CAR을 지닌 것으로 여겨지는, 본 발명에 따른 조작된 면역 세포들은 바람직하게는 급성 림프모구 백혈병 (ALL)과 같은 백혈병을 치료하는데 사용되며, CD38을 타겟으로 하는 변형된 TCR 또는 CAR을 지닌 것으로 여겨지는 것들은 바람직하게는 T-세포 급성 림프모구 백혈병 (T-ALL) 또는 다발성 골수종(multiple myeloma) (MM)과 같은 백혈병을 치료하는데 사용되고, CD123을 타겟으로 하는 변형된 TCR 또는 CAR을 지닌 것으로 여겨지는 것들은 바람직하게는 급성 골수성(myeloid) 백혈병(leukemia) (AML), 및 분아형(blastic) 플라스마사이토이드(plasmacytoid) 수지상(dendritic) 세포들(cells) 신생물(neoplasm) (BPDCN)과 같은 백혈병을 치료하는데 사용되고, CS1을 타겟으로 하는 변형된 TCR 또는 CAR을 지닌 것으로 여겨지는 것들은 바람직하게는 다발성 골수종 (MM)을 치료하는데 사용된다.

[0425] 본 발명은 또한 특히 서열번호 :36 내지 40에 의하여 나타내어지는 임의의 서열들을 혼성화하는 프라이머들 또는 프로브들을 이용함으로써, 특히 PD1, CD25, CD69, TCR 및 $\beta 2m$ 자리들에서, 본 명세서에서 언급된 내생 자리들에서 외인성 코딩 서열들의 삽입들을 검출하는 PCR 방법들을 이용하는 단계들을 수행함으로써, 원하는 유전적 삽입들을 포함하는 본 발명의 조작된 세포들을 검출하기 위한 수단들을 포함한다.

- [0426] 면역학적 분석들은 또한 이러한 유전자들이 녹아들거나 또는 그것들의 발현이 감소되는 세포들에서 TCR, PD1, IL-6 또는 IL-8의 발현의 감소 또는 부재를 체크하기 위하여, GP130, CAR들의 조작된 세포들에 의한 발현을 검출하기 위하여 수행될 수 있다.
- [0427] 다른 정의들
- [0428] - 폴리펩타이드 서열에서 아미노산 잔기들은 한-문자 코드에 따라 여기에 설계되며, 여기에서 예를 들어, Q는 Gln 또는 글루타민(Glutamine) 잔기를 의미하고, R은 Arg 또는 알기닌(Arginine) 잔기를 의미하고 그리고 D는 Asp 또는 아스파르트산(Aspartic acid) 잔기를 의미한다.
- [0429] - 아미노산 치환은 하나의 아미노산 잔기의 또다른 것으로의 대체를 의미하며, 예를 들어 펩타이드 서열에서 알기닌 잔기의 글루타민 잔기로의 대체는 아미노산 치환이다.
- [0430] - 뉴클레오타이드들은 하기와 같이 설계된다: 일-문자 코드가 뉴클레오타이드의 염기를 지시하는데 사용된다: a는 아데닌, t는 티민, c는 사이토신 그리고 g는 구아닌이다. 축퇴된 뉴클레오타이드들에 대하여, r은 g 또는 a (퓨린 뉴클레오타이드들)를 나타내고, k는 g 또는 t를 나타내고, s는 g 또는 c를 나타내고, w는 a 또는 t를 나타내고, m은 a 또는 c를 나타내고, y는 t 또는 c (피리미딘 뉴클레오타이드들)를 나타내고, d는 g, a 또는 t를 나타내고, v는 g, a 또는 c를 나타내고, b는 g, t 또는 c를 나타내고, h는 a, t 또는 c를 나타내고, 그리고 n은 g, a, t 또는 c를 나타낸다.
- [0431] - 여기에서 사용된 대로, "핵산" 또는 "폴리뉴클레오타이드들"은 디옥시리보핵산 (DNA) 또는 리보핵산 (RNA), 올리고뉴클레오타이드들, 폴리메라제 체인 반응 (PCR)에 의하여 만들어지는 단편들, 라이게이션, 분리 (scission), 엔도뉴클레아제 작용, 및 엑소뉴클레아제 작용 중 임의의 것에 의하여 만들어진 단편들과 같은, 뉴클레오타이드 및/또는 폴리뉴클레오타이드들을 가리킨다. 핵산 분자들은 (DNA 및 RNA와 같은) 자연적으로-발생하는 뉴클레오타이드들, 또는 자연적으로-발생하는 뉴클레오타이드들 (예컨대, 자연적으로-발생하는 뉴클레오타이드들의 거울상 이성질체 형태들), 또는 그 둘의 조합인 모노머들로 이루어질 수 있다. 변형된 뉴클레오타이드들은 당 모이어티들 및/또는 피리미딘 또는 퓨린 염기 모이어티들에서 변형을 가질 수 있다. 당 변형들은 예를 들어, 하나 이상의 하이드록실기들의 할로겐들, 알킬기들, 아민들, 및 아자이드(azido) 기들로의 대체를 포함하고, 또는 당들은 에테르 또는 에스터들과 같이 기능적일 수 있다. 게다가, 전체 당 모이어티는 아자(aza)-당들 및 카르복실 당 유사체들과 같은, 입체구조적으로 그리고 전기적으로 유사한 구조들로 대체될 수 있다. 염기 모이어티에서의 변형들의 예들은 알킬화된 퓨린들 및 피리미딘들, 아크릴화된 퓨린들 또는 피리미딘들, 또는 다른 잘 알려진 헤테로사이클릭 치환들을 포함한다. 핵산 모노머들은 포스포다이에스터 연결들 또는 이러한 연결들의 유사체들에 의하여 연결될 수 있다. 핵산들은 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다.
- [0432] - 용어 "엔도뉴클레아제"는 DNA 또는 RNA 분자, 바람직하게는 DNA 분자 내 핵산들 사이의 결합들의 가수분해 (절단)를 촉매화할 수 있는 임의의 야생형 또는 변종 효소들을 가리킨다. 엔도뉴클레아제들은 그것의 서열에 상관 없이 DNA 또는 RNA 분자를 절단하지 않으나, "타겟 서열들" 또는 "타겟 부위들"로 더 언급되는 특정 폴리뉴클레오타이드 서열들에서 DNA 또는 RNA 분자를 인식하고 절단한다. 엔도뉴클레아제들은 보통 10 염기쌍들 (bp) 길이보다 더 큰, 더욱 바람직하게는 14-55 bp의 폴리뉴클레오타이드 인식 부위를 가질 때 회귀-절단 엔도뉴클레아제들로 분류될 수 있다. 회귀-절단 엔도뉴클레아제들은 정의된 자리에서 DNA 이중-가닥 손상들(breaks) (DSBs)을 유도함으로써 상동 재조합을 상당히 증가시켜, 이로써 유전자 수선 또는 유전자 삽입 방법들을 가능하게 한다 (Pingoud, A. and G. H. Silva (2007). Precision genome surgery. Nat. Biotechnol. 25(7): 743-4.).
- [0433] - "DNA 타겟", "DNA 타겟 서열", "타겟 DNA 서열", "핵산 타겟 서열". "타겟 서열" 또는 "가공 부위"에 의하여 본 발명에 따른 회귀-절단 엔도뉴클레아제에 의하여 타겟되고 가공될 수 있는 폴리뉴클레오타이드 서열이 의도된다. 이들 용어들은, 제한되지 않는 예로서, 특이적 DNA 위치, 바람직하게는 에서 게놈 위치, 그리고 또한 플라스미드들, 에피솜(episomes), 바이러스, 트랜스포존들(transposons) 또는 미토콘드리아와 같은 세포기관들에서 유전적 물질의 주요 부분에 독립적으로 존재할 수 있는 유전적 물질의 부분을 가리킨다. RNA 가이드된 타겟 서열들의 제한되지 않는 예들로서, RNA 가이드된 엔도뉴클레아제를 원하는 자리(locus)로 방향을 향하게 하는 가이드 RNA를 혼성화할 수 있는 그것들 게놈 서열들이다.
- [0434] - "돌연변이"에 의하여 폴리뉴클레오타이드 (cDNA, 유전자) 또는 폴리펩타이드 서열에서 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 열, 열하나, 열둘, 열셋, 열넷, 열다섯, 스물, 스물다섯, 서른, 마흔, 쉰, 또는 그보다 많은 뉴클레오타이드들/아미노산들의 치환, 결실, 삽입이 의도된다. 돌연변이는 유전자의 코딩 서열 또

는 그것의 조절 서열에 영향을 미칠 수 있다. 그것은 또한 코드된 mRNA의 구조/안정성 또는 게놈 서열의 구조에 영향을 미칠 수 있다.

- [0435] - "벡터"에 의하여 그것이 연결된 또다른 핵산을 이동시킬 수 있는 핵산 분자가 의미된다. 본 발명에서 "벡터"는 염색체, 비(non) 염색체, 반-합성 또는 합성 핵산들로 구성될 수 있는 선형 또는 원형 DNA 또는 RNA 분자, 바이러스 벡터, a 플라스미드, a RNA 벡터를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 바람직한 벡터들은 그것들이 연결되는 핵산들의 발현 (발현 벡터들) 및/또는 자동적인 복제 (에피솜 벡터)가 가능한 것들이다. 많은 수의 적당한 벡터들이 당업자들에게 알려져 있고 상업적으로 이용가능하다. 바이러스 벡터들은 예컨대, 레트로바이러스, 아데노바이러스, 파코바이러스 (예컨대 아데노관련 바이러스들 (AAV)), 코로나바이러스, 오르소믹소바이러스 (orthomyxovirus) (예컨대, 인플루엔자 바이러스)와 같은 음성 가닥 RNA 바이러스들, 람도바이러스 (rhabdovirus) (예컨대, 광견병 및 수포성 구내염(vesicular stomatitis) 바이러스), 파라믹소바이러스 (paramyxovirus) (예컨대 홍역 및 센다이), 피코르나바이러스 및 알파바이러스와 같은 양성 가닥 RNA 바이러스들, 및 including 아데노바이러스 헤르페스바이러스 (예컨대, 헤르페스 심브렙렉스 바이러스 타입들 1 및 2을 포함하는 이중 가닥 DNA 바이러스들, 엡스타인(Epstein)-바(Barr) 바이러스, 시토메갈로바이러스 (cytomegalovirus)), 및 수두 방이러스 (예컨대, 우두, 계두 및 카나리아두창)을 포함한다. 다른 바이러스들은 노워크(Norwalk) 바이러스, 토가바이러스 플라비바이러스, 레오바이러스들(reociruses), 파포바바이러스 (papovavirus), 헤파드나바이러스(hepadnavirus), 및 간염 바이러스를 포함한다. 레트로바이러스들의 예들은 하기를 포함한다: 새의 백혈증 육종, 포유류 C-타입, B-타입 바이러스들, D 타입 바이러스들, HTLV-BLV 그룹, 렌티바이러스, 스푸마바이러스(spumavirus)(Coffin, J. M., Retroviridae: The viruses and their replication, In Fundamental Virology, Third Edition, B. N. Fields, et al., Eds., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996).
- [0436] - 여기에서 사용된 대로, 용어 "자리(locus)"는 게놈 내로의 DNA 서열의 (예컨대 유전자의) 특정 물리적 위치이다. 용어 "자리(locus)"는 감염 체제의 게놈 서열 상 또는 크로모솜 상 회귀-절단 엔도뉴클레아제 타겟 서열의 특정 물리적 위치를 가리킬 수 있다. 이러한 자리는 본 발명에 따른 서열-특이적 엔도뉴클레아제에 의하여 인식 및/또는 절단되는 타겟 서열을 포함할 수 있다. 본 발명의 관심있는 자리는 세포의 (즉 크로모솜에서) 유전적 물질의 주요 부분에 존재하는 핵산 서열 뿐 아니라, 제한되지 않는 예들로서, 플라스미드들, 에피솜들, 바이러스, 트랜스포존들, 또는 미토콘드리아와 같은 세포기관들에서 유전적 물질의 상기 주요 부분에 독립적으로 존재할 수 있는 유전적 물질의 부분을 수식하는 것으로 이해된다.
- [0437] - 용어 "절단"은 폴리뉴클레오타이드의 공유 백본(backbone)의 파손을 가리킨다. 절단은 인산이에스테르 결합의 효소적 또는 화학적 가수분해를 포함하나, 이에 제한되지 않는 여러가지 방법들에 의하여 개시될 수 있다. 단일-가닥 절단 및 이중-가닥 절단 둘 다 가능하며, 이중-가닥 절단은 두 개의 구별되는 단일-가닥 절단 이벤트들의 결과로서 발생할 수 있다. 이중 가닥 DNA, RNA, 또는 DNA/RNA 혼성 절단은 뭉툭한 말단들 또는 엇갈린 (staggered) 말단들의 생산을 야기할 수 있다.
- [0438] - "동일성(identity)"은 두 핵산 분자들 또는 폴리펩타이드들 사이의 서열 동일성(identity)이 가리킨다. 동일성은 비교 목적으로 정렬될 수 있는 각 서열에서의 위치의 비교에 의하여 결정될 수 있다. 비교되는 서열에서의 위치가 동일 염기에 의하여 차지될 때, 그러면 분자들은 그 위치에서 동일하다. 핵산 또는 아미노산 서열들 사이에서 유사도(similarity) 또는 동일성(identity)의 정도는 핵산 서열들에 의하여 공유되는 위치들에서 동일하거나 또는 매칭되는 뉴클레오타이드들의 수의 기능이다. 여러가지 정렬 알고리즘들 및/또는 프로그램들이 두 서열들 사이의 동일성을 계산하는데 사용될 수 있고, GCG 서열 분석 패키지의 부분으로서 이용가능한 BLAST 또는 FASTA를 포함하고 (University of Wisconsin, Madison, Wis.), 예컨대, 디폴트 세팅으로 사용될 수 있다. 예컨대, 여기에 기재된 특정 폴리펩타이드들에 적어도 70%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일성을 갖고 바람직하게는 이러한 폴리펩타이드들을 코드하는 폴리뉴클레오타이드와 더불어, 대체로 동일한 기능들을 보여주는 폴리펩타이드들이 고려된다.
- [0439] - 여기에서 사용된 대로 용어 "대상" 또는 "환자"는 인간이 아닌 영장류들 및 인간들을 포함하는 동물계의 모든 멤버들을 포함한다.
- [0440] - 본 발명의 상기 기재된 기제는 그것을 만들고 이용하는 공정 및 방식을 제공하여, 당업자가 이를 만들고 사용하는 것을 가능하게 하는 것이며, 이 구현은 특히 원래 기제의 부분을 이루는, 첨부된 특허청구범위의 주제를 위하여, 제공된다.
- [0441] 숫자 제한 또는 범위가 여기에 기재될 때, 그 단점들(endpoints)이 포함된다. 또한 숫자 제한 또는 범위 내 모

든 값들 및 하위범위들은 명백히 적혀있는 것처럼, 특이적으로 포함된다.

- [0442] 이 발명에 일반적으로 기재된 것, 추가의 이해가 특정 특이적 예들을 참조로 하여 수득될 수 있는데, 이는 설명 목적을 위하여만 여기에 제공되는 것이며, 청구된 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.
- [0443] 실시예들
- [0444] 실시예 1: 내생 유전자의 녹아웃과 함께 내생 프로모터들의 통제 하 여러가지 자리들에서 인간 일차(primary) T-세포들에서 AAV 주도의 상동 재조합
- [0445] 도입
- [0446] 원하는 자리들에서 게놈 내 이중-가닥 손상들 (DSBs)의 부위-특이적 유도를 가능하게 하는 TALEN® (Cellestis, 8 rue de la Croix Jarry, 75013 PARIS)와 같은 서열 특이적 엔도뉴클레아제 시약들. 세포 효소들에 의한 DSB 들의 수선은 두 경로들을 통하여 주로 발생한다: 비상동(non-homologous) 말단(end) 연결(joining) (NHEJ) 및 상동성(homology) 향하는(directed) 수선(repair) (HDR). HDR은 재조합에 의한 DSB를 수선하기 위하여 DNA (주형 DNA)의 상동성 조각을 이용하며, 주형 DNA에 포함되는 임의의 유전적 서열을 도입하는데 이용될 수 있다. 거기에서 보여진 대로, 상기 주형 DNA는 부위-특이적 DSB를 도입하기 위하여 TALEN®과 같은 조작된 뉴클레아제와 함께 재조합 아데노(adeno)-관련(associated) 바이러스(virus) (rAAV)에 의하여 전달될 수 있다.
- [0447] 통합 매트릭스들의 설계
- [0448] 1.1. 내생 PD1 유전자 코딩 서열의 녹아웃과 함께 조절되지 않은 자리에서 세포자멸사 CAR의 삽입
- [0449] TALEN 타겟 부위의 위치는 타겟이 된 내생 PDCD1 유전자 (PD1 - Uniprot # Q15116으로 불린 프로그램된 (Programmed) 세포사(cell death) 단백질 1)에 위치되도록 설계되었다. TALEN 타겟들의 1000bp 업스트림 및 다운스트림을 포함하는 서열은 서열번호 1 및 서열번호 2에 주어진다. TALEN (서열번호: 서열번호 3 및 4)의 타겟 서열들이 서열번호 5에 주어진다. 통합 매트릭스는 TALEN 부위의 내생 유전자 업스트림에 상동성인 서열 (300 bp)(서열번호 1), 뒤이어 2A 조절 요소 (서열번호 6), 뒤이어 시작 코돈 없이 세포자멸사를 유도하는 CAR를 코드하는 서열 (서열번호 7), 뒤이어 STOP 코돈 (TAG), 뒤이어, 폴리아데닐화 서열 (서열번호 8), 뒤이어 TALEN 부위의 내생 유전자 다운스트림에 상동인 서열 (1000bp) (서열번호 2))을 포함하도록 설계된다. 삽입 매트릭스는 그 다음에 프로모터 없는 rAAV 벡터 내로 클로닝되고 AAV6를 생산하는데 이용된다.
- [0450] 1.2 내생 유전자의 녹아웃과 함께 조절되지 않은 자리에서 인터루킨의 삽입
- [0451] TALEN 타겟 부위의 위치는 타겟이 된 내생 PDCD1 유전자 (프로그램된 세포사 단백질 1, PD1)에 위치되도록 설계된다. TALEN 타겟들의 1000bp 업스트림 및 다운스트림을 포함하는 서열이 서열번호 1 및 서열번호 2에 주어진다. TALEN의 타겟 서열들 (서열번호: 서열번호 3 및 서열번호 4)가 서열번호 5에 주어진다. 통합 매트릭스는 TALEN 부위의 내생 유전자 업스트림에 상동인 서열 (300 bp) (서열번호 1), 뒤이어 2A 조절 요소 (서열번호 6), 뒤이어 조작된 단일-체인의 인간 IL-12 p35 (서열번호 9) 및 p40 (서열번호 10) 서브유닛 융합 단백질을 코드하는 서열, 뒤이어 STOP 코돈 (TAG), 뒤이어 폴리아데닐화 서열 (서열번호 8), 뒤이어 TALEN 부위의 내생 유전자 다운스트림에 상동인 서열 (1000bp) (서열번호 2)을 포함하도록 설계된다. 삽입 매트릭스는 그 다음에 프로모터 없는 rAAV 벡터 내로 클로닝되고 AAV6를 생산하는데 사용된다.
- [0452] 1.3 내생 유전자 - N-말단 삽입의 녹아웃 없이 약하게 발현되는 자리에서 세포자멸사 CAR의 삽입
- [0453] TALEN 타겟 부위의 위치는 타겟이 된 LCK 유전자 (LCK, LCK 프로토(proto)-종양유전자(oncogene), Src 패밀리 티로신 키나제 [호모 사피엔스 (인간)])의 시작 코돈에 가능한 한 접근하여 위치되도록 설계된다. 시작 코돈의 1000bp 업스트림 및 다운스트림을 포함하는 서열은 서열번호 11 및 서열번호 12에 주어진다. 통합 매트릭스는 시작 코돈의 내생 유전자 업스트림에 상동인 서열 (1000bp), 뒤이어 시작 코돈을 포함하는 세포자멸사를 유도하는 CAR를 코드하는 서열 (서열번호 13), 뒤이어 2A 조절 요소 (서열번호 8), 뒤이어 시작 코돈의 내생 유전자 다운스트림에 상동인 서열 (1000bp) (서열번호 12)을 포함하도록 설계된다. 그 다음에 삽입 매트릭스는 프로모터 없는 rAAV 벡터 내로 클로닝되고 AAV6를 생산하는데 사용된다.
- [0454] 1.4 내생 유전자 - C-말단 삽입의 녹아웃 없이 약하게 발현되는 자리에서 세포자멸사 CAR의 삽입
- [0455] TALEN 타겟 부위의 위치는 타겟이 된 내생 LCK 유전자 (LCK, LCK 프로토-종양유전자, Src 패밀리 티로신 키나제 [호모 사피엔스 (인간)])의 종결 코돈에 가능한 한 인접하게 위치되도록 설계된다. 종결 코돈의 1000bp 업스트림 및 다운스트림을 포함하는 서열이 서열번호 14 및 서열번호 15에 주어진다. 통합 매트릭스는 종결 코돈의

내생 유전자 업스트림에 상동인 서열(1000bp), 뒤이어 2A 조절 요소 (서열번호 8), 뒤이어 시작 코돈 없이 세포 자멸사를 유도하는 CAR를 코드하는 서열(서열번호 7), 뒤이어 STOP 코돈 (TAG), 뒤이어 종결 코돈의 내생 유전자 다운스트림에 상동인 서열 (1000bp) (서열번호 15)을 포함하도록 설계된다. 삽입 매트릭스는 그 다음에 프로모터 없는 rAAV 벡터 내로 클로닝되고 AAV6를 생산하는데 이용된다.

[0456] 형질도입된 세포들에서 서열-특이적 뉴클레아제 시약들의 발현

[0457] TALEN® mRNA는 mMessage mMachine T7 Ultra 키트 (Thermo Fisher Scientific, Grand Island, NY)를 이용하여 합성되는데, 이는 각 TALEN 이 T7 프로모터의 클로닝된 다운스트림이고, RNeasy 칼럼들 (Qiagen, Valencia, CA)을 이용하여 정제되고, "cytoporation medium T" (Harvard Apparatus, Holliston, MA)에서 용출되기 때문이다. 인간 T-세포들은 20 ng/ml 인간 IL-2 (Miltenyi Biotech, San Diego, CA), 5% 인간 AB 혈청 (Gemini Bio-Products, West San Francisco, CA) 및 1:1 비드:세포 비율에서 다이내비드들(Dynabeads) 인간 T-활성자 (activator) CD3/CD28 (Thermo Fisher Scientific, Grand Island, NY)로 보충된 X-Vivo-15 배지 (Lonza, Basel, Switzerland)에서 ALLCELLS (Alameda, CA)에 의하여 공급된 전체(whole) 말초혈액으로부터 수집되고 활성화된다. 비드들은 3일 후 제거되고, 5×10^6 세포들이 3,000 V/cm 에서 두 번의 0.1 mS 펄스들을 적용하고 뒤이어 최종 부피 200 μ l 의 "cytoporation medium T" (BTX Harvard Apparatus, Holliston, Massachusetts)에서 0.4 cm 갭(gap) 큐벳들(cuvettes)에서 네 번의 0.2 mS 펄스들이 이어짐으로써 Cytopulse (BTX Harvard Apparatus, Holliston, MA)를 이용하여 두 개의 적합한 TALEN®의 각각의 10 μ g mRNA으로 전기천공된다. 세포들은 즉시 20 ng/mL IL-2 로 X-Vivo-15 배지에서 희석되고 5% CO₂와 37°C에서 배양된다. 두 시간 후, 세포들은 세포 당 3×10^5 바이러스 게놈들 (vg)에서 AAV6 입자들과 배양된다 (37 °C, 16 시간). 세포들은 각각 삽입된 유전자 서열들의 발현을 위하여 유동세포분석법에 의하여 시험될 때까지 20 ng/mL IL-2 및 5% 인간 AB 혈청으로 보충된 X-Vivo-15 배지에서 계대되고(passaged) 유지된다.

[0458] 표 4: 실시예 1에 언급된 서열들

[0459]

<표 4>

서열이름	서열번호	폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 서열들
PD1 레프트 상동성(PD1 left homology)	서열번호 1	CCAAGCCCTGACCCTGGCAGGCATATGTTTCAGGAGGTCCTTGCT TGGGAGCCAGGGTCGGGGGCCCCGTGTCTGTCCACATCCGAGTC AATGGCCCATCTCGTCTCTGAAGCATCTTTGTGTGAGCTCTAGTCC CCACTGTCTTGCTGGAAAATGTGGAGGCCCACTGCCCACTGCCCA GGGCAGCAATGCCATACCACGTGGTCCCAGCTCCGAGCTTGTCT GAAAAGGGGGCAAAGACTGGACCCTGAGCCTGCCAAGGGGCCAC ACTCTCCCAGGGCTGGGGTCTCCATGGGCAGCCCCCACCACCC AGACCAGTTACACTCCCCTGTGCCAGAGCAGTGCAGACAGGACCA GGCCAGGATGCCAAGGGTCAGGGGCTGGGGATGGGTAGCCCC AAACAGCCCTTTCTGGGGGAAGTGGCCTCAACGGGGAAGGGGGTG AAGGCTCTTAGTAGGAAATCAGGGAGACCCAAGTCAGAGCCAGGT GCTGTGCAGAAGCTGCAGCCTCACGTAGAAGGAAGAGGCTCTGCA GTGGAGGCCAGTGCCCATCCCCGGGTGGCAGAGGCCCCAGCAGAG ACTTCTCAATGACATTCCAGCTGGGGTGGCCCTTCCAGAGCCCTTG CTGCCGAGGGATGTGAGCAGGTGGCCGGGGAGGCTTTGTGGGG CCACCCAGCCCCTTCTCACCTCTCTCCATCTCTCAGACTCCCAGAC AGGCCCTGGAACCCCCACCTTCTCCCCAGCCCTGCTCGTGGTGAC CGAAGGGGACAACGCCACCTTCACTGCAGCTTCTCCAACACATCG GAGAGCTTCGTGCTAAACTGGTACCGCATGAGCCCCAGCAACCAG ACGGACAAGCTGGCCGCTTCCCCGAGGACCGCAGCCAGCCCGGC CAGGACTGCCGCTTCCGTGTACACAACCTGCCAACGGGCGTGACT TCCACATGAGCGTGGTCAGGGCCCGGCGCAATGACAGCGGCACC
PD1 라이트 상동성(PD1 right homology)	서열번호 2	GCCTGCGGGCAGAGCTCAGGGTGACAGGTGCGGCCTCGGAGGCC CCGGGGCAGGGGTGAGCTGAGCCGGTCTGGGGTGGGTGTCCCCT CCTGCACAGGATCAGGAGCTCAGGGTCTGAGGGCAGGGACCCCC CAGCTCAGTCCAGGGCTCTGTCCTGCACCTGGGGAATGGTGACCG GCATCTCTGTCTCTAGCTCTGGAAGCACCCAGCCCCCTAGTCTG CCCTACCCCTGACCCTGACCCTCCACCCTGACCCCGTCTAACCCT GACCTTTGTGCCCTTCCAGAGAGAAGGGCAGAAAGTGGCCACAGCC CACCCAGCCCCTCACCCAGGCCAGCCGGCCAGTTCCAAACCTGG TGTTGGTGTCTGTGGCGGCCTGCTGGGCAGCCTGGTGTCTAG TCTGGGTCTGGCCGTCTGCTCCCGGGCCGCACGAGGTAACTG CATCCAGCCCCTCGGCCTGCCCTGCCCTAACCTGCTGGCGGCCCT CACTCCCGCTCCCCTTCTCCACCCTCCCTCACCCACCCACCTC CCCCATCTCCCCGCCAGGCTAAGTCCCTGATGAAGGCCCTGGAC TAAGACCCCCACCTAGGAGCACGGCTCAGGGTCGGCCTGGTGAC CCCAAGTGTGTTTCTCTGCAGGGACAATAGGAGCCAGGCGCACCG GCCAGCCCCTGGTGAGTCTCACTCTTTTCTGCATGATCCACTGTGC CTTCTTCTGGGTGGGCAGAGGTGGAAGGACAGGCTGGGACCAC ACGGCCTGCAGGACTCACATTCTATTATAGCCAGGACCCACCTCCC CAGCCCCCAGGCAGCAACCTCAATCCCTAAAGCCATGATCTGGGGC CCCAGCCACCTGCGGTCTCCGGGGGTCCCCGCCCATGTGTGTGC CTGCCTGCGGTCTCAGGGGTGCCTGGCCACGCGTGTGCCCGCCT GCGGTCTCTGGGGGTGCCCGGCCACATATGTGCC

[0460]

PD1_T3C-L2	서열번호 3	ATGGGCGATCCTAAAAAGAAACGTAAGGTCATCGATATCGCCGATC TACGCACGCTCGGCTACAGCCAGCAGCAACAGGAGAAGATCAAAC CGAAGGTTTCGTTGACAGTGCGCGCAGCACACGAGGCACTGGTCG GCCACGGGTTTACACACGCGCACATCGTTGCGTTAAGCCAACACCC GGCAGCGTTAGGGACCGTCGCTGTCAAGTATCAGGACATGATCGC AGCGTTGCCAGAGGCGACACGAAGCGATCGTTGGCGTCGGCAA ACAGTGGTCCGGCGCACGCGCTCTGGAGGCCCTTGCTCACGGTGGC GGGAGAGTTGAGAGGTCCACCGTTACAGTTGGACACAGGCCAACT TCTCAAGATTGCAAAACGTGGCGGCGTGACCGCAGTGGAGGCAGT GCATGCATGGCGCAATGCACTGACGGGTGCCCCGCTCAACTTGACC CCCGAGCAAGTGGTGGCTATCGCTTCAAGCTGGGGGAAAGCAG GCCCTGGAGACCGTCCAGGCCCTTCTCCAGTGCTTTGCCAGGCTC ACGGACTGACCCCTGAACAGGTGGTGGCAATTGCCTCACACGACG GGGGCAAGCAGGCACTGGAGACTGTCCAGCGGCTGCTGCCTGTCC TCTGCCAGGCCACGGACTCACTCCTGAGCAGGTCGTGGCCATTGC CAGCCACGATGGGGGCAAACAGGCTCTGGAGACCGTGACGCGCCT CCTCCAGTGCTGTGCCAGGCTCATGGGCTGACCCACAGCAGGTC GTCGCCATTGCCAGTAACGGCGGGGGGAAGCAGGCCCTCGAAACA GTGCAGAGGCTGCTGCCCGTCTTGCGCAAGCACACGGCCTGACAC CCGAGCAGGTGGTGGCCATCGCCTCTCATGACGGCGGCAAGCAGG CCCTTGAGACAGTGACAGAGCTGTTGCCCGTGTGTGTACAGGCCA CGGGTTGACACCCAGCAGGTGGTCGCCATCGCCAGCAATGGCGG GGGAAAGCAGGCCCTTGAGACCGTGACGCGGTTGCTTCCAGTGTT GTGCCAGGCACACGGACTGACCCCTCAACAGGTGGTCGCAATCGC CAGCTACAAGGGCGGAAAGCAGGCTCTGGAGACAGTGACGCGCT CTGCCCCGTGTGTGTACAGGCTCACGGACTGACACCACAGCAGGTG GTCGCCATCGCCAGTAACGGGGGCGGCAAGCAGGCTTTGGAGACC GTCCAGAGACTCCTCCCGTCCTTTGCCAGGCCACGGGTTGACAC CTCAGCAGTCTGTCGCCATTGCCTCAACAACGGGGGCAAGCAGG CCCTCGAAACTGTGCAGAGGCTGCTGCCTGTGCTGTGCCAGGCTCA TGGGCTGACACCCAGCAGGTGGTGGCCATTGCCTCTAACAACGGC GGCAAACAGGCACTGGAGACCGTGCAAAGGCTGCTGCCCGTCCTC TGCCAAGCCACGGGCTCACTCCACAGCAGGTCGTGGCCATCGCCT CAAACAATGGCGGGAAGCAGGCCCTGGAGACTGTGCAAAGGCTGC TCCTGTGCTCTGCCAGGCACACGGACTGACCCCTCAGCAGGTGGT GGCAATCGCTTCCAACAACGGGGGAAAGCAGGCCCTCGAAACCGT GCAGCGCCTCCTCCAGTGCTGTGCCAGGCACATGGCCTCACACCC GAGCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCCACGACGGAGGGAAGCAGGC TCTGGAGACCGTGACAGGCTGCTGCCTGTCTGTGCCAGGCCAC GGGCTTACTCCAGAGCAGGTGTCGCCATCGCCAGTCATGATGGG GGGGAAGCAGGCCCTTGAGACAGTCCAGCGGCTGCTGCCAGTCCTTT GCCAGGCTCACGGCTTGACTCCCGAGCAGGTCGTGGCCATTGCCTC AAACATTGGGGGCAAACAGGCCCTGGAGACAGTGACAGGCCCTGCT GCCCGTGTGTGTGTCAGGCCACGGCTTGACACCCAGCAGGTGGTC GCCATTGCCTCTAATGGCGGCGGGAGACCCGCTTGAGAGCATT
------------	--------	--

[0461]

		<p>GTTGCCAGTTATCTCGCCCTGATCCGGCGTTGGCCGCGTTGACCA ACGACCACCTCGTCGCCTTGGCCTGCCTCGGCGGGCGTCCTGCGCT GGATGCAGTGAAAAAGGGATTGGGGGATCCTATCAGCCGTTCCCA GCTGGTGAAGTCCGAGCTGGAGGAGAAGAAATCCGAGTTGAGGC ACAAGCTGAAGTACGTGCCCCACGAGTACATCGAGCTGATCGAGA TCGCCCCGAACAGCACCCAGGACCGTATCCTGGAGATGAAGGTGA TGGAGTTCTTCATGAAGGTGTACGGCTACAGGGGCAAGCACCTGG GCGGCTCCAGGAAGCCCACGGCGCCATCTACACCGTGGGCTCCC CCATCGACTACGGCGTGATCGTGGACCAAGGCCTACTCCGGCG GCTACAACCTGCCATCGGCCAGGCCGACGAAATGCAGAGGTACG TGGAGGAGAACCAGACCAGGAACAAGCACATCAACCCCAACGAGT GGTGAAGGTGTACCCCTCCAGCTGACCGAGTTCAAGTTCTGTGTT CGTGTCCGGCCACTTCAAGGGCACTACAAGGCCAGCTGACCAG GCTGAACCACATCACCAACTGCAACGGCGCCGTGCTGTCCGTGGAG GAGCTCCTGATCGGCGGCGAGATGATCAAGGCCGGCACCTGACC CTGGAGGAGGTGAGGAGGAAGTTCAACAACGGCGAGATCAACTTC GCGGCCGACTGATAA</p>
PD1T3R	서열번호 4	<p>ATGGGCGATCCTAAAAAGAAACGTAAGGTCATCGATATCGCCGATC TACGCACGCTCGGCTACAGCCAGCAGCAACAGGAGAAGATCAAAC CGAAGGTTCTGTCGACAGTGCGCGCAGCACGAGGCACTGGTCG GCCACGGGTTTACACACGCGCACATCGTTGCGTTAAGCCAACACCC GGCAGCGTTAGGGACCGTCGCTGTCAAGTATCAGGACATGATCGC AGCGTTGCCAGAGGCGACACACGAAGCGATCGTTGGCGTCGGCAA ACAGTGGTCCGGCGCACGCGCTCTGGAGGCCTTGCTCACGGTGGC GGGAGAGTTGAGAGGTCCACCGTTACAGTTGGACACAGGCCAACT TCTCAAGATTGCAAAACGTGGCGCGGTGACCGCAGTGGAGGCAGT GCATGCATGGCGCAATGCACTGACGGGTGCCCCGCTCAACTTGACC CCCGAGCAAGTCGTCGCAATCGCCAGCCATGATGGAGGGAAGCAA GCCCTCGAAACCGTGACGCGGTTGCTTCTGTGCTGTGCCAGGCC ACGGCCTTACCCCTCAGCAGGTGGTGGCCATCGCAAGTAACGGAG GAGGAAAGCAAGCCTTGGAGACAGTGCAGCGCCTGTTGCCCGTGC TGTGCCAGGCACACGGCCTCACACCAGAGCAGGTGCGGCCATTG CCTCCCATGACGGGGGGAACAGGCTCTGGAGACCGTCCAGAGGC TGCTGCCGTCCTCTGTCAAGCTCACGGCCTGACTCCCCAACAAAGTG GTCGCCATCGCCTCTAATGGCGGCGGGAAGCAGGCACTGGAAACA GTGCAGAGACTGCTCCCTGTGCTTGCCAAGCTCATGGGTTGACCC CCCAACAGGTCGTCGCTATTGCCTCAAACGGGGGGGCAAGCAGG CCCTTGAGACTGTGCAGAGGCTGTTGCCAGTGCTGTGTGAGGCTCA CGGGCTCACTCCACAACAGGTGGTCGCAATTGCCAGCAACGGCGG CGGAAAGCAAGCTCTTGAACCGTGCAACGCCTCCTGCCCGTGCTC TGTCAGGCTCATGGCCTGACACCACAACAAGTCGTGGCCATCGCCA GTAATAATGGCGGGAACAGGCTCTTGAGACCGTCCAGAGGCTGC TCCAGTGCTGTGCCAGGCACACGGGCTGACCCCGAGCAGGTGG TGGTATCGCCAGCAATATTGGGGGCAAGCAGGCCCTGGAACAG</p>

[0462]

		TCCAGGCCCTGCTGCCAGTGCTTTGCCAGGCTCACGGGCTCACTCC CCAGCAGGTCGTGGCAATCGCCTCCAACGGCGGAGGGAAGCAGGC TCTGGAGACCGTGCAAGACTGCTGCCCCTTGTGCCAGGCCAC GGAATCACACCTGAACAGGTCGTCGCCATTGCCTCTCACGATGGGG GCAAACAAGCCCTGGAGACAGTGACGCGGCTGTTGCCTGTGTTGT GCCAAGCCACGGCTTGACTCCTCAACAAGTGGTCGCCATCGCCTC AAATGGCGGCGGAAAACAAGCTCTGGAGACAGTGACAGAGTTGCT GCCCCTCCTCTGCCAAGCCACGGCCTGACTCCCCAACAGGTCGTC GCCATTGCCAGCAACAACGGAGGAAAGCAGGCTCTCGAACTGTG CAGCGGCTGCTTCTGTGCTGTGTGTCAGGCTCATGGGCTGACCCCCG AGCAAGTGGTGGCTATTGCCTCTAATGGAGGCAAGCAAGCCCTTG AGACAGTCCAGAGGCTGTTGCCAGTGCTGTGCCAGGCCACGGGC TCACACCCAGCAGGTGGTCGCCATCGCCAGTAACAACGGGGGCA AACAGGCATTGGAACCGTCCAGCGCCTGCTTCCAGTGCTCTGCCA GGCACACGGACTGACACCCGAACAGGTGGTGGCCATTGCATCCCA TGATGGGGGCAAGCAGGCCCTGGAGACCGTGCAAGACTCCTGCC AGTGTGTGCCAAGCTCACGGCCTCACCCCTCAGCAAGTCGTGGCC ATCGCCTCAAACGGGGGGGGCCGGCCTGCACTGGAGAGCATTGTT GCCCAGTTATCTCGCCTGATCCGGCGTTGGCCGCGTTGACCAACG ACCACCTCGTCGCTTGGCCTGCCTCGCGGGGCGTCTGCGCTGGA TGCAGTGAAAAAGGGATTGGGGGATCCTATCAGCCGTTCCAGCT GGTGAAGTCCGAGCTGGAGGAGAAGAAATCCGAGTTGAGGCACA AGCTGAAGTACGTGCCCCACGAGTACATCGAGCTGATCGAGATCG CCCGGAACAGCACCCAGGACCGTATCCTGGAGATGAAGGTGATGG AGTTCTTCATGAAGGTGTACGGCTACAGGGGCAAGCACCTGGGCG GCTCCAGGAAGCCCGACGGCGCCATCTACACCGTGGGCTCCCCAT CGACTACGGCGTGATCGTGGACACCAAGGCCTACTCCGGCGGCTA CAACTGCCCATCGGCCAGGCCGACGAAATGCAGAGGTACGTGGA GGAGAACCAGACCAGGAACAAGCACATCAACCCCAACGAGTGGTG GAAGGTGTACCCCTCCAGCGTGACCGAGTTCAAGTTCTGTTCTGTG TCCGGCCACTTCAAGGGCAACTACAAGGCCAGCTGACCAGGCTG AACCACATCACCAACTGCAACGGCGCCGTGCTGTCCGTGGAGGAG CTCTGATCGGGGCGAGATGATCAAGGCCGGCACCTGACCCTG GAGGAGGTGAGGAGGAAGTTCAACAACGGCGAGATCAACTCGC GGCCGACTGATAA
PD1-T3	서열번호 5	TACCTCTGTGGGGCCATCTCCTGGCCCCCAAGGCGCAGATCAAAG AGA
2A-element	서열번호 6	TCCGGTGAGGGCAGAGGAAGTCTTCTAACATGCGGTGACGTGGAG GAGAATCCGGGCCCC
세포사멸 CAR (시작 코돈	서열번호 7	GCTTGCCTGTCACTGCCTTGCTGCTTCCACTTGCTCTGTTGTGCAC GCCGCAAGACCCGAGGTCAAGCTCCAGGAAAGCGGACCAGGGCT GGTGGCCCTAGTCAGTCATTGAGCGTCACTTGACCGTCAGCGGC GTGTCTGTCCCGATTACGGCGTGAGCTGGATCAGACAGCCCCAA

[0463]

없이)		GGAAGGGACTGGAGTGGCTGGGCGTCATCTGGGGGAGCGAGACT ACCTACTACAACAGCGCCCTGAAGAGCAGGCTGACCATCATTAAGG ACAACCTCAAGTCCCAGGTCTTTCTGAAAATGAACAGCCTGCAGAC TGATGACACTGCCATCTACTACTGCGCCAAGCATTACTACTACGGG GGCAGCTACGCTATGGACTACTGGGGGCAGGGGACCTCTGTCACA GTGTCAAGTGGCGGAGGAGGAGTGGCGGAGGGGGAAGTGGGG GCGGCGGCAGCGACATCCAGATGACCCAGACAACATCCAGCCTCTC CGCTCTCTGGGCGACAGAGTGACAATCAGCTGCCGGGCCAGTCA GGACATCAGCAAGTATCTCAATTGGTACCAGCAGAAACCAGACGG GACAGTGAAATTGCTGATCTACCACACATCCAGGCTGCACTCAGGA GTCCCCAGCAGGTTTTCCGGCTCCGGCTCCGGGACAGATTACAGTC TGACATTTCCAACCTGGAGCAGGAGGATATTGCCACATACTTTTG CCAGCAAGGCAACACTCTGCCCTATACCTTCGGCGGAGGCACAAAA CTGGAGATTACTCGGTCGGATCCCGAGCCCAAATCTCTGACAAAA CTCACATGCCCACCGTGCCAGCACCTCCCGTGCCGGGCCCGTC AGTGTTCCTCTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCGCCC GGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGACGTGAGCCACGAGG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGCGGTGAGGTGC ATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGT ACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGACCAGGACTGGCTGAA TGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGCCCTCCCAGC CCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGA ACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAG AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCG ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAACCGGAGAACAA TACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCCT CTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGA ACGTGTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCCCTGCACAATCACTAT ACCCAGAAATCTCTGAGTCTGAGCCAGGCAAGAAGGATATTTGG GGTGGCTTTGCCTTCTCTTTGCCAATCCACTAATTGTTGGGTG AAGAGAAAGGAAGTACAGAAAACATGCAGAAAGCACAGAAAGGA AAACCAAGGTTCTCATGAATCTCAACCTTAAATCCTGAAACAGTG GCAATAAATTTATCTGATGTTGACTTGAGTAAATATATCACCCTAT TGCTGGAGTCATGACACTAAGTCAAGTTAAAGGCTTTGTTGAAAG AATGGTGTCAATGAAGCCAAAATAGATGAGATCAAGAATGACAAT GTCCAAGACACAGCAGAACAGAAAGTTCAACTGCTTCGTAATTGGC ATCAACTTCATGAAAGAAAGAAGCGTATGACACATTGATTGCAGA TCTCAAAAAGCCAATCTTTGACTCTTGACAGAGAAAATTCAGACTA TCATCCTCAAGGACATTACTAGTACTCAGAAAATTCAAACCTCAGA AATGAAATCCAGAGCTTGGTCGAA
BGH polyA	서열번호 8	TCTAGAGGGCCCGTTTAAACCCGCTGATCAGCCTCGACTGTGCCTT CTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTGCCCCCTCCCCGTGCCTTCCTGA CCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGA AATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGT

[0464]

		GGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATA GCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGACTAGTGGCGAAT TC
인터루킨-12 서브유닛 알파	서열번호 9	MCPARSLLVATLVLLDHLNLPVATPDPMFPLHHSQNLLRAV SNMLQKARQTLEFYPTSEEIDHEDITDKTSTVEACLPLELTKNESCLN SRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLL MDPKRQIFLDQNMMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEDFYKTKIK LCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS
인터루킨-12 서브유닛 베타	서열번호 10	MCHQQLVISWFSVLVFLASPLVAIWELKKDVVVELDWYPDAPGEMV VLTCDTPEEDGITWTLQDSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGG EVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCW WLTITISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVGRDNKEYEYSVE CQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYSSFFIRDIKPDPPKNLQ LKPLKNSRQVEVSWEYPTDWTSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVF TDKTSATVICRKNASISVRAQDRYSSSWSEWASVPCS
Lck 레프트 상동성(Lck left homology)	서열번호 11	GGGATAGGGGGTGCCTCTGTGTGTGTGTGAGAGTGTGTGTGTG TAGGGTGTGTATATGTATAGGGTGTGTGTGAGTGTGTGTGTGGA GAGAGTGTGTGTGTGGCAGAACTAGACTGCGGAGGTGGATTCATC TTGATATGAAAGGTCTGGAATGCATGGTACATTAACCTTGAGGAC AGCGCTTCCAAAGCACTCTGAGGAGCAGCCCTAGAGAAGGAGGAG CTGCAGGGACTCCGGGGGCTTCAAAGTGAGGGCCCCACTCTGCTTC AGGCAAAACAGGCACACATTTATCACTTTATCTATGGAGTTCTGCTT GATTCATCAGACAAAAAATTTCCACTGCTAAACAGGCAAAATAAA CAAAAAAAGTTATGGCCAACAGAGTCACTGGAGGGTTTTCTGCT GGGGAGAAGCAAGCCCGTGTGAAGGAACCCTGTGAGATGACTG TGGGCTGTGTGAGGGGAACAGCGGGGGCTTGATGGTGGACTTCG GGAGCAGAAGCCTCTTCTCAGCCTCCTCAGCTAGACAGGGGAATT ATAATAGGAGGTGTGGCGTGACACCTCTCCAGTAGGGGAGGGTCT TGATAAGTCAGGTCTCTCCAGGCTTGGGAAAGTGTGTGCATCTC TAGGAGGTGGTCTCCCAACACAGGCTACTGGCAGAGGGAGAGG GAGGGGGCAGAGGCAGGAAGTGGGTAAGTACTAGACTAACAAAGGTG CCTGTGGCGGTTTGCCCATCCAGGTGGGAGGTGGGGCTAGGGC TCAGGGGCCGTGTGTGAATTTACTTGTAGCCTGAGGGCTCAGAGG GAGCACCGGTTTGAGCTGGGACCCCTATTTAGCTTTTCTGTGG CTGGTGAATGGGGATCCCAGGATCTACAATCTCAGGTACTTTTG AACTTTCCAGGGCAAGGCCCATTTATATCTGATGTTGGGGGAGCAG ATCTTGGGGGAGCCCTTCAGCCCTCTTCCATTCCTCAGGGACC
Lck 라이트 상동성 (Lck right homology)	서열번호 12	GGCTGTGGCTGCAGCTCACACCCGGAAGATGACTGGATGGAAAAC ATCGATGTGTGTGAGAACTGCCATTATCCCATAGTCCCACTGGATG GCAAGGGCACGGTAAGAGGCGAGACAGGGGCTTGGTGAGGGAG TTGGGTAGAGAATGCAACCCAGGAGAAAGAAATGACCAGCACTAC AGGCCCTTGAAAGAATAGAGTGGCCCTCTCCCTGAAATACAGAAA GGAAAAGAGGCCAGAGAGGGGAAGGGAATCTCCTAAGATCACA CAGAAAGTAGTTGGTAACTCAGGGATAACATCTAACCAGGCTGG AGAGGCTGAGAGCAGAGCAGGGGGGAAGGGGGCCAGGGTCTGA CCCAATCTTCTGCTTCTGACCCACCTCATCCCCACTCCACAGCT GCTCATCCGAAATGGCTCTGAGGTGCGGGACCACTGGTTACCTAC

[0465]

		GAAGGCTCCAATCCGCCGGCTTCCCCACTGCAAGGTGACCCAGGC AGCAGGGCCTGAAAGACAAGGCCTGCGGATCCCTGGCTGTTGGCT TCCACCTCTCCCCACCTACTTTCTCCCGGTCTTGCTTCCTTGTCCT CCACCTGTAACCTCAGGCTTCCTGCCGATCCCAGCTCGGTTCTCCC TGATGCCCTTGCTTTACAGACAACCTGGTTATCGCTCTGCACAGC TATGAGCCCTCTCACGACGGAGATCTGGGCTTGAGAAGGGGGAA CAGCTCCGCATCCTGGAGCAGTGAGTCCCTCTCCACCTTGCTCTGGC GGAGTCCGTGAGGGAGCGGCATCTCCGCGACCCGAGCCCTCCT GCGGCCCTTGACCAGCTCGGGGTGGCCGCCCTTGGGACAAAATTC GAGGCTCAGTATTGCTGAGCCAGGGTTGGGGGAGGCTGGCTTAAG GGGTGGAGGGGTCTTTGAGGGAGGGTCTCAGGTCGACGGCTGAG CGAGCCACACTGACCCACCTCCGTGGCGCAGGAGCGGCGAGTG
세포사멸 CAR (시작 코돈과 함께)	서열번호 13	ATGGCTTTGCTGTCACTGCCTTGCTGCTTCCACTTGCTGTGTTTG CAGCCGCAAGACCCGAGGTCAAGCTCCAGGAAAGCGGACCAGG GCTGGTGCCCTAGTCAGTCATTGAGCGTCACTTGACCGTCAGC GGCGTGTCTGCCCCGATTACGGCGTGAGCTGGATCAGACAGCCCC CAAGGAAGGGACTGGAGTGGCTGGGCGTCATCTGGGGGAGCGAG ACTACCTACTACAACAGCGCCCTGAAGAGCAGGCTGACCATCATT AGGACAACCTCAAGTCCCAGGTCTTTCTGAAAATGAACAGCCTGCA GACTGATGACACTGCCATCTACTACTGCGCCAAGCATTACTACTACG GGGGCAGCTACGCTATGGACTACTGGGGCAGGGGACCTCTGTCA CAGTGTCAAGTGGCGGAGGAGGAGTGGCGGAGGGGGAAGTGG GGGCGGCGGAGCGACATCCAGATGACCCAGACAACATCCAGCCT CTCCGCTCTCTGGGCGACAGAGTGACAATCAGCTGCCGGGCCAGT CAGGACATCAGCAAGTATCTCAATTGGTACCAGCAGAAACCAGAC GGGACAGTGAAATTGCTGATCTACCACACATCCAGGCTGCACTCAG GAGTCCCAGCAGGTTTTCCGGCTCCGGCTCCGGGACAGATTACAG TCTGACCATTTCCAACCTGGAGCAGGAGGATATTGCCACATACTTT GCCAGCAAGGCAACACTCTGCCCTATACCTTCGGCGGAGGCACAAA ACTGGAGATTACTCGGTCGGATCCCGAGCCAAATCTCTGACAAA ACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTCCCGTGGCCGGCCCGT CAGTGTTCCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCGCC CGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAG GACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTG CATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG TACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCTGCACCAGGACTGGCTGA ATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCAACAAAGCCCTCCCAG CCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAG AACCACAGGTGTACACCCTGCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAA GAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGC GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAACCGGAGAACAA CTACAAGACCACGCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC TCTACAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGA ACGTGTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCCCTGCACAATCACTAT

		<p> ACCCAGAAATCTCTGAGTCTGAGCCCAGGCAAGAAGGATATTTTGG GGTGGCTTTGCCTTCTTCTTTTGCCAATTCCACTAATTGTTGGGTG AAGAGAAAGGAAGTACAGAAAACATGCAGAAAGCACAGAAAGGA AAACCAAGTTCTCATGAATCTCCAACCTAAATCCTGAAACAGTG GCAATAAAATTTATCTGATGTTGACTTGAGTAAATATATCACCCTAT TGCTGGAGTCATGACACTAAGTCAAGTTAAAGGCTTTGTTGAAAG AATGGTGTCATGAAGCCAAAATAGATGAGATCAAGAATGACAAT GTCCAAGACACAGCAGAACAGAAAGTTCAACTGCTTCGTAATTGGC ATCAACTTCATGGAAAGAAAGAAGCGTATGACACATTGATTGCAGA TCTCAAAAAGCCAATCTTTGTACTCTTGACAGAGAAAATTCAGACTA TCATCCTCAAGGACATTACTAGTGACTCAGAAAATTCAACTTCAGA AATGAAATCCAGAGCTTGGTCGAA </p>
Lck 레프트 상동성 (Lck left homology)	서열번호 14	<p> CTCATAACAATTCTATGAGGTAGGAACAGTTATTTACTCTATTTTCC AAATAAGGAAACTGGGCTCGCCCAAGTTCCACAATAACATGTGT GTATTATTGAGCATTTAATTTACACCAGGGAAGCAGGTTGTGGTGG TGTGCACCTGTTGTCCAGCTATTTAGGAGGCTGAGGTGAAAGGATC ACTTGAACGGAGGAGTTCAAATTTGCAATGTGCTATGATTGTGCCT GTGAACAGCTGCTGCACTCCAGCCTGGGCAACATAGTGAGATCCCT TATCTAAAACATTTTTTTAAGTAAATAATCAGGTGGGCACGGTGG CTCACGCTGTAAATCCAGCACTTTGGGAGGCTGAGGCGGGCGGAT CACCTGAGGTCAGGAGTTCAAGACCAGCCTGACCAACATGGAGAA ACCCGTCTCTACTAAAAATACAAAATTAGCTTGGCGTGGTGGTGCA TGCTGTAAATCCCAGCTACTCGAGAAGCTGAGGCAGGAGAATTGTT TGAACCTGGGAGGTGGAGGTTGCGGTGAGCCGAGATCGACCAATT GCACTCCAGCCTGGGCAACAAGAGTGAAATTGCATCTCAAAAAAA AAGAAAAGGAAATAATCTATACCAGGCACTCAAGTGGTGTGACT GATATTCAACAAGTACCTCTAGTGTGACCTTACCATTGATGAAGACC AAGATTCTTTGGATTGGTGCTCACACTGTGCCAGTTAAATATTCCG AACATTACCCTTGCTGTGGGCTTCCAGTGCTGACCTTGATGTCTT TTCACCATCAACCCGTAGGGATGACCAACCCGGAGGTGATTCAGA ACCTGGAGCGAGGCTACCGCATGGTGCGCCCTGACAACTGTCCAG AGGAGCTGTACCAACTCATGAGGCTGTGCTGGAAGGAGCGCCAG AGGACCGGCCACCTTTGACTACCTGCGCAGTGTGCTGGAGGACTT CTTACGGCCACAGAGGGCCAGTACCAGCCTCAGCCT </p>
Lck 라이트 상동성 (Lck right homology)	서열번호 15	<p> GAGGCCTTGAGAGGCCCTGGGGTTCTCCCCCTTCTCTCCA GCCTGACTTGGGGAGATGGAGTTCTTGCCATAGTCACAT GGCCTATGCACATATGGACTCTGCACATGAATCCCACCCAC ATGTGACACATATGCACCTTGCTGTGTACACGTGTCCTGT AGTTGCGTGGACTCTGCACATGTCTTGACATGTGTAGCCT GTGCATGTATGTCTTGACACTGTACAAGGTACCCCTTTCT GGCTCTCCCATTTCTGAGACCACAGAGAGAGGGGAGAAG CCTGGGATTGACAGAAGCTTCTGCCCACCTACTTTTCTTTCC </p>

		TCAGATCATCCAGAAGTTCCTCAAGGGCCAGGACTTTATCT AATACCTCTGTGTGCTCCTCCTTGGTGCCTGGCCTGGCACA CATCAGGAGTTCAATAAATGTCTGTTGATGACTGTTGTACA TCTCTTTGCTGTCCACTCTTTGTGGGTGGGCAGTGGGGGTT AAGAAAATGGTAATTAGGTCACCCTGAGTTGGGGTGAAG ATGGGATGAGTGAGTGTCTGGAGGCTCTGCAGACCCCTTC AAATGGGACAGTGCTCCTCACCCCTCCCCAAAGGATTCAG GGTGACTCCTACCTGGAATCCCTTAGGGAATGGGTGCGTC AAAGGACCTTCCTCCCCATTATAAAAGGGCAACAGCATTTT TTACTGATTCAAGGGCTATATTTGACCTCAGATTTTGTTTTT TAAGGCTAGTCAAATGAAGCGGCGGGAATGGAGGAGGAA CAAATAAATCTGTAACATCCTCAGATTTTTTTTTTTTTGA GACTGGGTCTCACTTTTTCATCCAGGCTGGAGTGCAGTCGC ATGATCACGGCTCACTGTAGCCTCAACCTCTCCAGCTCAAA TGCTCCTCCTGTCTCAGCCTCCCGAGTACCTGGGACTACTT TCTTGAGGCCAGGAATTCAAGAACAGAGTAAGATCCTGGT CTCCAAAAAAGTTTTAAA
--	--	--

[0466] 실시예 2: T-세포들에서 매트릭스들을 코드하는 CAR 및 IL-15의 TALEN®-매개된 이중 타겟된 통합

[0467] 물질들

[0468] X-vivo-15는 Lonza (cat#BE04-418Q)로부터, IL-2는 Miltenyi Biotech (cat#130-097-748)로부터, 인간 혈청 AB는 Seralab (cat#GEM-100-318)로부터, 인간 T 활성화인자(activator) CD3/CD28는 Life Technology (cat#11132D)로부터, QBEND10-APC는 R&D Systems (cat#FAB7227A)로부터, 비오블루(vioblue)-표지된 항-CD3, PE-표지된 항-LNGFR, APC-표지된 항-CD25 및 PE-표지된 항-PD1는 Miltenyi (cat# 130-094-363, 130-112-790, 130-109-021 및 130-104-892) 48 웰들 처리된 플레이트들 (CytoOne, cat#CC7682-7548)로부터, 인간 IL-15 Quantikine ELISA 키트는 R&D systems (cat#S1500)로부터, ONE-Glo는 Promega (cat#E6110)로부터 획득되었다. 다른 매트릭스들을 포함하는 AAV6 배지들은 Virovek로부터 획득되었고, PBMC 세포들은 Allcells, (cat#PB004F)로부터 획득되었고 Raji-루시페라제 세포들은 ATCC (cat#CCL-86)로부터의 Raji 세포들의 반딧불 루시페라제-코드하는 렌티바이러스 입자들 형질도입 후 획득되었다.

[0469] 방법들

[0470] 2.1-형질주입-형질도입

[0471] TRAC 및 PD1 또는 CD25 자리들에서 이중 타겟된 통합이 하기와 같이 수행되었다. PBMC 세포들이 처음에 해동되고, 세척되고, 재현탁되고, 그리고 X-vivo-15 완전 배지 (X-vivo-15, 5% AB 혈청, 20 ng/mL IL-2)에서 배양되었다. 하루 후 세포들은 Dynabeads 인간 T 활성화제(activator) CD3/CD28 (25 μ L의 비드들/1E6 CD3 양성 세포들)에 의하여 활성화되었고 5% CO₂의 존재에서 37 °C에서 X-vivo 완전 배지에서 3 일 동안 1E6 세포들/mL의 밀도에서 배양되었다. 그 다음에 세포들은 신선한 완전 배지에서 나뉘어 하기 절차에 따라 다음 날 형질도입/형질주입되었다. 형질도입-형질주입 날, 세포들은 먼저 자력 분리 (EasySep)에 의하여 비드들이 제거되었고, Cytoporation buffer T (BTX Harvard Apparatus, Holliston, Massachusetts)에서 두 번 세척되었고 동일한 용액에서 최종 농도 28E6 세포들/mL에서 재현탁되었다. 세포 현탁물은 최종 부피 200 μ L에서 (각각 서열번호 :18 및 19 및 서열번호 :20 및 21) CD25 또는 PD1 TALEN®의 암들을 코드하는 15 μ g mRNA의 부재 EH는 존재 하 TRAC TALEN® 암들(arms) (서열번호 :16 및 17)을 코드하는 5 μ g mRNA와 혼합되었다. TALEN®은 Fok-1와 함께 TALE의 융합으로부터 야기되는 TALE-뉴클레아제들의 표준 구성방식이다. 형질주입은 3,000 V/cm에서 두 번의 0.1 ms 펄스들을 적용하고, 뒤이어 최종 부피 200 μ L Cytoporation buffer T (BTX Harvard Apparatus, Holliston, Massachusetts) 및 0.4 cm 갭 큐벳들에서 325 V/cm에서 네 번의 0.2 ms 펄스들이 이어짐으로써, 펄스(Pulse) 아질(Agile) 기술을 이용하여 수행되었다. 그 다음에 전기천공된 세포들은 즉시 예열된(rewarm) X-vivo-15 무혈청 배지를 포함하는 12-웰 플레이트로 이동되었고 37°C에서 15 분 동안 배양되었다. 그 다음에 세

포들은 48 웰들 주기적으로 처리된 플레이트들에서 기증자 매트릭스들을 포함하는 AAV6 입자들 (MOI=3E5 vg/세포들)의 존재 하 250 μ L의 동일한 배지에서 8E6 세포들/mL로 농축되었다. 30°C에서 배양 2 시간 후, 10% AB 혈청이 보충된 Xvivo-15 배지 250 μ L 및 40 ng/ml IL-2이 세포 현탁액에 첨가되었고 그 혼합물은 동일한 배양 조건들에서 24 시간 배양되었다. 하루 후, 세포들은 완전 X-vivo-15 배지에서 1E6 세포들/mL에서 접종(seed)되었고, 5% CO₂의 존재 하 37 °C에서 배양되었다.

[0472] 2.2-IL15의 분비 및 Δ LNGFR의 활성화-의존적 발현

[0473] 조작된 T-세포들은 앞서 기재된 형질주입-형질도입 공정으로부터 회수되었고 1E6 세포들/mL 단독에서 또는 완전 X-vivo-15 배지의 최종 부피 100 μ L에서 Dynabeads (12.5 μ L/1E6 세포들) 또는 Raji 세포들 (E:T=1:1)의 존재 하 접종되었다. 세포들은 회수되기 전에 48 시간 동안 배양되었고, 표지되었고, 유동세포분석법에 의하여 분석되었다. 세포들은 두 개의 독립적인 세트들의 항체들로 표지되었다. Δ LNGFR, CAR 및 CD3 세포들의 존재를 검출하는 것을 목표로 하는 항체들의 첫 번째 세트들은 QBEND10-APC (1/10 희석됨), 바이오블루(violblue)-표지된 항 CD3 (1/25 희석됨) 및 PE-표지된 항- Δ LNGFR (1/25 희석됨)로 구성된다. 내생 CD25 및 PD1의 발현을 검출하는 것을 목표로 하는 항체들의 두 번째 세트들은 APC-표지된 항-CD25 (1/25 희석됨) 및 바이오블루-표지된 항 PD1 (1/25 희석됨)으로 구성된다.

[0474] 동일한 실험적 셋업이 배지에서 IL-15 분비를 연구하기 위하여 사용되었다. 세포들 혼합물은 IL-15 특이적 ELISA 키트를 이용하여 상청액 수집 및 분석 전 2, 4, 7 및 10 일 동안 공-배양으로 유지되었다.

[0475] 2.3-순차적 사멸 분석

[0476] 조작된 CAR T-세포들의 항종양 활성을 평가하기 위하여 순차적 사멸(killing) 분석이 수행되었다. 이 분석의 원리는 변함없는 양의 종양 세포들의 매일 첨가에 의하여 매일 CAR T-세포 항종양 활성을 요구하는 것이다. 종양 세포 증식, 통제 및 재발은 종양 세포주들에 안정적으로 통합된 루시페라제 마커 덕분에 형광 판독(read out)을 통하여 모니터링될 수 있다.

[0477] 보통 CAR T-세포들은 최종 부피 1 mL의 Xivo 5% AB, 20 ng/ μ L IL-2에서 여러가지 E:T 비율 (E:T=5:1 또는 1:1)에서 2.5×10^5 Raji-luc 종양 세포들의 현탁액에 혼합된다. 혼합물은 ONE-Glo 시약을 이용하여 세포 현탁액 25 μ L의 발광을 결정하기 전에 24 시간 배양된다. 세포들 혼합물은 그 다음에 스핀다운되고, 오래된 배지는 폐기되고 2.5×10^5 Raji-Luc 세포들을 포함하는 1 mL의 신선한 완전 X-vivo-15 배지로 치환되고, 그 결과인 세포 혼합물은 24 시간 동안 배양된다. 이 프로토콜은 4 일 반복된다.

[0478] 실험들 및 결과들

[0479] 이 실시예는 PD1 및 CD25 유전자들을 조절하는 내생 T-세포 프로모터들의 통제 하 IL-15/용해성 IL-15 수용체 알파 헤테로다이머 (IL15/sIL15r α) 발현 카세트들 통합함으로써 CAR T-세포 요법들의 치료적 결과를 개선하기 위하여 방법들을 기재한다. 유전자들 둘 다 CAR T-세포들에 의하여 종양 이용되면 상향조절되는 것으로 알려져 있기 때문에, 그것들은 종양의 부근에서만 IL- IL15/sIL15r α 을 재-발현시키기 위하여 하이잭될 수 있다. 이 방법은 IL15/sIL15r α 침투성(systemic) 분비의 잠재적인 부작용들을 감소시키고, 반면 활성화 유도된 T-세포 죽음 (AICD)을 감소시키고, T-세포 생존을 촉진하고, T-세포 항종양 활성을 향상시키고 그리고 T-세포 면역성결여 (anergy)를 역전시키는 그것의 능력을 유지하는 것을 목표로 한다.

[0480] 방법은 AAV6에 의하여 벡터화된 DNA 손상 매트릭스의 존재 하 TALEN을 이용하여 양 자리들에서 이중-가닥 손상을 만들어내는 것으로 구성되는 PD1 및 CD25 자리들에서 IL15/sIL15r α 을 통합하기 위하여 발달하였다. 이 매트릭스는 2A 작용하는 요소들 및 조절 요소들 (종결 코돈 및 폴리A 서열들)에 의하여 분리된 두 개의 상동성 압들이 박힌(embedding) IL15/sIL15r α 코딩 영역들로 구성된다. T-세포 활성화에서 그것의 관련 및 타겟이 된 자리에 의존하여, 타겟인 내생 유전자는 특이적 매트릭스 설계를 통하여 불활성화되거나 또는 그렇지 않을 수 있다. CD25 유전자가 타겟인 자리로 고려되었을 때, 삽입 매트릭스는 CD25를 불활성화시키는 것 없이 녹인(knock-in) (KI) IL15/sIL15r α 로 설계되는데, 이는 이 유전자의 단백질 산물이 T-세포 기능에 필수적으로 여겨지기 때문이다. 반면, PD1은 T-세포 억제/T-세포들 소모에 관련되기 때문에, 삽입 매트릭스는 그것의 발현을 방지하는 반면 IL15/sIL15r α 의 발현 및 분비를 가능하게 하도록 설계되었다.

[0481] 이 접근을 묘사하고 일차 T-세포들에서 이중 타겟된 삽입의 실행가능성을 입증하기 위하여, 세 가지 다른 매트릭스들이 설계되었다 (도 2A, 2B 및 2C). 서열번호 :36 에 의하여 나타내어지는 CARm로 명칭된 첫 번째 것은 TRAC TALEN®의 TRAC 자리에서 항-CD22 CAR cDNA를 삽입하도록 설계되었다 (서열번호 :16 및 17). 두 번째 것,

IL-15_CD25m (서열번호 :37)은 CD25 TALEN®을 이용하여 CD25 내생 코딩 서열 (서열번호 :18 및 19)의 종결 코돈 바로 전에 2A 시스-작용하는 요소들에 의하여 분리된 ΔLNGFR cDNA들로 명칭된 표면 마커, IL15 및 sIL15r α를 통합하도록 설계되었다. 세 번째 것, IL-15_PD1m (서열번호 :38)은 동일한 발현 카세트를 포함하였고, PD1 TALEN®을 이용하여 PD1 오픈 리딩 프레임의 중간에 통합하도록 설계되었다 (서열번호 :20 및 21). 세 개의 매트릭스들은 타겟이 된 내생 유전자를 가진 CAR 및 IL15/sIL15r α의 공-발현을 가능하게 하도록 추가적인 2A 시스-작용하는 요소 위치된 엽스트림 발현 카세트들을 포함한다.

[0482] 우리는 처음에 CAR를 코딩하는 것과 함께 IL15/sIL15r α 매트릭스들을 코딩하는 AAV6 중 하나로 그것들을 형질 도입함으로써 T-세포들에 이중 타겟된 삽입의 효율을 평가하였고 (서열번호 :41; pCLS30519), 그 다음에 상응하는 TALEN®으로 형질주입하였다. TRAC TALEN® (서열번호 :22 및 23) 및 PD1 TALEN® (서열번호 :24 및 25) 또는 CD25 TALEN® (서열번호 :26 및 27)를 코딩하는 mRNA의 존재 하 매트릭스들의 AAV6-도입된 벡터화는 조작된 T-세포들의 46%까지에서 항 CD22 CAR의 발현을 가능하게 하였다 (도 3).

[0483] CD25 및 PD1 자리에서 IL15m 통합의 규모를 결정하기 위하여, 조작된 T-세포들은 항CD3/CD28 코팅된 비드들로 또는 CD22 발현시키는 Raji 종양 세포들로 활성화되었다. 활성화 2 일 후, 세포들은 회수되었고 IL15/sIL15r α 분비 대리(surrogate)로서 LNGFR 발현을 이용하여 FACS에 의하여 분석되었다 (도 4 및 5). 우리의 결과들은 항 CD3/CD28 코팅된 비드들이 항 CD22 CAR의 존재에 독립적으로, IL-15m_CD25 또는 IL-15m_PD1을 포함하는 T-세포들에 의하여 ΔLNGFR의 발현을 유도하였다는 것을 보여주었다 (도 4A-B). 그러나 종양 세포들은 CARm 및 IL-15m 둘 다에 의하여 처리된 T-세포에 의하여 ΔLNGFR의 발현만을 유도하였다. 이것은 ΔLNGFR의 발현이 CAR에 의한 종양 세포 이용을 통하여 특이적으로 유도될 수 있다는 것을 나타내었다 (도 5 및 6).

[0484] 예상된 대로 내생 CD25 유전자는 여전히 활성화된 처리된 T-세포들에서 발현되었던 반면(도 7 및 8), PD1 발현은 강하게 손상되었다 (도 12).

[0485] ΔLNGFR의 발현이 배지에서 IL15의 발현과 관련되었다는 것을 입증하기 위하여, ΔLNGFR 및 항-CD22 CAR을 발현시키는 T-세포들이 총 10일 동안 CD22 발현시키는 Raji 종양 세포들 (E:T 비율 = 1:1)의 존재 하 배양되었다. 상청액은 2, 4, 7 및 10 일에 회수되었고 IL15의 존재는 ELISA 분석에 의하여 정량화되었다. 우리의 결과들은 IL15이 상응하는 TALEN®과 함께 CARm 및 IL15m 매트릭스들 둘 다에 의하여 함께 처리된 T-세포들에 의하여만 배지에서 분비되었다는 것을 보여주었다 (도 13). 이들 매트릭스들 중 하나로 처리된 T-세포는 T-세포들을 그대로 두는 것(rest)과 관련하여 임의의 상당한 수준의 IL15을 분비하는 것이 불가능하였다. 흥미롭게도 IL-15 분비 수준은 4 일에 최고 피크로 집중되어 일시적인 것으로 발견되었다 (도 14).

[0486] 분비된 IL-15 (서열번호 :59)의 수준이 CAR T-세포 활성화에 영향을 줄 수 있는지 여부를 평가하기 위하여 CAR T-세포는 4 일 동안 5:1의 E:T 비율에서 종양 세포들의 존재 하 공-배양되었다. 그것들의 항종양 활성은 펠렛을 함으로써 매일 요구되었고 신선한 종양 세포들을 포함하고 IL-2가 부족한 배양 배지에서 재현탁되었다. CAR T-세포의 항종양 활성은 루시페라제를 발현시키는 남아있는 Raji 종양 세포들의 발광을 측정함으로써 매일 모니터링되었다. 우리의 결과들은 IL-15을 공-발현시키는 CAR T-세포들이 고려된 모든 점들에서 IL15가 부족한 것들보다 더 높은 항종양 활성을 가졌다는 것을 보여주었다 (도 15).

[0487] 그러므로 우리의 결과들과 함께, 우리는 TRAC 및 CD25 또는 PD1 자리들에서 IL15 cDNA 및 CAR의 동시의 타겟이 된 삽입들을 가능하게 하는 방법을 개발하였다. 이 이중 타겟된 삽입은 배지에서 IL15의 분비 및 항CD22 CAR의 활발한 발현을 이끌었다. 분비된 IL15의 수준들은 CAR T-세포들의 활성을 향상시키는데 충분하였다.

[0488] 표 5: 실시예 2 및 3에 언급된 서열들

[0489]

<표 5>

서열 번호	서열이름	폴리펩타이드 서열	RVD 서열
16	TALEN right TRAC	MGDPKKKKRKVIDYPYDVPDYAIDIADLRTLGYSSQQQKEKIKPKVRSTVA QHHEALVGHGFTHAHIVALSQHPAALGTVAVKYQDMIAALPEATHEAIV GVGKQWSGARALEALLTVAGELRGPPQLQDGTGQLLKIAGRGGVTAVEA VHAWRNALTGAPLNLTQQVVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHG LTPQQVVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVVAIASNGG GKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLC QAHGLTPEQVVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVVAIA SHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVVAIASNNGGKQALETVQAL LPVLCQAHGLTPEQVVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQ VVVAIASNNGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPQQVVVAIASNNGGKQALE TVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVVAIASNNGGKQALETVQALLPVLCQAHGL TPQQVVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVVAIASNNGGK QALETVQALLPVLCQAHGLTPQQVVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLC QAHGLTPEQVVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVVAIAS NNGGGRPALESIVAQLSRPDALAALNDHVALACLGGRPALDAVKKGL GDPISRSQLVKSELEKKSELRHKLKYPHEYIELIEIARNSTQDRILEMK VMEFFMKVYGYRGKHLGGSRKPDGAIYTVGSPIDYGVIVDTKAYSGGY NLPIGQADEMQRYVEENQTRNKHINPNEWWKVYPSSVTEFKFLFVSGH FKGNYKAQLTRLNHITNCNGAVLSVEELLIGGEMIKAGTLTLEEVRRKFN NGEINFAAD	NG-NN-NG-HD- HD-HD-NI-HD-NI- NN-NI-NG-NI-NG- HD-NG#
17	TALEN Left TRAC	MGDPKKKKRKVIDKETAAAKFERQHMSIDIAIDLRTLGYSSQQQKEKIKPK VRSTVAQHHEALVGHGFTHAHIVALSQHPAALGTVAVKYQDMIAALPEA THEAIVGVGKQWSGARALEALLTVAGELRGPPQLQDGTGQLLKIAGRGGV TAVEAVHAWRNALTGAPLNLTPEQVVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLC QAHGLTPQQVVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVVAI ASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVVAIASNNGGKQALETVQA LLPVLCQAHGLTPQQVVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPE QVVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVVAIASNNGGKQ LETQRLLPVLCQAHGLTPQQVVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQA HGLTPQQVVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVVAIASN GGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVVAIASNNGGKQALETVQALLP VLCQAHGLTPEQVVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVV AIASNNGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPEQVVVAIASHDGGKQALETV QRLLPVLCQAHGLTPQQVVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLT PQQVVVAIASNNGGGRPALESIVAQLSRPDALAALNDHVALACLGGRP ALDAVKKGLGDPISRSQLVKSELEKKSELRHKLKYPHEYIELIEIARNST QDRILEMKVMEFFMKVYGYRGKHLGGSRKPDGAIYTVGSPIDYGVIVD TKAYSGGYNLPIGQADEMQRYVEENQTRNKHINPNEWWKVYPSSVTE FKFLFVSGHFKGNYKAQLTRLNHITNCNGAVLSVEELLIGGEMIKAGTLT LEEVRRKFNNGEINFAAD	HD-NG-HD-NI-NN- HD-NG-NN-NN- NG-NI-HD-NI-HD- NN-NG#
18	TALEN right CD25	MGDPKKKKRKVIDYPYDVPDYAIDIADLRTLGYSSQQQKEKIKPKVRSTVA QHHEALVGHGFTHAHIVALSQHPAALGTVAVKYQDMIAALPEATHEAIV GVGKQWSGARALEALLTVAGELRGPPQLQDGTGQLLKIAGRGGVTAVEA VHAWRNALTGAPLNLTQQVVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHG LTPQQVVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVVAIASNGG GKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLC QAHGLTPQQVVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVVAI ASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVVAIASNNGGKQALETVQ RLLPVLCQAHGLTPQQVVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTP QQVVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVVAIASNNGGKQ ALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQ AHGLTPQQVVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVVAIAS NNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVVAIASNNGGKQALETVQRL LPVLCQAHGLTPEQVVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQ VVVAIASNNGGGRPALESIVAQLSRPDPSGSGSGDPISRSQLVKSELEK KSELRHKLKYPHEYIELIEIARNSTQDRILEMKVMEFFMKVYGYRGKHL GGSRKPDGAIYTVGSPIDYGVIVDTKAYSGGYNLPIGQADEMQRYVEEN	NN-NG-NG-HD- NG-NG-NG-NG- NN-NN-NG-NG- NG-NG-HD-NG#

[0490]

[0492] <표 5-연속1>

서열 번호	서열이름	폴리뉴클레오타이드 서열
22	TALEN TRAC pCLS11370	ATGGGCGATCCTAAAAAGAAACGTAAGGTCATCGATTACCCATACGATGTTCCAGATTACGCTAT CGATATCGCCGATCTACGCACGCTCGGCTACAGCCAGCAGCAACAGGAGAGATCAAACCGAA GGTTGCTTGACAGTGGCGCAGCACACGAGGCACTGGTCGGCCACGGGTTTACACACGCGC ACATCGTTGCGTTAAGCCAACACCCGGCAGCGTTAGGGACCGTCGCTGTCAAGTATCAGGACA TGATCGCAGCGTTGCCAGAGGCGACACACGAAGCGATCGTTGGCGTCGGCAAAACAGTGGTCC GGCGCACGCGCTCTGGAGGCTTGCTCACGGTGGCGGGAGAGTTGAGAGGTCCACCGTTACA GTTGACACAGGCCAACTTCTCAAGATTGCAAAACGTGGCGGCGTGACCCGAGTGGAGGCACT GCATGCATGGCGCAATGCACTGACGGGTGCCCGCTCAACTTGACCCCGCAGCAGGTGGTGG CCATGCCAGCAATGGCGGTGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTCCAGCGGCTGTTGCCGGTG CTGTGCCAGGCCCCACGGCTTGACCCCGCAGCAGGTGGTGGCCATGCCAGCAATAATGGTGG CAAGCAGGCGCTGGAGACGGTCCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGA CCCCCCAGCAGGTGGTGGCCATGCCAGCAATGGCGGTGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGT CCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCGCAGCAGGTGGTGGCCA TCGCCAGCCACGATGGCGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTCCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTG TGCCAGGCCACGCTTGACCCCGGAGCAGGTGGTGGCCATGCCAGCCACGATGGCGGCAA CAGGCGCTGGAGACGGTCCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCC CGGAGCAGGTGGTGGCCATGCCAGCCACGATGGCGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTCCA GCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCGCAGCAGGTGGTGGCCATCG CCAGCAATATTGGTGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTGCAGGCGCTGTTGCCGGTGCTGTGC CAGGCCACGGCTTGACCCCGGAGCAGGTGGTGGCCATGCCAGCCACGATGGCGGCAAGCA GCGCTGGAGACGGTCCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCG GAGCAGGTGGTGGCCATGCCAGCAATATTGGTGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTGCAGGC GCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCGCAGCAGGTGGTGGCCATGCCA GCAATAATGGTGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTCCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAG GCCAACGGCTTGACCCCGGAGCAGGTGGTGGCCATGCCAGCAATATTGGTGGCAAGCAGGC GCTGGAGACGGTGCAGGCGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCGCAGC AGGTGGTGGCCATGCCAGCAATGGCGGTGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTCCAGCGGCT GTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCGGAGCAGGTGGTGGCCATGCCAGCA ATATTGGTGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTGCAGGCGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCC CACGGCTTGACCCCGCAGCAGGTGGTGGCCATGCCAGCAATGGCGGTGGCAAGCAGGCGCT GGAGACGGTCCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCGGAGCAG GTGGTGGCCATGCCAGCCACGATGGCGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTCCAGCGGCTGTT GCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCTCAGCAGGTGGTGGCCATGCCAGCAATG CGGGCGGACGGCCGCGCTGGAGAGCATTGTTGCCAGTTATCTCGCCCTGATCCGGCGTTG CGCCGTTGACCAACGACCACTCGTCGCGCTTGCCCTGCGCGGGCGCTCCTGCGCTGGA TGCAGTGAAAAAGGGATTGGGGGATCCTATCAGCCGTTCCAGCTGGTGAAGTCCGAGCTGGA GGAGAAGAAATCCGAGTTGAGGCACAAGCTGAAGTACGTCCCCACGAGTACATCGAGCTGAT CGAGATCGCCCGGAACAGCACCCAGGACCGTATCCTGGAGATGAAGGTGATGGAGTTCTTCAT GAAGGTGTACGGCTACAGGGGCAAGCACCTGGGCGGCTCCAGGAAGCCCGCAGCGGCCATCT ACACCGTGGGCTCCCCATCGACTACGCGCTGATCGTGGACACCAAGGCCCTACTCGGCGGC TACAACCTGCCCCATCGGCCAGGCCGACGAAATGCAGAGGTACGTGGAGGAGAACCAGACCA GACCAAGCATCAACCCCAACGAGTGGTGAAGGTGTACCCCTCAGCGTGACCCAGGTTCAA GTTCTGTTCCGTGTCGGGCACTTCAAGGGCAACTACAAGGCCAGCTGACCAAGCTGAACCA CATCACCAACTGCAACGGCGCGCTGCTGTCCGTGGAGGAGCTCCTGATCGCGCGGAGATGA TCAAGGCCGGCACCTGACCTGGAGGAGGTGAGGAGGAAGTTCAACAACGGCGAGATCAAC TTCGGCGCGACTGATAA
23	TALEN TRAC pCLS11369	ATGGGCGATCCTAAAAAGAAACGTAAGGTCATCGATAAGGAGACCGCCGCTGCCAAGTTCGAG AGACAGCACATGGACAGCATCGATATCGCCGATCTACGCACGCTCGGCTACAGCCAGCAGCAA CAGGAGAAGATCAAACCGAAGGTTTCGTTTCGACAGTGGCGCAGCACACGAGGCACTGGTCGG CCACGGGTTTACACACGCGCACATCGTTGCGTTAAGCCAACACCCGGCAGCGTTAGGGACCGT CGCTGTCAAGTATCAGGACATGATCGCAGCGTTGCCAGAGGCGACACACGAAGCGATCGTTGG CGTCGGCAACAGTGGTCCGGCGCACGCGCTCTGGAGGCTTGTCTACGGTGGCGGAGAGT TGAGAGGTCCACCGTTACAGTTGGACACAGGCCAACTTCTCAAGATTGCAAAACGTGGCGGCG TGACCGCAGTGGAGGCACTGCATGCATGGCGCAATGCACTGACGGGTGCCCGCTCAACTTG ACCCGGAGCAGGTGGTGGCCATGCCAGCCACGATGGCGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGG TCCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCGCAGCAGGTGGTGGCC ATCGCCAGCAATGGCGGTGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTCCAGCGGCTGTTGCCGGTGCT GTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCGGAGCAGGTGGTGGCCATGCCAGGCCACGATGGCGGC AAGCAGGCGCTGGAGACGGTCCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGAC CCGGAGCAGGTGGTGGCCATGCCAGCAATATTGGTGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTGC AGGCGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCGCAGCAGGTGGTGGCCATC GCCAGCAATAATGGTGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTCCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTG CCAGGCCACGGCTTGACCCCGGAGCAGGTGGTGGCCATGCCAGGCCACGATGGCGGCAAG CAGGCGCTGGAGACGGTCCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCC CCAGCAGGTGGTGGCCATGCCAGCAATGGCGGTGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTCCAG CGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCGCAGCAGGTGGTGGCCATGC CAGCAATAATGGTGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTCCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCC AGGCCACGGCTTGACCCCGCAGCAGGTGGTGGCCATGCCAGCAATAATGGTGGCAAGCAG

[0493]

		<p>GCGCTGGAGACGGTCCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCCCA GCAGGTGGTGGCCATCGCCAGCAATGGCGGTGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTCCAGCGG CTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCGGAGCAGGTGGTGGCCATCGCCAG CAATATTGGTGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTGCCAGGCGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGG CCACGGCTTGACCCCGGAGCAGGTGGTGGCCATCGCCAGGCCACGATGGCGGCAAGCAGG GCTGGAGACGGTCCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCGGAGC AGGTGGTGGCCATCGCCAGCAATATTGGTGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTGCCAGGCGCTG TTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCGGAGCAGGTGGTGGCCATCGCCAGCCA CGATGGCGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTCCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCC CACGGCTTGACCCCGGAGCAGGTGGTGGCCATCGCCAGCAATAATGGTGGCAAGCAGGCGCT GGAGACGGTCCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCTCAGCAGG TGGTGGCCATCGCCAGCAATGGCGGCGGCCAGGCCGCGCTGGAGAGCATTGTTGCCAGTTA TCTCGCCCTGATCCGGCGTTGCCCGGCTTGACCAACGACACCTCGTCGCCTTGGCCTGCGCTC GGCGGGCGTCTGCGCTGGATGCAGTGAAAAAGGATTGGGGGATCCTATCAGCCGTTCCCA GCTGGTGAAGTCCGAGCTGGAGGAGAAGAAATCCGAGTTGAGGCACAAGCTGAAGTACGTGCC CCACAGATACATCGAGCTGATCGAGATCGCCCGGAACAGCACCCAGGACCGTATCCTGGAGAT GAAGGTGATGGAGTTCTTCATGAAGGTGTACGGCTACAGGGGCAAGCACCTGGCGGGCTCCA GGAAGCCCGACGCGCCATCTACACCGTGGGCTCCCCCATCGACTACGGCGTGATCGTGGAC ACCAAGCGCTACTCGGCGGCTACAACCTGCCATCGGCCAGGCCAGCAATGCAGAGGTA CGTGGAGGAGAACCAGACCAGGAACAAGCACATCAACCCCAACGAGTGGTGAAGGTGTACC CCTCCAGCGTGACCCAGTTCAAGTTCCTGTTGCTGTCCGGCCACTTCAAGGGCAACTACAAGG CCGAGCTGACCCAGGCTGAACACATCAACCACTGCAACGGCGCGCTGCTCCCGTGGAGGAG CTCCTGATCGGCGGCGAGATGATCAAGGCCGGCACCTGACCCTGGAGGAGGTGAGGAGGAA GTTCAACAACGGCGAGATCAACTTCGCGGCCGACTGATAA</p>
24	TALEN CD25 pCLS30480	<p>ATGGGCGATCCTAAAAAGAAACGTAAGGTCATCGATTACCATACGATGTTCCAGATTACGCTAT CGATATCGCCGATCTACGCACGCTCGGCTACAGCCAGCAGCAACAGGAGAAGATCAAAACCGAA GGTTGCTTCGACAGTGGCGCAGCACACAGGCACTGGTCGGCCACGGGTTTACACACGCGC ACATCGTTGCGTTAAGCCAACACCCGGCAGCGTTAGGGACCGTCGCTGTCAAGTATCAGGACA TGATCGCAGCGTTGCCAGAGGCGACACACGAAGCGATCGTTGGCGTCGGCAAAACAGTGGTCC GGCGCACGCGCTCTGGAGGCTTGTCTACGGTGGCGGAGAGTTGAGAGGTCCACCGTTACA GTGGACACAGGCCAACTTCTCAAGATTGCAAAAGCTGGCGCGCTGACCCGAGTGGAGGCACT GCATGCATGGCGCAATGCACTGACGGGTGCCCGCTCAACTTGACCCCGGAGCAGGTGGTGG GAGCGCTGGAGCAATAATGGTGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTCCAGCGGCTGTTGCCGGTG CTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCGCAGCAGGTGGTGGCCATCGCCAGCAATGGCGGTGG CAAGCAGGCGCTGGAGACGGTCCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGA CCCCCAGCAGGTGGTGGCCATCGCCAGCAATGGCGGTGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGT CCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCGGAGCAGGTGGTGGCCA TGGCCAGCCAGATGGCGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTCCAGCGCTGTTGCCGGTGCTG TGCCAGGCCACGGCTTGACCCCGCAGCAGGTGGTGGCCATCGCCAGCAATGGCGGTGGCAA GCAGGCGCTGGAGACGGTCCAGCGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCC CCAGCAGGTGGTGGCCATCGCCAGCAATGGCGGTGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTCCA GGCGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCGCAGCAGGTGGTGGCCATCG CCAGCAATGGCGGTGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTCCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGC CAGGCCACGGCTTGACCCCGCAGCAGGTGGTGGCCATCGCCAGCAATGGCGGTGGCAAGCA GGCGCTGGAGACGGTCCAGCGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCGC AGCAGGTGGTGGCCATCGCCAGCAATAATGGTGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTCCAGCGG CTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCGCAGCAGGTGGTGGCCATCGCCAG CAATAATGGTGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTCCAGCGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGG CCCAGGCTTGACCCCGCAGCAGGTGGTGGCCATCGCCAGCAATGGCGGTGGCAAGCAGGCG CTGGAGACGGTCCAGCGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCGCAGCA GGTGGTGGCCATCGCCAGCAATGGCGGTGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTCCAGCGGCTG TTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCGCAGCAGGTGGTGGCCATCGCCAGCAA TGGCGGTGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTCCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCC CACGGCTTGACCCCGCAGCAGGTGGTGGCCATCGCCAGCAATGGCGGTGGCAAGCAGGCGCT GGAGACGGTCCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCGGAGCAG GTGGTGGCCATCGCCAGGCCAGATGGCGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTCCAGCGGCTGTT GCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCTCAGCAGGTGGTGGCCATCGCCAGCAATG GCGGCGGCAAGGCCGCGCTGGAGAGCATTGTTGCCAGTTATCTCGCCCTGATCCGAGTGCG AGCGGAAGTGGCGGGGATCCTATCAGCGCTTCCAGCTGGTGAAGTCCGAGCTGGAGGAGAA GAAATCCGAGTTGAGGCACAAGCTGAAGTACGTGCCCCACGAGTACATCGAGCTGATCGAGAT CGCCCCGAACAGCACCCAGGACCGTATCCTGGAGATGAAGGTGATGGAGTTCTTCATGAAGGT GTACGGCTACAGGGGCAAGCACCTGGCGGCTCCAGGAAGCCGACGGCGCCATCTACACCG TGGGCTCCCCATCGACTACGGCGTGATCGTGACACCAAGGCCTACTCGGCGGCTACAACC TGCCCATCGGCCAGGCCAGCAATGCAGAGGTACGTGGAGGAGAACCAGACCAGGAACAAG CACATCAACCCCAACGAGTGGTGAAGGTGTACCCCTCCAGCGTGACCGAGTTCAAGTTCCTG TTCGTGTCCGGGCACTTCAAGGGCAACTACAAGGCCAGCTGACCGGCTGAACCATACACC AACTGCAACGGCGCGCTGCTGTCCTGGAGGAGCTCCTGATCGGCGGCGAGATGATCAAGGC CGGCACCCTGACCCTGGAGAGGTGAGGAGGAAGTTCAACAACGGCGAGATCAACTTCGCGG CCGACTGATAA</p>
25	TALEN CD25 pCLS30479	<p>ATGGGCGATCCTAAAAAGAAACGTAAGGTCATCGATTACCATACGATGTTCCAGATTACGCTAT CGATATCGCCGATCTACGCACGCTCGGCTACAGCCAGCAGCAACAGGAGAAGATCAAAACCGAA GGTTGCTTCGACAGTGGCGCAGCACACAGGCACTGGTCGGCCACGGGTTTACACACGCGC ACATCGTTGCGTTAAGCCAACACCCGGCAGCGTTAGGGACCGTCGCTGTCAAGTATCAGGACA</p>

[0494]

		<p>TGATCGCAGCGTTGCCAGAGGCGACACAGCAAGCGATCGTTGGCGTCGGCAAACAGTGGTCC GGCGCACGCGCTCTGGAGGCGCTTGTCTACGGTGGCGGGAGAGTTGAGAGGTCCACCGTTACA GTTGGACACAGGCCAACTTCTCAAGATTGCAAAACGTGGCGGCGTGACCCGACGTGGAGGCACT GCATGCATGGCGCAATGCACTGACGGGTGCCCGCTCAACTTGACCCCGGAGCAGGTGGTGG CGATGCCAGCAATATTGGTGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTGCAGGCGCTGTTGCCGGTG CTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCGGAGCAGGTGGTGGCCATGCCAGGCCATGAGCGCGG CAAGCAGGCGCTGGAGACGGTCCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGA CCCCGAGCAGGTGGTGGCCATGCCAGCAATATTGGTGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTG CAGGCGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCGCAGCAGGTGGTGGCCAT CGCCAGCAATAATGGTGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTCCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGT GCCAGGCCACGGCTTGACCCCGCAGCAGGTGGTGGCCATGCCAGCAATAATGGTGGCAAG CAGGCGCTGGAGACGGTCCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCG GGAGCAGGTGGTGGCCATGCCAGCAATATTGGTGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTGCAGG CGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCGCAGCAGGTGGTGGCCATGCCAG AGCAATAATGGTGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTCCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCA GGCCCGCAGGCTTGACCCCGCAGCAGGTGGTGGCCATGCCAGCAATAATGGTGGCAAGCAGG CGCTGGAGACGGTCCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCGGAG CAGGTGGTGGCCATGCCAGCAATATTGGTGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTGCAGGCGCT GTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCGGAGCAGGTGGTGGCCATGCCAGCA ATATTGGTGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTGCAGGCGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCC CACGGCTTGACCCCGCAGCAGGTGGTGGCCATGCCAGCAATAATGGTGGCAAGCAGGCGCT GGAGACGGTCCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCGGAGCAG GTGGTGGCCATGCCAGCAATATTGGTGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTGCAGGCGCTGTT GCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCGCAGCAGGTGGTGGCCATGCCAGCAATA ATGGTGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTCCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCAC GGCTTGACCCCGCAGCAGGTGGTGGCCATGCCAGCAATGGCGGTGGCAAGCAGGCGCTGGA GACGGTCCAGCGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCGGAGCAGGTGG TGGCCATGCCAGCAATATTGGTGGCAAGCAGGCGCTGGAGACGGTGCAGGCGCTGTTGCCG GTGCTGTGCCAGGCCACGGCTTGACCCCGCAGCAGGTGGTGGCCATGCCAGCAATGGCGG CGCGAGGCCCGGCGCTGGAGACGATTGTTGCCAGTTATCTCGCCCTGATCCGAGTGGCAGCG GAAGTGGCGGGGATCCTATCAGCCGTTCCAGCTGGTGAAGTCCGAGCTGGAGGAGAAGAAAT CCGAGTTGAGGCCACAAGCTGAAGTACGTGCCCGCAGGATACATCGAGCTGATCGAGATCGCC GGAACGACCCAGGACCGTATCTCGAGATGAAGGTGATGGAGTTCTCATGAAGGTGTACG GCTACAGGGGCAAGCACCTGGGCGCTCCAGGAAGCCGACGGCGCCATCTACACCGTGGGC TCCCCCTCGACTACGGCGTGATCGTGGACACCAAGGCCCTACTCCGCGGCTACAACCTGCC ATCGGCCAGGCCGACGAAATGCAGAGGTACGTGGAGGAGAACCAGACAGGAACAGACAT CAACCCCAACGAGTGGTGAAGGTGTACCCCTCCAGCGTGACCGAGTTCAAGTTCTGTTCGT GTCCGGCCACTTCAAGGGCAACTACAAGGCCAGCTGACCAGGCTGAACCCATCAACCACTG CAACGGCGCCGTGCTGTCCGTGGAGGAGCTCCTGATCGGCGGCGAGATGATCAAGGCCGCA CCTGACCTGGAGAGGTGAGGAGGAAGTTCAACACGGCGAGATCAACTTCGCGGCCGAC TGATAA</p>
26	TALEN PD1 pCLS28959	<p>ATGGGCGATCCTAAAAAGAAACGTAAAGTTCATCGATTACCATACGATGTTCCAGATTACGCTAT CGATATCGCCGATCTACGCACGCTCGGCTACAGCCAGCAGCAACAGGAGAAGATCAAACCGAA GGTTCGTTCCAGAGTGGCGCAGCACACGAGGCACTGGTGGCCACGGGTTTACACAGCGGC ACATCGCTTGGCTTAAGCCAAACACCGGCAAGCTTAGGGACCGTGCCTGTCAAGTATCAGGACA TGATCGCAGCGTTGCCAGAGGCGACACAGCAAGCGATCGTTGGCGTCGGCAAACAGTGGTCC GGCGCAGCGCTCTGGAGGCCCTTGCTCACGGTGGCGGGAGAGTTGAGAGGTCCACCGTTACA GTTGACACAGGCCAACTTCTCAAGATTGCAAAACGTGGCGGCGTGACCGCAGTGGAGGCACT GCATGCATGGCGCAATGCACTGACGGGTGCCCGCTCAACTTGACCCCGAGCAAGTGGTG CTATCGCTTCAAGCTGGGGGAAAGCAGGCCCTGGAGACCGTCCAGGCCCTTCTCCAGTG CTTTGCCAGGCTCACGGACTGACCCCTGAACAGGTGGTGGCAATTGCCTACACACGAGGGGG CAAGCAGGCACTGGAGACTGTCCAGCGGCTGCTGCCTGTCTCTGCCAGGCCACGGACTCA CTCCTGAGCAGGTCTGTGGCCATTGCCAGCCACGATGGGGGCAACAGGCTCTGGAGACCGTG CAGCGCTCTCTCCAGTGCTGTGCCAGGCTCATGGGCTGACCCACAGCAGGTCTGTGCCATT GCCAGTAAAGCGCGGGGGAAAGCAGGCCCTCGAAACAGTGCAGAGGCTGCTGCCCGTCTTGTG CCAAGCACACGGCTGACACCCGAGCAGGTGGTGGCCATCGCCTCTCATGACGGCGGCAAGC AGGCCCTTGAGACAGTGCAGAGACTGTTGCCCGTGTGTGTGACGGCCACGGGTTGACACCC AGCAGGTGGTGGCCATGCCAGCAATGGCGGGGAAAGCAGGCCCTTGAGACCGTGCAGCGG TTGCTTCAAGTGTGTGCCAGGCACAGGACTGACCCCTCAACAGGTGGTGCATCGCCAGC TACAAGGGCGGAAAGCAGGCTCTGGAGACAGTGCAGCGCCTCCTGCCCGTGTGTGTAGGC TCACGGACTGACACCAAGCAGGTGGTGCCTATGCCAGTAACGGGGGCGGCAAGCAGGCTT TGGAGACCGTCCAGAGACTCCTCCCGCTCCTTGGCAGGCCACGGGTGACACCTCAGCAGG TCGTGCCATTGCCTCAACACGGGGGCAAGCAGGCCCTCGAAACTGTGCAGAGGCTGTG CCTGTGCTGTGCCAGGCTCATGGGCTGACACCCAGCAGGTGGTGGCCATTGCCTTAACAAC GGCGGCAACAGGCACTGGAGACCGTGCAGAGGCTGCTGCCCGTCTCTGCCAAGGCCACGG GCTCACTCCACAGCAGGTCTGTGGCCATCGCCTCAACAATGGCGGGAAGCAGGCCCTGGAGA CTGTGCAAGGCTGTCTGTGCTGTGCCAGGCACAGGACTGACCCCTCAGCAGGTGGTG GCAATCGCTTCAACAACGGGGGAAAGCAGGCCCTCGAAACCGTGCAGCGCTCTCTCCAGT GCTGTGCCAGGCACATGGCTCACACCCGAGCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCCACGAGGAG GGAAGCAGGCTCTGGAGACCGTGCAGAGGCTGCTGCCTGTCTGTGCCAGGCCACGGGCTT ACTCCAGAGCAGGTCTGCCTATCGCCAGTCAATGATGGGGGAAAGCAGGCCCTTGAGACAGT CCAGCGGCTGCTGCCAGTCTTGGCAGGCTCAGGCTGACTCCCGAGCAGGTCTGTGGCCAT TGCCTCAACATTGGGGGCAACAGGCCCTGGAGACAGTGCAGGCCCTGCTGCCCGTGTGTG TCAGGCCACGGCTTGACACCCAGCAGGTGGTGCCTATGCCTCAATGGCGGCGGAGAC</p>

		CCGCCTTGAGAGCATTGTTGCCAGTTATCTCGCCCTGATCCGGCGTTGGCCGCGTTGACCA ACGACCACCTCGTCGCCTTGCCCTGCTCGGCGGGCGTCCCTGCGCTGGATGCAGTGAAGG GGATTGGGGGATCCTATCAGCCGTTCCAGCTGGTGAAGTCCGAGCTGGAGGAGAAGAAATCC GAGTTGAGGCACAAGCTGAAGTACGTGCCCCACGAGTACATCGAGCTGATCGAGATCGCCCGG AACAGCACCCAGGACCGTATCCTGGAGATGAAGGTGATGGAGTTCTTCATGAAGGTGTACGGC TACAGGGGCAAGCACCCTGGGCGGCTCCAGGAAGCCCGACGGCGCCATCTACACCGTGGGCTC CCCCATCGACTACGGCGTATCGTGGACACCAAGGCTACTCCGGCGGCTACAACCTGCCCTC CGGCCAGGCGACGAAATGCAGAGGTACGTGGAGGAGAACACAGGAGGAAACAGCACATCA ACCCCAACGAGTGTGGAGGTGTACCCCTCCAGCGTGACCGAGTTCAAGTTCTGTCTGTGT CCGGCCACTTCAAGGGCACTACAAGGCCAGCTGACGAGGCTGAACCACATCACCAGTGA ACGGCGCCGTGCTGTCCGTGGAGGAGCTCCTGATCGGCGGCGAGATGATCAAGGCCGGCAC CTGACCCCTGGAGGAGGTGAGGAGGAAGTTCAACAACGGCGAGATCAACTTCGGCGCCGACTG ATAA
27	TALEN PD1 pCLS18792	ATGGGCGATCCTAAAAAGAAACGTAAAGTTCATCGATAAGGAGACCGCCGCTGCCAAGTTCGAG AGACAGCAGATGGACAGCATCGATATCGCCGATCTACGCACGCTCGGCTACAGCCAGCAGCAA CAGGAGAAGATCAAACCGAAGGTTCTGTCGACAGTGGCGCAGCACACAGGCGACTGGTCGG CCACGGGTTTACACAGCGCAGCATCTGTCGTTAAGCCAAACCCCGGACGCTTAGGGACCGT CGCTGTCAAGTATCAGGACATGATCGAGCGTTGCCAGAGGCGACACACGAAGCGATCGTTGG CGTCCGCAACAGTGTCCGGCGCACGCGCTCTGGAGGCTTGTCTACGGTGGCGGAGAGT TGAGAGGTCCACCGTTACAGTTGGACACAGGCCAAGTTCTCAAGATTGCAAAACGTGGCGGCG TGACCGCAGTGGAGGCAAGTGCATGCATGGCGCAATGCACTGACGGGTGCCCGCTCAACTTG ACCCCGGAGCAAGTCTGCGCAATCGCCAGCCATGATGGAGGGAAGCAAGCCCTCGAAACCGT CGAGCGGTTGCTTCTGTCTGCTGCTGCCAGGCCACGGCTTACCCCTCAGCAGGTGGTGGCCAT GCAGCTAACGAGGAGGAAAGCAAGCCTTGGAGACAGTGCAGCGCTTGTGCCGTGCTGT GCCAGGCACACGGCTCACACAGAGCAGGTCTGGCCATTGCCTCCATGACGGGGGGA CAGGCTCTGGAGACCGTCCAGAGGCTGCTGCCGTCTCTGTCAAGCTCACGGCTGACTCCC CAACAGTGGTGCCTATCGCTCTAATGGCGGCGGAAGCAGGCACTGGAACAGTGCAGAG ACTGTCTCTGTGCTTGGCAAGCTCATGGGTTGACCCCGCAACAGGTCTGCTGCTATTGCCCTCA AACGGGGGGGGCAAGCAGGCGCTTGGAGCTGTGCAGAGGCTGTTGCCAGTGTGTGTACAGGC TCACGGGCTCACTCCACAACAGGTGGTGCATTTGCCAGCAACGGCGGCGAAAGCAAGCTCT TGAAACCGTGAACGCTCTGCCCCGTCTGTCAAGGCTCATGGCTGACACCAACAAGT CGTGGCCATCGCCAGTAATAATGGCGGGAACAGGCTCTTGAGACCGTCCAGAGGCTGCTCC AGTGTCTGCCAGGCACACGGGCTGACCCCGAGCAGGTGGTGGCTATCGCCAGCAATATTG GGGGCAAGCAGGCGCTGGAACAGTCCAGGCGCTGCTGCCAGTGTCTTGGCAGGCTCACGGG CTCACTCCCCAGCAGGTCTGGCAATCGCCTCCAACGGCGGAGGGAAGCAGGCTCTGGAGAC CGTGCAGAGACTGCTGCCGTCTTGTGCCAGGCCACGGACTCACACCTGAACAGGTCTGTGCGC CATGGCTCTCACGATGGGGGCAACAAGCCCTGGAGACAGTGCAGCGGCTGTTGCCGTGTGT GTGCCAAGCCACGGCTTGAATCCTCAACAAGTGTGCGCATCGCTCAATGGCGGCGGAAA ACAAGCTTGGAGACAGTGCAGAGGTTGCTGCCGTCTCTGCCAAGCCACGGCTGACTCC CCAACAGGTCTGCGCATTTGCCAGCAACAACGAGGAAAGCAGGCTCTCGAAACTGTGCAGCG GGTGTCTCTGTGTGTGTGTCAGGCTCATGGGCTGACCCCGAGCAAGTGGTGGCTATTGCCCTC TAATGGAGGCAAGCAAGCCCTTGAGACAGTCCAGAGGCTGTTGCCAGTGTGTGCCAGGCCCA CGGGCTCACACCCAGCAGGTGGTGCCTATCGCCAGTAACAACGGGGGCAACAGGCATTGG AAACGCTCCAGCGCTGCTTCCAGTGTCTGCCAGGCACACGGAATGACACCCGAACAGGTGG TGGCCATTGCATCCATGATGGGGCAAGCAGGCCCTGGAGACCGTGCAGAGACTCCTGCCA GTGTTGTGCCAAGCTCACGGCTCACCCCTCAGCAAGTCTGTGGCCATCGCTCAACGGGGG GGGCGGCGCTGCACTGGAGAGCATTGTTGCCAGTTATCTCGCCCTGATCGGCGGTTGGCGG CGTTGACCAACGACACCTCTGTCGCTTGGCTGCTCGGCGGGCGTCTCGCTGGATGCA GTGAAAAAGGATTGGGGGATCCTATCAGCCGTTCCAGCTGGTGAAGTCCGAGCTGGAGGAG AAGAAATCCGAGTTGAGGCACAAGCTGAAGTACGTGCCCCACGAGTACATCGAGCTGATCGAG ATCGCCCGGAACAGCACCCAGGACCGTATCCTGGAGATGAAGGTGATGGAGTTCTTCATGAAG GTGTACGGCTACAGGGCAAGCAGCTGGGCGGCTCCAGGAAGCCGACGGCGCCATCTACAC CGTGGGCTCCCCATCGACTACGGCGTGTCTGTGGACACCAAGGCTACTCCGGCGGCTACA ACCTGCCATCGGCCAGGCCGACGAAATGCAGAGGTACGTGGAGGAGAACCAGACAGGAAC AAGCATCAACCCCAACGAGTGGTGAAGGTGTACCCCTCCAGCGTGACCGAGTTCAAGTTC CTGTTCTGTGTCGGGCACTTCAAGGGCAACTACAAGGCCAGCTGACCAAGCTGAACCATC ACCAACTGCAACGGCGCGCTGCTGTCCGTGGAGGAGCTCCTGATCGGCGGCGAGATGATCAA GGCCGGCACCTGACCTGGAGGAGGTGAGGAGGAAGTTCAACAACGGCGAGATCAACTTCG CGGCCGACTGATAA
28	TALEN 타겟 TRAC	TTGTCCACAGATATCCAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGA
29	TALEN 타겟 CD25	TACAGGAGGAAGAGTAGAAGAACAATCTAGAAAACCAAGAACA
30	TALEN 타겟 PD1	TACCTCTGTGGGGCATCTCCCTGGCCCCAAGGCGCAGATCAAGAGA
31	Matrice TRAC	TTGCTGGGCTTTTTCCCATGCCTGCCTTTACTCTGCCAGAGTTATATTGCTGGGGTTTTGAAGA

	locus_CubiCA R CD22 pCLS30056	AGATCTATTAAATAAAGAATAAGCAGTATTATTAAGTAGCCCTGCATTTTCAGGTTTCCTTGAGT GGCAGGCCAGGCCTGGCCGTGAACGTTCACTGAAATCATGGCCCTTTGGCCAAGATTGATAGC TTGTGCCTGTCCCTGAGTCCCAAGTCCATCACGAGCAGCTGGTTTCTAAGATGCTATTTCCCGTA TAAAGCATGAGACCGTGACTTGCCAGCCCCACAGAGCCCCGCCCTTGTCATCACTGGCATCT GGACTCCAGCCTGGGTTGGGGCAAAGAGGGAAATGAGATCATGTCTTAACCCGTATCCTCTTG TCCACAGATATCCAGTACCCCTACGACGTGCCGACTACGCCCTCCGGTGAGGGCAGAGGAAAG TCTTCTAACATGCGGTGACGTGGAGGAGAATCCGGGCCCGGATCCGCTCTGCCCGTACCGGC TCTGCTGCTGCCACTGGCACTGCTGCTGCACGCTGCTAGGCCCGGAGGGGGAGGCAAGCTGCC CCTACAGCAACCCAGCCTGTGCAGCGGAGGCGCGCGCAGCGCGGAGGGGTAGCCAGGT GCAGCTGCAGCAGAGCGGCCCTGGCCTGGTGAAGCCAAGCCAGACACTGTCCTGACCTGCG CCATCAGCGGCATTCCTGTAGCTCCAACCTCCGCCCGCTGGAATTGGATCAGGCAGTCCCTT CTCGGGCCCTGGAGTGGCTGGGAAGGACATACTATCGGTCTAAGTGGTACAACGATTATGCCG TGCTGTGAAGAGCAGAATCACAATCAACCCCTGACACCTCCAAGAAATCAGTTCTCTGTCAGCT GAATAGCGTGACACCAGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGGAGGTGACCGGCCGACC TGGAGGATGCCCTTGACATCTGGGGCCAGGGCACAATGTTGACCGTGAAGTCCGGAGGCGGC GGATCTGGCGGAGGAGGAAGTGGGGCGCGGGAGTGATATCCAGATGACACAGTCCCATC CTCTCTGAGCGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACAATCACCTGTAGGGCCTCCCAGACCATCTG GTCTTACCTGAACCTGGTATCAGCAGAGGCCCGGCAAGGCCCTTAATCTGCTGATCTACGCAGC AAGCTCCCTGTCAGAGCGGAGTGCCATCCAGATTCTCTGGCAGGGGCTCCGGCAGACAGACTTAC CCTGACCATCTCTAGCCTGCAGGCCGAGGACTTCCGCCACTACTATTGCCAGCAGCTTTATAGC ATCCCCCAGACATTTGGCCAGGGCACCAGCTGGAGATCAAGTCGGATCCCGGAAGCGGAGG GGGAGGCGAGTGCCTTACAGCAACCCAGCCTGTGCAGCGAGGCGCGCGGCGAGCGAGCTG CCCACCCAGGGCACCTTCTCAACGTGTCCACCAACGTGAGCCAGCCAGCCACCACCACC GCTGTCTTATTTCAATCTTCCCTGTGTCTCCACCCACCAAGCCCGCTCAAGGCCCTCA CCCCCGCACCACTATTGCTCTCCAGCCACTCTACTGCGGCCCTGAGGCCCTGTGCGGCCGCTG CTGGAGGCGCAGTGACATAAAGGGGCTCGATTTCGCTGCGATATTTACATCTGGGCACCC TCGCCGCGACCTGCGGGGTGCTTCTCCTCTCCCTGGTGATTACCTGTATTGCGACACGGGGCC GGAAGAGGCTCCTCTACATTTTTAAGCAGCCTTTATGCGGCCAGTGACAGCAACCCAGAGGA GGATGGGTGTTCTGCGAGTTCCCTGAGGAAGAGGAAGGCGGGTGCGAGCTGAGAGTGAAGT TCTCCAGGAGCGCAGATGCCCCCGCTATCAACAGGGCCAGAACAGCTCTACAACGAGCTTA ACCTCGGGAGGCCGGAAGAATACGACGTGTTGGATAAGAGAAGGGGGCGGGGACCCGAGATG GGAGGAAAGCCCCGGAGGAAGAACCCCTCAGGAGGGCCTGTACAACAGAGCTGCAAGAGGATAA GATGGCCGAGGCTACTCAGAGATCGGGATGAAGGGGAGCGGCGCGGGAAAGGGGAC GATGGGCTCTACAGGGGCTGAGCACAGCCACAAAGGACACATACGACGCTTGACATGACAG GCCCTTCCACCCGGGAATAGTCTAGAGGGCCGTTTAAACCCGCTGATCAGCCTCGACTGTG CCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTGCCCTCCCCGTGCCCTTCTTGACCTGGAAGGTG CCACTCCCAGCTGCTCTTCTAATAAAATGAGGAAATTCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCT TCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAG GCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGACTAGTGCGGAATTCCTGTGATCCAGCTGAGAGAC TCTAAATCAGTGACAGTCTGTCTGCCTATTACCGATTGTTGATTCTCAAAACAATGTGTACA AAGTAAGGATCTGATGTGATATCAGACAAACCTGTGCTAGACATGAGGTCTATGAGCTTCA AGAGCAAGAGTGTGTGCTGGCCTGGAGCAACAACTGACTTTGATGTGCAACAGCCTTCAACAA CAGCATTATTCAGAAGACACCTTCTCCCCAGCCAGGTAAGGGCAGCTTTGGTGCCTTCGCA GGCTGTTTCTTCTGCTCAGGAATGGCCAGGTTCTGCCAGAGCTCTGGTCAATGATGCTAAAA CTCCTCTGATTGGTGGTCTCGCCCTTATCCATTGCCACCAAAACCCTCTTTTTACTAA
32	Matrice CD25 locus_IL15_2 A_sIL15Ra pCLS30519	GTTTATTATTCCTGTTCCACAGCTATTGCTGCCATATAAAAACTTAGGCCAGGCACAGTGGCTC ACACCTGTAATCCCAGCACTTTGGAAGGCCGAGGCAGGCAGATCACAAGGTGAGGATTGCGAG ACCAGCCTGGCCAAACATAGCAAAACCCCATCTCTACTAAAAATACAAAAATTAGCCAGGCATGG TGGCGTGTGCACTGGTTTAGAGTGAGGAGCACATTTTTTGGTGCCGTGTTACACATATGACCG TGACTTTGTTACACCACTACAGGAGGAAGAGTAGAAGAACAATCGTTCTGGCGTGAACAGAC TTTGAATTTTGAACCTTCTCAAGTTGGCGGAGACGTGGAGTCCAACCCAGGGCCCGGTACCGG GTCCGCCACCATGGACTGGACCTGGATTCTGTTCTCTGCTGGCTGCTGCTACAAGAGTGACAG CGGCATTCTATGCTTCTTATTTGGGCTGTTTCAGTGCAAGGGCTTCTAAAAACAGAGCCAACCTGG GTGAATGTAATAAGTGATTTGAAAAAAATGAAGATCTTATTAATCTATGCATATTGATGCTACT TTATATACGGAAGTGATGTTACCCCACTTGCAAAAGTAACAGCAATGAAGTGCTTTCTTCTGGA GTTACAAGTATTTCACTTGAGTCCGGAGATGCAAGTATTTCATGATACAGTAGAAAAATCTGATCA TCCTAGCAAAACAACAGTTGTCTTCTAATGGGAATGTAACAGAATCTGGATGCAAAAGATGTGAG GAACCTGGAGGAAAAAATATAAAGAATTTTGCAGAGTTTGTACATATTGTCCAAATGTTTCATC AACACTTCTGGAAGCGGAGCTACTAATCTCAGCCTGCTGAAGCAGGCTGGAGACGTGGAGGAG AACCCTGGACCTGGGACCGGCTCTGCAACCATGGATTGGACGTGGATCCTGTTTCTGCTGGCA GCTGCCACAAGAGTTACAGATATCACGTGCCCTCCCCCATGTCCGTGGAACACGCAGACATC TGGGTCAAGAGCTACAGCTTGTACTCCAGGGAGCGGTACATTTGTAACCTCTGGTTTCAAGCGTA AAGCCGGCACGTCCAGCCTGACGGAGTGCGTGTGAACAAGGCCACGAATGTGCCCACTGG ACAACCCCCAGTCTCAATGCAATTAGAGACCTGCCCTGGTTACCAAAAGGCCAGCGCCACCC TCCACAGTAACGACGGCAGGGGTGACCCACAGCCAGAGAGCCTCTCCCTTCTGGAAGAGAG CCCCAGCTTCTATCTCCAGCTCAAAACAACAGCGGCCACAACAGCAGCTATTGTCCCGGGC TCCCAGCTGATGCCCTCAAAATCACCTTCCACAGGAACCAAGAGATAGCAGTATGAGTCTCT CCCACGGCACCCCTCTCAGACAACAGCCAAAGAACTGGGAATCAGACATCCGCTCCCAACC AGCCCGCAGGTGTGTATCCACAGGGCCACAGCGACACCACTGAGGGCAGAGGCAGCCTGCTG ACCTGCGGGCAGCTCGAGGAGAACCCGGGCCCATGGGGCAGGTGCCACCGGCCGCGCCA TGGACGGGCGCGCTGCTGCTGTTGCTGCTTCTGGGGGTGCTCCTTGGAGGTGCCAAGGAG GCATGCCCCACAGGCCTGTACACACACAGCGGTGAGTGTGCAAGCCTGCAACCTGGGCGA GGGTGTGGGCCAGCCTTGTGGAGCCAACAGACCGTGTGTGAGCCTGCCTGGACAGCGTGA CGTTCTCCGACGTGGTGAGCGCAGCCAGCGTGCAAGCCGTGCAACCGAGTGCCTGGGGCTC

		<p>CAGAGCATGTGCGCGCCGTGCGTGGAGGCCGATGACGCCGTGTGCCGCTGCGCCTACGGCTA CTACCAGGATGAGACGACTGGGCGCTGCGAGGCGTGCCGCGTGTGCGAGGCGGGCTCGGGC CTCGTGTCTCTGCGCAGGACAAGCAGAAACCCGTGTGCGAGGAGTGCCCGACGGCACGTAT TCCGACGAGGCCAACACGTGGACCCGTGCTGCCCTGCACCGTGTGCGAGGACACCGAGCG CCAGCTCCCGGAGTGACACGCTGGGCGGACGCGGAGTGCGAGGAGATCCCTGGCCGTGGA TTACACGGTCCACACCCCGAGGGCTCGGACAGCACAGCCCCAGCACCAGGAGCGCTGAG GCACCTCCAGAAACAAGACCTCATAGCCAGCACGGTGGCAGGTGTGGTGACCACAGTGATGGG CAGCTCCACGCCGTGGTGACCCGAGGCACACCGACAACCTCATCCCTGTCTATTGCTCCAT CCTGGGTGCTGTGGTGTGGTCTGTGGCTTACATAGCCTTCAAGAGGTGAAAAACCAAAAGA ACAAGAATTTCTTGGTAAGAAGCCGGGAACAGACAACAGAAGTCATGAAGCCCAAGTGAATCA AAGGTGCTAAATGGTCGCCCAGGAGACATCCGTTGTGCTTGCTGCGTTTTGGAAGCTCTGAA GTCACATCACAGGACACGGGCGAGTGGAACCTTGCTCTATGCCAGCTCAGTCCCATCAGAG AGCGAGCGCTACCCACTTCTAAATAGCAATTTGCCGTTGAAGAGGAAGGGCAAAACCACTAGA ACTCTCCATCTTATTTTCATGTATATGTGTTTCA</p>
33	Matrice PD1 locus_IL15_2 A_sIL15Ra pCLS30513	<p>GACTCCCCAGACAGGCCCTGGAACCCCCCACCCTTCTCCCCAGCCCTGCTCGTGGTGACCGAA GGGGACAACGCCACCTTACCTGCAGCTTCTCCAACACATCGGAGAGCTTCGTGCTAAACTGG TACCGCATGAGCCCCAGCAACAGAGCGGACAAGCTGGCCGCTTCCCCGAGGACCGCAGGCCA GCCCGGCCAGGACTGCCGCTTCCGTGTACACAACTGCCAACGGGCGTGACTTCCACATGAG CGTGGTCAGGGCCCGCGCAATGACAGCGGCACCTACCTCTGTGGGGCCGGTTCTGGCGTGA AACAGACTTTGAATTTGACCTTCTCAAGTTGGCGGAGACGTGGAGTCCAACCCAGGGCCCG GTACCGGGTCCGCCACCATGGACTGGACTGGATTCTGTTCTCTGTTGCTGCTGCTACAAAGAG TGACAGCGGGCATTCATGTCTTATTGTTGGCTGTTTCAGTGCGAGGGCTTCTAAAAACAGAAGC CAACTGGGTGAATGTAAAGTGATTTGAAAAAATTGAAGATCTTATTCAATCTATGCATATTGA TGCTACTTTATATACGAAAGTGATTTACCCCCAGTTGCAAAAGTAACAGCAATGAAGTGCTTTC TCTTGGAGTTACAAGTTATTTCACTTGAGTCCGAGATGCAAGTATTTCATGATACAGTAGAAAA CTGATCATCTAGCAAAACAAGTTTGTCTTCTAATGGGAATGTAACAGAATCTGGATGCAAAAGA ATGTGAGGAACCTGGAGGAAAAAATATTAAGAATTTTGCAGAGTTTTGTACATATTGCCAAAT GTTTCATACACTCTTGGAGCGGAGCTACTAAGTTCAGCCTGCTGAAGCAGGCTGGAGACGT GGAGGAGAACCTTGGACCTGGGACCGGCTGTGCAACCATGGATTGGACGTGGATCCTGTTTCT CGTGGCAGCTGCCACAAGATTACAGTATCACGTGCCCTCCCCCATGTCCGTGGAACACGC AGACATCTGGGTCAAGAGCTACAGCTTGACTCCAGGGAGCGGTACATTTGTAACCTCTGGTTTC GAGCTCTAAAGCCGGCACGTCCAGCCTGACGGAGTGCGTGTGAACAAGGCCACGAATGTCGC CCAATGGACAACCCCGAGTCTCAAAATGCATTAGAGACCTGCCCTGGTTACCAAAAGGCCAGC GCCACCTCCACAGTAACGACGGCAGGGTGACCCACAGCCAGAGAGCCTCTCCCCTTCTG GAAAAAGGCCCGCAGCTTATCTCCAGCTCAAACAACACAGCGGCCACAACAGCAGCTATTG TCCCGGGCTCCAGCTGATGCTTCAAAATCACCTTCCACAGGAACACAGAGATAAGCAGTCA TGAGTCTCCACCGGCACCCCTCTCAGACAACAGCCAAGAACTGGGAACCTCACAGCATCCGC CTCCACACAGCCGCGAGGTGTGTATCCACAGGGCCACAGCGACACCACTGAGGGCAGAGGCA GGCTGCTGACCTGCGGCGACGTGAGGAGAAACCCGGGCCATGGGGCAGGTGCCACCGG CCGCGCATGAGACGGGCGCGCCTGCTGCTGTGCTGCTTCTGGGGGTGTCCTTTGGAGGTG CCAAGGAGGCATGCCCCACAGGCTGTACACACACAGCGGTGAGTGCTGCAAGCCTGCAAC CTGGGCGAGGGTGTGGCCAGCCTTGTGGAGCCAACAGACCGGTGTGTGAGCCCTGCGTGA CAGCGTGACGTTCTCCGACGTGGTGAGCGCGACCGAGCCGTGCAAGCCGTGCACCGAGTGCG TGGGGCTCCAGAGCATGTGCGGCGCGGTGCGTGGAAGGCCGATGACGCGGTGTGCGCGTGC CTACGGCTACTACAGGATGAGACGACTGGGCGCTGCGAGGCGTGCCTGCTGTGCGAGGCGG GCTCTGGGCTCGTGTCTCTGCCAGGACAAGCAGAACACCGTGTGCGAGGAGTGCCCGGAC GGCACGTATTCGACGAGGCCAACACCGTGGACCGTGCCTGCGCTGCACCGTGTGCGAGGA CACCAGCGCCAGCTCCGCGAGTGACACCGTGGGCCGACGCGAGTGCGAGGAGATCCCT GGCCGTGGATTACCGGTCCACACCCCGAGAGGGCTCGGACAGCACAGCCCCAGCACCCA GGAGCCTGAGGCACCTCCAGAACAAAGACCTCATAGCCAGCACGGTGGCAGGTGTGGTGACCA CAGTGATGGGCGAGCTCCAGCCCGTGGTGACCCGAGGCACCAACCAACCTCATCCCTGTCT ATTGCTCATCTCGCTGCTGTGTTGTGGGTCTTGTGGCTTACATAGCCTTCAAGAGGTGATC TAGAGGGCCCGTTTAAACCCGCTGATCAGCCTCGACTGTGCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTT GTTTGGCCCTCCCCCGTGCCTTCTTGACCTGGAAGGTGCCACTCCACTGTCTTTCTTAAT AAAAATGAGGAAATGTCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCTTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGG GCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCT CTATGACTAGTGCGCAATTCGGCGCAGATCAAAGAGAGCCTGCGGGCAGAGCTCAGGGTGACA GGTGCGGCTCGGAGGCCCGGGGCGAGGGTGAGCTGAGCCGCTCTGGGGTGGGTGTCCC CTCCTGCACAGGATCAGGAGCTCCAGGGTCTGAGGGCAGGGACCCCGAGCTCCAGTCCAGG GCTCTGTCTGCACTGGGGAATGTTGACCGGATCTGTGCTCTAGCTCTGGAAGCACCCC AGCCCTCTAGTGTGCTTACCCCTGACCTGACCTTCCACCTGACCCCTGCTTAACCCCT GACCTTTG</p>
34	Matrice CD25 locus_IL12a_2 A_IL12b pCLS30520	<p>GTTTATTATTCCTGTTCCACAGCTATTGTCTGCCATATAAAAACTTAGGCCAGGCACAGTGGCTC ACACCTGTAATCCAGCCTTTGGAAGGCCGAGGCAGGCAGATCACAAGGTGAGGAGTTGAG ACCAGCTGGCCAAACATAGCAAAACCCCATCTCTACTAAAAATACAAAAATTAGCCAGGCATGG TGGCGTGTGCACTGTTTAGAGTGAGGACCACTTTTTTGGTGCCGTGTACACATATGACCG TGACTTTGTTACACCACTACAGGAGGAAGAGTAGAAGAACAAATCGGTTCTGGCGTGAACAGAC TTTGAATTTTACCTTCTCAAGTTGGCGGGAGAGCTGGAGTCCAACCCAGGGCCCATGTGGCC CCCTGGGTGAGCCTCCAGGCCACCGCCCTCACCTGCCGCGGCCACAGGTCTGCATCCAGCGG CTCGCCCTGTGCTCCTGCACTGCGGCTCAGCATGTGTCCAGCGCGCAGCCTCCTCCTGTGG CTACCTGGTCTCCTGGACCACTCAGTTTGGCCAGAAACCTCCCCGTGGCCACTCCAGACC CAGGAATGTTCCATGCTTACCACTCCCAAAACCTGCTGAGGGCCGTCAGCAACATGCTCCA GAAGGCCAGACAACCTTAGAATTTACCCTTGCACTTCTGAAGAGATTGATCATGAAGATATCA</p>

		<p>CAAAAGATAAAACCAGCACAGTGGAGGCCTGTTTACCATTGGAATTAAACCAAGATGAGAGTTG CCTAAATTCCAGAGAGACCTCTTTCACTAATGGAGTTGCCCTGGCCTCCAGAAAGACCTCT TTTATGATGGCCCTGTGCCTTAGTAGTATTATGAAGACTTGAAGATGTACCAAGTGGAGTTCAA GACCATGAATGCAAAGCTTCTGATGGATCCTAAGAGGCAGATCTTTCTAGATCAAAACATGCTG GCAGTTATTGATGAGCTGATGCAGGCCCTGAATTTCAACAGTGAGACTGTGCCACAAAAATCCT CCCTTGAAGAACCGGATTTTTATAAACTAAATCAAGCTCTGCATCTTCTCATGCTTTCAGAA TTCGGGCAGTGACTATTGATAGAGTATGAGCTATCTGAATGCTTCCGGAAGCGGAGCTACTAA CTTCAGCCTGCTGAAGCAGGCTGGAGACGTGGAGGAGAACCCTGGACCTATGTGTACCAGCA GTTGGTCATCTCTTGGTTTTCCCTGGTTTTCTGGCATCTCCCTCGTGGCCATATGGGAAGTGA AGAAAGATGTTTATGTCGTAGAATTGGATTGGTATCCGGATGCCCTGGAGAAATGGTGGTCT CACCTGTGACACCCCTGAAGAAGATGGTATCACCTGGACCTGGACCCAGGACAGTGAGGTCTT AGGCTCTGGCAAAACCTGACCATCCAAGTCAAAGAGTTTGAGATGCTGGCCAGTACACCTGT CACAAAGGAGGCGAGGTTCTAAGCCATTGCTCCTGCTGCTTCAAAAAAGGAAGATGGAATTT GGTCCACTGATATTTTAAAGGACCAGAAAGAACCCAAAAATAAGACCTTTCTAAGATGCGAGGC CAAGAAATTATCTGGACGTTTACCTGCTGGTGGCTGACGACAATCAGTACTGATTTGACATTCA GTGTCAAAAGCAGCAGAGGCTCTTCTGACCCCAAGGGGTGACGTGCGGAGCTGCTACACTCT CTGCAGAGAGAGTCAAGGGGACAACAAGGAGTATGAGTACTCAGTGGAGTGCCAGGAGGAC AGTGCTTGGCCAGCTGCTGAGGAGAGTCTGCCCATGAGGTCTGTTGGTGGATGCCGTTCAAAAG CTCAAGTATGAAACTACACCAGCAGCTTCTCATCAGGGACATCATCAAACTGACCCACCCA AGAACTTGACAGTGAAGCCATTAAGAATTCTCGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTACCCCTG ACACCTGGAGTACTCCACATTCTTCTCTCTGACATTCTGCTTCAAGTTCAGGTCCAGGGCAAGAG CAAGAGAGAAAAAGATAGAGTCTTACCGGACAAAGACCTCAGCCACGGTCACTCTGCCGCAA AAATGCCAGCATTAGCTGCGGGCCAGGACCGCTACTATAGCTCATCTTGGAGCGAATGGGC ATCTGTGCCCTGCACTGAGGGCAGAGGCAGCTGCTGACCTGCGGCAGCTCGAGGAGAAAC CCGGGGCCATGGGGGCGAGGTGCCACCGGCCCGCCATGGACGGGCGCGCCTGCTGCTGTT GCTGCTTCTGGGGGTGTCCCTTGGAGGTGCCAAGGAGGCATGCCCAAGGCTGTACACAC ACAGCGGTGAGTGTGCAAGCCTGCAACCTGGGCGAGGGTGTGGCCAGCCTTGTGGAGCC AACCAGACGCTGTGTGAGCCCTGCTGACAGCGTGACGTTCTCCGACGTGTTGAGCGCGAC CGAGCCGTGCAAGCCGTGACCCGAGTGCCTGGGGTCCAGAGCATGTGCGCGCCGTGCGTG GAGGCCGATGACGCCGTGTGCCGTGCGCTACGGCTACTACCAGGATGAGACGACTGGGCG GTGCGAGGCGTGCCGCTGTGCGAGGCGGGCTCGGGCCTCGTGTCTCCTGCCAGGACAAGC AGAACACCGTGTGCGAGGAGTGCCCCGACGGCAGTATTCGACGAGGCCAACACGTTGGAG CCGTGCTTCCCTGACCCGTGTGCGAGGACACCGAGCGCAGCTCCGCGAGTGACACGCTG GGCCGACGCCGAGTGCGAGGAGATCCCTGGCCGTGGATTACACGGTCCACACCCCGAGAGG GCTCGGACAGCACGCCCCAGCACCCAGGAGCCTGAGGCACCTCCAGAACAGACCTCATA GCCAGCACGGTGGCAGGTGTGGTACCACAGTATGGGCGAGCTCCAGCCCGTGGTGACCCG AGGCACACCGCAACCTCATCCCTGTCTATTGTCTCATCTTGGCTGCTGTGGTGTGGGTCTT GTGGCCTACATAGCCTTCAAGAGGTGAAAAACCAAGAAAGAAAGAAATTTCTGGTAAGAAGCCG GGAACAGACAACAGAAAGTCAAGAGCCCAAGTAAATCAAGGTGCTAAATGGTCCGCCAGGA GACATCCGTTGTGCTTGCCTGCGTTTTGGAAGCTCTGAAGTACATCACAGGACACGGGCGAG TGGCAACCTTGTCTATGCCAGCTCAGTCCCATCAGAGAGCGAGCGCTACCCACTTCTAAATA GCAATTTCCCGGTTGAAGAGGAAGGGCAAAACCACTAGAACTCTCCATCTTATTTTCATGTATAT GTGTTTCAT</p>
35	Matrice PD1 locus_IL12a_ 2A_IL12b pCLS30511	<p>GACTCCCCAGACAGGCCCTGGAACCCCCACCTTCTCCCCAGCCCTGCTGCTGGTGACCGAA GGGGACAACGCCACCTTACCTGCAGCTTCTCCAACACATCGGAGAGCTTCTGCTGCTAAACTGG TACCGCATGAGCCCCAGCAACAGAGCGGACAAGCTGGCCGCCCTTCCCCGAGGACCGCAGCCA GCCCGGCCAGGACTGCCGCTTCCGTGTACACAACTGCCCAACGGGCGTGACTTCCACATGAG CGTGCTCAGGGCCCGCGCAATGACAGCGGCACCTACCTCTGTGGGGCCGGTTCTGGCGTGA AACAGACTTTGAATTTTGAACCTTCTCAAGTTGGCGGGAGACGTGGAGTCCAAACCCAGGGCCAT GTGGCCCCCTGGGTGAGCCTCCAGCCACCGCCCTCAGCTGCCGCGGCCACAGGTGTGCATC CAGCGGCTCGCCCTGTGTCCCTGCACTGCGGCTCAGCATGTGTCAGCGCGCAGCCTCCTC CTTGTTGGCTACCTGGTCTCTCTGGACCCTCAGTTTGGCCAGAAACCTCCCCGTGGCCACT CCAGACCCAGGAATGTTCCCATGCTTCAACCACTCCCAAAACCTGCTGAGGGCCGTGAGCAAC ATGCTCCAGAAAGGCCAGACAACTCTAGAATTTTACCCTTGCACTTCTGAAGAGATTGATCATGA AGATATCAGAAAAGATAAAACAGCACAGTGGAGGCCCTGTTTACCATTGGAATTAACCAAGAAT GAGAGTTGCCATAAATCCAGAGAGACCTCTTTCATAACTAATGGGAGTTGCCCTGGCCCTCCAGAA AGACCTCTTTATGATGGCCCTGTGCCTTAGTAGTATTATGAAGACTTGAAGATGTACCAAGGTG GAGTTCAAGACCATAAATGCAAGCTTCTGATGGATCCTAAGAGGCAGATCTTCTAGATCAAAA CATGCTGGCAGTTATTGATGAGCTGATGCAGGCCCTGAATTTCAACAGTGAGACTGTGCCACAA AAATCCTCCCTTGAAGAACCAGGATTTTATAAACTAAATCAAGCTCTGCATCTTCTCATGCT TTCAGAAATTCGGGCAGTGACTATTGATAGAGTATGAGCTATCTGAATGCTTCCGGAAGCGGAG CTACTAACTTCAAGCTGCTGAAGCAGGCTGGAGACGTGGAGGAGAAACCTGGACCTATGTGTC ACCAGCAGTTGGTATCTCTTGGTTTTCCCTGGTTTTCTGGCATCTCCCTCGTGGCCATATGG GAACTGAAGAAAGATGTTATGTCGTAGAATTGGATTGGTATCCGGATGCCCTGGAGAAATGG TGCTCTCACCTGTGACACCCCTGAAGAAGATGGTATCACCTGGACCTTGGACCAAGCAGTG AGGCTCTAGGCTTGGCAAAACCTGACCATCCAAGTCAAAGAGTTTGAGAGTGTGGCCAGTA CACCTGTCAAAAGGAGGCGAGGTTCTAAGCCATTGCTCTGCTGCTTCAAAAAAGGAAGAT GGAATTTGGTCCACTGATATTTTAAAGGACCAGAAAGAACCCAAAAATAAGACCTTTCTAAGATG CGAGGCCAAGAATTATCTGGACGTTTACCTGCTGGTGGCTGACGACAATCAGTACTGATTTG ACATCAGTGTCAAAGCAGCAGAGGCTCTTCTGACCCCAAGGGGTGACGTGCGGAGCTGCT ACACTCTCTGCAGAGAGTCAAGGGGACAACAAGGAGTATGAGTACTCAGTGGAGTGCCAG GAGGACAGTGCCTGCCAGCTGCTGAGGAGAGTCTGCCATTGAGGTGATGGTGGATGCCGTT CACAAAGCTCAAGTATGAAACTACACCAGCAGCTTCTCATCAGGGACATCATCAAACTGACC CACCAAGAAGTGCAGCTGAAGCCATTAAAGAATTCTCGGCAGGTGGAGGTGACGTGGGAGT</p>

		<p>ACCCTGACACCTGGAGTACTCCACATTCTCTCCTGACATTCTGCGTTTCAGGTCCAGGG CAAGAGCAAGAGAGAAAAGAAAGATAGAGTCTTACGGGACAAGACCTCAGCCACGGTCATCTG CCGCAAAAAATGCCAGCATTAGCGTGC GGCC CAGGACCGCTACTATAGCTCATCTTGGAGCGA ATGGGCACTCTGTGCCCTGCAGTGAGGGCAGAGGCAGCCTGCTGACCTCGGGCGACGTGAGG AGAAACCCCGGGCCATGGGGGCAGGTGCCACCGGCCGCGCCATGGACGGGGCCGCGCTGCT GCTGTTGCTGCTTCTGGGGGTGTCCCTTGGAGGTGCCAAGGAGGCATGCCCCACAGGCGCTGTA CACACACAGCGGTGAGTGCTGCAAAAGCCTGCAACCTGGGCGAGGGTGTGGCCAGCCTTGTG GAGCCAAACAGACCGTGTGTGAGCCCTGCTGGACAGCGTGACGTTCTCCGACGTGGTGAGC GGCAGCGAGCCGTGCAAGCGGTGCACCGAGTGCGTGGGGCTCCAGAGCATGTCCGGCGCCGT GCGTGAGGGCCGATGACGCCGTGTGCCCTGCGCCTACGGCTACTACCAGGATGAGACGACT GGGCGCTGCGAGGGCGTGCCGCGTGTGCGAGGCGGGCTCGGGCCTCGTGTCTCCTGCCAGG ACAAGCAGAACACCGTGTGCGAGGAGTGCCCGGACGGCACGTATTCGACGAGGCCAACCCAG GTGGACCCGTGCTGCCCTGCACCGTGTGCGAGGACACCGAGCGCCAGCTCCGCGAGTGACAC ACGCTGGGGCGACGCCGAGTGCGAGGAGATCCCTGGCCGTTGGATTACACGTTCCACACCC CAGAGGGCTCGGACAGCACAGCCCCAGCACCCAGGAGCCTGAGGCACCTCCAGAACAAAGAC CTCATAGCCAGCAGGTGGCAGGTGTGGTGACCAAGTGATGGGACGCTCCAGCCCGTGGT GACCCGAGGCACCCAGCAACCTCATCCCTGTCTATTGCTCCATCCTGGCTGCTGTGGTTGT GGGTCTTGTGGCTACATAGCCTTCAAGAGGTGATCTAGAGGGCCCGTTAAACCCGCTGATCA GCTCGACTGTGCCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTGCCCTCCCGCTGCTTCCCTTGA CCCTGGAAAGGTGCCACTCCCACTGTCTTTCTAATAAAAAAGAGAAATGCATCGCATTGTCT GAGTAGGTGTCTATTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGG AAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGACTAGTGGCGAATTCGGCGCAG ATCAAGAGAGCCTGCGGGCAGAGCTCAGGGTGACAGGTGCGGCCCTCGGAGGCCCGGGGCG AGGGGTGAGCTGAGCCGCTGCTGGGGTGGGTGTCCCTCCTGACAGGATCAGGAGCTCCAG GGTCTGAGGGCAGGACCCCCAGCTCCAGTCCAGGGGCTGTGCTCTGCACCTGGGGAAATGGT GACCGGCATCTGTCTCTAGCTCTGGAAGCACCCAGCCCTCTAGTCTGCCCTCACCCCT GACCCCTGACCCCTCACCCCTGACCCCTGCTTAAACCCCTGACCTTTG</p>
36	<p>삽입된 매트릭스 TRAC locus_CubiCA R CD22 (60 뉴클레오타이드 들의 업스트림 및 다운스트림)</p>	<p>ATGAGATCATGTCTTAACCTGATCCTCTTGTCCCACAGATATCCAGAACCTTGACCTGTTGCT GGGCTTTTTCCCATGCCTGCCCTTACTCTGCCAGAGTTATATTGCTGGGGTTTTGAAGAAGATC CTATTAAATAAAAGAAATAGCAGTATTATTAAGTAGCCCTGCAATTCAGGTTTCTTGAGTGCCA GGCCAGGCCTGGCCGTGAACGTTCACTGAAATCATGGCCTCTTGGCCAAGATTGATAGCTTGT GCTGTCCCTGAGTCCAGTCCATCACGAGCAGCTGGTTTCTAAGATGCTATTTCCCGTATAAA GCATGAGACCGTGACTTGCCAGCCCCACAGAGGCCCGCCCTTGTCATCACTGGCATCTGGAC TCCAGCCTGGGTTGGGGCAAGAGGGAATGAGATCATGTCTTAACCTGATCCTCTTGTCCCA CAGATATCCAGTACCCCTACGACGTGCCGACTACGCTCCGGTGAGGGCAGAGGAAGTCTTC TAACATGCGGTGACGTGGAGGAGAAATCCGGGGCCCGGATCCGCTCTGCCCCGTACCCGCTCTG CTGCTGCCACTGGCACTGCTGTGACGCTGCTAGGCCCGGAGGGGAGGCGAGCTGCCCTA CAGCAACCCAGCCTGTGACGCGGAGGCGGGCGGACGCGCGGAGGGGGTACCGAGGTGACG CTGCAGCAGAGCGGCCCTGGCTGGTGAAGCCAAGCCAGACACTGTCCCTGACCTGCGCCAT CAGCGCGCATTCGCTGAGCTCCAACTCCGCGCCTGGAATTGGATCAGGCAGTCCCTTCTCG GGGCTTGGAGTGGCTGGGAAGGACATACTATCGGTCTAAGTGGTACAAACGATTATGCCGTGTC TGTGAAGAGCAGAATCAACAACCTGACACCTCCAAGAAATCAGTTCTCTCTGACGTGAAT AGCGTGACACGAGGACACCGCGGTACTATTGCGCCAGGGAGGTGACCGGCGACCTGGA GGATGCCCTTGGATCTGGGGCCAGGGCAATGGTGACCGTGAGCTCCGGAGGGCGCGGAT CTGGCGGAGGAGGAAGTGGGGCGGCGGAGTGATATCCAGATGACACAGTCCCATCCTCT CTGAGCGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACAATCACCTGTAGGGCCTCCAGACCATCTGGTCT TACCTGAACCTGGTATCAGCAGAGGGCCCGCAAGGCCCTAATCTGCTGATCTACGACGCAAGC TCCCTGACAGAGCGGAGTGCCATCCAGATTCTCTGGCAGGGGCTCCGGCACAGACTTACCCCTG ACCATCTCTAGCCTGCAGGCCGAGGACTTCGCCACCTACTATTGCCAGCAGTCTTATAGCATCC CCCAGACATTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCAAGTCCGATCCCGAAGCGGAGGGGGA GGCAGCTGCCCTACAGCAACCCAGCCTGTGACGCGGAGGCGGCGGACGAGCTGCCCA CCCAGGGCACCTTCTCAACGTGTCCACCAACGTGAGCCAGCCAAGCCACCACCACCGCCT GTCTTATTCCAATCCTTCCCTGTGTGCTCCCAACCAACCCCGCTCCAGGCCCTTACCCC CGCACCAACTATTGCTCCAGCCACTCTCACTGCGGCCCTGAGGCCGTGTCGGCCCGCTGCTGG AGGCGCAGTGATACAAAGGGGCGCTGATTTGCGCTGCGATATTTACATCTGGGCAACCCCTCGC CGGCACCTGCGGGGTGCTTCTCCTCTCCCTGGTGATTACCCTGTATTGACAGCGGGGCGGAA GAAGCTCCTCTACATTTTTAAGCAGCCTTTCATGCGGCCAGTGACAGCAACCAAGAGGAGGAT GGGTGTTCTCGCAGATTCCCTGAGGAAGAGGAAGGCGGGTGCGAGCTGAGAGTGAAGTTCTC CAGGAGCGCAGATGCCCCCGCTATCAACAGGGCCAGAACAGCTCTACAACGAGCTTAACCT CGGGAGGGCGCAAGAAATACGACGTGTTGGATAAGAGAAGGGGGCGGGACCCCGAGATGGGA GGAAAGCCCCGGAGGAAGAACCCTCAGGAGGGCCTGTACAACGAGCTGCAGAAAGGATAAGAT GGCCGAGGCCCTACTCAGAGATCGGGATGAAGGGGAGCGGCGCCGCGGGAAGGGGACAGAT GGGCTCTACCAGGGGCTGAGCACAGCCACAAAGGACACATACGACGCTTGCACATGCAGGC CCTTCCACCCCGGGAATAGCTAGAGGGCCGTTTAAACCCGCTGATCAGCCTCGACTGTGCC TTCTAGTTGCCAGCATCTGTTGTTGCCCTCCCGCTGCTTCTTGACCTGGAAGGTGCC ACTCCCACTGTCTTCTTAATAAAATGAGGAAATTCATCGCATTGCTGAGTAGGTGTCTTCT TATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGC ATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGACTAGTGCGGAATTCGGGTGACAGCTGAGAGACTC TAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTACCGATTGATTCTCAACAAATGTGTCAAAA GTAAGGATTTCTGATGTATATCACAGACAAACTGTCTAGACATGAGGTCTATGGACTTCAAG AGCAACAGTGCTGTGGCTGGAGCAACAACTGACTTTGATGTGCAAAACGCTTCAACAACA GCATTATTCAGAAAGACACCTTCTTCCCAGCCAGGTAAGGGCAGCTTTGGTGCTTCGCAG GCTGTTTCTTGTTCAGGAATGGCCAGGTTCTGCCAGAGCTCTGGTCAATGATGTCTAAAAC TCCTCTGATTGGTGGTCTCGGCCCTATCCATTGCCACCAAAACCTCTTTTACTAAGAAACAGT</p>

		GAGCCTTGTCTGGCAGTCCAGAGATGACACGGGAAAAAGCAGATGAAGA
37	삽입된 매트릭스 CD2 5 locus_IL15_2 A_sl15Ra (60 뉴클레오타이드의 업스트림 및 다운스트림)	AGTGCTGGCTAGAAACCAAGTGCTTTACTGCATGCACATCATTTAGCACAGTTAGTTGCTGTTA TTATTCTGTTCCACAGCTATTGTCTGCCATATAAAACCTTAGGCCAGGCACAGTGGCTCACACC TGTAATCCCGACCTTTGGAAGCCGAGGCAGGCAGATCACAAGGTCAGGAGTTTCAGAGCCAG CCTGGCCAAACATAGCAAAACCCCATCTCTACTAAAAATACAAAATTAGCCAGGCATGGTGGCG TGTGCACTGGTTAGAGTGAGGACCACATTTTTTGGTGCCGTGTACACATATGACCGTGACTT TGTTACACCACTACAGGAGGAAGAGTAGAAGAACAATCGGTTCTGGCGTGAACACAGCTTTGAA TTTTGACCTTCTCAAGTTGGCGGGAGACGTGGAGTCCAACCCAGGGCCCGGTACCGGGTCCGC CACCATGGACTGGACCTGGATTCTGTTCTCGTGGCTGCTGCTACAAGAGTGACACAGCGCAT TCATGTCTTCAATTTGGGCTGTTTCAGTGCAGGGCTTCTCTAAAACAGAAAGCCAACTGGGTGAAT GTAATAAGTGATTTGAAAAAATTGAAGATCTTATTCAATCTATGCATATTGATGCTACTTTATATA CGGAAAGTGATGTTCAACCCAGTTGCAAGTAAACAGCAATGAAGTGCTTTCTTGGAGTTACA AGTTATTTCACTTGAGTCCGAGATGCAAGTATTCTATGATACAGTAGAAAATCTGATCATCTTAG CAAAACAACAGTTTGTCTTCTAATGGGAATGTAAACAGAACTGGATGCAAGAATGTGAGGAACT GGAGGAAAAAATATTAAAGAATTTTGCAGAGTTTGTACATATTGTCCAAATGTTTCATCAACAC TTCTGGAAGCGGAGCTACTAATTCAGCCTGCTGAAGCAGGCTGGAGACGTGGAGAGAAACCC TGGACCTGGGACCGGCTCTGCAACCATGGATTGGACGTGGATCCTGTTTCTCGTGGCAGCTGC CACAAGAGTTACAGATATCAGGTGCCCTCCCCCATGTCCGTGGAACACGCAGACATCTGGGT CAAGAGCTACAGCTTGTACTCCAGGGAGCGGTACATTTGTAAGTCTGGTTTCAAGCGTAAAGCC GGCACGTCCAGCTGACGGAGTGCCTGTTGAACAAGGCCACGAATGTCGCCCACTGGACAAC CCCCAGTCTCAAAATGATTAGAGACCCCTGCCCTGGTTACCAAAAGGCCAGCGCCACCTCCAC AGTAACGACGGCAGGGGTGACCCACAGCCAGAGAGCCTTCCCCCTTCTGGAAAAGAGCCCG CAGCTTTATCTCCAGCTCAAAACAACACAGCGGCCACAAACAGCAGCTATTGTCGGGGCTCCC AGCTGATGCTTCAAAATCACCCTTCCACAGGAACACAGAGATAAGCAGTCATGATCCTCCCA CGGCACCCCTCTCAGACAACAGCCAAAGAACTGGGAACTCACAGCATCCGCCCTCCACACGCC GCCAGGTGTGTATCCACAGGGCCACAGCGACACCACTGAGGGCAGAGGCAGCTGCTGACCT CGCGCGACGTCTGAGGAGAACCCCGGCCATGGGGCAGGTGCCACCGGCCGCGCCATGGA CGGGCCCGCGCTGCTGCTGTTGCTGCTTCTGGGGGTGTCCTTGGAGGTGCCAAGGAGGCAT GCCCCACAGGCCCTGTACACACACAGCGGTGAGTGCTGCAAGCCCTGCAACCTGGGCAGGGT GTGGCCACGCCCTTGTGAGGCCAACACAGCCGTGTGTGAGCCCTGCCTGGACAGCGTGACGTT CTCCGACGTGTGTGAGCGCAGCCGAGCCGTGCAAGCCGTGCACCGAGTGCGTGGGGCTCCAGA GGATGTCGGCGCGTGCGTGGAGGCCGATGACGCCGTGTGCCGTGCGCCTACGGCTACTAC CAGGATGAGACGACTGGGCGCTGCGAGGCGTGCCCGCTGTGCGAGGCGGGCTCGGGCCTCG TGTTCTCTGCCAGGACAAGCAGAACACCGTGTGCGAGGAGTGCCCGACGGCAGCTATTCCG ACGAGGCCAACCAACGTGGACCCGTGCCCTGCCCTGCACCGTGTGCGAGGACACCGAGCGCCAG CTCCGCGAGTGACACAGCTGGGGCCAGCCGAGTGCGAGGAGATCCTTGGCCGTTGGATTAC ACGGTCCACACCCCGAGGGCTCGGACAGCACAGCCCCCAGCACCCAGGAGCCTGAGGCAC CTCCAGAACAGACCTCATAGCCAGCACGGTGGCAGGTGTGTTGACACAGTGATGGGCAGCT CGCATCCCGTGGTGACCCGAGGCCACACCGACAACCTCATCCCTGTCTATTGCTCATCTCGG CTGCTGTGGTTGTGGTCTTGTGGCTACATAGCCTTCAAGAGGTGAAAAACCAAAAGAACAA AATTTCTTGGTAAGAAGCCGGGAACAGACAACAGAAAGTCATGAAGCCCAAGTGAATCAAAGGT GCTAAATGGTCGCCAGGAGACATCCGTTGTGCTTGCCTGCGTTTGGAAAGCTCTGAAGTCACA TCACAGGACACGGGCGAGTGGCAACCTTGTCTATGCCAGCTCAGTCCCATCAGAGAGCGAG CGCTACCCCACTTCAATAGCAATTCGCGCTTGAAGAGGAAGGGCAAAACCACTAGAACTCTC CATCTTATTTTATGTATATGTGTTCAATTAAGCATGAATGGTATGGAACCTCTCCACCTATAT GTAGTATAAAGAAAGTAGGTT
38	삽입된 매트릭스 PD1 locus_IL15_2 A_sl15Ra (60 뉴클레오타이드의 업스트림 및 다운스트림)	GGTGGCCGGGGAGGCTTTGTGGGGCCACCCAGCCCTTCTCACCTCTCTCCATCTCTCAGAC TCCCCAGACAGCCCTGGAACCCCCACCTTCTCCCAGCCCTGCTCGTGGTGACCGAAGG GGACAACGCCACCTTCACCTGCAGCTTCTCAACACATCGGAGAGCTTCGTGCTAACTGGTAC CGCATGAGCCCCAGCAACCCAGGACAAGCTGGCCGCTTCCCCAGGACCGCAGCCAGCC CGGCGAGGACTGCCGCTTCCGTGTACACAAGTGCCTAACGGGGGTGACTTCCACATGAGCGT GGTCAGGGCCCGCGCAATGACAGCGGCACCTACCTCTGTGGGGCCGGTTCTGGCGTGAAAC AGACTTTGAATTTGACCTTCTCAAGTTGGCGGGAGACGTGGAGTCCAACCCAGGGCCCGGTA CCGGGTCCGCCACCATGGACTGGACCTGGATTCTGTTCTCTCGTGGCTGCTGCTACAAGAGTGC ACAGCGGCATTCTATGCTTCTTATTTGGGCTGTTTCAGTGCAAGGCTTCTTAAACAGAAGCCAA CTGGGTGAATGTAAAGTGATTTGAAAAAATTGAAGATCTTATTCAATCTATGCATATTGATGC TACTTTATACGGAAAGTGATGTTACCCCAAGTTCGAAAGTAAACAGCAATGAAGTGCTTTCTCT TGGAGTTACAAGTTATTTCACTTGAGTCCGGAGATGCAAGTATTCTATGATACAGTAGAAAATCTG ATCATCTAGCAAAACAAGTTTGTCTTCTAATGGGAATGTAAACAGAACTCGGATGCAAAAGATG TGAGGAATGGAGGAAAAAATATTAAGAATTTTTGCAGAGTTTTGTACATATTGTCCAAATGTT CATCAACACTTCTGGAAGCGGAGCTACTAATTCAGCCTGCTGAAGCAGGCTGGAGACGTGGA GGAGAACCCTGGACCTGGGACCGGCTCTGCAACCATGGATTGGACGTGGATCCTGTTTCTCGT GGCAGCTGCCACAAGAGTTACAGATATCACGTGCCCTCCCCCATGTCCGTGGAACACGCAGA CATCTGGGTCAAGAGCTACAGCTTGTACTCCAGGGAGCGGTACATTTGTAAGTCTGGTTTCAAG CGTAAGGCCCGCACGTCCAGCCTGACGGAGTGCGTGTGTAACAAGGCCAGAAATGTCGCCCA CTGGACAACCCCCAGTCTCAAAATGCAATTAGAGACCTGCCCTGGTTTACCAAAAGGCCAGCGCC ACCCCTCACAGTAACGACGGCAGGGGTGACCCACAGCCAGAGAGCCTTCCCTTCTTGGA AGAGCCCGCAGCTTCTATCTCCAGCTCAAAACAACAGCGGCCACAACAGCAGCTATTGTCC GGGCTCCAGCTGATGCTTCAAAATCACCCTTCCACAGGAACCAAGAGATAAGCAGTCATGAG TCCTCCACGGCACCCCTCTCAGACAACAGCCAAGAACTGGGAACTCACAGCATCCGCCCTCC CACCAGCCGCCAGGTGTGTATCCACAGGGCCACAGCGACCACTGAGGGCAGAGGCAGCCT GCTGACCTGCGGGCAGCTCGAGGAGAACCCCGGGCCATGGGGCAGGTGCCACCGGCCG GCCATGGACGGGCGCGCTGCTGCTGTTGCTGCTTCTGGGGGTGTCCTTGGAGGTGCCAA

		GGAGGCATGCCCCACAGGCCTGTACACACACAGCGGTGAGTGCTGCAAAAGCCTGCAACCTGG GCGAGGGTGTGGCCACGCCTTGTGGAGCCAAACAGACCGTGTGTAGCCCTGCCTGGACAGC GTGACGTTCTCCGACGTGGTGAGCGCCGACCGAGCCGTGCAAGCCGTGACCCGAGTGCCTGGG GCTCCAGAGCATGTGCGCGCCGTGCGTGGAGGCCGATGACGCCGTGTGCCGTGCGCTACG GCTACTACCAGGATGAGACGACTGGGCGCTGCGAGGCGTGCCGCGTGTGCGAGGCGGGCTC GGGCCTCGTGTCTCCTGCCAGGACAAAGCAGAACACCGTGTGCGAGGAGTGCCCGCAGGGCA CGTATTCCGACGAGGCCAACACGTGGACCCGTGCCCTGCCCTGACCGTGTGCGAGGACACC GAGCGCCAGCTCCGCGAGTGCCACACGCTGGGCCGACGCCGAGTGCCGAGGAGATCCCTGGCC GTTGGAATTACACGGTCCACACCCCAAGGGCTCGGACAGCACAGCCCCAGCACCCAGGAG CCTGAGGCACCTCCAGAACAAGACCTCATAGCCAGCACGGTGGCAGGTGTGGTGACCACAGTG ATGGGCGAGCTCCAGCCCGTGGTGACCCGAGGCAACCCGACAACTCATCCCTGTCTATTGC TCCATCCTGGCTGCTGTGGTTGTGGGTCTTGTGGCTACATAGCCTTCAAGAGGTGATCTAGAG GGCCCGTTTAAACCCGCTGATCAGCCTCGACTGTGCCCTTAGTTGCCAGCCATCTGTGTTTG CCCCCCCCGTGCCTTCTTGACCCCTGGAAGGTGCCACTCCACTGTCTTCTTAATAAAAT GAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAG GACGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTAT GACTAGTGGCGAATTGCGCGCAGATCAAAGAGAGCCTGCGGGCAGAGCTCAGGGTGACAGGT GCGGCCCTCGAGGGCCCCGGGGCAGGGGTGAGCTGAGCCGGTCTGGGGTGGGTGTCCCTC CTGCACAGGATCAGGAGCTCCAGGGTCTGAGGGCAGGGACCCCCAGCTCCAGTCCAGGGCT CTGTCTGCACCTGGGGAATGGTGACCGGCATCTGTCTCTAGCTCTGGAAGCACCCAGC CCCTCTAGCTGTGCCCTACCCCTGACCCCTGACCCCTGACCCCTGACCCCTGCTTAACCCCTGAC CTTTGTGCCCTTCCAGAGAGAAGGGCAGAAGTGCCACAGCCACCCAGCCCTCACCAGG CC
39	삽입된 매트릭스 CD25 locus_IL12a_ 2A_IL12b (60 뉴클레오타이드 들의 업스트림 및 다운스트림)	AGTGCTGGCTAGAAACCAAGTGCTTTACTGCATGCACATCATTTAGCACAGTTAGTTGCTTTA TTATTCCTGTTCCACAGCTATTGTCTGCCATATAAAAACTTAGGCCAGGCACAGTGGCTCACACC TGTAATCCCAGCACTTTGAAGGCCGAGGCGAGGCAGATCAAAAGTCAAGGATTCGAGACCAG CCTGGCCAAACATAGCAAAACCCCATCTCTACTAAAAATCAAAAAATTAGCCAGGCATGGTGGCG TGTGCACCTGGTTAGAGTGAGGACACATTTTTTTGGTGCCGTGTACACATATGACCGTGACTT TGTTACACCACCTACAGGAGGAAGAGTAGAAGAACAAATCGTTCTGGCGTGAACAGACTTTGAA TTTTGACCTTCTCAAGTTGGCGGGAGACGTGGAGTCCAAACCCAGGGCCCATGTGGCCCCCTGG GTCAGCCTCCAGCCACCGCCCTCAGCTGCCGCGGCCACAGGTCTGCATCCAGCGGCTCGCC CTGTGTCCCTGCAGTGCCGCTCAGCATGTGTCCAGCGCGCAGCCTCCTCCTGTGGCTACCC TGGTCTCCTGGACCACTCAGTTTGGCCAGAAACCTCCCCGTGGCCACTCCAGACCCAGGAA TGTTCCCATGCCCTCACCACCTCCCAAAACCTGCTGAGGGCCGTGAGCAACATGCTCCAGAAAG CCAGACAAACTCTAGAATTTTACCCTTGACCTTCTGAAGAGATTGATCATGAAGATATCACAAAA GATAAAACCCAGCACAGTGGAGGCCCTGTTTACCATTGGAATTAACCAAGAAATGAGAGTTGCCATA ATTCCAGAGAGACCTCTTTTATAACTAATGGGAGTTGCTGGCCCTCCAGAAAGACCTCTTTATG ATGGCCCTGTGCCTTAGTAGTATTATGAAGACTTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCA TGAATGCAAAAGCTTCTGATGATCCTAAGAGGCAGATCTTCTAGATCAAAACATGCTGGCAGTT ATTGATGAGCTGATGCAGGCCCTGAATTTCAACAGTGAGACTGTGCCACAAAAATCCTCCCTTG AAGAACCGGATTTTTATAAACTAAATCAAGCTCTGCATACCTTCTCATGCTTTCAGAAATTCGGG CAGTGACTATTGATAGAGTGATGAGCTATCTGAATGCTTCCGGAAGCGGAGCTACTAATCTCAG CCTGCTGAAGCAGGCTGGAGACGTGGAGGAGAACCCTGGACCTATGTGTACACGACGTTGGT CATCTCTTGGTTTTCCCTGGTTTTTCTGGCATCTCCCTCGTGCCCATATGGGAAGTGAAGAAA GATGTTTATGTCGTAGAATTGGATTGGTATCCGGATGCCCTGGAGAAATGGTGGTCTCACCT GTGACACCCCTGAAGAAGATGGTATCACCTGGACCTGGACCCAGAGCAGTGAGGTCTTAGGCT CTGGCAAAACCTGACCATCCAAGTCAAGAGTTTGGAGATGCTGGCCAGTACACCTGTCACAA AGGAGGCGAGGTTCTAAGCCATTGCTCCTGCTGCTTCAAAAAAGGAAGATGGAATTTGGTCC ACTGATATTTTAAAGGACCAGAAAGAACCCAAAAATAAGACCTTTCTAAGATGCGAGGCCAAGAA TTATCTGGACGTTTACCTGCTGGTGCTGACGACAAATCAGTACTGATTGACATTCAGTGTCA AAAGCAGCAGAGGCTCTTCTGACCCCAAGGGGTGACGTGCGGAGCTGCTACACTCTCTGCAG AGAGAGTCAGAGGGGACAACAAGGATATGAGTACTCAGTGGAGTGCCAGGAGGACAGTGCC TGCCAGCTGCTGAGGAGAGTCTGCCATTGAGGTGATGGTGGATGCCGTTTCAAGCTCAAG TATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTATCAGGGACATCATCAAACCTGACCCACCCAAAGAACTT GCAGCTGAAGCCATTAAAGAAATCTCGGCAAGTGGAGGTGAGTGGAGTACCTGACACCTG GAGTACTCCACATTCTTCTCCTGACATTCTGCGTTTCAAGTCCAGGGCAAGAGCAAGAGA GAAAAGAAAGATAGAGTCTTACGAGCAAGACCTCAGCCACGGTCTATGTCGCCAAAAATGCCA GCATTAGCGTGCGGGCCAGGACCGCTACTATAGCTCATCTTGGAGCGAATGGGCATCTGTGC CCTGCAGTGAGGGCAGAGGCAGCCTGCTGACCTGCGGCGACGTGAGGAGAACCCCGGGCC CATGGGGCAGGTGCCACCGGCCGCGCCATGGACGGGCCGCGCTGCTGCTGTTGCTGCTTC TGGGGGTGTCCTTGGAGGTGCCAAGGAGGCATGCCACAGGCCGTGACACACACAGCGGT GAGTGCTGCAAAAGCTGCAACCTGGGCGAGGGTGTGGCCAGCCTTGTGGAGCCAAACAGAC CGTGTGTGAGCCCTGCTGGACAGCGTGACGTTCTCCGACGTGGTGAGCGCGACCGAGCCGT GCAAGCCGTGACCCAGTGCGTGGGGCTCCAGAGCATGTCGGCGCCGTGCGTGGAGGCCGA TGACGCCGTGTGCCGTGCGCTACGCTACTACCAGGATGAGACGACTGGGCGCTGCGAGG CGTGCCCGCTGTGCGAGGCGGGCTCGGGCTCGTGTTCTCTGCCAGGACAAGCAGAACACC GTGTGCGAGGAGTGCCCGACGGCACGTATTCCGACGAGGCCAACACGTGGACCCGTGCCT GCCCTGCACCGTGTGCGAGGACACCGAGCGCCAGCTCCGCGAGTGACACAGCTGGGCCGAC GCCGAGTGCGAGGAGATCCTTGGCCGTTGATTACACGGTCCACACCCCAAGAGGGCTCGGA CAGCACAGCCCCAGCACCCAGGAGCCTGAGGCACCTCCAGAAACAAGACCTCATAGCCAGCA CGGTGGCAGGTGTGGTGACACAGTGATGGGCGCTCCAGCCCGTGGTGACCCGAGGCACC ACCGACAACCTCATCCCTGTCTATTGCTCCATCCTGGCTGCTGTGGTGTGGGCTTGTGGCT ACATAGCCTTCAAGAGGTGAAAAACCAAGAAACAAGAAATTTCTGGTAAGAACCCGGGAACAG ACAACAGAAGTCATGAAGCCCCAAGTGAATCAAGGTGCTAAATGGTCGCCAGGAGACATCC

		<p>GTTGTGCTTGCTGCGTTTTGGAAGCTCTGAAGTCACATCACAGGACACGGGGCAGTGGAACCTTGCTCTATGCCAGCTCAGTCCCATCAGAGAGCGAGCGCTACCCACTTCTAAATAGCAATTCGCCCGTTGAAGAGGAAGGGCAAACCACTAGAACTCTCCATCTTATTTTCATGTATATGTGTTCA TGAATGGTATGGAAGCTCTCTCCACCCTATATGTAGTATAAGAAAAAGTAGGTT</p>
40	삽입된 매트릭스 PD1 locus_IL12a_2A_IL12b (60 뉴클레오타이드의 업스트림 및 다운스트림)	<p>GGTGGCCGGGGAGGCTTTGTGGGGCCACCCAGCCCTTCCTCACCTCTCTCCATCTCTCAGAC TCCCCAGACAGCCCTGGAACCCCCACCTTCTCCCCAGCCCTGCTCGTGGTGACCGAAGG GGAACAACGCCACCTTCACCTGCAGCTTCTCCAACACATCGGAGAGCTTCGTGCTAAACTGGTAC CGCATGAGCCCCAGCAACAGAGCGGACAAAGCTGGCCGCCCTCCCCGAGGACCGCAGCCAGCC CGGCCAGGACTGCCGCTTCCGTGTACACAACCTGCCAACGGGCGTGACTTCCACATGAGCGT GGTCAAGGGCCCGCGCAATGACAGCGGCACCTACCTCTGTGGGGCCGGTTCTGGCGTGAAAC AGACTTTGAATTTTACCTTCTCAAGTTGGCGGGAGACGTGGAGTCCAACCCAGGGCCCATGT GGCCCCCTGGGTGAGCTCCAGCCACCGCCCTCACCTGCCGCGGCCACAGGTTGTCATCCA GCGGCTCGCCCTGTGTCCTGCAAGTGGCGGCTCAGCATGTGTCCAGCGCGCAGCTCTCTCT GTGGCTACCCCTGGTCTCTCTGGACCACCTCAGTTTGGCCAGAAACCTCCCCGTGGCCACTCCA GACCCAGGAATGTTCCCATGCCCTCACCACTCCCAAAACCTGCTGAGGGCCGTGACCAACATG CTCAGAAAGGCCAGACAACTCTAGAATTTTACCCTTGCACTTCTGAAGAGATTGATCATGAAGA TATCACAAGAGATAAAACAGCACAGTGGAGGGCTGTTTACCATTGGAATTAAACCAAGATGAG AGTTGCTCTAAATTCAGAGAGACCTCTTTCATAACTAATGGGAGTTGCTGGCTCCAGAAAGA CCTCTTTTATGATGGCCCTGTGCCCTAGTAGTATTATGAAGACTTGAAGATGTACAGGTGGAG TTCAAGACCATTGAATGCAAGCTTCTGATGGATCCTAAGAGGCAGATCTTTCTAGATCAAAACAT GCTGGCAGTTATTGATGAGCTGATGCAGGCCCTGAATTTCAACAGTGAGACTGTGCCACAAAAA TCCTCCCTTGGAAGAACCGGATTTTATAAACTAAATCAAGCTCTGCATACCTTCTTCATGCTTTC AGAATTCGGGCAGTGACTATTGATAGAGTGATGAGCTATCTGAATGCTTCCGGAAGCGGAGCTA CTAACCTCAGCCTGCTGAAGCAGGCTGGAGACGTGGAGGAGAAACCTGGACCTATGTGTCACC AGCAGTTGGTCTATCTTTGGTTTTCCCTGGTTTTTCTGGCATCTCCCTCGTGCCCATATGGGAA CTGAAGAAGATGTTTATGTCGTAGAATTGGATTGGTATCCGGATGCCCTGGAGAAATGGTGG TCCTCACCTGTGACACCCCTGAAGAAGATGGTATCACCTGGACCTTGGACCAGACAGTGAAG TCTTAGGCTCTGGCAAAACCTGACCATCCAAGTCAAAGAGTTTGGAGATGCTGGCCAGTACAC CTGTGCACAAAGGAGCGGAGGTTCTAAGCCATTCGCTCCTGCTGCTTCAAAAAAGGAAGTGGGA ATTTGGTCCACTGATATTTTAAAGGACCAAGAAAGAACCCAAAAAATAGACCTTTCTAAGATGCGA GGCCAAAGAAATTATCTGGACGTTTACCTGCTGGTGGCTGACGACAATCAGTACTGATTTGACA TTCAGTTGGTCTATCTTTGGTTTTCCCTGGTTTTTCTGGCATCTCCCTCGTGCCCATATGGGAA CTCTCTGCAGAGAGAGTCAAGGGGACAACAAGGAGTATGAGTACTCAGTGGAGTGCCAGGAG GACAGTGGCTGCCAGCTGCTGAGGAGAGTCTGCCATTGAGGTGATGGTGGATGCCGTTTAC AAGCTCAAGTATGAAACTACACAGCAGCTTCTTCTCAGGGACATCATCAAACTGACCCAC CCAAGAACTTGACAGCTGAAGCCATTAAGAATTTCTCGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTACC CTGACACCTGGAGTACTCCACATTCTACTTCTCCCTGACATTTCTGCGTTTCCAGTCCAGGGCAA GAGCAAGAGAGAAAAAGAGATAGAGTCTTACGAGACAAGACCTCAGCCACGGTCACTGCGG CAAAAATGCCAGCATTAGCGTGGCGGCCAGGACCGCTACTATAGCTCATCTTGGAGCGAATG GGCATCTGTGCCCTGCAAGTGAAGGACAGGCGAGCCTGCTGACCTGCGGCGCAGCTCGAGGAGA ACCCCGGGGCCATGGGGGCGAGGTGCCACCGGCGCGCCATGGACGGGCGCGCCTGCTGCT GTTGCTGCTTCTGGGGGTGTCCTTGGAGGTGCCAAGGAGGCATGCCCCACAGGCCCTGTACAC ACACAGCGGTGAGTGCTGCAAAAGCCTGCAACCTGGGCGAGGGGTGGGCCAGCCTTGTGGAG CCAACCAGACCGTGTGTGAGCCCTGCCCTGGACAGCGTGACGTTCTCCGACGTGGTGAGCGCG ACCGAGCGGTGCAAGCGGTGACACCGAGTGCGTGCGGCTCCAGAGCATGTGCGGCGCGTGCCT GGAGGCCGATGACGCCGTGTGCCGCTGCGCCTACGGCTACTACCAGGATGAGACGACTGGGC GCTGCGAGGCGTGCCGCGTGTGCGAGGCGGGCTCGGGCCTCGTGTCTCTGCCAGGACAAG CAGAACACCGTGTGCGAGGAGTGCCCGCAGCGCACGTATCCGACGAGGCCAACACAGTGGA CCCGTGCCCTGCCCTGACCGGTGTGCGAGGACACCGAGCGCCAGCTCCGCGAGTGACACGCT GGGCCGACGCGGAGTGCGAGGAGATCCTTGCCGCTTGATTAACCGGTCCACACCCCCAGAG GGCTCGGACAGCACAGCCCCAGCACCCAGGAGCCTGAGGCACCTCCAGAAACAAGACCTCAT AGCCAGCACGGTGGCAGGTGTGGTGACACAGTGATGGGCAGCTCCAGCCCGTGGTGACCC GAGGCACACCCGACAACCTCATCCCTGTCTATTGCTCCATCCTGGCTGCTGTGGTTGTGGGTCT GTGGCCTACATAGCCTTCAAGAGGTGATCTAGAGGGCCGTTTAAACCCGCTGATACGCCTC GACTGTGCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTGCCCTCCCCGTGCTTCTTGACCCTG GAAGGTGCCACTCCCACTGTCTTTCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTTGCTGAGTA GGTGTCTATTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGAC AATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGACTAGTGGCGAATTGGCGCAGATCAA AGAGAGCCTGCGGGCAGAGCTCAGGGTGACAGGTGCGGCTCGGAGGCCCCGGGGCAGGGG TGAGCTGAGCCGCTGCGGGTGGGTGTCCTCTGACAGGATCAGGAGCTCCAGGGTCG TAGGGCAGGGACCCCGAGTCCAGTCCAGGGCTCTGCTGACCTGGGAATGGTGACCG GCATCTCTGTCTCTAGCTCTGGAAGCACCCAGCCCTCTAGTCTGCCCTCACCCCTGACCCCT GACCCCTCACCCCTGACCCCGTCTAACCCCTGACCTTTGTGCCCTTCCAGAGAGAAGGGCAGA AGTGCCACAGCCACCCAGCCCTCACCCAGGCC</p>
41	업스트림 TRAC locus 폴리뉴클레오타이드 서열	<p>ATGAGATCATGTCTTAACCTGATCCTCTGTCCACAGATATCCAGAACCCTGACC CTG</p>
42	다운스트림	<p>GAAACAGTGAGCCTTGTCTGGCAGTCCAGAGAATGACACGGGAAAAAAGCAGATG</p>

	TRAC locus 폴리뉴클레오티드 서열	AAGA
43	업스트림 CD25 locus 폴리뉴클레오티드 서열	AGTGCTGGCTAGAAACCAAGTGCTTTACTGCATGCACATCATTTAGCACAGTTAGTTGCT
44	다운스트림 CD25 locus 폴리뉴클레오티드 서열	GAATGGTATGGAACCTCTCCACCCTATATGTAGTATAAAGAAAAGTAGGTT
45	업스트림 PD1 locus 폴리뉴클레오티드 서열	GGTGGCCGGGGAGGCTTTGTGGGGCCACCCAGCCCCCTTCCTCACCTCTCTCCATCTCTCA
46	다운스트림 PD1 locus 폴리뉴클레오티드 서열	TGCCCTTCAGAGAGAAGGGCAGAAAGTGCCACAGCCACCCAGCCCCCTCACCCAGGCC
47	IL-12a 폴리뉴클레오티드	ATGTGGCCCCCTGGGTACGCTCCAGCCACCGCCCTCACCTGCCGCGGCCACAGGTCTGCATCCAGCGGCTCGCCCTGTGTCCCTGCAGTGCCGGCTCAGCATGTGTCCA GCGCGCAGCCTCCTCCTTGTGGCTACCTGGTCCTCCTGGACCACCTCAGTTTGGC CAGAAAACCTCCCCGTGGCCACTCCAGACCCAGGAATGTTCCCATGCCTTCACCACT CCCAAAACCTGCTGAGGGCCGTCAGCAACATGCTCCAGAAGGCCAGACAACTCTA GAATTTTACCTTTGCACCTTCTGAAGAGATTGATCATGAAGATATCACAAAAGATAAAA CCAGCACAGTGGAGGCCCTGTTTACCATTGGAATTAACCAAGAATGAGAGTTGCCTAA ATTCCAGAGAGACCTCTTTCATACTAATGGGAGTTGCCTGGCCTCCAGAAAGACCT CTTTTATGATGGCCCTGTGCCCTTAGTAGTATTTATGAAGACTTGAAGATGTACCAGGT GGAGTTCAAGACCATGAATGCAAAAGCTTCTGATGGATCCTAAGAGGCAGATCTTTCT AGATCAAAACATGCTGGCAGTTATTGATGAGCTGATGCGAGGCCCTGAATTTCAACAG TGAGACTGTGCCACAAAAATCCTCCCTTGAAGAACCGGATTTTTATAAACTAAAATC AAGCTCTGCATACTTCTTCATGCTTTTCAGAATTCGGGCAGTGACTATTGATAGAGTGA TGAGCTATCTGAATGCTTCC
48	IL12b 폴리뉴클레오티드	ATGTGTCAACAGCAGTTGGTCATCTCTTGGTTTTCCCTGGTTTTCTGGCATCTCCCC TCGTGGCCATATGGGAACTGAAGAAAGATGTTTATGTCGTAGAATTGGATTGGTATC CGGATGCCCTGGAGAAATGGTGGTCCTCACCTGTGACACCCCTGAAGAAGATGGT ATCACCTGGACCTTGGACCAGAGCAGTGAGGTCTTAGGCTCTGGCAAAACCTGAC CATCCAAGTCAAAGAGTTTGGAGATGCTGGCCAGTACACCTGTACAAAAGGAGGCG AGGTTCTAAGCCATTCGCTCCTGCTGCTTACAAAAAGGAAGATGGAATTTGGTCCA CTGATATTTTAAAGGACCAGAAAGAACCCAAAAATAAGACCTTTCTAAGATGCGAGG CCAAGAATTATTCTGGACGTTTACCTGCTGGTGGCTGACGACAATCAGTACTGATT TGACATTCAAGTGTCAAAAGCAGCAGAGGCTCTTCTGACCCCCAAGGGGTGACGTGC GGAGCTGCTACACTCTCTGCAGAGAGAGTCAGAGGGGACAACAAGGAGTATGAGTA CTCAGTGGAGTGCCAGGAGGACAGTGCCCTGCCAGCTGCTGAGGAGAGTCTGCC ATTGAGGTGATGGTGGATGCCGTTTCAAGCTCAAGTATGAAAACCTACACCAGCAGC TTCTTCATCAGGGACATCATCAAACCTGACCCACCAAGAACTTGACAGCTGAAGCCA TTAAAGAAATTCGCGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGTAC TCCACATTTCTACTTCTCCCTGACATTCTGCGTTTCAAGTCCAGGGCAAGAGCAAGAG AGAAAAGAAAGATAGAGTCTTACGGACAAGACCTCAGCCACGGTCATCTGCCGCA AAAATGCCAGCATTAGCGTGGGGCCAGGACCGCTACTATAGCTCATCTTGGAGC GAATGGGCATCTGTGCCCTGCAGT
49	IL15	GGCATTTCATGTCTTCATTTGGGCTGTTTCAGTGCAGGGCTTCCTAAAACAGAAGCC

	폴리뉴클레오티드	AACTGGGTGAATGTAATAAGTGATTTGAAAAAATTGAAGATCTTATTCAATCTATGC ATATTGATGCTACTTTATATACGGAAAGTGATGTTACCCAGTTGCAAAGTAACAGC AATGAAGTGCTTTCTCTTGGAGTTACAAGTTATTTCACTTGAGTCCGGAGATGCAAGT ATTCATGATACAGTAGAAAATCTGATCATCTAGCAAACAACAGTTTGTCTCTAATG GGAATGTAACAGAATCTGGATGCAAAGAATGTGAGGAAGTGGAGGAAAAAATATTA AAGAATTTTGCAGAGTTTGTACATATTGTCCAAATGTTTCATCAACACTTCT
50	sIL15ra 폴리뉴클레오티드	ATCACGTGCCCTCCCCCATGTCCGTGGAACACGCAGACATCTGGGTCAAGAGCTA CAGCTTGTAAGTCCAGGGAGCGGTACATTTGTAAGTCTGGTTTCAAGCGTAAAGCCGG CACGTCCAGCCTGACGGAGTGCGTGTGAACAAGGCCACGAATGTCGCCCACTGGA CAACCCCACTCTCAAATGCATTAGAGACCCTGCCCTGGTTACCAAAGGCCAGCG CCACCCTCCACAGTAACGACGGCAGGGGTGACCCACAGCCAGAGAGCCTCTCCC CTTCTGGAAGAGGCCGCGAGCTTCACTCTCCAGCTCAAACAACACAGCGGCCACA ACAGCAGCTATTGTCCCGGGCTCCAGCTGATGCTTCAAATCAGCTTCCACAGGA ACCACAGAGATAAGCAGTCATGAGTCTCCACGGCAGCCCTCTCAGACAACAGC CAAGAACTGGGAACTCACAGCATCCGCTCCACCAGCGCCAGGTGTGTATCCAC AGGGCCACAGCGACACCACT
51	soluble GP130 폴리뉴클레오티드	ATGCTGACACTGCAGACTTGGCTGGTGACGCACTGTTTATTTTCTGACTACTGAA TCAAAGTGGCGAACTGCTGGACCCCTTGTGGCTACATCAGCCCTGAGTCCCAGTGGT GCAGCTGCACAGCAACTTACCGCCGTGTGCGTGCTGAAGGAGAAGTGATGGACT ACTTTACGCTGAAGCCCAATTATATCGTGTGGAAAACCAACCCTTACAAATCCCAA GGAGCAGTACACCATCATCAATAGGACAGCCAGCTCCGTGACCTTACAGACATCG CCTCCCTGAACATCCAGCTGACCTGCAATATCCTGACATTGGCCAGCTGGAGCAG AACGTGTATGGCATCACCATCATCTCTGGCCTGCCCCCTGAGAAGCCTAAGAACCTG AGCTGCATCGTGAATGAGGGCAAGAAGATGCGGTGTGAGTGGGACGGCGGCAGAG AGACACACCTGGAGACAACTTACCCCTGAAGTCCGAGTGGGCCACACACAAGTTT GCCGACTGCAAGGCCAAGCGCGATACCCCAACATCCTGTACCGTGGATTACTCTAC AGTGTATTTTGTGAACATCGAAGTGTGGGTGGAGGCCGAGAATGCCCTGGGCAAGG TGACCTCCGACCATCAACTTCCGATCCCGTGTACAAGGTGAAGCCTAACCCACCCC ACAATCTGAGCGTGATCAATTCCGAGGAGCTGTCTAGCATCCTGAAGCTGACCTGGA CAAACCATCTATCAAGAGCGTGATCATCCTGAAGTACAATATCCAGTATCGGACCA AGGACGCTCCCATGGAGCCAGATCCCTCCAGAGGATACCGCCAGCACAAAGATCC TCTTTACCCGTGCAGGACCTGAAGCCCTTACAGAGTACGTGTTTCGGATCAGATGT ATGAAGGAGGACGGCAAGGGCTACTGGAGCGATTGGTCCGAGGAGGCCAGCGGCA TCACCTATGAGGACAGGCCCTTCTAAGGCCCCAGCTTCTGGTACAAGATCGATCCAT CCCACACCCAGGGCTATCGCACAGTGACGCTGGTGTGGAAGCCCTGCCCCCTTTC GAGGCCAAGCGCAAGATCCTGGAAGTACGAGGTGACCCCTGACACGGTGGAGTCCC ACCTGCAGAACTATACCGTGAATGCCACCAAGCTGACAGTGAACCTGACAAATGATC GGTACCTGGCCACCTGACAGTGAGAAACCTGGTGGGCAAGTCTGACGCGCGCGT GCTGACCATCCCTGCCGTGCGATTTCAGGCCACACCCAGTGATGGACCTGAAGG CCTTTCCCAAGGATAATATGCTGTGGGTGGAGTGGACCACACCTAGAGAGTCCGTG AAGAAGTACATCCTGGAGTGGTGCCTGCTGTGACAAGGCCCATGTATCACCGA CTGGCAGCAGGAGATGGCACCCTGACAGGACATATCTGCGCGGCAACCTGGCC GAGTCTAAGTGTACCTGATCACCCTGACACCCGTGTATGACAGCGGACCAAGGCTC TCTGAGAGCATCAAGGCCTACCTGAAGCAGGCACCAAGCAAGGGACCAACCG TGCGGACAAAGAAGGTGGCAAGATGAGGCCGTGCTGGAGTGGGACCAAGCTGCC TGTGGATGTGCAGAACGGCTTCATCAGGAATTACACCATCTTTATCGACAATCATC GGCAACGAGACAGCCGTGAATGTGGACAGCTCCACACCGAGTATACACTGTCTAG CCTGACCTCCGATACACTGTACATGGTGAGGATGGCCGCCATACAGACGAGGGCG GCAAGGATGGCCCCGAGTTT
52	IgE 신호 서열	GGTACCGGGTCCGCCACCATGGACTGGACCTGGATTCTGTTCTCGTGGTGCTGC TACAAGAGTGACACAGC
53	F2A	GGTTCTGGCGTGAACAGACTTTGAATTTTGACCTTCTCAAGTTGGCGGGAGACGTG GAGTCCAACCCAGGGCCC
54	P2A	GGAAGCGGAGCTACTAACTTCAGCCTGCTGAAGCAGGCTGGAGACGTGGAGGAGA ACCCTGGACCT
55	T2A	GAGGGCAGAGGCAGCCTGCTGACCTGCGGCGACGTCGAGGAGAACCCCGGGCCC
56	LNGFR	ATGGGGGCGAGGTGCCACCGGCCGCGCCATGGACGGGCGCGCCTGCTGCTGTTG CTGCTTCTGGGGGTGCCCTTGGAGGTGCCAAGGAGGCATGCCCCACAGGCCTGT

		ACACACACAGCGGTGAGTGCTGCAAGCCTGCAACCTGGGCGAGGGTGTGGCCCA GCCTTGTGGAGCCAACAGACCGTGTGTGAGCCCTGCCTGGACAGCGTGACGTTCT CCGACGTGGTGAGCGCGACCGAGCCGTGCAAGCCGTGCACCGAGTGCGTGGGGC TCCAGAGCATGTGCGCGCCGTGCGTGGAGGCCGATGACGCCGTGTGCCGCTGCGC CTACGGCTACTACAGGATGAGACGACTGGGCGCTGCGAGGCGTGCCGCGTGTGC GAGGCGGGGCTCGGGCCTCGTGTCTCTCTGCCAGGACAAGCAGAACCCGTGTGCG AGGAGTGCCCCGACGGCAGCTATTCCGACGAGGCCAACACGTGGACCCGTGCCT GCCCTGCACCGTGTGCGAGGACACCGAGCGCCAGCTCCGCGAGTGACACGCTGG GCCGACGCCGAGTGCGAGGAGATCCCTGGCCGTTGGATTACAGGTCCACACCCC CAGAGGGGCTCGGACAGCACAGCCCCAGCACCCAGGAGCCTGAGGCACCTCCAGA ACAAGACCTCATAGCCAGCACGGTGGCAGGTGTGGTGACCACAGTGATGGGCAGCT CCCAGCCCGTGGTGACCCGAGGCACACCGACAACCTCATCCCTGTCTATTGTCTCC ATCCTGGCTGCTGTGGTTGTGGGTCTTGTGGCTACATAGCCTTCAAGAGGTGA
서열 번호	서열이름	폴리펩타이드 서열
57	IL-12a 폴리펩타이드	MWPPGSASQPPSPAAATGLHPAARPVSLQCRLSMCPARSLLLVATLVLLDHLSLARNL PVATPDPMFPCLLHHSQNLRAVSNMLQKARQTLEFYPTSEEIDHEDITKDKTSTVEA CLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAK LLMDPKRQIFLDQNLMAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEDFYKTKIKLCILLHAFRIRA VTIDRVMSYLNAS
58	IL12b 폴리펩타이드	MCHQQLVISWFSVLASPLVAIWELKKDVIYVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGIT WTLDQSSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLHKKEDGIWSTDIKLD QKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTITSTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAE RVRGDNKEYEYSVEQCEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIKPDPP KNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPTDWTSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKDRVFTDKTSA TVICRKNASISVRAQDRYYSSWSSEWASVPCS
59	IL15 폴리펩타이드	GIHVFILGCFASAGLPKTEANVWNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVAMKC FLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKIKEFLQSFV HIVQMFINTS
60	sIL15ra 폴리펩타이드	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPS LKCIRDPALVHQRPAAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAIVPGS QLMPKSPSTGTTEISSHESHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT
61	soluble gp130	MLTLQTWLVLQALFIFLTTESTGELLDPGCGYISPEPVPVQLHSNFTAVCVLKEKCMDYFHV NANYIVWKTNHFTIPKEQYTIINRTASSVFTDIASLNQLTCNLTFGQLEQNVYGITIISGL PPEKPKNLSCIVNEGKKMRCEWDGGRETHLETNFTLKSEWATHKFADCKAKRDTPTSC TVDYSTVYFVNIEVWVEAENALGKVTSDHINFDPVYKVPNPPHNLSVINSEELSSILKLT WTNPSIKSVILKYNIQYRTKDAWTSQIPPEDASTRSSFTVQDLKPFTEYVFRIRCMKE DGKGYWSDWSEESGITYEDRPSKAPSFYKIDPSHTQGYRTVQLVWKTLPPEANGK ILDYEVTLTRWKSHLQNYTVNATKLTVNLTNDRYLATLTVRNLVGKSDAAVLTIPACDFQA THPVMDLKAFPKDNMLWVVEWTTPRESVKYILEWCVLSDKAPCITDWQQEDGTVHRTY LRGNLAESKCYLITVTPVYADGPGSPESIKAYLKQAPPSKGPTVTRTKKVGKNEAVLEWD QLPVDVQNGFIRNYTIFYRTIIGNETA VNVDSSTHEYTLSSLTSDTLYMVRMAAYTDEGG KDGPEF
62	soluble gp130 fused to a Fc	MLTLQTWLVLQALFIFLTTESTGELLDPGCGYISPEPVPVQLHSNFTAVCVLKEKCMDYFHV NANYIVWKTNHFTIPKEQYTIINRTASSVFTDIASLNQLTCNLTFGQLEQNVYGITIISGL PPEKPKNLSCIVNEGKKMRCEWDGGRETHLETNFTLKSEWATHKFADCKAKRDTPTSC TVDYSTVYFVNIEVWVEAENALGKVTSDHINFDPVYKVPNPPHNLSVINSEELSSILKLT WTNPSIKSVILKYNIQYRTKDAWTSQIPPEDASTRSSFTVQDLKPFTEYVFRIRCMKE DGKGYWSDWSEESGITYEDRPSKAPSFYKIDPSHTQGYRTVQLVWKTLPPEANGK ILDYEVTLTRWKSHLQNYTVNATKLTVNLTNDRYLATLTVRNLVGKSDAAVLTIPACDFQA THPVMDLKAFPKDNMLWVVEWTTPRESVKYILEWCVLSDKAPCITDWQQEDGTVHRTY LRGNLAESKCYLITVTPVYADGPGSPESIKAYLKQAPPSKGPTVTRTKKVGKNEAVLEWD QLPVDVQNGFIRNYTIFYRTIIGNETA VNVDSSTHEYTLSSLTSDTLYMVRMAAYTDEGG KDGPEFRSCDKTHTCPPCPAPEAEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP

		GK
서열 번호	서열이름	폴리펩타이드 서열
63	매트릭스 TRAC locus_CubiCA R CD22 pCLS30056 전체 서열	<p>GTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTCTAAATACA TTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCGTGATAAATGCTTCAATAATATTGAA AAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCTTTTTTTCGGGC ATTTTGCCTTCCTGTTTTTGTCTACCCAGAAACGCTGGTGAAGTAAAGATGCTGAA GATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCGAAGTGGATCTCAACAGCGGTAAGAT CCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTG CTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTGCGCCG CATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTT ACGGATGGCATGACAGTAAGAGAAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAAC ACTGCGGCCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTT TTTGACAACATGGGGGATCATGTAACCTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGA ATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACA ACGTTGCGCAAACTATTAACCTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAA TAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGACAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTCCG GCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGTTCTCGCGGTAT CATTGCGAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGA CGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCC TCACTGATTAGCATTGGTAACGTGACAGCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGA TTTAAACCTTCATTTTTAATTTAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCAT GACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAA GATCAAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAAACA AAAAAACACCGCTACACGCGGTGGTTTGTTCGGGATCAAGAGCTACCAACTCTT TTCCGAAGGTAACCTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAACTGTTCTTCTAGTG TAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCAGCCGCTACATACCTCGCT GATTTTTTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAACCAAGCCAGCAACGCG GCCTTTTTACGGTTCTGCGCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGGTCTTTCCTGCGT TATCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTC GCCGACCGCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAGAGCG CCCAATACGCAAAACCGCTCTCCCGCGCGTTGGCCGATTCAATATGCAAGCTGGC ACGACAGGTTTCCCGACTGGAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGT TAGCTCACTATTAGGCACCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGT GTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACG CCAAGCGCGTCAATTAACCTCACTAAAGGGAACAAAAGCTGTTAATTAATTGCTGG GCCTTTTTCCCATGCGCTGCCTTACTCTGCCAGAGTTATATTGCTGGGGTTTTGAAGA AGATCCTATTAATAAAAGAATAAGCAGTATTATTAAGTAGCCCTGCATTTTCAGGTTT CCTTGAGTGCGCAGGCCAGGCTGGCCGTGAACGTTCACTGAAATCATGGCCTCTTG GCCAAGATTGATAGCTTGTGCTGTCCCTGAGTCCAGTCCATCACGAGCAGCTGG TTTCTAAGATGCTATTTCCCGTATAAAGCATGAGACCGTGACTTGCCAGCCCCACAG AGCCCCGCCCTTGTCCATCACTGGCATCTGGAATCCAGCCTGGGTTGGGGCAAAGA GGGAAATGAGATCATGTCCTAACCTGATCCTCTGTCCACAGATATCCAGTACCC CTACGACGTGCCCGACTACGCCCTCCGGTGAGGGCAGAGGAAGTCTTCTAATCATGCG GTGACGTGGAGGAGAATCCGGGCCCGGATCCGCTCTGCCCGTACCGCTCTGCT GCTGCCACTGGCACTGCTGCTGCACGCTGCTAGGCCCGGAGGGGGAGGCAGCTGC CCCTACAGCAACCCAGCCTGTGCAGCGGAGGCGGGCGGAGCGGGCGGAGGGGGT AGCCAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCCCTGGCCTGGTGAAGCCAAGCCAGACAC TGTCCTGACCTGCGCCATCAGCGGCGATTCCGTGAGCTCCAACCTCCGCCGCTGG AATTGGATCAGGCAGTCCCTTCTCGGGGCTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTA TCGGTCTAAGTGGTACAACGATTATGCCGTGTCTGTGAAGAGCAGAATCACAACTCA CCCTGACACCTCCAAGAATCAGTTCTCTCTGCAGCTGAATAGCGTGACACCAGAGGA CACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGGAGGTGACCGGCGACCTGGAGGATGCCTTT GACATCTGGGGCCAGGGCACAATGGTGACCGTGAGCTCCGAGGCGGGCGGATCTG GCGGAGGAGGAAGTGGGGGCGGCGGGAGTGATATCCAGATGACACAGTCCCATC CTCTCTGAGCGCTCCGTGGGCGACAGAGTGACAATCACCTGTAGGGCTCCAGAG CCATCTGGTCTTACCTGAAGTGGTATCAGCAGAGGCCCGGCAAGGCCCTAATCTG CTGATCTACGAGCAAGCTCCCTGCAGAGCGGAGTGCCATCCAGATTCTCTGGCAG</p>

	<p>GGGCTCCGGCACAGACTTCACCCCTGACCATCTCTAGCCTGCAGGCCGAGGACTTCG CCACCTACTATTGCCAGCAGTCTTATAGCATCCCCAGACATTTGCCAGGGCACCA AGCTGGAGATCAAGTCGGATCCCGGAAGCGGAGGGGGAGGCAGCTGCCCTACAG CAACCCAGCCTGTGCAGCGGAGGCGGCGGAGCGAGCTGCCACCCAGGGCAC CTTCTCCAACGTGTCCACCAACGTGAGCCAGCCAAGCCCAACCACCCGCTGTC CTTATTCCAATCCTTCCCTGTGTGCTCCCAACCACAACCCCGCTCCAAGGCCCTTA CCCCCGCACCAACTATTGCCCTCCAGCCACTCTCACTGCGGCTGAGGCTGTGCG CCGCTGCTGGAGGCGCAGTGCCATACAAGGGGCTCGATTTCGCTGCGATATTTA CATCTGGGCACCCCTCGCCGGCACCTGCGGGGTGCTTCTCTCTCCCTGGTGATTA CCCTGTATTGCAGACGGGGCCGGAAGAGCTCCTCTACATTTTTAAGCAGCCTTTCA TGCGGCCAGTGCAGACAACCCAAAGAGGAGGATGGGTGTTCTGCGATTCCCTGAG GAAGAGGAAGGCGGGTGCGAGCTGAGAGTGAAGTTCTCCAGGAGCGCAGATGCCC CCGCTATCAACAGGGCCAGAACAGCTCTACAACGAGCTTAACCTCGGGAGGGCGC GAAGAATACGAGCTGTTGGATAAGAGAAGGGGGCGGGACCCCGAGATGGGAGGAA AGCCCCGAGGAAGAACCCTCAGGAGGGCTGTACAACGAGCTGCAGAAGGATAA GATGGCCGAGGCTACTCAGAGATCGGGATGAAGGGGAGCGGCGCCGCGGGAA GGGCGACGATGGGCTCTACCAGGGGCTGAGCACAGCCACAAGGACACATACGAC GCCCTTGACATGCAGGCCCTTCCACCCCGGGAATAGTCTAGAGGGCCGTTTAAAC CCGCTGATCAGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTGCCCTC CCCCGTGCCCTTCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCACTGTCTTTCTTAATAAAA TGAGGAATATGCATCGCATTTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGTGGGT GGGCGAGGACGCAAGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGAT GCGGTGGGCTCTATGACTAGTGGCGAATTCGCTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAA TCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTACCGATTTTATTCTCAACAAATGTGTAC AAAGTAAGGATTCTGATGTGTATATCACAGACAAAAGTGTGCTAGACATGAGGTCTAT GGACTTCAAGAGCAACAGTGTGTGGCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTG CAAACGCTTCAACAAACAGCATTATTCAGAAGACACCTTCTTCCAGCCAGGTA AGGGCAGCTTTGGTGCCTTCGACGGCTTTTCTTCTGCTTCAGGAATGGCAGGTTT TGCCAGAGCTCTGGTCAATGATGTCTAAAAGTCTCTGATTGGTGGTCTCGGCCCT ATCCATTGCCACCAAAACCTCTTTTACTAAGCGATCGCTCCGGTGCCCGTCAGTG GGCAGACGCCACATCGCCACAGTCCCGAGAGTTGGGGGAGGGGTGCGCAAT TGAACGGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAAGTGGGAAAGTGATGTCGTG ACTGGCTCCGCTTTTTCCGAGGGTGGGGGAGAACCTATATAAGTGCAAGTAGTC GCCGTGAACGTTCTTTTCGCAACGGGTTTCCCGCCAGAACACAGCTGAAGCTTCG AGGGGCTCGCATCTCTCTTACGCGCCCGCCGCCCTACCTGAGGCCGCCATCCA CGCCGGTTGAGTCGCGTCTGCGCCTCCCGCTGTGGTGCCTCCTGAAGTGCCTC CGCGCTAGGTAAAGTTTAAAGCTCAGGTGAGACCGGGCTTTGTCGGGCTCC CTTGAGGCTACCTAGACTCAGCCGCTCTCCACGCTTTGCTGACCTGCTTGTCT CAACTCTACGCTTTTGTCTTTCTGTTCTGCGCGGTTACAGATCCAAGCTGTGAC CGCGCCTACCTGAGATCACCGCGCCACCATGGCTTCTTACCCTGGACACCAGCA TGCTTCTGCCTTTGACCAGGCTGCCAGATCCAGGGGCCACTCCAACAGGAGAACTG CCCTAAGACCCAGAGACAGCAGGAAGCCACTGAGGTGAGGCTGAGCAGAAGAT GCCAACCCCTGCTGAGGGTGTACATTGATGGACCTCATGGCATGGGCAAGACCACCA CAACTCAACTGCTGGTGGCACTGGGCTCCAGGGATGACATTGTGTATGTGCTGAG CCAATGACCTACTGGAGAGTGCTAGGAGCCTCTGAGACCATTGCCAACATCTACACC ACCCAGCACAGGCTGGACCAGGGAGAAATCTCTGCTGGAGATGCTGCTGTGGTGAT GACCTCTGCCCAGATCAATGGGAATGCCCTATGCTGTGACTGATGCTTCTGGC TCTTCACATTGGAGGAGAGGCTGGCTCTTCTCATGCCCTCCACCTGCCCTGACCC TGATCTTTGACAGACACCCATTGCAGCCCTGCTGTGCTACCCAGCAGCAAGGTAC CTCATGGGCTCCATGACCCACAGGCTGTGCTGGCTTTTGTGGCCCTGATCCCTCC AACCTCCCTGGCACCAACATTGTTCTGGGAGCACTGCCTGAAGACAGACACATTGA CAGGCTGGCAAAGAGGCAGAGACCTGGAGAGAGACTGGACCTGGCCATGCTGGCT GCAATCAGAAGGGTGTATGGACTGCTGGCAACACTGTGAGATACCTCCAGTGTGG AGGCTCTTGGAGAGAGGACTGGGGACAGCTCTCTGGAACAGAGTGCCCTCAA GGAGCTGAGCCCCAGTCCAATGCTGGTCCAAGACCCACATTGGGGACACCCGT CACCTGTTCAAGGCCCTGAGCTGCTGGCTCCCAATGGAGACCTGTACAATGTGT TTGCCCTGGGCTCTGGATGTTCTAGCCAAGAGGCTGAGGTCCATGCATGTGTTATCC TGGACTGACCAAGTCCCTGCTGGATGCAGAGATGCTCTGCTGCAACTAACCTCTG GCATGGTGCAGACCCATGTGACCACCCCTGGCAGCATCCCCACCATCTGTGACCTA GCCAGAACCTTTGCCAGGGAGATGGGAGAGGCCAACTAAGGCGCGCCACTCGAGC GCTAGCTGGCCAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAACCAACAACATA ATGCAGTGAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAAC CATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCAATTTATGTTTCAGG TTCAGGGGGAGGTGTGGGAGGTTTTTAAAGCAAGTAAACCTCTACAAATGTGGTA TGGAAGGCGCGCCAATTGCGCTATAGTGAGTCGATTACGTCGCGCTCACTGGC CGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCTGGCGTTACCCAACCTAATCGCCT TGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGAAA</p>
--	---

		CGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGGAGCGCCCTGTAGCGG CGCATTAAAGCGCGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCC AGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTTCGCTTTCTTCCCTTCCCTTTCTCGCCACGTTCCGCC GGCTTTTCCCGCTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTAGTGCT TTACGGCACCTCGACCCCAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTGGCCTGTAGTGGG CCATAGCCCTGATAGACGGTTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATA GTGGACTCTTGTCCAACTGGAACAACACTCAACCTATCTCGGTCTATTCTTTTGA TTTATAAGGAGATTTTGGCGATTTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAA AAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGCTTACAATTTAG
64	매트릭스 CD25 locus_IL15_2 A_sl15Ra pCLS30519 전체 서열	GTTTATTATTCTGTTCCACAGCTATTGTCTGCCATATAAAAACTTAGGCCAGGCACA GTGGCTCACACCTGTAATCCCAGCACTTTGGAAGGCCGAGGCAGGCAGATCACAAG GTCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGCCAAACATAGCAAAACCCCATCTCTACTAAAAAT ACAAAAATTAGCCAGGCATGGTGGCGTGTGCACTGGTTTAGAGTGAGGACCACATTT TTTTGGTGCCGTGTTACACATATGACCGTGACTTTGTTACACCACTACAGGAGGAAG AGTAGAAGAACAATCGGTTCTGGCGTGAAACAGACTTTGAATTTTGACCTTCTCAAGT TGGCGGGGAGAGCTGGAGTCCAACCCAGGGCCCGGTACCGGGTCCGCCACCATGGA CTGGACCTGGATTCTGTCTCTCGTGGCTGCTGCTACAAGAGTGACAGCGGCATTC ATGCTTTCATTTTGGGCTGTTTCAGTGCAGGGCTTCCTAAAAACAGAAAGCCAACTGGG TGAATGTAAAGTGATTTGAAAAAAATTGAAGATCTTATTCATCTATGCATATTGAT GCTACTTTATATACGGAAGTGATGTTCAACCCAGTTGCAAAAGTAACAGCAATGAAG TGCTTTCTCTTGGAGTTACAAGTTATTTCACTTGAGTCCGGAGATGCAAGTATTCATG ATCAGTAGAAAAATCTGATCATCTAGCAAAACAACAGTTTGTCTTCTAATGGGAATGT AACAGAATCTGGATGCAAGAATGTGAGGAACTGGAGGAAAAAATATTAAGAATTT TTTGACAGATTTTGTACATATTGTCCAATGTTTCATCAACACTTCTGGAAGCGGAGCT ACTAATCTCAGCCTGCTGAAGCAGGCTGGAGACGTGGAGGAGAACCCTGGACCTGG GACCGGCTCTGCAACCATGGATTGGACGTGGATCCTGTTTCTCGTGGCAGCTGCCA CAAGAGTTACAGTATCACGTGCCCTCCCCCATGTCCGTGGAACACGCAGACATC TGGGTCAAGAGCTACAGCTTGTACTCCAGGGAGCGGTACATTTGTAACCTCTGGTTTC AAGCGTAAAGCCGGCAGCTCCAGCCTGACGGAGTGCGTGTGGAACAAGGCCACGA ATGTCCGCCACTGGACAACCCCAAGTCTCAATGCATTAGAGACCCTGCCCTGGTTTC ACCAAAGGCCAGCGCCACCCTCCACAGTAACGACGGCAGGGGTGACCCACAGCC AGAGAGCCTCTCCCTTCTGGAAAAGAGCCCGCAGCTTCATCTCCAGCTCAAAACA CAGAGCGGCCACACAGCAGCTATTGTCCCGGCTCCAGCTGATGCCCTCAAAAT CACCTTCCACAGGAACCACAGAGATAAGCAGTCATGAGTCTCCACGGCACCCCC TCTCAGACAACAGCCAAGAACTGGGAACCTCACAGCATCCGCTCCACACAGCCGCC AGGTGTGTATTCACAGGGCCACAGCGACACCACTGAGGGCAGAGGCAGCCTGCTG ACCTGCGGCGACGTCGAGGAGAACCCCGGGCCCATGGGGGCAGGTGCCACCGGC CGCGCCATGGACGGGCCGCGCTGCTGCTGTTGCTGCTTCTGGGGGTGTCCCTTG GAGGTGCCAAGGAGGCATGCCCAAGGCCCTGTACACACAGCAGCGGTGAGTGCTG CAAAGCCTGCAACCTGGGCGAGGGTGTGGCCAGCCTTGTGGAGCCAACAGACC GTGTGTGAGCCCTGCCTGGACAGCGTGACGTTCTCCGACGTGGTGAGCGCGACCG AGCCGTGCAAGCCGTGCACCGAGTGCGTGGGGCTCCAGAGCATGTCCGGCCGCTG CGTGGAGGCCGATGACGCCGTGTGCCGCTGCGCCTACGGCTACTACCAGGATGAG ACGACTGGGCGCTGCGAGGCGTGCCGCGTGTGCGAGGCGGGCTCGGGCCTCGTG TTCTCTGCCAGGACAAGCAGAACACCGTGTGCGAGGAGTGCCCCGACGGCACGT ATTCCGACGAGGCCAACACAGTGGACCCGTGCCGTGCCCTGCACCGTGTGCGAGGA CACCGAGCGCCAGCTCCGCGAGTGACACGCTGGGCCGACGCCGAGTGCGAGGA GATCCCTGGCCGTTGGATTACACGGTCCACACCCCAAGAGGGCTCGGACAGCACA GCCCCCAGCACCCAGGAGCCTGAGGCACCTCCAGAACAGACCTCATAGCCAGCA CGGTGGCAGGTGTGGTGACACAGTGATGGGCAGCTCCAGCCCGTGGTGACCCG AGGCACCAACGACAACCTCATCCCTGTCTATTGCTCCATCCTGGCTGCTGTGGTTGT GGGTCTTGTGGCTACATAGCCTTCAAGAGGTGAAAAACCAAAAGAACAAAGATTTT TTGGTAAGAACCCGGGAACAGACAACAGAAAGTCATGAAGCCCAAGTGAAATCAAAG GTGCTAAATGGTCCGCCAGGAGACATCCGTTGTGCTTGCCTGCGTTTTGGAAGCTCT GAAGTCACATCACAGGACACGGGGCAGTGGCAACCTTGTCTCTATGCCAGCTCAGT CCCATCAGAGAGCGAGCGCTACCCACTTCTAAATAGCAATTTGCCGTTGAAGAGGA AGGGCAAAACCACTAGAACTCTCATCTTATTTTCATGTATATGTGTTTCATGCGATCG CTCCGGTGCCCGTCACTGGGCAGAGCGCACATCGCCACAGTCCCCGAGAAGTTG GGGGGAGGGGTGGCAATTGAACGGGTGCCAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACT GGGAAAGTGATGCTGTACTGGCTCCGCCCTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCG TATATAAGTGCAGTAGTCGCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCAGA ACACAGCTGAAGCTTCGAGGGGCTCGCATCTCTCTTCACGCGCCCGCCGCCCTAC CTGAGGCCGCCATCCACGCCGTTGAGTCGCGTTCGCGCCTCCCGCCTGTGGT GCCTCCTGAAGTGCCTCCGCCGCTAGGTAAGTTTAAAGCTCAGGTCGAGACCGGG CCTTTGTCCGGCGCTCCCTTGGAGCCTACCTAGACTCAGCCGGCTCTCCAGCCTTT GCCTGACCCTGCTGTGCTCAACTCTACGCTTTGTTTCGTTTCTGTTCTGCGCCGTTA

		<p> CAGATCCAAGCTGTGACCGGCGCCTACCTGAGATCACCGGCGCCACCATGGCTTCT TACCCTGGACACCAGCATGCTTCTGCCTTTGACCAGGCTGCCAGATCCAGGGGCCA CTCCAACAGGAGAACTGCCCTAAGACCCAGAAAGACAGCAGGAAGCCACTGAGGTGA GGCCTGAGCAGAAAGATGCCAACCCCTGCTGAGGGGTGACATTGATGGACCTCATGGC ATGGGCAAGACCACCACCACTCAACTGCTGGTGGCACTGGGCTCCAGGGATGACAT TGTGTATGTGCCTGAGCCAATGACCTACTGGAGAGTGTAGGAGCCTCTGAGACCA TTGCCAACATCTACACCACCAGCACAGGCTGGACCAGGGAGAAATCTCTGCTGGA GATGCTGCTGTGGTGATGACCTCTGCCCAGATCACAATGGGAATGCCCTATGCTGT GACTGATGCTGTTCTGGCTCCTCACATTGGAGGAGAGGCTGGCTCTTCTCATGCCC CTCCACCTGCCCTGACCCTGATCTTTGACAGACACCCCATTCAGCCCTGCTGTGCT ACCCAGCAGCAAGGTACCTCATGGGCTCCATGACCCACAGGCTGTGCTGGCTTTT GTGGCCCTGATCCCTCCAACCCTCCCTGGCACCAACATTGTTCTGGGAGCACTGCC TGAAGACAGACACATTGACAGGCTGGCAAAGAGGCAGAGACCTGGAGAGAGACTG GACCTGGCCATGCTGGCTGCAATCAGAAGGGTGTATGGACTGCTGGCAAACACTGT GAGATACCTCCAGTGTGGAGGCTCTTGAGAGAGAGGACTGGGGACAGCTCTCTGGAA CAGCAGTGCCCCCTCAAGGAGCTGAGCCCCAGTCCAATGCTGGTCCAAGACCCAC ATTGGGGACACCCCTGTTACCCCTGTTACAGAGCCCTGAGCTGCTGGCTCCCAATGG AGACCTGTACAATGTGTTTGCCTGGGCTCTGGATGTTCTAGCCAAGAGGCTGAGGT CCATGCATGTGTTATCCTGGACTATGACCAGTCCCCTGCTGGATGCAGAGATGCTC TGCTGCAACTAACCTCTGGCATGGTGACAGACCCATGTGACCACCCCTGGCAGCATC CCACCATCTGTGACCTAGCCAGAACCTTTGCCAGGGAGATGGGAGAGGCCAACTA AGCGCGCCACTCGAGCGCTAGCTGGCCAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTT GGACAACCACAACCTAGAATGCAGTGAATAAATGCTTTATTTGTAAATTTGTGATG CTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAAGTTAACAAACAACAAATTCG ATTGATTTTATGTTTACAGTTTACAGGGGAGGTGTGGGAGGTTTTTAAAGCAAGTAAA ACCTCTACAAATGTGGTATGGAAGGCGCGCCCAATTCGCCCTATAGTGAGTCGTATT ACGTGCGCTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCCTGGCGT TACCCAACTTAATCGCCTTGACAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGA AGAGGCCCCGACCGAAACGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATG GGAGCGCCCTGTAGCGCGCATTAAGCGCGCGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCG TGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTTCGCTTTCTCCCTTCCT TTCTCGCCACGTTGCGCGGCTTTCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAG GGTTCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAACCTGATTAGGGTGATG TTTGGCCTGTAGTGCGCCATAGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGA GTCCACGTTCTTAATAGTGGACTCTGTTCCAAACCTGGAACAACACTCAACCCATC TCGGTCTATTCTTTGATTTATAAGGGATTTTGGCGATTTTCGGCTATTGGTTAAAAA TGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAAACAAATATTAACGCTTACAATTT AGGTGGCACTTTTCGGGGAATGTGCGCGGAACCCCTATTGTTTATTTTCTAAATA CATTCAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCGTGATAAATGCTTCAATAATATT GAAAAAGGAAGATAGAGATTCAACATTTCCGTGTGCGCCCTTATTCCTTTTGTG GGCAATTTTGCTTCTGTTTTGCTCACCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAGATGC TGAAGTCACTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGT AGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGT TCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTG GCCGCTACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTACCAAGTCACAGAAAAGC ATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGTGCCATAACCATGAGTG ATAACACTGCGGCCAATTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACC GCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAG CTGAATGAAGCCATACCAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGC AACAACGTTGCGCAAACTATTAACCTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACA ATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGAGGACCACTTCTGCGCTCGGCC TTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGTTCTCGC GGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTAC ACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGG TGCCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACGTGACAGCAAGTTTACTCATATATACTTTAG ATTGATTTAAACCTCATTTTTAATTTAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAAT CTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCTGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTA GAAAAGATCAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGC AAACAAAAAACACCGCTACCAAGCGGTGGTTTGTGGCGGATCAAGAGCTACCAA CTCTTTTTCCGAAGGTAACCTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAACTGTTCTTCT AGTGATAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCTACATACCT CGCTCTGCTAATCCTGTTACCAAGTGGCTGCTGCCAGTGCGGATAAGTCTGTCTTAC CGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTGGGCTGAACG GGGGGTTCTGTCACACAGCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATA CTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCGAAGGGAGAAAGCGCGAC AGGTATCCGGTAAGCGGCAGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAG GGGGAAACGCTGGTATCTTTATAGTCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGC </p>
--	--	--

		<p>GTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAAC GCGGCCCTTTTACGGTTCTCGGCCCTTTTGTGGCCTTTTGTCTACATGGTCTTTCT GCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACC GCTCGCCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAG AGGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCGCGCGGTTGGCCGATTCTTAATGCAGC TGGCACGACAGGTTTCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGT GAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTAT GTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTACACAGGAAACAGCTATGACCATGA TTACGCCAAGCGCGTCAATTAACCCCTCACTAAAGGGAACAAAAGCTGTTAATTA</p>
65	<p>매트릭스 PD1 locus_IL15_2 A_sIL15Ra pCLS30513 전체 서열</p>	<p>GACTCCCCAGACAGGCCCTGGAACCCCCCACCTTCTCCCCAGCCCTGCTCGTGGT GACCGAAGGGGACAAACGCCACCTTCACTGCAGCTTCTCCAACACATCGGAGAGCT TCGTGCTAAACTGGTACCGCATGAGCCCCAGCAACCAGACGGACAAGCTGGCCGCC TTCCCCGAGGACCGCAGCCAGCCCGGCCAGGACTGCCGCTTCCGTGTACACAAC TGCCCAACGGGCGTGACTTCCACATGAGCGTGGTCAGGGCCCCGGCGCAATGACAG CGGCACCTTACCTCTGTGGGGCCGGTTCTGGCGTGAAACAGACTTTGAATTTTACCT TCTCAAGTTTGGCGGGAGACGTGGAGTCCAACCCAGGGCCGGTACCGGGTCCGCC ACCATGGACTGGACCTGGATTCTGTCTCTCGTGGCTGCTGTACAAGAGTGCACAG CGGCATTATGCTTCTTCAATTTGGGCTGTTTCAGTGACGGGCTTCTTAAACAGAAGC CAACTGGGTGAATGTAATAAGTGATTTGAAAAAAATTGAAGATCTTATTCAATCTATG CATATTGATGCTACTTTATATACGAAAGTGATGTTACCCCAAGTTGCAAAGTAACAG CAATGAAGTGCTTTCTCTTGGAGTTACAAGTTATTTCACTTGAGTCCGGAGATGCAAG TATTCATGATACAGTAGAAAACTGATCATCTAGCAAAACACAGTTTGTCTTCTAAT GGGAATGTAACAGAATCTGGATGCAAAGAATGTGAGGAACCTGGAGGAAAAAATATT AAAGAAATTTTGCAGAGTTTGTACATATTGTCCAATGTTTCAACACACTTCTGGAA CGGAGCTACTAAGTTTCAAGCTTCAAGCTGAGGACGGCTGGAGACGTGGAGGAGAACCCT GGACCTGGGACCGGCTCTGCAACCATGGATTGGACGTGGATCTCTGTTCTCGTGGC AGCTGCCACAAGAGTTACAGTATCACGTGCCCTCCCCCATGTCCGTGGAACAG CAGACATCTGGGTCAAGAGCTACAGCTTGTACTCCAGGGAGCGGTACATTTGTAAGT CTGGTTTCAAGCGTAAAGCGCGCACGCTCCAGCTGACGGAGTGCCTGTTGAACAAG GCCACGAATGTGCCCCACTGGACAACCCCAAGTCTCAATGCAATTAGAGACCTGCG CCTGGTTTCAACAAAGGCCAGCGCCACCCTCCACAGTAACGACGGCAGGGGTGACC CCACAGCCAGAGAGCCTCTCCCCCTTGGAAAGAGCCCGCAGCTTCACTCTCCAG CTCAAAACAACACAGCGGCCACAACAGCAGCTATTGTCGGGCTCCAGCTGATGC CTTCAAAATCACCTTCCACAGGAACCAACAGAGATAAGCAGTCATGAGTCTCCACG GCACCCCTCTCAGACAACAGCCAAGAACTGGGAACCTACAGCATCCGCTCCAC CAGCCGCCAGGTGTGTATCCACAGGGCCACAGCGACACCACTAGGGGACAGAGGA GCCTGCTGACCTGCGGCCGACGTGAGGAGAACCCCGGCCCATGGGGGACAGGTG CCACCGCGCGCCCATGGACGGGCGCGCTGCTGCTGTTGCTGCTTCTGGGGGT GTCCCTTTGGAGGTGCCAAGGAGGATGCCCAAGGCTGTACACACACAGCGGT GAGTGCTGCAAAAGCCTGCAACCTGGGCGAGGGTGTGGCCAGCCTTGTGGAGCCA ACCAGACCGTGTGTGAGCCCTGCCTGGACAGCGTGACGTTCTCCGACGTGGTGAG CGCGACCGAGCCGTGCAAGCCGTGACCGAGTGCGTGGGGGCTCAGAGCATGTGCG GGCCGCTGCGTGGAGGCCGATGACGCCGTGTGCCGCTGCGCTACGGCTACTACC AGGATGAGACGACTGGGCGCTGCGAGGCGTGCCGCGTGTGCGAGGCGGGCTCGG GCCTCGTGTCTCCTGCCAGGACAAGCAGAACACCGTGTGCGAGGAGTGCCCCGA CGGCACGTATTCGACGAGGCCAACCACGTGGACCCGTGCCTGCCCTGCACCGTG TGCGAGGACACCGAGCGCCAGCTCCGCGAGTGACACGCTGGGCCGACGCCGAGT GCGAGGAGATCCCTGGCCGTGGATTACACGGTCCACACCCCAAGAGGGCTCGGA CAGCACAGCCCCAGCACCCAGGAGCCTGAGGCACCTCCAGAACAAGACCTCATAG CCAGCACGGTGGCAGGTGTGGTGACACAGTGATGGGCAGCTCCAGCCCGTGGT GACCCGAGGCACCCAGACAACCTCATCCCTGTCTATTGCTCCATCCTGGCTGCTG TGGTTGTGGGTCTTGTGGCCTACATAGCCTTCAAGAGGTGATCTAGAGGGCCCGTTT AAACCCGCTGATCAGCCTCGACTGTGCCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGGC CCTCCCCCGTGCCCTTCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTCTCTAAT AAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCTATTCTATTCTGGGGGGTG GGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGG GGATGCGGTGGGCTCTATGACTAGTGCGCAATTCGGCGCAGATCAAAGAGAGCCTG CGGCAGAGCTCAGGGTGACAGGTGCGGCCCTCGGAGGCCCGGGGACAGGGTGA GCTGAGCCGGTCTGGGGTGGGTGTCCCTCCTGCACAGGATCAGGAGCTCCAGG GTCTGAGGCGAGGACCCCCAGCTCCAGTCCAGGGCTGTCTCTGCACCTGGGG AATGGTGACCGCATCTGTCTCTAGCTCTGGAAGCACCCAGCCCTCTAGTCT GCCCTCACCCCTGACCTGACCTCCACCCTGACCCCGTCTAACCCTGACCTTT GGCGATCGCTCCGGTGCCGTGAGTGCGGACAGCGCACATCGCCACAGTCCCCG AGAAGTTGGGGGAGGGGTGCGCAATTGAACGGGTGCCCTAGAGAAGGTGGCGCGG GGTAAACTGGGAAAGTGATGCTGCTGACTGGCTCCGCCCTTTTCCGAGGGTGGGG GAGAACCCTATATAAGTGAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTCGCAACGGGTTTG</p>

	<p>CCGCCAGAACACAGCTGAAGCTTCGAGGGGCTCGCATCTCTCCTTCACGCGCCCGC CGCCCTACCTGAGGCCGCCATCCACGCCGTTGAGTCGCGTTCTGCCGCTCCCG CCTGTGGTGCCCTCCTGAACTGCGTCCGCCGTCTAGGTAAGTTTAAAGCTCAGGTCG AGACCGGGGCTTTGTCCGGCGCTCCCTTTGGAGCCTACCTAGACTCAGCCGGCTCTC CAGCGTTTGCCTGACCTGCTTGCTCAACTCTACGTCTTTGTTTCGTTTTCTGTTCTG CGCCGTTACAGATCCAAGCTGTGACCGGCGCCTACCTGAGATCACCAGGCGCCACCA TGGCTTCTTACCCTGGACACCAGCATGCTTCTGCCCTTTGACCAGGCTGCCAGATCCA GGGGCCACTCCAACAGGAGAACTGCCCTAAGACCCAGAAACAGCAGGAAGCCAC TGAGGTGAGGCTGAGCAGAAGATGCCAACCTGCTGAGGGTGTACATTGATGGAC CTCATGGCATGGGCAAGACCACCACTCAACTGCTGGTGGCACTGGGCTCCAGG GATGACATTGTATGTGCTGAGCCAATGACCTACTGGAGAGTGTAGGAGCCTCT GAGACCATTGCCAACATCTACACCACCCAGCACAGGCTGGACCAGGGAGAAATCTC TGCTGGAGATGCTGCTGTGGTGATGACCTCTGCCAGATCACAATGGGAATGCCCT ATGCTGTGACTGATGCTGTTCTGGCTCCTCACATTGGAGAGAGGCTGGCTCTTCTC ATGCCCTCCACTGCCCTGACCCTGATCTTTGACAGACACCCCAATTGACGCCCTG CTGTGCTACCCAGCAGCAAGGTACCTCATGGGCTCCATGACCCACAGGCTGTGCT GGCTTTTGTGGCCCTGATCCCTCCAACCTCCCTGGCACCAACATTGTTCTGGGAG CACTGCCCTGAAGACAGACACATTGACAGGCTGGCAAGAGGCGAGAGACTGGAGAG AGACTGGACCTGGCCATGCTGGCTGCAATCAGAAGGGTGTATGGACTGCTGGCAAA CACTGTGAGATACCTCCAGTGTGGAGGCTCTTGGAGAGAGGACTGGGGACAGCTCT CTGGACACAGCAGTGGCCCTCAAGGAGCTGAGCCCACTCAATGCTGGTCCAAGA CCCCAATTGGGGACACCCTGTTACCCTGTTACAGAGCCCTGAGTGTGCTGGCTCC CAATGGAGACCTGTACAATGTGTTGCCCTGGGCTCTGGATGTTCTAGCCAAGAGGCT AGGTCCTCATGCTGTGTTTCATCCTGGACTATGACCAGTCCCTGCTGGATGCAGAG ATGCTCTGCTGCAACTAACCTCTGGCATGGTGACAGCCCATGTGACCACCCCTGGC AGCATCCCCACCATCTGTGACCTAGCCAGAACCCTTGGCAGGGAGATGGGAGAGGC CAACTAAGGCGCGCCACTCGAGCGCTAGCTGGCCAGACATGATAAGATACATTGAT GAGTTTGGACAAACCACTAGAATGCAAGTGAAGGAGGCTTTATTTTGTGAAATTT GTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAAC AATTGCAATCATTTTATGTTTCAGGTTTCAGGGGGAGGTGTGGGAGGTTTTTAAAGCA AGTAAACCTCTACAATGTGATGGAAGGCGCGCCCAATTGCGCCTATAGTGAGT CGTATTACGTGCGCTCACTGGCCGTGTTTTACAACGTGCTGACTGGGAAACCTT GGCGTTACCCAATTAATCGCCTTGACGACATCCCCCTTTGCGCAGCTGGCGTAAT AGCGAAGAGGCCCCGACCCGAAACGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGC GAATGGGAGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAGCGCGCGGGGTGTGGTGGTTACGCG CAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCTTTCTGCTTTCTTCC CTTCTTTCTCGCCACGTTGCGCGGCTTTCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCC CTTTAGGGTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAACTTGATTAGG GTGATGGTTGGCCTGTAGTGGCCATAGCCCTGATAGACGTTTTTCTGCCCTTTGAC GTTGGAGTCCAGGTTCTTAATAGTGAGCTCTTGTTCAAACTGGAACAACACTCAAC CCTATCTCGGTCTATTCTTTGATTATAAGGGATTTTGGCGATTTCGGCCTATTGGT TAAAAAATGAGCTGATTTAACAATAATTTAACGCGAATTTTAAACAATAATTAACGCTT ACAATTTAGGTGGCACTTTTGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTT CTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAA TAATATTGAAAAAGGAAGATATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCT TTTTGCGGCATTTTGCCTTCTGTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAGTAAA AGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAAGCTGGATCTCAACA CGCGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAAGCTTTTCCAATGATGAGCACTT TTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGCAAGAGCAAC TCGGTCGCGGCATACACTATTTCTAGAATGACTTGGTTGAGTACTACCCAGTCACAG AAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCA TGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAG CTAACCGCTTTTTTGACAACTATGGGGGATCATGTAACCTCGCTTGATCGTTGGGAA CCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCGTGAGC AATGGCAACAACGTTGCGCAACTATTAACCTGCGCAACTACTTACTCTAGCTTCCCG GCAACAATTAAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCCTTCTGCGCT CGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGT TCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGTTAAGCCCTCCCGTATCGTAGT TATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTG AGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACCTGTGACACCAAGTTTACTCATATAT ACTTTAGATTGATTTAAACCTTCAATTTTAAATTAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTT TTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTAACGTGAGTTTTCTGTTCCACTGAGCGTCAGA CCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGC TGCTTGCAACAAAAAACACCGCTACCAAGCGGTGGTTTTGTTTCCCGGATCAAGAG CTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACCTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAATACT GTTCTCTAGTGAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCT ACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCG</p>
--	---

		<p>TGCTTTACCGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCTGGG CTGAACGGGGGTTCTGTGCACACAGCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAA CTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAA GGCGGACAGGTATCCCGTAAGCGCGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGA GCTTCCAGGGGGAACGCGCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCTGGGTTTCGCCACCTCTG ACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACG CCAGCAACGCGGCGCTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGTCTGGCCTTTTGTCTACATGG TCTTTCTGCGTTATCCCGTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGC TGATACCGCTCGCCGCGAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAA GCGGAGAGCGCCCAATACGCAAAACCGCCTCTCCCGCGCGCTTGGCCGATTCAATTA TGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAGCGGGCAGTGAGCGCACGCAA TTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGC TCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTACACAGGAAACAGCTATGA CCATGATTACGCCAAGCGCGTCAATTAACCCCTCACTAAGGGAACAAAAGCTGTAA TTAA</p>
66	<p>매트릭스 CD25 ocus_IL12a_ 2A_IL12b pCLS30520 전체 서열</p>	<p>GTTTATTATTCCTGTTCCACAGCTATTGTCTGCCATATAAAAACTTAGGCCAGGCACA GTGGCTCACACCTGTAATCCCAGCACTTTGGAAGGCCGAGGCAGGCAGATCACAAG GTCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGCCAAACATAGCAAAACCCCATCTCTACTAAAAAT ACAAAAATTAGCCAGGCATGGTGCGGTGTCAGTGGTTTAGAGTGAGGACCACATTT TTTTGGTGCCGTGTTACACATATGACCGTGACTTTGTACACCACTACAGGAGGAAG AGTAGAAGAACAATCGGTTCTGGCGTGAAACAGACTTTGAATTTTACCTTCTCAAGT TGGCGGGAGACGTGGAGTCCAACCCAGGGCCCATGTGGCCCCCTGGGTGAGCCTC CCAGCCACCGCCCTCACCTGCCCGCGGCCACAGGTCTGCATCCAGCGGCTCGCCCT GTGTCCCTGCAGTGCCGGCTCAGCATGTGTCCAGCGCGCAGCCTCTCTCTGTGGC TACCTGGTCTCTGAGCCACCTCAGTTTGGCCAGAAACCTCCCGCTGGCCACTC CAGACCCAGGAATGTTCCCATGCCTTCACTCCCAAAACCTGCTGAGGGCCGTC AGCAACATGCTCCAGAAGGCCAGACAACTCTAGAATTTTACCCTTGCACTTCTGAA GAGATTGATCATGAAGATATCACAAAAGATAAAACCAGCACAGTGAGGCGCTGTTTA CCATTGGAAATTAACCAAGAATGAGAGTTGCCTAAATTCAGAGAGACCTCTTTCATAA CTAATGGGAGTTGCCTGGCCTCCAGAAGACCTCTTTTATGATGGCCCTGTGCCTTA GTAGTATTTATGAAGACTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAATGCAA AGCTTCTGATGGATCCTAAGAGGCAGATCTTCTAGATCAAAACATGCTGGCAGTTA TTGATGAGCTGATGCAAGGCCCTGAATTTCAACAGTGAGACTGTGCCACAAAAATCCT CCCTTGAAGAACCAGGATTTTATAAACTAAATCAAGCTCTGCATACTCTTTCATGC TTTCAGAAATTCGGGCAGTGACTATTGATAGAGTGATGAGCTATCTGAATGCTTCCGG AAGCGGAGCTACTAATCTCAGCCTGCTGAAGCAGGCTGGAGACGTGGAGGAGAACC CTGGACCTATGTGTCACCAGCAGTTGGTCATCTCTTGGTTTTCCCTGGTTTTCTGG CATCTCCCCTCGTGGCCATATGGGAACGAAGAAAGATGTTTATGTCGTAGAATTGG ATTGGTATCCCGATGCCCTGGAGAATGGTGGTCTCACCTGTGACACCCCTGAA GAAGATGGTATCACCTGGACCTTGGACCAGAGCAGTGAGGTCTTAGGCTCTGGCAA AACCCTGACCATCCAAGTCAAAGAGTTTGGAGATGCTGGCCAGTACACCTGTCAAA AAGAGGCGAGGTTCTAAGCCATTGCTCTCTGCTGCTTACAAAAAGGAAGATGGAA TTTGGTCCACTGATATTTTAAAGGACCAGAAAGAACCCAAAAATAGACCTTTCTAAG ATGCGAGGCCAAGAATTATTCTGGACGTTTCACTGCTGGTGGCTGACGACAATCAG TACTGATTTGACATTCACTGTCAAAGCAGCAGAGGCTCTTCTGACCCCAAGGGGT GACGTGCGGAGCTGCTACACTCTCTGCAGAGAGAGTCAGAGGGGACAACAAGGAG TATGAGTACTCAGTGAGTGCCAGGAGGACAGTGCCCTGCCAGCTGCTGAGGAGA GTCTGCCCATTGAGGTGATGGTGGATGCCGTTCAAGCTCAAGTATGAAAACATACA CCAGCAGCTTCTCATCAGGGACATCATCAAACTGACCCACCCAAAGAACTTGACGC TGAAGCCATTAAAGAATTCTCGGCAGGTGGAGGTGAGTGGAGTACCCTGACACC TGGAGTACTCCACATTCTACTTCTCCCTGACATTCTGCGTTTCAAGTCCAGGGCAAG AGCAAGAGAGAAAAAGAAAGATAGAGTCTTACCGGACAAGACCTCAGCCACGGTCAT CTGCCGCAAAAAATGCCAGCATTAGCGTGCGGGCCAGGACCGCTACTATAGCTCAT CTTGAGAGCAATGGGCATCTGTGCCCTGCAGTGAGGGCAGAGGCAGCCTGCTGAC CTGCGGCGACGTGAGGAGAACCCCGGGCCCATGGGGGCAGGTGCCACCGGCCG CGCATGAGCGGGCGCGCCTGCTGCTGTTGCTGCTTCTGGGGGTGTCCTTGGAA GGTGCCAAAGGAGGCATGCCCCACAGGCTGTACACACACAGCGGTGAGTGCTGCA AAGCCTGCAACCTGGCGAGGGTGTGCCACAGCCTTGTGGAGCCAACAGACCGT GTGTGAGCCCTGCTGGACAGCGTGACGTTCTCCGACGTGGTGAGCGCGACCGAG CCGTGCAAGCCGTGCACCGAGTGCCTGGGGCTCCAGAGCATGTCCGCGCCGTGCG TGGAGGCCGATGACGCCGTGTGCCGCTGCGCCTACGGCTACTACCAGGATGAGAC GACTGGGCGCTGCGAGGCGTGCCGCGTGTGCGAGGCGGGCTCGGGCCTCGTGTT CTCCTGCCAGGACAAGCAGAACACCGTGTGCGAGGAGTGCCCCGACGGCAGGTAT TCCGACGAGGCCAACCACGTGGACCCGTGCCCTGCCCTGACCCGTGTGCGAGGACA CCGAGCGCCAGCTCCGCGAGTGCACACGCTGGGCCGACGCCAGTGCGAGGAGA TCCTTGGCCGTTGGATTACAGGTTCCACACCCAGAGGGCTCGGACAGCACAGC</p>

		<p> CCCAGCACCCAGGAGCCTGAGGCACCTCCAGAACAAGACCTCATAGCCAGCACG GTGGCAGGTGTGGTGACCACAGTGATGGGCAGCTCCCAGCCGTGGTGACCCGAG GCACACCCGACAACTCATCCCTGTCTATTGCTCCATCCTGGCTGCTGTGGTTGTGG GTCTTTGGGCCCTACATAGCCTTCAAGAGGTGAAAAACCAAAAGAACAAAGATTCTT GGTAAAGAACCCGGGAACAGACAAACAGAAAGTCATGAAGCCCAAGTGAATCAAAGGT GCTAAATGGTCGCCCAGGAGACATCCGTTGTGCTTGCCTGCGTTTTGGAAGCTCTG AAGTCACATCAGAGGACACGGGGCAGTGGCAACCTTGTCTCTATGCCAGCTCAGTC CCATCAGAGAGCGAGCGCTACCCACTTCTAAATAGCAATTTCCGCGTTGAAGAGGAA GGGCAAAACCACTAGAACTCTCCATCTTATTTTCATGTATATGTGTTTCATGCGATCGC TCCGGTGGCCGTGAGTGGGCAGAGCGCACATCGCCACAGTCCCCGAGAAAGTTGG GGGAGGGGTGCGCAATTGAACGGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACTG GGAAGTGATGTCGTGTACTGGCTCCGCTTTTTCCGAGGGTGGGGGAGAACCGT ATATAAGTGACAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCAGAA CACAGCTGAAGCTTCGAGGGGCTCGCATCTCTCCTTACGCGCCCGCCGCCCTACC TGAGGCCGCCATCCACGCCGGTTGAGTCGCGTTCTGCCGCCTCCCGCCTGTGGTG CCTCTGAACTGCGTCCGCCGTCTAGGTAAGTTTAAAGCTCAGGTCGAGACCGGGC CTTTGTCCGGCGCTCCCTTGGAGCCTACCTAGACTCAGCCGGCTCTCCACGCTTTG CCTGACCTGTCTGCTCAACTCTACGCTTTGTTTCGTTTTCTGTTCTGCGCCGTTAC AGATCCAAGCTGTGACCGGCGCTACCTGAGATCACCGGCGCCACCATGGCTTCTT ACCCTGGACACCAAGCTGCTTCTGCTTTGACCAAGCTGCCAGATCCAGGGGCCAC TCCAACAGGAGAACTGCCCTAAGACCCAGAACAGACAGCAGGAAGCCACTGAGGTGAG GCCTGAGCAGAAAGATGCCAACCTGCTGAGGGTGACATTGATGGACCTCATGGCA TGGGCAAGACCAACCACTCAACTGCTGGTGGCACTGGGCTCCAGGGATGACATT GTGTATGTGCTGAGCCAATGACCTACTGGAGAGTGCTAGGAGCCTCTGAGACCAT TGCCAACATCTACACCACCCAGCACAGGCTGGACCAGGGAGAAATCTCTGCTGGAG ATGCTGCTGTGGTGATGACCTCTGCCAGATCACAATGGGAATGCCCTATGCTGTGA CTGATGCTGTTCTGGCTCCTCACATTGGAGGAGAGGCTGGCTTCTCTATGCCCCCTC CACTGGCCTGACCCTGATCTTTGACAGACACCCATTGACGCCCTGCTGTGCTACC CAGCAGCAAGGTACCTCATGGGCTCCATGACCCACAGGCTGTGCTGGCTTTTGTG GCCTGATCCCTCCAACCCCTCCCTGGCACCAACATTGTTCTGGGAGCACTGCCTGA AGACAGACACATTGACAGGCTGGCAAGAGGCAGAGACCTGGAGAGAGACTGGAC CTGGCCATGCTGGCTGCAATCAGAAGGGTGATGGACTGCTGGCAAACTGTGAG ATACCTCCAGTGTTGGAGGCTCTTGGAGAGAGGACTGGGGACAGCTCTCTGGAACAG CAGTGCCCCCTCAAGGAGCTGAGCCCAAGTCCAATGCTGGTCCAAGACCCACATT GGGGACACCTGTTCACCTGTTCAGAGCCCTGAGCTGCTGGCTCCCAATGGAGA CCTGTACAATGTGTTTGCCTGGGCTCTGGATGTTCTAGCCAAGAGGCTGAGGTCCAT GCATGTGTTTCATCCTGGACTATGACCAAGTCCCTGCTGGATGCGAGAGATGCTCTGCT GCAACTAACCTCTGGCATGTTGACAGACCCATGTGACCACCCCTGGCAGCATCCCCA CCATCTGTGACCTAGCCAGAACCTTTGCCAGGGAGATGGGAGAGGCCAACTAAGGC GCGCCACTCGAGCGCTAGCTGGCCAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGAC AAACAGCAACTAGAAATGCAAGTGAAGAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTAT TGCTTTATTTGTAAACATTATAAGCTGCAATAAACAAAGTTAAACAACAATTGCATT ATTTATGTTTCAGGTTTCAAGGGGAGGTGTGGGAGGTTTTTTAAAGCAAGTAAACC TCTACAAATGTGGTATGGAAGGCGCGCCCAATTCGCCCTATAGTGAGTCGTATTACG TCGCGCTCACTGGCGCTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAACCCCTGGCGTTAC CCAACTTAATCGCCTTGACAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGA GGCCCGCACCGAAACGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGGA GCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGCGGGTGTTGGTGGTTACGCGCAGCGTGA CCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCGCTCCTTTGCTTTCTCCCTTCCCTTC TCGCCACGTTTCGCCGGCTTTCCCGCTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGG TTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAACTTGATTAGGGTGATGGT TGGCTGTAGTGGCCATAGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGT CCACGTTCTTAATAGTGGACTCTTGTCCAACTGGAACAACACTCAACCCATCTC GGCTATTCTTTTATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTGCGCCTATTGGTTAAAAAT GAGCTGATTTAAACAAAAATTAACGCGAATTTTAACAAAAATTAACGCTTACAATTTA GGTGGCACTTTTCGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTCTAAATAC ATTTAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCTGATAAATGCTTCAATAATATTGA AAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATCCCTTTTTTGGCG CATTTTGCCTTCCGTTTTTGCTCACCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAGATGCTGA AGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGA TCCTTGAGAGTTTTTCGCCCGGAAGAACGTTTTCCAATGATGACACTTTTAAAGTTCT GCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTGCGC GCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTACCAAGTCACAGAAAAGCATCT TACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAAGTGTGCCATAACCATGAGTGATAA CACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTT TTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACCTCGCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGA ATGAAGCCATACCAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACA </p>
--	--	--

		<p>ACGTTGCGCAAACTATTAAGTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAA TAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTCCG GCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGTTCTCGCGGTAT CATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGA CGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCC TCACTGATTAAGCATTGGTAAGTGTGACACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGA TTTAAACTTCATTTTTAATTTAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCAT GACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCTGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAA GATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAACA AAAAAACCCCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTT TTTCCGAAGGTAAGTGGCTTACGAGAGCGCAGATACCAATACTGTTCTTCTAGTG TAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCT CTGCTAATCCTGTTACCAAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGG GTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTGCGGCTGAACGGGG GGTTCTGTCACACAGCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCT ACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGG TATCCGGTAAGCGCGCAGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGG GAACGCGCTGGTATCTTTATAGTCTGTGCGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTC GATTTTTGTAGTGTCTGTCAGGGGGCGGAGCCTATGAAAAACGCCAGCAACGCG GCCCTTTTACGGTTCTGGCCTTTTGTGCGCTTTTGTCTCACATGGTCTTTCTGCGT TCTCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCT GCCGACGCGAAGCAGCGAGCGCAGCGAGTCACTGAGCGAGGAAGCGGAGAGCG CCCAATACGCAAAACCGCTCTCCCCGCGCTTGGCCGATTCTTAATGCAGCTGGC ACGACAGCTTTCCCGACTGGAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGT TAGTCACTCTATTAGGCACCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGT GTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTACACAGGAACAGCTATGACCATGATTACG CCAAGCGCGTCAATTAACCTTCACTAAAGGGAACAAAAGCTGTTAATTAA</p>
67	<p>매트릭스 PD1 locus_IL12a_ 2A_IL12b pCLS30511 전체 서열</p>	<p>TCGCGCGTTTCGGTGATGACGGTGAAAACTCTGACACATGCAGCTCCCGGAGACG GTCACAGCTTGTCTGTAAGCGGATGCCGGGAGCAGACAAGCCCGTCAGGGCGCGT CAGCGGGTGTGGCGGGTGTGCGGGCTGGCTTAACATATCGGGCATCAGAGCAGAT TGTAAGTGAAGTGACCATATGCGGGTGAAATACCGCACAGATGCGTAAGGAGAA AATACCGCATCAGGCGCCATTGCGCCATTACGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGA TCGGTGCCGGCCTCTTCTGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGATGTCTGCAA GGCGATTAAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCAACGCTTGTAAACGACG GCCAGTGAATTCGAGCTCGGTACCTCGCGAATGCATCTAGATGACTCCCCAGACAG GCCCTGGAAACCCCCACCTTCTCCCCAGCCCTGCTCGTGGTGACCGAAGGGGAC AACGCCACCTTCACCTGCAGCTTCTCCAACACATCGGAGAGCTTCGTGTAAACTGG TACCGCATGAGCCCCAGCAACCGAGCGGACAAGCTGGCCGCTTCCCCGAGGACC GCAGCGAGCCCGGCCAGGACTGCCGCTTCCGTGTACACAACTGCCCAACGGGCG TGACTTCCACATGAGCGTGGTCAGGGCCCCGGCGCAATGACAGCGGCACCTACCTCT GTGGGGCCCGTTCTGGCGTGAACAGACTTTGAATTTGACCTTCTCAAGTTGGCG GGAGACGTGGAGTCCAACCCAGGGCCCATGTGGCCCCCTGGGTACGCTCCAGC CAGCCGCTCAGCTGCCGCGGCCACAGGCTGCTGATCCAGCGGCTCGCCCTGTGTC CCTGAGTGCCGGCTCAGCATGTGTCCAGCGCGCAGCCTCCTCCTTGTGGCTACCC TGGTCTCCTCGGACCACCTCAGTTTGGCCAGAACTCCCGTGGCCACTCCAGAC CCAGGAATGTTCCCATGCCCTTCACTCCCAAACTGCTGAGGGCCGTCAGCAA CATGCTCCAGAAAGGCCAGACAACTCTAGAATTTTACCCTTGCACTTCTGAAGAGAT TGATCATGAAGATATCACAAAAGATAAAACAGCACAGTGGAGGCTGTTTACCATT GGAAATTAACCAAGAATGAGAGTTGCCATAATTCAGAGAGACCTCTTTCATAACTAAT GGGAGTTGCCCTGGCTCCAGAAAGACCTCTTTTATGATGGCCCTGTGCCCTTAGTAGT ATTTATGAAGACTTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAATGCAAAGCTT CTGATGGATCCTAAGAGGCAGATCTTTCTAGATCAAAACATGCTGGCAGTTATTGAT GAGCTGATGCAGGCCCTGAATTTCAACAGTGAGACTGTGCCACAAAAATCCTCCCTT GAAGAACCGGATTTTATAAACTAAATCAAGCTCTGCATACCTTCTCATGCTTTCA GAATTCGGGCAGTGACTATTGATAGAGTGATGAGCTATCTGAATGCTTCCGGAAGCG GAGCTACTAATTCAGCCTGCTGAAGCAGGCTGGAGACGTGGAGGAGAACCTGGA CCTATGTGTACACAGCAGTTGGTCATCTCTTGGTTTTCCCTGGTTTTCTGGCATCTC CCCTCGTGGCCATATGGGAATGAAGAAAGATGTTTATGTCTAGAATTGGATTGGT ATCCGGATGCCCTGGAGAAATGGTGGTCTCACCTGTGACACCCCTGAAGAAAGAT GGTATCACCTGGACCTTGGACAGAGCAGTGAGGTCTTAGGCTCTGGCAAAACCT GACCATCCAAGTCAAAGAGTTTGGAGATGCTGGCCAGTACACCTGTCAAAAGGAG GCGAGGTTCTAAGCCATTGCTCCTGCTGCTTCAAAAAAGGAAGATGGAATTTGGT CCACTGATATTTAAAGGACAGAAAGAACCCAAAAATAAGACCTTTCTAAGATGCGA GGCCAAGAATTATCTGGACGTTTCACTGCTGCTGGTGGCTGACGACAATCAGTACTGA TTTGACATTGAGTCAAAAGCAGCAGAGGCTCTTCTGACCCCCAAGGGGTGACGT GCGGAGCTGCTACACTCTCTGCAGAGAGAGTCAGAGGGGACAACAAGGAGTATGAG</p>

	<p> TACTCAGTGGAGTGCCAGGAGGACAGTGCCTGCCAGCTGCTGAGGAGAGTCTGC CCATTGAGGTCATGGTGGATGCCGTTCAAGCTCAAGTATGAAACTACACCAGCA GCTTCTTCATCAGGGACATCATCAACCTGACCCACCCAGAACTTGACGTGAAGC CATTAAGAATTCTCGGCAGGTGGAGGTGAGCTGGGAGTACCTGACACCTGGAGT ACTCCACATTCTACTTCTCCCTGACATTCTGCGTTCAAGTCCAGGGCAAGAGCAAG AGAGAAAAAGATAGAGTCTTACGGACAAGACCTCAGCCACGGTCATCTGCCG CAAAAATGCCAGCATTAGCGTGCGGGGCCAGGACCGCTACTATAGCTCATCTTGA GCCAATGGGCATCTGTGCCCTGCAGTGAGGGCAGAGGCAGCCTGCTGACCTGCCG CGACGTCGAGGAGAACCCCGGGCCCATGGGGCAGGTGCCACCGGCCCGCCAT GGACGGGGCCGCGCTGCTGCTGTTGCTGCTTCTGGGGGTGTCCTTGGAGGTGCC AAGGAGGCATGCCCCACAGGCTGTACACACACAGCGGTGAGTGTGCAAGCCT GCAACCTGGGCGAGGGTGTGGCCAGCCTTGTGGAGCCAACCAGACCGTGTGTGA GCCCTGCCGTGACAGCGTGACGTTCTCCGACGTGGTGAGCGCGACCGAGCCGTGC AAGCCGTGCACCGAGTGCCTGGGGCTCCAGAGCATGTGCGCGCCGTGCGTGGAGG CCGATGAGCCCGTGTGCCGTGCGCTACGGCTACTACCAGGATGAGACGACTGG GCGCTGCGAGGCGTGCCGCGTGTGCGAGGCGGGCTCGGGCCTCGTGTCTCTGTC CAGGACAAAGCAGAACACCGTGTGCGAGGAGTGCCCGACGGCACGTAATCCGACG AGGCCAACACGTGGACCCGTGCCGTGCCCTGCACCGTGTGCGAGGACACCGAGCG CCAGCTCCGCGAGTGACACGCTGGGCCGACGCCGAGTGCGAGGAGATCCCTGGC CGTTGGATTACACGGTCCACACCCCAAGAGGGCTCGGACAGCACAGCCCCAGCA CCAGGAGCCTGAGGCACCTCCAGAACAAGACCTCATAGCCAGCACGTTGGCAGG TGTGGTAGCCACAGTGTGGGCAGCTCCAGCCGTGTTGACCCGAGGCACACC GACAACCTCATCCCTGTCTATTGCTCCATCCTGGCTGCTGTGGTTGTGGGTCTTGTG GCCTACATAGCCTTCAAGAGGTGATCTAGAGGGCCCCGTTTAAACCCGCTGATCAGC CTCGACTGTGCCCTTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTGCCCTCCCCCGTGCCTTC CTTGACCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGCTCTTCTAATAAAATGAGGAAATTGC ATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACA GCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTC TATGACTAGTGGCAATTGCGCGCAGATCAAAGAGAGCCTGCGGGCAGAGCTCAGG GTGACAGGTGCGGGCTCGGAGGCCCGGGGGCAGGGGTGAGCTGAGCCGGTCTGT GGGTGGGTGTCCTCTGTCACAGGATCAGGAGCTCCAGGGTCTGAGGGCAGGGA CCCCCAGCTCCAGTCCAGGGCTCTGTCTGCACCTGGGGAATGGTGACCGGCAT CTCTGTCTCTAGCTCTGGAAGCACCCAGCCCTCTAGTCTGCCCTCACCCCTGA CCCTGACCTCCACCCCTGACCCCGTCTTAACCCCTGACCTTTGATCGGATCCCGGG CCCGTCTGACTGCAGAGGCCGTGCATGCAAGCTTGGCGTAATCATGGTCATAGCTGTT TCCTGTGTGAAATTGTTATCCGCTCACAATCCACACAACATACGAGCCGGAAGCAT AAAGTGTAAAGCCTGGGGTGCCCTAATGAGTGAGCTAACTACATTAATTGCGTTGCG CTCACTGCCCGCTTCCAGTCCGGAACCTGTCGTGCCAGCTGCATTAATGAATCG GCCAACGCGCGGGGAGAGCGGTTTGCCTATTGGGCGCTCTTCCGCTTCTCTGCT CACTGACTCGCTGCGCTCGGTGCTTCCGCTGCGCGCAGCGGTATCAGCTCACTCAA AGCGGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGA GCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCTTGTGCGGTTTTT CCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGT GGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTC TGTGCGCTCTCTGTTCCGACCCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCTTCTCTCCT TCGGGAAGCGTGGCGCTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTA GGTCGTTGCTGCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCGCTTACGCCGACCGCT GCGCCTTATCCGGTAACATATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGC CACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGCGGTGCT ACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGT ATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCC GGCAAAACAAACACCGCTGGTAGCGGTGTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACG CGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTACGGGGTCTGACGCT CAGTGGAAACGAAACTCAGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAGGATC TTCACCTAGATCCTTTAAATTAATAATGAAGTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGA GTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGAT CTGTCTATTTGTTTATCCATAGTTGCTGACTCCCCGTGCTGATAGATAACTACGATA CGGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTC ACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACACAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAA GTGGTCTGCAACTTTATCCGCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTA GAGTAAGTAGTTGCCAGTTAATAGTTTGCAGCAAGCTTGTGCAATTGCTACAGGCA TCGTGGTGTACGCTCGCTGTTGGTATGGCTTCAATCAGCTCCGGTTCCCAACGAT CAAGGCGAGTTACATGATCCCCATGTTGTGCAAAAAAGCGTTAGCTCCTTCGGTC CTCCGATCGTTGTGAGAAGTAAGTTGGCCGAGTGTATCACTCATGTTATGGCAG CACTGCATAATTCTCTTACTGTATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGA GTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCC GGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAGTGCTCATCAT </p>
--	--

		TGGAAACGTTCTTCGGGGCGAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAG TTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTACTTTACCCAGC GTTTCTGGGTGAGCAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAGGGAATAAGGGC GACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTCAATATTATTGAAGCATTATC AGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTGAATGATTTAGAAAAATAACAAAT AGGGGTTCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGTCTAAGAAACCATTAT TATCATGACATTAACCTATAAAAAATAGCGGTATCACGAGGCCCTTTCGTC
68	B2m locus 에 삽입된 HLA E trimer 매트릭스 (VMAPRTLFL 펩티드)	cacttagcatctctggggccagtctgcaaagcgagggggcagccttaatgtgcctccagcctgaagtctagaat gagcgcccggtgtcccaagctggggCGCGCACCCAGATCGGAGGGCGCGGATGTACAGACA GCAAACCTACCCAGTCTAGTGCATGCCTTCTTAAACATCACGAGACTCTAAGAAAAGG AAACTGAAACCGGAAAGTCCCTCTCTAACCTGGCACTGCGTCGCTGGCTTGGAGA CAGGTGACGGTCCCTGCGGGCCTTGTCTGATTGGCTGGGCACGCGTTAATATAAGT GGAGGCGTCGCGCTGGCGGGCATTCTGAAGCTGACAGCATTGGGGCCGAGATGTCT CGCTCCGTGGCCTTAGCTGTGCTGCGCTACTCTCTTAGCGGCCTCGAAGCTGTTAT GGCTCCGCGGACTTTATTCTAGGTGGTGGCGGATCCGGTGGTGGCGTTCTGTGG TGCGGGCTCCATCCAGCGTACGCCAAAATTCAAGTCTACAGCCGACATCCTGCAGAG AACGGCAAATCTAATTTCTGAAGTCTATGTATCAGGCTTTCACCTAGCGATATAGA AGTGGACCTGCTGAAAACGGAGAGAGGATAGAAAAGGTGGAACACAGCGACCTCT CCTTTTCAAGGACTGGAGCTTTTATCTTCTGTATTATACTGAATTTACACCCACGGAA AAAGATGAGTATGCGTGCCGAGTAAACCACGTCACGCTGTCACAGCCAAAATAGTA AAATGGGATCGCGACATGGGTGGTGGCGGTTCTGGTGGTGGCGGTAGTGGCGGCGG AGGAAGCGGTGGTGGCGGTTCCGGATCTCACTCCTGAAGTATTCCACACTTCCGTG TCCCGGCCCGCGCGGGGAGCCCCGCTTCTCTGTGGGCTACGTGGACGACACC CAGTTCGTGCGCTTCGACAACGACGCGCGAGTCCGAGGATGGTGGCGCGGCGCC GTGGATGGAGCAGGAGGGGTGAGATATTGGGACCGGGAGACACGGAGCGCCAGG GACACCGCACAGATTTCCGAGTGAACCTGCGGACGCTGCGCGGCTACTACAATCAG AGCGAGGCGGGTCTCACACCTGCAAGTGGATGCATGGCTGCGAGCTGGGGCCGA CAGGCGCTTCTCCGCGGGTATGAACAGTTCGCTACGACGGCAAGGATTATCTCACC CTGAATGAGGACCTGCGCTCCTGGACCGGGTGGACACGGCGGCTCAGATCTCGAG CAAAAGTCAAATGATGCCTCTGAGGCGGAGCACCAGAGAGCCTACCTGGAAGACACA TGCGTGGAGTGGCTCCACAAATACCTGGAGAAGGGGAAGGAGACGCTGCTTACCTG GAGCCCCAAAGACACACGTGACTCACCACTCTCTGACCATGAGGCCACCTGA GGTGTGGGCTCTGGGCTTCTACCTGCGGAGATCACACTGACCTGGCAGCAGGATG GGGAGGGCCATACCCAGGACACGAGCTCGTGGAGACCAGGCCTGCAGGGGATGG AACCTTCCAGAAGTGGGCAGCTGTGGTGGTGCCTTCTGGAGAGGAGCAGAGATACAC GTGCCATGTGCAGCATGAGGGGCTACCCGAGCCCGTACCTGAGATGGAAGCCGGC TTCCAGCCCACTCCCATCGTGGGCATCATTGCTGGCCTGTTCTCCTTGGATCTG TGGTCTCTGGAGCTGTGGTTGCTGCTGTGATATGGAGGAAGAAGAGCTCAGGTGGAA AAGGAGGGAGCTACTATAAGGCTGAGTGGAGCGACAGTGCCAGGGGTCTGAGTCT CACAGCTTGTAAGTGTGCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTCCCCCTCCCCGTG CCTTCTTGACCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAAT TGCATCGATTGTCTGAGTAGGTGTCTTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGA CAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGC TCTATGTCTTTCTGGCCTGGAGGCTATCCAGCGTGAGTCTCTCTACCTCCCCGCTCT GGTCTTCTCTCCGCTCTGCACCTCTGTGGCCCTCGCTGTGCTCTCTCGCTCCGTG ACTTCCCTTCTCAAGTTCTCTTGGTGGCCCGCGCTGGGGCTAGTCCAGGGCTGGAT CTCGGGGAAGCGCGGGGTGGCCTGGGAGTGGGGAAGGGGTGCGCACCCGGGAC GCGCGCTACTTGCCCCCTTGGCGGGGAGCAGGGGAGACCTTGGCCTACGGCGACG GGAGGGTCCGGACAAAAGtttagggcgtcgataagcgtcagagcgccagggtggggagggtttctctt ccgctctttcggggcctctggtctccccagcgagctggagtgggg
69	HLAE trimer	CGCGCACCCAGATCGGAGGGCGCCGATGTACAGACAGCAAACCTACCCAGTCTAGT

	매트릭스(V MAPRTLFL 펩타이드)	GCATGCCTCTTAAACATCACGAGACTCTAAGAAAAGGAAACTGAAAACGGGAAAGT CCCTCTCTTAACCTGGCACTGCGTCGCTGGCTTGGAGACAGGTGACGGTCCCTGCGG GCCTTGCTCTGATTGGCTGGGACGCGTTTAAATATAAGTGGAGGCGTCGCGCTGGCG GGCATTCTGAAGCTGACAGCATTGGGCGGAGATGTCTCGCTCCGTGGCCTTAGCTG TGCTCGCGCTACTCTCTTAGCGGCCTCGAAGCTGTTATGGCTCCGCGGACTTTATTCT TTAGGTGGTGGCGGATCCGGTGGTGGCGGTTCTGGTGGTGGCGGCTCCATCCAGCGT ACGCCCCAAATTAAGTCTACAGCCGACATCTGCAGAGAACGGCAAATCTAATTTCC TGAAGTCTATGTATCAGGCTTTACCCCTAGCGATATAGAAAGTGGACCTGCTGAAAAA CGGAGAGAGGATAGAAAAGGTCGAACACAGCGACCTCTCCTTTTCAAGGACTGGAG CTTTTATCTTCTGTATTACTGAATTTACCCACGGAAAAAGATGAGTATGCGTGCC GAGTAAACCAACGTACGCTGTACAGCCCAAAATAGTAAATGGGATCGCGACATGG GTGGTGGCGGTTCTGGTGGTGGCGGTAGTGGCGCGGAGGAAGCGGTGGTGGCGG TTCCGGATCTCACTCTTGAAGTATTTCCACACTTCCGTGTCCGCGCCGCGCGCGG GAGCCCCGCTTCATCTCTGTGGGCTACGTGGACGACACCCAGTTCGTGCGCTTCGACA ACGACGCCGCGAGTCCGAGGATGGTGGCGGGCGCGCTGGATGGAGCAGGAGGG GTCAGAGTATTGGGACCGGGAGACACGGAGCGCCAGGGACACCGCACAGATTTTCC GAGTGAACCTGCGGACGCTGCGCGGCTACTACAATCAGAGCGAGGCCGGGTCTCACA CCCTGCAGTGGATGCATGGCTGCGAGCTGGGGCCGACAGGCGCTTCTCCGCGGGT ATGAACAGTTCGCTACGACGGCAAGGATTATCTCACCTGAATGAGGACCTGCGCTC CTGGACCGCGTGGACACGGCGGCTCAGATCTCCGAGCAAAAGTCAAATGATGCCTC TGAGGCGGAGCACCAGAGAGCCTACCTGGAAGACATGCGTGGAGTGGTCCACA AATACCTGGAGAAGGGGAAGGAGACGCTGCTTACCTGGAGCCCCAAAGACACAC GTGACTCACCACCCCATCTCTGACCATGAGGCCACCCTGAGGTGCTGGGCTCTGGGCT TCTACCCTGCGGAGATCACACTGACCTGGCAGCAGGATGGGGAGGGCCATACCCAGG ACACGGAGCTCGTGGAGACAGGCTGCAGGGGATGGAACCTTCCAGAAGTGGGCA GCTGTGGTGGTGCCTTCTGGAGAGGAGCAGAGATACACGTGCCATGTGACAGATGA GGGGCTACCCGAGCCCGTACCCTGAGATGGAAGCCGGCTTCCAGCCACCATCCC CATCGTGGGCATCATTGCTGGCCTGGTTCTCTTGATCTGTGGTCTCTGGAGCTGTG GTTGCTGCTGTGATATGGAGGAAGAAGAGCTCAGGTGGAAGGAGGGAGCTACTA TAAGGCTGAGTGGAGCGACAGTGCCAGGGGCTGAGTCTCACAGCTTGAAGTGTG CCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTCCCTCCCGTGCCTTCTTGACCCTGGAA GGTGCCACTCCCATGTCTTTCTAATAAAATGAGGAAATGCATCGATTGTCTGA GTAGGTGTCTATTCTATTTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGAT TGGGAAGACAATAGCAGGCGATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGTCTTTCTGGC CTGGAGGCTATCCAGCGTGAGTCTCTCTACCCTCCCGCTCTGTCCTTCTCTCCCGC TCTGCACCCTCTGTGGCCCTCGCTGTGCTCTCTCGCTCCGTGACTTCCCTTCCAAAGT CTCCTTGGTGGCCCGCTGGGGCTAGTCCAGGGCTGGATCTCGGGGAAGCGGCGG GGTGGCCTGGGAGTGGGGAGGGGGTGCACCCGGGACGCGCTACTTGCCCT TTCGGCGGGGAGCAGGGGAGACCTTTGGCCTACGGCGACGGGAGGGTCTGGGACAA AG
70	B2m locus 에 삽입된 HLA E trimer 매트릭스(V MAPRTLIL 펩타이드)	cacttagcatctctggggccagctctgcaaagcgagggggcagccttaatgtgcctccagcctgaagtcctagaat gagcgccccgtgtccaagctggggCGCGCACCCAGATCGGAGGGCGCCGATGTACAGACA GCAAACTCACCCAGTCTAGTGATGCCCTCTTAAACATCACGAGACTCTAAGAAAAGG AAACTGAAAACGGGAAAGTCCCTCTCTTAACCTGGCACTGCGTCGCTGGCTTGGAGA CAGGTGACGGTCCCTGCGGGCCTTGTCTGATTGGCTGGGCACGCGTTTAAATATAAGT GGAGGCGTCGCGTGGCGGGCATTCTGAAGCTGACAGCATTGCGGCGGAGATGTCT CGCTCCGTGGCCTTAGCTGTGCTCGCGCTACTCTCTTAGCGGCCTCGAAGCTGTTAT GGCTCCGCGGACTTTAATTTTAGGTGGTGGCGGATCCGGTGGTGGCGGTTCTGGTGG TGCGGGCTCCATCCAGCGTACGCCAAAATTCAAGTCTACAGCCGACATCCTGCAGAG AACGGCAAATCTAATTTCTGAACTGCTATGTATCAGGCTTTCACCTAGCGATATAGA AGTGGACCTGCTGAAAACGGAGAGAGGATAGAAAAGGTGGAACACAGCGACCTCT

		<p>CCTTTTCAAGGACTGGAGCTTTTATCTTCTGTATTATACTGAATTTACACCCACGGAA AAAGATGAGTATGCGTGCCGAGTAAACCACGTACGCTGTACAGCCCAAATAGTA AAATGGGATCGCGACATGGGTGGTGGCGGTTCTGGTGGTGGCGGTAGTGGCGGCGG AGGAAGCGGTGGTGGCGGTTCCGGATCTCACTCCTTGAAGTATTTCCACACTTCCGTG TCCCGGCCCGGCCGGGGAGCCCCGCTTCATCTGTGGGCTACGTGGACGACACC CAGTTCGTGCGCTTCGACAACGACGCCGCGAGTCCGAGGATGGTGGCGGGCGGCC GTGGATGGAGCAGGAGGGGTGAGATATTGGGACGGGAGACAGGAGCGCCAGG GACACCGCACAGATTTCCGAGTGAACCTGCGGACGCTGCGCGGCTACTACAATCAG AGCGAGGCCGGGTCTCACACCTGCAGTGGATGCATGGCTGCGAGCTGGGGCCCGA CAGGCGCTTCTCCGCGGGTATGAACAGTTCGCCTACGACGGCAAGGATTATCTCACC CTGAATGAGGACCTGCGCTCCTGGACCGCGGTGGACACGGCGGCTCAGATCTCCGAG CAAAAGTCAAATGATGCCTCTGAGGCGGAGCACCAGAGAGCCTACCTGGAAGACACA TGCGTGGAGTGGCTCCACAAATACCTGGAGAAGGGGAAGGAGACGCTGCTTACCTG GAGCCCCAAAGACACACGTGACTCACCACCCCATCTCTGACCATGAGGCCACCCTGA GGTGTGGGCTCTGGGCTTACCTGCGGAGATCACACTGACCTGGCAGCAGGATG GGGAGGGCCATACCCAGGACACGGAGCTCGTGGAGACCAGGCTGCAGGGGATGG AACCTTCCAGAAAGTGGGCGAGCTGTGGTGGTGCCTTCTGGAGAGGAGCAGAGATACAC GTGCCATGTGCAGCATGAGGGGCTACCCGAGCCCGTCACCTGAGATGGAAGCCGGC TTCCAGCCCAACCATCCCCATCGTGGGCATCATTGCTGGCCTGGTTCTCCTTGGATCTG TGGTCTCTGGAGCTGTGGTTGCTGCTGTGATATGGAGGAAGAAGAGCTCAGGTGGAA AAGGAGGGAGCTACTATAAGGCTGAGTGGAGCGACAGTGCCAGGGGTCTGAGTCT CACAGCTTGTAACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTGCCCTCCCCGTG CCTTCCCTTGACCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGCTTTTCTAATAAAATGAGGAAAT TGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCTTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGA CAGCAAGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGC TCTATGTCTCTTCTGGCCTGGAGGCTATCCAGCGTGAAGTCTCTACCTCCCGCTCT GGTCTTCTCTCTCCGCTCTGCACCTCTGTGGCCCTCGCTGTGCTCTCTCGCTCCGTG ACTTCCCTTCTCAAGTCTCCTTGGTGGCCCGCCGTGGGGCTAGTCCAGGGCTGGAT CTCGGGGAAGCGCGGGGTGGCCTGGGAGTGGGGAAGGGGGTGGCGACCCGGGAC GCGCGCTACTTGCCCTTTCGGCGGGGAGCAGGGGAGACCTTGGCCTACGCGGACG GGAGGGTCGGGACAAAGtttagggcgctgataagcgctcagagcgccgaggttgggggagggtttctctt ccgctcttccggggcctctgggtccccagcgagctggagtgggg</p>
71	HLAE trimer 매트릭스(V MAPRTLIL 펩타이드)	<p>CGCGACCCAGATCGGAGGGCGCCGATGTACAGACAGCAAACTCACCAGTCTAGT GCATGCCCTTTAAACATCACGAGACTCTAAGAAAAGGAAACTGAAAACGGGAAAGT CCCTCTCTAACTGGCACTGCGTCGCTGGCTTGGAGACAGGTGACGGTCCCTGCGG GCCTTGTCTGATTGGCTGGGCACGCTTTAATATAAGTGGAGGCGTCGCGCTGGCG GGCATTCTGAAGCTGACAGCATTCGGGCCGAGATGTCTCGCTCCGTGGCCTTAGCTG TGCTCGCGCTACTCTCTTAGCGGCTCGAAGCTGTTATGGCTCCGCGGACTTTAATT TTAGGTGGTGGCGGATCCGGTGGTGGCGGTTCTGGTGGTGGCGGCTCCATCCAGCGT ACGCCCAAAATTCAGTCTACAGCCGACATCCTGCAGAGAACGGCAAACTAATTTCC TGAACTGCTATGTATCAGGCTTTCACCCTAGCGATATAGAAGTGGACCTGCTGAAAAA CGGAGAGAGGATAGAAAAGGTGGAACACAGCGACCTCTCCTTTTCAAGGACTGGAG CTTTATCTTCTGTATTATACTGAATTTACACCCACGGAAGATGAGTATGCGTGCC GAGTAAACCACGTACGCTGTACAGCCCAAATAGTAAATGGGATCGCGACATGG GTGGTGGCGGTTCTGGTGGTGGCGGTAGTGGCGGCGGAGGAAGCGGTGGTGGCGG TTCCGGATCTCACTCCTTGAAGTATTTCCACACTTCCGTGTCCGCGCCCGCGCGG GAGCCCCGCTTCATCTCTGTGGGCTACGTGGACGACCCAGTTCGTGCGCTTCGACA ACGACGCCGCGAGTCCGAGGATGGTGCCGCGGGCGCCGTGGATGGAGCAGGAGGG GTCAGAGTATTGGGACGGGAGACACGGAGCGCCAGGGACACCGCACAGATTTCC GAGTGAACCTGCGGACGCTGCGCGGCTACTACAATCAGAGCGAGGCCGGGTCTCACA CCCTGCAGTGGATGCATGGCTGCGAGCTGGGGCCCGACAGGCGCTTCTCCGCGGGT</p>

		<p>ATGAACAGTTCGCCTACGACGGCAAGGATTATCTCACCTGAATGAGGACCTGCGCTC CTGGACCGCGGTGGACACGGCGGCTCAGATCTCCGAGCAAAAGTCAAATGATGCCTC TGAGGCGGAGCACCAGAGAGCCTACCTGGAAGACACATGCGTGGAGTGGCTCCACA AATACCTGGAGAAGGGGAAGGAGACGCTGCTTACCTGGAGCCCCAAAGACACAC GTGACTCACCACCCCATCTCTGACCATGAGGCCACCCTGAGGTGCTGGGCTCTGGGCT TCTACCCTGCGGAGATCACACTGACCTGGCAGCAGGATGGGGAGGGCCATACCCAGG ACACGGAGCTCGTGGAGACCAGGCCTGCAGGGGATGGAACCTTCCAGAAGTGGGCA GCTGTGGTGGTGCCTTCTGGAGAGGAGCAGAGATACACGTGCCATGTGCAGCATGA GGGGCTACCCGAGCCCGTCAACCCTGAGATGGAAGCCGGCTTCCAGCCCACCATCCC CATCGTGGGCATCATTGCTGGCCTGGTTCTCTTGATCTGTGGTCTCTGGAGCTGTG GTTGCTGCTGTGATATGGAGGAAGAAGAGCTCAGGTGGAAGGAGGGAGCTACTA TAAGGCTGAGTGGAGCGACAGTGCCAGGGGTCTGAGTCTCACAGCTTGTAACTGTG CCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTCCCCCTCCCCGTGCCTTCTTGACCCTGGAA GGTGCCACTCCCATGTCTTCTCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGA GTAGGTGTCTATTCTATCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGAT TGGGAAGACAATAGCAGGCATGTCTGGGATGCGGTGGGCTCTATGTCTTTCTGGC CTGGAGGCTATCCAGCGTGAGTCTCTCTACCCTCCCGCTCTGGTCTTCTCTCCCGC TCTGCACTCTGTGGCCTCGCTGTGCTCTCTCGTCCGTGACTTCCCTTCTCAAGTT CTCCTTGGTGGCCCGCTGGGGTAGTCCAGGGCTGGATCTCGGGGAAGCGGCGG GGTGGCCTGGGAGTGGGAAGGGGGTGCACCCGGGACGCGCTACTTGCCCT TTCGGCGGGGAGCAGGGGAGACCTTTGGCCTACGGCGACGGGAGGGTCGGGACAA AG</p>
72	<p>B2m locus 에 삽입된 UL18Trimer 매트릭스_A ctine 펩타이드</p>	<p>cacttagcatctctggggccagctgcaaagcgagggggcagccttaatgtgcctccagcctgaagtctagaat gagcgcccggtgtcccaagctggggCGCGACCCAGATCGGAGGGCGCGATGTACAGACA GCAAACCTACCCAGTCTAGTGCATGCCCTCTTAAACATCACGAGACTCTAAGAAAAGG AAACTGAAAACGGGAAAGTCCCTCTCTCTAACCTGGCACTGCGTGCCTGGCTTGGAGA CAGGTGACGGTCCCTGCGGGCCTTGTCTGATTGGCTGGGCACGCGTTAATATAAGT GGAGGCGTCGCGCTGGCGGGCATTCCTGAAGCTGACAGCATTCGGGCCGAGATGTCT CGCTCCGTGGCCTTAGCTGTGCTCGCGCTACTCTCTTAGCGGCCTCGAAGCTGCCCT GCCCCACGCCATTTTGCAGCTCGGTGGTGGCGGATCCGGTGGTGGCGGTTCTGGTGG TGGCGGCTCCATCCAGCGTACGCCAAAATTCAAGTCTACAGCCGACATCCTGCAGAG AACGGCAAATCTAATTTCTGAAGTGTATGTATCAGGCTTTCACCTAGCGATATAGA AGTGGACCTGCTGAAAACGGAGAGAGGATAGAAAAGGTGGAACACAGCGACCTCT CCTTTTCCAAGGACTGGAGCTTTTATCTTCTGTATTATACTGAATTTACACCCACGGAA AAAGATGAGTATGCGTGCCGAGTAACCACGTCACGCTGTACAGCCAAAATAGTA AAATGGGATCGCGACATGGGTGGTGGCGGTTCTGGTGGTGGCGGTAGTGGCGGCGG AGGAAGCGGTGGTGGCGGTTCCGGATCTATGCACGTGCTGAGATACGGATATACCG GCATCTTCGACGATACATCCCATATGACTCTGACCGTGGTGGGATTTTACGCGACA GCATTTCTTTACATACCATGTGAACAGCTCCGATAAGGCTTCTAGTCGAGCAATGGC ACCATCTCATGGATGGCCAACGTGAGCGCAGCCTACCCACATATCTGGACGGAGAA CGCGCTAAAGGCGATCTGATCTTCAATCAGACCGAGCAGAACCTGCTGGAGCTGGAA ATTGCTCTGGGGTACAGGTCTCAGAGTGTCTGACATGGACTCACGAATGTAATACCA CAGAGAACGGGAGCTTCGTGGCAGGATATGAGGGCTTTGGGTGGGACGGAGAAACA CTGATGGAGCTGAAGGATAATCTGACTCTGTGGACCGGCCCTAACTACGAATCAGCT GGCTGAAGCAGAAACAGACTTACATCGACGGAAAGATCAAAAACATCAGCGAGGGC GATACTACCATCCAGCGCAATTACCTGAAGGGCAACTGCACCCAGTGAGCGTGATCT ACTCTGGGTTCCAGACACCTGTCACTACCCAGTGGTCAAAGGGGGAGTGCAGAAACC AGAATGACAACCGGGCCGAGGCCTTCTGTACATCCTACGGCTTCTTCCCGGGGAGAT CAATATTACTTTTATTCATTACGGCAACAAGGCCCCGACGATTCTGAGCCTCAGTGCA ATCCCCTGTGCTACCTTCGATGGCACATTTACAGGGGTGCTACGTGCTATCTTC TGCAATCAGAACTATACTTGCCGGGTGACCCATGGGAAGTGGACTGTGGAATCCCA</p>

		<p>ATTTCAAGTACACAGCCCCGACGATTCAAGCTCCGGAGAGGTGCCAGATCACCCACCG CAAATAAGAGATACAACACCATGACAATCTAGTGTGCTGCTGGCCCTGCTGCTGTG CGCACTGCTGTTTCGCTTTTCTGCATTACTTCACAACTCTGAAGCAGTATCTGCGGAACC TGGCATTGCTGGCTGGCGGTACAGAAAAGTGAAGTCAAGCTGACTGTGCCTTCTAGTTGC CAGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCCGTGCCTTCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCC CACTGTCTTTCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCTATT CTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAA TAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGTCTTTCTGGCCTGGAGGCTATC CAGCGTGAGTCTCTCTACCTCCCGCTCTGGTCTTCTCTCCCGCTCTGCACCTCTG TGGCCCTCGCTGTGCTCTCTCGCTCCGTGACTTCCCTTCTCAAGTTCTCTTGGTGGCC CGCCGTGGGGCTAGTCCAGGGCTGGATCTCGGGGAAGCGCGGGGTGGCCTGGGA GTGGGGAAGGGGTGCGCACCCGGGACGCGCTACTTGCCCTTTTCGGCGGGGAG CAGGGGAGACCTTTGGCTACGGCGACGGGAGGGTCGGGACAAAGtttagggcgtcgata agcgtcagagcgccaggttggggagggtttctcttccgctcttcggggcctctggctccccagcgagct ggagtgggg</p>
73	<p>UL18Trimer 매트릭스_A ctine 펩타이드</p>	<p>CGCGCACCCAGATCGGAGGGCGCCGATGTACAGACAGCAAACTCACCCAGTCTAGT GCATGCCTTCTAAACATCACGAGACTCTAAGAAAAGGAAACTGAAAACGGGAAAGT CCCTCTCTAAGCTGGCACTGCGTCGCTGGCTTGAGACAGGTGACGGTCCCTGCGG GCCTTGTCTGATTGGCTGGGCACGCGTTAATATAAGTGAGGGCTCGCGCTGGCG GGCATTCTGAAGCTGACAGCATTGCGGCGGAGATGTCTCGCTCCGTGGCCTTAGCTG TGCTCGCGCTACTCTCTTAGCGGCTCGAAGCTGCCCTGCCACGCCATTTTGGCG CTCGGTGGTGGCGGATCCGGTGGTGGCGGTTCTGGTGGTGGCGGCTCCATCCAGCGT ACGCCCCAAATTCAAGTCTACAGCCGACATCCTGCAGAGAACGGCAAATCTAATTTCC TGAAGTCTATGTATCAGGCTTTACCTAGCGATATAGAAGTGGACCTGCTGAAAAA CGGAGAGAGGATAGAAAAGGTGCAACACAGCGACCTCTCTTTTCCAAGGACTGGAG CTTTTATCTTGTATTATACTGAATTTACACCCACGAAAAAGATGAGTATGCGTGCC GAGTAAACCACGTACGCTGTACAGCCCCAAATAGTAAATGGGATCGCGACATGG GTGGTGGCGGTTCTGGTGGTGGCGGTAGTGGCGGCGAGGAAGCGGTGGTGGCGG TTCCGGATCTATGCACGTGCTGAGATACGGATATACCGGCATCTTCGACGATACATCC CATATGACTCTGACCGTGGTGGGATTTTGGACGGACGCACTTCTTTACATACCATGT GAACAGTCCGATAAGGCTTCTAGTCGAGCAAATGGCACCATCTCATGGATGGCCAA CGTGAGCGCAGCTACCCACATATCTGGACGGAGAACGCGCTAAAGGCGATCTGAT CTTCAATCAGACCGAGCAGAACCTGCTGGAGCTGGAAATTGCTCTGGGGTACAGGTC TCAGAGTGTCTGACATGGACTCACGAATGTAATACCAGAGAAACGGGAGCTTCTGT GGCAGGATATGAGGGCTTTGGGTGGGACGGAGAAACACTGATGGAGCTGAAGGATA ATCTGACTCTGTGGACCGGCCCTAACTACGAAATCAGCTGGCTGAAGCAGAACAGA CTTACATCGACGGAAAGATCAAAAACATCAGCGAGGGCGATACTACCATCCAGCGCA ATTACTGAAGGGCAACTGCACCCAGTGGAGCGTGATCTACTCTGGGTTCCAGACACC TGCTACTCACCCAGTGGTCAAAGGGGGAGTGCGAAACAGAAATGACAACCGGGCCG AGGCTTCTGTACATCCTACGGCTTCTTTCCCGGGGAGATCAATATTACTTTTATCCATT ACGGCAACAAGGCCCCGACGATTCTGAGCCTCAGTGAATCCCCTGCTGCCTACCTT CGATGGCACATTTACAGGGGTGCTACGTCGCTATCTTCTGCAATCAGAACTATACTT GCCGGGTGACCATGGGAACTGGACTGTGGAAATCCCAATTTCAAGTACCAAGCCCG ACGATTCAAGCTCCGGAGAGGTGCCAGATCACCCACCGCAAATAAGAGATACAACA CCATGACAATCTAGTGTGCTGCTGGCCCTGCTGCTGTGCGCACTGCTGTTTCGCTTTT CTGCATTACTTCACAACTCTGAAGCAGTATCTGCGGAACCTGGCATTGCTGGCGGT ACAGAAAAGTGAGATCAAGCTGACTGTGCCTTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGC CCCTCCCCGTGCTTCTTGACCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGCTCTTCTTAATA AAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCTATTCTGTTGGGGGTGG GGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGG GATGCGGTGGGCTCTATGTCTTTCTGGCTGGAGGCTATCCAGCGTGAGTCTCTCC</p>

		TACCTCCCCGCTCTGGTCCTTCTCTCCCCGCTCTGCACCCTCTGTGGCCCTCGCTGTGCTCTCTCGCTCCGTGACTTCCCTTCTCCAAGTTCTCCTTGGTGGCCCGCCGTGGGGCTAGTCCAGGGCTGGATCTCGGGGAAGCGGCGGGTGGCTGGGAGTGGGGGAAGGGGGTGCACCCCGGACGCGCTACTTGCCCTTTTCGGCGGGGAGCAGGGGAGACCTTTGGCTACGCGACGGGAGGGTCGGGACAAAG
74	B2m locus 에 삽입된 UL18Trimer 매트릭스 _HLACw 펩타이드	cacttagcatctctggggccagtctgcaaagcgagggggcagccttaatgtgcctccagcctgaagtcctagaatgagcgcccggtgtccaagctggggCGCGCACCCAGATCGGAGGGCGCCGATGTACAGACAGCAAACCTACCCAGTCTAGTGCATGCCTTCTTAACATCACGAGACTCTAAGAAAAGGAAACTGAAAACGGGAAAGTCCCTCTCTAACCTGGCACTGCGTCGCTGGCTTGGAGACAGGTGACGGTCCCTGCGGGCCTTGTCTGATTGGCTGGGCACGCGTTAATATAAGTGGAGGCGTCGCGCTGGCGGGCATTCTGAAGCTGACAGCATTGGGGCCGAGATGTCTCGCTCCGTGGCCTTAGCTGTGCTCGCGCTACTCTCTTAGCGGCCTCGAAGCTGTTATGGCTCCGCGGACTTTAATTTTAGGTGGTGGCGGATCCGGTGGTGGCGGTTCTGGTGGTGGCGGCTCCATCCAGCGTACGCCAAAATTCAAGTCTACAGCCGACATCCTGCAGAGAACGGCAAATCTAATTTCTGAACTGCTATGTATCAGGCTTTACCCCTAGCGATATAGAGTGGACCTGCTGAAAAACGGAGAGAGGATAGAAAAGGTGGAACACAGCGACCTCTCCTTTTCAAGGACTGGAGCTTTTATCTTCTGTATTATACTGAATTTACACCACGGAAAGAGATGAGTATGCGTGCCGAGTAAACCACGTACGCTGTACAGCCAAAATAGTAAGTGGGATCGCGACATGGGTGGTGGCGGTTCTGGTGGTGGCGGTAGTGGCGGCGGAGGAAGCGGTGGTGGCGGTTCCGGATCTATGCACGTGCTGAGATACGGATATACCGGCATCTTCGACGATACATCCCATATGACTCTGACCGTGGTCGGGATTTTGACGGACAGCACTTCTTTACATACCATGTGAACAGCTCCGATAAGGCTTCTAGTCGAGCAAATGGCACCATCTCATGGATGGCCAACGTGAGCGCAGCCTACCCACATATCTGGACGGAGAACGCGCTAAAGGCGATCTGATCTTCAATCAGACCGAGCAGAACCTGCTGGAGCTGGAAATTGCTCTGGGGTACAGGTCTCAGAGTGCCTGACATGGACTCACGAATGTAATACCAAGAGAACGGGAGCTTCGTGGCAGGATATGAGGGCTTTGGGTGGGACGGAGAAACACTGATGGAGCTGAAGGATAATCTGACTCTGTGGACCGGCCCTAACTACGAAATCAGCTGGCTGAAGCAGAAACAAGACTTACATCGACGAAAGATCAAAAACATCAGCGAGGGCGATACTACCATCCAGCGCAATTACCTGAAGGGCAACTGCACCCAGTGGAGCGTGATCTACTCTGGGTTCCAGACACCTGTCACTCACCCAGTGGTCAAAGGGGGAGTGCAGAAACCAGAATGACAACGGGGCCGAGGCCTTCTGTACATCCTACGGCTTCTTCCGGGGAGATCAATATTACTTTATCCATTACGGCAACAAGGCCCCGACGATTCTGAGCCTCAGTGCAATCCCCTGCTGCCTACCTTCGATGGCACATTTACCCAGGGGTGCTACGTCGCTATCTTCTGCAATCAGAACTATACTTGCCGGGTGACCCATGGGAAGTGGACTGTGAAATCCCAATTTAGTCAACAGCCCGACGATTCAAGCTCCGGAGAGGTGCCAGATCACCCACCGCAAATAAGAGATACAACACCATGACAATCTCTAGTGTGCTGCTGGCCCTGCTGCTGTGCGCACTGCTGTTTCGCTTTTCTGCATTACTTCAAACTCTGAAGCAGTATCTGCGGAACCTGGCATTGCTGCGCGGTACAGAAAAGTGAGATCAAGCTGACTGTGCCCTTAGTTGCAGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCCGTGCCCTTCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCACTGTCTCTTCTAATAAAATGAGGAAATGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAAAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGTCTTTCTGGCCTGGAGGCTATCAGCGTGAGTCTCTCTACCTCCCGCTCTGGTCTTCTCTCCGCTCTGCACCTCTGTGGCCCTCGCTGTGCTCTCTCGCTCCGTGACTTCCCTTCTCCAAGTTCTCCTTGGTGGCCCGCCGTGGGGCTAGTCCAGGGCTGGATCTCGGGGAAGCGGCGGGTGGCTGGGAGTGGGGAAGGGGTGCGCACCCGGGACGCGCTACTTGCCCTTTTCGGCGGGAGCAGGGGAGACCTTTGGCCTACGGCGACGGGAGGGTCGGGACAAAGtttagggctcgataagcgtcagagcgccaggttggggagggtttctcttcgctctttcggggcctctggctccccagcgagctggagtgggg
75	UL18Trimer	CGCGCACCCAGATCGGAGGGCGCCGATGTACAGACAGCAAACCTACCCAGTCTAGT

	m 매트릭스 HLACw 펩타이드	GCATGCCTCTTAAACATCACGAGACTCTAAGAAAAGGAAACTGAAAACGGGAAAGT CCCTCTCTTAACCTGGCACTGCGTCGCTGGCTTGGAGACAGGTGACGGTCCCTGCGG GCCTTGTCTGATTGGCTGGGCACGCGTTTAAATATAAGTGGAGGCGTCGCGCTGGCG GGCATTCTGAAGCTGACAGCATTGGGCGGAGATGTCTCGCTCCGTGGCCTTAGCTG TGCTCGCGCTACTCTCTTAGCGGCCTCGAAGCTGTTATGGCTCCGCGGACTTTAATT TTAGGTGGTGGCGGATCCGGTGGTGGCGGTTCTGGTGGTGGCGGCTCCATCCAGCGT ACGCCCCAAATTAAGTCTACAGCCGACATCTGCAGAGAACGGCAAATCTAATTTCC TGAAGTCTATGTATCAGGCTTTCACCTAGCGATATAGAAAGTGGACCTGCTGAAAA CGGAGAGAGGATAGAAAAGGTCGAACACAGCGACCTCTCCTTTTCAAGGACTGGAG CTTTTATCTTCTGTATTACTGAATTTACCCACGGAAAAAGATGAGTATGCGTGCC GAGTAAACCACTGACGCTGTACAGCCCAAAATAGTAAATGGGATCGCGACATGG GTGGTGGCGGTTCTGGTGGTGGCGGTAGTGGCGCGGAGGAAGCGGTGGTGGCGG TTCCGGATCTATGCACGTGCTGAGATACGGATATACCGGCATCTTCGACGATACATCC CATATGACTCTGACCGTGGTCGGGATTTTTGACGGACAGCACTCTTTACATACCATGT GAACAGCTCCGATAAGGCTCTAGTCGAGCAAATGGCACCATCTCATGGATGGCCAA CGTGAGCGCAGCTACCCACATATCTGGACGGAGAACGCGCTAAAGGCGATCTGAT CTTCAATCAGACCGAGCAGAACCTGCTGGAGCTGGAAATTGCTCTGGGGTACAGGTC TCAGAGTGTCTGACATGGACTCACGAATGTAATACCACAGAGAACGGGAGCTTCGT GGCAGGATATGAGGGCTTGGGTGGGACGGAGAAACACTGATGGAGCTGAAGGATA ATCTGACTCTGTGGACCGCCCTAACTACGAAATCAGCTGGCTGAAGCAGAACAGA CTTACATCGACGAAAGATCAAAAACATCAGCGAGGGCGATACTACCATCCAGCGCA ATTACCTGAAGGGCAACTGCACCCAGTGGAGCGTGATCTACTCTGGGTCCAGACACC TGTCATCTACCCAGTGGTCAAAGGGGGAGTGCGAAACCAGAATGACAACCGGGCCG AGGCTTCTGTACATCTACGGCTTCTTCCCGGGGAGATCAATATTACTTTTATCCATT ACGGCAACAAGGCCCCGACGATTCTGAGCCTCAGTGCAATCCCCTGCTGCCTACCTT CGATGGCACATTTACCAGGGGTGCTACGTCGCTATCTTCTGCAATCAGAACTATACTT GCCGGGTGACCCATGGGAACTGGACTGTGGAATCCCAATTTTCAGTCACCAGCCCCG ACGATCAAGCTCCGAGAGGTGCCAGATACCCACCGCAAATAAGAGATACAACA CCATGACAATCTCTAGTGTGCTGCTGGCCCTGCTGCTGTGCGCACTGCTGTTCTGCTTTT CTGCATTACTTCACAACTCTGAAGCAGTATCTGCGGAACCTGGCATTGCTGCGCGGT ACAGAAAAGTGAGATCAAGCTGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTGC CCCTCCCCGTGCTTCTTACCTGGAAGGTGCCACTCCACTGTCTTTCTAATA AAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCAATTCTATTCTGGGGGGTGG GGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGG GATGCGGTGGGCTCTATGTCTTTCTGGCTGGAGGCTATCCAGCGTGAGTCTCTCC TACCTCTCCGCTCTGGTCCTTCTCTCCGCTCTGCACCCTCTGTGGCCCTCGCTGTGCT CTCTCGCTCCGTGACTTCCCTTCCAAGTTCTCTTGGTGGCCCGCGTGCGGCTAGT CCAGGGCTGGATCTCGGGGAAGCGGGGGGTGGCTGGGAGTGGGGAAGGGGGTG CGACCCGGGACGCGCTACTTGCCCTTTTCGCGGGGAGCAGGGGAGACCTTTGG CCTACGGCGACGGGAGGGTGGGACAAAG
76	B2m locus 에 삽입된 UL18Trimer 매트릭스_H LAG 펩타이드	cacttagcatctctggggccagctctgaaagcgagggggcagccttaagtgcctccagcctgaagtcctagaat gagcgccccgtgtccaagctggggCGCGACCCAGATCGGAGGGCGCCGATGTACAGACA GCAAACTACCCAGTCTAGTGATGCCCTTCTTAAACATCACGAGACTTAAGAAAAGG AAACTGAAACGGGAAAGTCCCTCTCTTAACCTGGCACTGCGTCGCTGGCTTGGAGA CAGGTGACGGTCCCTGCGGGCCTTGTCTGATTGGCTGGGCACGCGTTTAAATATAAGT GGAGGCGTCGCGTGGCGGGCATTCTGAAGCTGACAGCATTGCGGCGGAGATGTCT CGCTCCGTGGCCTTAGCTGTGCTCGCGCTACTCTCTTAGCGGCCTCGAAGCTGTTAT GGCTCCGCGGACTTTATTCTAGGTGGTGGCGGATCCGGTGGTGGCGGTTCTGGTGG TGCGGGCTCCATCCAGCGTACGCCAAAATTCAAGTCTACAGCCGACATCCTGCAGAG AACGGCAAATCTAATTTCTGAAGTGTATGTATCAGGCTTTCACCTAGCGATATAGA AGTGGACCTGCTGAAAACGGAGAGAGGATAGAAAAGGTCGAACACAGCGACCTCT

		<p>CCTTTTCCAAGGACTGGAGCTTTTATCTTCTGTATTATACTGAATTTACACCCACGGAA AAAGATGAGTATGCGTGCCGAGTAAACCACGTACGCTGTACAGCCCAAAATAGTA AAATGGGATCGCGACATGGGTGGTGGCGGTTCTGGTGGTGGCGGTAGTGGCGGCGG AGGAAGCGGTGGTGGCGGTTCCGGATCTATGCACGTGCTGAGATACGGATATACCG GCATCTTCGACGATACATCCCATATGACTCTGACCGTGGTGGGATTTTACGGACA GCACTTCTTTACATACCATGTGAACAGCTCCGATAAGGCTTCTAGTCGAGCAAATGGC ACCATCTCATGGATGGCCAACGTGAGCGCAGCCTACCCACATATCTGGACGGAGAA CGCGCTAAAGGCGATCTGATCTTCAATCAGACCGAGCAGAACCTGCTGGAGCTGGAA ATTGCTCTGGGGTACAGGTCTCAGAGTGTCTGACATGGACTCACGAATGTAATACCA CAGAGAACGGGAGCTTCGTGGCAGGATATGAGGGCTTTGGGTGGGACGGAGAAACA CTGATGGAGCTGAAGGATAATCTGACTCTGTGGACCGGCCCTAACTACGAAATCAGCT GGCTGAAGCAGAACAGACTTACATCGACGGAAAGATCAAAACATCAGCGAGGGC GATACTACCATCCAGCGCAATTACCTGAAGGGCAACTGCACCCAGTGGAGCGTGATCT ACTCTGGGTTCCAGACACCTGTCACTCACCAGTGGTCAAAGGGGGAGTGCAGAAACC AGAATGACAACCGGGCCGAGGCCCTTCTGTACATCCTACGGCTTCTTTCCGGGGAGAT CAATATTACTTTTATCCATTACGGCAACAAGGCCCGGACGATTCTGAGCCTCAGTGCA ATCCCCCTGCTGCCTACCTTCGATGGCACATTTACCAGGGGTGCTACGTGCTATCTTC TGCAATCAGAACTATACTTGCCGGGTGACCCATGGGAACTGGACTGTGGAATCCCA ATTTAGTCACACGCCCGACGATTCAAGCTCCGGAGAGGTGCCAGATCACCACCCG CAAATAAGAGATACAACACCATGACAATCTAGTGTGCTGCTGCCCTGCTGCTGTG CGCACTGCTGTTGCTTTCTGCATTACTTCAAACTCTGAAGCAGTATCTGCGGAACC TGGCATTGCTGGCGGTACAGAAAAGTGAAGTCAAGCTGACTGTGCCTTCTAGTTGC CAGCCATCTGTTGTTGCCCCCTCCCCGTCCTTCTTGACCTGGAAGGTGCCACTCC CACTGTCTTTCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGATTGTCTGAGTAGGTGTCTATT CTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAA TAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGTCTTTCTGGCCTGGAGGCTATC CAGCGTGAGTCTCTCTACCTCCCGCTCTGGTCTTCTCTCCGCTCTGCACCTCTG TGGCCCTCGCTGTGCTCTCTCGCTCCGTGACTTCCCTTCTCAAGTTCTCTTGGTGGCC CGCCGTGGGGCTAGTCCAGGGCTGGATCTCGGGGAAGCGCGGGGTGCGCTGGGA GTGGGGAAGGGGTGCGCACCCGGGACGCGCTACTTGGCCCTTTCGGCGGGGAG CAGGGGAGACCTTGGCTACGGCGACGGGAGGGTCGGGACAAAGtttagggcgtagata agcgtagagcgccgaggttggggagggtttctcttcgctcttcggggctctggctccccagcgagct ggagtgggg</p>
77	UL18Trimer 매트릭스_H LAG 펩타이드	<p>CGCGCACCCAGATCGGAGGGCGCCGATGTACAGACAGCAAACTCACCAGTCTAGT GCATGCCTTCTAAACATCAGGAGACTCTAAGAAAAGGAAACTGAAAACGGGAAAGT CCCTCTCTCTAACCTGGCACTGCGTCGCTGGCTTGAGACAGGTGACGGTCCCTGCGG GCCTTGCTCTGATTGGCTGGGCACGCGTTTAAATAAGTGAGAGGCGTCGCGCTGGCG GGCATTCTGAAGCTGACAGCATTCGGGCGGAGATGTCTCGTCCGTGGCCTTAGCTG TGCTCGCGCTACTCTCTTAGCGGCCTCGAAGCTGTTATGGCTCCGCGGACTTTATTC TTAGGTGGTGCGGATCCGGTGGTGGCGGTTCTGGTGGTGGCGGCTCCATCCAGCGT ACGCCCAAAATTCAAGTCTACAGCCGACATCTGCAGAGAACGGCAAATCTAATTTCC TGAAGTCTATGTATCAGGCTTTACCCTAGCGATATAGAAAGTGGACCTGCTGAAAAA CGGAGAGAGGATAGAAAAGTCAACACAGCGACCTCTCTTTTCAAGGACTGGAG CTTTTATCTTGTATTATACTGAATTTACACCCACGGAAAAAGATGAGTATGCGTGCC GAGTAAACCACGTACGCTGTACAGCCCAAAATAGTAAAATGGGATCGCGACATGG GTGGTGGCGGTTCTGGTGGTGGCGGTAGTGGCGGCGGAGGAAGCGGTGGTGGCGG TTCCGATCTATGCACGTGCTGAGATACGGATATACGGCATCTTCGACGATACATCC CATATGACTCTGACCGTGGTGGGATTTTACGGACAGCACTTCTTTACATACCATGT GAACAGCTCCGATAAGGCTTCTAGTCGAGCAAATGGCACCATCTCATGGATGGCCAA CGTGAGCGCAGCTACCCACATATCTGGACGGAGAACGCGCTAAAGGCGATCTGAT CTTCAATCAGACCGAGCAGAACCTGCTGGAGCTGGAAATTGCTCTGGGGTACAGGTC</p>

		TCAGAGTGTCTGACATGGACTCACGAATGTAATACCACAGAGAACGGGAGCTTCGT GGCAGGATATGAGGGCTTTGGGTGGGACGGAGAAACACTGATGGAGCTGAAGGATA ATCTGACTCTGTGGACCGGCCCTAACTACGAAATCAGCTGGCTGAAGCAGAAACAAGA CTTACATCGACGGAAAGATCAAAAACATCAGCGAGGGCGATACTACCATCCAGCGCA ATTACCTGAAGGGCAACTGCACCCAGTGGAGCGTGATCTACTCTGGGTTCCAGACACC TGTCACCTACCCAGTGGTCAAAGGGGGAGTGCGAAACCAGAATGACAACCGGGCCG AGGCTTCTGTACATCTACGGCTCTTTCCCGGGGAGATCAATATTACTTTATCCATT ACGGCAACAAGGCCCGACGATTCTGAGCCTCAGTGAATCCCCTGCTGCCTACCTT CGATGGCACATTTACCAGGGGTGCTACGTCGCTATCTTCTGCAATCAGAACTATACTT GCCGGGTGACCCATGGGAACCTGGACTGTGGAATCCCAATTTAGTCACACGCCCCG ACGATTCAAGCTCCGGAGAGGTGCCAGATCACCCACCGCAAATAAGAGATACAACA CCATGACAATCTCTAGTGTGCTGCTGCCCTGCTGCTGTGCGCACTGCTGTTGCTTTT CTGCATTACTTCACAACCTCTGAAGCAGTATCTGCGGAACCTGGCATTGCTGCGCGT ACAGAAAAGTGAGATCAAGCTGACTGTGCCTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGC CCCTCCCCCGTGCCTTCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGCTCTTCTCTAATA AAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGG GGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGG GATGCGGTGGGCTCTATGTCTTTCTGCGCTGGAGGCTATCCAGCGTGAGTCTCTCC TACCCTCCGCTCTGGTCTTCTCTCCGCTCTGCACCCTCTGTGCCCTCGCTGTGCT CTCTCGCTCCGTGACTTCCCTTCTCAAGTTCTCTTGGTGGCCCGCCGTGGGGCTAGT CCAGGGCTGGATCTCGGGGAAGCGCGGGGTGCCTGGGAGTGGGGAAGGGGGTG CGCACCCGGGACGCGCGCTACTTGCCCTTTTCGGCGGGGAGCAGGGGAGACCTTTGG CCTACGGCGACGGGAGGGTCGGGACAAAG
78	TALEN 타겟 B2m1	TCCGTGGCCTTAGCTGTGCTCGCGCTACTCTCTTTCTGGCCTGGA
79	TALEN 타겟 B2m2	TTAGCTGTGCTCGCGCTACTCTCTTTCTGGCCTGGAGGCTATCCA
		폴리펩타이드 서열
80	pCLS31134 right TALEN B2m1 RVD 서열 : HD-HD-NN-NG-NN- NN-HD-HD-NG-NG- NI-NN-HD-NG-NN- NG#	MGDPKKRKRVIDYPYDVPDYAIDIADLRTLGYSSQQQKEIKPKVRSTVAQHHEA LVGHGFTHAHIVALSQHPAALGTAVVKYQDMIAALPEATHEAIVGVGKQWSGA RALEALLTVAGELRGPPLQLDTGQLLKIARGGVTAVEAVHAWRNALTGAPLNL TPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALET VQRLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLPVLCQAHGLTPQQV VAIASNNGGKQALETVQRLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRL LPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLPVLCQAHGLTPEQVVAIAS HDGGKQALETVQRLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLPVLC QAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNG GKQALETVQRLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNNGGKQALETVQALLPVLCQAHG LTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQAL ETVQRLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLPVLCQAHGLTPQ QVVAIASNNGGKQALETVQRLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGGRPALESIVA QLSRDPALAAALNDHLVALACLGGRPALDAVKKGLGDPISRSQLVKSEEEKKS ELRHKLKYPHEYIELIEIARNSTQDRILEMKVMEFFMKVGYRGKHLGGSRKPD GAIYTVGSPIDYGVIVDTKAYSGGYNLPIGQADEMQRYVEENQTRNKHINPNE WWKVYPSSVTEFKFLFVSGHFKGNKQALTRLNHITNCNGAVLSVEELLIGGEMI KAGTLTLEEVRRKFNNGEINFAAD

[0496]

표 5(연속됨): 실시예 2 및 3에 언급된 서열들

[0497] <표 5-연속2>

81	<p>pCLS31135 left TALEN B2m1</p> <p>RVD 서열 :</p> <p>HD-HD-NI-NN-NN-HD- HD-NI-NN-NI-NI-NI- NN-NI-NN-NG#</p>	<p>MGDPKKKRKVIDYPYDVPDYAIDIALRLTGYSSQQQKEIKPKVRSTVAQHHEA LVGHGFTAHIVALSQHPAALGTAVKYQDMIAALPEATHEAIVGVGKQWSGA RALEALLTVAGELRGPPQLDTGQLLKIARGGVTAVEAVHAWRNALTGAPLNL TPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALET VQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPQQVV AIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLL PVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASH DGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQA HGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQ ALETVQALLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPE QVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQ RLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPQQVVAI ASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGGRPALESIVAQLSRP DPALAALTNDHLVALACLGGRPALDAVKKGLGDPISRSQLVKSELEEKSELRHKL KYVPHEYIELIEIARNSTQDRILEMKVMEFFMKVYGYRGKHLGGSRKPDGAIYTV GSPIDYGVIVDTKAYSGGYNLPIGQADEMQRYVEENQTRNKHINPNEWWKVY PSSVTEFKFLVSGHFKGNYKAQLTRLNHITNCNGAVLSVEELLIGGEMIKAGTLT LEEVRRKFNNGEINFAAD</p>
82	<p>pCLS31136 right TALEN B2m2</p> <p>RVD 서열 :</p> <p>NG-NI-NN-HD-NG- NN-NG-NN-HD-NG- HD-NN-HD-NN-HD- NG#</p>	<p>MGDPKKKRKVIDYPYDVPDYAIDIALRLTGYSSQQQKEIKPKVRSTVAQHHEA LVGHGFTAHIVALSQHPAALGTAVKYQDMIAALPEATHEAIVGVGKQWSGA RALEALLTVAGELRGPPQLDTGQLLKIARGGVTAVEAVHAWRNALTGAPLNL TPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALET VQALLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQV VAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRL LPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIA SNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLC QAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGG KQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAH GLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQA LETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPE QVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGGRPALESIVA QLSRPDPALAALTNDHLVALACLGGRPALDAVKKGLGDPISRSQLVKSELEEKKS ELRHKLKYVPHEYIELIEIARNSTQDRILEMKVMEFFMKVYGYRGKHLGGSRKPD GAIYTVGSPIDYGVIVDTKAYSGGYNLPIGQADEMQRYVEENQTRNKHINPNE WWKVYPSSVTEFKFLVSGHFKGNYKAQLTRLNHITNCNGAVLSVEELLIGGEMI KAGTLTLEEVRRKFNNGEINFAAD</p>
83	<p>pCLS31137 left TALEN B2m2</p> <p>RVD 서열 :</p> <p>NN-NN-NI-NG-NI- NN-HD-HD-NG-HD- HD-NI-NN-NN-HD- NG#</p>	<p>MGDPKKKRKVIDYPYDVPDYAIDIALRLTGYSSQQQKEIKPKVRSTVAQHHEA LVGHGFTAHIVALSQHPAALGTAVKYQDMIAALPEATHEAIVGVGKQWSGA RALEALLTVAGELRGPPQLDTGQLLKIARGGVTAVEAVHAWRNALTGAPLNL TPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALE TVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPQQV VAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALL PVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIAS HDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLC QAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGG KQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGL TPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALET VQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQV VAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGGRPALESIVAQL</p>

[0498]

		SRPDPALAAALTNDHLVALACLGGRPALDAVKKGLGDPISRSQVLKSELEEKSELR HKLKYPHEYIELIEIARNSTQDRILEMKVMEFFMKVYGYRGKHLGGSRKPDGAI YTVGSPIDYGVIVDTKAYSGGYNLPIGQADEMQRYVEENQTRNKHINPNEWW KVYPSSVTEFKLFVSGHFKGNYKAQLTRLNHITNCNGAVLSVEELLIGGEMIKAG TLTLEEVRRKFNNGEINFAAD
84	HLAG1	MVVMAPRTLFLLLSGALTLTETWAGSHSMRYFSAAVSRPGRGEPRFIAMGYVDDTQFVR FDSDSACPRMEPRAPWVEQEGPEYWEETRNTKAHAQTDRMNLQTLRGYNNQSEASS HTLQWMIGCDLGSDGRLLRGYEQYAYDGKDYALNEDLRSWTAADTAAQISKRKCEAA NVAEQRRAYLEGTCVEWLHRYLENGKEMQLRADPPKTHVTHHPVFDYEATLRCWALGF YPAEIILTWQRDGEDQTQDVELVETRPAGDGTQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGL PEPLMLRWKQSSSLPTIPIMGIVAGLVVLAAVVTGA AVAVLWRKKSSD
85	HLAG2	MVVMAPRTLFLLLSGALTLTETWAGSHSMRYFSAAVSRPGRGEPRFIAMGYVDDTQFVR FDSDSACPRMEPRAPWVEQEGPEYWEETRNTKAHAQTDRMNLQTLRGYNNQSEAKP PKTHVTHHPVFDYEATLRCWALGFYPAEIILTWQRDGEDQTQDVELVETRPAGDGTQK WA AVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPLMLRWKQSSSLPTIPIMGIVAGLVVLAAVVTGAA VA AVLWRKKSSD
86	HLAG3	MVVMAPRTLFLLLSGALTLTETWAGSHSMRYFSAAVSRPGRGEPRFIAMGYVDDTQFVR FDSDSACPRMEPRAPWVEQEGPEYWEETRNTKAHAQTDRMNLQTLRGYNNQSEAKQ SSLPTIPIMGIVAGLVVLAAVVTGA AVAVLWRKKSSD
87	HLAG4	MVVMAPRTLFLLLSGALTLTETWAGSHSMRYFSAAVSRPGRGEPRFIAMGYVDDTQFVR FDSDSACPRMEPRAPWVEQEGPEYWEETRNTKAHAQTDRMNLQTLRGYNNQSEASS HTLQWMIGCDLGSDGRLLRGYEQYAYDGKDYALNEDLRSWTAADTAAQISKRKCEAA NVAEQRRAYLEGTCVEWLHRYLENGKEMQLRAKQSSSLPTIPIMGIVAGLVVLAAVVTGA A VAVLWRKKSSD
88	HLAG5	MVVMAPRTLFLLLSGALTLTETWAGSHSMRYFSAAVSRPGRGEPRFIAMGYVDDTQFVR FDSDSACPRMEPRAPWVEQEGPEYWEETRNTKAHAQTDRMNLQTLRGYNNQSEASS HTLQWMIGCDLGSDGRLLRGYEQYAYDGKDYALNEDLRSWTAADTAAQISKRKCEAA NVAEQRRAYLEGTCVEWLHRYLENGKEMQLRADPPKTHVTHHPVFDYEATLRCWALGF YPAEIILTWQRDGEDQTQDVELVETRPAGDGTQKWA AVVVPSGEEQRYTCHVQHEGL PEPLMLRWSKEGDGGIMSVRESRSLSEDL
89	HLAG6	MVVMAPRTLFLLLSGALTLTETWAGSHSMRYFSAAVSRPGRGEPRFIAMGYVDDTQFVR FDSDSACPRMEPRAPWVEQEGPEYWEETRNTKAHAQTDRMNLQTLRGYNNQSEAKP PKTHVTHHPVFDYEATLRCWALGFYPAEIILTWQRDGEDQTQDVELVETRPAGDGTQK WAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPLMLRWSKEGDGGIMSVRESRSLSEDL
90	HLAG7	MVVMAPRTLFLLLSGALTLTETWAGSHSMRYFSAAVSRPGRGEPRFIAMGYVDDTQFVR FDSDSACPRMEPRAPWVEQEGPEYWEETRNTKAHAQTDRMNLQTLRGYNNQSEASE

[0499] 실시예 3 : 1차 T-세포들에서 B2M 및 TRAC 자리에서 매트릭스들을 코드하는 CAR 및 NK 억제제의 TALEN®-매개된 이중 타겟된 통합

[0500] 이 실시예는 인 비보에서 그것들의 지속성을 확장시킴으로서 CAR T-세포 요법들을 치료적 요법들을 기재한다. 그것은 B2M 자리에서 NK 억제제 및 TRAC 자리에서 CAR을 전달하는 AAV6 수선 벡터들의 존재에서 TCR 및 B2M에 동시에 TALEN® 매개된 핵-아웃으로 이루어진다. 이 방법은 CAR T-세포가 비특이적이고 TCR 매개된 방식(이식편 대 숙주 공격)으로 숙주 조직들을 공격하고 CAR T-세포들의 숙주 T- 및 NK-세포들-매개된 고갈(depletion)을 우회하는 것을 예방한다.

[0501] B2m 자리에서 NK 억제제를 통합하기 위해 개발된 그 방법은 AAV6에 의해서 벡터화된(vectorized) DNA 수선 매트릭스의 존재에서 TALEN®을 이용하여 첫 번째 B2M에 엑손들 중 하나에서 이중-가닥 손상을 만들어내는 것으로 이루어졌다. 이 매트릭스는 2A 시스 작용하는 요소들 및 조절 요소들(종결 코돈 및 폴리A 서열들)에 의하여 분리된 NK 억제제 코딩 서열을 끼워넣은 두 개의 B2M 상동성 암들로 이루어진다. 동종이계(allogeneic) 세팅에서, 이동(transfer)될 때 CAR T-세포들의 표면에서 B2M의 발현이 그것들의 고갈을 촉진하기 쉽기 때문에, 손상 매트릭스의 삽입은 B2M을 불활성화 시키고 NK 억제제의 불활성화를 촉진하기 위하여 설계되었다.

[0502] 일차 T-세포들에서 이중 타겟된 삽입에 실현 가능성을 입증하고 이 접근을 설명하기 위하여, 두 개의 다른 매트릭스들이 설계되었다(도 19). CARm(서열번호 31)로 명명된 첫번째 것은 TRAC TALEN®(서열번호 16 및 17)의 존재에서 TRAC 자리에서 항-CD22 CAR cDNA를 삽입하기 위하여 설계되었다. 두 개의 변종들(서열번호 69 및 71) 하, 두번째 것, HLAEm은, B2M TALEN®(서열번호 80 및 81 또는 82 및 83 - 각각 오른쪽 및 왼쪽 다이머들)을 이용하여 B2M 오픈 리딩 프레임의 중간에서 B2M, HLAE 및 HLAG 펩타이드 모이어티들에 융합으로 이루어진 단일

체인 단백질을 통합하기 위하여 설계되었다. 두 개의 매트릭스들은 타겟이 된 내성 유전자와 CAR 및 단일 체인 B2M-HLAE-HLAG 펩타이드의 공-발현을 가능하게 하기 위하여 업스트림 발현 카세트의 위치된 추가적인 2A 시스-작용하는 요소를 포함하였다. 폴리뉴클레오타이드 및 폴리펩타이드들 서열들은 표 5에 목록화되어 있다.

- [0503] 우리는 T-세포들에서 이중 타겟된 삽입의 효율을, TRAC 및 B2M TALEN®로 그것들을 형질주입하고 그리고 그 다음에 단일 체인 B2M-HLAE-HLAG 펩타이드 및 항-CD22 CAR을 코드하는 AAV6 수선 매트릭스들로 형질 도입함으로써 평가하였다. 이러한 치료는 이중 넥아웃 CAR 발현시키는 T-세포들 중에서 HLAE 발현에 약 68 %로 그리고 이중 넥아웃 군집 중 항-CD22 CAR에 약 68 %의 발현으로 TCR 및 HLA-ABC 이중 넥아웃의 88 % 초과로 이끌었다. 결국, 이 방법은 TCR/HLA-ABC 음성, CAR/HLAE 양성 T-세포들의 약 40%를 만들어내는 것을 가능하게 하였다(도 21).
- [0504] 이들 조작된 세포들은 NK 및 알로반응성(alloresponsive) T-세포 공격에 대한 그것들의 내성에 대하여 평가될 수 있다. 동일한 조작 가능한 접근이 NK 세포들 공격에 저항하는 그것들의 능력을 평가하고 HLAE 외 다른 NK 세포들 억제제들을 지닌, TCR/HLA-ABC 음성, CAR 양성 T-세포를 만들어내는 데 사용될 수 있다. 이러한 평가는 도 18에서 보여진 대로 다른 NK 세포들 억제제들을 지닌 TCR/HLA-ABC 음성, CAR 양성 T-세포들에 수집물(collection) 상에서 수행될 수 있다. 이 접근은 예컨대, TRAC 및 B2M TALEN® 로, T-세포들을 형질주입하는 단계 및 그리고 그 다음에 다른 NK 억제제들을 코드하는 수선 매트릭스들의 라이브러리(또는 수집물) 및 항-CD22 CAR과 같은 CAR을 코드하는 AAV6 수선 매트릭스로 그것들을 형질 도입하는 단계로 구성될 수 있다.
- [0505] - B2m 자리에서 삽입될 수 있는 VMAPRTLFL 펩타이드 (서열번호 68)을 포함하는 HLAE 트리머 매트릭스(서열번호 69),
- [0506] - B2m 자리에서 삽입될 수 있는 VMAPRTLIL 펩타이드 (서열번호70)를 포함하는 HLAE 트리머 매트릭스(서열번호 71),
- [0507] - B2m 자리에서 삽입될 수 있는 UL18트리머 매트릭스_Actine 펩타이드 (서열번호 72)(서열번호73),
- [0508] - B2m 자리에서 삽입될 수 있는 UL18트리머 매트릭스_HLACw 펩타이드 (서열번호74)(서열번호75),
- [0509] - B2m 자리에서 삽입될 수 있는 UL18트리머 매트릭스_HLAG (서열번호76)(서열번호77),
- [0510] 트리머들은 또한 HLAG 펩타이드들을 포함할 수 있고 하기로 부터 선택되는 하나와 같은, 이들 트리머들을 형성하는 이용될 수 있다:
- [0511] HLAG1 (서열번호 84)
- [0512] HLAG2 (서열번호 85)
- [0513] HLAG3 (서열번호 86)
- [0514] HLAG4 (서열번호 87)
- [0515] HLAG5 (서열번호 88)
- [0516] HLAG6 (서열번호 89)
- [0517] HLAG7 (서열번호 90)
- [0518] HLAE 또는 HLAG 트리머들은 또한 하기(제한되지 않는 예들)로부터 선택되는(도 20에서 보여지듯이) G 펩타이드들을 포함할 수 있다:
- [0519] 펩타이드 1 VMAPRTLIL
- [0520] 펩타이드 2 VMAPRTLLL
- [0521] 펩타이드 3 VMAPRTLVL
- [0522] 펩타이드 4 AMAPRTLIL
- [0523] 펩타이드 5 VMAPRSLIL
- [0524] 펩타이드 6 VMAPRSLLL
- [0525] 펩타이드 7 VMAPRTLFL

[0526] 펩타이드 8 VMAPRILIL

[0527] 펩타이드 9 YLLPRRGPRLL

[0528] 펩타이드 10 ALPHAILRL

[0529] TCR 음성 CAR 및 NK 억제제 양성 T-세포들의 그 결과인 라이브러리는 NK 세포들에 존재에서 배양되었을 것이고, 남아 있는 독자 생존 가능한 세포들은 회수되고 NK 세포 공격에 대한 내성에 원인이 되는 NK 억제제 (들)을 확인하기 위하여 고용량(high throughput) DNA 서열에 의하여 분석될 수 있었다.

[0530] 표 6; T-세포 활성화에 반응성인 선호되는 인간 내생 유전자 자리들

[0531] <표 6>

기호	설명	유도비용 12 시간	T.8Nve.Sp.OT1	T.8Eff.Sp.OT1. 12 시간.LisOva	T.8Eff.Sp.OT1. 48 시간.LisOva	T.8Eff.Sp.OT1. d6.LisOva
Il3	인터루킨 21	16,4	12,8	208,9	18,4	13,6
Il2	인터루킨 3	97,0	16,0	1554,4	17,7	18,1
Ccl4	isopentenyl-diphosphate delta isomerase 2	2,1	16,8	35,6	17,6	19,7
Il21	granzyme C	9,2	17,4	160,5	20,4	24,9
Gp49a	chemokine (C-C motif) 수용체 8	5,9	18,5	108,4	31,5	20,9
Cxcl10	인터루킨 2	58,4	21,1	1229,6	32,7	17,9
Nr4a3	인터루킨 1 수용체, 타입 I	2,6	21,2	54,6	35,5	21,7
Lilrb4	종양 괴사 인자(리간드) 슈퍼패밀리, member 4	4,1	21,8	88,8	29,3	20,0
Cd200	뉴런 칼슘 센서 1	4,5	24,1	109,6	46,3	23,2
Cdkn1a	CDK5 및 Abl 효소 기질 1	3,1	26,2	80,9	49,1	32,8
Gzmc	막횡단 및 반복체 2 를 함유하는 tetrapeptide	2,0	26,8	53,9	26,2	29,4
Nr4a2	LON 펩티다아제 N-terminal 도메인 및 ring finger 1	3,2	28,4	90,4	50,4	28,3
Cish	glyco 단백질 49 A	15,0	31,6	472,4	30,6	212,5
Nr4a1	polo-like 키나제 2	3,6	31,7	114,3	39,0	32,5
Tnf	리파아제, endothelial	2,1	32,4	66,7	35,9	33,3
Ccr8	cyclin-의존성 키나제 억제제 1A (P21)	9,7	34,6	335,4	54,4	71,0
Lad1	grainyhead-like 1 (Drosophila)	2,1	35,1	73,4	52,0	44,1
Slamf1	cellular retinoic acid 결합 단백질 II	5,3	35,4	187,2	43,3	36,3
Crabp2	adenylate 키나제 4	2,2	35,9	80,4	58,5	39,8
Furin	microtubule-관련된 단백질 1B	2,1	36,2	77,7	36,4	38,4
Gadd45g	acyl-CoA synthetase 긴-체인 패밀리 member 6	2,0	37,2	76,0	45,2	41,3
Bcl2l1	zinc finger E-box 결합 homeobox 2	2,1	38,6	80,7	44,9	455,4
Ncs1	CD200 항원	9,8	41,2	404,3	70,4	36,8

[0532]

Ciart	carboxypeptidase D		3,1	41,6	127,7	71,4	71,6
Ahr	thioredoxin reductase 3		3,6	43,4	157,8	61,7	28,8
Spry1	myosin IE		2,3	43,6	100,2	61,3	77,0
Tnfsf4	다중 스플라이싱 2 와 함께 RNA 결합 단백질		2,1	43,6	91,5	49,8	36,5
Myo10	유사분열-활성화 단백질 키나제 키나제 3, 반대 가닥		2,9	44,8	127,9	66,4	43,1
Dusp5	PERP, TP53 세포사멸 effector		2,8	44,9	127,2	78,4	72,4
Myc	myosin X		4,1	45,5	184,9	81,6	57,5
Psrc1	즉각적인 조기 응답 3		2,7	45,6	121,6	63,9	66,2
St6galnac4	folliculin 상호작용 단백질 2		2,6	47,5	124,2	87,4	96,6
Nfkbid	백혈구 면역글로불린-유사 수용체, 서브페밀리 B, member 4		9,9	48,9	483,3	64,5	179,1
Bst2	circadian 관련된 전사 억제		4,5	50,6	225,5	100,3	33,8
Txnrd3	RAR-관련된 orphan 수용체 gamma		2,1	51,7	106,7	47,5	52,8
Plk2	proline/serine-rich coiled-coil 1		3,9	52,9	205,9	92,3	79,6
Gfi1	cysteine rich 단백질 2		2,4	54,2	127,7	90,3	182,9
Pim1	cAMP responsive element modulator		2,0	55,7	112,6	54,4	57,3
Pvt1	chemokine (C-C motif) 리간드 4		20,2	55,8	1125,8	103,1	89,0
Nfkbib	핵 수용체 서브 페밀리 4, 그룹 A, member 2		7,8	58,5	457,6	78,7	72,0
Gnl2	transglutaminase 2, C 폴리펩타이드		2,3	58,7	132,1	69,8	64,7
Cd69	시냅스 결합 1, Rho GTPase, 상동체 2 (C, elegans)		2,1	62,5	132,7	111,3	31,0
Dgat2	sprouty 상동체 1 (Drosophila)		4,2	63,8	268,5	76,8	61,4
Atf3	전사 인자 3 활성화		3,2	65,8	210,3	88,3	75,8
Tnfrsf21	KRAB 도메인의 pogo transposable element		2,9	68,6	196,9	91,1	293,2
Lonrf1	종양 사멸 인자 수용체 슈퍼페밀리, member 21		3,2	70,6	224,5	126,5	72,9
Cables1	사이토킨인 유도성 SH2-함유 단백질		7,5	74,3	558,7	82,5	133,9
Cpd	lymphotoxin A		2,6	74,6	197,2	93,4	58,6

[0533]

Qtrtd1	FBI osteosarcoma oncogene		3,0	74,9	224,1	89,0	61,1
Polr3d	신호 펩티드구성 활성화 분자 패밀리 member 1		5,4	75,6	412,0	108,4	190,4
Kcnq5	syndecan 3		2,4	76,0	180,0	77,2	85,3
Fos	mitochondrial ribosomal 단백질 L47		2,1	77,2	161,7	152,0	72,3
Sic19a2	Ladinin		5,5	77,3	423,2	152,5	70,4
Hif1a	E2F 전사 인자 5		2,5	77,7	198,0	92,0	65,2
Il15ra	ISG15 ubiquitin-유사 개질체		2,8	77,9	221,0	88,9	45,1
Nfkb1	아릴-탄화수소 수용체		4,2	78,7	333,2	145,7	91,4
Phlda3	diacylglycerol O-acyltransferase 2		3,2	81,0	259,2	150,0	84,4
Mttr	FBI osteosarcoma oncogene B		2,0	81,3	163,7	139,3	98,5
Pogk	pleckstrin 상동체 y-like 도메인, 패밀리 A, member 3		2,9	84,8	244,5	126,9	83,8
Map2k3os	칼륨 전압-게이트 채널, 서브패밀리 Q, member 5		3,0	86,3	261,0	118,1	63,4
Egr2	종양 괴사 인자 수용체 슈퍼 패밀리, member 10b		2,5	88,6	219,0	106,1	51,0
Isg15	Mir17 host 유전자 1 (비-단백질 코딩)		2,1	90,4	190,1	120,0	51,2
Perp	1 함유하는 glucose-fructose oxidoreductase 도메인		2,2	92,9	208,5	168,7	237,4
Ipo4	plexin A1		2,1	94,8	200,7	118,0	90,3
Mphosph10	열 충격 인자 2		2,4	96,8	233,2	191,0	104,8
Plk3	carbohydrate sulfotransferase 11		2,4	96,8	235,1	180,8	385,7
Ifitm3	성장 정지 및 DNA-손상-유발할 수 있는 45 gamma		4,8	104,6	504,8	109,3	95,0
Polr1b	solute 담체 패밀리 5 (나트륨-의존성 비타민 수용체), member 6		2,1	107,0	227,3	192,8	75,8
Usp18	interferon induced transmembrane 단백질 3		2,8	109,2	302,6	43,9	106,4
Top1mt	5A 를 포함하는 DENN/MADD 도메인		2,6	109,5	279,9	102,0	517,4
Dkc1	plasminogen activator, 유로키나제 수용체		2,1	112,4	234,8	55,7	57,3
Polr1c	solute 담체 패밀리 19 (thiamine)		3,0	115,4	343,1	221,7	138,4

	transporter), member 2					
Cdk6	2 를 함유하는 ubiquitin 도메인	2,2	117,4	255,7	198,9	122,2
Ier3	핵 수용체 서브 패밀리 4, 그룹 A, member 3	11,8	118,0	1394,1	114,2	69,6
Lta	zinc finger 단백질 52	2,5	118,8	295,6	160,9	167,4
Ptprs	ring finger 1 함유하는 SH3 도메인	2,4	119,3	280,9	116,5	156,5
Fnip2	dihydrouridine synthase 2	2,1	122,7	260,3	237,7	202,8
Asna1	사이클린-의존성 키나제 5, 조절 서브유닛 1 (p35)	2,1	122,7	259,3	168,4	124,0
Mybbp1a	전구체 7, ribonuclease P 패밀리의 프로세서, (S, cerevisiae)	2,1	125,9	264,9	235,7	150,6
Il1r1	성장 인자 독립 1	3,5	126,8	437,7	212,0	156,6
Dennd5a	인터루킨 15 수용체, alpha 체인	2,9	130,9	380,1	144,3	167,8
E2f5	BCL2-like 1	4,7	133,7	627,4	257,4	231,2
Rcl1	단백질 tyrosine phosphatase, 수용체 유형, S	2,6	136,6	358,8	157,5	125,0
Fosl2	plasmacytoma variant translocation 1	3,4	136,7	465,5	179,8	140,7
Atad3a	fos-like 항원 2	2,5	137,0	347,5	107,2	177,8
Bax	BCL2-관련된 X 단백질	2,5	138,0	347,3	260,1	150,2
Phf6	solute 담체 패밀리 4, sodium bicarbonate cotransporter, member 7	2,3	140,3	328,2	258,7	397,5
Zfp52	종양 사멸 인자 수용체 슈퍼 패밀리, member 4	2,2	141,7	311,1	161,7	111,6
Crtam	chemokine (C-X-C motif) 리간드 10	12,7	141,7	1798,3	242,1	59,4
Nop14	polo-like 키나제 3	2,8	144,8	406,3	200,1	119,9
Rel	CD3E 항원, epsilon 폴리펩티드 관련 단백질	2,2	158,7	350,2	260,9	111,4
Gramd1b	종양 사멸 인자 (리간드) 슈퍼패밀리, member 11	2,1	162,4	342,1	242,1	169,7
Ifi2712a	polymerase (RNA) III (DNA directed) 폴리펩티드 D	3,0	166,3	503,7	296,1	121,6
Tnfrsf10b	초기 성장 반응 2	2,8	173,5	494,0	136,3	68,2
Rpl71l	DnaJ (Hsp40) 상동체, 서브패밀리 C, member 2	2,1	173,6	369,4	346,2	254,3

Elf1a	DNA topoisomerase 1, 미토콘드리아	2,7	182,2	498,2	338,6	114,4
Nfkb2	tripartite motif- 함유 30D	2,3	182,6	423,4	65,8	90,6
Heatr1	DnaJ (Hsp40) 상동체, 서브페밀리 C, member 21	2,0	190,1	389,4	285,5	228,2
Utp20	SAM 도메인, SH3 도메인 및 핵 위치 신호, 1 solute 담체 패밀리 5 (inositol transporters), member 3	2,2	191,5	422,1	222,8	304,1
Chst11	mitochondrial ribosomal 단백질 L15	2,1	191,6	400,2	210,0	123,4
Ddx21	dual specificity phosphatase 5	2,1	191,6	396,3	329,8	137,7
Hsf2	세포사멸 강화 nuclease	4,0	203,5	818,1	307,5	560,7
Bccip	ets 변형 6	2,3	211,1	478,5	288,2	137,9
Tagap	DIM1 dimethyladenosine transferase 1-like (S, cerevisiae)	2,3	218,3	508,1	220,5	297,3
Sdc3	2'-5' oligoadenylate synthetase-like 1	2,2	218,4	486,0	356,0	129,7
Syt13	UTP18, small subunit (SSU) processome component, 상동체 (yeast)	2,1	229,0	473,3	130,7	124,3
Gtpbp4	BRCA2 및 CDKN1A 상호작용 단백질	2,1	232,0	494,3	384,9	189,5
Crip2	synaptotagmin-like 3	2,4	234,6	563,3	437,5	269,8
Sh3rf1	5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase reductase	2,4	242,4	572,9	316,7	700,7
Nsf11c	URB2 ribosome biogenesis 2 상동체 (S, cerevisiae)	2,9	245,7	706,5	334,6	150,6
Gtf2f1	ubiquitin-결합 효소 E2C 결합 단백질	2,0	245,7	500,2	489,8	184,6
Slc4a7	lysine (K)-특이적 demethylase 2B	2,1	251,2	530,5	288,2	85,2
Etv6	1 함유하는 queuine tRNA-ribosyltransferase	2,2	251,8	547,1	332,7	262,1
Trim30d	ubiquitin 특이적 펩티다제 31	3,0	260,3	788,7	358,0	75,5
Ddx27	진핵생물 번역 개시 인자 2-alpha 키나제 2	2,0	265,2	533,2	277,1	176,2
Pwp2	ATPase 패밀리, 3A 를 함유하는 AAA 도메인	2,0	267,7	540,5	260,8	244,8
Chchd2	adhesion molecule, CXADR 항원 1 과 상호 작용	2,5	268,8	679,7	523,1	147,1
Myo1e	SUMO/sentrin 특이적 펩티다제 3	2,3	269,5	610,9	272,9	182,8
Elf5b		2,0	272,5	548,7	544,5	298,4

Stat5a	ESF1, nucleolar pre-rRNA processing 단백질, 상동체 (S. cerevisiae)	2,2	276,3	610,4	482,2	266,5
Cops6	deoxynucleotidyltransferase, 말단, 상호 작용 단백질 2	2,1	282,9	600,4	359,9	326,1
D19Bwg1357e	TGFβ-유도인자 homeobox 1	2,1	300,5	618,9	217,5	210,6
Aatf	진핵생물 변역 개시 인자 1A	2,5	300,8	738,7	597,7	262,8
Aen	interferon-작극 단백질	2,1	305,7	651,2	144,3	138,4
Amica1	pleiomorphic adenoma 유전자-like 2	2,1	311,5	651,9	376,2	405,9
Wdr43	PWP2 주기성 tryptophan 단백질 상동체 (yeast)	2,3	321,8	743,3	586,5	189,3
Cct4	furin (쌍염기성 아미노산 절단 효소)	5,2	329,7	1728,3	271,7	421,5
Nifk	종양 괴사 인자	6,6	330,7	2188,4	489,9	213,3
Tgm2	세포사멸 antagonizing 전사 인자	2,3	331,4	754,8	523,1	221,5
Ero1l	2A 와 같은 interferon, alpha-유도성	2,5	334,0	828,1	296,0	221,4
Gfod1	ST6 (alpha-N-acetyl-neuraminyl-2,3-beta-galactosyl-1,3)-N-acetylgalactosaminide alpha-2,6-sialyltransferase 4	3,9	338,4	1311,3	636,0	298,2
Ak4	1 과 같은 methyltransferase	2,2	339,4	744,7	662,8	94,5
Sdad1	notchless 상동체 1 (Drosophila)	2,0	339,4	690,3	610,3	158,1
Dimt1	mitochondrial ribosomal 단백질 L3	2,1	340,0	725,5	651,4	359,8
Esf1	UBX 도메인 단백질 2A	2,1	343,8	732,9	532,1	428,5
Cd3eap	guanine nucleotide 결합 단백질-like 2 (nucleolar)		347,6	1124,7	647,4	227,5
Samsn1	프로그래밍 된 세포사멸 11	3,2	353,9	711,8	435,9	287,4
Tnfrsf4	사이클린-의존성 키나제 8	2,0	364,0	731,1	702,5	346,2
Mett1l	진핵생물 변역 개시 인자 5B	2,3	365,1	838,2	544,5	355,5
Cd274	RNA 말단 phosphatase-like 1	2,5	373,3	948,8	746,4	155,8
Ubtid2	NSFL1 (p97) 보조인자 (p47)	2,3	374,1	876,1	725,9	369,7
Icos	B 세포 억제제, delta 에서의 kappa light 폴리펩티드 유전자 인핸서의 핵 인자	3,9	378,5	1465,1	389,9	224,0
Kdm2b	M-phase phospho 단백질 10 (U3 small	2,8	379,8	1069,3	738,4	290,8

	nucleolar ribonucleo 단백질)					
Larp4	1B 를 함유하는 GRAM 도메인	2,5	382,7	949,6	363,4	659,2
Eif3d	ERO1-like (<i>S. cerevisiae</i>)	2,2	387,7	872,3	773,0	520,9
Tnfaip3	핵 수용체 서브패밀리 4, 그룹 A, member 1	6,8	387,8	2639,0	343,7	220,7
Map1b	surfeit 유전자 2	2,1	399,8	852,2	696,3	204,0
Cdv3	N(alpha)-acetyltransferase 25, NatB 보조 서브유닛	2,1	405,7	847,3	669,5	194,1
Plac8	(<i>E.coli</i>)를 함유하는 yrdC 도메인	2,0	406,7	830,8	635,3	267,0
Mrpl3	La ribonucleo 단백질 도메인 패밀리, member 4	2,2	408,8	887,9	586,6	358,3
Surf2	1 을 함유하는 SDA1 도메인	2,2	419,8	939,9	631,4	284,7
Ubxn2a	importin 4	2,8	420,3	1183,6	777,8	173,5
Utp18	유도성 T 세포공동-자극제	2,2	423,9	920,9	818,8	796,9
	solute 담체 패밀리 7 (양이온 아미노산 수용체, y+ 시스템), member 1					
Isg20	arsA arsenite transporter, ATP-결합, 상동체 1 (박테리아)	2,1	439,4	934,4	842,6	344,6
Dnajc2	polymerase (RNA) I 폴리펩티드 C	2,6	446,6	1165,0	717,9	963,9
Jak2	spermatogenesis 관련 5	2,7	447,8	1208,4	854,0	295,9
Slc7a1	ubiquitin 특이적 펩티다제 18	2,0	450,8	920,2	516,0	361,6
Syde2	placenta-특이적 8	2,7	451,8	1240,5	296,0	250,7
Slc5a6	일반적인 전사 인자 IIF, 폴리펩티드 1	2,1	452,4	967,3	888,6	590,8
Dnttip2	B 세포 억제제, beta 에서 kappa light 폴리펩티드 유전자 인헨서의 핵 인자	2,3	454,8	1063,9	890,0	680,8
Idi2	PHD finger 단백질 6	3,4	456,4	1535,5	679,1	502,7
Dus2	RRN3 RNA polymerase I 전사 인자 상동체 (yeast)	2,5	462,0	1159,5	775,8	510,4
Pitrm1	cytotoxic 및 regulatory T 세포 molecule	2,1	462,2	948,4	913,2	388,9
Plxna1	COP9 (constitutive photomorphogenic) 상동체, 서브유닛 6 (<i>Arabidopsis thaliana</i>)	2,5	473,7	1177,8	586,8	431,8
cdk5r1		2,3	483,6	1101,9	947,8	560,3

Ube2cbp	asparagine-연결된 glycosylation 3 (alpha-1,3-mannosyltransferase)	2,1	485,9	1006,3	758,7	339,4
Tnfsf11	tryptophanyl-tRNA synthetase	2,0	486,1	987,1	897,1	504,7
Pop7	저산소증 상황-조절 1	2,0	494,3	996,6	802,4	690,3
Psmc3	서열 유사성을 갖는 페밀리 60, member A	2,0	500,8	1002,1	834,7	417,6
Mir17hg	bone marrow stromal 세포 항원 2	3,8	502,5	1922,9	925,5	246,0
Tsr1	B cells 2, p49/p100 에서 kappa light 폴리펩티드 유전자 인핸서의 핵 인자	2,4	503,2	1231,8	494,0	341,8
Rbpms2	UTP20, 소형 서브유닛 (SSU) processome component, 상동체 (yeast)	2,4	510,5	1240,2	696,4	245,8
Mrpl47	CD274 항원	2,2	516,6	1128,7	246,9	220,2
Rab8b	proviral integration site 1	3,4	518,4	1766,4	676,9	970,0
Plagl2	전사 5A 의 신호 transducer 및 활성화제	2,3	530,0	1210,4	496,6	507,8
Grhl1	CD69 항원	3,2	535,7	1725,8	289,5	153,9
Zeb2	pitrilysin metallopeptidase 1	2,1	544,9	1153,8	968,4	349,3
sept-02	사이클린-의존성 키나제 6	2,7	550,3	1476,5	1064,0	642,1
Sic5a3	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box 폴리펩티드 27	2,3	556,2	1286,9	987,2	480,4
Naa25	polymerase (RNA) I 폴리펩티드 B	2,8	556,2	1536,0	1070,4	201,3
Plaur	종양 괴사 인자, alpha-유발된 단백질 3	2,2	560,6	1212,2	255,5	446,0
Metap1	nodal modulator 1	2,1	563,0	1161,0	988,9	439,8
Alg3	NOP14 nucleolar 단백질	2,5	570,9	1418,9	925,3	398,0
Mrpl15	ribosomal 단백질 L7-like 1	2,5	586,7	1448,7	1030,2	687,2
Oasl1	methionyl 아미노펩티다아제 1	2,1	597,5	1244,1	1139,3	433,4
Rorc	저산소증 유발 인자 1, alpha 서브유닛	3,0	624,2	1854,6	809,4	838,4
Nomo1	Janus 키나제 2	2,1	624,5	1328,7	390,6	917,8
Tgfb1	B cells 1, p105 에서 kappa light 폴리펩티드 유전자 인핸서의 핵 인자	2,9	661,5	1913,3	713,9	720,5
Lipg	reticuloendotheliosis oncogene	2,5	678,9	1686,4	409,8	580,5
Rrn3	septin 2	2,1	687,3	1436,0	1354,1	1181,3
Dnajc21	MKI67 의 FHA 도메인과 상호 작용하는	2,3	733,4	1658,2	1280,0	407,2

	핵산 단백질					
Yrdc	2 를 함유하는 elongation 인자 Tu GTP 결합 도메인	2,0	739,3	1483,5	1439,0	904,3
Acs16	myelocytomatosis oncogene	4,0	761,0	3022,8	1064,0	211,5
Spata5	dyskeratosis congenita 1, dyskerin ventricle 3 에서 발현되는 carnitine 결핍- 관련된 유전자	2,7	778,2	2112,0	1549,5	484,2
Urb2	GTP 결합 단백질 4	2,1	801,6	1718,2	1274,7	1010,3
Nle1	1 을 함유하는 HEAT 반복	2,4	824,2	1942,6	1578,7	567,3
Wars	proteaseome (prosome, macropain)	2,4	830,3	2020,6	1235,5	495,4
Crem	활성화제 서브유닛 3 (PA28 gamma, Ki) La ribonucleo 단백질 도메인 패밀리, member 1	2,1	838,4	1763,5	1471,1	936,1
Larp1	DNA segment, Chr 19, Brigham & Women's Genetics 1357 발현	2,0	861,7	1742,1	1250,9	854,3
Eif2ak2	진핵생물 전사 개시 인자 3, 서브유닛 D	2,3	868,6	1978,4	1218,0	653,4
Hyou1	TSR1 20S rRNA 축적	2,2	909,1	1971,6	1641,9	920,6
Senp3	MYB 결합 단백질 (P160) 1a	2,1	913,9	1915,9	1474,6	477,2
Tmtc2	T 세포 활성 Rho GTPase 활성화 단백질	2,6	1140,0	2962,9	2200,7	459,8
Fosb	RAB8B, member RAS oncogene 패밀리	2,4	1176,7	2794,4	489,3	704,2
Pdcd11	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box 폴리펩타이드 21	2,1	1189,5	2492,2	1671,3	2512,5
Usp31	Tcp1 함유 chaperonin, 서브유닛 4 (delta)	2,4	1210,2	2928,0	2221,1	1098,2
Cdk8	coiled-coil-helix-coiled-coil-helix 도메인 함유 2	2,3	1321,4	2989,7	2462,5	1294,8
Eftud2	WD 반복 도메인 43	2,3	1374,2	3171,2	2636,9	1008,9
am60a		2,3	1727,6	3912,6	2927,5	1014,9

[0534] 표 7: (T-세포 활성화에 독립적이거나 또는 의존적인) 면역 세포 활성화 동안 끊임없이 활성화된 선호되는 내생 유전자들의 선택

표 7

기호	유전자 설명
CD3G	CD3 gamma
Rn28s1	28S ribosomal RNA
Rn18s	18S ribosomal RNA
Rn7sk	RNA, 7SK, 핵
Actg1	actin, gamma, cytoplasmic 1
B2m	beta-2 microglobulin
Rpl18a	ribosomal 단백질 L18A
Pabpc1	poly(A) 결합 단백질, cytoplasmic 1
Gapdh	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase
Rpl19	ribosomal 단백질 L19
Rpl17	ribosomal 단백질 L17
Rplp0	ribosomal 단백질, 큰, P0
Cfl1	cofilin 1, 비-근육
Pfn1	profilin 1

[0535]

[0536] 표 8: T-세포 활성화 되면 일시적으로 상향조절되는 유전자들의 선택

표 8

기호	유전자 설명
Il3	인터루킨 3
Il2	인터루킨 2
Ccl4	chemokine (C-C motif) 리간드 4
Il21	인터루킨 21
Gp49a	glycoprotein 49 A
Nr4a3	핵 수용체 서브패밀리 4, 그룹 A, member 3
Lilrb4	백혈구 면역글로불린-유사 수용체, 서브패밀리 B, member 4
Cd200	CD200 항원
Cdkn1a	사이클린-의존성 키나제 억제제 1A (P21)
Gzmc	granzyme C
Nr4a2	핵 수용체 서브패밀리 4, 그룹 A, member 2
Cish	사이토카인 유도성 SH2-함유 단백질
Ccr8	chemokine (C-C motif) 수용체 8
Lad1	ladinin
Crabp2	cellular retinoic acid 결합 단백질 II

[0537]

[0538] 표 9: T-세포 활성화 되면 24 시간 초과 넘게 상향조절되는 유전자들의 선택

표 9

기호	설명
Gzmb	granzyme B
Tbx21	T-box 21
Pdcd1	프로그램 된 세포 사멸 1
Plek	Pleckstrin
Chek1	checkpoint kinase 1
Slamf7	SLAM 패밀리 member 7
Zbtb32	zinc finger and 32 함유하는 BTB 도메인
Tigit	Ig 및 ITIM 도메인들을 갖는 T 세포 면역 수용체
Lag3	lymphocyte-활성 유전자 3
Gzma	granzyme A
Wee1	WEE 1 상동체 1 (S. pombe)
Il12rb2	인터루킨 12 수용체, beta 2
Ccr5	chemokine (C-C motif) 수용체 5
Eea1	초기 endosome 항원 1
Dtl	denticless 상동체 (Drosophila)

[0539]

[0540] 표 10: 면역 세포 활성화 되면 하향조절되는 유전자들의 선택

표 10

기호	유전자 설명
Spata6	spermatogenesis 관련된 6
Itga6	integrin alpha 6
Rcbtb2	단백질 2를 함유하는 염색체 축합(RCC1) 및 BTB (POZ) 도메인 조절제
Cd1d1	CD1d1 항원
St8sia4	ST8 alpha-N-acetyl-neuraminide alpha-2,8-sialyltransferase 4
Itgae	integrin alpha E, epithelial-관련된
Fam214a	서열 유사성을 갖는 패밀리 214, member A
Slc6a19	solute 담체 패밀리 6 (신경전달물질 운반체), member 19
Cd55	CD55 항원
Xkrx	X Kell 혈액 그룹 전구체 관련 X 연결
Mturn	maturin, neural progenitor differentiation regulator 상동체 (Xenopus)
H2-Ob	조직 적합성 2, O 영역 beta locus
Cnr2	cannabinoid 수용체 2 (macrophage)
Itgae	integrin alpha E, epithelial-관련된
Raver2	ribonucleoprotein, PTB-바인딩 2
Zbtb20	zinc finger 및 20을 함유하는 BTB 도메인
Arrb1	arrestin, beta 1
Abca1	ATP-바인딩 cassette, 서브-패밀리 A (ABC1), member 1
Tet1	tet methylcytosine dioxygenase 1
Slc16a5	solute 담체 패밀리 16 (monocarboxylic acid transporters), member 5
Trav14-1	T 세포 수용체 alpha variable 14-1
Ampd3	adenosine monophosphate deaminase 3

[0541]

[0542]

표 11: T-세포 활성화 되면 침묵하는 인간 유전자들의 선택 (더 안 전한 항구 유전자 타겟이 된 통합 자리들).

표 11

기호	유전자 설명
Zfp640	zinc finger 단백질 640
LOC100038422	특정화되지 않은 LOC100038422
Zfp600	zinc finger 단백질 600
Serpinb3a	세린 (또는 시스테인) 펩티다제 억제제, 클로드(clade) B (ovalbumin), member 3A
Tas2r106	taste 수용체, type 2, member 106
Magea3	melanoma 항원, 패밀리 A, 3
Omt2a	oocyte maturation, alpha
Cpxcr1	CPX 염색체 영역, candidate 1
Hsf3	열 충격 전사 인자 3
Pbsn	Probasin
Sbp	spermine 결합 단백질
Wfdc6b	WAP four-disulfide core domain 6B
Meiob	OB domains 에 특이적인 감수분열
Dnm3os	dynammin 3, 반대 가닥
Skint11	상피 내 T cells 11 의 선택 및 유지

[0543]

[0544]

표 12: 본 발명에 따라 외인성 코딩 서열들의 유전자 통합에 유용한 (다중 종양으로부터 얻어진) 종양 소모된 침윤성 림프구들에서 상향조절되는 유전자 자리들의 목록.

표 12

유전자 이름	유니프로트(Uniprot) ID (인간)
CXCL13	O43927
TNFRSF1B	P20333
RGS2	P41220
TIGIT	Q495A1
CD27	P26842
TNFRSF9	Q12933
SLA	Q13239
INPP5F	Q01968
XCL2	Q9UBD3
HLA-DMA	P28067
FAM3C	Q92520
WARS	P23381
EIF3L	Q9Y262
KCNK5	O95279
TMBIM6	P55061
CD200	P41217
C3H7A	O60880
SH2D1A	O60880
ATP1B3	P54709
THADA	Q6YHU6
PARK7	Q99497
EGR2	P11161
FDFT1	P37268
CRTAM	O95727
IFI16	Q16666

[0545]

[0546]

표 13: 본 발명에 따라 외인성 코딩 서열들의 유전자 통합에 유용한 혈중산소 감소된 종양 조건들에서 상향조절된 유전자 자리들의 목록.

[0547] <표 13>

<u>유전자 이름</u>	<u>방법</u>	
<u>CTLA-4</u>	<u>KO/KI</u>	저산소증 노출 및 T 세포 고갈시 T-세포들에서 상향조절되는 것으로 나타난 타겟
<u>LAG-3 (CD223)</u>	<u>KO/KI</u>	
<u>PD1</u>	<u>KO/KI</u>	
<u>4-1BB (CD137)</u>	<u>KI</u>	
<u>GITR</u>	<u>KI</u>	
<u>OX40</u>	<u>KI</u>	
<u>IL10</u>	<u>KO/KI</u>	
<u>ABCB1</u>	<u>KI</u>	HIF 타겟
<u>ABCG2</u>	<u>KI</u>	
<u>ADM</u>	<u>KI</u>	
<u>ADRA1B</u>	<u>KI</u>	
<u>AK3</u>	<u>KI</u>	
<u>ALDOA</u>	<u>KI</u>	
<u>BHLHB2</u>	<u>KI</u>	
<u>BHLHB3</u>	<u>KI</u>	
<u>BNIP3</u>	<u>KI</u>	
<u>BNIP3L</u>	<u>KI</u>	
<u>CA9</u>	<u>KI</u>	
<u>CCNG2</u>	<u>KI</u>	
<u>CD99</u>	<u>KI</u>	
<u>CDKN1A</u>	<u>KI</u>	
<u>CITED2</u>	<u>KI</u>	
<u>COL5A1</u>	<u>KI</u>	
<u>CP</u>	<u>KI</u>	

[0548]

<u>CTGF</u>	<u>KI</u>	
<u>CTSD</u>	<u>KI</u>	
<u>CXCL12</u>	<u>KI</u>	
<u>CXCR4</u>	<u>KI</u>	
<u>CYP2S1</u>	<u>KI</u>	
<u>DDIT4</u>	<u>KI</u>	
<u>DEC1</u>	<u>KI</u>	
<u>EDN1</u>	<u>KI</u>	
<u>EGLN1</u>	<u>KI</u>	
<u>EGLN3</u>	<u>KI</u>	
<u>ENG</u>	<u>KI</u>	
<u>ENO1</u>	<u>KI</u>	
<u>EPO</u>	<u>KI</u>	
<u>ETS1</u>	<u>KI</u>	
<u>FECH</u>	<u>KI</u>	
<u>FN1</u>	<u>KI</u>	
<u>FURIN</u>	<u>KI</u>	
<u>GAPDH</u>	<u>KI</u>	
<u>GPI</u>	<u>KI</u>	
<u>GPX3</u>	<u>KI</u>	
<u>HK1</u>	<u>KI</u>	
<u>HK2</u>	<u>KI</u>	
<u>HMOX1</u>	<u>KI</u>	
<u>HSP90B1</u>	<u>KI</u>	
<u>ID2</u>	<u>KI</u>	
<u>IGF2</u>	<u>KI</u>	

[0549]

<u>IGFBP1</u>	<u>KI</u>	
<u>IGFBP2</u>	<u>KI</u>	
<u>IGFBP3</u>	<u>KI</u>	
<u>ITGB2</u>	<u>KI</u>	
<u>KRT14</u>	<u>KI</u>	
<u>KRT18</u>	<u>KI</u>	
<u>KRT19</u>	<u>KI</u>	
<u>LDHA</u>	<u>KI</u>	
<u>LEP</u>	<u>KI</u>	
<u>LOX</u>	<u>KI</u>	
<u>LRP1</u>	<u>KI</u>	
<u>MCL1</u>	<u>KI</u>	
<u>MET</u>	<u>KI</u>	
<u>MMP14</u>	<u>KI</u>	
<u>MMP2</u>	<u>KI</u>	
<u>MXI1</u>	<u>KI</u>	
<u>NOS2A</u>	<u>KI</u>	
<u>NOS3</u>	<u>KI</u>	
<u>NPM1</u>	<u>KI</u>	
<u>NR4A1</u>	<u>KI</u>	
<u>NT5E</u>	<u>KI</u>	
<u>PDGFA</u>	<u>KI</u>	
<u>PDK1</u>	<u>KI</u>	
<u>PFKFB3</u>	<u>KI</u>	
<u>PFKL</u>	<u>KI</u>	
<u>PGK1</u>	<u>KI</u>	

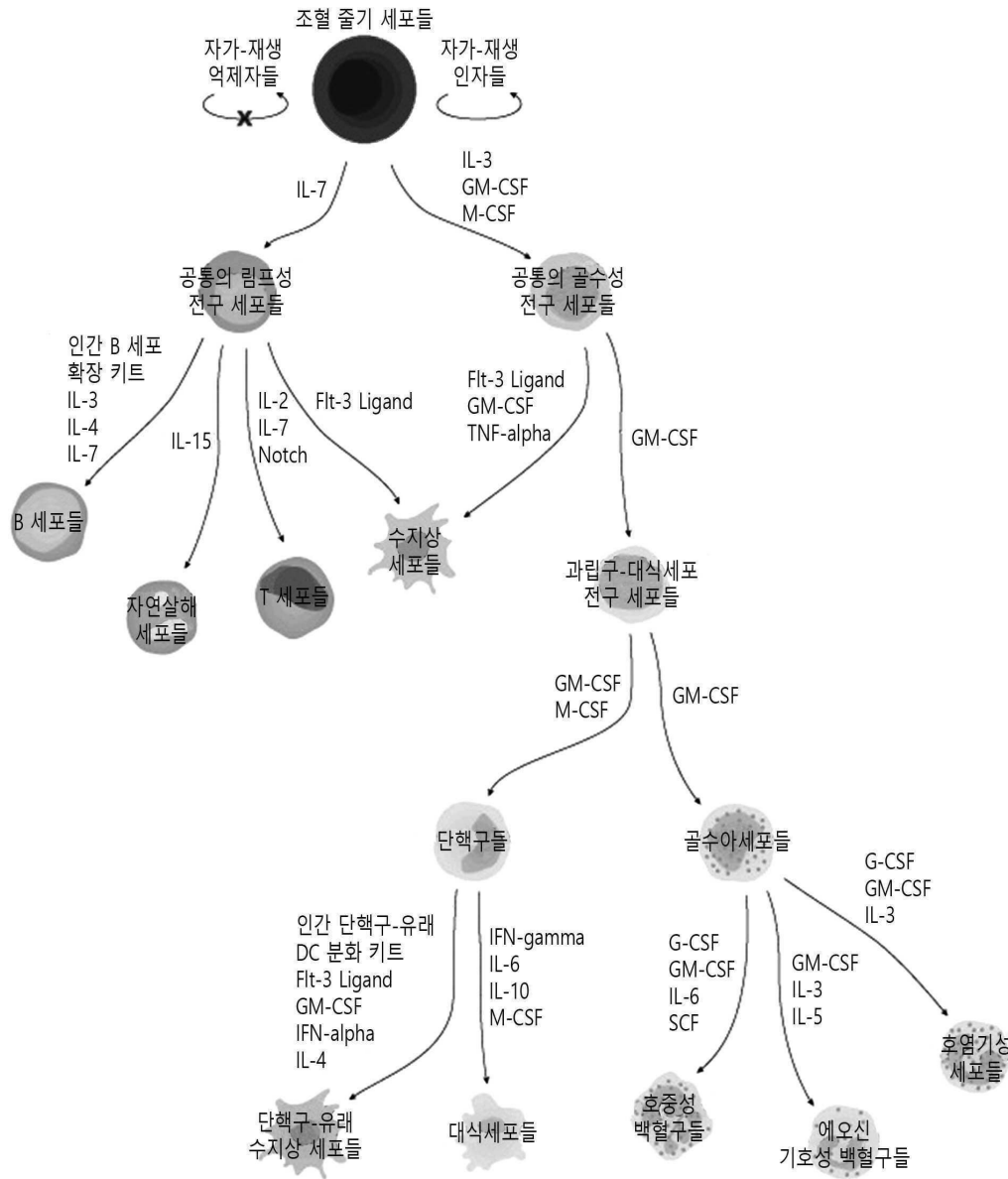
<u>PH-4</u>	<u>KI</u>	
<u>PKM2</u>	<u>KI</u>	
<u>PLAUR</u>	<u>KI</u>	
<u>PMAIP1</u>	<u>KI</u>	
<u>PPP5C</u>	<u>KI</u>	
<u>PROK1</u>	<u>KI</u>	
<u>SERPINE1</u>	<u>KI</u>	
<u>SLC2A1</u>	<u>KI</u>	
<u>TERT</u>	<u>KI</u>	
<u>TF</u>	<u>KI</u>	
<u>TFF3</u>	<u>KI</u>	
<u>TFRC</u>	<u>KI</u>	
<u>TGFA</u>	<u>KI</u>	
<u>TGFB3</u>	<u>KI</u>	
<u>TGM2</u>	<u>KI</u>	
<u>TPI1</u>	<u>KI</u>	
<u>VEGFA</u>	<u>KI</u>	
<u>VIM</u>	<u>KI</u>	
<u>TMEM45A</u>	<u>KI</u>	
<u>AKAP12</u>	<u>KI</u>	
<u>SEC24A</u>	<u>KI</u>	
<u>ANKRD37</u>	<u>KI</u>	
<u>RSBN1</u>	<u>KI</u>	
<u>GOPC</u>	<u>KI</u>	
<u>SAMD12</u>	<u>KI</u>	
<u>CRKL</u>	<u>KI</u>	

<u>EDEM3</u>	<u>KI</u>	
<u>TRIM9</u>	<u>KI</u>	
<u>GOSR2</u>	<u>KI</u>	
<u>MIF</u>	<u>KI</u>	
<u>ASPH</u>	<u>KI</u>	
<u>WDR33</u>	<u>KI</u>	
<u>DHX40</u>	<u>KI</u>	
<u>KLF10</u>	<u>KI</u>	
<u>R3HDM1</u>	<u>KI</u>	
<u>RARA</u>	<u>KI</u>	
<u>LOC162073</u>	<u>KI</u>	
<u>PGRMC2</u>	<u>KI</u>	
<u>ZWILCH</u>	<u>KI</u>	
<u>TPCN1</u>	<u>KI</u>	
<u>WSB1</u>	<u>KI</u>	
<u>SPAG4</u>	<u>KI</u>	
<u>GYS1</u>	<u>KI</u>	
<u>RRP9</u>	<u>KI</u>	
<u>SLC25A28</u>	<u>KI</u>	
<u>NTRK2</u>	<u>KI</u>	
<u>NARF</u>	<u>KI</u>	
<u>ASCC1</u>	<u>KI</u>	
<u>UFM1</u>	<u>KI</u>	
<u>TXNIP</u>	<u>KI</u>	
<u>MGAT2</u>	<u>KI</u>	
<u>VDAC1</u>	<u>KI</u>	

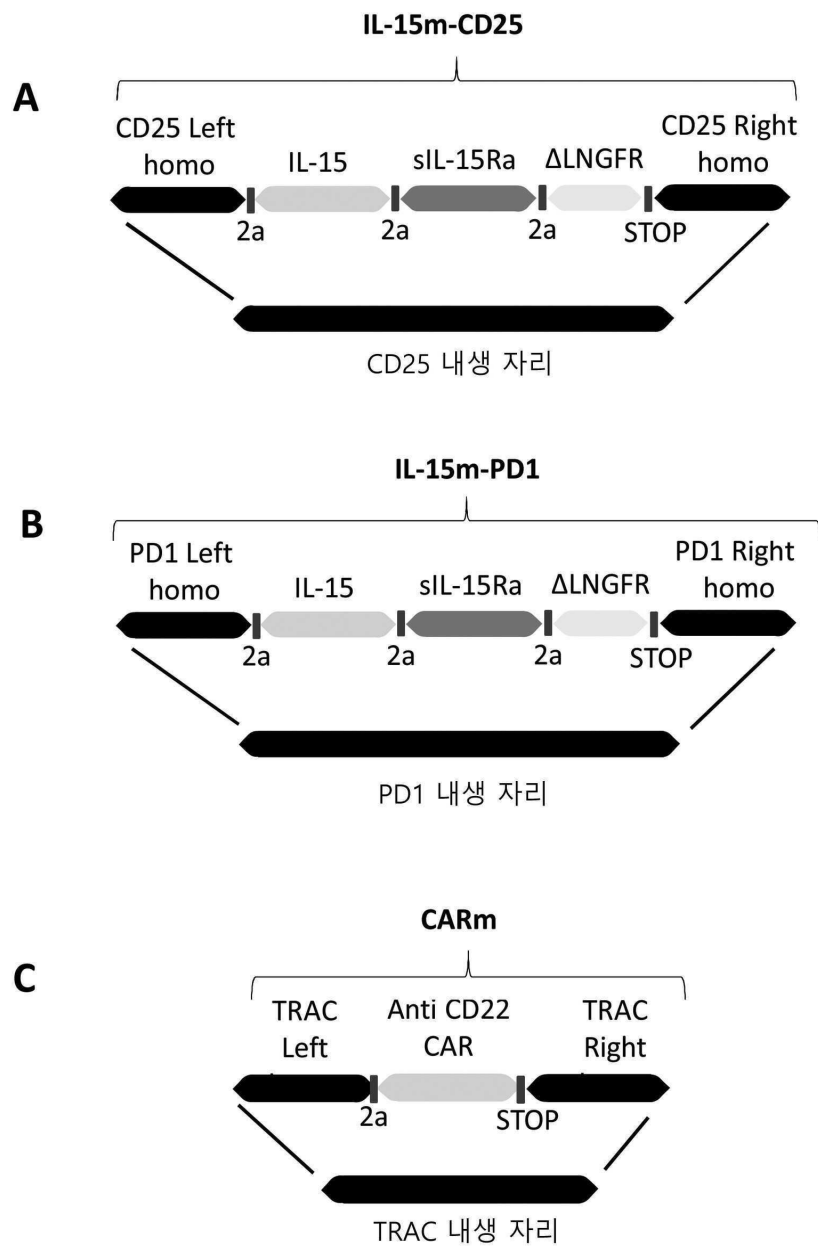
<u>SEC61G</u>	<u>KI</u>	
<u>SRP19</u>	<u>KI</u>	
<u>JMJD2C</u>	<u>KI</u>	
<u>SNRPD1</u>	<u>KI</u>	
<u>RASSF4</u>	<u>KI</u>	

도면

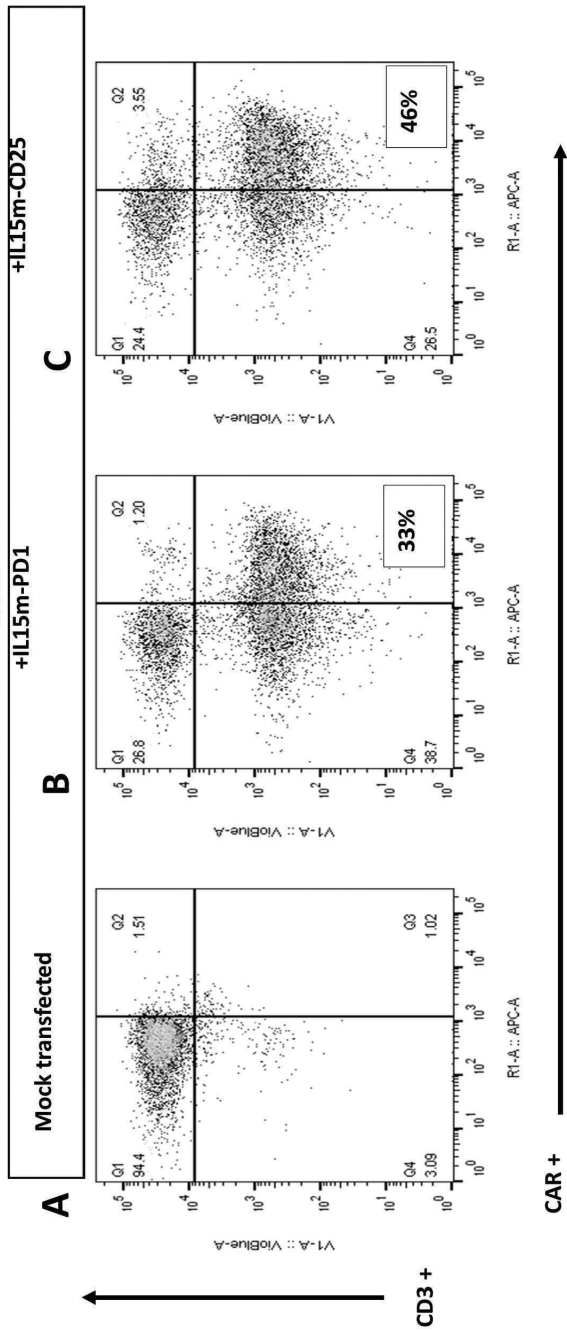
도면1



도면2

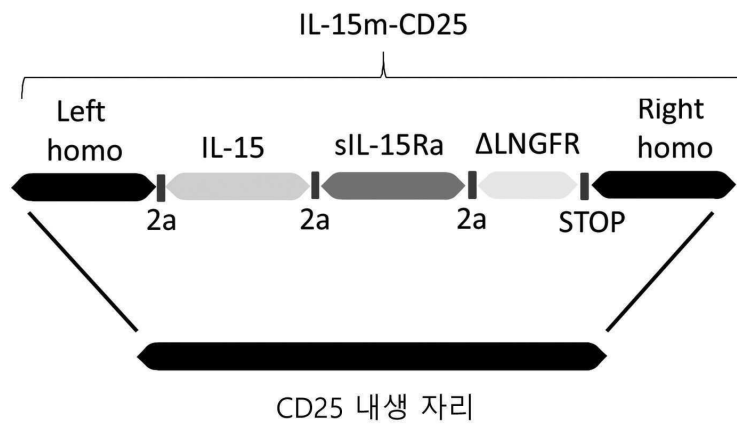


도면3

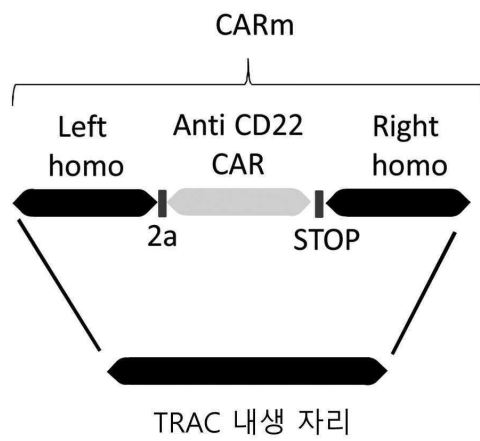


도면4

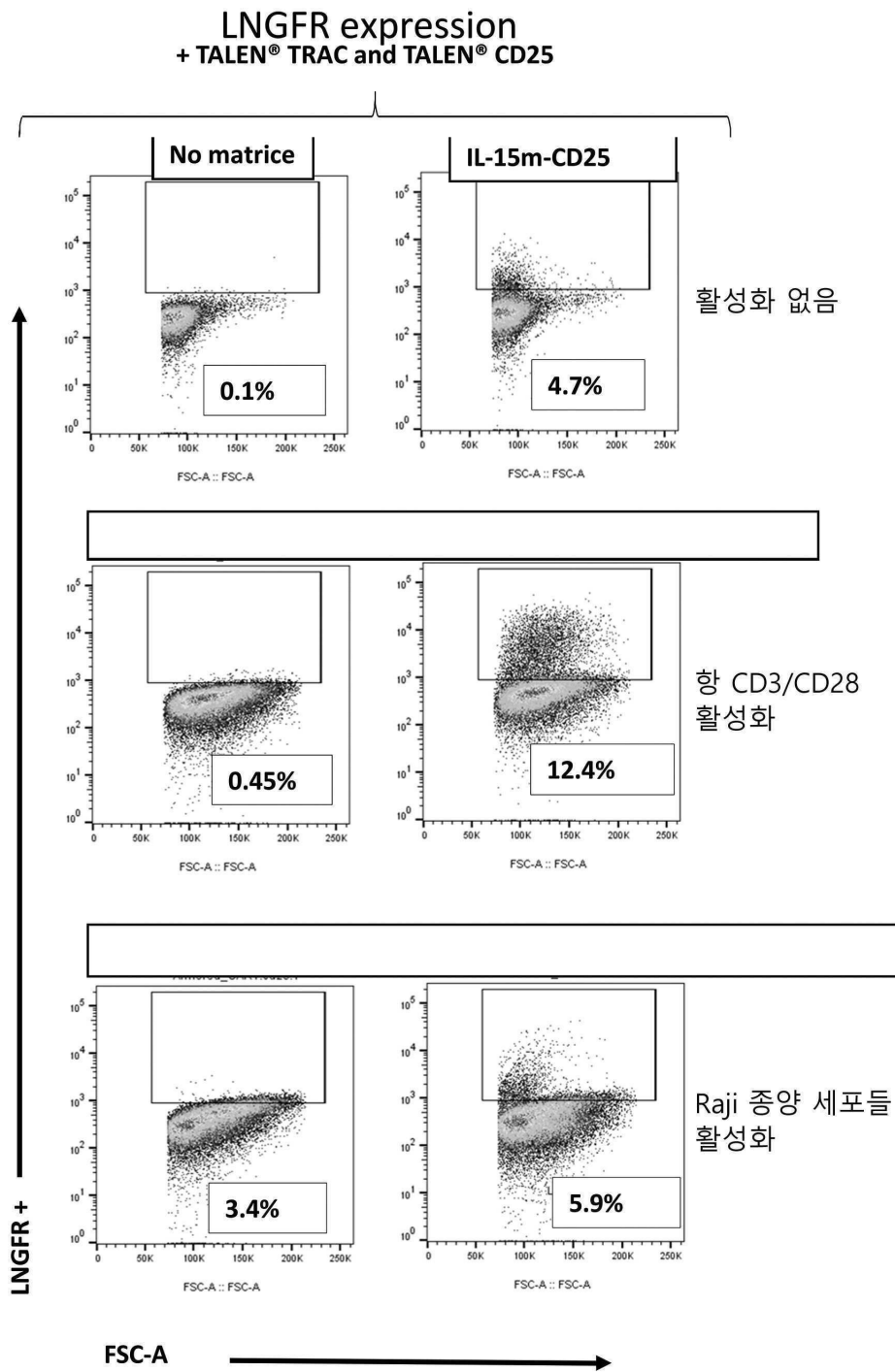
A



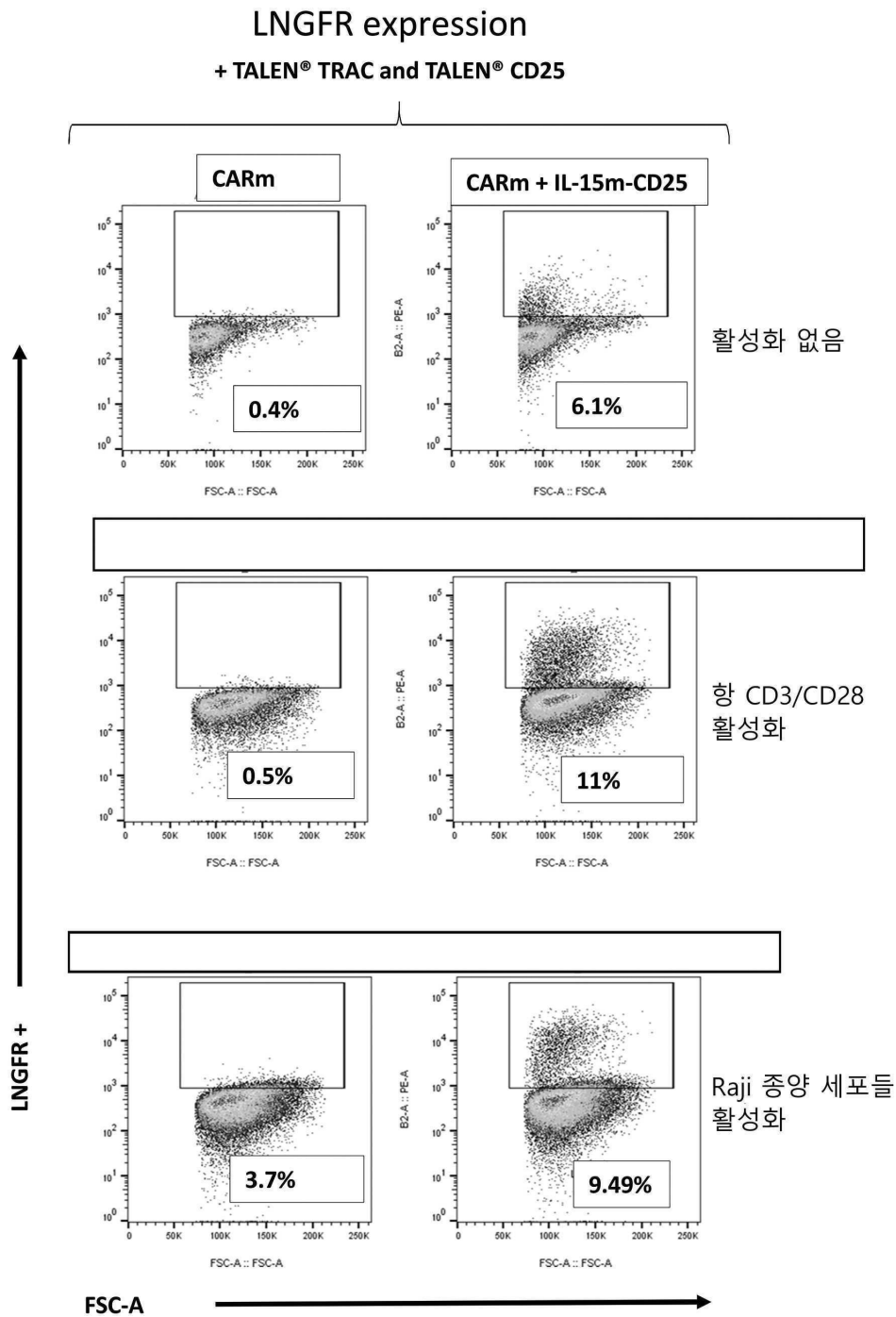
B



도면5



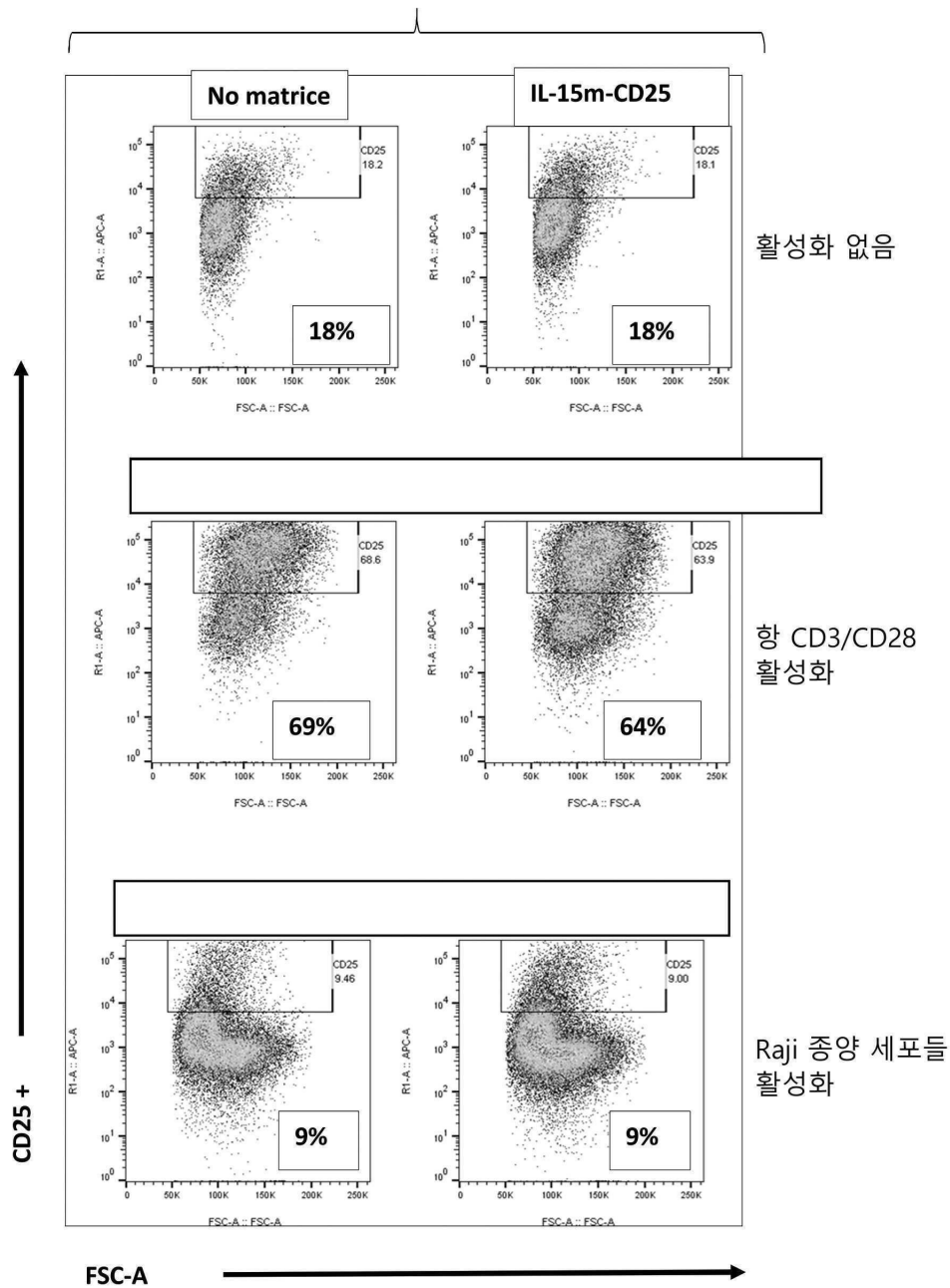
도면6



도면7

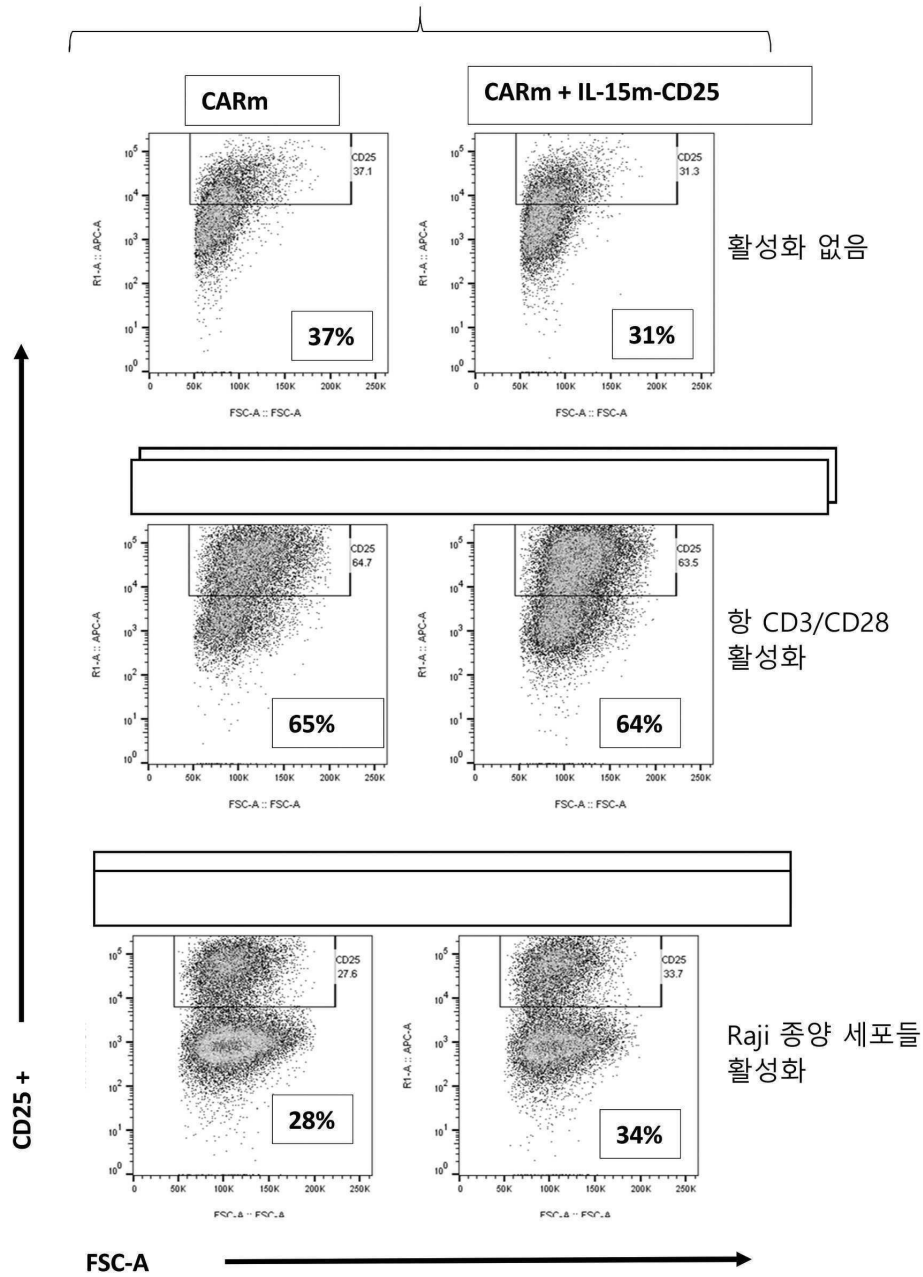
Endogenous CD25 expression

+ TALEN® TRAC and TALEN® CD25



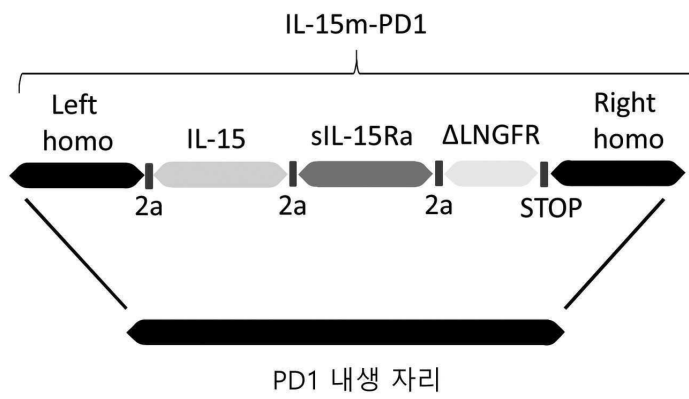
도면8

Endogenous CD25 expression + TALEN® TRAC and TALEN® CD25

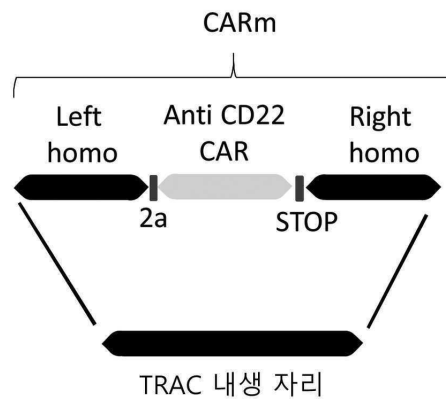


도면9

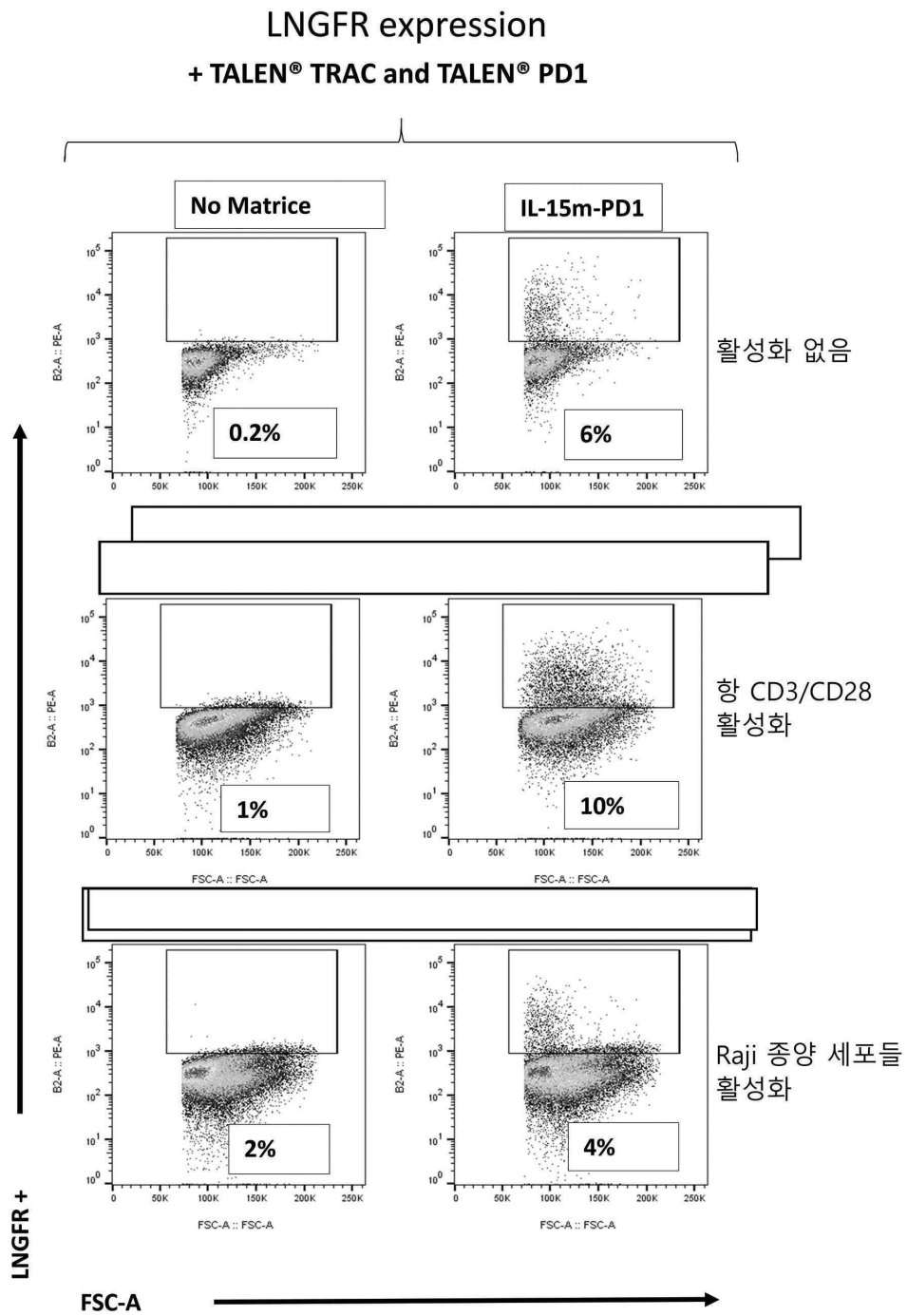
A



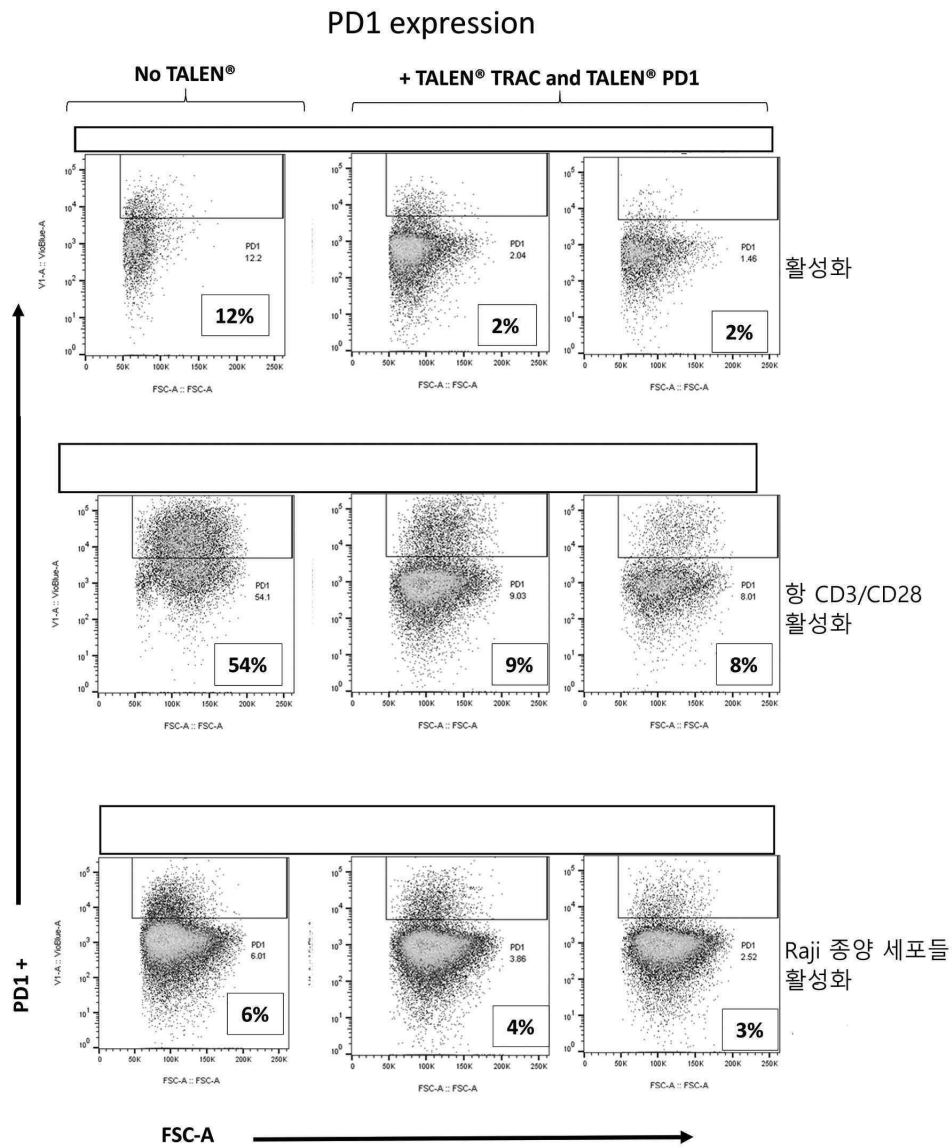
B



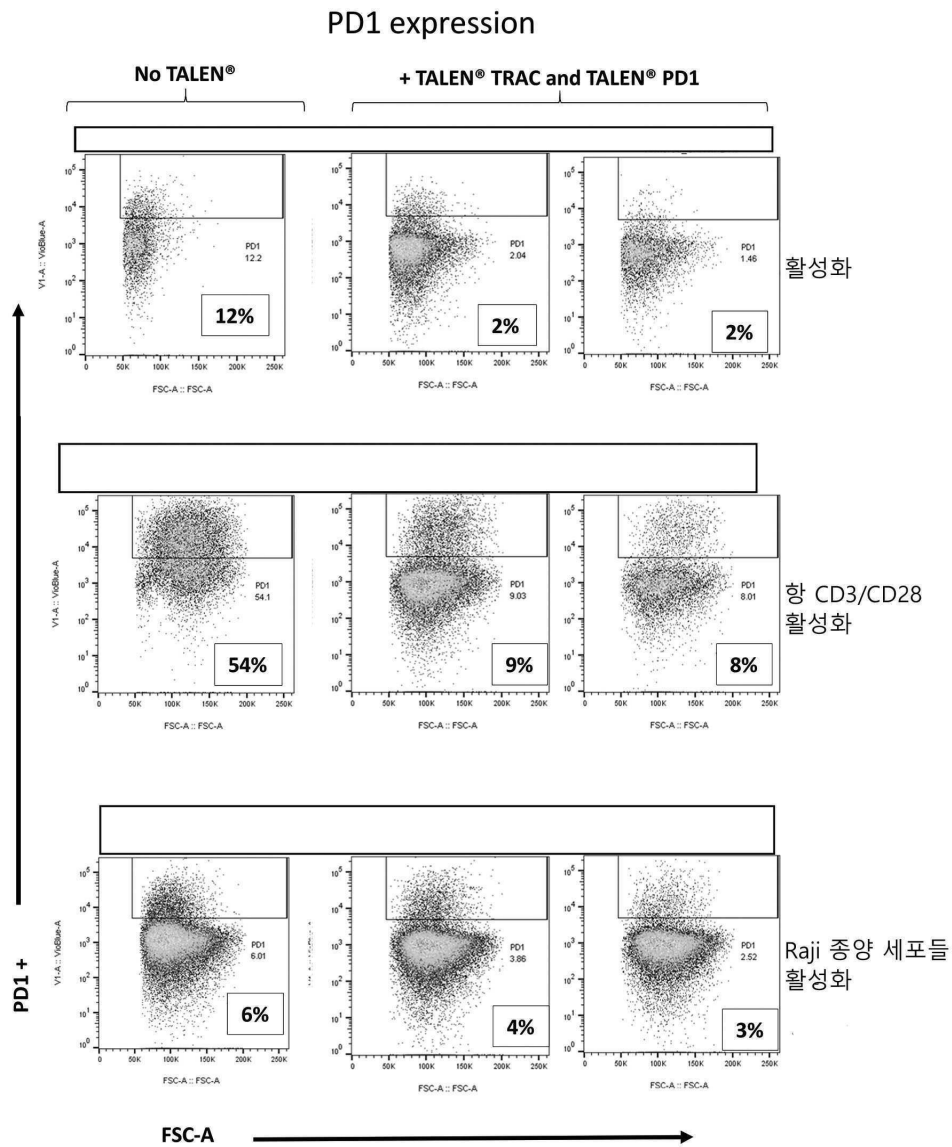
도면10



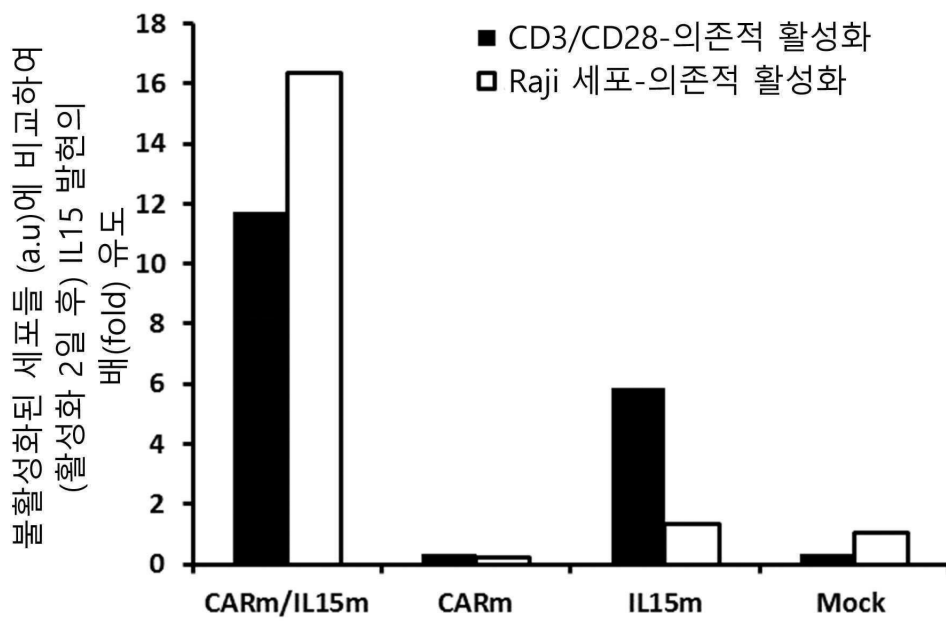
도면11



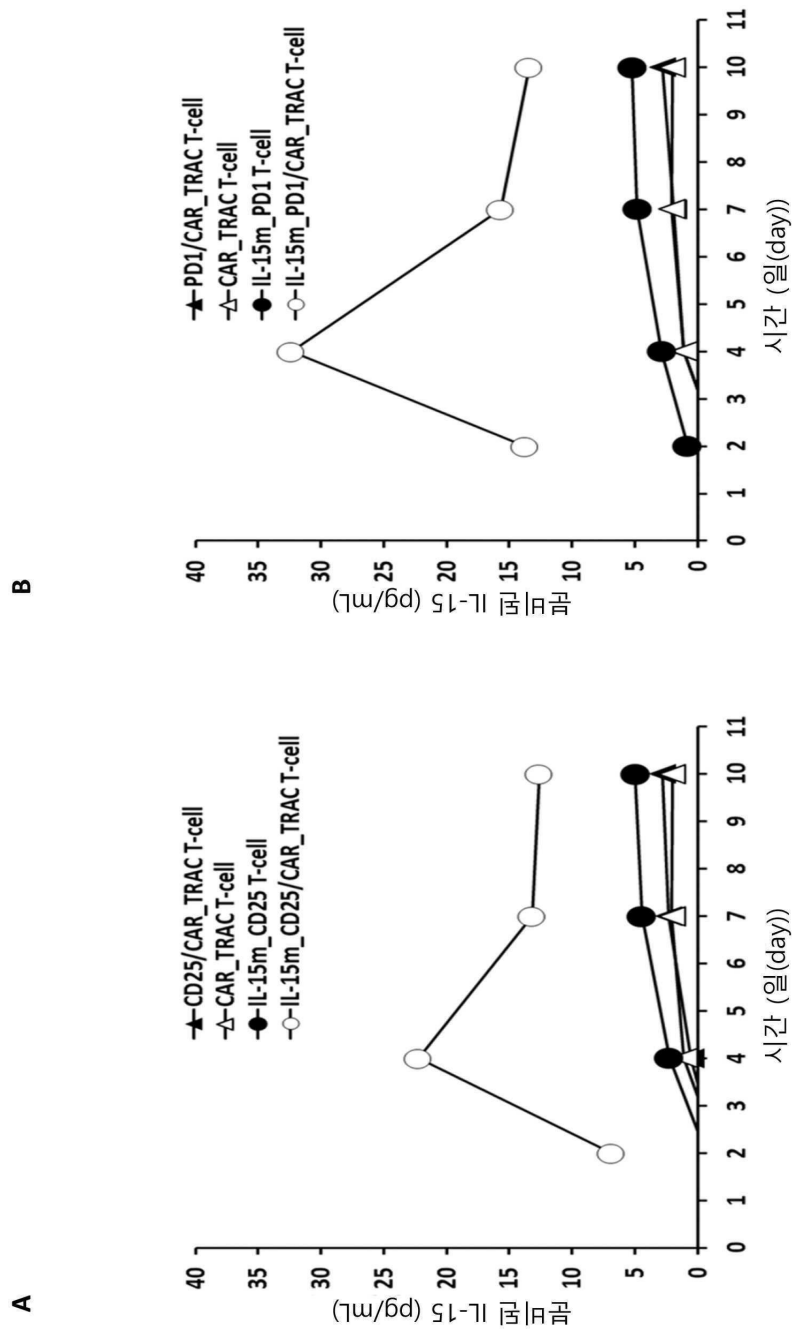
도면12



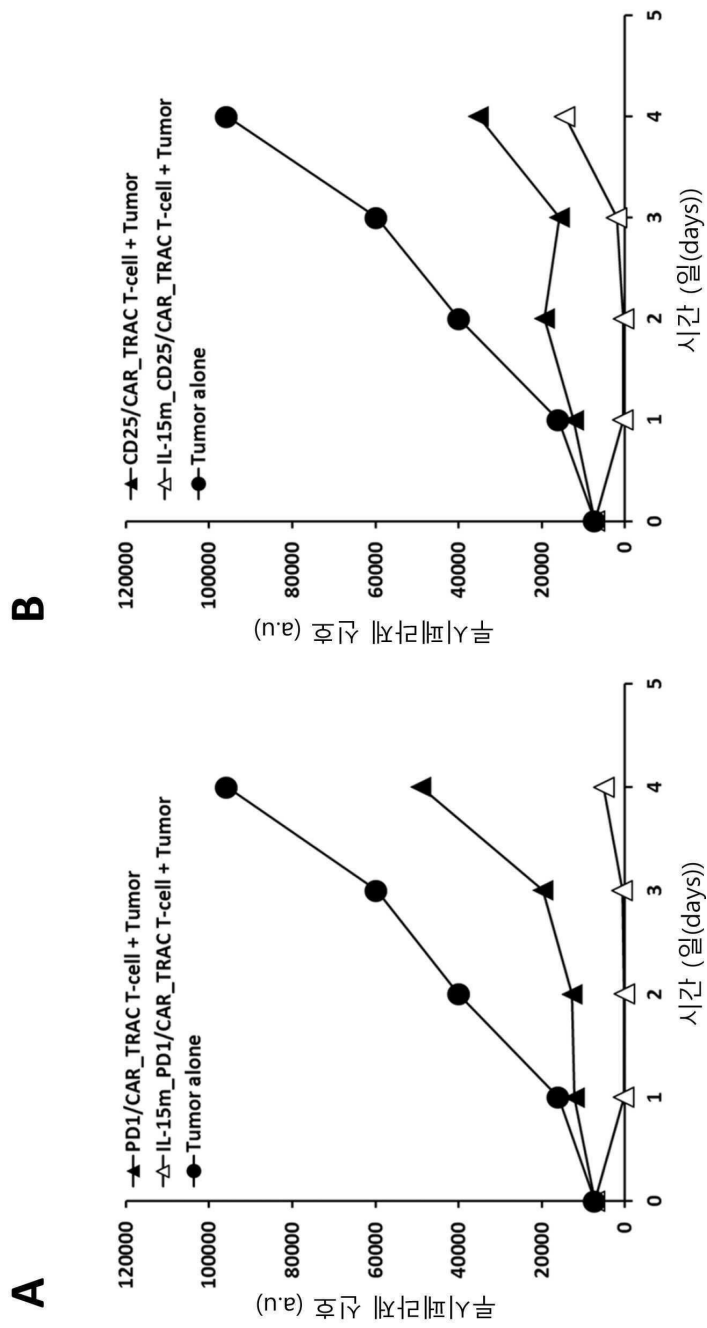
도면13



도면14

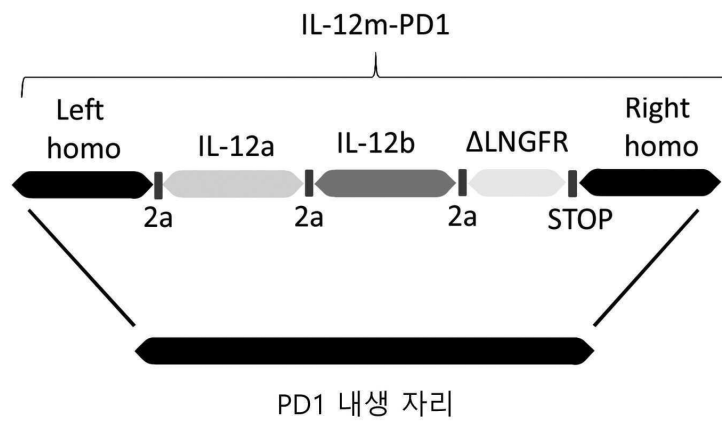


도면15

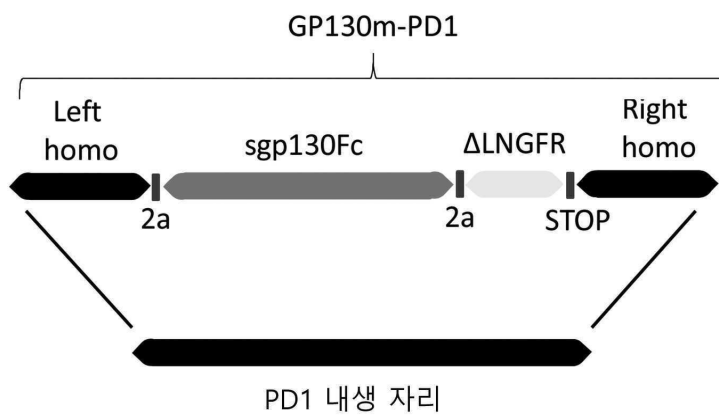


도면16

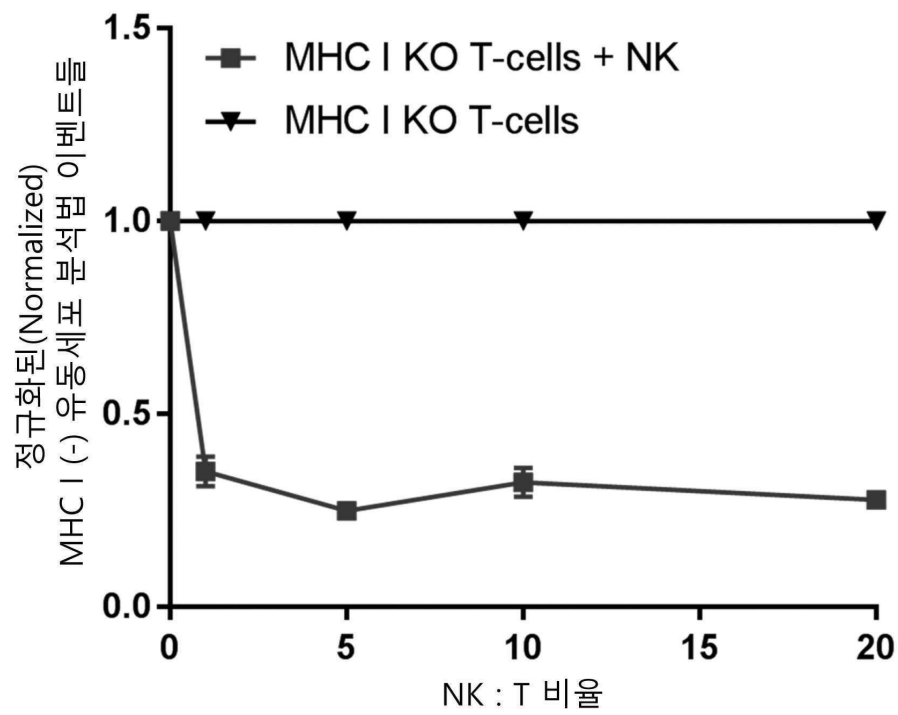
A



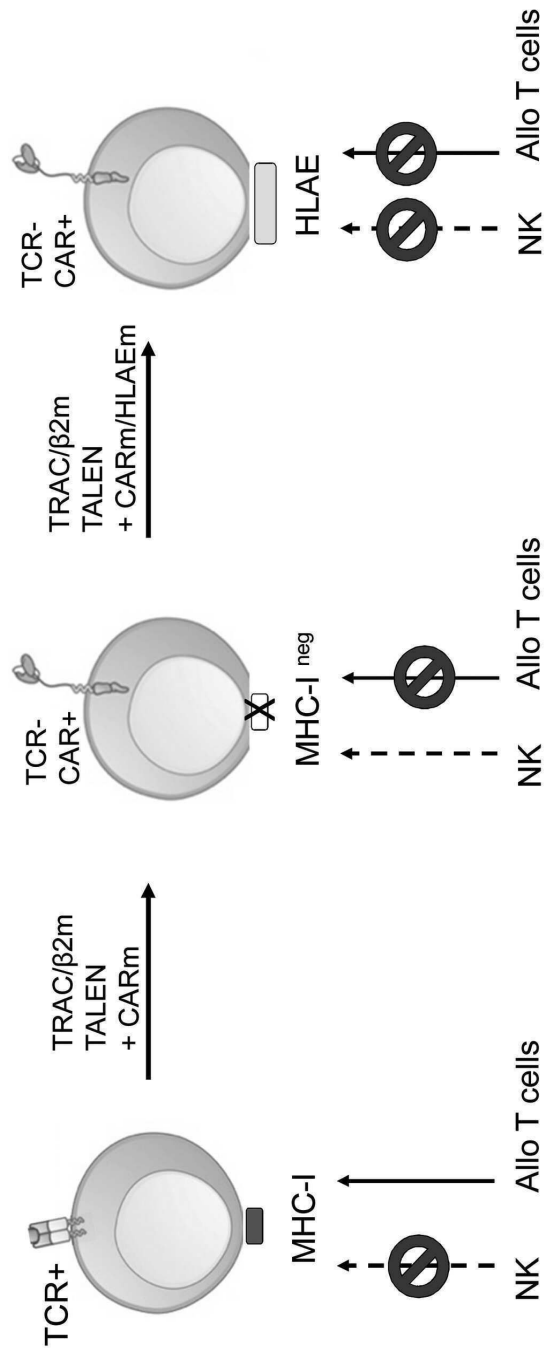
B



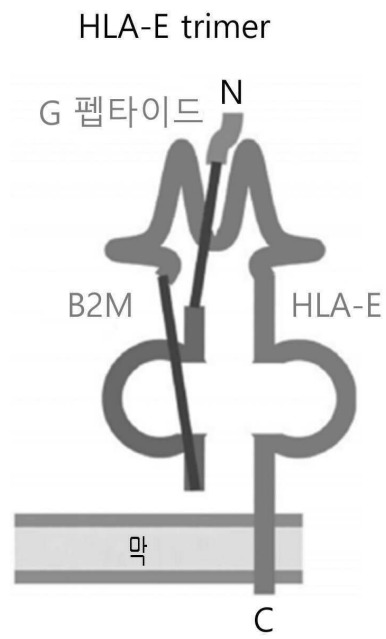
도면17



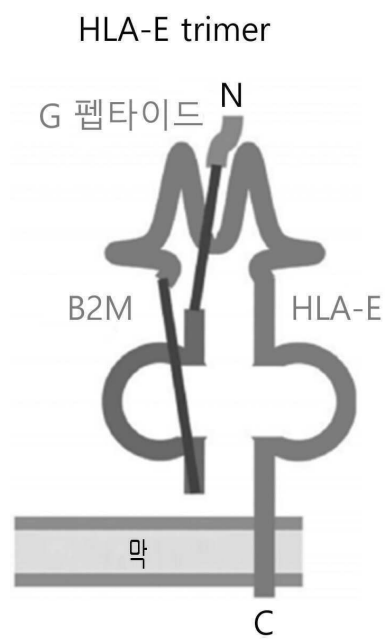
도면18



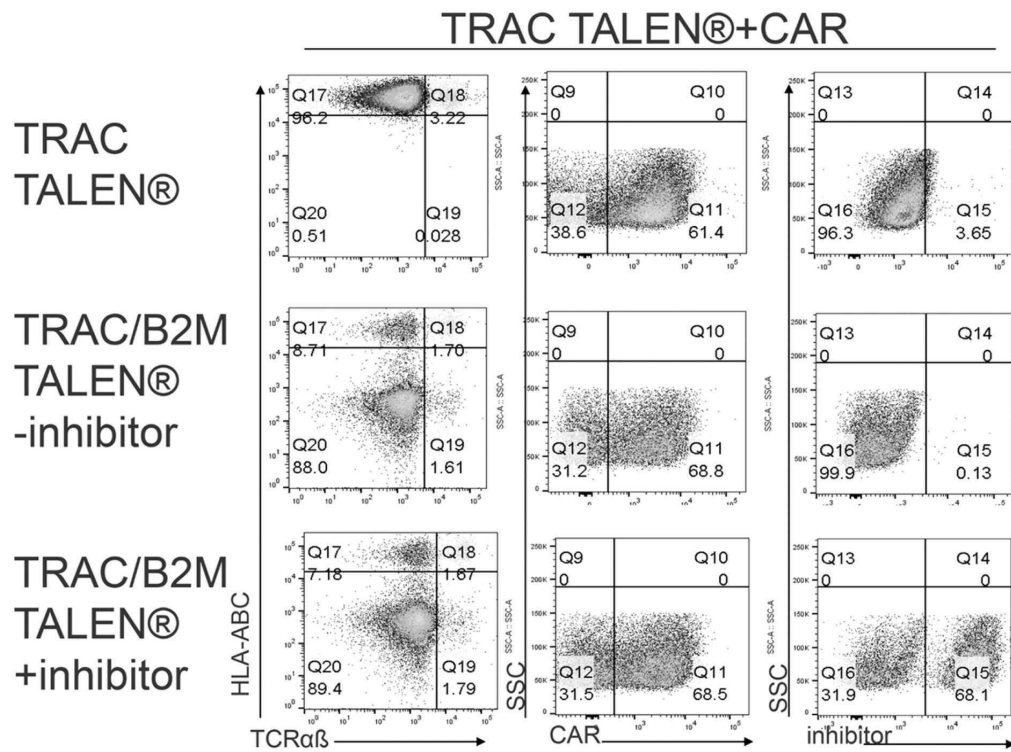
도면19



도면20



도면21



서열 목록

- <110> Collectis
- <120> TARGETED GENE INTEGRATION OF NK INHIBITORS GENES FOR IMPROVED IMMUNE CELLS THERAPY
- <130> P81604915PCT02
- <150> PCT/EP2017/076798
- <151> 2017-10-19
- <150> PCT/EP2018/053343
- <151> 2018-02-09
- <160> 90
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 1000
- <212> DNA
- <213> Artificial Sequence
- <220><223> PD1 left homology
- <400> 1

ccaagccctg accctggcag gcatatgttt caggaggtcc ttgtcttggg agcccagggt

cgggggcccc gtgtctgtcc acatccgagt caatggccca tctcgtctct gaagcatctt	120
tgctgtgagc tctagtcccc actgtcttgc tggaaaatgt ggaggcccca ctgcccactg	180
cccagggcag caatgcccat accacgtggt cccagctccg agcttgtcct gaaaaggggg	240
caaagactgg accctgagcc tgccaagggg ccacactcct cccagggtcg gggtctccat	300
gggcagcccc ccaccaccc agaccagtta cactccccctg tgccagagca gtgcagacag	360
gaccaggcca ggatgccaa gggtcagggg ctggggatgg gtagcccca aacagccctt	420
tctgggggaa ctggcctcaa cggggaaggg ggtgaaggct cttagtagga aatcagggag	480
acccaagtca gagccaggtg ctgtgcagaa gctgcagcct cacgtagaag gaagaggctc	540
tgcatgggag gccagtgtcc atccccgggt ggagaggcc ccagcagaga cttctcaatg	600
acattccagc tggggtggcc cttccagagc ctttctgtcc cgagggatgt gagcaggtgg	660
ccggggaggc ttgtggggc caccagccc cttcctcacc tctctccatc tctcagactc	720
cccagacagg ccttgaacc ccccacctt ctccccagcc ctgctcgtgg tgaccgaagg	780
ggacaacgcc accttcacct gcagcttctc caacacatcg gagagcttcg tgctaaactg	840
gtaccgatg agccccagca accagacgga caagctggcc gccttccccg aggaccgcag	900
ccagcccggc caggactgcc gcttcctgtt cacacaactg cccaacgggc gtgacttcca	960
catgagcgtg gtcaggggcc ggcgcaatga cagcggcacc	1000
<210> 2	
<211> 1000	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> PD1 right homology	
<400> 2	
gcctgcgggc agagctcagg gtgacaggtg cggcctcgga ggccccggg caggggtgag	60
ctgagccggt cctgggggtgg gtgtcccctc ctgcacagga tcaggagctc cagggtcgta	120
gggcagggac ccccagctc cagtccaggg ctctgtcctg cacctgggga atggtgaccg	180
gcatctctgt cctctagctc tggaagcacc ccagcccctc tagtctgccc tcaccctga	240
ccctgacctt ccacctgac ccgctcctaa ccctgacct ttgtgccctt ccagagagaa	300
gggcagaagt gcccacagcc caccacagcc cctcaccag gccagccggc cagttccaaa	360
ccctggtggt ttgtgtcgtg ggccgctgc tgggcagcct ggtgtgcta gtctgggtcc	420
tggccgtcat ctgtcccgg gccgcacgag gtaacgtcat ccagcccct cggcctgccc	480
tgcctaacc ctgtggcgg ccctcactcc cgctccctt tctccacc ttcctcacc	540

ccacccacc tcccccatc tccccgccag gctaagtcct tgatgaaggc ccctggacta 600
agacccccca cctaggagca cggctcaggg tcggcctggt gacccaagt gtgtttctct 660

gcagggacaa taggagccag ggcacccggc cagccctgg tgagtctcac tcttttctg 720
catgatccac tgtgccttcc ttcctgggtg ggcagagggt gaaggacagg ctgggaccac 780
acggcctgca ggactacat tctattatag ccaggacccc acctccccag cccccaggca 840
gcaacctcaa tcctaaagc catgatctgg ggccccagcc cacctgcggt ctccgggggt 900
gccccgcccc tgtgtgtgcc tgctgcggt ctccaggggt gcctggccca cgcgtgtgcc 960
cgctgcggt ctctgggggt gccccgcccc catatgtgcc 1000

<210> 3
<211> 2781
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PD1_T3C-L2

<400> 3

atgggcgac ctaaaaagaa acgtaaggtc atcgatatcg ccgatctacg cagctcggc 60
tacagccagc agcaacagga gaagatcaaa ccgaaggttc gttcgacagt ggcgcagcac 120
cacgaggcac tggtcggcca cgggtttaca cagcgcaca tcgttgctt aagccaacac 180
ccggcagcgt tagggaccgt cgctgtcaag tatcaggaca tgatcgagc gttgccagag 240
gcgacacacg aagcgatcgt tggcgtcggc aaacagtggc ccggcgcacg cgctctggag 300
gccttgctca cggcggcggg agagttgaga ggtccaccgt tacagttgga cacaggccaa 360

cttctcaaga ttgcaaaacg tggcggcgtg accgcagtgg aggcagtgca tgcattggcg 420
aatgcaactga cgggtgcccc gctcaacttg accccgagc aagtgggtggc tatcgttcc 480
aagctggggg gaaagcaggc cctggagacc gtccaggccc ttctcccagt gctttgccag 540
gtcacaggac tgacccctga acaggtgggt gcaattgcct cacacgacgg gggcaagcag 600
gcactggaga ctgtccagcg gctgtgcct gtcctctgcc agggccacgg actcactcct 660
gagcaggtcg tggccattgc cagccacgat gggggcaaac aggtcttgga gaccgtgcag 720
cgctctctcc cagtgtctg ccaggctcat gggtgaccc cacagcaggt cgtcgccatt 780

gccagtaacg gcggggggaa gcaggccctc gaaacagtgc agaggctgct gcccgtcttg 840
tgccaagcac acggcctgac acccgagcag gtggtggcca tcgcctctca tgacggcggc 900
aagcaggccc ttgagacagt gcagagactg ttccccgtgt tgtgtcaggc ccacgggttg 960
acacccagc aggtggtcgc catcgccagc aatggcgggg gaaagcaggc ccttgagacc 1020

gtgcagcggg tgcctccagt gttgtgccag gcacacggac tgacccctca acagggtgtc 1080
gcaatcgcca gctacaaggc cggaaagcag gctctggaga cagtgcagcg cctcctgccc 1140
gtgctgtgtc aggtcacagg actgacacca cagcaggtgg tcgcatcgc cagtaacggg 1200

ggcggcaagc aggcctttga gaccgtccag agactcctcc ccgtcctttg ccaggccac 1260
gggttgacac ctcagcaggt cgtcgccatt gcctccaaca acgggggcaa gcaggccctc 1320
gaaactgtgc agaggtgct gcctgtgtg tgccaggctc atgggctgac accccagcag 1380
gtggtggcca ttgcctctaa caacggcggc aaacaggcac tggagaccgt gcaaaggctg 1440
ctgccgtcc tctgccaagc ccacgggctc actccacagc aggtcgtggc catcgctca 1500
aacaatggcg ggaagcaggc cctggagact gtgcaaaggc tgctccctgt gctctgccag 1560
gcacacggac tgacccctca gcaggtggtg gcaatcgctt ccaacaacgg gggaaagcag 1620

gccctcgaaa ccgtgcagcg cctcctccca gtgctgtgcc aggcatgg cctcacacc 1680
gagcaagtgg tggctatcg cagccacgac ggagggaagc aggtcttga gaccgtgcag 1740
aggtgctgc ctgtcctgt ccaggccac gggttactc cagagcaggt cgtcgccatc 1800
gccagtcag atggggggaa gcaggccctt gagacagtcc agcggctgct gccagtcctt 1860
tgccaggctc acggcttgac tcccgagcag gtgctggcca ttgcctcaa cattgggggc 1920
aaacaggccc tggagacagt gcaggccctg ctgcccgtgt tgtgtcaggc ccacggcttg 1980
acacccagc aggtggtcgc cattgcctct aatggcggcg ggagaccgc cttggagagc 2040

attgttgccc agttatctcg cctgatccg gcgttgccg cgttgacaa cgaccacctc 2100
gtgccttgg cctgcctcgg cgggcgtcct gcgtggatg cagtgaataa gggattgggg 2160
gatcctatca gccgttccca gctggtgaag tccgagctgg aggagaagaa atccgagttg 2220
aggcacaagc tgaagtacgt gcccacgag tacatcgagc tgatcgagat cggccgaac 2280
agcaccagc accgtatcct ggagatgaag gtgatggagt tcttcatgaa ggtgtacggc 2340
tacaggggca agcacctggg cggctccagg aagcccagc gcgcatcta caccgtgggc 2400
tccccatcg actacggcgt gatcgtggac accaaggcct actccggcgg ctacaacctg 2460

cccatcgcc aggccgacga aatgcagagg tacgtggagg agaaccagc caggaacaag 2520
cacatcaacc ccaacgagtg gtggaagggt taccctcca gcgtgaccga gttcaagttc 2580
ctgttcgtgt ccggccactt caagggaac tacaaggccc agctgaccag gctgaaccac 2640
atcaccaact gcaacggcgc cgtgtgttcc gtggaggagc tccgatcgg cggcgagatg 2700
atcaaggccg gcacctgac cctggaggag gtgaggagga agttcaaca cggcgagatc 2760
aacttcgagg ccgactgata a 2781

<210> 4

<211> 2778

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PD1T3R

<400> 4

atgggcgatc ctaaaaagaa acgtaaggtc atcgatatcg ccgatctacg cacgctcggc	60
tacagccagc agcaacagga gaagatcaaa ccgaaggttc gttcgacagt ggccgagcac	120
cacgaggcac tggtcggcca cgggtttaca cacgcgcaca tcgttgcgtt aagccaacac	180
ccggcagcgt tagggaccgt cgctgtcaag tatcaggaca tgatcgagc gttgccagag	240
gcgacacacg aagcgatcgt tggcgtcggc aaacagtggc ccggcgacg cgctctggag	300
gccttgctca cggcggcggg agagttgaga ggtccaccgt tacagttgga cacaggccaa	360
cttctcaaga ttgcaaaacg tggcggcgtg accgcagtgg aggcagtgca tgcattggcg	420
aatgcactga cgggtgcccc gctcaacttg acccccagc aagtcgtcgc aatcgccagc	480
catgatggag ggaagcaagc cctcgaaacc gtgcagcggg tgccttctgt gctctgccag	540
gccccaggcc ttaccctca gcaggtggg gccatcgaa gtaacggagg aggaaagcaa	600
gccttgaga cagtgcagc cctgttgccc gtgctgtgcc aggcacacgg cctcacacca	660
gagcaggtcg tggccattgc ctccatgac ggggggaaac aggccttgga gaccgtccag	720
aggctgctgc ccgtcctctg tcaagctcac ggctgactc cccaacaagt ggtcgccatc	780
gcctctaattg gcggcgggaa gcaggcactg gaaacagtgc agagactgct ccctgtgctt	840
tgccaagctc atgggttgac cccccaacag gtctgtccta ttgcctcaa cggggggggc	900
aagcaggccc ttgagactgt gcagaggctg ttgccagtgc tgtgtcagc tcacgggctc	960
actccacaac aggtggtcgc aattgccagc aacggcggcg gaaagcaagc tcttgaaacc	1020
gtgcaacgcc tctgcccgt gctctgtcag gctcatggcc tgacaccaca acaagtcgtg	1080
gccatcgcca gtaataatgg cgggaaacag gctcttgaga ccgtccagag gctgctccca	1140
gtgctctgcc aggcacacgg gctgaccccc gagcaggtgg tggtatcgc cagcaatatt	1200
gggggcaagc aggccctgga aacagtccag gcctgtctgc cagtgtttg ccaggctcac	1260
gggctcactc cccagcaggt cgtggcaatc gcctccaacg gcggagggaa gcaggctctg	1320
gagaccgtgc agagactgct gcccgtcttg tgccaggccc acggactcac acctgaacag	1380
gtcgtcgcca ttgcctctca cgatgggggc aaacaagccc tggagacagt gcagcggctg	1440
ttgcctgtgt tgtgccaagc ccacggcttg actcctcaac aagtgtcgc catcgctca	1500
aatggcggcg gaaaacaagc tctggagaca gtgcagaggt tgcgtcccgt cctctgcca	1560

gcccacggcc tgactcccca acaggtcgtc gccattgcc gcaacaacgg aggaaagcag 1620

gctctcgaaa ctgtgcagcg gctgtttcct gtgtgtgtc aggtctatgg gctgaccccc 1680

gagcaagtgg tggctattgc ctctaattga ggcaagcaag cccttgagac agtccagagg 1740

ctgttgccag tgctgtgcc ggcccacggg ctcacacccc agcaggtggt cgccatcgcc 1800

agtaacaacg ggggcaaaca ggcatggaa accgtccagc gcctgtttcc agtgtcttgc 1860

caggcacacg gactgacacc cgaacagggt gtggccattg catcccatga tgggggcaag 1920

caggccctgg agaccgtgca gagactcctg ccagtgttgt gccaagctca cggcctcacc 1980

cctcagcaag tcgtggccat cgcctcaaac gggggggggc ggctgcact ggagagcatt 2040

gttgcccagt taictcgccc tgatccggcg ttggccgct tgaccaacga ccacctcgtc 2100

gccttggcct gcctcggcgg gcgtcctgcg ctggatgcag tgaaaaagg attgggggat 2160

cctatcagcc gttcccagct ggtgaagtcc gagctggagg agaagaaac cgagttgagg 2220

cacaagctga agtacctgcc ccacgagtag atcgagctga tcgagatcgc ccggaacagc 2280

accagaggacc gtatcctgga gatgaagggt atggagtct tcatgaaggt gtacggctac 2340

aggggcaagc acctgggcgg ctccaggaag cccgacggcg ccatctacac cgtgggctcc 2400

cccatcgact acggcgtagt cgtggacacc aaggcctact ccggcggcta caacctgccc 2460

atcgccagg ccgacgaaat gcagaggtag gtggaggaga accagaccag gaacaagcac 2520

atcaacccca acgagtgggt gaagggtgac cctccagcg tgaccgagtt caagttcctg 2580

ttcgtgtccg gccattcaa gggcaactac aaggcccagc tgaccaggct gaaccacatc 2640

accaactgca acggcgccgt gctgtccgtg gaggagctcc tgatcggcgg cgagatgatc 2700

aaggccggca cctgacctt ggaggagggt aggaggaagt tcaacaacgg cgagatcaac 2760

ttcgcgccg actgataa 2778

<210> 5

<211> 49

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PD1-T3

<400> 5

tacctctgtg gggccatctc cctggccccc aaggcgaga tcaagaga 49

<210> 6

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 2A-element

<400> 6

tccggtgagg gcagaggaag tcttctaaca tgcggtgacg tggaggagaa tccgggcccc 60
60

<210> 7

<211> 1989

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> apoptosis CAR

<400> 7

gctttgcctg tcaactgcctt gctgcttcca cttgctctgt tgttgacgc cgcaagaccc 60
gaggtcaagc tccaggaaag cggaccaggg ctggtggccc ctagtcagtc attgagcgtc 120
acttgacccg tcagcggcgt gtctctgccc gattacggcg tgagctggat cagacagccc 180
ccaaggaagg gactggagtg gctgggcgtc atctggggga gcgagactac ctactacaac 240
agcgccctga agagcaggct gaccatcatt aaggacaact ccaagtccca ggtctttctg 300
aaaatgaaca gcctgcagac tgatgacact gccatctact actgcgcaa gcattactac 360
tacgggggca gctacgctat ggactactgg gggcagggga cctctgtcac agtgtcaagt 420

ggcggaggag gcagtggcgg agggggaagt gggggcggcg gcagcgacat ccagatgacc 480
cagacaacat ccagcctctc cgcctctctg ggcgacagag tgacaatcag ctgccgggcc 540
agtcaggaca tcagcaagta tctcaattgg taccagcaga aaccagacgg gacagtgaag 600
ttgctgatct accacacatc caggtctcac tcaggagtcc ccagcaggtt ttccggtcc 660
ggctccggga cagattacag tctgaccatt tccaacctgg agcaggagga tattgccaca 720
tacttttgcc agcaaggcaa cactctgccc tataccttcg gcggaggcac aaaactggag 780
attactcggg cggtatccga gcccgaatct cctgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc 840

ccagcacctc ccgtggccgg cccgtcagtg ttctcttcc ccccaaac caaggacacc 900
ctcatgatcg cccggacccc tgaggtcaca tgcgtgttgg tggacgtgag ccacaggac 960
cctgaggta agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 1020
ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtgttca gcgtcctcac cgtcctgcac 1080
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtgt ccaacaaagc cctcccagcc 1140
cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 1200

ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 1260

ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcaacc ggagaacaac 1320

tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc 1380

accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtgttct catgctccgt gatgcatgag 1440

gccctgcaca atcactatac ccagaaatct ctgagtctga gcccaggcaa gaaggatatt 1500

ttgggtggc tttgccttct tcttttgcca attccactaa ttgtttgggt gaagagaaag 1560

gaagtacaga aaacatgcag aaagcacaga aaggaaaacc aaggttctca tgaatctcca 1620

accttaaate ctgaaacagt ggcaataaat ttatctgatg ttgacttgag taaatatatc 1680

accactattg ctggagtcac gacactaagt caagttaaag gctttgttcg aaagaatggt 1740

gtcaatgaag ccaaaataga tgagatcaag aatgacaatg tccaagacac agcagaacag 1800

aaagttaac tgcttcgtaa ttggcatcaa ctcatggaa agaaagaagc gtatgacaca 1860

ttgattgcag atctcaaaaa agccaatctt tgtactcttg cagagaaaat tcagactatc 1920

atcctcaagg acattactag tgactcagaa aattcaaact tcagaaatga aatccagagc 1980

ttggtcgaa 1989

<210> 8

<211> 276

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> BGH polyA

<400> 8

tctagagggc ccgtttaaac ccgctgatca gcctcgactg tgccttctag ttgccagcca 60

tctgttgttt gccctcccc cgtgccttcc ttgacctgg aaggtgccac tccactgtc 120

ctttcctaataaaatgagga aattgcatcg cattgtctga gtaggtgtca ttctattctg 180

gggggtgggg tggggcagga cagcaagggg gaggattggg aagacaatag caggcatgct 240

ggggatgcgg tgggctctat gactagtggc gaattc 276

<210> 9

<211> 1000

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Lck left homology

<400> 9

gggatagggg gtgcctctgt gtgtgtgtgt gagagtgtgt gtgtgtaggg tgtgtatatg 60
tatagggtgt gtgtgagtgt gtgtgtgtga gagagtgtgt gtgtggcaga atagactgcg 120
gaggtggatt tcactctgat atgaaaggtc tggaatgcat ggtacattaa actttgagga 180
cagcgctttc caagcactct gaggagcagc cctagagaag gaggagctgc agggactccg 240
ggggcttcaa agtgagggcc ccactctgct tcaggcaaaa caggcacaca tttatcactt 300
tatctatgga gttctgcttg atttcatcag acaaaaaatt tccactgcta aaacaggcaa 360

ataaacaaaa aaaaagttat ggccaacaga gtcactggag ggttttctgc tggggagaag 420
caagcccgtg tttgaaggaa ccctgtgaga tgactgtggg ctgtgtgagg ggaacagcgg 480
gggcttgatg gtggacttcg ggagcagaag cctctttctc agcctctca gctagacagg 540
ggaattataa taggaggtgt ggcgtgcaca cctctccagt aggggagggg ctgataagtc 600
aggtctctcc caggcttggg aaagtgtgtg tcactcttag gagtggtcc tcccaacaca 660
gggtactggc agagggagag ggagggggca gaggcaggaa gtgggtaact agactaaca 720
aggtgcctgt ggcggtttgc ccatcccagg tgggaggggt gggctagggc tcaggggccg 780

tgtgtgaatt tacttgtagc ctgagggtc agaggagca ccggtttgga gctgggaccc 840
cctattttag cttttctgtg gctggtgaat ggggatccca ggatctcaca atctcaggt 900
cttttggaac tttccagggc aaggcccat tatatctgat gttgggggag cagatcttgg 960
gggagccctc tcagccccc cttecatctc ctcagggacc 1000

<210> 10

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Interleukin-12 subunit alpha

<400> 10

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

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

65						70						75						80
Thr	Val	Glu	Ala	Cys	Leu	Pro	Leu	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Glu	Ser	Cys			
					85						90						95	
Leu	Asn	Ser	Arg	Glu	Thr	Ser	Phe	Ile	Thr	Asn	Gly	Ser	Cys	Leu	Ala			
					100						105						110	
Ser	Arg	Lys	Thr	Ser	Phe	Met	Met	Ala	Leu	Cys	Leu	Ser	Ser	Ile	Tyr			
					115						120						125	
Glu	Asp	Leu	Lys	Met	Tyr	Gln	Val	Glu	Phe	Lys	Thr	Met	Asn	Ala	Lys			
					130						135						140	
Leu	Leu	Met	Asp	Pro	Lys	Arg	Gln	Ile	Phe	Leu	Asp	Gln	Asn	Met	Leu			
					145						150						155	160
Ala	Val	Ile	Asp	Glu	Leu	Met	Gln	Ala	Leu	Asn	Phe	Asn	Ser	Glu	Thr			
					165						170						175	
Val	Pro	Gln	Lys	Ser	Ser	Leu	Glu	Glu	Pro	Asp	Phe	Tyr	Lys	Thr	Lys			
					180						185						190	
Ile	Lys	Leu	Cys	Ile	Leu	Leu	His	Ala	Phe	Arg	Ile	Arg	Ala	Val	Thr			
					195						200						205	
Ile	Asp	Arg	Val	Met	Ser	Tyr	Leu	Asn	Ala	Ser								
					210						215							
<210>	11																	
<211>	328																	
<212>	PRT																	
<213>	Artificial Sequence																	
<220><223>	Interleukin-12 subunit beta																	
<400>	11																	
Met	Cys	His	Gln	Gln	Leu	Val	Ile	Ser	Trp	Phe	Ser	Leu	Val	Phe	Leu			
1					5					10					15			
Ala	Ser	Pro	Leu	Val	Ala	Ile	Trp	Glu	Leu	Lys	Lys	Asp	Val	Tyr	Val			
					20						25						30	
Val	Glu	Leu	Asp	Trp	Tyr	Pro	Asp	Ala	Pro	Gly	Glu	Met	Val	Val	Leu			
					35						40						45	

Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp

100 105 110

Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe

115 120 125

Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp

130 135 140

Leu Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Cys Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile

195 200 205

Glu Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr

210 215 220

Ser Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn

225 230 235 240

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

245 250 255

Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr

260 265 270

Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg

275 280 285

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

290	295	300	
Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser			
305	310	315	320
Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser			
	325		
<210>	12		
<211>	1000		
<212>	DNA		
<213>	Artificial Sequence		
<			
220><223>	lck right homology		
<400>	12		
ggctgtggct gcagctcaca cccggaagat gactggatgg aaaacatcga tgtgtgtgag		60	
aactgccatt atcccatagt cccactggat ggcaaggcca cggtaagagg cgagacaggg		120	
gccttggtga gggagtggg tagagaatgc aaccaggag aaagaaatga ccagcactac		180	
aggcccttga aagaatagag tggccctctc cctgaaata cagaaaggaa aagaggccca		240	
gagaggggaa ggaatctcc taagatcaca cagaaagtag ttgtaaact cagggataac		300	
atctaaccag gctggagagg ctgagagcag agcagggggg aagggggcca ggtctgacc		360	
caatcttctg ctttctgacc ccacctcat cccccactcc acagctgctc atccgaaatg		420	
gctctgaggt gcgggaccca ctggttacct acgaagctc caatccgccg gcttccccac		480	
tgcaaggatga cccaggcag cagggcctga aagacaaggc ctgcggatcc ctggctgttg		540	
gcttccacct ctccccacc tactttctcc cgggtcttgc cttccttgtc cccaccctg		600	
taactccagg cttcctgccg atcccagctc ggttctccct gatgcccctt gtctttacag		660	
acaacctggt tatcgctctg cacagctatg agccctctca cgacggagat ctgggctttg		720	
agaaggggga acagctccgc atcctggagc agtgagtccc tctccacctt gctctggcgg		780	
agtccgtgag ggagcggcga tctccgcgac ccgcagccct cctgcggccc ttgaccagct		840	
cggggtggcc gcccttgga caaaattcga ggctcagtat tgctgagcca gggttggggg		900	
aggctggctt aaggggtgga ggggtctttg agggagggtc tcaggctgac ggctgagcga		960	
gccacactga cccacctccg tggcgcagga gcggcgagtg		1000	
<210>	13		
<211>	1992		
<212>	DNA		
<213>	Artificial Sequence		

<220><223> apoptosis CAR

<400> 13

atggctttgc ctgtcactgc cttgtctgctt ccacttgtctc tgttgttgca cgccgcaaga	60
cccgagggtca agctccagga aagcggacca gggctgggtgg ccctagtca gtcattgagc	120
gtcacttgca ccgtcagcgg cgtgtctctg ccgattacg gcgtgagctg gatcagacag	180
cccccaagga agggactgga gtggctgggc gtcacttggg ggagcgagac tacctactac	240
aacagcgccc tgaagagcag gctgaccatc attaaggaca actccaagtc ccaggctttt	300
ctgaaaaatga acagcctgca gactgatgac actgccatct actactgcgc caagcattac	360
tactacgggg gcagctacgc tatggactac tgggggcagg ggacctctgt cacagtgtca	420
agtggcggag gaggcagtgg cggaggggga agtgggggcg gcggcagcga catccagatg	480
accagacaa catccagcct ctccgcctct ctgggcgaca gagtgacaat cagctgccgg	540
gccagtcagg acatcagcaa gtatctcaat tggtagcagc agaaaccaga cgggacagtg	600
aaattgctga tctaccacac atccaggctg cactcaggag tccccagcag gttttccggc	660
tccggctccg ggacagatta cagtctgacc atttccaacc tggagcagga ggatattgcc	720
acatactttt gccagcaagg caacactctg ccctatacct tcggcggagg cacaaaactg	780
gagattactc ggtcggatcc cgagcccaaa tctcctgaca aaactcacac atgccaccg	840
tgccagcac ctcccggtgc cggcccgctca gtgttctct tcccccaaa acccaaggac	900
accctcatga tcgcccggac ccctgaggtc acatgcgtgg tggtagcgt gagccacgag	960
gacctgagg tcaagttcaa ctggtagctg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca	1020
aagccgcggg aggagcagta caacagcacg taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg	1080
caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtgcagg tgtccaaca agccctccca	1140
gccccatcg agaaaacat ctccaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac	1200
accctgcccc catcccgga tgagctgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc	1260
aaaggttct atcccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca accggagaac	1320
aactacaaga ccacgcctcc cgtgtggac tccgacggct ctttcttct ctacagcaag	1380
ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtgt tctcatgctc cgtgatgcat	1440
gaggccctgc acaatcacta taccagaaa tctctgagtc tgagcccagg caagaaggat	1500
atgttgggtt ggctttgctt tcttcttttg ccaattccac taattgtttg ggtgaagaga	1560
aaggaagtac agaaaacatg cagaaagcac agaaaggaaa accaaggttc tcatgaatct	1620
ccaaccttaa atcctgaaac agtggcaata aatttatctg atgttgactt gagtaaatat	1680

atcaccacta ttgctggagt catgacacta agtcaagtta aaggctttgt tcgaaagaat 1740

gggtgtcaatg aagccaaaat agatgagatc aagaatgaca atgtccaaga cacagcagaa 1800

cagaaagtgc aactgcttcg taattggcat caacttcattg gaaagaaaga agcgtatgac 1860

acattgattg cagatctcaa aaaagccaat ctttgtactc ttgcagagaa aattcagact 1920

atcatcctca aggacattac tagtgactca gaaaattcaa acttcagaaa tgaaatccag 1980

agcttggtcg aa 1992

<210> 14

<211> 1000

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lck left homology

<400> 14

ctcataacaa ttctatgagg taggaacagt tatttactct attttccaaa taaggaaact 60

gggctcgccc aaggttccac aactaacatg tgtgtattat tgagcattta atttacacca 120

gggaagcagg ttgtgggtgt gtgcacctgt tgtccagcta tttaggaggc tgaggtgaaa 180

ggatcacttg aacggaggag ttcaaatgtg caatgtgcta tgattgtgcc tgtgaacagc 240

tgctgcactc cagcctgggc aacatagtga gatcccttat ctaaaacatt ttttttaagt 300

aaataatcag gtgggcacgg tggctcacgc ctgtaatcca gcactttggg aggctgaggc 360

gggcggatca cctgagggtc ggagttcaag accagcctga ccaacatgga gaaaccgctc 420

tctactaaaa atacaaaatt agcttggcgt ggtgggtgcat gccgtgaatc ccagctactc 480

gagaagctga ggcaggagaa ttgtttgaac ctgggagggtg gaggttgcgg tgagccgaga 540

tcgcaccatt gcactccagc ctgggcaaca agagtgaat tgcatctcaa aaaaaaagaa 600

aaggaaataa tctataccag gcactccaag tgggtgtgact gatattcaac aagtacctct 660

agtgtgacct taccattgat gaagaccaag attcttttgg attggtgctc aactgtgcc 720

agttaaatat tccgaacatt acccttgccct gtgggcttcc agtgcctgac cttgatgtcc 780

tttaccat caacccttag ggatgaccaa cccggagggtg attcagaacc tggagcgagg 840

ctaccgatg gtgcgccctg acaactgtcc agaggagctg taccaactca tgaggctgtg 900

ctggaaggag cgcccagagg accggccac ctttgactac ctgcgcagtg tgctggagga 960

cttcttcacg gccacagagg gccagtacca gcctcagcct 1000

<210> 15

<211> 1000

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> lck right homology

<400> 15

gaggccttga gaggccctgg ggttctcccc ctttctctcc agcctgactt ggggagatgg 60

agttcttgtg ccatagtcac atggcctatg cacatatgga ctctgcacat gaatcccacc 120

cacatgtgac acatatgcac cttgtgtctg tacacgtgtc ctgtagttgc gtggactctg 180

cacatgtctt gtacatgtgt agcctgtgca tgtatgtctt ggacactgta caaggtaccc 240

ctttctggct ctcccatttc ctgagaccac agagagaggg gagaagcctg ggattgacag 300

aagcttctgc ccacctactt ttctttcttc agatcatcca gaagttcctc aagggccagg 360

actttatcta atacctctgt gtgctcctcc ttggtgctg gcctggcaca catcaggagt 420

tcaataaatg tcgtttgatg actgttgtac atctctttgc tgtccactct ttgtgggtgg 480

gcagtggggg ttaagaaaat ggtaattagg tcaccctgag ttggggtgaa agatgggatg 540

agtggatgtc tggaggtctt gcagaccctt tcaaatggga cagtgtctct caccctccc 600

caaaggattc agggtgactc ctacctggaa tcccttaggg aatgggtgcg tcaaaggacc 660

ttctcccca ttataaaagg gcaacagcat tttttactga ttcaagggt atatttgacc 720

tcagattttg tttttttaag gctagtcaaa tgaagcggcg ggaatggagg aggaacaaat 780

aaatctgtaa ctatcctcag atttttttt ttttttgaga ctgggtctca ctttttcac 840

caggctggag tgcagtcgca tgatcacggc tcaactgtgc ctcaacctct ccagctcaaa 900

tgctcctct gtctcagcct cccgagtacc tgggactact ttcttgaggc caggaattca 960

agaacagagt aagatcctgg tctccaaaaa aagttttaaa 1000

<210> 16

<211> 936

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TALEN TRAC

<400> 16

Met Gly Asp Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Ile Asp Tyr Pro Tyr Asp

1 5 10 15

Val Pro Asp Tyr Ala Ile Asp Ile Ala Asp Leu Arg Thr Leu Gly Tyr

20 25 30

Ser Gln Gln Gln Gln Glu Lys Ile Lys Pro Lys Val Arg Ser Thr Val

35 40 45

Ala Gln His His Glu Ala Leu Val Gly His Gly Phe Thr His Ala His

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Tyr Gln Asp Met Ile Ala Ala Leu Pro Glu Ala Thr His Glu Ala

85 90 95

Ile Val Gly Val Gly Lys Gln Trp Ser Gly Ala Arg Ala Leu Glu Ala

100 105 110

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

115 120 125

Thr Gly Gln Leu Leu Lys Ile Ala Lys Arg Gly Gly Val Thr Ala Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly

195 200 205

Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys

210 215 220

Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn

225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala

260 265 270

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

275 280 285
 Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala
 290 295 300
 Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
 305 310 315 320
 Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val

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

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

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

530 535 540
 Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu
 545 550 555 560
 Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala
 565 570 575
 Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala
 580 585 590
 Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val
 595 600 605
 Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val

 610 615 620
 Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu
 625 630 635 640
 Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
 645 650 655
 Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
 660 665 670
 Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Arg Pro Ala
 675 680 685

 Leu Glu Ser Ile Val Ala Gln Leu Ser Arg Pro Asp Pro Ala Leu Ala
 690 695 700
 Ala Leu Thr Asn Asp His Leu Val Ala Leu Ala Cys Leu Gly Gly Arg
 705 710 715 720
 Pro Ala Leu Asp Ala Val Lys Lys Gly Leu Gly Asp Pro Ile Ser Arg
 725 730 735
 Ser Gln Leu Val Lys Ser Glu Leu Glu Glu Lys Lys Ser Glu Leu Arg
 740 745 750
 His Lys Leu Lys Tyr Val Pro His Glu Tyr Ile Glu Leu Ile Glu Ile

 755 760 765
 Ala Arg Asn Ser Thr Gln Asp Arg Ile Leu Glu Met Lys Val Met Glu
 770 775 780

Phe Phe Met Lys Val Tyr Gly Tyr Arg Gly Lys His Leu Gly Gly Ser
 785 790 795 800
 Arg Lys Pro Asp Gly Ala Ile Tyr Thr Val Gly Ser Pro Ile Asp Tyr
 805 810 815
 Gly Val Ile Val Asp Thr Lys Ala Tyr Ser Gly Gly Tyr Asn Leu Pro
 820 825 830

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

 900 905 910
 Lys Ala Gly Thr Leu Thr Leu Glu Glu Val Arg Arg Lys Phe Asn Asn
 915 920 925
 Gly Glu Ile Asn Phe Ala Ala Asp
 930 935

 <210> 17
 <211> 942
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TALEN TRAC
 <400> 17

 Met Gly Asp Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Ile Asp Lys Glu Thr Ala
 1 5 10 15
 Ala Ala Lys Phe Glu Arg Gln His Met Asp Ser Ile Asp Ile Ala Asp

 20 25 30
 Leu Arg Thr Leu Gly Tyr Ser Gln Gln Gln Gln Glu Lys Ile Lys Pro
 35 40 45

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

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

 165 170 175
 Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu
 180 185 190
 Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala
 195 200 205
 Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
 210 215 220
 Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val
 225 230 235 240

 Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
 245 250 255
 Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu
 260 265 270
 Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
 275 280 285
 Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
 290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly

370 375 380

Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys

385 390 395 400

Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn

405 410 415

Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val

420 425 430

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala

435 440 445

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

450 455 460

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala

465 470 475 480

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

485 490 495

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val

500 505 510

Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val

515 520 525

Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu

530 535 540

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

545 550 555 560
 Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
 565 570 575
 Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala
 580 585 590
 Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly

 595 600 605
 Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys
 610 615 620
 Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
 625 630 635 640
 His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly
 645 650 655
 Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys
 660 665 670

 Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn
 675 680 685
 Gly Gly Gly Arg Pro Ala Leu Glu Ser Ile Val Ala Gln Leu Ser Arg
 690 695 700
 Pro Asp Pro Ala Leu Ala Ala Leu Thr Asn Asp His Leu Val Ala Leu
 705 710 715 720
 Ala Cys Leu Gly Gly Arg Pro Ala Leu Asp Ala Val Lys Lys Gly Leu
 725 730 735
 Gly Asp Pro Ile Ser Arg Ser Gln Leu Val Lys Ser Glu Leu Glu Glu

 740 745 750
 Lys Lys Ser Glu Leu Arg His Lys Leu Lys Tyr Val Pro His Glu Tyr
 755 760 765
 Ile Glu Leu Ile Glu Ile Ala Arg Asn Ser Thr Gln Asp Arg Ile Leu
 770 775 780
 Glu Met Lys Val Met Glu Phe Phe Met Lys Val Tyr Gly Tyr Arg Gly
 785 790 795 800
 Lys His Leu Gly Gly Ser Arg Lys Pro Asp Gly Ala Ile Tyr Thr Val

805 810 815

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

820 825 830

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

835 840 845

Val Glu Glu Asn Gln Thr Arg Asn Lys His Ile Asn Pro Asn Glu Trp

850 855 860

Trp Lys Val Tyr Pro Ser Ser Val Thr Glu Phe Lys Phe Leu Phe Val

865 870 875 880

Ser Gly His Phe Lys Gly Asn Tyr Lys Ala Gln Leu Thr Arg Leu Asn

885 890 895

His Ile Thr Asn Cys Asn Gly Ala Val Leu Ser Val Glu Glu Leu Leu

900 905 910

Ile Gly Gly Glu Met Ile Lys Ala Gly Thr Leu Thr Leu Glu Glu Val

915 920 925

Arg Arg Lys Phe Asn Asn Gly Glu Ile Asn Phe Ala Ala Asp

930 935 940

<210> 18

<211> 913

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TALEN CD25

<400> 18

Met Gly Asp Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Ile Asp Tyr Pro Tyr Asp

1 5 10 15

Val Pro Asp Tyr Ala Ile Asp Ile Ala Asp Leu Arg Thr Leu Gly Tyr

20 25 30

Ser Gln Gln Gln Gln Glu Lys Ile Lys Pro Lys Val Arg Ser Thr Val

35 40 45

Ala Gln His His Glu Ala Leu Val Gly His Gly Phe Thr His Ala His

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Tyr Gln Asp Met Ile Ala Ala Leu Pro Glu Ala Thr His Glu Ala

85 90 95

Ile Val Gly Val Gly Lys Gln Trp Ser Gly Ala Arg Ala Leu Glu Ala

100 105 110

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

115 120 125

Thr Gly Gln Leu Leu Lys Ile Ala Lys Arg Gly Gly Val Thr Ala Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly

195 200 205

Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys

210 215 220

Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn

225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala

260 265 270

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

275 280 285

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala

290 295 300

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

305 310 315 320
 Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val
 325 330 335
 Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
 340 345 350
 Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln

 355 360 365
 Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
 370 375 380
 Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
 385 390 395 400
 Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala
 405 410 415
 Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly
 420 425 430

 Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys
 435 440 445
 Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
 450 455 460
 His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly
 465 470 475 480
 Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys
 485 490 495
 Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn

 500 505 510
 Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
 515 520 525
 Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala
 530 535 540
 Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu
 545 550 555 560
 Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala

565 570 575
 Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
 580 585 590
 Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val
 595 600 605
 Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
 610 615 620
 Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu
 625 630 635 640
 Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
 645 650 655
 Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
 660 665 670
 Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Arg Pro Ala
 675 680 685
 Leu Glu Ser Ile Val Ala Gln Leu Ser Arg Pro Asp Pro Ser Gly Ser
 690 695 700
 Gly Ser Gly Gly Asp Pro Ile Ser Arg Ser Gln Leu Val Lys Ser Glu
 705 710 715 720
 Leu Glu Glu Lys Lys Ser Glu Leu Arg His Lys Leu Lys Tyr Val Pro
 725 730 735
 His Glu Tyr Ile Glu Leu Ile Glu Ile Ala Arg Asn Ser Thr Gln Asp
 740 745 750
 Arg Ile Leu Glu Met Lys Val Met Glu Phe Phe Met Lys Val Tyr Gly
 755 760 765
 Tyr Arg Gly Lys His Leu Gly Gly Ser Arg Lys Pro Asp Gly Ala Ile
 770 775 780
 Tyr Thr Val Gly Ser Pro Ile Asp Tyr Gly Val Ile Val Asp Thr Lys
 785 790 795 800
 Ala Tyr Ser Gly Gly Tyr Asn Leu Pro Ile Gly Gln Ala Asp Glu Met
 805 810 815

Gln Arg Tyr Val Glu Glu Asn Gln Thr Arg Asn Lys His Ile Asn Pro
820 825 830
Asn Glu Trp Trp Lys Val Tyr Pro Ser Ser Val Thr Glu Phe Lys Phe
835 840 845
Leu Phe Val Ser Gly His Phe Lys Gly Asn Tyr Lys Ala Gln Leu Thr
850 855 860

Arg Leu Asn His Ile Thr Asn Cys Asn Gly Ala Val Leu Ser Val Glu
865 870 875 880
Glu Leu Leu Ile Gly Gly Glu Met Ile Lys Ala Gly Thr Leu Thr Leu
885 890 895
Glu Glu Val Arg Arg Lys Phe Asn Asn Gly Glu Ile Asn Phe Ala Ala
900 905 910

Asp

<210> 19
<211> 913
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> TALEN CD25
<400> 19

Met Gly Asp Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Ile Asp Tyr Pro Tyr Asp

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

Lys Tyr Gln Asp Met Ile Ala Ala Leu Pro Glu Ala Thr His Glu Ala
85 90 95

Ile Val Gly Val Gly Lys Gln Trp Ser Gly Ala Arg Ala Leu Glu Ala
100 105 110

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

Thr Gly Gln Leu Leu Lys Ile Ala Lys Arg Gly Gly Val Thr Ala Val
130 135 140

Glu Ala Val His Ala Trp Arg Asn Ala Leu Thr Gly Ala Pro Leu Asn
145 150 155 160

Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys
165 170 175

Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
180 185 190

His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly
195 200 205

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

Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn
225 230 235 240

Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val
245 250 255

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala
260 265 270

Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu
275 280 285

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala
290 295 300

Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
305 310 315 320

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val
325 330 335

Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
340 345 350

Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln
355 360 365

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
370 375 380

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
385 390 395 400

Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala
405 410 415

Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly
420 425 430

Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys
435 440 445

Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
450 455 460

His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly
465 470 475 480

Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys
485 490 495

Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn
500 505 510

Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
515 520 525

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala
530 535 540

Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu
545 550 555 560

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala
565 570 575

Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
580 585 590

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val

595 600 605
 Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
 610 615 620
 Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu
 625 630 635 640
 Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
 645 650 655

 Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
 660 665 670
 Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Arg Pro Ala
 675 680 685
 Leu Glu Ser Ile Val Ala Gln Leu Ser Arg Pro Asp Pro Ser Gly Ser
 690 695 700
 Gly Ser Gly Gly Asp Pro Ile Ser Arg Ser Gln Leu Val Lys Ser Glu
 705 710 715 720
 Leu Glu Glu Lys Lys Ser Glu Leu Arg His Lys Leu Lys Tyr Val Pro

 725 730 735
 His Glu Tyr Ile Glu Leu Ile Glu Ile Ala Arg Asn Ser Thr Gln Asp
 740 745 750
 Arg Ile Leu Glu Met Lys Val Met Glu Phe Phe Met Lys Val Tyr Gly
 755 760 765
 Tyr Arg Gly Lys His Leu Gly Gly Ser Arg Lys Pro Asp Gly Ala Ile
 770 775 780
 Tyr Thr Val Gly Ser Pro Ile Asp Tyr Gly Val Ile Val Asp Thr Lys
 785 790 795 800

 Ala Tyr Ser Gly Gly Tyr Asn Leu Pro Ile Gly Gln Ala Asp Glu Met
 805 810 815
 Gln Arg Tyr Val Glu Glu Asn Gln Thr Arg Asn Lys His Ile Asn Pro
 820 825 830
 Asn Glu Trp Trp Lys Val Tyr Pro Ser Ser Val Thr Glu Phe Lys Phe
 835 840 845
 Leu Phe Val Ser Gly His Phe Lys Gly Asn Tyr Lys Ala Gln Leu Thr

850 855 860
Arg Leu Asn His Ile Thr Asn Cys Asn Gly Ala Val Leu Ser Val Glu

865 870 875 880
Glu Leu Leu Ile Gly Gly Glu Met Ile Lys Ala Gly Thr Leu Thr Leu
885 890 895
Glu Glu Val Arg Arg Lys Phe Asn Asn Gly Glu Ile Asn Phe Ala Ala
900 905 910
Asp

<210> 20
<211> 936
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> TALEN PD1
<400> 20

Met Gly Asp Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Ile Asp Tyr Pro Tyr Asp
1 5 10 15

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

85 90 95
Ile Val Gly Val Gly Lys Gln Trp Ser Gly Ala Arg Ala Leu Glu Ala
100 105 110
Leu Leu Thr Val Ala Gly Glu Leu Arg Gly Pro Pro Leu Gln Leu Asp
115 120 125
Thr Gly Gln Leu Leu Lys Ile Ala Lys Arg Gly Gly Val Thr Ala Val

130 135 140
 Glu Ala Val His Ala Trp Arg Asn Ala Leu Thr Gly Ala Pro Leu Asn
 145 150 155 160

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

 225 230 235 240
 Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
 245 250 255
 Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala
 260 265 270
 Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu
 275 280 285
 Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala
 290 295 300

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

 370 375 380

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

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

 515 520 525
 Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala
 530 535 540
 Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu
 545 550 555 560
 Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala
 565 570 575
 Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
 580 585 590

 Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val
 595 600 605
 Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
 610 615 620
 Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu
 625 630 635 640

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
645 650 655

Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
660 665 670

Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Arg Pro Ala
675 680 685

Leu Glu Ser Ile Val Ala Gln Leu Ser Arg Pro Asp Pro Ala Leu Ala
690 695 700

Ala Leu Thr Asn Asp His Leu Val Ala Leu Ala Cys Leu Gly Gly Arg
705 710 715 720

Pro Ala Leu Asp Ala Val Lys Lys Gly Leu Gly Asp Pro Ile Ser Arg
725 730 735

Ser Gln Leu Val Lys Ser Glu Leu Glu Glu Lys Lys Ser Glu Leu Arg
740 745 750

His Lys Leu Lys Tyr Val Pro His Glu Tyr Ile Glu Leu Ile Glu Ile
755 760 765

Ala Arg Asn Ser Thr Gln Asp Arg Ile Leu Glu Met Lys Val Met Glu
770 775 780

Phe Phe Met Lys Val Tyr Gly Tyr Arg Gly Lys His Leu Gly Gly Ser
785 790 795 800

Arg Lys Pro Asp Gly Ala Ile Tyr Thr Val Gly Ser Pro Ile Asp Tyr
805 810 815

Gly Val Ile Val Asp Thr Lys Ala Tyr Ser Gly Gly Tyr Asn Leu Pro
820 825 830

Ile Gly Gln Ala Asp Glu Met Gln Arg Tyr Val Glu Glu Asn Gln Thr
835 840 845

Arg Asn Lys His Ile Asn Pro Asn Glu Trp Trp Lys Val Tyr Pro Ser
850 855 860

Ser Val Thr Glu Phe Lys Phe Leu Phe Val Ser Gly His Phe Lys Gly
865 870 875 880

Asn Tyr Lys Ala Gln Leu Thr Arg Leu Asn His Ile Thr Asn Cys Asn

885 890 895
 Gly Ala Val Leu Ser Val Glu Glu Leu Leu Ile Gly Gly Glu Met Ile
 900 905 910
 Lys Ala Gly Thr Leu Thr Leu Glu Glu Val Arg Arg Lys Phe Asn Asn
 915 920 925
 Gly Glu Ile Asn Phe Ala Ala Asp
 930 935
 <210> 21
 <211> 941
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> TALEN PD1
 <400> 21
 Met Gly Asp Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Ile Asp Lys Glu Thr Ala
 1 5 10 15
 Ala Ala Lys Phe Glu Arg Gln His Met Asp Ser Ile Asp Ile Ala Asp
 20 25 30
 Leu Arg Thr Leu Gly Tyr Ser Gln Gln Gln Gln Glu Lys Ile Lys Pro
 35 40 45
 Lys Val Arg Ser Thr Val Ala Gln His His Glu Ala Leu Val Gly His
 50 55 60

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

 130 135 140
 Gly Gly Val Thr Ala Val Glu Ala Val His Ala Trp Arg Asn Ala Leu

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

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

 275 280 285
 Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
 290 295 300
 Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala
 305 310 315 320
 Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly
 325 330 335
 Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys
 340 345 350

 Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
 355 360 365
 His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly
 370 375 380
 Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys
 385 390 395 400
 Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn

405 410 415
Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val

420 425 430
Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala

435 440 445
Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu

450 455 460
Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala

465 470 475 480
Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg

485 490 495

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val

500 505 510

Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val

515 520 525

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln

530 535 540

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

545 550 555 560

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

565 570 575

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

580 585 590

Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

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

645 650 655

Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln
 660 665 670
 Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly
 675 680 685
 Gly Gly Arg Pro Ala Leu Glu Ser Ile Val Ala Gln Leu Ser Arg Pro
 690 695 700
 Asp Pro Ala Leu Ala Ala Leu Thr Asn Asp His Leu Val Ala Leu Ala

 705 710 715 720
 Cys Leu Gly Gly Arg Pro Ala Leu Asp Ala Val Lys Lys Gly Leu Gly
 725 730 735
 Asp Pro Ile Ser Arg Ser Gln Leu Val Lys Ser Glu Leu Glu Glu Lys
 740 745 750
 Lys Ser Glu Leu Arg His Lys Leu Lys Tyr Val Pro His Glu Tyr Ile
 755 760 765
 Glu Leu Ile Glu Ile Ala Arg Asn Ser Thr Gln Asp Arg Ile Leu Glu
 770 775 780

 Met Lys Val Met Glu Phe Phe Met Lys Val Tyr Gly Tyr Arg Gly Lys
 785 790 795 800
 His Leu Gly Gly Ser Arg Lys Pro Asp Gly Ala Ile Tyr Thr Val Gly
 805 810 815
 Ser Pro Ile Asp Tyr Gly Val Ile Val Asp Thr Lys Ala Tyr Ser Gly
 820 825 830
 Gly Tyr Asn Leu Pro Ile Gly Gln Ala Asp Glu Met Gln Arg Tyr Val
 835 840 845
 Glu Glu Asn Gln Thr Arg Asn Lys His Ile Asn Pro Asn Glu Trp Trp

 850 855 860
 Lys Val Tyr Pro Ser Ser Val Thr Glu Phe Lys Phe Leu Phe Val Ser
 865 870 875 880
 Gly His Phe Lys Gly Asn Tyr Lys Ala Gln Leu Thr Arg Leu Asn His
 885 890 895
 Ile Thr Asn Cys Asn Gly Ala Val Leu Ser Val Glu Glu Leu Leu Ile
 900 905 910

Gly Gly Glu Met Ile Lys Ala Gly Thr Leu Thr Leu Glu Glu Val Arg

915

920

925

Arg Lys Phe Asn Asn Gly Glu Ile Asn Phe Ala Ala Asp

930

935

940

<210> 22

<211> 2814

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TALEN TRAC pCLS11370

<400> 22

atgggcgcatc ctaaaaagaa acgtaaggtc atcgattacc catacgatgt tccagattac 60

gctatcgata tcgccgatct acgcacgctc ggctacagcc agcagcaaca ggagaagatc 120

aaaccgaagg ttctgtcgac agtggcgag caccacgagg cactggctcg ccacgggttt 180

acacacgcgc acatcgttgc gttaagccaa caccgcgag cgtagggac cgtcgctgtc 240

aagtatcagg acatgatcgc agcgttgcca gaggcgacac acgaagcga cgttggcgtc 300

ggcaaacagt ggtccggcgc acgcgtcttg gaggccttgc tcacggtggc gggagagttg 360

agagggtccac cgttacagtt ggacacaggc caactttca agattgcaaa acgtggcggc 420

gtgaccgcag tggaggcagt gcatgcatgg cgcaatgcac tgacgggtgc cccgctcaac 480

ttgaccccc agcaggttgt ggccatcgcc agcaatggcg gtggcaagca ggcgctggag 540

acggtccagc ggctgttgcc ggtgctgtgc caggcccacg gcttgacccc ccagcaggtg 600

gtggccatcg ccagcaataa tggtaggcaag caggcgctgg agacggtcca gcggctgttg 660

ccggtgctgt gccaggccca cggcttgacc cccagcagg tggtaggcat cgccagcaat 720

ggcggtaggca agcaggcgct ggagacggtc cagcggctgt tgccggtgct gtgccaggcc 780

cacggcttga ccccgagca ggtggtggcc atcgccagcc acgatggcgg caagcaggcg 840

ctggagacgg tcacgggct gttgccgttg ctgtgccagg cccacggctt gaccccgag 900

caggtggtgg ccatcgccag ccacgatggc ggcaagcagg cgctggagac ggtccagcgg 960

ctgttgccgg tctgttgcca ggcccaggc ttgacccgg agcaggttgt ggccatcgcc 1020

agccacgatg gcggcaagca ggcgtggag acggtccagc ggctgttgcc ggtgctgtgc 1080

caggcccacg gcttgacccc ggagcaggtg gtggccatcg ccagcaatat tggtaggcaag 1140

caggcgctgg agacggtgca ggcgtgttg ccggtgctgt gccaggccca cggcttgacc 1200

ccggagcagg tggtaggcat cgccagccac gatggcggca agcaggcgct ggagacggtc 1260

cagcggctgt tgccggtgct gtgccaggcc cacggcttga ccccgagca ggtggtggcc	1320
atcgccagca atattggttg caagcaggcg ctggagacgg tgcaggcgct gttgccggtg	1380
ctgtgccagg cccacggctt gacccccag caggtggtgg ccatcgccag caataatggt	1440
ggcaagcagg cgctggagac ggtccagcgg ctgttgccgg tgcgtgccca ggcccacggc	1500
ttgaccccg agcaggtggt ggccatcgcc agcaatattg gtggcaagca ggcgctggag	1560
acggtgcagg cgctgttgcc ggtgctgtgc caggcccacg gcttgacccc ccagcaggtg	1620
gtggccatcg ccagcaatgg cgggtggcaag caggcgctgg agacggtcca gcggctgttg	1680
ccggtgctgt gccaggccca cggcttgacc ccggagcagg tgggtggccat cgccagcaat	1740
attggtggca agcaggcgct ggagacggtg caggcgctgt tgccggtgct gtgccaggcc	1800
cacggcttga ccccccagca ggtggtggcc atcgccagca atggcgggtg caagcaggcg	1860
ctggagacgg tccagcggtt gttgccggtg ctgtgccagg cccacggctt gaccccgag	1920
caggtggtgg ccatcgccag ccacgatggc ggcaagcagg cgctggagac ggtccagcgg	1980
ctgttgccgg tgcgtgccca ggcccacggc ttgacccctc agcaggtggt ggccatcgcc	2040
agcaatggcg gcggcaggcc ggcgctggag agcattgttg ccagttatc tcgccctgat	2100
ccggcggttg ccgcttgac caacgaccac ctgctgcct tggcctgcct cggcggcgct	2160
cctgcgttg atgcagtga aaagggttg ggggatccta tcagccgttc ccagctggtg	2220
aagtccgagc tggaggagaa gaaatccgag ttaggcaca agctgaagta cgtgcccac	2280
gagtacatcg agctgatcga gatcgcccg aacagcacc aggaccgtat cctggagatg	2340
aagtgatgg agttcttcat gaaggtgtac ggctacaggg gcaagcacct gggcggtcc	2400
aggaagccc acggcgccat ctacaccgtg ggctcccca tcgactacgg cgtgatcgtg	2460
gacaccaagg cctactccgg cggctacaac ctgccatcg gccaggccga cgaaatgcag	2520
aggtacgtgg aggagaacca gaccaggaac aagcacatca accccaacga gtggtggaag	2580
gtgtacccct ccagcgtgac cgagttcaag ttctgttcg tgtccggcca cttcaagggc	2640
aactacaagg ccagctgac caggtgaac cacatcacca actgcaacgg cgccgtgctg	2700
tccgtggagg agctcctgat cggcggcgag atgatcaagg ccggcacctt gaccctggag	2760
gaggtgagga ggaagttcaa caacggcgag atcaacttcg cgcccgactg ataa	2814
<210> 23	
<211> 2832	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> TALEN TRAC pCLS11369	

<400> 23

atgggcgatc ctaaaaagaa acgtaaggtc atcgataagg agaccgccgc tgccaagttc	60
gagagacagc acatggacag catcgataac gccgatctac gcacgctcgg ctacagccag	120
cagcaacagg agaagatcaa accgaagggt cgttcgacag tggcgagca ccacaggca	180
ctggtcggcc acgggtttac acacgcgcac atcgttgcgt taagccaaca cccggcagcg	240
ttagggaccg tcgtgtcaa gtatcaggac atgatcgag cggtgccaga ggcgacacac	300
gaagcgatcg ttggcgctcg caaacagtgg tccggcgac gcgctctgga ggccttgctc	360
acggtggcgg gagagttgag aggtccaccg ttacagtgg acacaggcca acttctcaag	420
attgcaaac gtggcggtcg gaccgcagtg gaggcagtg atgatggcg caatgcactg	480
acgggtgccc cgctcaactt gaccccgag caggtggtgg ccatcgccag ccacgatggc	540
ggcaagcagg cgctggagac ggtccagcgg ctgttgccgg tgctgtgcca ggcccacggc	600
ttgaccccc agcaggtggt ggccatcgcc agcaatggcg gtggcaagca ggcgctggag	660
acggtccagc ggctgttgcc ggtgctgtgc caggcccacg gcttgacccc ggagcaggtg	720
gtggccatcg ccagccagca tggcggaag caggcgctgg agacgggtca gcgctgttg	780
ccggtgctgt gccaggccca cggcttgacc ccggagcagg ttgtggccat cgccagcaat	840
attggtggca agcaggcgct ggagacggtg caggcgctgt tgccggtgct gtgccaggcc	900
cacggcttga cccccagca ggtggtggcc atcgccagca ataagtgtgg caagcaggcg	960
ctggagacgg tccagcgctt gttgccgtg ctgtgccagg cccacggctt gaccccgag	1020
caggtggtgg ccatcgccag ccacgatggc ggcaagcagg cgctggagac ggtccagcgg	1080
ctgttgccgg tgctgtgcca ggcccacggc ttgaccccc agcaggtggt ggccatcgcc	1140
agcaatggcg gtggcaagca ggcgtggag acggtccagc ggctgttgcc ggtgctgtgc	1200
caggcccacg gcttgacccc ccagcaggtg gtggccatcg ccagcaataa ttgtggcaag	1260
caggcgctgg agacgggtca gcggtgttg ccggtgctgt gccaggccca cggcttgacc	1320
ccccagcagg ttgtggccat cgccagcaat aatggtggca agcaggcgct ggagacggtc	1380
cagcggtgtg tgccggtgct gtgccaggcc cagggcttga cccccagca ggtggtggcc	1440
atcgccagca atggcggtgg caagcaggcg ctggagacgg tccagcgctt gttgccggtg	1500
ctgtgccagg cccacggctt gaccccgag caggtggtgg ccatcgccag caatatggt	1560
ggcaagcagg cgctggagac ggtgcaggcg ctgttgccgg tgctgtgcca ggcccacggc	1620
ttgaccccg agcaggtggt ggccatcgcc agccacgatg gcggaagca ggcgctggag	1680
acggtccagc ggctgttgcc ggtgctgtgc caggcccacg gcttgacccc ggagcaggtg	1740
gtggccatcg ccagcaatat ttgtggcaag caggcgctgg agacgggtga ggcgctgttg	1800

ccggtgctgt gccaggccca cggcttgacc ccggagcagg tggaggccat cgccagccac	1860
gatggcggca agcaggcgct ggagacggtc cagcggctgt tgccggtgct gtgccaggcc	1920
cacggttga cccccagca ggtggtggcc atcgccagca ataatggtgg caagcaggcg	1980
ctggagacgg tccagcggtt gttgccggtg ctgtgccagg ccacaggctt gaccctcag	2040
caggtggtgg ccatcgccca caatggcggc ggcaggccgg cgctggagag cattgttgc	2100
cagttatctc gccctgatcc ggcgttggcc gcgttgacca acgaccacct cgtcgcttg	2160
gcctgcctcg gcggcgctcc tgcgtggat gcagtaaaa agggattggg ggatcctatc	2220
agccgttccc agctggtgaa gtccgagctg gaggagaaga aatccgagtt gaggcacaag	2280
ctgaagtacg tgccccacga gtacatcgag ctgatcgaga tcgcccggaa cagcaccag	2340
gaccgtatcc tggagatgaa ggtgatggag ttcttcatga aggtgtacgg ctacaggggc	2400
aagcacctgg gcggctccag gaagcccga cggcccatct acaccgtggg ctccccatc	2460
gactacggcg tgatcgtgga caccaaggcc tactccggcg gctacaacct gccatcggc	2520
caggccgacg aaatgcagag gtacgtggag gagaaccaga ccaggaacaa gcacatcaac	2580
cccaacgagt ggtggaaggt gtaccctcc agcgtgaccg agttcaagtt cctgttcgtg	2640
tccggccact tcaagggcaa ctacaaggcc cagctgacca ggctgaacca catcaccaac	2700
tgcaacggcg ccgtgctgtc cgtggaggag ctctgatcg gcggcgagat gatcaaggcc	2760
ggcacctga ccctggagga ggtgaggagg aagttcaaca acggcgagat caacttcgcg	2820
gccgactgat aa	2832
<210> 24	
<211> 2745	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> TALEN CD25 pCLS30480	
<400> 24	
atgggcgatc ctaaaaagaa acgtaaggtc atcgattacc catacatgt tccagattac	60
gctatcgata tcgccgatct acgcacgctc ggctacagcc agcagcaaca ggagaagatc	120
aaaccgaagg ttctgtcgac agtggcgcag caccacgagg cactggtcgg ccacgggttt	180
acacacgcgc acatcgttgc gttaagccaa caccggcag cgttiaggac cgtcgctgtc	240
aagtatcagg acatgatcgc agcgttgcca gaggcgacac acgaagcgat cgttgcgctc	300
ggcaaacagt ggtccggcgc acgcgctctg gaggccttgc tcacggtggc gggagagtgtg	360
agaggtccac cgttacagtt ggacacaggc caacttctca agattgcaaa acgtggcggc	420

gtgaccgcag tggaggcagt gcatgcatgg cgcaatgcac tgacgggtgc cccgctcaac	480
ttgaccccc agcaggtggt ggccatcgcc agcaataatg gtggcaagca ggcgctggag	540
acggtccagc ggctgttgcc ggtgctgtgc caggcccacg gcttgacccc ccagcaggtg	600
gtggccatcg ccagcaatgg cgggtggcaag caggcgctgg agacgggtcca gcggctgttg	660
ccggtgctgt gccaggccca cggcttgacc cccagcagg tgggtggcat cgccagcaat	720
ggcgggtggca agcaggcgct ggagacggtc cagcggtgtg tgccggtgct gtgccaggcc	780
cacggcttga ccccgagca ggtggtggcc atcgccagcc acgatggcgg caagcaggcg	840
ctggagacgg tccagcggt gttgccggtg ctgtgccagg cccacggctt gacccccag	900
caggtggtgg ccatcgccag caatggcggg ggcaagcagg cgctggagac ggtccagcgg	960
ctgttgccgg tgctgtgcca ggcccacggc ttgaccccc agcaggtggt ggccatcgcc	1020
agcaatggcg gtggcaagca ggcgctggag acggtccagc ggctgttgcc ggtgctgtgc	1080
caggcccacg gcttgacccc ccagcaggtg gtggccatcg ccagcaatgg cgggtggcaag	1140
caggcgctgg agacgggtcca gcggctgttg ccggtgctgt gccaggccca cggcttgacc	1200
ccccagcagg tgggtggcat cgccagcaat ggcggtggca agcaggcgct ggagacggtc	1260
cagcggtgtg tgccggtgct gtgccaggcc cacggcttga ccccccagca ggtggtggcc	1320
atcgccagca ataattggtg caagcaggcg ctggagacgg tccagcggt gttgccggtg	1380
ctgtgccagg cccacggctt gacccccag caggtggtgg ccatcgccag caataatggt	1440
ggcaagcagg cgctggagac ggtccagcgg ctgttgccgg tgctgtgcca ggcccacggc	1500
ttgaccccc agcaggtggt ggccatcgcc agcaatggcg gtggcaagca ggcgctggag	1560
acggtccagc ggctgttgcc ggtgctgtgc caggcccacg gcttgacccc ccagcaggtg	1620
gtggccatcg ccagcaatgg cgggtggcaag caggcgctgg agacgggtcca gcggctgttg	1680
ccggtgctgt gccaggccca cggcttgacc cccagcagg tgggtggcat cgccagcaat	1740
ggcgggtggca agcaggcgct ggagacggtc cagcggtgtg tgccggtgct gtgccaggcc	1800
cacggcttga ccccccagca ggtggtggcc atcgccagca atggcggtgg caagcaggcg	1860
ctggagacgg tccagcggt gttgccggtg ctgtgccagg cccacggctt gacccccgag	1920
caggtggtgg ccatcgccag ccacgatggc ggcaagcagg cgctggagac ggtccagcgg	1980
ctgttgccgg tgctgtgcca ggcccacggc ttgacccctc agcaggtggt ggccatcgcc	2040
agcaatggcg gcggcaggcc ggcgctggag agcattgttg cccagttatc tcgccctgat	2100
ccgagtggca gcggaagtgg cggggatcct atcagccgtt cccagctggt gaagtccgag	2160
ctggaggaga agaaatccga gttgaggcac aagctgaagt acgtgcccc cgagtacatc	2220

gagctgatcg agatcgcccc gaacagcacc caggaccgta tcctggagat gaaggtgatg 2280

gagttcttca tgaaggtgta cggctacagg ggcaagcacc tgggcggctc caggaagccc 2340

gacggcgcca tctacacgt gggctcccc atcgactacg gcgtgatcgt ggacaccaag 2400

gcctactccg gcggctacaa cctgccccat gcccaggccg acgaaatgca gaggtacgtg 2460

gaggagaacc agaccaggaa caagcacatc aacccaacg agtggtggaa ggtgtacccc 2520

tccagcgtga ccgagttcaa gttctgttc gtgtccggcc acttcaaggg caactacaag 2580

gcccagctga ccaggctgaa ccacatcacc aactgcaacg gcgccgtgct gtccgtggag 2640

gagctcctga tcggcggcga gatgatcaag gccggcacc tgaccctgga ggaggtgagg 2700

aggaagttca acaacggcga gatcaacttc gcggccgact gataa 2745

<210> 25

<211> 2745

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TALEN CD25 pCLS30479

<400> 25

atgggcgatc ctaaaaagaa acgtaaggtc atcgattacc catacgatgt tccagattac 60

gtatcagata tcgccgatct acgcacgtc ggctacagcc agcagcaaca ggagaagatc 120

aaaccgaagg ttcgttcgac agtggcgcag caccacagg cactggctcg ccacgggttt 180

acacacgcgc acatcgttgc gttaagccaa caccgcgcag cgttagggac cgtcgtgtc 240

aagtatcagg acatgatcgc agcgttgcca gaggcgacac acgaagcgat cgttggcgtc 300

ggcaaacagt ggtccggcgc acgcgtcttg gaggccttgc tcacggtggc gggagagttg 360

agaggtccac cgttacagtt ggacacaggc caacttctca agattgcaaa acgtggcggc 420

gtgaccgcag tggaggcagt gcatgcatgg cgcaatgcac tgacgggtgc cccgctcaac 480

ttgaccccg agcaggtggt ggccatgcc agcaatatg gtggcaagca ggcgctggag 540

acggtgcagg cgtgtgttgc ggtgtgtgtc caggccacg gcttgacccc ggagcaggtg 600

gtggccatcg ccagccacga tggcggcaag caggcgttg agacggtcca gcggctgtt 660

ccggtgtgt gccaggccca cggcttgacc ccggagcagg tggtgccat cggcagcaat 720

attggtggca agcaggcgt ggagacggtg caggcgtgt tgccggtgct gtccaggcc 780

cacggcttga cccccagca ggtgtgtggc atcgccagca ataagtgtg caagcaggcg 840

ctggagacgg tccagggct gttgccgtg ctgtgccagg cccacggctt gacccccag 900

caggtggtgg ccatcgccag caataatggt ggcaagcagg cgctggagac ggtccagcgg 960

ctgttgccgg tgctgtgccg gggccacggc ttgaccccg agcaggtggt ggccatcgcc	1020
agcaatattg gtggcaagca ggcgctggag acggtgcagg cgctgttgcc ggtgctgtgc	1080
caggccacg gcttgacccc ccagcaggtg gtggccatcg ccagcaataa tgggtggcaag	1140
caggcgctgg agacggtcca gcggctgttg ccggtgctgt gccaggccca cggcttgacc	1200
ccccagcagg tgggtggccat cgccagcaat aatggtggca agcaggcgct ggagacggtc	1260
cagcggtgtg tgccggtgct gtgccaggcc cagcgcttga ccccgagca ggtggtggcc	1320
atcgccagca atatgtgtgg caagcaggcg ctggagacgg tgcaggcgct gttgccggtg	1380
ctgtgccagg cccacggctt gaccccgag caggtggtgg ccatcgccag caatattggt	1440
ggcaagcagg cgctggagac ggtgcaggcg ctgttgccgg tgctgtgccg gggccacggc	1500
ttgaccccc agcaggtggt ggccatcgcc agcaataatg gtggcaagca ggcgctggag	1560
acggtccagc ggctgttgcc ggtgctgtgc caggccacg gcttgacccc ggagcaggtg	1620
gtggccatcg ccagcaatat tgggtggcaag caggcgctgg agacggtgca ggcgctgttg	1680
ccggtgctgt gccaggccca cggcttgacc cccagcagg tgggtggccat cgccagcaat	1740
aatggtggca agcaggcgct ggagacggtc cagcggtgtg tgccggtgct gtgccaggcc	1800
cacggcttga ccccccagca ggtggtggcc atcgccagca atggcggtgg caagcaggcg	1860
ctggagacgg tccagcggtt gttgccggtg ctgtgccagg cccacggctt gaccccgag	1920
caggtggtgg ccatcgccag caatattggt ggcaagcagg cgctggagac ggtgcaggcg	1980
ctgttgccgg tgctgtgccg gggccacggc ttgacccctc agcaggtggt ggccatcgcc	2040
agcaatggcg gcggcaggcc ggcgctggag agcattgttg ccagttatc tcgacctgat	2100
ccgagtggca gcggaagtgg cggggatcct atcagccgtt cccagctggt gaagtccgag	2160
ctggaggaga agaaatccga gttgaggcac aagctgaagt acgtgcccc cgagtacatc	2220
gagctgatcg agatgcccc gaacagcacc caggaccgta tcctggagat gaaggtgatg	2280
gagttcttca tgaagggtga cggctacagg ggcaagcacc tgggcggctc caggaagccc	2340
gacggcgcca tctacaccgt gggctcccc atcgactacg gcgtgatcgt ggacaccaag	2400
gcctactccg gcggctacaa cctgcccac gccaggccg acgaaatgca gaggtacgtg	2460
gaggagaacc agaccaggaa caagcacatc aacccaacg agtgggtgaa ggtgtacccc	2520
tccagctga ccgagttcaa gttctgttc gtgtccggcc acttcaaggg caactacaag	2580
gcccagctga ccaggctgaa ccacatcacc aactgcaac gcgccgtgct gtccgtggag	2640
gagctcctga tcggcgcgca gatgatcaag gccggcacc tgaccctgga ggaggtgagg	2700

aggaagttca acaacggcga gatcaacttc gcggccgact gataa 2745

<210> 26

<211> 2814

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TALEN PD1 pCLS28959

<400> 26

atgggcgctc ctaaaaagaa acgtaaggctc atcgattacc catacgatgt tccagattac 60

gctatcgata tcgccgatct acgcacgctc ggctacagcc agcagcaaca ggagaagatc 120

aaaccgaagg ttctgttcgac agtggcgagc caccacgagg cactggctcg ccacgggttt 180

acacacgcgc acatcgttgc gttaagccaa caccgcgagc cgttagggac cgtcgtctgc 240

aagtatcagg acatgatcgc agcgttgcca gaggcgacac acgaagcgat cgttggcgtc 300

ggcaaacagt ggtccggcgc acgcgctctg gaggccttgc tcacggtggc gggagagttg 360

agagggtccac cgttacagtt ggacacaggc caacttctca agattgcaaa acgtggcggc 420

gtgaccgcag tggaggcagt gcatgcatgg cgcaatgcac tgacgggtgc cccgctcaac 480

ttgacccccg agcaagtggg ggctatcgtc tccaagctgg ggggaaagca ggccctggag 540

accgtccagg ccttctctcc agtgccttgc caggctcagc gactgacccc tgaacagggtg 600

gtggcaattg cctcacagca cgggggcaag caggcactgg agactgtcca gcggctgctg 660

cctgtcctct gccaggccca cggactcact cctgagcagg tcgtggccat tgccagccac 720

gatgggggca aacaggctct ggagaccgtg cagcgcctcc tcccagtgct gtgccaggct 780

catgggctga cccacagca ggtcgtcgcc attgccagta acggcggggg gaagcaggcc 840

ctcgaaacag tgcagaggct gctgcccgtc ttgtgccaag cacacggcct gacacccgag 900

cagggtggtg ccatcgctc tcacgacggc ggcaagcagg cccttgagac agtcagaga 960

ctgttgcccc tgttgtgtca ggcccacggg ttgacacccc agcagggtgt cgcctcgc 1020

agcaatggcg ggggaaagca ggcccttgag accgtgcagc ggttgcttcc agtgttgtgc 1080

caggcacacg gactgacccc tcaacagggt gtcgcaatcg ccagctacaa gggcggaag 1140

caggctctgg agacagtga gcgcctctg cccgtgctgt gtcaggctca cggactgaca 1200

ccacagcagg tggctgcat cgccagtaac gggggcggca agcaggcttt ggagaccgtc 1260

cagagactcc tccccgtcct ttgccaggcc cagggttga cactcagca ggtcgtcgcc 1320

attgcctcca acaacggggg caagcaggcc ctcgaaactg tgcagaggct gctgcctgtg 1380

ctgtgccagg ctcatgggct gacaccccag cagggtggtg ccattgcctc taacaacggc 1440

ggcaaacagg cactggagac cgtgcaaagg ctgctgcccc tcctctgcca agcccacggg	1500
ctcactccac agcaggctgt ggccatcgcc tcaaacaatg gcgggaagca ggccctggag	1560
actgtgcaaa ggetgtctcc tgtgtctctgc caggcacacg gactgacccc tcagcaggtg	1620
gtggcaatcg cticcaacaa cgggggaaag caggccctcg aaaccgtgca gcgcctctc	1680
ccagtgtgtg gccaggcaca tggcctcaca cccgagcaag tgggtggtat cgccagccac	1740
gacggaggga agcaggctct ggagaccgtg cagaggctgc tgctgtcct gtgccaggcc	1800
cacgggctta ctccagagca ggtcgtcgcc atcgccagtc atgatggggg gaagcaggcc	1860
cttgagacag tccagcggt gctgccagtc ctttgccagg ctcacggctt gactcccag	1920
caggtcgtgg ccattgcctc aaacattggg ggcaaacagg ccctggagac agtgcaggcc	1980
ctgctgcccc tgttgtgca ggcccacggc ttgacacccc agcagggtgt cgccattgcc	2040
tctaattggc gcgggagacc cgccttgag agcattgttg ccagttatc tcgccctgat	2100
ccggcgttgg ccgcgttgac caacgaccac ctgctgcct tggcctgcct cggcgggct	2160
cctgcgttg atgcagtga aaagggttg ggggatccta tcagccgttc ccagctggtg	2220
aagtccgagc tggaggagaa gaaatccgag ttgaggcaca agctgaagta cgtgccccac	2280
gagtacatcg agctgatcga gatcggcgg aacagcacc aggaccgtat cctggagatg	2340
aaggtgatgg agttcttcat gaaggtgtac ggctacaggg gcaagcacct gggcggctcc	2400
aggaagcccc acggcgccat ctacaccgtg ggctcccca tcgactacgg cgtgatcgtg	2460
gacaccaagg cctactccg gcgctacaac ctgcccacg gccaggccga cgaaatgcag	2520
aggtacgtgg aggagaacca gaccaggaac aagcacatca accccaacga gtggtggaag	2580
gtgtaccct ccagcgtgac cgagttcaag ttctgttcg tgtccggcca cttcaagggc	2640
aactacaagg ccagctgac caggtgaac cacatcacca actgcaacgg cgccgtgctg	2700
tccgtggagg agctcctgat cggcggcgag atgatcaagg ccggcaccct gaccctggag	2760
gaggtgagga ggaagttaa caacggcgag atcaacttcg cgcccgactg ataa	2814
<210> 27	
<211> 2829	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> TALEN PD1 pCLS18792	
<400> 27	
atgggcgac ctaaaaagaa acgtaaggc atcgataagg agaccgccgc tgccaagtgc	60
gagagacagc acatggacag catcgatatc gccgatctac gcacgctcgg ctacagccag	120

cagcaacagg agaagatcaa accgaaggtt cgttcgacag tggcgagca ccacaggca	180
ctggtcggcc acgggtttac acacgcgcac atcgttgcgt taagccaaca cccggcagcg	240
ttagggaccg tcgctgtcaa gtatcaggac atgatcgag cgttgccaga ggcgacacac	300
gaagcgatcg ttggcgtcgg caaacagtgg tccggcgac gcgctctgga ggccttgctc	360
acggtggcgg gagagttgag aggtccaccg ttacagtgg acacaggcca acttctcaag	420
attgcaaac gtggcggtcg gaccgcagtg gaggcagtgc atgcatggcg caatgcactg	480
acgggtgccc cgctcaactt gacccccgag caagtctcg caatcgccag ccatgatgga	540
gggaagcaag cctcgaac cgtgcagcgg ttgcttctg tgctctgcca ggcacacggc	600
cttaccctc agcaggtggt ggccatcgca agtaacggag gaggaagca agccttgag	660
acagtgcagc gcctgttgc cgtgctgtgc caggcacacg gcctcacacc agagcaggtc	720
gtggccattg cctcccatga cgggggaaa caggctctgg agaccgtcca gaggtgctg	780
ccgctcctct gtcaagctca cggcctgact cccaacaag tggctgcat cgcctctaat	840
ggcggcgga agcaggcact ggaaacagtg cagagactgc tccctgtgct ttgccaagct	900
catgggttga ccccccaaca ggtcgtcgt attgcctcaa acgggggggg caagcagcc	960
cttgagactg tgcagaggtt gttgccagtg ctgtgtcagg ctacgggct cactccaca	1020
caggtggtcg caattgccag caacggcggc ggaaagcaag ctcttgaaac cgtgcaacgc	1080
ctctgcccg tgctctgca ggctcatggc ctgacaccac aacaagtcgt ggccatgcc	1140
agtaataatg gcgggaaaca ggctcttgag accgtccaga ggctgctccc agtgctctgc	1200
caggcacacg ggctgacccc cgagcaggtg gtggctatcg ccagcaatat tggggcaag	1260
caggccctgg aaacagtcca ggccctgctg ccagtgttt gccaggctca cgggtcact	1320
ccccagcagg tcgtggcaat cgcctccaac ggcgaggga agcaggctct ggagaccgtg	1380
cagagactgc tgcccgcttt gtgccaggcc caggactca cactgaaca ggtcgtcgcc	1440
attgcctctc acgatggggg caaacaagcc ctggagacag tgcagcggct gttgcctgtg	1500
ttgtgccaag cccacggctt gactctcaa caagtgtcg ccatcgctc aaatggcggc	1560
ggaaaacaag ctctggagac agtgagagg ttgctgccc tcctctgcca agcccacggc	1620
ctgactccc aacaggtcgt cgccattgcc agcaacaac gaggaagca ggctctcgaa	1680
actgtgcagc ggctgcttc tgtgtgtgt caggctcatg ggctgacccc cgagcaagtg	1740
gtggctattg cctctaatgg aggcaagca gcccttgaga cagtcagag gctgttgcca	1800
gtgtgtgcc agggccacgg gctcacacc cagcaggtgg tcgcatcg cagtaacaac	1860
gggggcaaac aggcattgga aaccgtccag cgcctgttc cagtgtctg ccaggcacac	1920

ggactgacac ccgaacaggt ggtggccatt gcatcccatg atgggggcaa gcaggccctg 1980

gagaccgtgc agagactcct gccagtgttg tgccaagctc acggcctcac ccctcagcaa 2040

gtcgtggcca tcgcctcaaa cggggggggc cggcctgcac tggagagcat tgttgcccag 2100

ttatctcgcc ctgatccggc gttggccgct ttgaccaacg accacctcgt cgccttggcc 2160

tgctcggcg ggcgtctcgc gctggatgca gtgaaaaagg gattggggga tcctatcagc 2220

cgttcccagc tggatgaagtc cgagctggag gagaagaaat ccgagttgag gcacaagctg 2280

aagtacgtgc cccacgagta catcgagctg atcgagatcg cccggaacag caccaggac 2340

cgtatcctgg agatgaaggt gatggagtgc ttcatgaagg tgtacggcta caggggcaag 2400

cacctgggcg gctccaggaa gcccgcggc gccatctaca ccgtgggctc ccccatcgac 2460

tacggcgtga tcgtggacac caaggcctac tccggcggct acaacctgcc catcgccag 2520

gccgacgaaa tgcagaggta cgtggaggag aaccagacca ggaacaagca catcaacccc 2580

aacgagtggg ggaagggtga cccctccagc gtgaccgagt tcaagttcct gttcgtgtcc 2640

ggccacttca agggcaacta caagcccag ctgaccaggc tgaaccacat caccaactgc 2700

aacggcgccg tgcgtgccgt ggaggagctc ctgatccgcg gcgagatgat caagccggc 2760

accctgaccc tggaggaggt gaggaggaag ttcaacaacg gcgagatcaa ctgcgccc 2820

gactgataa 2829

<210> 28

<211> 49

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TALEN target TRAC

<400> 28

ttgtccaca gatatccaga accctgaccc tgccgtgtac cagctgaga 49

<210> 29

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TALEN target CD25

<400> 29

tacaggagga agagtagaag aacaatctag aaaacaaaa gaaca 45

<210> 30

<211> 49

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TALEN target PD1

<400> 30

tacctctgtg gggccatctc cctggccccc aaggcgacaga tcaaagaga 49

<210> 31

<211> 2897

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matrice TRAC locus_CubiCAR CD22 pCLS30056

<400> 31

ttgctgggccc tttttcccat gcctgccttt actctgccag agttatattg ctgggggtttt 60

gaagaagatc ctattaaata aaagaataag cagtattatt aagtagccct gcatttcagg 120

tttctctgag tggcaggcca ggccctggccg tgaacgttca ctgaaatcat ggccctcttg 180

ccaagattga tagcttctgc ctgtccctga gtcccagtc atcacgagca gctggtttct 240

aagatgctat ttcccgtata aagcatgaga ccgtgacttg ccagccccac agagccccgc 300

ccttctccat cactggcatc tggactccag cctgggttgg ggcaaagagg gaaatgagat 360

catgtcctaa cctgatcct cttgtccac agatatccag taccctacg acgtgcccga 420

ctacgcctcc ggtgaggcca gaggaagtct tctaacatgc ggtgacgtgg aggagaatcc 480

gggccccgga tccgctctgc ccgtcaccgc tctgtctgtg ccaactggcac tgctgtgtga 540

cgctgtctagg cccggaggggg gaggcagctg ccctacagc aaccccagcc tgtgcagcgg 600

aggcgccggc agcgccggag ggggtagcca ggtgcagctg cagcagagcg gccctggcct 660

ggtgaagcca agccagacac tgtccctgac ctgcgccatc agcgccgatt ccgtgagctc 720

caactccgcc gcctggaatt ggatcaggca gtccccttct cggggcctgg agtggctggg 780

aaggacatac tatcggtcta agtggtaaaa cgattatgcc gtgtctgtga agagcagaat 840

cacaatcaac cctgacacct ccaagaatca gtctctcttg cagctgaata gcgtgacacc 900

agaggacacc gccgtgtact attgcgccag ggaggtgacc ggcgacctgg aggatgcctt 960

tgacatctgg ggccaggcca caatggtgac cgtgagctcc ggaggcggcg gatctggcgg 1020

aggaggaagt gggggcggcg ggagtgatat ccagatgaca cagtcccat cctctctgag 1080

cgctccgtg ggcgacagag tgacaatcac ctgtagggcc tcccagacca tctggcttta 1140

cctgaactgg tatcagcaga ggccccgcaa ggcccctaata ctgtgatct acgcagcaag 1200

ctccctgcag agcggagtgc catccagatt ctctggcagg ggctccggca cagacttcac	1260
cctgaccatc tctagctgc aggccgagga ctccgccacc tactattgcc agcagtccta	1320
tagcatcccc cagacatttg gccagggcac caagctggag atcaagtcgg atcccgaag	1380
cggaggggga ggcagctgcc cctacagcaa cccagcctg tgcagcggag gcggcggcag	1440
cgagctgccc acccaggga cttctccaa cgtgtccacc aacgtgagcc cagccaagcc	1500
caccaccacc gectgtcctt attccaatcc ttccctgtgt gctcccacca caacccccgc	1560
tccaaggccc cctacccccg caccaactat tgctcccag ccactctcac tgcggcctga	1620
ggcctgtcgg cccgtgtctg gaggcgcagt gcatacaagg ggcctcgatt tcgctgcga	1680
tatttacatc tgggcacccc tcgccggcac ctgcgggtg cttctcctct ccttggtgat	1740
taccctgtat tgcagacggg gccggaagaa gctcctctac attttaagc agcctttcat	1800
gcggccagtg cagacaaccc aagaggagga tgggtgttcc tgcagattcc ctgaggaaga	1860
ggaaggcggg tgcgagctga gagtgaagtt ctccaggagc gcagatgccc ccgcctatca	1920
acagggccag aaccagctct acaacgagct taacctcggg aggcgcgaag aatacgacgt	1980
gttggataag agaagggggc gggaccccga gatgggagga aagccccgga ggaagaaccc	2040
tcaggagggc ctglacaacg agctgcagaa ggataagatg gccgaggcct actcagagat	2100
cgggatgaag ggggagcggc gccgcgggaa ggggcacgat gggctctacc aggggctgag	2160
cacagccaca aaggacacat acgacgcctt gcacatgcag gcccttcac cccgggaata	2220
gtctagaggg cccgtttaaa cccgtgatc agcctcgact gtgccttcta gttgccagcc	2280
atctgttgtt tgccccccc ccgtgccttc cttgacctg gaaggtgcca ctcccactgt	2340
cctttcctaa taaaatgagg aaattgcac gcattgtctg agtaggtgtc attctattct	2400
gggggggtgg gtggggcagg acagcaaggg ggaggattgg gaagacaata gcaggcatgc	2460
tggggatgcg gtgggtctta tgactagtgg cgaattcccg tgtaccagct gagagactct	2520
aaatccagtg acaagtctgt ctgcctattc accgattttg attctcaaac aaatgtgtca	2580
caaagtaagg attctgatgt gtatatcaca gacaaaactg tgctagacat gaggtctatg	2640
gacttcaaga gcaacagtgc tgtggcctgg agcaacaaat ctgactttgc atgtgcaaac	2700
gccttcaaca acagcattat tccagaagac accttcttc ccagcccagg taagggcagc	2760
tttggtgctc tcgcaggctg ttctcttgct tcaggaatgg ccaggttctg cccagagctc	2820
tggatcaatga tgictaaaac tcctctgatt ggtggtctcg gccttatcca ttgccacaa	2880
aacctcttt ttactaa	2897
<210> 32	
<211> 2688	

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matrice CD25 locus_IL15_2A_sIL15Ra pCLS30519

<400> 32

gtttattatt cctgttccac agctattgtc tgccatataa aaacttaggc caggcacagt	60
ggctcacacc tgtaatccca gcactttgga aggccgagge aggcatca caaggtcagg	120
agttcgagac cagcctggcc aacatagcaa aaccccatct ctactaaaaa tacaaaaatt	180
agccaggcat ggtggcgtgt gcactggttt agagttagga ccacattttt ttggtgccgt	240
gttacacata tgaccgtgac tttgttacac cactacagga ggaagagtag aagaacaatc	300
ggttctggcg tgaacagac tttgaatttt gaccttctca agttggcggg agacgtggag	360
tccaaccag ggcccgtac cgggtccgcc accatggact ggacctggat tctgttcctc	420
gtggctgctg ctacaagagt gcacagcggc attcatgtct tcattttggg ctgtttcagt	480
gcagggttc ctaaacaga agccaactgg gtgaatgtaa taagtattt gaaaaaatt	540
gaagatctta ttcaatctat gcatattgat gctactttat atacggaaag tgatgttcac	600
cccagttgca aagtaacagc aatgaagtgc tttctcttgg agttacaagt tatttcactt	660
gagtccggag atgcaagtat tcatgataca gtagaaaatc tgatcatcct agcaacaac	720
agtttgtctt ctaatgggaa tgtaacagaa tctggatgca aagaatgtga ggaactggag	780
gaaaaaata ttaaagaatt tttgcagagt tttgtacata ttgtccaaat gttcatcaac	840
acttctggaa gcggagctac taacttcagc ctgctgaagc aggtctggaga cgtggaggag	900
aacctggac ctgggaccgg ctctgcaacc atggattgga cgtggatcct gtttctcgtg	960
gcagctgcca caagagtcca cagtatcacg tgccctcccc ccatgtccgt ggaacacgca	1020
gacatctggg tcaagagcta cagctgttac tccagggagc ggtacatttg taactctggt	1080
ttcaagccta aagccggcac gtccagcctg acggagtgcg tgttgaacaa ggccacgaat	1140
gtcgcctact ggacaacccc cagtctcaaa tgcattagag acctgcctt ggttcaccaa	1200
aggccagcgc caccctccac agtaacgacg gcaggggtga cccacagcc agagagcctc	1260
tccccctctg gaaaagagcc cgcagcttca tctcccagct caaacaacac agcggccaca	1320
acagcagcta ttgtcccggg ctcccagctg atgccttcaa aatcaccttc cacaggaacc	1380
acagagataa gcagtcatga gtcctccac ggcacccct ctcagacaac agccaagaac	1440
tgggaactca cagcatccgc ctcccaccag ccgccagggtg tgtatccaca gggccacagc	1500
gacaccactg agggcagagg cagcctgctg acctgcggcg acgtcgagga gaaccccggt	1560
cccatggggg caggtgccac cggccgcgcc atggacgggc cgcgcctgct gctgttgctg	1620

cttctggggg tgtcccttgg aggtgccaag gaggcatgcc ccacaggcct gtacacacac	1680
agcggtagt gctgcaaagc ctgcaacctg ggcgagggtg tggcccagcc ttgtggagcc	1740
aaccagaccg tgtgtgagcc ctgcctggac agcgtgacgt tctccgacgt ggtgagcgcg	1800
accgagccgt gcaagccgtg caccgagtgc gtggggctcc agagcatgtc ggcgccgtgc	1860
gtggaggccg atgacgccgt gtgccgtgc gcctacggct actaccagga tgagacgact	1920
gggcgtgcg aggcgtgccg cgtgtgcgag ggcggctcgg gcctcgtgtt ctctgccag	1980
gacaagcaga acaccgtgtg cgaggagtgc cccgacggca cgtattccga cgaggccaac	2040
cacgtggacc cgtgcctgcc ctgcacctg tgcgaggaca ccgagcgcca gctccgcgag	2100
tgcacacgtt gggccgacgc cgagtgcgag gagatccctg gccgttggat tacacggtcc	2160
acacccccag agggctcgga cagcacagcc ccagcaccc aggagcctga ggcacctcca	2220
gaacaagacc tcatagccag cacggtggca ggtgtggtga ccacagtgat gggcagctcc	2280
cagcccgtag tgaccgagg caccaccgac aacctcatcc ctgtctattg ctccatcctg	2340
gctgctgtgg ttgtgggtct tgtggcctac atagccttca agaggtgaaa aacaaaaaga	2400
acaagaattt cttgtaaga agccgggaac agacaacaga agtcatgaag cccaagtga	2460
atcaaagggt ctaaattgtc gccaggaga catccgttgt gcttgcctgc gttttggaag	2520
ctctgaagtc acatcacagg acacggggca gtggcaacct tgtctctatg ccagctcagt	2580
cccatcagag agcgagcgt acccacttct aaatagcaat ttcgccgttg aagaggaagg	2640
gcaaaaccac tagaactctc catcttattt tcatgtatat gtgttcat	2688
<210> 33	
<211> 2964	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Matrice PD1 locus_IL15_2A_sIL15Ra pCLS30513	
<400> 33	
gactccccag acaggecctg gaaccccccc accttctccc cagccctgct cgtggtgacc	60
gaaggggaca acgccacctt caccitgcagc ttctccaaca catcgagag cttcgtgcta	120
aactggtacc gcatgagccc cagcaaccag acggacaagc tggccgcctt ccccaggagc	180
cgagccagc ccggccagga ctgccgttc cgtgtcacac aactgcccac cgggcgtgac	240
ttccacatga gcgtggtcag ggcccggcgc aatgacagcg gcacctacct ctgtggggcc	300
ggttctggcg tgaacacagc ttggaatttt gaccttctca agttggcggg agacgtggag	360
tccaaccag ggcccgttac cgggtccgcc accatggact ggacctggat tctgttctc	420

gtggctgctg ctacaagagt gcacagcggc attcatgtct tcattttggg ctgtttcagt	480
gcagggttc ctaaacaga agccaactgg gtgaatgtaa taagtattt gaaaaaatt	540
gaagatctta ttcaatctat gcatattgat gctactttat atacggaaag tgatgttcac	600
cccagttgca aagtaacagc aatgaagtgc ttctcttgg agttacaagt tatttcactt	660
gagtcgggag atgcaagtat tcatgataca gtagaaaatc tgatcatcct agcaaacaac	720
agtttgtctt ctaatgggaa tgtaacagaa tctggatgca aagaatgtga ggaactggag	780
gaaaaaata ttaaagaatt ttgacagag tttgtacata ttgtccaaat gttcatcaac	840
acttctgtaa gcgagctac taacttcagc ctgctgaagc aggcctggaga cgtggaggag	900
aacctggac ctgggaccgg ctctgcaacc atggattgga cgtggatcct gtttctctg	960
gcagctgcca caagagtca cagtatcacg tgccctcccc ccatgtccgt ggaacacgca	1020
gacatctggg tcaagageta cagcttgtac tccagggagc ggtacatttg taactctggt	1080
ttcaagcgta aagccggcac gtccagcctg acggagtgcg tgttgaaca gccacgaat	1140
gtcgcctact ggacaacccc cagtctcaaa tgcattagag acctgcctt ggttcacaa	1200
aggccagcgc caccctccac agtaacgacg gcaggggtga cccacagcc agagagcctc	1260
tccccctctg gaaaagagcc cgcagcttca tctcccagct caaacaacac agcggccaca	1320
acagcageta ttgtcccggt ctcacagctg atgccttcaa aatcacctc cacaggaacc	1380
acagagataa gcagtcata gtctctccac ggccacccct ctcagacaac agccaagaac	1440
tgggaactca cagcatccgc ctcccaccag cggccagggtg tgtatccaca gggccacagc	1500
gacaccactg agggcagagg cagcctgtg acctgcggcg acgtcgagga gaaccccggtg	1560
cccatggggg caggtgccac cggccgcgcc atggacgggc cgcgcctgct gctgttgctg	1620
cttctggggg tgtcccttgg aggtgccaaag gaggcattgc ccacagcct gtacacacac	1680
agcggtgagt gctgcaaagc ctgcaacctg ggcgagggtg tggcccagcc ttgtggagcc	1740
aaccagaccg tgtgtgagcc ctgcctggac agcgtgacgt tctccgacgt ggtgagcgcg	1800
accgagccgt gcaagccgtg caccgagtgc gtggggctcc agagcatgtc ggcgcctgtc	1860
gtggaggccg atgacgccgt gtgccgtgc gcctacggct actaccagga tgagacgact	1920
gggcgctgag aggcgtgccg cgtgtgcgag ggggctcgg gcctcgtgtt ctctgccag	1980
gacaagcaga acacctgtg cgaggagtgc cccgacggca cgtattccga caggccaac	2040
cacgtggacc cgtgcctgcc ctgcaccgtg tgcgaggaca ccgagcgcca gctccgcgag	2100
tgcacacgt gggccgacgc cgagtgcgag gagatccctg gccgttgat tacacggtcc	2160
acaccccgag agggctcgga cagcacagcc cccagcacc aggagcctga ggcacctcca	2220

gaacaagacc tcatagccag cacggtggca ggtgtggtga ccacagtat gggcagctcc 2280

cagcccgtagg tgaccgagg caccaccgac aacctcatcc ctgtctattg ctccatcctg 2340

gctgctgtgg ttgtgggtct tgtggcctac atagccttca agaggtgatc tagagggccc 2400

gtttaaaccc gcigatcagc ctgactgtg ccttctagtt gccagccatc tgttgtttgc 2460

ccctccccgc tgccttcctt gaccttggaa ggtgccactc ccactgtcct ttcctaataa 2520

aatgaggaaa ttgcatcgca ttgtctgagt aggtgtcatt ctattctggg gggtaggggtg 2580

gggcaggaca gcaaggggga ggattgggaa gacaatagca ggcatgctgg ggatgcggtg 2640

ggctctatga ctagtggcga attcggcgca gatcaaagag agcctgcggg cagagctcag 2700

ggtgacaggt gcggcctcgg agggccccggg gcaggggtga gctgagccgg tcctgggggtg 2760

ggtgtccctt cctgcacagg atcaggagct ccagggtcgt agggcaggga cccccagct 2820

ccagtccagg gctctgtcct gcacctgggg aatggtgacc ggcatctctg tcctctagct 2880

ctggaagcac cccagccctt ctactctgcc ctacccctg accctgacct tccacctga 2940

ccccgtccta acccctgacc ttg 2964

<210> 34

<211> 3363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matrice CD25 locus_IL12a_2A_IL12b pCLS30520

<400> 34

gtttattatt ccgtttccac agctattgtc tgccatataa aaacttaggc caggcacagt 60

ggctcacacc tgtaatccca gcactttgga aggccgaggc aggcagatca caaggtcagg 120

agttcgagac cagcctggcc aacatagcaa aaccccatct ctactaaaaa tacaaaaatt 180

agccaggcat ggtggcgtgt gcactggttt agagttagga ccacattttt ttggtgccgt 240

gttacacata tgaccgtgac ttgtttacac cactacagga ggaagagtag aagaacaatc 300

ggttctggcg tgaacagac ttgtaatttt gaccttctca agttggcggg agacgtggag 360

tccaaccag ggcccatgtg gccccctggg tcagcctccc agccaccgcc ctacactgcc 420

gcggccacag gtctgcatcc agcggtctgc cctgtgtccc tgcagtgccg gctcagcatg 480

tgtccagcgc gcagcctcct ccttgtggct accctggtcc tcctggacca cctcagtttg 540

gccagaaacc tccccgtggc cactccagac ccaggaatgt tccatgcct tcaccactcc 600

caaaacctgc tgagggccgt cagcaaatg ctccagaagg ccagacaaac tctagaattt 660

tacccttgca ctctgaaga gattgatcat gaagatatca caaaagataa aaccagcaca 720

gtggaggcct gtttaccatt ggaattaacc aagaatgaga gttgcctaaa ttccagagag	780
acctctttca taactaatgg gagttgcctg gcctccagaa agacctcttt tatgatggcc	840
ctgtgcctta gtagtattta tgaagacttg aagatgtacc aggtggagtt caagaccatg	900
aatgcaaagc ttctgatgga tcctaagagg cagatctttc tagatcaaaa catgctggca	960
gttattgatg agctgatgca ggccctgaat ttcaacagtg agactgtgcc acaaaaatcc	1020
tcccttgaag aaccggattt ttataaaact aaaatcaagc tctgcatact tcttcatgct	1080
ttcagaattc gggcagtgac tattgataga gtgatgagct atctgaatgc ttccggaagc	1140
ggagctacta acttcagcct gctgaagcag gctggagacg tggaggagaa ccctggacct	1200
atgtgtcacc agcagttggt catctcttgg ttttccttgg tttttctggc atctccctc	1260
gtggccatat gggaactgaa gaaagatgtt tatgtcgtag aattggattg gtatccggat	1320
gccccctggag aaatggtggt cctcacctgt gacacccctg aagaagatgg tatcacctgg	1380
accttggacc agagcagtga ggtcttaggc tctggcaaaa ccctgacct ccaagtcaaa	1440
gagtttggag atgctggcca gtacacctgt cacaaaggag gcgaggttct aagccattcg	1500
ctcctgctgc ttcacaaaaa ggaagatgga atttgggtcca ctgatatttt aaaggaccag	1560
aaagaacca aaaataagac ctttctaaga tgcgaggcca agaattattc tggacgtttc	1620
acctgctggt ggtgacgac aatcagtact gatttgacat tcagtgtcaa aagcagcaga	1680
ggctcttctg accccaagg ggtgacgtgc ggagctgcta cactctctgc agagagagtc	1740
agaggggaca acaaggagta tgagtactca gtggagtgcc aggaggacag tgcctgcca	1800
gctgctgagg agagtctgcc cattgaggtc atggtggatg ccgttcacaa gctcaagtat	1860
gaaaactaca ccagcagctt ctctatcagg gacatcatca aacctgacct acccaagaac	1920
ttgcagctga agccattaaa gaattctcgg caggtggagg tcagctggga gtacctgac	1980
acctggagta ctccacattc ctacttctcc ctgacattct gcgttcaggt ccagggaag	2040
agcaagagag aaaagaaaga tagagtcttc acggacaaga cctcagccac ggtcatctgc	2100
cgcaaaaatg ccagcattag cgtgcgggcc caggaccgt actatagctc atcttggagc	2160
gaatgggcat ctgtgccttg cagtgagggc agaggcagcc tgctgacctg cggcgacgtc	2220
gaggagaacc ccgggcccatt gggggcaggt gccaccggcc gcgcatgga cgggcccgc	2280
ctgctgctgt tgctgttctt gggggtgtcc ctggagggtg ccaaggaggc atgccccaca	2340
ggcctgtaca cacacagcgg tgagtgtgc aaagcctgca acctgggcga ggggtgtggc	2400
cagccttgtg gagccaacca gaccgtgtgt gagccctgcc tggacagcgt gacgttctcc	2460

gacgtggtga ggcgcaccga gccgtgcaag ccgtgcaccg agtgcgtggg gctccagagc 2520

atgtcggcgc cgtgcgtgga ggccgatgac gccgtgtgcc gctgcgccta cggctactac 2580

caggatgaga cgactgggcg ctgcgaggcg tgcgcgtgt ggcaggcggg ctggggcctc 2640

gtgttctcct gccaggacaa gcagaacacc gtgtgcgagg agtgccccga cggcacgtat 2700

tccgacgagg ccaaccacgt ggaccctgac ctgccctgca ccgtgtgcga ggacaccgag 2760

cgccagctcc gcgagtgcac acgctgggac gacgccgagt gcgaggagat ccctggccgt 2820

tggattacac ggtccacacc cccagagggc tcggacagca cagccccag caccaggag 2880

cctgaggcac ctccagaaca agacctcata gccagcacgg tggcaggtgt ggtgaccaca 2940

gtgatgggca gctcccagcc cgtggtgacc cgaggcacca ccgacaacct catccctgtc 3000

tattgtcca tcttggctgc tgtggttgtt ggtcttgttg cctacatagc cttcaaggag 3060

tgaaaaacca aaagaacaag aatttcttgg taagaagccg ggaacagaca acagaagtca 3120

tgaagcccaa gtgaaatcaa aggtgctaaa tggtcgcca ggagacatcc gttgtgcttg 3180

cctgcgtttt ggaagctctg aagtcacatc acaggacacg gggcagtggc aaccttgtct 3240

ctatgccagc tcagtcctat cagagagcga gcgctacca cttctaaata gcaatttcgc 3300

cgttgaagag gaagggcaaa accactagaa ctctccatct tattttcatg tatatgtgtt 3360

cat 3363

<210> 35

<211> 3639

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matrice PD1 locus_IL12a_2A_IL12b pCLS30511

<400> 35

gactccccag acaggccctg gaaccccccc accttctccc cagccctgct cgtggtgacc 60

gaaggggaca acgccacctt cacctgcagc ttctccaaca catcgagag cttcgtgcta 120

aactggtacc gcatgagccc cagcaaccag acggacaagc tggccgcctt ccccaggagc 180

cgcagccagc ccggccagga ctgccgcttc cgtgtcacac aactgccccaa cgggcgtgac 240

ttccacatga gcgtggtcag ggcccggcgc aatgacagcg gcacctacct ctgtggggcc 300

ggttctggcg tgaacagac tttgaatttt gaccttctca agttggcggg agacgtggag 360

tccaaccag ggcccatgtg gccccctggg tcagcctccc agccaccgcc ctcacctgcc 420

gcggccacag gtctgcatcc agcggctcgc cctgtgtccc tgcagtgccg gctcagcatg 480

tgtccagcgc gcagcctcct ccttgtggct accctggtcc tcttgacca ctcagtttg 540

gccagaaacc tccccgtggc cactccagac ccaggaatgt tcccatgcct tcaccactcc	600
caaaacctgc tgagggccgt cagcaacatg ctccagaagg ccagacaaac tctagaattt	660
tacccttgca ctctgaaga gattgatcat gaagatatca caaaagataa aaccagcaca	720
gtggaggcct gtttaccatt ggaattaacc aagaatgaga gttgcctaaa ttccagagag	780
acctctttca taactaatgg gagttgcctg gcctccagaa agacctcttt tatgatggcc	840
ctgtgcctta gtagtattta tgaagacttg aagatgtacc aggtggagtt caagaccatg	900
aatgcaaagc ttctgatgga tcctaagagg cagatctttc tagatcaaaa catgctggca	960
gttattgatg agctgatgca ggccctgaat ttcaacagtg agactgtgcc acaaaaaatcc	1020
tcccttgaag aaccggattt ttataaaaact aaaatcaagc tctgcatact tcttcatgct	1080
ttcagaattc gggcagtgac tattgataga gtgatgagct atctgaatgc ttccggaagc	1140
ggagctacta acttcagcct gctgaagcag gctggagacg tggaggagaa ccctggacct	1200
atgtgtcacc agcagttggt catctcttgg ttttccctgg ttttctggc atctccctc	1260
gtggccatat gggaactgaa gaaagatgtt tatgtcgtag aattggattg gtatccggat	1320
gccccggag aaatggtggt cctcacctgt gacacccctg aagaagatgg tatcacctgg	1380
accttggacc agagcagtga ggtcttaggc tctggcaaaa ccctgacct ccaagtcaaa	1440
gagtttgag atgctggcca gtacacctgt cacaaaggag gcgaggttct aagccattcg	1500
ctcctgctgc ttcacaaaaa ggaagatgga atttggcca ctgatatttt aaaggaccag	1560
aaagaacca aaaaataagc ctttctaaga tgcgaggcca agaattattc tggacgtttc	1620
acctgctggt ggtgacgac aatcagtact gatttgacat tcagtgtcaa aagcagcaga	1680
ggctcttctg accccaagg ggtgacgtgc ggagctgcta cactctctgc agagagagtc	1740
agaggggaca acaaggagta tgagtactca gtggagtgcc aggaggacag tgcctgcca	1800
gctgctgagg agagtctgcc cattgaggtc atggtggatg ccgttcacaa gctcaagtat	1860
gaaaactaca ccagcagctt ctctatcagg gacatcatca aacctgacct acccaagaac	1920
ttgcagctga agccattaaa gaattctcgg caggtggagg tcagctggga gtacctgac	1980
acctggagta ctccacattc ctacttctcc ctgacattct gcgttcaggt ccagggcaag	2040
agcaagagag aaaagaaaga tagagtcttc acggacaaga cctcagccac ggtcatctgc	2100
cgaaaaatg ccagcattag cgtgcgggcc caggaccgt actatagctc atcttggagc	2160
gaatgggcat ctgtgccctg cagtgagggc agaggcagcc tgctgacctg cggcgacgtc	2220
gaggagaacc ccggggccat gggggcaggt gccaccggcc gcgccatgga cggggccgcgc	2280

ctgctgctgt tgctgcttct gggggtgtcc ctggagggtg ccaaggaggc atgccccaca 2340

ggcctgtaca cacacagcgg tgagtgtgc aaagcctgca acctgggcga ggggtgtggcc 2400

cagccttgtg gagccaacca gaccgtgtgt gagccctgcc tggacagcgt gacgttctcc 2460

gacgtgggtga gcgcgaccga gccgtgcaag ccgtgcaccg agtgcgtggg gctccagagc 2520

atgtcggcgc cgtgcgtgga ggccgatgac gccgtgtgcc gctgcgccta cggtactac 2580

caggatgaga cgactgggcg ctgcgaggcg tgccgcgtgt gcgaggcggg ctgggcctc 2640

gtgttctcct gccaggacaa gcagaacacc gtgtgcgagg agtccccga cggcacgtat 2700

tccgacgagg ccaaccacgt ggaccctgtc ctgccctgca ccgtgtgcga ggacaccgag 2760

cgccagctcc gcgagtgcac acgctgggcc gacgccgagt gcgaggagat ccctggccgt 2820

tggattacac ggtccacacc cccagagggc tggacagca cagccccag caccaggag 2880

cctgaggcac ctccagaaca agacctcata gccagcacgg tggcaggtgt ggtgaccaca 2940

gtgatgggca gctccagcc cgtggtgacc cgaggcacca ccgacaacct catccctgtc 3000

tattgtcca tcttggctgc tgtggttgtg ggtcttgtgg cctacatagc ctccaaggag 3060

tgatctagag ggcccgttta aaccgcgtga tcagcctga ctgtgccttc tagttgccag 3120

ccatctgttg ttggccctc ccccgctgcct tccttgacct tggaaggtgc cactccact 3180

gtccttctct aataaaatga ggaaattgca tcgattgtc tgagtaggtg tcattctatt 3240

ctgggggggtg ggggtgggca ggacagcaag ggggaggatt ggggaagaca tagcaggcat 3300

gctggggatg cgggtgggctc tatgactagt ggcaattcg gcgcagatca aagagagcct 3360

gcgggcagag ctgagggtga cagggtcggc ctggaggcc ccggggcagg ggtgagctga 3420

gccggtcctg ggggtgggtgt cccctcctgc acaggatcag gagctccagg gtcgtagggc 3480

agggacccc cagctccagt ccagggtctc gtctgcacc tggggaatgg tgaccggcat 3540

ctctgtctc tagctctgga agcaccccag cccctctagt ctgccctcac cctgacct 3600

gacctccac cctgaccccg tctaaccac tgaccttg 3639

<210> 36

<211> 3017

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Inserted matrice TRAC locus_CubiCAR CD22 (60 nucleotides upstream
and downstream)

<400> 36

atgagatcat gtctaacc tgatctctt gtccacaga tatccagaac cctgacctg 60

ttgctgggcc tttttcccat gcctgccttt actctgccag agttatattg ctggggtttt	120
gaagaagatc ctattaaata aaagaataag cagtattatt aagtagccct gcatttcagg	180
tttcccttgag tggcaggcca ggccctggccg tgaacgttca ctgaaatcat ggccctcttg	240
ccaagattga tagcttgtgc ctgtccctga gtcccagtc atcacgagca gctggtttct	300
aagatgctat ttcccgata aagcatgaga ccgtgacttg ccagccccac agagccccgc	360
ccttgccat cactggcatc tggactccag cctgggttgg ggcaaagagg gaaatgagat	420
catgtcctaa cctgatcct ctgtcccac agatatccag taccctacg acgtgcccga	480
ctacgcctcc ggtgaggga gaggaagtct tctaactgc ggtgacgtgg aggagaatcc	540
gggccccgga tccgctctgc ccgtcaccgc tctgtctgtg ccactggcac tgctgtgca	600
cgctgctagg cccggagggg gaggcagctg ccctacagc aaccccagcc tgtgcagcgg	660
aggcggcgcc agcggcgagg ggggtagcca ggtgcagctg cagcagagcg gccctggcct	720
ggtgaagcca agccagacac tgtccctgac ctgcgccatc agcggcgatt ccgtgagctc	780
caactccgc ccctggaatt ggatcaggca gtccccttct cggggcctgg agtggctggg	840
aaggacatac tatcggtcta agtggtataa cgattatgcc gtgtctgtga agagcagaat	900
cacaatcaac ctgacacct ccaagaatca gtctctctg cagctgaata gcgtgacacc	960
agaggacacc gccgtgtact attgcgccag ggaggtgacc ggcgacctgg aggatgcctt	1020
tgacatctgg ggccagggca caatggtgac cgtgagctcc ggaggcggcg gatctggcgg	1080
aggaggaagt gggggcgccg ggagtgatat ccagatgaca cagtcccat cctctctgag	1140
cgcctccgtg ggcgacagag tgacaatcac ctgtagggcc tcccagacca tctggtctta	1200
cctgaactgg tatcagcaga ggcccggcaa ggcccctaatt ctgtgatct acgcagcaag	1260
ctccctgcag agcggagtg catccagatt ctctggcagg ggctccggca cagacttcac	1320
cctgaccatc tctagcctgc aggcggagga ctctgccacc tactattgcc agcagtctta	1380
tagcatccc cagacatttg gccagggcac caagctggag atcaagtcgg atcccgaag	1440
cggaggggga ggcagctgcc cctacagcaa cccagcctg tgcagcggag gcggcggcag	1500
cgagctgccc acccagggca ctttctcaa cgtgtccacc aacgtgagcc cagccaagcc	1560
caccaccacc gcctgtcctt attccaatcc ttccctgtgt gctcccacca caacccccgc	1620
tccaaggccc cctacccccg caccactat tgcctcccag ccactctcac tgcggcctga	1680
ggcctgtcgg cccgtctgtg gaggcgcagt gcatacaagg ggcctcgatt tcgcctgcga	1740
tatttacatc tgggcacccc tcgccggcac ctgcggggtg cttctctct cctgtgtgat	1800

taccctgtat tgcagacggg gccggaagaa gctcctctac attttaagc agcctttcat 1860

gcggccagtg cagacaaccc aagaggagga tgggtgttcc tgcagattcc ctgaggaaga 1920

ggaaggcggg tgcgagctga gagtgaagtt ctccaggagc gcagatgccc ccgcctatca 1980

acagggccag aaccagctct acaacgagct taacctcggg aggcgcgaag aatacgacgt 2040

gttggataag agaagggggc gggaccccga gatgggagga aagccccgga ggaagaaccc 2100

tcaggagggc ctgtacaacg agctgcagaa ggataagatg gccgaggcct actcagagat 2160

cgggatgaag ggggagcggc gccgcgggaa ggggcacgat gggctctacc aggggctgag 2220

cacagccaca aaggacacat acgacgcctt gcacatgcag gcccttcac cccggaata 2280

gtctagaggg cccgtttaaa cccgtgatc agcctcgact gtgccttcta gttgccagcc 2340

atctgttgtt tgccctccc ccgtgccttc ctgaccctg gaagtgcca ctccactgt 2400

cctttcctaa taaatgagg aaattgcac gcattgtctg agtaggtgtc attctattct 2460

ggggggtggg gtggggcagg acagcaaggg ggaggattgg gaagacaata gcaggcatgc 2520

tggggatgcg gtgggtctta tgactagtgg cgaattcccg tgtaccagct gagagactct 2580

aatccagtg acaagtctgt ctgcctattc accgattttg attctcaaac aaatgtgtca 2640

caaagtaagg attctgatgt gtatatcaca gacaaaactg tgctagacat gaggtctatg 2700

gacttcaaga gcaacagtgc tgtggcctgg agcaacaaat ctgactttgc atgtgcaaac 2760

gccttcaaca acagcattat tccagaagac accttcttcc ccagcccagg taagggcagc 2820

tttggtcct tgcaggctg ttctcttgct tcaggaatgg ccaggttctg cccagagctc 2880

tggatcaatga tgtctaaaac tcctctgatt ggtggtctcg gccttatcca ttgccacaa 2940

aacctcttt ttactaagaa acagtgagcc ttgttctggc agtccagaga atgacacggg 3000

aaaaaagcag atgaaga 3017

<210> 37

<211> 2808

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Inserted matrce CD25 locus_IL15_2A_sIL15Ra (60 nucleotides upstream and downstream)

<400> 37

agtgtggct agaaaccaag tgctttactg catgcacatc atttagcaca gttagtgtct 60

gtttattatt cctgttccac agctattgtc tgccatataa aaacttaggc caggcacagt 120

ggctcacacc tgtaatccca gcactttgga aggccgaggc aggcagatca caaggtcagg 180

agttcgagac cagcctggcc aacatagcaa aaccccatct ctactaaaaa tacaaaaatt	240
agccaggcat ggtggcgtgt gcactggttt agagttagga ccacatTTTT ttggtgccgt	300
gttacacata tgaccgtgac tttgttacac cactacagga ggaagagtag aagaacaatc	360
ggttctggcg tgaacagac tttgaatttt gaccttctca agttggcggg agacgtggag	420
tccaaccag ggcccgtac cgggtccgcc accatggact ggacctggat tctgttcctc	480
gtggctgctg ctacaagagt gcacagcggc attcatgtct tcattttggg ctgtttcagt	540
gcagggttc ctaaacaga agccaactgg gtgaatgtaa taagtattt gaaaaaatt	600
gaagatctta ttcaatctat gcatattgat gctactttat atacggaaag tgatgttcac	660
cccagttgca aagtaacagc aatgaagtgc tttctcttgg agttacaagt tatttcactt	720
gagtcggag atgcaagtat tcatgataca gtagaaaatc tgatcatcct agcaaacaac	780
agtttgtctt ctaatgggaa tgtaacagaa tctggatgca aagaatgtga ggaactggag	840
gaaaaaata ttaaagaatt tttgcagagt tttgtacata ttgtccaat gttcatcaac	900
acttctggaa gcggagctac taacttcagc ctgctgaagc aggtctggaga cgtggaggag	960
aacctggac ctgggaccgg ctctgcaacc atggattgga cgtggatcct gtttctctgtg	1020
gcagctgcca caagagtta cagtatcacg tgccctcccc ccatgtccgt ggaacacgca	1080
gacatctggg tcaagagcta cagcttgtac tccagggagc ggtacatttg taactctggt	1140
ttcaagcgt aagccggcac gtccagcctg acggagtgcg tgttgaacaa ggccacgaat	1200
gtcgcctact ggacaacccc cagtctcaaa tgcattagag acctgcctt ggttcaccaa	1260
aggccagcgc caccctccac agtaacgacg gcaggggtga cccacagcc agagagcctc	1320
tccccctctg gaaaagagcc cgcagcttca tctcccagct caaacaacac agcggccaca	1380
acagcagcta ttgtcccggt ctcccagctg atgccttcaa aatcaccttc cacaggaacc	1440
acagagataa gcagtcatga gtctctccac ggcacccct ctcagacaac agccaagaac	1500
tgggaactca cagcatccgc ctcccaccag ccgccaggtg tgtatccaca ggccacagc	1560
gacaccactg agggcagagg cagcctgctg acctgcggcg acgtcgagga gaaccccggt	1620
cccatggggg caggtgccac cggccgcgcc atggacgggc cgcgcctgct gctgttgctg	1680
cttctggggg tgtcccttgg aggtgccaaag gaggcattgcc ccacaggcct gtacacacac	1740
agcggtgagt gctgcaaagc ctgcaacctg ggcgaggggtg tggcccagcc ttgtggagcc	1800
aaccagaccg tgtgtgagcc ctgcctggac agcgtgacgt tctccgacgt ggtgagcgcg	1860
accgagccgt gcaagccgtg caccgagtgc gtggggctcc agagcatgtc ggcgccgtgc	1920

gtggaggccg atgacgccgt gtgccgctgc gcctacggct actaccagga tgagacgact	1980
gggcgctgcg aggcgtgccg cgtgtgagag gcgggctcgg gcctcgtgtt ctctgccag	2040
gacaagcaga acaccgtgtg cgaggagtgc cccgacggca cgtattccga cgaggccaac	2100
cacgtggacc cgtgccctgcc ctgcaccgtg tgcgaggaca ccgagcgcca gctccgcgag	2160
tgcacacgct gggccgacgc cgagtgcgag gagatccctg gccgttggat tacacggtcc	2220
acacccccag agggctcgga cagcacagcc cccagcaccc aggagcctga ggcacctcca	2280
gaacaagacc tcatagccag cacggtggca ggtgtggtga ccacagtgat gggcagctcc	2340
cagcccgtgg tgacccgagg caccaccgac aacctcatcc ctgtctattg ctccatcctg	2400
gctgctgtgg ttgtgggtct tgtggcctac atagccttca agaggtgaaa aaccaaaga	2460
acaagaattt cttggaaga agccgggaac agacaacaga agtcatgaag cccaagtga	2520
atcaaaggtg ctaaattggtc gcccgaggaga catccgttgt gcttgccctgc gttttggaag	2580
ctctgaagtc acatcacagg acacggggca gtggcaacct tgtctctatg ccagctcagt	2640
cccatcagag agcgagcgt acccacttct aaatagcaat ttcgccgttg aagaggaagg	2700
gcaaaaccac tagaactctc catcttattt tcatgtatat gtgttcatta aagcatgaat	2760
ggtatggaac tctctccacc ctatatgtag tataaagaaa agtaggtt	2808
<210> 38	
<211> 3084	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Inserted matrix PD1 locus_IL15_2A_sIL15Ra (60 nucleotides upstream and downstream)	
<400> 38	
ggtggccggg gaggtttgt ggggccaccc agccccttcc tcacctctct ccattcttca	60
gactccccag acaggccctg gaaccccccc accttctccc cagccctgct cgtgggtgacc	120
gaaggggaca acgccacctt cacctgcagc ttctccaaca catcgagag ctctgtgcta	180
aactggtacc gcatgagccc cagcaaccag acggacaagc tggccgcctt ccccaggagc	240
cgagccagc ccggccagga ctgccgcttc cgtgtcacac aactgcccga cgggcgtgac	300
ttccacatga gcgtgggtcag ggcccggcgc aatgacagcg gcacctacct ctgtggggcc	360
ggttctggcg tgaacagac tttgaatttt gaccttctca agttggcggg agacgtggag	420
tccaaccag ggcccgttac cgggtccgcc accatggact ggacctggat tctgttcttc	480
gtggctgctg ctacaagagt gcacagcggc attcatgtct tcattttggg ctgtttcagt	540

gcagggttc ctaaacaga agccaactgg gtgaatgtaa taagtattt gaaaaaatt	600
gaagatctta ttcaatctat gcatattgat gctactttat atacggaaag tgatgttcac	660
cccagttgca aagtaacagc aatgaagtgc tttctcttgg agttacaagt tatitcactt	720
gagtcggag atgcaaglat tcatgataca gtagaaaatc tgatcatcct agcaacaac	780
agtttgtctt ctaatgggaa tgtaacagaa tctggatgca aagaatgtga ggaactggag	840
gaaaaaata ttaagaatt ttgagagat ttgtacata ttgtccaaat gttcatcaac	900
acttctggaa gcggagctac taacttcagc ctgctgaagc aggctggaga cgtggaggag	960
aacctggac ctgggaccgg ctctgcaacc atggattgga cgtggatcct gtttctctg	1020
gcagctgcca caagagtca cagtatcacg tgccctcccc ccatgtccgt ggaacacgca	1080
gacatctggg tcaagagcta cagcttgtac tccaggagc ggtacatttg taactctggt	1140
ttcaagcgt aagccggcac gtccagcctg acggagtgcg tgttgaacaa ggccacgaat	1200
gtcggccact ggacaacccc cagtctcaaa tgcattagag acctgcctt ggttcacaa	1260
aggccagcgc caccctccac agtaacgacg gcagggtga cccacagcc agagagcctc	1320
tcccttctg gaaaagagcc cgcagcttca tctccagct caaacaacac agcggccaca	1380
acagcagcta ttgtccggg ctcccagctg atgccttcaa aatcaccttc cacaggaacc	1440
acagagataa gcagtcatga gtctccccc ggccacccct ctgagacaac agccaagaac	1500
tggaactca cagcatccgc ctcccaccag ccgccagggtg tgtatccaca ggccacagc	1560
gacaccactg agggcagagg cagcctgtctg acctgcggcg acgtcgagga gaacccggg	1620
cccatggggg caggtgccac cggccgcgcc atggacgggc cgcgcctgtc gctgttgctg	1680
cttctggggg tgccttgg aggtgccaag gaggcattgc ccacaggcct gtacacacac	1740
agcgtgagtg gctgcaaacg ctgcaacctg ggcgagggtg tggcccagcc ttgtggagcc	1800
aaccagaccg tgtgtgagcc ctgcctggac agcgtgacgt tctccgacgt ggtgagcgcg	1860
accgagccgt gcaagccgtg caccgagtgc gtggggctcc agagcatgtc ggccgctgc	1920
gtggaggccg atgacccgt gtgccgtgc gcctacggct actaccagga tgagacgact	1980
gggcgtgctg aggcgtgccg cgtgtgcgag gcgggctcgg gcctcgtgtt ctctgccag	2040
gacaagcaga acaccgtgtg cgaggagtgc cccgacggca cgtattccga cgaggccaac	2100
cacgtggacc cgtgcctgcc ctgcacctg tgcgaggaca ccgagcgcca gctccgcgag	2160
tgcacacgtt gggccgacgc cgagtgcgag gagatccctg gccgttgat tacacggtcc	2220
acacccccag agggctcgga cagcacagcc cccagcacc aggagcctga ggcacctcca	2280

gaacaagacc tcatagccag cacggtggca ggtgtggtga ccacagtgat gggcagctcc 2340

cagcccgtgg tgacccgagg caccaccgac aacctcatcc ctgtctattg ctccatcctg 2400

gctgctgtgg ttgtgggtct tgtggcctac atagccttca agaggtgatc tagagggccc 2460

gtttaaaccc gcigatcagc ctgactgtg ccttctagtt gccagccatc tgttgtttgc 2520

ccctccccg tgccttcctt gaccttgga ggtgccactc ccactgtcct ttcctaataa 2580

aatgaggaaa ttgcatcgca ttgtctgagt aggtgtcatt ctattctggg ggggtgggtg 2640

gggcaggaca gcaaggggga ggattgggaa gacaatagca ggcatgctgg ggatgcggtg 2700

ggctctatga ctagtggcga attcggcgca gatcaaagag agcctgcggg cagagctcag 2760

ggtgacaggt gcggcctcgg agggccccgg gcaggggtga gctgagccgg tcctggggtg 2820

ggtgtccct cctgcacagg atcaggagct ccagggtcgt agggcaggga cccccagct 2880

ccagtccagg gctctgtcct gcacctgggg aatggtgacc ggcatctctg tcctctagct 2940

ctggaagcac cccagccct ctagtctgcc ctacccctg accctgacct tccacctga 3000

ccccgtcta accctgacct tttgtgcct tccagagaga agggcagaag tgcccacagc 3060

ccacccagc cctcaccca ggcc 3084

<210> 39

<211> 3475

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Inserted matrix CD25 locus_IL12a_2A_IL12b (60 nucleotides upstream and downstream)

<400> 39

agtgtggct agaaaccaag tgctttactg catgcacatc atttagcaca gttagtgtct 60

gtttattatt ccgtttccac agctattgtc tgccatataa aaacttaggc caggcacagt 120

ggctcacacc tgtaatccca gcactttgga aggccgaggc aggcagatca caaggtcagg 180

agttcgagac cagcctggcc aacatagcaa aaccccatct ctactaaaaa tacaaaaatt 240

agccaggcat ggtggcgtgt gcactgggtt agagttagga ccacattttt ttggtgccgt 300

gttacacata tgaccgtgac ttgtttacac cactacagga ggaagagtag aagaacaatc 360

ggttctggcg tgaacagac ttggaatttt gaccttctca agttggcggg agacgtggag 420

tccaacccag ggcccatgtg gccccctggg tcagcctccc agccaccgcc ctacactgcc 480

gcggccacag gtctgcatcc agcggctcgc cctgtgtccc tgcaagtccg gctcagcatg 540

tgtccagcgc gcagcctcct ccttgtggct accctgggtc tcctggacca cctcagtttg 600

gccagaaacc tccccgtggc cactccagac ccaggaatgt tcccatgcct tcaccactcc	660
caaaacctgc tgagggccgt cagcaacatg ctccagaagg ccagacaaac tctagaattt	720
tacccttgca ctctgaaga gattgatcat gaagatatca caaaagataa aaccagcaca	780
gtggaggcct gtttaccatt ggaattaacc aagaatgaga gttgcctaaa ttccagagag	840
acctctttca taactaatgg gagttgcctg gcctccagaa agacctcttt tatgatggcc	900
ctgtgcctta gtagtattta tgaagacttg aagatgtacc aggtggagtt caagaccatg	960
aatgcaaagc ttctgatgga tcctaagagg cagatctttc tagatcaaaa catgctggca	1020
gttattgatg agctgatgca ggccctgaat ttcaacagtg agactgtgcc aaaaaatcc	1080
tcccttgaag aaccggattt ttataaaact aaaatcaagc tctgcatact tcttcatgct	1140
ttcagaattc gggcagtgac tattgataga gtgatgagct atctgaatgc ttccggaagc	1200
ggagctacta acttcagcct gctgaagcag gctggagacg tggaggagaa ccctggacct	1260
atgtgtcacc agcagttggt catctcttgg ttttccctgg ttttctggc atctccctc	1320
gtggccatat gggaactgaa gaaagatgtt tatgtcgtag aattggattg gtatccggat	1380
gccccggag aaatggtggt cctcacctgt gacacccctg aagaagatgg tatcacctgg	1440
accttggacc agagcagtga ggtcttaggc tctggcaaaa cctgaccat ccaagtcaaa	1500
gagtttgag atgctggcca gtacacctgt cacaaaggag gcgaggttct aagccattcg	1560
ctcctgctgc ttcacaaaaa ggaagatgga atttggcca ctgatatttt aaaggaccag	1620
aaagaacca aaaaataagc ctttctaaga tgcgaggcca agaattattc tggacgtttc	1680
acctgctggt ggtgacgac aatcagtact gatttgacat tcagtgtcaa aagcagcaga	1740
ggctcttctg accccaagg ggtgacgtgc ggagctgcta cactctctgc agagagagtc	1800
agaggggaca acaaggagta tgagtactca gtggagtgcc aggaggacag tgcctgcca	1860
gctgctgagg agagtctgcc cattgaggtc atggtggatg ccgttcacaa gctcaagtat	1920
gaaaactaca ccagcagctt cttcatcagg gacatcatca aacctgacct acccaagaac	1980
ttgcagctga agccattaaa gaattctcgg caggtggagg tcagctggga gtacctgac	2040
acctggagta ctccacattc ctacttctcc ctgacattct gcgttcaggt ccagggcaag	2100
agcaagagag aaaagaaaga tagagtcttc acggacaaga cctcagccac ggtcatctgc	2160
cgaaaaatg ccagcattag cgtgcgggcc caggaccgt actatagctc atcttggagc	2220
gaatgggcat ctgtgccctg cagtgagggc agaggcagcc tgctgacctg cggcgacgtc	2280
gaggagaacc ccgggcccatt gggggcaggt gccaccggcc gcgccatgga cgggcccgcgc	2340

ctgctgctgt tgctgcttct gggggtgtcc cttggagggtg ccaaggaggc atgccccaca	2400
ggcctgtaca cacacagcgg tgagtgtgc aaagcctgca acctgggcga ggggtgtggcc	2460
cagccttgtg gagccaacca gaccgtgtgt gagccctgcc tggacagcgt gacgttctcc	2520
gacgtgggtga gcgcgaccga gccgtgcaag ccgtgcaccg agtgcgtggg gctccagagc	2580
atgtcggcgc cgtgcgtgga ggccgatgac gccgtgtgcc gctgcgccta cggtactac	2640
caggatgaga cgactgggcg ctgcgaggcg tgccgcgtgt gcgaggcggg ctcgggcctc	2700
gtgttctcct gccaggacaa gcagaacacc gtgtgcgagg agtccccga cggcacgtat	2760
tccgacgagg ccaaccacgt ggaccctgtc ctgccctgca ccgtgtgcga ggacaccgag	2820
cgccagctcc gcgagtgcac acgctgggcc gacgccgagt gcgaggagat ccctggccgt	2880
tggattacac ggtccacacc cccagagggc tcggacagca cagccccag caccagagag	2940
cctgaggcac ctccagaaca agacctcata gccagcacgg tggcaggtgt ggtgaccaca	3000
gtgatgggca gctccagcc cgtggtgacc cgaggcacca ccgacaacct catccctgtc	3060
tattgtcca tcttggctgc tgtggttgtg ggtcttgttg cctacatagc cttcaagagg	3120
tgaaaaacca aaagaacaag aatttcttgg taagaagccg ggaacagaca acagaagtca	3180
tgaagcccaa gtgaaatcaa aggtgctaaa tggtcgcca ggagacatcc gttgtgcttg	3240
cctgcgtttt ggaagctctg aagtcacatc acaggacacg gggcagtggc aaccttgtct	3300
ctatgccagc tcagtcccat cagagagcga gcgctacca cttctaaata gcaatttcgc	3360
cgttgaagag gaagggcaaa accactagaa ctctccatct tattttcatg tatatgtgtt	3420
catgaatggt atggaactct ctccacccta tatgtagtat aaagaaaagt aggtt	3475
<210> 40	
<211> 3759	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Inserted matrice PD1 locus_IL12a_2A_IL12b (60 nucleotides	
upstream and downstream)	
<400> 40	
ggtggccggg gaggtttgt ggggccaccc agecccttcc tcacctctct ccatctctca	60
gactccccag acaggccctg gaaccccccc accttctccc cagccctgct cgtggtgacc	120
gaaggggaca acgccacctt cacctgcagc ttctccaaca catcgagag cttcgtgcta	180
aactggtacc gcatgagccc cagcaaccag acggacaagc tggccgcctt ccccaggagc	240
cgcagccagc ccggccagga ctgccgcttc cgtgtcacac aactgcccc cgggcgtgac	300

ttccacatga gcgtggtcag ggcccggcgc aatgacagcg gcacctacct ctgtggggcc	360
ggttctggcg tgaacacagac tttgaatttt gaccttctca agttggcggg agacgtggag	420
tccaaccag ggcccatgtg gcccctggg tcagcctccc agccaccgcc ctcacctgcc	480
gcggccacag gtctgcatcc agcggtcgc cctgtgtccc tgcagtgccg gtcagcatg	540
tgtccagcgc gcagcctcct ccttgtggct accctggctc tectggacca cctcagtttg	600
gccagaaacc tcccgtggc cactccagac ccaggaatgt tcccatgcct tcaccactec	660
caaaacctgc tgagggccgt cagcaacatg ctccagaagg ccagacaaac tctagaattt	720
taccttgca cttctgaaga gattgatcat gaagatatca caaaagataa aaccagcaca	780
gtggaggcct gtttaccatt ggaattaacc aagaatgaga gttgcctaaa ttccagagag	840
acctctttca taactaatgg gagggtcctg gcctccagaa agacctcttt tatgatggcc	900
ctgtgcctta gtagtattta tgaagacttg aagatgtacc aggtggagtt caagaccatg	960
aatgcaaagc ttctgatgga tectaagagg cagatctttc tagatcaaaa catgctggca	1020
gttattgatg agctgatgca ggccctgaat ttcaacagtg agactgtgcc acaaaaatcc	1080
tcccctgaag aaccggattt ttataaaact aaaatcaagc tctgcatact tcttcatgct	1140
ttcagaattc gggcagtgc tattgataga gtgatgagct atctgaatgc ttccggaagc	1200
ggagctacta acttcagcct gctgaagcag gctggagacg tggaggagaa ccctggacct	1260
atgtgtcacc agcagttggt catctcttgg ttttccctgg ttttctggc atctccctc	1320
gtggccatat gggaactgaa gaaagatgtt tatgtcgtag aattggattg gtatccggat	1380
gcccctggag aaatggtggt cctcacctgt gacaccctg aagaagatgg tatcacctgg	1440
accttggacc agagcagtga ggtcttaggc tctggcaaaa cctgaccat ccaagtcaaa	1500
gagtttggag atcttgcca gtacacctgt cacaaaggag gcgaggttct aagccattcg	1560
ctcctgctgc ttcacaaaaa ggaagatgga atttgggtcca ctgatatttt aaaggaccag	1620
aaagaacca aaaataagac ctttctaaga tgcgaggcca agaattattc tggacgtttc	1680
acctgctggt ggctgacgac aatcagtact gatitgacat tcagtgtcaa aagcagcaga	1740
ggctcttctg accccaagg ggtgacgtgc ggagctgcta cactctctgc agagagagtc	1800
agaggggaca acaaggagta tgagtactca gtggagtgcc aggaggacag tgcctgcca	1860
gctgtgagg agagtctgcc cattgaggtc atggtggatg ccgttcacaa gctcaagtat	1920
gaaaactaca ccagcagctt cttcatcagg gacatcatca aacctgacct acccaagaac	1980
ttgcagctga agccattaaa gaattctcgg caggtggagg tcagctggga gtacctgac	2040

acctggagta ctccacattc ctacttctcc ctgacattct gcgttcaggt ccagggaag	2100
agcaagagag aaaagaaaga tagagtcttc acggacaaga cctcagccac ggtcatctgc	2160
cgcaaaaatg ccagcattag cgtgcgggcc caggaccgct actatagctc atcttggagc	2220
gaatgggcat ctgtgccctg cagttagggc agaggcagcc tgcigacctg cggcgacgtc	2280
gaggagaacc cggggcccat gggggcaggt gccaccggcc gcgccatgga cggggccgcg	2340
ctgtctgtgt tgtgtcttct ggggtgttcc cttggagggtg ccaaggaggc atgccccaca	2400
ggcctgtaca cacacagcgg tgagtgtctg aaagcctgca acctgggcga ggggtgtggcc	2460
cagccttgtg gagccaacca gaccgtgtgt gagccctgcc tggacagcgt gacgttctcc	2520
gacgtggatga gcgcgaccga gccgtgcaag ccgtgcaccg agtgcgtggg gctccagagc	2580
atgtcggcgc cgtgcgtgga ggccgatgac gccgtgtgcc gctgcgccta cggctactac	2640
caggatgaga cgactgggcg ctgcgaggcg tgcgcgtgtg gcgaggcggg ctgggcctc	2700
gtgttctcct gccaggacaa gcagaacacc gtgtgcgagg agtgccccga cggcacgtat	2760
tccgacgagg ccaaccacgt ggaccctgac ctgccctgca ccgtgtgcga ggacaccgag	2820
cgccagctcc gcgagtgcac acgctgggcc gagcccgagt gcgaggagat ccctggccgt	2880
tggattacac ggtccacacc cccagagggc tcggacagca cagccccag caccagagag	2940
cctgaggcac ctccagaaca agacctcata gccagcacgg tggcaggtgt ggtgaccaca	3000
gtgatgggca gctcccagcc cgtggtgacc cgaggcacca ccgacaacct catccctgtc	3060
tattgtccca tcttggctgc tgtggttgtg ggtcttggg cctacatagc cttcaagagg	3120
tgatctagag ggcccgttta aaccgctga tcagcctga ctgtgccttc tagttgccag	3180
ccatctgttg ttigcccctc ccccgctgcct tccttgaccc tgggaaggtgc cactccact	3240
gtcctttcct aataaaatga ggaaattgca tcgattgtc tgagttagtg tcattctatt	3300
ctggggggtg ggggtgggca ggacagcaag ggggaggatt gggaagacaa tagcaggcat	3360
gctggggatg cggtgggctc tatgactagt ggcaattcg gcgcagatca aagagagcct	3420
gcgggcagag ctgagggtga cagggtcggc ctcgagggcc ccggggcagg ggtgagctga	3480
gccggtcctg ggggtgggtgt cccctcctgc acaggatcag gagctccagg gtcgtagggc	3540
agggaccccc cagctccagt ccagggtctt gtctgcacc tggggaatgg tgaccggcat	3600
ctctgtctc tagctctgga agcaccccag cccctctagt ctgccctcac ccctgacct	3660
gacctccac cctgacccg tcctaacccc tgacctttgt gcccttcag agagaagggc	3720
agaagtgcc acagcccacc ccagcccctc acccaggcc	3759

<210> 41
 <211> 60
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> upstream TRAC locus polynucleotide sequence
 <400> 41
 atgagatcat gtctaacc tgatcctctt gtccacaga tatccagaac cctgaccctg 60
 60
 <210> 42
 <211> 60
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> downstream TRAC locus polynucleotide sequence
 <400> 42
 gaaacagtga gccttgttct ggcagtccag agaatgacac gggaaaaaag cagatgaaga 60
 60
 <210> 43
 <211> 60
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> upstream CD25 locus polynucleotide sequence
 <400> 43
 agtgctggct agaaaccaag tgctttactg catgcacatc atttagcaca gttagttgct 60
 60
 <210> 44
 <211> 52
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> downstream CD25 locus polynucleotide sequence
 <400> 44
 gaatggtatg gaactctctc caccctatat gtagtataaa gaaaagtagg tt 52
 <210> 45
 <211> 60

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> upstream PD1 locus polynucleotide sequence
 <400> 45
 ggtggccggg gaggctttgt ggggccacc agcccttcc tcacctctct ccattctctca 60
 60
 <210> 46
 <211> 60
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> downstream PD1 locus polynucleotide sequence
 <400> 46
 tgcccttcca gagagaaggg cagaagtgcc cacagccac cccagccct caccaggcc 60
 60
 <210> 47
 <211> 759
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> IL-12a polynucleotide
 <400> 47
 atgtggcccc ctgggtcagc ctcccagcca ccgccctcac ctgccgcggc cacaggtctg 60
 catccagcgg ctgccctgt gtccctgcag tgccggctca gcatgtgtcc agcgcgcagc 120
 ctctctcttg tggtacctt ggctctctg gaccacctca gtttgccag aaacctcccc 180
 gggccactc cagaccagg aatgttcca tgccttcacc actccaaaa cctgctgagg 240
 gccgtcagca acatgtcca gaaggccaga caaactctag aattttacc ttgcattct 300
 gaagagattg atcatgaaga tatcacaaaa gataaaacca gcacagtgga ggcctgttta 360
 ccattggaat taaccaagaa tgagagttgc ctaaattcca gagagacctc ttccataact 420
 aatgggagtt gcttggctc cagaaagacc tcttttatga tggccctgtg ccttagtagt 480
 atttatgaag acttgaagat gtaccagggt gagttcaaga ccatgaatgc aaagcttctg 540
 atggatccta agaggcagat ctttctagat caaaacatgc tggcagttat tgatgagctg 600
 atgcaggccc tgaatttcaa cagtgagact gtgccacaaa aatcctccct tgaagaaccg 660
 gatatttata aaactaaaat caagctctgc atacttcttc atgctttcag aattcgggca 720

gtgactattg atagagtgat gagctatctg aatgcttcc 759

<210> 48

<211> 984

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> IL12b polynucleotide

<400> 48

atgtgtcacc agcagttggt catctcttgg ttttcctgg ttttctggc atctccctc 60

gtggccatat gggaactgaa gaaagatgtt tatgtcgtag aattggattg gtatccggat 120

gcccctggag aaatggtggt cctcacctgt gacacccctg aagaagatgg tatcacctgg 180

accttggacc agagcagtga ggtcttaggc tctggcaaaa cctgaccat ccaagtcaaa 240

gagtttggag atgctggcca gtacacctgt cacaaaggag gcgaggttct aagccattcg 300

ctcctgctgc ttcacaaaaa ggaagatgga atttggcca ctgatatttt aaaggaccag 360

aaagaacca aaaaataagc ctttctaaga tgcgaggcca agaattatc tggacgttcc 420

acctgctggt ggctgacgac aatcagtact gatttgacat tcagtgtaa aagcagcaga 480

ggctcttctg accccaagg ggtgacgtgc ggagctgcta cactctctgc agagagagtc 540

agaggggaca acaaggagta tgagtactca gtggagtgcc aggaggacag tgcctgcccc 600

gctgctgagg agagtctgcc cattgaggtc atggtggatg ccgttcacaa gctcaagtat 660

gaaaactaca ccagcagctt cttcatcagg gacatcatca aacctgaccc acccaagaac 720

ttgcagctga agccattaaa gaattctcgg caggtggagg tcagctggga gtacctgac 780

acctggagta ctccacattc ctacttctcc ctgacattct gcgttcaggt ccagggaag 840

agcaagagag aaaagaaaga tagagtcttc acggacaaga cctcagccac ggtcatctgc 900

cgcaaaaatg ccagcattag cgtgcgggcc caggaccgct actatagctc atcttggagc 960

gaatgggcat ctgtgccctg cagt 984

<210> 49

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> IL15 polynucleotide

<400> 49

ggcattcatg tcttcatttt gggctgtttc agtgcagggc ttcctaaaac agaagccaac 60

tgggtgaatg taataagtga tttgaaaaaa attgaagatc ttattcaatc tatgcatatt 120

gatgctactt tatatacgga aagtgatgtt cacccagtt gcaaagtaac agcaatgaag	180
tgctttctct tggagttaca agttatttca cttagatccg gagatgcaag tattcatgat	240
acagtagaaa atctgatcat cctagcaaac aacagtttgt cttctaattg gaatgtaaca	300
gaatctggat gcaaagaatg tgaggaactg gaggaaaaaa atattaaaga atttttgcag	360
agttttgtac atattgtcca aatgttcac aacacttct	399
<210> 50	
<211> 525	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> sIL15ra polynucleotide	
<400> 50	
atcacgtgcc ctcccccat gtccgtggaa cacgcagaca tctgggtcaa gagctacagc	60
ttgtactcca gggagcggta catttgtaac tctggtttca agcgtaaagc cggcacgtcc	120
agcctgacgg agtgcgtgtt gaacaaggcc acgaatgtcg cccactggac aacccccagt	180
ctcaaagca ttagagacc tgccctggtt caccaaaggc cagcgccacc ctccacagta	240
acgacggcag gggtagcccc acagccagag agcctctccc cttctggaaa agagcccga	300
gttcatctc ccagctcaaa caacacagcg gccacaacag cagctattgt cccgggtcc	360
cagctgatgc ctcaaaatc accttcaca ggaaccacag agataagcag tcatgagtc	420
tcccacggca cccctctca gacaacagcc aagaactggg aactcacagc atccgcctcc	480
caccagccgc caggtgtgta tccacagggc cacagcgaca ccaact	525
<210> 51	
<211> 1818	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> soluble GP130 polynucleotide	
<400> 51	
atgctgacac tgcagacttg gctggtgcag gcactgttta tttttctgac tactgaatca	60
actggcgaac tgetggacc ttgtggctac atcagccctg agtccccagt ggtgcagctg	120
cacagcaact tcaccgccgt gtgcgtgctg aaggagaagt gtatggacta ctttcacgtg	180
aacgccaatt atatcgtgtg gaaaaccaac cacttcacaa tcccaagga gcagtacacc	240
atcatcaata ggacagccag ctccgtgacc ttacagaca tcgcctccct gaacatccag	300

ctgacctgca atatacctgac attcggccag ctggagcaga acgtgtatgg catcaccatc	360
atctctggcc tgccttcga gaagcctaag aacctgagct gcatcgtgaa tgagggaag	420
aagatgcggt gtgagtggga cggcggcaga gagacacacc tggagacaaa cttcacctg	480
aagtcgagt gggccacaca caagtttgcc gactgcaagg ccaagcgca taccacaaca	540
tcctgtaccg tggattactc tacagtgtat ttgtgaaca tcgaagtgtg ggtggaggcc	600
gagaatgcc tgggaaggt gacctccgac cacatcaact tcgatccgt gtacaaggtg	660
aagcctaacc caccacaca tctgagcgtg atcaattccg aggagctgtc tagcatcctg	720
aagctgacct ggacaaacc atctatcaag agcgtgatca tcctgaagta caatatccag	780
tatcggacca aggacgctc cacatggagc cagatccctc cagaggatac cgccagcaca	840
agatcctctt tcaccgtgca ggacctgaag cccttcacag agtacgtgtt tcggatcaga	900
tgtatgaagg aggacggca gggctactgg agcgattggt ccgaggagcc cagcgcatc	960
acctatgagg acaggcctc taaggcccc agcttctggt acaagatcga tccatccac	1020
accagggt atcgacagt gcagctggtg tggaaaacc tgcctctt cgaggccaac	1080
ggcaagatcc tggactacga ggtgacctg acacggtgga agtccacct gcagaactat	1140
accgtgaatg ccaccaagct gacagtgaac ctgacaaatg atcggtaact ggccacctg	1200
acagtgagaa acctggtggg caagctgac gccgccgtgc tgaccatccc tgcctcgat	1260
ttccaggcca cacaccagt gatggacctg aaggccttc ccaaggataa tatgctgtgg	1320
gtggagtgga ccacacctag agagtccgtg aagaagtaca tcctggagtg gtgcgtgctg	1380
tctgacaagg cccatgtat caccgactgg cagcaggagg atggcacctg gcacaggaca	1440
tatctgcgcg gcaacctggc cgagtctaag tgttacctga tcaccgtgac acccgtgtat	1500
gcagacggac caggctctcc tgagagcatc aaggcctacc tgaagcaggc accaccaagc	1560
aagggaacaa ccgtgcggac aaagaaggtc ggcaagaatg aggcctgtct ggagtgggac	1620
cagctgcctg tggatgtgca gaacggcttc atcaggaatt acaccatctt ttatcgaca	1680
atcatcggca acgagacagc cgtgaatgtg gacagctccc acaccgagta tacactgtct	1740
agcctgacct ccgatacact gtacatggtg aggatggccg cctatacaga cgaggcggc	1800
aaggatggcc ccgagttt	1818
<210> 52	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> IgE signal sequence	

<400> 52

ggtaccgggt cgcaccat ggactggacc tggattctgt tcctcgtggc tgctgctaca 60

agagtgcaca gc 72

<210> 53

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> F2A

<400> 53

ggttctggcg tgaacagac ttggaatttt gaccttctca agttggcggg agacgtggag 60

tccaaccag ggccc 75

<210> 54

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> P2A

<400> 54

ggaagcggag ctactaactt cagcctgctg aagcaggctg gagacgtgga ggagaaccct 60

ggacct 66

<210> 55

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> T2A

<400> 55

gagggcagag gcagcctgct gacctgcggc gacgtcgagg agaaccgccg gcc 54

<210> 56

<211> 825

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> LNGFR

<400> 56

atgggggcag gtgccaccgg ccgcgccatg gacgggccgc gcctgctgct gttgctgctt 60

ctgggggtgt cccttggagg tgccaaggag gcatgccccca caggcctgta cacacacagc 120

ggtgagtgtt gcaaagcctg caacctgggc gaggggtgtg cccagccttg tggagccaac 180

cagaccgtgt gtgagccctg cctggacagc gtgacgttct ccgacgtggt gagcgcgacc 240

gagccgtgca agccgtgcac cgagtgcgtg gggctccaga gcatgtcggc gccgtgcgtg 300

gaggccgatg acgccgtgtg ccgctgcgcc tacggctact accaggatga gacgactggg 360

cgctgcgagg cgtgccgctg gtgcgaggcg ggctcgggcc tcgtgttctc ctgccaggac 420

aagcagaaca ccgtgtgcga ggagtgcgcc gacggcacgt attccgacga ggccaaccac 480

gtggaccctg gcctgccctg caccgtgtgc gaggacaccg agcgccagct ccgcgagtgc 540

acacgtctgg ccgacgccga gtgcgaggag atccctggcc gttggattac acggtccaca 600

ccccagagg gctcggacag cacagcccc agcaccagg agcctgaggc acctccagaa 660

caagacctca tagccagcac ggtggcaggt gtggtgacca cagtgatggg cagctcccag 720

cccgtggtga cccgaggcac caccgacaac ctcatccctg tctattgctc catcctggct 780

gctgtggttg tgggtcttgt ggcctacata gccttcaaga ggtga 825

<210> 57

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IL-12a polypeptide

<400> 57

Met Trp Pro Pro Gly Ser Ala Ser Gln Pro Pro Pro Ser Pro Ala Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg

65 70 75 80

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

85 90 95
 Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys
 100 105 110
 Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu
 115 120 125

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

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

 <210> 58
 <211> 328
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> IL12b polypeptide

 <400> 58
 Met Cys His Gln Gln Leu Val Ile Ser Trp Phe Ser Leu Val Phe Leu
 1 5 10 15
 Ala Ser Pro Leu Val Ala Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val
 20 25 30
 Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu

35 40 45
 Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln
 50 55 60
 Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys

 65 70 75 80
 Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val
 85 90 95
 Leu Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp
 100 105 110
 Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe
 115 120 125
 Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp
 130 135 140

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

 210 215 220
 Ser Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn
 225 230 235 240
 Leu Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp
 245 250 255
 Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr
 260 265 270
 Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg
 275 280 285

Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala
290 295 300

Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser
305 310 315 320

Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser
325

<210> 59

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IL15 polypeptide

<400> 59

Gly Ile His Val Phe Ile Leu Gly Cys Phe Ser Ala Gly Leu Pro Lys
1 5 10 15

Thr Glu Ala Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu
20 25 30

Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser
35 40 45

Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu
50 55 60

Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp
65 70 75 80

Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn
85 90 95

Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu
100 105 110

Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met
115 120 125

Phe Ile Asn Thr Ser
130

<210> 60

<211> 175

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> sIL15ra polypeptide

<400> 60

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

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

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

145	150	155	160
His Gln Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly His Ser Asp Thr Thr			
165	170	175	

<210> 61

<211> 606

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> soluble gp130

<400> 61

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

1 5 10 15
 Thr Thr Glu Ser Thr Gly Glu Leu Leu Asp Pro Cys Gly Tyr Ile Ser
 20 25 30

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

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

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

 245 250 255

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

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

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

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

Tyr Leu Lys Gln Ala Pro Pro Ser Lys Gly Pro Thr Val Arg Thr Lys
515 520 525

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

530 535 540
Asp Val Gln Asn Gly Phe Ile Arg Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Arg Thr
545 550 555 560

Ile Ile Gly Asn Glu Thr Ala Val Asn Val Asp Ser Ser His Thr Glu
565 570 575

Tyr Thr Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Thr Leu Tyr Met Val Arg Met
580 585 590

Ala Ala Tyr Thr Asp Glu Gly Gly Lys Asp Gly Pro Glu Phe
595 600 605

<210> 62

<211> 836

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> soluble gp130 fused to a Fc

<400> 62

Met Leu Thr Leu Gln Thr Trp Leu Val Gln Ala Leu Phe Ile Phe Leu
1 5 10 15

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

Pro Glu Ser Pro Val Val Gln Leu His Ser Asn Phe Thr Ala Val Cys
35 40 45

Val Leu Lys Glu Lys Cys Met Asp Tyr Phe His Val Asn Ala Asn Tyr

50 55 60
Ile Val Trp Lys Thr Asn His Phe Thr Ile Pro Lys Glu Gln Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Ile Asn Arg Thr Ala Ser Ser Val Thr Phe Thr Asp Ile Ala Ser
85 90 95

Leu Asn Ile Gln Leu Thr Cys Asn Ile Leu Thr Phe Gly Gln Leu Glu
100 105 110

Gln Asn Val Tyr Gly Ile Thr Ile Ile Ser Gly Leu Pro Pro Glu Lys
115 120 125

Pro Lys Asn Leu Ser Cys Ile Val Asn Glu Gly Lys Lys Met Arg Cys
130 135 140

Glu Trp Asp Gly Gly Arg Glu Thr His Leu Glu Thr Asn Phe Thr Leu
145 150 155 160

Lys Ser Glu Trp Ala Thr His Lys Phe Ala Asp Cys Lys Ala Lys Arg
165 170 175

Asp Thr Pro Thr Ser Cys Thr Val Asp Tyr Ser Thr Val Tyr Phe Val
180 185 190

Asn Ile Glu Val Trp Val Glu Ala Glu Asn Ala Leu Gly Lys Val Thr
195 200 205

Ser Asp His Ile Asn Phe Asp Pro Val Tyr Lys Val Lys Pro Asn Pro
210 215 220

Pro His Asn Leu Ser Val Ile Asn Ser Glu Glu Leu Ser Ser Ile Leu
225 230 235 240

Lys Leu Thr Trp Thr Asn Pro Ser Ile Lys Ser Val Ile Ile Leu Lys
245 250 255

Tyr Asn Ile Gln Tyr Arg Thr Lys Asp Ala Ser Thr Trp Ser Gln Ile
260 265 270

Pro Pro Glu Asp Thr Ala Ser Thr Arg Ser Ser Phe Thr Val Gln Asp
275 280 285

Leu Lys Pro Phe Thr Glu Tyr Val Phe Arg Ile Arg Cys Met Lys Glu
290 295 300

Asp Gly Lys Gly Tyr Trp Ser Asp Trp Ser Glu Glu Ala Ser Gly Ile
305 310 315 320

Thr Tyr Glu Asp Arg Pro Ser Lys Ala Pro Ser Phe Trp Tyr Lys Ile
325 330 335

Asp Pro Ser His Thr Gln Gly Tyr Arg Thr Val Gln Leu Val Trp Lys
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Phe Glu Ala Asn Gly Lys Ile Leu Asp Tyr Glu Val

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

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

 485 490 495
 Thr Pro Val Tyr Ala Asp Gly Pro Gly Ser Pro Glu Ser Ile Lys Ala
 500 505 510
 Tyr Leu Lys Gln Ala Pro Pro Ser Lys Gly Pro Thr Val Arg Thr Lys
 515 520 525
 Lys Val Gly Lys Asn Glu Ala Val Leu Glu Trp Asp Gln Leu Pro Val
 530 535 540
 Asp Val Gln Asn Gly Phe Ile Arg Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Arg Thr
 545 550 555 560

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

610 615 620
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

625 630 635 640
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

645 650 655
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

660 665 670
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

675 680 685
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

690 695 700

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
705 710 715 720

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
725 730 735

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
740 745 750

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
755 760 765

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

770 775 780

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
785 790 795 800

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
805 810 815

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
820 825 830

Ser Pro Gly Lys

835

<210> 63

<211> 7711

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matrice TRAC locus_CubiCAR CD22 pCLS30056 full sequence

<400> 63

```
gtggcacttt tcggggaaat gtgcgcggaa cccctatttg tttatttttc taaatacatt      60
caaatatgta tccgctcatg agacaataac cctgataaat gttcaataa tattgaaaaa      120
ggaagagtat gatlattcaa catttccgtg tcgcccttat tccctttttt gcggcatttt      180
gccttctctg ttttctcac ccagaaacgc tggtgaaagt aaaagatgct gaagatcagt      240
tgggtgcacg agtgggttac atcgaactgg atctcaacag cggtaagatc cttgagagtt      300
ttcgccccga agaacgtttt ccaatgatga gcacttttaa agttctgcta tgtggcgcgg      360
```

```
tattatcccg tattgacgcc gggcaagagc aactcggtcg ccgcatacac tattctcaga      420
atgacttggg tgagtactca ccagtcacag aaaagcatct tacggatggc atgacagtaa      480
gagaattatg cagtgtgcc ataaccatga gtgataacac tgcggccaac ttacttctga      540
caacgatcgg aggaccgaag gagctaaccg cttttttgca caacatgggg gatcatgtaa      600
ctcgcttga tcgttgggaa ccggagctga atgaagccat accaaacgac gagcgtgaca      660
ccacgatgcc tgtagcaatg gcaacaacgt tgcgcaaact attaactggc gaactactta      720
ctctagcttc ccggcaacaa ttaatagact ggatggagge ggataaagtt gcaggaccac      780
```

```
ttctgcgtc gcccttccg gctggtggtt ttattgtga taaatctgga gccggtgagc      840
gtggttctcg cggatcatt gcagcactgg ggccagatgg taagccctcc cgtatcgtag      900
ttatctacac gacggggagt caggcaacta tggatgaacg aaatagacag atcgctgaga      960
taggtgcctc actgattaag cattggtaac tgcagacca agtttactca tatatacttt      1020
agattgattt aaaacttcat ttttaattta aaaggatcta ggtgaagatc ctttttgata      1080
atctcatgac caaaatccct taacgtgagt tttcgttcca ctgagcgtca gaccccgtag      1140
aaaagatcaa aggatcttct tgagatcctt tttttctgcg cgtaatctgc tgccttgcmaa      1200
```

```
caaaaaaac accgctacca gcggtgggtt gtttgccgga tcaagagcta ccaactcttt      1260
ttccgaaggt aactggcttc agcagagcgc agataccaaa tactgttctt ctagtgtagc      1320
cgtagttagg ccaccacttc aagaactctg tagcacgcc tacatactc gctctgctaa      1380
tcctgttacc agtggctgct gccagtggcg ataagtcgtg tcttaccggg ttggactcaa      1440
gacgatagtt accggataag gcgcagcggg cgggctgaac ggggggttcg tgcacacagc      1500
ccagcttggg gcgaacgacc tacaccgaac tgagatacct acagcgtgag ctatgagaaa      1560
```

gcgccacgct tcccgaaggg agaaaggcgg acaggtatcc ggtaagcggc agggtcggaa	1620
caggagagcg cagcagggag cttccagggg gaaacgcctg gtatctttat agtcctgtcg	1680
ggtttcgcca cctctgactt gagcgtcgat ttttgtgatg ctctgcaggg gggcggagcc	1740
tatggaaaaa cgccagcaac gcggcctttt tacggttcct ggcccttttg tggccttttg	1800
ctcacatggt ctttctcgcg ttatccctg attctgtgga taaccgtatt accgcctttg	1860
agtgagctga taccgctcgc cgcagccgaa cgaccgagcg cagcgagtca gtgagcgagg	1920
aagcggagag cgcccaatac gcaaaccgcc tctccccgcg cgttggccga ttcattaatg	1980
cagctggcac gacaggtttc ccgactggaa agcgggcagt gagcgcaacg caattaatgt	2040
gagttagctc acicattagg caccacaggc ttacacttt atgcttccgg ctctgatgtt	2100
gtgtggaatt gtgagcggat aacaatttca cacaggaaac agctatgacc atgattacgc	2160
caagcgcgtc aattaaccct cactaaaggg aacaaaagct gtttaattaat tgctgggcct	2220
ttttcccatg cctgccitta ctctgccaga gttatatgct tggggttttg aagaagatcc	2280
tattaaataa aagaataagc agtattatta agtagccctg catttcaggt ttccttgagt	2340
ggcagccag gcttgccgt gaacgttcac tgaatcatg gcctcttggc caagattgat	2400
agcttgtgcc tgtccctgag tccagttcca tcacgagcag ctggtttcta agatgctatt	2460
tcccgataa agcatgagac cgtgacttgc cagccccaca gagccccgcc ctgtgccatc	2520
actggcatct ggactccagc ctgggttggg gcaaagaggg aaatgagatc atgtcctaac	2580
cctgatcctc ttgtccaca gatatccagt acccctacga cgtgcccgcac tacgcctccg	2640
gtgagggcag aggaagtctt ctaacatgcg gtgacgtgga ggagaatccg ggccccggat	2700
ccgctctgcc cgtcaccgct ctgctgctgc cactggcact gctgctgcac gctgctaggc	2760
ccggaggggg aggcagctgc ccctacagca accccagcct gtgcagcgga ggcggcgga	2820
gcggcggagg gggtagccag gtgcagctgc agcagagcgg ccctggcctg gtgaagccaa	2880
gccagacact gtcctgacc tgcgcatca gcggcgattc cgtgagctcc aactccgccg	2940
cctggaattg gatcaggcag tccccttctc ggggcctgga gtggctggga aggacatact	3000
atcggcttaa gtgttacaac gattatgccg tgtctgtgaa gagcagaatc acaatcaacc	3060
ctgacacctc caagaatcag ttctctctgc agctgaatag cgtgacacca gaggacaccg	3120
ccgtgtacta ttgcgccagg gaggtgaccg gcgacctgga ggatgccttt gacatctggg	3180
gccagggcac aatggtgacc gtgagctccg gaggcggcgg atctggcgga ggaggaagtg	3240
ggggcgcgcg gagtgatata cagatgacac agtccccatc ctctctgagc gcctccgtgg	3300

gcgacagagt gacaatcacc tgtagggcct cccagacat ctggctttac ctgaactggt	3360
atcagcagag gcccggcaag gccctaatac tgctgatcta cgcagcaagc tcctgcaga	3420
gcggagtgcc atccagattc tctggcagg gctccggcac agacttcacc ctgacatct	3480
ctagcctgca ggccgaggac ttgccacat actattgcca gcagctttat agcatcccc	3540
agacatttgg ccagggcacc aagctggaga tcaagtcgga tcccgaagc ggagggggag	3600
gcagctgccc ctacagcaac cccagcctgt gcagcggagg cggcggcagc gagctgccc	3660
cccagggcac ctctccaac gtgtccacca acgtgagccc agccaagccc accaccaccg	3720
ctgttctta ttcaatcct tcctgtgtg cccccacc aacccccgt ccaaggcccc	3780
ctacccccgc accaactatt gcctccagc cactctcact gcggcctgag gcctgtcggc	3840
ccgtgctgg aggcgcagtg catacaagg gcctcgattt cgcctgcgat attacatct	3900
gggcacccct cgcggcacc tgcggggtgc ttctctctc cctggtgatt accctgtatt	3960
gcagacgggg ccgaagaag ctctctaca ttttaagca gcctttcatg cggccagtgc	4020
agacaacca agaggaggat ggggtttcct gcagattccc tgaggaagag gaaggcgggt	4080
gcgagctgag agtgaagttc tccaggagcg cagatgcccc cgcctatcaa cagggccaga	4140
accagctcta caacgagctt aacctcggga ggcgcaaga atacgacgtg ttggataaga	4200
gaagggggcg ggaccccgag atgggaggaa agccccggag gaagaacct caggagggcc	4260
tgtacaacga gctgcagaag gataagatgg ccgaggccta ctacagatc gggatgaagg	4320
gggagcggcg ccgcgggaag gggcacgatg ggctctacca ggggctgagc acagccaca	4380
aggacacata cgacgccttg cacatgcagg cccttcacc cggggaatag tctagagggc	4440
ccgtttaaac ccgtgatca gcctcgactg tgccttctag ttgccagcca tctgttgtt	4500
gcccccccc cgtgccttcc ttgacctgg aaggtgccac tcccactgtc ctttctaat	4560
aaaatgagga aattgcatc cattgtctga gtaggtgtca ttctattctg gggggtgggg	4620
tggggcagga cagcaagggg gaggattggg aagacaatag caggcatgct ggggatgcgg	4680
tgggctctat gactagtggc gaattcccgt gtaccagctg agagactcta aatccagtga	4740
caagtctgtc tgcctattca ccgattttga ttctcaaca aatgtgtcac aaagtaagga	4800
ttctgatgtg tatatcacag acaaaactgt gctagacatg aggtctatgg acttcaagag	4860
caacagtgtc gtggcctgga gcaacaatc tgactttgca tgtgcaaag cttcaacaa	4920
cagcattatt ccagaagaca ctttctccc cagcccagg aagggcagct ttggtgcctt	4980
cgcaggtgtt ttcttgctt caggaatggc caggttctgc ccagagctct ggtcaatgat	5040
gtctaaaact cctctgattg gtggctctcg cttatccat tgccacaaa accctctttt	5100
tactaagcga tcgtccggt gcccgctcag ggcagagcg cacatcgccc acagtccccg	5160

agaagttggg gggaggggtc ggcaattgaa cgggtgccta gagaaggtgg cgcggggtaa	5220
actgggaaag tgatgtcgtg tactggctcc gcctttttcc cgagggtggg ggagaaccgt	5280
atataagtgc agtagtcgcc gtgaacgttc tttttcgcaa cgggtttgcc gccagaacac	5340
agctgaagct tcgaggggct cgcattcttc cttcacgcgc ccgccgcct acctgaggcc	5400
gccatccacg ccggttgagt cgcgttctgc cgcctcccgc ctgtggtgcc tctgaactg	5460
cgtccgccgt ctaggtaagt ttaaagctca ggtcgagacc gggcctttgt ccggcgctcc	5520
cttgagcct acctagactc agccggctct ccacgctttg cctgaccctg cttgctcaac	5580
tctacgtctt tgtttcgttt tctgttctgc gccgttacag atccaagctg tgaccggcgc	5640
ctacctgaga tcaccggcgc caccatggct tcttaccctg gacaccagca tgcttctgcc	5700
tttgaccagg ctgccagatc cagggggccac tccaacagga gaactgccct aagaccaga	5760
agacagcagg aagccactga ggtgaggcct gacgagaaga tgccaacct gctgagggtg	5820
tacattgatg gacctcatgg catgggcaag accaccacca ctcaactgct ggtggcactg	5880
ggctccaggg atgacattgt gtatgtgcct gagccaatga cctactggag agtgctagga	5940
gcctctgaga ccattgccaa catctacacc acccagcaca ggctggacca gggagaaatc	6000
tctgtcggag atgtctgtgt ggtgatgacc tctgccaga tcacaatggg aatgccctat	6060
gctgtgactg atgtgttct ggctcctcac attggaggag aggctggctc ttctcatgcc	6120
cctccacctg cctgaccct gatctttgac agacaccca ttgcagcct gctgtgtac	6180
ccagcagcaa ggtacctcat gggctccatg accccacagg ctgtgctggc ttttgtggcc	6240
ctgatccctc caacctccc tggcaccaac attgttctgg gagcactgcc tgaagacaga	6300
cacattgaca ggctggcaaa gaggcagaga cctggagaga gactggacct ggccatgctg	6360
gctgcaatca gaaggggtga tggactgctg gcaaacactg tgagatacct ccagtgtgga	6420
ggctcttgga gagaggactg gggacagctc tctggaacag cagtgcctcc tcaaggagct	6480
gagccccagt ccaatgctgg tccaagacc cacattgggg acacctgtt caccctgttc	6540
agagccctg agctgctggc tccaatgga gacctgtaca atgtgtttgc ctgggctctg	6600
gatgttctag ccaagaggct gaggtccatg catgtgttca tctggacta tgaccagtec	6660
cctgctggat gcagagatgc tctgtgcaa ctaacctctg gcatggtgca gacctatgtg	6720
accacccctg gcagcatccc caccatctgt gacctagcca gaacctttgc caggagatg	6780
ggagaggcca actaaggcgc gccactcgag cgctagctgg ccagacatga taagatacat	6840
tgatgagttt ggacaaacca caactagaat gcagtgaata aatgcttta tttgtgaaat	6900
ttgtgatgct attgctttat ttgtaacat tataagctgc aataaacaag ttaacaaca	6960
caattgcatt cattttatgt ttcaggttca gggggagggtg tgggaggttt tttaaagcaa	7020

gtaaaacctc tacaaatgtg gtatggaagg cgcgcccaat tcgccctata gtgagtcgta 7080

ttacgtcgcg ctactggcc gtcgttttac aacgtcgtga ctgggaaaac cctggcgta 7140

cccaacttaa tcgccttgca gcacatcccc ctttcgccag ctggcgtaat agcgaagagg 7200

cccgcaccga aacgcccttc ccaacagtig cgcagcctga atggcgaatg ggagcgcct 7260

gtagcggcgc attaagcgcg gcgggtgtgg tggttacgcg cagcgtgacc gctacacttg 7320

ccagcgcct agcgcgcgt ctttcgctt tcttccttc ctttcgcgc acgttcgcgc 7380

gctttccccg tcaagctcta aatcgggggc tccttttagg gttccgattt agtgctttac 7440

ggcacctcga ccccaaaaaa cttgattagg gtgatggttg gcctgtagtg ggccatagcc 7500

ctgatagacg gttttcgcg ctttgacgtt ggagtccacg ttcittaata gtggactctt 7560

gttccaaact ggaacaacac tcaacctat ctcggtctat tcttttgatt tataagggat 7620

tttgccgatt tcggcctatt gggttaaaaa tgagctgatt taacaaaaat ttaacgcgaa 7680

ttttaacaaa atattaacgc ttacaattta g 7711

<210> 64

<211> 7502

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matrice CD25 locus_IL15_2A_sIL15Ra pCLS30519 full sequence

<400> 64

gtttattatt cctgttcac agctattgtc tgccatataa aaacttaggc caggcacagt 60

ggctcacacc tgiaatccca gcactttgga aggccgaggc aggcagatca caaggtcagg 120

agttcgagac cagcctggcc aacatagcaa aaccccatct ctactaaaaa tacaaaaatt 180

agccaggcat ggtggcgtgt gcactggttt agagttagga ccacattttt ttggtgccgt 240

gttacacata tgaccgtgac tttgttacac cactacagga ggaagagtag aagaacaatc 300

ggttctggcg tgaacagac tttgaatttt gaccttctca agttggcggg agacgtggag 360

tccaaccag ggcccgttac cgggtccgcc accatggact ggacctggat tctgttcctc 420

gtggctgctg ctacaagagt gcacagcggc attcatgtct tcattttggg ctgtttcagt 480

gcagggttc ctaaacaga agccaactgg gtgaatgtaa taagtattt gaaaaaatt 540

gaagatctta ttcaatctat gcatattgat gctactttat atacggaaag tgatgttcac 600

cccagttgca aagtaacagc aatgaagtgc tttctcttgg agttacaagt tatttcactt 660

gagtcggag atgcaagat tcatgataca gtgaaaaatc tgatcatcct agcaacaac 720

agtttgcctt ctaatgggaa tgtaacagaa tctggatgca aagaatgtga ggaactggag 780

gaaaaaaata ttaaagaatt ttgagagat ttgtacata ttgtccaaat gtatcatcaac	840
acttctggaa gcggagctac taacttcagc ctgctgaagc aggcctggaga cgtggaggag	900
aacctggac ctgggaccgg ctctgcaacc atggattgga cgtggatcct gtttctcgtg	960
gcagctgcca caagagtcca cagtatcacg tgccctcccc ccatgtccgt ggaacacgca	1020
gacatctggg tcaagagcta cagcttgtac tccaggagc ggtacatttg taactctggt	1080
ttcaagcgt aagccggcac gtccagcctg acggagtgcg tgttgaacaa ggccacgaat	1140
gtcggccact ggacaacccc cagtctcaaa tgcattagag accctgccct ggttcaccaa	1200
aggccagcgc caccctccac agtaacgacg gcaggggtga cccacagcc agagagcctc	1260
tccccctctg gaaaagagcc cgcagcttca tctcccagct caaacaacac agcggccaca	1320
acagcagcta ttgtcccggt ctcccagctg atgccttcaa aatcaccttc cacaggaacc	1380
acagagataa gcagtcata gtccctccac ggcccccct ctcagacaac agccaagaac	1440
tgggaactca cagcatccgc ctcccaccag ccgccagggtg tgtatccaca gggccacagc	1500
gacaccactg agggcagagg cagcctgctg acctgcggcg acgtcgagga gaaccccggtg	1560
cccatggggg caggtgccac cgcccgcgcc atggacgggc cgcgcctgct gctgttgctg	1620
cttctggggg tgtcccttgg aggtgccaag gaggcattgc ccacaggcct gtacacacac	1680
agcggtgagt gctgcaaagc ctgcaacctg ggccgagggtg tggcccagcc ttgtggagcc	1740
aaccagaccg tgtgtgagcc ctgcctggac agcgtgacgt tctccgacgt ggtgagcgcg	1800
accgagccgt gcaagccgtg caccgagtgc gtggggctcc agagcatgtc ggcgcctgtc	1860
gtggaggcgc atgacccgt gtgcgctgc gcctacggct actaccagga tgagacgact	1920
gggcgctgcg aggcgtgccg cgtgtgcgag gcgggctcgg gcctcgtgtt ctctgccag	1980
gacaagcaga acaccgtgtg cgaggagtgc cccgacggca cgtattccga cgaggccaac	2040
cacgtggacc cgtgcctgcc ctgcaccgtg tgcgaggaca ccgagcgcca gctccgcgag	2100
tgcacacgt gggccgacgc cgagtgcgag gagatccctg gccgttggat tacacggtcc	2160
acacccccag agggctcgga cagcacagcc cccagcacc aggagcctga ggcacctcca	2220
gaacaagacc tcatagccag cacggtggca ggtgtggtga ccacagtgt ggcagctcc	2280
cagcccggtg tgaccgagg caccaccgac aacctcatcc ctgtctattg ctccatcctg	2340
gctgtgtggt ttgtgggtct tgtggcctac atagccttca agaggtgaaa aacaaaaga	2400
acaagaatct ctgtgtaaga agccgggaac agacaacaga agtcatgaag cccaagtga	2460
atcaaagggt ctaaatggtc gccaggaga catccgttgt gcttgctgc gttttggaag	2520

ctctgaagtc acatcacagg acacggggca gtggcaacct tgtctctatg ccagctcagt	2580
cccatcagag agcgagcgct acccacttct aaatagcaat ttcgccgttg aagaggaagg	2640
gcaaaaccac tagaactctc catcttattt tcatgtatat gtgttcatgc gatcgtccg	2700
gtgccgtca gtgggcagag cgcacatcgc ccacagtccc cgagaagttg gggggagggg	2760
tggcaattg aacgggtgcc tagagaaggt ggcgcggggt aaactgggaa agtgatgtcg	2820
tgtactggct ccgccttttt cccgaggggtg ggggagaacc gtatataagt gcagtagtcg	2880
ccgtgaacgt tctttttcgc aacgggtttg ccgccagaac acagctgaag cttcgagggg	2940
ctcgcatctc tctttcacgc gcccgccgcc ctacctgagg ccgccatcca cgccggttga	3000
gtcgcgttct gccgcctccc gcctgtgggtg cctcctgaac tgcgtccgcc gtctaggtaa	3060
gtttaaagct caggtcgaga ccgggccttt gtccggcgct cccttgagc ctacctagac	3120
tcagccggct ctccacgttt tgcctgacct tgettgtca actctacgtc tttgtttcgt	3180
tttctgttct gcgccgttac agatccaagc tgtgaccggc gcctacctga gatcaccggc	3240
gccaccatgg cttcttacct tggacaccag catgcttctg cctttgacca ggctgccaga	3300
tccaggggcc actccaacag gagaactgcc ctaagaccca gaagacagca ggaagccact	3360
gaggtgaggc ctgagcagaa gatgccaacc ctgctgaggg tgtacattga tggacctcat	3420
ggcatgggca agaccaccac cactcaactg ctggtggcac tgggtccag ggatgacatt	3480
gtgtatgtgc ctgagccaat gacctactgg agagtgttag gagcctctga gaccattgcc	3540
aacatctaca ccaccagca caggctggac caggagaaaa tctctgctgg agatgtctgt	3600
gtggtgatga cctctgccca gatcacaatg ggaatgccct atgtgtgtac tgatgtgtt	3660
ctggctcttc acattggagg agaggctggc tcttctcatg cccctccacc tggcctgacc	3720
ctgatctttg acagacacc cattgcagcc ctgctgtgct acccagcagc aaggtacctc	3780
atgggtccca tgacccaca ggctgtgtgt gcttttgtgg cctgatccc tccaaccctc	3840
cctggcacca acattgttct gggagcactg cctgaagaca gacacattga caggctggca	3900
aagaggcaga gacctggaga gagactggac ctggccatgc tggctgcaat cagaagggtg	3960
tatggactgc tggcaaacac tgtgagatac ctccagtgtg gaggtctttg gagagaggac	4020
tggggacagc tctctggaac agcagtgtcc cctcaaggag ctgagcccca gtccaatgct	4080
ggtccaagac cccacattgg ggacacctg ttacctgtg tcagagcccc tgagctgtgt	4140
gctcccaatg gagacctgta caatgtgttt gcctgggctc tggatgttct agccaagagg	4200
ctgaggtcca tgcatgtgtt catcctggac tatgaccagt cccctgctgg atgcagagat	4260

gctctgctgc aactaacctc tggcatgggtg cagacccatg tgaccacccc tggcagcatc	4320
cccaccatct gtgacctagc cagaaccttt gccagggaga tgggagaggc caactaaggc	4380
gcgccactcg agcgctagct ggccagacat gataagatac attgatgagt ttggacaaac	4440
cacaactaga atgcagtga aaaaatgctt tatttgtgaa atttgtgatg ctattgcttt	4500
atttgaacc attataagct gcaataaaca agttaacaac aacaattgca ttcattttat	4560
gtttcagggt cagggggagg tgtgggaggt tttttaaagc aagtaaaacc tctacaaatg	4620
tggatatgaa ggcgcgccca attcgcccta tagtgagtcg tattacgtcg cgctcactgg	4680
ccgtcgtttt acaacgtcgt gactgggaaa accctggcgt tacccaactt aatcgcttg	4740
cagcacatcc ccttttcgcc agctggcgta atagcgaaga ggcccgcacc gaaacgccct	4800
tcccaacagt tgcgcagcct gaatggcgaa tgggagcgcc ctgtagcggc gcattaagcg	4860
cggcggtgt ggtggttacg cgcagcgtga ccgctacact tgccagcgcc ctagcggccc	4920
ctcctttcgc tttcttccct tcctttctcg ccacgttcgc cggttttccc cgtcaagctc	4980
taaatcgggg gtcctcttta gggttccgat ttagtgcttt acggcacctc gaccccaaaa	5040
aacttgatta gggtagtggt tggcctgtag tgggcatag cctgataga cggtttttcg	5100
ccctttgacg ttggagtcca cgttctttaa tagtggactc ttgttccaaa ctggaacaac	5160
actcaacct atctcggtct attcttttga tttataaggg attttgccga tttcgcccta	5220
ttggttaaaa aatgagctga tttacaaaa atttaacgag aattttaaca aaatattaac	5280
gcttacaatt taggtggcac ttttcgggga aatgtgcgag gaaccctat ttgtttattt	5340
ttctaatac attcaaata gtatccgtc atgagacaat aaccctgata aatgcttcaa	5400
taatatgaa aaaggaagag tatgagtatt caacatttcc gtgtcgccct tattcccttt	5460
tttgcggcat ttgccttcc tgtttttgct caccagaaa cgctggtgaa agtaaaagat	5520
gctgaagatc agttgggtgc acgagtgggt tacatcgaac tggatctcaa cagcggtgag	5580
atccttgaga gttttcgccc cgaagaacgt tttccaatga tgagcacttt taaagtctg	5640
ctatgtggcg cggattatc ccgtattgac gccgggcaag agcaactcgg tcgccgcata	5700
cactattctc agaatgactt ggttgagtac tcaccagtca cagaaaagca tcttacggat	5760
ggcatgacag taagagaatt atgcagtgt gccataacca tgagtgataa cactgcggcc	5820
aacttacttc tgacaacgat cggaggaccg aaggagctaa ccgctttttt gcacaacatg	5880
ggggatcatg taactcgct tgatcgttg gaaccggagc tgaatgaagc cataccaaac	5940
gacgagcgtg acaccacgat gcctgtagca atggcaacaa cgttgcgcaa actattaact	6000
ggcgaactac ttactctagc ttcccggcaa caattaatag actggatgga ggcggataaa	6060
gttgaggac cacttctgag ctcggccctt ccggctggct gggtttattgc tgataaatct	6120

ggagccggtg agcgtgggtc tcgcggtatc attgcagcac tggggccaga tggtaagccc 6180
tcccgtatcg tagttatcta cagcagggg agtcaggcaa ctatggatga acgaaataga 6240
cagatcgctg agatagggtc ctactgatt aagcattggt aactgtcaga ccaagtttac 6300
tcatatatac tttagattga tttaaaactt catttttaat ttaaaaggat ctagggaag 6360

atcctttttg ataatctcat gaccaaatac ccttaacgtg agttttcgtt ccactgagcg 6420
tcagaccccg tagaaaagat caaaggatct tcttgagatc ctttttttct gcgcgtaatc 6480
tgctgcttgc aaacaaaaa accaccgcta ccagcgggtg tttgtttgcc ggatcaagag 6540
ctaccaactc tttttccgaa ggtaactggc ttcagcagag cgcagatacc aaatactgtt 6600
cttctagtgt agccgtagt aggccaccac ttcaagaact ctgtagcacc gcctacatac 6660
ctcgctctgc taatcctgtt accagtggct gctgccagt gcgataagtc gtgtcttacc 6720
gggttggact caagacgata gttaccgat aaggcgcagc ggtcgggctg aacggggggt 6780

tcgtgcacac agcccagctt ggagcgaacg acctacaccg aactgagata cctacagcgt 6840
gagctatgag aaagcgccac gcttcccga gggagaaagg cggacaggta tccggttaagc 6900
ggcagggtcg gaacaggaga gcgcacgagg gagcttcag ggggaaacgc ctggtatctt 6960
tatagtcctg tcgggtttcg ccacctctga ctgagcgtc gatttttgtg atgctcgtca 7020
ggggggcgga gcctatggaa aaacgccagc aacgcggcct ttttacggtt cctggccttt 7080
tgctggcctt ttgtcacat ggtctttcct gcgttatccc ctgattctgt ggataaccgt 7140
attaccgctt ttgagtgage tgataccgct cgccgcagcc gaacgaccga gcgcagcgag 7200

tcagtgagcg aggaagcgga gagcgcccaa tacgcaaacc gcctctcccc gcgcgttggc 7260
cgattcatta atgcagctgg cagcagaggt tccccactg gaaagcgggc agtgagcgca 7320
acgcaattaa tgtagttag ctactcatt aggcacccca ggctttacac tttatgcttc 7380
cggctcgtat gttgtgtgga attgtgagcg gataacaatt tcacacagga aacagctatg 7440
accatgatta cgccaagcgc gtcaattaac cctcactaaa gggaacaaaa gctgttaatt 7500
aa 7502

<210> 65
<211> 7778
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220><223> Matrice PD1 locus_IL15_2A_sIL15Ra pCLS30513 full sequence
<400> 65

gactccccag acaggccctg gaaccccccc acctctccc cagccctgct cgtggtgacc 60

gaaggggaca acgccacctt cacctgcagc ttctccaaca catcgagag ctctgtgcta	120
aactggtacc gcatgagccc cagcaaccag acggacaagc tggccgcctt ccccaggagc	180
cgcagccagc cgggccagga ctgccgcttc cgtgtcacac aactgcccac cgggcgtgac	240
ttccacatga gcgtggtcag ggcccggcgc aatgacagcg gcacctacct ctgtggggcc	300
ggttctggcg tgaacacagc ttgtaatttt gaccttctca agttggcggg agacgtggag	360
tccaaccag ggcccgttac cgggtccgcc accatggact ggacctggat tctgttcctc	420
gtggctgctg ctacaagagt gcacagcggc attcatgtct tcatTTTggg ctgtttcagt	480
gcagggttc ctaaacaga agccaactgg gtgaatgtaa taagtattt gaaaaaatt	540
gaagatctta ttcaatctat gcatattgat gctactttat atacggaaag tgatgttcac	600
cccagttgca aagtaacagc aatgaagtgc ttctcttgg agttacaagt tatttcactt	660
gagtcgggag atgcaagtat tcatgataca gtagaaaatc tgatcatcct agcaaacaac	720
agtttgtctt ctaatgggaa tgtaacagaa tctggatgca aagaatgtga ggaactggag	780
gaaaaaata ttaaagaatt ttgacagagt ttgtacata ttgtccaaat gtcatcaac	840
acttctggaa gcggagctac taacttcagc ctgctgaagc aggtggaga cgtggaggag	900
aacctggac ctgggaccgg ctctgcaacc atggattgga cgtggatcct gtttctcgtg	960
gcagctgcca caagagtca cagtatcacg tgccctcccc ccatgtccgt ggaacacgca	1020
gacatctggg tcaagagcta cagcttgtac tccaggagc ggtacatttg taactctggt	1080
ttcaagcgta aagccggcac gtccagcctg acggagtgcg tgttgaacaa ggccacgaat	1140
gtgcccact ggacaacccc cagtctcaaa tgcattagag acctgacct ggttcaccaa	1200
aggccagcgc caccctccac agtaacgacg gcaggggtga cccacagcc agagagcctc	1260
tccccctctg gaaaagagcc cgcagcttca tctccagct caaacaacac agcggccaca	1320
acagcagcta ttgtcccggt cctccagctg atgccttcaa aatcaccttc cacaggaacc	1380
acagagataa gcagtcatga gtctctccac ggacccccct ctgagacaac agccaagaac	1440
tgggaactca cagcatccgc ctcccaccag ccgccaggtg tgtatccaca gggccacagc	1500
gacaccactg agggcagagg cagcctgctg acctgcggcg acgtcgagga gaaccccggtg	1560
cccatggggg caggtgccac cggccgcgcc atggacgggc cgcgcctgct gctgttgctg	1620
cttctggggg tgtcccttgg aggtgccaaag gaggcagcc ccacaggcct gtacacacac	1680
agcggtgagt gctgcaaagc ctgcaacctg ggcgagggtg tggcccagcc ttgtggagcc	1740
aaccagaccg tgtgtgagcc ctgcctggac agcgtgacgt tctccgacgt ggtgagcgcg	1800
accgagccgt gcaagccgtg caccgagtgc gtggggctcc agagcatgtc ggcgccgtgc	1860
gtggaggccg atgacgccgt gtgccgctgc gcctacggct actaccagga tgagacgact	1920

gggcgctgcg aggcgtgccg cgtgtgagag gcgggctcgg gcctcgtgtt ctcccgccag	1980
gacaagcaga acaccgtgtg cgaggagtgc cccgacggca cgtattccga cgaggccaac	2040
cacgtggacc cgtgcctgcc ctgcaccgtg tgcgaggaca ccgagcgcca gctccgcgag	2100
tgcacacgct gggccgacgc cgagtgcgag gagatccctg gccgttggat tacacggtcc	2160
acacccccag agggctcgga cagcacagcc ccagcacccc aggagcctga ggcacctcca	2220
gaacaagacc tcatagccag cacggtggca ggtgtggtga ccacagtgat gggcagctcc	2280
cagcccgctgg tgacccgagg caccaccgac aacctcatcc ctgtctattg ctccatcctg	2340
gctgctgtgg ttgtgggtct tgtggcctac atagccttca agaggtgatc tagagggccc	2400
gtttaaaccc gcgatcagc ctgactgtg ccttctagt ggcagccatc tgttgtttgc	2460
ccctccccg tgccttcctt gacctggaa ggtgccactc ccactgtcct ttcctaataa	2520
aatgaggaaa ttgcatcgca ttgtctgagt aggtgtcatt ctattctggg ggggtggggtg	2580
gggcaggaca gcaaggggga ggattgggaa gacaatagca ggcatgctgg ggatgcggtg	2640
ggctctatga ctagtggcga attcggcgca gatcaaagag agcctgcggg cagagctcag	2700
ggtgacaggt gcggcctcgg agggccccgg gcaggggtga gctgagccgg tcctggggtg	2760
ggtgtccctt cctgcacagg atcaggagct ccagggtcgt agggcaggga cccccagct	2820
ccagtccagg gctctgtcct gcacctgggg aatggtgacc ggcatctctg tcctctagct	2880
ctggaagcac ccagcccct ctagtctgcc ctaccccctg accctgacct tccacctga	2940
ccccgtcta acccctgacc tttggcgatc gctccggtgc ccgtcagtgg gcagagcgca	3000
catcgccac agtccccgag aagtggggg gaggggtcgg caattgaacg ggtgcctaga	3060
gaaggtggcg cggggtaaac tgggaaagt atgtcgtgta ctggctccgc ctttttcccg	3120
aggggtgggg agaaccgtat ataagtgcag tagtcgccgt gaacgttctt tttcgcaacg	3180
ggtttgccgc cagaacacag ctgaagcttc gaggggtcgc catctctcct tcacgcgcc	3240
gccgccctac ctgaggccgc catccacgcc ggttgagtcg cgttctgccg cctccgcct	3300
gtggtgcctc ctgaactgcg tccgccgtct aggttaagttt aaagctcagg tcgagaccgg	3360
gcctttgtcc ggcgctccct tggagcctac ctgactcag ccggtctcc acgctttgcc	3420
tgacctgct tgctcaactc tacgtctttg tttcgttttc tgttctgcgc cgttacagat	3480
ccaagctgtg accggcgccct acctgagatc accggcgcca ccatggcttc ttacctgga	3540
caccagcatg ctctgcctt tgaccaggct gccagatcca ggggccactc caacaggaga	3600
actgccctaa gaccagaag acagcaggaa gccactgagg tgaggcctga gcagaagatg	3660

ccaacccctgc tgagggtgta cattgatgga cctcatggca tgggcaagac caccaccact	3720
caactgctgg tggcactggg ctccagggat gacatttgtt atgtgcctga gccaatgacc	3780
tactggagag tgctaggagc ctctgagacc attgccaaca tctacaccac ccagcacagg	3840
ctggaccagg gagaaatctc tgctggagat gctgctgtgg tgatgacctc tgcccagatc	3900
acaatgggaa tgcctatgc tgtgactgat gctgttctgg ctctcacat tggaggagag	3960
gctggctctt ctcatgcccc tccacctgcc ctgacctga tctttgacag acacccatt	4020
gcagccctgc tgtgctaccc agcagcaagg tacctcatgg gctccatgac cccacaggct	4080
gtgctggctt ttgtggccct gateccctca accctccctg gcaccaacat tgttctggga	4140
gcactgcctg aagacagaca cattgacagg ctggcaaaga ggagagacc tggagagaga	4200
ctggacctgg ccatgctggc tgcaatcaga aggggtgtatg gactgctggc aaacactgtg	4260
agatacctcc agtgtggagg ctcttggaga gaggactggg gacagctctc tggaacagca	4320
gtgccccctc aaggagctga gccccagtcc aatgctggc caagaccca cattggggac	4380
accctgttca cctgttcag agccccctgag ctgctggctc ccaatggaga cctgtacaat	4440
gtgtttgcct gggctctgga tgttctagcc aagaggctga ggtccatgca tgtgttcac	4500
ctggactatg accagtcccc tgctggatgc agagatgctc tgctgcaact aacctctggc	4560
atggtgcaga ccatgtgac caccctggc agcatcccca ccatctgtga cctagccaga	4620
acctttgcca gggagatggg agaggccaac taaggcgcgc cactcgagcg ctagtggcc	4680
agacatgata agatacattg atgagtttgg acaaacaca actagaatgc agtgaaaaa	4740
atgctttatt tgtgaaattt gtgatgctat tgcctttatt gtaaccatta taagctgcaa	4800
taaacaagtt aacaacaaca attgcattca ttttatgttt caggttcagg gggaggtgtg	4860
ggaggttttt taaagcaagt aaaacctcta caaatgtggt atggaaggcg cgccaattc	4920
gccctatagt gagtctgatt acgtcgct cactggccgt cgttttaca cgtcgtgact	4980
gggaaaacc tggcgttacc caacttaac gccttgacg acatccccct ttcgccagct	5040
ggcgtaatag cgaagaggcc cgcaccgaaa cgcccttccc aacagttgcg cagcctgaat	5100
ggcgaatggg agcgccctgt agcggcgcat taagcgcggc ggggtgtggtg gttacgcga	5160
gcgtgaccgc tacacttgcc agcgccctag cgcccgtcc tttcgcttc ttccttccct	5220
ttctcgccac gttcgccggt tttccccgtc aagctctaaa tcgggggctc cctttagggt	5280
tccgatttag tgetttacgg cacctcgacc ccaaaaaact tgattagggt gatggttggc	5340
ctgtagtggg ccatagccct gatagacggt ttttcgccct ttgacgttgg agtccacgtt	5400
ctttaatagt ggactcttgt tccaaactgg aacaacactc aacctatct cgggtctattc	5460
ttttgattta taagggtatt tgccgatttc ggcctattgg ttaaaaaatg agctgattta	5520

acaaaaattt aacgcgaatt ttaacaaaat attaacgctt acaatttagg tggcactttt	5580
cggggaaatg tgcgcggaac ccctatttgi ttatttttct aaatacatc aaatatgtat	5640
ccgctcatga gacaataacc ctgataaatg cttcaataat attgaaaaag gaagagtatg	5700
agtattcaac atttccgtgt cgcccttatt cccttttttg cggcattttg ccttcctgtt	5760
tttgctcacc cagaaacgct ggtgaaagta aaagatgctg aagatcagtt ggggtgcacga	5820
gtgggttaca tcgaactgga tctcaacagc ggtaagatcc ttgagagttt tcgccccgaa	5880
gaacgttttc caatgatgag cactttttaa gtctctgtat gtggcgcggt attatcccgt	5940
attgacgccg ggcaagagca actcggtcgc cgcatacact attctcagaa tgacttggtt	6000
gagtactcac cagtcacaga aaagcatcct acggatggca tgacagtaag agaattatgc	6060
agtgtgccca taaccatgag tgataacact gcggccaact tacttctgac aacgatcgga	6120
ggaccgaagg agctaaccgc ttttttgac aacatggggg atcatgtaac tcgccttgat	6180
cggttgggaac cggagctgaa tgaagccata ccaaacgacg agcgtgacac cacgatgcct	6240
gtagcaatgg caacaacgtt gcgcaaaacta ttaactggcg aactacttac tctagcttcc	6300
cggcaacaat taatagactg gatggaggcg gataaagttg caggaccact tctgcgctcg	6360
gcccttccgg ctggctggtt tattgtgat aaatctggag ccggtgagcg tggttctcgc	6420
ggtatcattg cagcactggg gccagatggt aagccctccc gtatcgtagt tatctacacg	6480
acggggagtc aggcaactat ggatgaacga aatagacaga tcgctgagat aggtgcctca	6540
ctgattaagc attggttaact gtcagaccaa gtttactcat atatacttta gattgattta	6600
aaacttcatt tttaatftaa aaggatctag gtgaagatcc ttttgataa tctcatgacc	6660
aaaatccctt aacgtgagtt ttcgttccac tgagcgtcag accccgtaga aaagatcaaa	6720
ggatcttctt gagatccttt ttttctgcgc gtaatctgct gcttgcaaac aaaaaaacca	6780
ccgctaccag cgggtggtttg ttgcccgat caagagctac caactctttt tccgaaggta	6840
actggcttca gcagagcgca gataccaaat actgttcttc tagttagacc gtagttaggc	6900
caccacttca agaactctgt agcaccgctt acatacctcg ctctgctaatt cctgttacca	6960
gtggctgctg ccagtggcga taagtcgtgt cttaccgggt tggactcaag acgatagtta	7020
ccggataagg cgcagcggtc gggctgaacg gggggttcgt gcacacagcc cagcttggag	7080
cgaacgacct acaccgaact gagataccta cagcgtgagc tatgagaaag cgccacgctt	7140
cccgaaggga gaaaggcgga caggatccg gtaagcggca gggtcggaac aggagagcgc	7200
acgagggagc ttccaggggg aaacgcctgg tatctttata gtcctgtcgg gtttcgccac	7260
ctctgacttg agcgtcgatt ttgtgatgc tcgtcagggg ggccgagcct atggaaaaac	7320
gccagcaacg cggccttttt acggttcttg gccttttctt ggccttttgc tcacatggtc	7380

tttctctcgt tatccctga ttctgtggat aaccgtatta ccgcctttga gtgagctgat 7440

accgctcgcc gcagccgaac gaccgagcgc agcgagtcag tgagcgagga agcggagagc 7500

gccaatacgc caaacgcct cccccgcgc gttggccgat tcattaatgc agctggcacg 7560

acaggtttcc cgactggaaa gcgggcagtg agcgcaacgc aattaatgtg agttagctca 7620

ctcattaggc accccagget ttacacttta tgcttccggc tcgtatgttg tgtggaattg 7680

tgagcggata acaatttcac acaggaaaca gctatgacca tgattacgcc aagcgcgtca 7740

attaaccctc actaaaggga acaaaagctg ttaattaa 7778

<210> 66

<211> 8177

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matrice CD25 locus_IL12a_2A_IL12b pCLS30520 full sequence

<400> 66

gtttattatt cctgttccac agctattgtc tgccatataa aaacttaggc caggcacagt 60

ggctcacacc tgtaatccca gcactttgga aggccgaggc aggcagatca caaggtcagg 120

agttcgagac cagcctggcc aacatagcaa aaccccatct ctactaaaaa tacaaaaatt 180

agccaggcat ggtggcgtgt gcactggttt agagttagga ccacattttt ttggtgccgt 240

gttacacata tgaccgtgac tttgttacac cactacagga ggaagagtag aagaacaatc 300

ggttctggcg tgaacagac ttggaatttt gaccttctca agttggcggg agacgtggag 360

tccaaccag ggcccatgtg gccccctggg tcagcctccc agccaccgcc ctcacctgcc 420

gcggccacag gtctgcattc agcggtcgc cctgtgtccc tgcaagtccg gctcagcatg 480

tgteccagcg gcagcctcct ccttgtggtt accctggtcc tctggacca cctcagtttg 540

gccagaaacc tccccgtggc cactccagac ccaggaatgt tccatgcct tcaccactcc 600

caaaacctgc tgagggccgt cagcaaatg ctccagaagg ccagacaaac tctagaattt 660

tacccttgca ctctgaaga gattgatcat gaagatatca caaaagataa aaccagcaca 720

gtggaggcct gtttaccatt ggaattaacc aagaatgaga gttgcctaaa ttccagagag 780

acctctttca taactaatgg gagttgcctg gcctccagaa agacctcttt tatgatggcc 840

ctgtgcctta gtagtattta tgaagacttg aagatgtacc aggtggagtt caagaccatg 900

aatgcaaagc ttctgatgga tcctaagagg cagatctttc tagatcaaaa catgctggca 960

gttattgatg agctgatgca ggccctgaat ttcaacagtg agactgtgcc acaaaaaatcc 1020

tcccttgaag aaccggattt ttataaaact aaaatcaagc tctgcatact tcttcatgct 1080

ttcagaattc gggcagtgac tattgataga gtgatgagct atctgaatgc ttccggaagc	1140
ggagctacta acttcagcct gctgaagcag gctggagacg tggaggagaa ccctggacct	1200
atgtgtcacc agcagttggt catctcttgg ttttccctgg ttttcttggc atctccctc	1260
gtggccatat gggaactgaa gaaagatgtt tatgtcgtag aattggattg gtatccggat	1320
gccccctggag aaatggtggt cctcacctgt gacacccctg aagaagatgg tatcacctgg	1380
accttggacc agagcagtga ggtcttaggc tctggcaaaa ccctgacat ccaagtcaaa	1440
gagtttggag atgctggcca gtacacctgt cacaaggag gcgaggttct aagccattcg	1500
ctctgctgc ttcacaaaaa ggaagatgga atttggcca ctgatattt aaaggaccag	1560
aaagaaccca aaaataagac ctttctaaga tgcgaggcca agaattattc tggacgtttc	1620
acctgctggt ggctgacgac aatcagtact gatttgacat tcagtgtaa aagcagcaga	1680
ggctcttctg accccaagg ggtgacgtgc ggagctgcta cactctctgc agagagagtc	1740
agaggggaca acaaggagta tgagtactca gtggagtgcc aggaggacag tgcctgcccc	1800
gctgctgagg agagtctgcc cattgaggtc atggtggatg ccgttcaca gctcaagtat	1860
gaaaactaca ccagcagctt ctctcatcagg gacatcatca aacctgaccc acccaagaac	1920
ttgcagctga agccattaaa gaattctcgg caggtggagg tcagctggga gtacctgac	1980
acctggagta ctccacattc ctacttctcc ctgacattct gcgttcaggt ccagggaag	2040
agcaagagag aaaagaaga tagagtcttc acggacaaga cctcagccac ggtcatctgc	2100
cgcaaaaatg ccagcattag cgtgcgggcc caggaccgt actatagctc atcttggagc	2160
gaatgggcat ctgtgccctg cagtgagggc agaggcagcc tgctgacctg cggcgacgtc	2220
gaggagaacc ccgggcccat gggggcaggt gccaccggcc gcgccatgga cgggccgcgc	2280
ctgctgctgt tgctgttct ggggtgttcc ctggagggtg ccaaggagc atgccccaca	2340
ggcctgtaca cacacagcgg tgagtctgc aaagcctgca acctgggcga ggggtgtggc	2400
cagccttgtg gagccaacca gaccgtgtgt gagccctgcc tggacagcgt gacgttctcc	2460
gacgtggtga gcgcgaccga gccgtgcaag ccgtgcaccg agtgcgtggg gctccagagc	2520
atgtcggcgc cgtgcgtgga ggccgatgac gccgtgtgcc gctgcgccta cggctactac	2580
caggatgaga cactgggcg ctgcgaggcg tgcccgctgt gcgaggcggg ctcgggcctc	2640
gtgttctct gccaggaca gcagaacacc gtgtgcgagg agtgcgccga cggcacgtat	2700
tccgacgagg ccaaccagt ggaccctgct ctgccctgca ccgtgtgcga ggacaccgag	2760
cgccagctcc gcgagtgcac acgctgggcc gacgccgagt gcgaggagat ccctggccgt	2820

tggattacac ggiccacacc cccagagggc tcggacagca cagccccag caccagagag	2880
cctgaggcac ctccagaaca agacctcata gccagcacgg tggcaggtgt ggtgaccaca	2940
gtgatgggca gctcccagcc cgtggtgacc cgaggcacca ccgacaacct catccctgtc	3000
tattgtccca tcctggctgc tgtggttgtg ggtcttgtgg cctacatagc cttcaagagg	3060
tgaaaaacca aaagaacaag aatttcttgg taagaagccg ggaacagaca acagaagtca	3120
tgaagcccaa gtgaaatcaa aggtgctaaa tggtcgcca ggagacatcc gtgtgtcttg	3180
cctgcgtttt ggaagctctg aagtcacatc acaggacacg gggcagtggc aaccttgtct	3240
ctatgccagc tcagtcccat cagagagcga gcgctacca cttctaaata gcaatttcgc	3300
cgttgaagag gaagggcaaa accactagaa ctctccatct tatittcatg tatatgtgtt	3360
catgcgatcg ctccggtgcc cgtcagtggg cagagcgcac atcgcccaca gtccccgaga	3420
agttgggggg aggggtcggc aattgaacgg gtgcctagag aaggtggcgc ggggtaact	3480
gggaaagtga tgtcgtgtac tggctccgcc tttttccga ggggtgggga gaacctata	3540
taagtgcagt agtcgccgtg aacgttcttt ttcgcaacgg gtttccgcc agaacacagc	3600
tgaagcttcg aggggctcgc atctctctt cagcgcccg ccgcctacc tgaggccgcc	3660
atccacgccg gttgagtcgc gttctgccgc ctcccgcctg tggtcctcc tgaactgcgt	3720
ccgccgtcta ggtaagttta aagctcaggt cgagaccggg cctttgtccg gcgtccctt	3780
ggagcctacc tagactcagc cggtctcca cgtttgcct gacctgctt gctcaactct	3840
acgtctttgt ttcgttttct gttctgcgcc gttacagatc caagtgtga ccggcgcta	3900
cctgagatca ccggcgccac catggcttct taccctggac accagcatgc ttctgccttt	3960
gaccaggctg ccagatccag gggccactcc aacaggagaa ctgccctaag acccagaaga	4020
cagcaggaag cactgaggt gaggcctgag cagaagatgc caacctgct gaggggttac	4080
attgatggac ctcatggcat gggcaagacc accaccactc aactgctggt ggcactgggc	4140
tccagggatg acatttgtta tgtgcctgag ccaatgacct actggagagt gctaggagcc	4200
tctgagacca ttccaacat ctacaccacc cagcacaggc tggaccaggg agaaatctct	4260
gctggagatg ctgctgtggt gatgacctct gccagatca caatgggaat gccctatgct	4320
gtgactgatg ctgttctggc tctcacatt ggaggagagg ctggctcttc tcatgccct	4380
ccacctgccc tgacctgat ctttgacaga cacccttg cagccctgct gtgtacca	4440
gcagcaaggt acctcatggg ctccatgacc ccacaggctg tgctggcttt tgtggcctg	4500
atccctcaa cctccctgg caccaacatt gttctgggag cactgcctga agacagacac	4560
attgacaggc tggcaaagag gcagagacct ggagagagac tggacctggc catgctggct	4620
gcaatcagaa gggtgtatgg actgctggca aacactgtga gatactcca gtgtggaggc	4680

tcttggagag aggactgggg acagctctct ggaacagcag tgcccccctca aggagctgag	4740
ccccagtcca atgctggtcc aagacccac attggggaca cctgttcac cctgttcaga	4800
gcccctgagc tgctggctcc caatggagac ctgtacaatg tgtttgcctg ggctctggat	4860
gttctagcca agaggctgag gtccatgcat gtgttcatcc tggactatga ccagtcccct	4920
gctggatgca gagatgctct gctgcaacta acctctggca tgggtcagac ccatgtgacc	4980
acccctggca gcatccccac catctgtgac ctagccagaa cctttgccag ggagatggga	5040
gaggccaact aaggcgcgcc actcgagcgc tagctggcca gacatgataa gatacattga	5100
tgagtttga caaaccacaa ctagaatgca gtgaaaaaaa tgctttatct gtgaaatttg	5160
tgatgtctatt gcctttattg taaccattat aagctgcaat aaacaagtta acaacaacaa	5220
ttgcattcat tttatgttcc aggttcaggg ggaggtgtgg gaggtttttt aaagcaagta	5280
aaacctctac aaatgtggta tggaaggcgc gcccaattcg ccctatagtg agtcgtatta	5340
cgtcgcgctc actggccgctc gttttacaac gtcgtgactg ggaaaaccct ggcgttacct	5400
aacttaatcg ccttgcagca catccccctt tcgccagctg gcgtaatagc gaagaggccc	5460
gcaccgaaac gcccttccca acagttgcgc agcctgaatg gcgaatggga ggcacctgta	5520
gcggcgcat aagcgcggcg ggtgtggtgg ttacgcgcag cgtgaccgct acacttgcca	5580
gacacctagc gcccgctcct ttcgctttct tcccttcctt tctcgccacg ttcgccggt	5640
ttcccgctca agctctaaat cgggggctcc ctttaggggt ccgatttagt gctttacggc	5700
acctcgacc caaaaaactt gattaggggt atggttggcc tgtagtgggc catagccctg	5760
atagacggtt tttgccctt tgacgttga gtccacgttc tttaatagtg gactcttgtt	5820
ccaaactgga acaacactca accctatctc ggtctattct tttgatttat aagggtttt	5880
gccgatttcg gcctattggt taaaaaatga gctgatttaa caaaaattta acgcaattt	5940
taacaaaata ttaacgctta caatttaggt ggcacttttc ggggaaatgt gcgcggaacc	6000
cctatttgtt tatttttcta aatacttca aatatgtatc cgctcatgag acaataacct	6060
tgataaatgc ttcaataata ttgaaaaagg aagagtatga gtattcaaca tttccgtgtc	6120
gcccttattc ctttttttgc ggcattttgc ctctctgtt ttgtcaccc agaaacgctg	6180
gigaaagtaa aagatgctga agatcagttg ggtgcacgag tgggttacat cgaactggat	6240
ctcaacacgc gtaagatcct tgagagtgtt cgcgccgaag aacgttttcc aatgatgagc	6300
acttttaag ttctgctatg tggcgcggtt ttatccgta ttgacgccgg gcaagagcaa	6360
ctcggtcgcc gcatacacta ttctcagaat gacttggttg agtactcacc agtcacagaa	6420
aagcatctta cggatggcat gacagtaaga gaattatgca gtgctgcat aacctagagt	6480
gataaactg cggccaactt acttctgaca acgatcggag gaccgaagga gctaaccgct	6540

ttttgcaca acatggggga tcatgtaact cgccttgatc gttgggaacc ggagctgaat	6600
gaagccatac caaacgacga gcgtgacacc acgatgcctg tagcaatggc aacaacgttg	6660
cgcaaaactat taactggcga actacttact ctagcttccc ggcaacaatt aatagactgg	6720
atggaggcgg ataaagtgc aggaccactt ctgcgctcgg cccttccggc tggctggttt	6780
attgctgata aatctggagc cggtagcgt ggttctcgcg gtatcattgc agcactgggg	6840
ccagatggta agccctcccg tatcgtagt tcttacacga cggggagtca ggcaactatg	6900
gatgaacgaa atagacagat cgctgagata ggtgcctcac tgattaagca ttggtaactg	6960
tcagaccaag ttactcata tatacttttag attgatttaa aacttcattt ttaatttaaa	7020
aggatctagg tgaagatcct ttttgataat ctcatgacca aaatccctta acgtgagttt	7080
tcgttccact gagcgtcaga ccccgtagaa aagatcaaag gatcttcttg agatcctttt	7140
tttctgcgcg taatctgctg ctgcaaaaca aaaaaccac cgctaccagc ggtggtttgt	7200
ttgccggatc aagagctacc aactcttttt ccgaaggtaa ctggcttcag cagagcgag	7260
ataccaaata ctgttcttct agtgtagccg tagttaggcc accacttcaa gaactctgta	7320
gcaccgccta catacctcgc tctgctaata ctgttaccag tggtctgtgc cagtggcgat	7380
aagtcgtgtc ttaccgggtt ggactcaaga cgatagtac cggataaggc gcagcggtcg	7440
ggctgaacgg ggggttcgtg cacacagccc agcttgagc gaacgacct caccgaactg	7500
agatacctac agcgtgagct atgagaaagc gccacgcttc ccgaaggag aaaggcggac	7560
aggtatccgg taagcggcag ggtcggaaca ggagagcgca cgagggagct tccaggggga	7620
aacgcctggt atctttatag tcctgtcggg ttctgccacc tctgacttga gcgtcgattt	7680
ttgtgatgct cgtcaggggg gcggagccta tggaaaaacg ccagcaacgc ggccttttta	7740
cggttcctgg ccttttctg gccttttgct cacatggtct ttctgcgtt atcccctgat	7800
tctgtggata accgtattac cgcctttgag tgagctgata ccgtctgcgc cagccgaacg	7860
accgagcgca gcgagtcagt gagcgaggaa gcggagagcg cccaatacgc aaaccgcctc	7920
tccccgcgcg ttggccgatt cattaatgca gctggcacga caggtttccc gactggaaag	7980
cgggcagtga gcgcaacgca attaattgta gttagctcac tcattaggca cccaggctt	8040
tacactttat gcttccggct cgtatgttgt gtggaattgt gagcgataa caatttcaca	8100
caggaaacag ctatgaccat gattacgcca agcgcgtcaa ttaacctca ctaaagggaa	8160
caaaagctgt taattaa	8177
<210> 67	
<211> 6349	

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matrice PD1 locus_IL12a_2A_IL12b pCLS30511 full sequence

<400> 67

tcgcgcgttt cggatgatgac ggtgaaaacc tctgacacat gcagctcccg gagacgggtca	60
cagcttgtct gtaagcggat gccgggagca gacaagcccg tcagggcgcg tcagcgggtg	120
ttggcgggtg tcggggctgg cttaactatg cggcatcaga gcagattgta ctgagagtgc	180
accatatgcg gtgtgaaata ccgcacagat gcgtaaggag aaaataccgc atcaggcgcc	240
attcgccatt caggctgcgc aactgttggg aaggcgatc ggtgcgggcc tcttcgtat	300
tacgccagct ggcgaaaggg ggatgtgctg caaggcgatt aagtgggta acgccagggt	360
tttccagtc acgagttgt aaaacgacgg ccagtgaatt cgagctcggt acctcgcga	420
tgcatctaga tgactccca gacaggccct ggaaccccc caccttctcc ccagccctgc	480
tcgtggtgac cgaaggggac aacgccacct tcacctgcag cttctccaac acatcggaga	540
gcttcgtgct aaactggtag cgcatgagcc ccagcaacca gacggacaag ctggccgcct	600
tccccgagga ccgcagccag cccggccagg actgccgtt ccgtgtcaca caactgcccc	660
acgggcgtga ctccacatg agcgtggtca gggcccgcg caatgacagc ggcacctacc	720
tctgtggggc cggttctggc gtgaaacaga ctttgaattt tgaccttctc aagtggcgg	780
gagacgtgga gtccaacca gggcccatgt gggccctgg gtcagcctcc cagccaccgc	840
cctcacctgc cgcggccaca ggtctgcac cagcggctcg cctgtgtcc ctgcagtgcc	900
ggctcagcat gtgtccagcg cgcagcctcc tccttgtggc taccttggtc ctctggacc	960
acctcagttt ggccagaaac ctccccgtgg ccactccaga ccaggaatg ttcccatgcc	1020
ttcaccactc caaaacctg ctgagggcg tcagcaacat gctccagaag gccagacaaa	1080
ctctagaatt ttaccttgc acttctgaag agattgatca tgaagatatc aaaaagata	1140
aaaccagcac agtggaggcc tgtttacat tggaattaac caagaatgag agttgcctaa	1200
attccagaga gacctcttc ataactaatg ggagttgcct ggcctccaga aagacctctt	1260
ttatgatggc cctgtgcctt agtagtattt atgaagactt gaagatgtac caggtggagt	1320
tcaagaccat gaatgcaaag cttctgatgg atcctaagag gcagatcttt ctatgcaaa	1380
acatgctggc agttattgat gagctgatgc aggcctgaa tttcaacagt gagactgtgc	1440
cacaaaaatc ctcccttgaa gaaccggatt ttataaaac taaaatcaag ctctgcatac	1500

ttcttcatgc tticagaatt cgggcagtga ctattgatag agtgatgagc tatctgaatg	1560
cttccggaag cggagctact aacttcagcc tgctgaagca ggctggagac gtggaggaga	1620
accctggacc tatgtgtcac cagcagttgg tcatctcttg gttttccctg gtttttctgg	1680
catctccctt cgtggccata tgggaactga agaaagatgt ttatgtcgta gaattggatt	1740
ggtatccgga tgcccttgga gaaatggtgg tcctcacctg tgacaccct gaagaagatg	1800
gtatcacctg gaccttggac cagagcagtg aggtcttagg ctctggcaaa accctgacca	1860
tccaagtcaa agagtttggga gatgctggcc agtacacctg tcacaaagga ggcgaggttc	1920
taagccattc gtcctgctg cttcacaaaa aggaagatgg aatttgggcc actgatattt	1980
taaaggacca gaaagaacct aaaaataaga cttttctaag atgcgaggcc aagaattatt	2040
ctggacgttt cacctgctgg tggctgacga caatcagtac tgatttgaca ttcagtgtca	2100
aaagcagcag aggtcttctt gacccccaag gggtagctg cggagctgct acactctctg	2160
cagagagagt cagaggggac aacaaggagt atgagtactc agtggagtgc caggaggaca	2220
gtgcctgccc agctgctgag gagagtctgc ccattgaggt catggtggat gccgttcaca	2280
agctcaagta tgaaaactac accagcagct tcttcatcag ggacatcacc aaacctgacc	2340
caccaagaa ctgacagctg aagccattaa agaattctcg gcaggtggag gtcagctggg	2400
agtacctga cacctggagt actccacatt cctacttctc cctgacattc tgcgttcagg	2460
tccagggcaa gagcaagaga gaaaagaaag atagagcttt cacggacaag acctcagcca	2520
cggatcatctg ccgcaaaaa gccagcatta gcgtgcgggc ccaggaccgc tactatagct	2580
catcttggag cgaatgggca tctgtgccct gcagtgaggg cagaggcagc ctgctgacct	2640
gcggcgacgt cgaggagaac cccgggcccc tgggggcagg tgccaccggc cgcgccatgg	2700
acgggcccgc cctgctgctg ttgtgcttc tgggggtgtc ccttggaggt gccaaaggagg	2760
catgccccac aggcctgtac acacacagcg gtgagtgtg caaagcctgc aacctgggcg	2820
agggtgtggc ccagccttgt ggagccaacc agaccgtgtg tgagccctgc ctggacagcg	2880
tgacgttctc cgacgtggtg agcgcgaccg agccgtgcaa gccgtgcacc gagtgcgtgg	2940
ggctccagag catgtcggcg ccgtgctgtg aggccgatga cgccgtgtgc cgctgcgcct	3000
acggctacta ccaggatgag acgactgggc gctgcgaggc gtgccgcgtg tgcgaggcgg	3060
gctcgggctt cgtgttctcc tgccaggaca agcagaacac cgtgtgcgag gagtgtcccc	3120
acggcacgta ttccgacgag gccaaaccag tggaccctgt cctgccctgc accgtgtgcg	3180
aggacaccga gcgccagctc cgcgagtga cagctgggc cgacgccgag tgcgaggaga	3240

tccctggccg ttggattaca cggtcacac cccagaggg ctggacagc acagcccca	3300
gcaccaggga gcctgaggca cctccagaac aagacctcat agccagcacg gtggcaggtg	3360
tggtagccac agtgatgggc agctcccagc ccgtggtgac ccgaggcacc accgacaacc	3420
tcatccctgt ctattgtccc atccctggctg ctgtggttgt gggctttgtg gcctacatag	3480
ccttcaagag gtgatctaga gggcccgttt aaacccctg atcagcctcg actgtgcctt	3540
ctagttagca gccatctgtt gtttccccct ccccctgccc ttccctgacc ctggaaggtg	3600
ccactccac tgcctttcc taataaaatg aggaaattgc atcgattgt ctgagtaggt	3660
gtcattctat tctggggggt ggggtgggac aggacagcaa gggggaggat tgggaagaca	3720
atagcaggca tgctggggat gcggtgggct ctatgactag tggcgaattc ggccgagatc	3780
aaagagagcc tgcgggcaga gctcaggggtg acaggtgcgg cctcggaggc cccggggcag	3840
gggtgagctg agccggtcct ggggtgggtg tcccctctg cacaggatca ggagctccag	3900
ggctgtaggg cagggacccc ccagctccag tccagggtc tgtcctgcac ctggggaatg	3960
gtgaccggca tctctgtcct ctactctgg aagcaccaca gcccctctag tctgccctca	4020
cccctgacc tgacctcca cctgacccc gtccctaacc ctgacctttg atcgatccc	4080
gggcccgtcg actgcagagg cctgcatgca agcttggcgt aatcatggtc atagctgttt	4140
cctgtgtgaa attgttatcc gtcacaatt ccacacaaca tacgagccgg aagcataaag	4200
tgtaaagcct ggggtgccta atgagtgagc taactcacat taattgcgtt gcgctcactg	4260
cccgtttcc agtcgggaaa cctgtcgtgc cagctgcatt aatgaatcgg ccaacgcgcg	4320
gggagaggcg gtttgcgtat tgggcgtct tccgttctc cgctcactga ctgctgcgc	4380
tcggtcgttc ggctgcggcg agcggtatca gtcactcaa aggcggtaat acggttatcc	4440
acagaatcag gggataacgc aggaagaac atgtgagcaa aaggccagca aaaggccagg	4500
aaccgtaaaa agccgcgtt gctggcggtt ttccataggc tccgcccc tgacgagcat	4560
cacaaaaatc gacgtcaag tcagaggtgg cgaaaccga caggactata aagataccag	4620
gcgtttcccc ctggaagctc cctcgtgcgc tctctgttc cgacctgcc gcttaccgga	4680
tacctgtccg cttttctccc ttccggaagc gtggcggtt ctcatagctc acgctgtagg	4740
tatctcagtt cggtagtagt cgttcgtcc aagctgggct gtgtgcacga acccccgtt	4800
cagcccgacc gctgcgcctt atccggtaac tatcgtcttg agtccaacc ggtgaagacac	4860
gacttatcgc cactggcagc agccactggt aacaggatta gcagagcgag gtatgtaggc	4920
ggtgctacag agttcttgaa gtgggtggcct aactacggct aactagaag aacagtattt	4980
ggtatctcgc ctctctgaa gccagttacc ttccgaaaaa gaggtagtag ctcttgatcc	5040
ggcaaacaaa ccaccgtgg tagcgtgtgt tttttgttt gcaagcagca gattacgcgc	5100

agaaaaaag gatctcaaga agatcctttg atcttttcta cggggtctga cgctcagtgg 5160
aacgaaaact cacgttaagg gattttggtc atgagattat caaaaaggat cttcacctag 5220
atccttttaa attaaaaatg aagttttaaa tcaatctaaa gtatatatga gtaaaacttg 5280
tctgacagtt accaatgctt aatcagtgag gcacctatct cagcgatctg tctatttcgt 5340

tcatccatag ttgcctgact ccccgctctg tagataacta cgatacggga gggtttacca 5400
tctggcccca gtgctgcaat gataccgga gaccacgct caccggctcc agatttatca 5460
gcaataaacc agccagccgg aagggccgag cgcagaagtg gtcctgcaac tttatccgcc 5520
tccatccagt ctattaatg ttgccgggaa gctagagtaa gtagttcgcc agttaatagt 5580
ttgcgcaacg ttgttgccat tgctacaggc atcgtggtgt cacgctcgtc gtttggtatg 5640
gcttcattca gctccggtc ccaacgatca aggcgagtta catgatcccc catgttgtgc 5700
aaaaaagcgg ttagctcctt cggctctccg atcgttgtca gaagtaagtt ggccgcagtg 5760

ttatcactca tggttatggc agcactgcat aattctctta ctgtcatgcc atccgtaaga 5820
tgcttttctg tgactgggta gtactcaacc aagtcattct gagaatagtg tatgcggcga 5880
ccgagttgct cttgcccgcc gtcaatacgg gataataccg cgccacatag cagaacttta 5940
aaagtgtca tcatgggaaa acgttcttcg gggcgaaaac tctcaaggat cttaccgctg 6000
ttgagatcca gttcgatgta acccactcgt gcaccaact gatcttcagc atcttttact 6060
ttcaccagcg tttctgggtg agcaaaaaca ggaaggcaaa atgccgcaaa aaagggaata 6120
aggcgacac ggaaatgttg aatactcata ctcttccttt ttcaatatta ttgaagcatt 6180

tatcagggtt attgtctcat gagcggatac atatttgaat gtatttagaa aaataaaca 6240
atagggggtc cgcgcacatt tccccgaaaa gtgccacctg acgtctaaga aaccattatt 6300
atcatgacat taacctataa aaataggcgt atcacaggc ctttcgtc 6349

<210> 68

<211> 2489

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> HLA-E trimer matrix (VMAPRTLFL peptide) inserted at the B2m locus

<400> 68

cacttagcat ctctggggcc agtctgcaaa gcgagggggc agccttaatg tgcctccagc 60
ctgaagtcct agaattgagc cccggtgtcc caagctgggg cgcgcacccc agatcggagg 120

gcgccgatgt acagacagca aactcaccca gtctagtga tgccttctta aacatcacga 180
gactctaaga aaaggaaact gaaaacggga aagtcctct ctctaacctg gcactgcgtc 240

gctggcttgg agacaggatga cggctccctgc gggccttgtc ctgattggct gggcacgcgt	300
ttaataataag tggaggcgct gcgctggcgg gcattctctga agctgacagc attcggggccg	360
agatgtctcg ctccgtggcc ttagctgtgc tcgcgctact ctctcttagc ggccctcgaag	420
ctgttatggc tccgcggact ttattcttag gtggtggcgg atccgggtgtt ggcggttctg	480
gtggtggcgg ctccatccag cgtacgccca aaattcaagt ctacagccga catcctgcag	540
agaacggcaa atctaatttc ctgaactgct atgtatcagg ctttcaccct agcgatatag	600
aagtggacct gctgaaaaac ggagagagga tagaaaaggt cgaacacagc gacctctcct	660
tttccaagga ctggagcttt tatcttctgt attatactga atttacaccc acggaaaaag	720
atgagtatgc gtgccgagta aaccacgtca cgtgttcaca gcccaaaata gtaaaatggg	780
atcgcgacat ggggtggtggc ggttctgtgt gtggcggtag tggcggcgga ggaagcgggtg	840
gtggcggttc cggatctcac tcttgaagt atttcacac ttccgtgtcc cggccccggc	900
gcggggagcc ccgcttcac tctgtgggct acgtggacga caccagttc gtgcgcttcg	960
acaacgacgc cgcgagtcg aggatggtgc cgcgggcgcc gtggatggag caggaggggt	1020
cagagtattg ggaccgggag acacggagcg ccagggacac cgcacagatt ttccgagtga	1080
acctgcggac gctgcgcggc tactacaatc agagcgaggc cgggtctcac accctgcagt	1140
ggatgcatgg ctgcgagctg gggcccgaca ggcgttctc cgcgggtat gaacagttcg	1200
cctacgacgg caaggattat ctacacctga atgaggacct gcgctcctgg accgcggtgg	1260
acacggcggc tcagatctcc gagcaaaagt caaatgatgc ctctgaggcg gagcaccaga	1320
gagcctacct ggaagacaca tgcgtggagt ggctccacaa atacctggag aagggaagg	1380
agacgtgct tcacctggag ccccaaaaga cacacgtgac tcaccacccc atctctgacc	1440
atgaggccac cctgaggctg tgggtctctg gcttctaccc tgcggagatc aactgacct	1500
ggcagcagga tggggagggc catacccagg acacggagct cgtggagacc aggcctgcag	1560
gggatggaac cticcagaag tgggcagctg tgggtgtgcc ttctggagag gagcagagat	1620
acacgtgcca tgtcagcat gaggggctac ccgagcccg caccctgaga tgggaagccg	1680
cttccagcc caccatcccc atcgtgggca tcattgtctg cctggttctc ctggtatctg	1740
tgggtctctg agctgtggtt gctgctgtga tatggaggaa gaagagctca ggtggaaaag	1800
gaggagctc ctataaggct gagtggagcg acagtgccca ggggtctgag tctcacagct	1860
tgttaactgt ccttctagtt gccagccatc tgttgtttgc cctcccccg tgccttcctt	1920
gacctggaa ggtgccactc ccactgtcct ttctaataa aatgaggaaa ttgcatcgca	1980
ttgtctgagt aggtgtcatt ctattctggg ggggtgggtg gggcaggaca gcaaggggga	2040
ggattgggaa gacaatagca ggcatgctgg ggatgcggtg ggctctatgt ctctttctgg	2100

cctggaggct atccagcgtg agtctctcct accctcccgc tctggctcctt cctctcccgc 2160
 tctgcaccct ctgtggccct cgctgtgctc tctcgctccg tgacttcctt tctccaagtt 2220

 ctccctgggtg gcccgccgtg gggctagtcc agggctggat ctcggggaag cggcggggtg 2280
 gcctgggagt ggggaagggg gtgcgcaccc gggacgcgcg ctacttgccc ctttcggcgg 2340
 ggagcagggg agacctttgg cctacggcga cgggagggtc gggacaaaagt ttagggcgtc 2400
 gataagcgtc agagcgccga ggttggggga gggtttctct tccgtctttt cgcggggcct 2460
 ctggctcccc cagcgcagct ggagtgggg 2489

 <210> 69
 <211> 2289
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> HLAЕ trimer matrix (VMAPRTLFL peptide)

 <400> 69
 cgcgcccc agatcggagg gcgccgatgt acagacagca aactcaccca gtctagtga 60
 tgccttctta aacatcacga gactctaaga aaaggaaact gaaaacggga aagtcctctt 120
 ctctaacctg gcactgcgtc gctggcttgg agacaggtga cggtccttgc gggccttgtc 180
 ctgattggct gggcacgcgt ttaatataag tggaggcgtc gcgctggcgg gcatttctga 240
 agctgacagc attcgggccg agatgtctcg ctccgtggcc ttagctgtgc tcgcgtact 300
 ctctcttagc ggcctcgaag ctgttatggc tccgcggact ttattcttag gtggtggcgg 360
 atccggtggt ggcggttctg gtggtggcgg ctccatccag cgtacgccca aaattcaagt 420

 ctacagccga catcctgcag agaacggcaa atctaatttc ctgaactgct atgtatcagg 480
 ctttcaccct agcgatatag aagtggacct gctgaaaaac ggagagagga tagaaaaggt 540
 cgaacacagc gacctctcct tttccaagga ctggagcttt tatcttctgt attatactga 600
 atttacacc acggaaaaag atgagtatgc gtgccgagta aaccacgtca cgtgtcaca 660
 gcccaaaata gtaaaatggg atcgcgacat ggggtggtagc ggttctgggt gtggcggtag 720
 tggcggcgga ggaagcgggt gtggcggttc cggatctcac tccttgaagt atttcacac 780
 ttccgtgtcc cggccccgcc gcggggagcc ccgcttcac tctgtgggt acgtggacga 840

 caccagttc gtgcgcttcg acaacgacgc cgcgagtcg aggatggtgc cgcgggcgcc 900
 gtggatggag caggaggggt cagagtattg ggaccgggag acacggagcg ccaggacac 960
 cgcacagatt ttccagatga acctgcggac gtgcgcggc tactacaatc agagcaggc 1020
 cgggtctcac accctgcagt ggatgcatgg ctgcgagctg gggcccgaca ggcgcttctt 1080

ccgcgggtat gaacagttcg cctacgacgg caaggattat ctcacctga atgaggacct 1140

gcgctcctgg accgcggtgg acacggcggc tcagatctcc gagcaaaagt caaatgatgc 1200

ctctgaggcg gagcaccaga gacctaact ggaagacaca tgcgtggagt ggctccacaa 1260

atacctggag aaggggaagg agacgtgct tcacctggag ccccaaaaga cacacgtgac 1320

tcaccacccc atctctgacc atgaggccac cctgaggtgc tgggctctgg gcttctaccc 1380

tgcggagatc aactgacct ggcagcagga tggggagggc catacccagg acacggagct 1440

cgtggagacc aggctgcag gggatggaac ctccagaag tgggcagctg tgggtgtgcc 1500

ttctggagag gacagagat acacgtgcca tgtgcagcat gaggggctac ccgagcccgt 1560

cacctgaga tgaagccgg ctccagcc caccatcccc atcgtgggca tcattgtctg 1620

cctggttctc ctgggatctg tggctctctg agctgtggtt gctgctgtga tatggaggaa 1680

gaagagctca ggtggaagg gagggagcta ctataaggct gagtggagcg acagtgccca 1740

ggggtctgag ttcacagct tgtaactgtg cttctagtt gccagccatc tgttgtttgc 1800

ccctccccg tgccttcctt gacctggaa ggtgccactc ccactgtcct ttcctaataa 1860

aatgaggaat ttgcatcgca ttgtctgagt aggtgtcatt ctattctggg ggggtggggtg 1920

gggcaggaca gcaaggggga ggattgggaa gacaatagca ggcatgctgg ggatgcggtg 1980

ggctctatgt ctctttctgg cctggaggct atccagcgtg agtctctcct accctcccgc 2040

tctggtcctt cctctcccgc tctgcacct ctgtggccct cgtgtgtctc tctcgtccg 2100

tgacttcctt tctcaagtt ctcttgggtg gccgcctgtg gggctagtcc agggctggat 2160

ctcggggaag cggcggggtg gcctgggagt ggggaagggg gtgcgcaccc gggacgcgcg 2220

ctacttgccc ctctcgcg ggagcagggg agacctttgg cctacggcga cgggagggtc 2280

gggacaaag 2289

<210> 70

<211> 2489

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> HLA-E trimer matrix (VMAPRTLIL peptide) inserted at the B2m locus

<400> 70

cacttagcat ctctggggcc agtctgcaaa gcgagggggc agccttaatg tgcctccagc 60

ctgaagtcct agaagagcg cccggtgtcc caagctgggg cgcgacccc agatcggagg 120

gcgccgatgt acagacagca aactcaccca gtctagtcca tgccttctta aacatcacga 180

gactctaaga aaaggaaact gaaaacggga aagtcctctc ctctaacctg gcactgcgtc 240

gctggcttgg agacaggatga cggtccttgc gggccttgtc ctgattggct gggcacgcgt	300
ttaataataag tggaggcgct gcgctggcgg gcattcctga agctgacagc attcggggccg	360
agatgtctcg ctccgtggcc ttagctgtgc tcgcgtact ctctcttagc ggccctcgaag	420
ctgttatggc tccgcggact ttaatttttag gtggtggcgg atccggtggt ggcggttctg	480
gtggtggcgg ctccatccag cgtacgccca aaattcaagt ctacagccga catcctgcag	540
agaacggcaa atctaatttc ctgaactgct atgtatcagg ctttcaccct agcgatatag	600
aagtggacct gctgaaaaac ggagagagga tagaaaaggt cgaacacagc gacctctcct	660
tttccaagga ctggagcttt tatcttctgt attatactga atttacaccc acggaaaaag	720
atgagtatgc gtgccgagta aaccacgtca cgtgtcaca gcccaaaata gtaaaatggg	780
atcgcgacat ggggtggtggc ggttctggtg gtggcggtag tggcggcgga ggaagcgggtg	840
gtggcggttc cggatctcac tcttgaagt atttcacac ttccgtgtcc cggcccggcc	900
gcggggagcc ccgcttcac tctgtgggct acgtggacga caccagttc gtgcgcttcg	960
acaacgacgc cgcgagtcg aggatggtgc cgcgggcgcc gtggatggag caggaggggt	1020
cagagtattg ggaccgggag acacggagcg ccagggacac cgcacagatt ttccgagtga	1080
acctgcggac gctgcgcggc tactacaatc agagcgaggc cgggtctcac accctgcagt	1140
ggatgcatgg ctgcgagctg gggcccgaca ggcgttctc cgcgggtat gaacagttcg	1200
cctacgacgg caaggattat ctccacctga atgaggacct gcgctcctgg accgcggtgg	1260
acacggcggc tcagatctcc gagcaaaagt caaatgatgc ctctgaggcg gagcaccaga	1320
gagcctacct ggaagacaca tgcgtggagt ggtccacaa atacctggag aagggaagg	1380
agacgtgct tcacctggag ccccaaaaga cacacgtgac tcaccacccc atctctgacc	1440
atgaggccac cctgaggtgc tgggtctctg gcttctaccc tgcggagatc aactgacct	1500
ggcagcagga tggggagggc cataccagg acacggagct cgtggagacc aggcctgcag	1560
gggatggaac cticcagaag tgggcagctg tgggtgtgcc ttctggagag gagcagagat	1620
acacgtgcca tgtgcagcat gaggggctac ccgagcccg caccctgaga tgggaagccg	1680
cttccagcc caccatcccc atcgtgggca tcattgtctg cctggttctc cttggatctg	1740
tggtctctgg agctgtggtt gctgctgtga tatggaggaa gaagagctca ggtggaaaag	1800
gaggagagcta ctataaggct gagtggagcg acagtgccca ggggtctgag tctcacagct	1860
tgtaaactgtg ccttctagtt gccagccatc tgttgtttgc cctcccccg tgccttcctt	1920
gacctggaa ggtgccactc ccactgtcct ttctaataa aatgaggaaa ttgcatcgca	1980
ttgtctgagt aggtgtcatt ctattctggg ggggtgggtg gggcaggaca gcaaggggga	2040
ggattgggaa gacaatagca ggcatgctgg ggatgcggtg ggctctatgt ctctttctgg	2100

cctggaggct atccagcgtg agtctctcct accctcccgc tctggctcctt cctctcccgc 2160

tctgcaccct ctgtggccct cgctgtgctc tctcgctccg tgacttcctt tctccaagtt 2220

ctccttggtg gcccgccgtg gggctagtcc agggctggat ctcggggaag cggcggggtg 2280

gcctgggagt ggggaagggg gtgcgcaccc gggacgcgcg ctacttgccc ctttcggcgg 2340

ggagcagggg agacctttgg cctacggcga cgggagggtc gggacaaaagt ttagggcgtc 2400

gataagcgtc agagcgccga ggttggggga gggtttctct tccgtctttt cgcggggcct 2460

ctggctcccc cagcgcagct ggagtgggg 2489

<210> 71

<211> 2289

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> HLAЕ trimer matrix (VMAPRTLIL peptide)

<400> 71

cgcgcacccc agatcggagg gcgccgatgt acagacagca aactcaccca gtctagtga 60

tgcccttcta aacatcacga gactctaaga aaaggaaact gaaaacggga aagtcctctt 120

ctctaacctg gcactgcgtc gctggcttgg agacaggtga cggtccttgc gggccttgtc 180

ctgattggct gggcacgcgt ttaatataag tggaggcgtc gcgctggcgg gcatttcctga 240

agctgacagc attcgggccg agatgtctcg ctccgtggcc ttagctgtgc tcgcgtact 300

ctctcttagc ggcctcgaag ctgttatggc tccgcggact ttaatttttag gtggtggcgg 360

atccggtggt ggcggttctg gtggtggcgg ctccatccag cgtacgccca aaattcaagt 420

ctacagccga catcctgcag agaacggcaa atctaatttc ctgaactgct atgtatcagg 480

ctttcacctt agcgatatag aagtggacct gctgaaaaac ggagagagga tagaaaaggt 540

cgaacacagc gacctctcct tttccaagga ctggagcttt tatcttctgt attatactga 600

atttacacc acggaaaaag atgagtatgc gtgccgagta aaccacgtca cgctgtcaca 660

gccccaaata gtaaaatggg atcgcgacat ggggtggtag ggttctggtg gtggcggtag 720

tggcggcgga ggaagcggtg gtggcggttc cggatctcac tccttgaagt atttcacac 780

ttccgtgtcc cgccccggcc gcggggagcc ccgcttcac tctgtgggt acgtggacga 840

caccagttc gtgcgcttcg acaacgacgc cgcgagtcg aggatggtgc cgcgggcgcc 900

gtggatggag caggaggggt cagagtattg ggaccgggag acacggagcg ccagggacac 960

cgcacagatt ttccgagtga acctgcggac gctgcgcggc tactacaatc agagcgaggc 1020

cgggtctcac accctgcagt ggatgcatgg ctgcgagctg gggcccgaca ggcgcttctt 1080

ccgcgggtat gaacagttcg cctacgacgg caaggattat ctcacctga atgaggacct	1140
gcgctcctgg accgcggtgg acacggcggc tcagatctcc gagcaaaagt caaatgatgc	1200
ctctgaggcg gagcaccaga gagcctacct ggaagacaca tgcgtggagt ggctccacaa	1260
atactggag aagggaagg agacgtgct tcacctggag ccccaaaga cacacgtgac	1320
tcaccacccc atctctgacc atgaggccac cctgagggtc tgggctctgg gcttctaccc	1380
tgcggagatc aactgacct ggcagcagga tggggagggc catacccagg acacggagct	1440
cgtggagacc aggcctgcag gggatggaac cttccagaag tgggcagctg tgggtgtgcc	1500
ttctggagag gagcagagat acacgtgcca tgtgcagcat gaggggctac ccgagcccgt	1560
cacctgaga tggaagccgg cttccagcc caccatcccc atcgtgggca tcattgctgg	1620
cctggttctc cttggatctg tggctctctg agctgtggtt gctgctgtga tatggaggaa	1680
gaagagctca ggtgaaaaag gagggagcta ctataaggct gagtggagcg acagtgccca	1740
ggggtctgag tctcacagct tgtaactgtg ctttctagtt gccagccatc tgttgtttgc	1800
ccctcccccg tgccttcctt gacctggaa ggtgccactc ccactgtcct ttcctaataa	1860
aatgaggaag ttgcatcgca ttgtctgagt aggtgtcatt ctattctggg ggggtggggtg	1920
gggcaggaca gcaaggggga ggattgggaa gacaatagca ggcatgctgg ggatgcggtg	1980
ggctctatgt ctctttctgg cctggaggct atccagcgtg agtctctcct accctccgc	2040
tctggtcctt cctctcccgc tctgcacct ctgtggccct cgctgtgctc tctcgctccg	2100
tgacttcctt tctccaagtt ctcttgggtg gcccgccgtg gggctagtcc agggctggat	2160
ctcggggaag cggcggggtg gcctgggagt ggggaagggg gtgcgcaccc gggacgcgcg	2220
ctacttgccc ctttcggcgg ggagcagggg agacctttgg cctacggcga cgggagggtc	2280
gggacaaaag	2289
<210> 72	
<211> 2531	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> UL18Trimer matrix _Actine peptide inserted at the B2m locus	
<400> 72	
cacttagcat ctctggggcc agtctgcaaa gcgagggggc agccttaatg tgcctccagc	60
ctgaagtcct agaatgagcg cccggtgtcc caagctgggg cgcgacccc agatcggagg	120
gcgccgatgt acagacagca aactcaccca gtctagtca tgccttctta aacatcacga	180
gactctaaga aaaggaaact gaaaacggga aagtcctct ctctaacctg gcactgcgtc	240

gctggcttgg agacaggatga cggtccttgc gggccttgtc ctgattggct gggcacgcgt	300
ttaataataag tggaggcgtc gcgctggcgg gcattcctga agctgacagc attcgggccc	360
agatgtctcg ctccgtggcc ttagctgtgc tgcgctact ctctcttagc ggcctcgaag	420
ctgccctgcc ccacgccatt ttgcggctcg gtggtggcgg atccggtggt ggcggttctg	480
gtggtggcgg ctccatccag cgtacgccca aaattcaagt ctacagccga catcctgcag	540
agaacggcaa atctaatttc ctgaactgct atgtatcagg ctttcaccct agcgatatag	600
aagtggacct gctgaaaaac ggagagagga tagaaaaggt cgaacacagc gacctctcct	660
tttccaagga ctggagcttt tatcttctgt attatactga atttacaccc acggaaaaag	720
atgagtatgc gtgccgagta aaccacgtca cgtgtcaca gcccaaaata gtaaaatggg	780
atcgcgacat ggggtggggc ggttctgggt gtggcggttag tggcggcgga ggaagcggtg	840
gtggcggttc cggatctatg cacgtgctga gatacggata taccggcatc ttcgacgata	900
catcccatat gactctgacc gtggctcgga tttttgacgg acagcacttc ttacataacc	960
atgtgaacag ctccgataag gcttctagtc gagcaaatgg caccatctca tggatggcca	1020
acgtgagcgc agcctacccc acatatctgg acggagaacg cgctaaaggc gatctgatct	1080
tcaatcagac cgagcagaac ctgctggagc tggaaattgc tctggggtag aggtctcaga	1140
gtgtcctgac atggactcac gaatgtaata ccacagagaa cgggagcttc gtggcaggat	1200
atgagggctt tgggtgggac ggagaaacac tgatggagct gaaggataat ctgactctgt	1260
ggaccggccc taactacgaa atcagctggc tgaagcagaa caagacttac atcgacggaa	1320
agatcaaaaa catcagcgag ggcgatacta ccatccagcg caattacctg aagggaact	1380
gcaccagtg gagcgtgac tactctgggt tccagacacc tgtcactcac ccagtggta	1440
aagggggagt gcgaaaccag aatgacaacc gggccgaggc cttctgtaca tctacggct	1500
tctttcccg ggagatcaat attactttta tccattacgg caacaaggcc cccgacgatt	1560
ctgagcctca gtgcaatccc ctgctgccta cttcgatgg cacatttcac caggggtgct	1620
acgtcgtat ctctgcaat cagaactata ctgcccgggt gacctatgg aactggactg	1680
tggaaatccc aatttcagtc accagccccg acgattcaag ctccggagag gtgccagatc	1740
acccaccgc aaataagaga tacaacacca tgacaatctc tagtgtgtg ctggccctgc	1800
tgctgtgcgc actgtgttc gcttttctgc attacttcac aactctgaag cagtatctgc	1860
ggaacctggc atttgcctgg cggtagagaa aagttagatc aagctgactg tgccttctag	1920
ttgccagcca tctgttgttt gcccctccc cgtgccttc ttgacctgg aaggtgccac	1980
tcccactgtc ctttctaata aaaatgagga aattgcatcg cattgtctga gtaggtgtca	2040

ttctattctg gggggtgggg tggggcagga cagcaagggg gaggattggg aagacaatag	2100
caggcatgct ggggatgcgg tgggctctat gtctctttct ggcttggagg ctatccagcg	2160
tgagtctctc ctacctccc gctctggtcc ttctctcccc gctctgcacc ctctgtggcc	2220
ctcgctgtgc tcctcgcctc cgtgacttcc ctctccaag ttctccttgg tggcccgccg	2280
tggggctagt ccagggctgg atctcgggga agcggcgggg tggcctggga gtggggaagg	2340
gggtgcgcac ccgggacgcg cgctacttgc ccttttcggc ggggagcagg ggagaccttt	2400
ggcctacggc gacgggaggg tcgggacaaa gtttagggcg tcgataagcg tcagagcgcc	2460
gaggttgggg gagggtttct ctcccgctct ttccgggggc ctctggctcc cccagcgag	2520
ctggagtggg g	2531
<210> 73	
<211> 2331	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> UL18Trimer matrix _Actine peptide	
<400> 73	
cgcgacccc agatcggagg gcgccgatgt acagacagca aactcaccca gtctagtga	60
tgccttctta aacatcacga gactctaaga aaaggaaact gaaaacggga aagtcctct	120
ctctaacctg gcactgcgtc gctggcttgg agacaggtga cggtccttgc gggccttgtc	180
ctgattggct gggcacgcgt ttaatataag tggaggcgtc gcgctggcgg gcattcctga	240
agctgacagc attcgggccg agatgtctcg ctccgtggcc ttagctgtgc tcgcgtact	300
ctctcttagc ggctcgaag ctgccctgcc ccacgccatt ttgcggctcg gtggtggcgg	360
atccggtggt ggcggttctg gtggtggcgg ctccatccag cgtacgccca aaattcaagt	420
ctacagccga catcctgcag agaacggcaa atctaatttc ctgaactgct atgtatcagg	480
ctttcaccct agcgatatag aagtggacct gctgaaaaac ggagagagga tagaaaaggt	540
cgaacacagc gacctctct tttccaagga ctggagcttt tatcttctgt attatactga	600
atttacacc acggaaaaag atgagtatgc gtgccgagta aaccacgtca cgctgtcaca	660
gccccaaata gtaaaatggg atcgcgacat gggtggtggc ggttctggtg gtggcggtag	720
tggcgcgga ggaagcggtg gtggcggttc cggatctatg cacgtgctga gatacggata	780
taccggcacc ttgcagata catcccatat gactctgacc gtggtcggga tttttgacgg	840
acagcacttc ttacataacc atgtgaacag ctccgataag gcttctagtc gagcaaatgg	900
caccatctca tggatggcca acgtgagcgc agcctacccc acatatctgg acggagaacg	960

cgctaaaggc gatctgatct tcaatcagac cgagcagaac ctgctggagc tggaaattgc 1020
tctgggggtac aggtctcaga gtgtcctgac atggactcac gaatgtaata ccacagagaa 1080

cgggagcttc gtggcaggat atgagggtct tgggtgggac ggagaaacac tgatggagct 1140
gaaggataat ctgactctgt ggaccggccc taactacgaa atcagctggc tgaagcagaa 1200
caagacttac atcgacggaa agatcaaaaa catcagcgag ggcgatacta ccatccagcg 1260
caattacctg aagggaact gcaccagtg gagcgtgac tactctgggt tccagacacc 1320
tgtcactcac ccagtggta aagggggagt gcgaaaccag aatgacaacc gggccgaggc 1380
cttctgtaca tctacggct tctttcccgg ggagatcaat attactttta tccattacgg 1440
caacaaggcc cccgacgatt ctgagcctca gtgcaatccc ctgctgcta ccttcgatgg 1500

cacatttcac caggggtgct acgtcgtat cttctgcaat cagaactata cttgccgggt 1560
gacctatggg aactggactg tggaaatccc aatttcagtc accagccccg acgattcaag 1620
ctccggagag gtgccagatc accccaccgc aaataagaga tacaacacca tgacaatctc 1680
tagtgtgtg ctggccctgc tgctgtgcgc actgctgttc gcttttctgc attacttcac 1740
aactctgaag cagtatctgc ggaacctggc atttgctgg cggtacagaa aagtgagatc 1800
aagctgactg tgccttctag ttgccagcca tctgtgttt gccctcccc cgtgccttcc 1860
ttgacctgg aaggtgccac tcccactgtc ctttctaata aaaatgagga aattgcatcg 1920

cattgtctga gtaggtgtca ttctattctg gggggtgggg tggggcagga cagcaagggg 1980
gaggattggg aagacaatag caggcatgct ggggatgcgg tgggctctat gtctctttct 2040
ggcctggagg ctatccagcg tgagtctctc ctacctccc gctctggtcc ttcctctccc 2100
gctctgcacc ctctgtggcc ctgctgtgc tctctcgtc cgtgacttcc cttctccaag 2160
ttctccttgg tggcccgccg tgggctagt ccagggtgg atctcgggga agcggcgggg 2220
tggcctggga gtggggaagg ggggtcgcac ccgggacgcg cgctacttgc ccctttcggc 2280
ggggagcagg ggagaccttt ggcctacggc gacgggaggg tcgggacaaa g 2331

<210> 74

<211> 2531

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> UL18Trimer matrix _HLACw peptide inserted at the B2m locus

<400> 74

cacttagcat ctctggggcc agtctgcaaa gcgagggggc agccttaatg tgcctccagc 60
ctgaagtctt agaatgagcg cccggtgtcc caagctgggg cgcgcacccc agatcggagg 120

gcgccgatgt acagacagca aactcaccca gtctagtga tgccttctta aacatcacga	180
gactctaaga aaaggaaact gaaaacggga aagtcctct ctctaacctg gcactgcgtc	240
gctggcttgg agacaggtga cggtccttgc gggccttgtc ctgattggct gggcacgcgt	300
ttaatataag tggaggcgtc gcgctggcgg gcattcctga agctgacagc attcgggccg	360
agatgtctcg ctccgtggcc ttagctgtgc tcgcgtact ctctcttagc ggccctgaag	420
ctgttatggc tccgaggact ttaatttttag gtggtggcgg atccgggtgt ggcggttctg	480
gtggtggcgg ctccatccag cgtacgcca aaattcaagt ctacagccga catcctgcag	540
agaacggcaa atctaatttc ctgaactgct atgtatcagg ctttcaccct agcgatatag	600
aagtggacct gctgaaaaac ggagagagga tagaaaaggt cgaacacagc gacctctcct	660
tttccaagga ctggagcttt tatcttctgt attatactga atttacacc acggaaaaag	720
atgagtatgc gtgccgagta aaccacgtca cgtgtcaca gcccaaaata gtaaaatggg	780
atcgcgacat ggggtgtggc ggttctgtgt gtggcggtag tggcggcgga ggaagcgggtg	840
gtggcggttc cggatctatg cacgtgtga gatacgata taccggcatc ttcgacgata	900
catccatat gactctgacc gtggtcggga tttttgacgg acagcacttc ttacataacc	960
atgtgaacag ctccgataag gcttctagtc gagcaaatgg caccatctca tggatggcca	1020
acgtgagcgc agcctacccc acatatctgg acggagaacg cgctaaaggc gatctgatct	1080
tcaatcagac cgagcagaac ctgctggagc tggaaattgc tctggggtac aggtctcaga	1140
gtgtcctgac atggactcac gaatgtaata ccacagagaa cgggagcttc gtggcaggat	1200
atgagggtt tgggtgggac ggagaaacac tgatggagct gaaggataat ctgactctgt	1260
ggaccggccc taactacgaa atcagctggc tgaagcagaa caagacttac atcgacggaa	1320
agatcaaaaa catcagcgag ggcgatacta ccattacagc caattacctg aagggaact	1380
gcaccagtg gagcgtgac tactctgggt tccagacacc tgtcactcac ccagtggtea	1440
aagggggagt gcgaaaccag aatgacaacc gggccgagc cttctgtaca tctacggct	1500
tctttcccgg ggagatcaat attactttta tccattacgg caacaaggcc cccgacgatt	1560
ctgagcctca gtgcaatccc ctgctgccta ccttcgatgg cacatttcac caggggtgct	1620
acgtcgtat cttctgcaat cagaactata cttgccgggt gacctatggg aactggactg	1680
tggaaatccc aatttcagtc accagccccg acgattcaag ctccggagag gtgccagatc	1740
acccaccgc aaataagaga tacaacacca tgacaatctc tagtgtgtg ctggccctgc	1800
tgctgtgcgc actgtgttc gcttttctgc attacttcac aactctgaag cagtatctgc	1860
ggaacctggc atttgctgg cggtacagaa aagtgagatc aagctgactg tgccttctag	1920

ttgccagcca tctgttgttt gcccctcccc cgtgccttcc ttgacctgg aagtgccac	1980
tccactgtc ctttctaataaaaatgagga aattgcatcg cattgtctga gtaggtgtca	2040
ttctattctg gggggtgggg tggggcagga cagcaagggg gaggattggg aagacaatag	2100
caggcatgct ggggatgcgg tgggctctat gtctctttct ggccctggagg ctatccagcg	2160
tgagtctctc ctacctccc gctctggtcc ttctctctcc gctctgcacc ctctgtggcc	2220
ctcgtgtgc tctctcgtc cgtgacttcc cttctccaag ttctccttgg tggcccgccg	2280
tggggctagt ccagggtcgg atctcgggga agcggcgggg tggcctggga gtggggaagg	2340
gggtgcgcac ccgggacgcg cgctacttgc ccctttcggc ggggagcagg ggagaccttt	2400
ggcctacggc gacgggaggg tgggacaaa gtttagggcg tcgataagcg tcagagcgcc	2460
gaggttgggg gagggtttct cttccgctct ttccggggc ctctggctcc cccagcgag	2520
ctggagtggg g	2531
<210> 75	
<211> 2331	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> UL18Trimer matrix _HLACw peptide	
<400> 75	
cgcgaccccc agatcggagg gcgccgatgt acagacagca aactcaccca gtctagtga	60
tgctttctta aacatcacga gactctaaga aaaggaaact gaaaacggga aagtcctct	120
ctctaacctg gcactgcgtc gctggcttgg agacaggtga cggtcctgc gggccttgtc	180
ctgattggct gggcacgcgt ttaatataag tggaggcgtc gcctggcgg gcattcctga	240
agctgacagc attcgggccc agatgtctcg ctccgtggcc ttagctgtgc tcgcgtact	300
ctctcttagc ggctcgaag ctgttatggc tccgcggact ttaattttag gtggtggcgg	360
atccggtggt ggcggttctg gtggtggcgg ctccatccag cgtacgcca aaattcaagt	420
ctacagccga catcctgcag agaacggcaa atctaattc ctgaactgct atgtatcagg	480
ctttcacct agcgatatag aagtggacct gctgaaaaac ggagagagga tagaaaaggt	540
cgaacacagc gacctctct tttccaagga ctggagcttt tatcttctgt attatactga	600
atttacacc acggaaaaag atgagtatgc gtccgagta aaccacgtca cgctgcaca	660
gccccaaata gtaaaatggg atcgcgacat ggggtggtggc ggttctggtg gtggcggtag	720
tggcgcgga ggaagcggtg gtggcggttc cggatctatg cacgtgctga gatacggata	780
taccggcatc ttcgacgata catccatat gactctgacc gtggtcgga tttttgacgg	840

acagcacttc ttacataacc atgtgaacag ctccgataag gcttctagtc gagcaaatgg 900

caccatctca tggatggcca acgtgagcgc agcctacccc acatatctgg acggagaacg 960

cgctaaaggc gatctgatct tcaatcagac cgagcagaac ctgctggagc tggaaattgc 1020

tctggggtag aggtctcaga gtgtcctgac atggactcac gaatgtaata ccacagagaa 1080

cgggagcttc gtggcaggat atgagggtct tgggtgggac ggagaaacac tgatggagct 1140

gaaggataat ctgactctgt ggaccggccc taactacgaa atcagctggc tgaagcagaa 1200

caagacttac atcgacggaa agatcaaaaa catcagcgag ggcgatacta ccatccagcg 1260

caattacctg aagggaact gcaccagtg gagcgtgac tactctgggt tccagacacc 1320

tgtactcac ccagtggta aagggggagt gcgaaaccag aatgacaacc gggccgaggc 1380

cttctgtaca tctacggct tctttcccgg ggagatcaat attactttta tccattacgg 1440

caacaaggcc cccgacgatt ctgagcctca gtgcaatccc ctgctgccta ccttcgatgg 1500

cacatttcac caggggtgct acgtcgctat ctctgcaat cagaactata ctgcccgggt 1560

gacccatggg aactggactg tggaaatccc aatttcagtc accagccccg acgattcaag 1620

ctccggagag gtgccagatc accccaccgc aaataagaga tacaacacca tgacaatctc 1680

tagtgtgctg ctggccctgc tgctgtgcgc actgctgttc gcttttctgc attacttcac 1740

aactctgaag cagtatctgc ggaacctggc atttgctgg cggtacagaa aagtgagatc 1800

aagctgactg tgccttctag ttgccagcca tctgttttt gccctcccc cgtgccttcc 1860

ttgacctgg aaggtgccac tccactgtc ctcttctaataaaaatgagga aattgcatcg 1920

cattgtctga gtaggtgtca ttctattctg ggggtgggg tggggcagga cagcaagggg 1980

gaggattggg aagacaatag caggcatgct ggggatgcgg tgggctctat gtctctttct 2040

ggcctggagg ctatccagcg tgagtctctc ctaccctccc gctctggtcc ttcctctccc 2100

gctctgcacc ctctgtggcc ctcgtgtgc tctctgctc cgtgacttcc ctctccaag 2160

ttctccttgg tggcccgccg tggggctagt ccagggtgg atctcgggga agcggcgggg 2220

tggcctggga gtggggaagg ggggtgcgcac ccgggacgcg cgctacttgc ccctttcggc 2280

ggggagcagg ggagaccttt ggcctacggc gacgggaggg tcgggacaaa g 2331

<210> 76

<211> 2531

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> UL18Trimer matrix _HLA peptide inserted at the B2m locus

<400> 76

cacttagcat ctctggggcc agtctgcaaa gcgagggggc agccttaatg tgcctccagc	60
ctgaagtctt agaatgagcg cccggtgtcc caagctgggg cgcgaccccc agatcggagg	120
gcgccgatgt acagacagca aactcaccca gtctagtga tgccttctta aacatcacga	180
gactctaaga aaaggaaact gaaaacggga aagtccctct ctctaacctg gcactgcgtc	240
gctggcttgg agacagggtga cggtccttgc gggccttgtc ctgattggct gggcacgcgt	300
ttaatataag tggaggcgtc gcgctggcgg gcattcctga agctgacagc attcgggccg	360
agatgtctcg ctccgtggcc ttagctgtgc tcgcgtact ctctcttagc ggcctcgaag	420
ctgttatggc tccgcggact ttattcttag gtggtggcgg atccggtggt ggcggttctg	480
gtggtggcgg ctccatccag cgtacgcca aaattcaagt ctacagccga catcctgcag	540
agaacggcaa atctaatttc ctgaactgct atgtatcagg ctttcaccct agcgatatag	600
aagtggacct gctgaaaaac ggagagagga tagaaaaggt cgaacacagc gacctctct	660
tttccaagga ctggagcttt tatcttctgt attatactga atttacacc acggaaaaag	720
atgagtatgc gtgccgagta aaccacgtca cgctgtcaca gcccaaaata gtaaaatggg	780
atcgcgacat ggggtggtgc ggttctggtg gtggcggtag tggcggcgga ggaagcgggtg	840
gtggcggttc cggatctatg cacgtgctga gatacggata taccggcatc ttcgacgata	900
catcccatat gactctgacc gtggtcggga tttttgacgg acagcacttc ttacataacc	960
atgtgaacag ctccgataag gcttctagtc gagcaaatgg caccatctca tggatggcca	1020
acgtgagcgc agcctacccc acatatctgg acggagaacg cgctaaaggc gatctgatct	1080
tcaatcagac cgagcagaac ctgctggagc tggaaattgc tctggggtac aggtctcaga	1140
gtgtcctgac atggactcac gaatgtaata ccacagagaa cgggagcttc gtggcaggat	1200
atgagggctt tgggtgggac ggagaaacac tgatggagct gaaggataat ctgactctgt	1260
ggaccggccc taactacgaa atcagctggc tgaagcagaa caagacttac atcgacggaa	1320
agatcaaaaa catcagcgag ggcgatacta ccatccagcg caattacctg aagggaact	1380
gcaccagtg gagcgtgac tactctgggt tccagacacc tgtcactcac ccagtgtca	1440
aagggggagt gcgaaaccag aatgacaacc gggccgaggc cttctgtaca tcctacggct	1500
tctttcccgg ggagatcaat attactttta tccattacgg caacaaggcc cccgacgatt	1560
ctgagcctca gtgcaatccc ctgctgcta cttcgtatgg cacatttcac caggggtgct	1620
acgtcgtat ctctgcaat cagaactata cttgccgggt gacctatggg aactggactg	1680
tggaaatccc aatttcagtc accagccccg acgattcaag ctccggagag gtgccagatc	1740
acccacccg aaataagaga tacaacacca tgacaatctc tagtgtgctg ctggccctgc	1800

tgctgtgcgc actgctgttc gcttttctgc attacttcac aactctgaag cagtatctgc	1860
ggaacctggc atttgcttgg cggtagacagaa aagttagatc aagctgactg tgccttctag	1920
ttgccagcca tctgttgttt gcccctcccc cgtgccttcc ttgaccttgg aaggtgccac	1980
tcccactgtc ctttctaata aaaatgagga aattgcatcg cattgtctga gtaggtgtca	2040
ttctattctg gggggtgggg tggggcagga cagcaagggg gaggattggg aagacaatag	2100
caggcatgct ggggatgcgg tgggctctat gtctctttct ggccctggagg ctatccagcg	2160
tgagtctctc ctacctccc gctctgggtcc ttctctcccc gctctgcacc ctctgtggcc	2220
ctcgtgtgct tctctgctc cgtgacttcc cttctccaag ttctccttgg tggcccgcgc	2280
tggggctagt ccagggtctg atctcgggga agcggcgggg tggcctggga gtggggaagg	2340
gggtgcgcac ccgggacgcg cgctacttgc ccttttcggc ggggagcagg ggagaccttt	2400
ggcctacggc gacgggaggg tcgggacaaa gtttagggcg tcgataagcg tcagagcgcc	2460
gaggttgggg gagggtttct cttccgctct ttccgggggc ctcctggctcc cccagcgag	2520
ctggagtggg g	2531
<210> 77	
<211> 2331	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> UL18Trimer matrix _HLAG peptide	
<400> 77	
cgcgaccccc agatcggagg gcgccgatgt acagacagca aactcaccca gtctagtgca	60
tgccttctta aacatcacga gactctaaga aaaggaaact gaaaacggga aagtcctct	120
ctctaacctg gcactgcgtc gctggcttgg agacaggtga cggtccttgc gggccttgtc	180
ctgattggct gggcacgcgt ttaatataag tggaggcgtc gcgctggcgg gcattcctga	240
agctgacagc attcgggcgg agatgtctcg ctccgtggcc ttagctgtgc tcgcgtact	300
ctctcttagc ggcctegaag ctgttatggc tccgcggact ttattcttag gtggtggcgg	360
atccggtggt ggcggttctg gtggtggcgg ctccatccag cgtacgccca aaattcaagt	420
ctacagccga catcctgcag agaacggcaa atctaatttc ctgaactgct atgtatcagg	480
ctttcacctt agcgatatag aagtggacct gctgaaaaac ggagagagga tagaaaaggt	540
cgaacacagc gacctctct tttccaagga ctggagcttt tatcttctgt attatactga	600
atttacacc cgggaaaaag atgagtatgc gtgccgagta aaccacgtca cgctgtcaca	660
gccccaaata gtaaaatggg atcgcgacat ggggtggtggc ggttctggtg gtggcggtag	720

tgccggcgga ggaagcgggtg gtggcggttc cggatctatg cacgtgctga gatacggata	780
taccggcatc ttcgacgata catcccatat gactctgacc gtggtcggga tttttgacgg	840
acagcacttc ttacataacc atgtgaacag ctccgataag gcttctagtc gagcaaatgg	900
caccatctca tggatggcca acgtgagcgc agcctacccc acatatctgg acggagaacg	960
cgctaaaggc gatctgatct tcaatcagac cgagcagaac ctgctggagc tggaaattgc	1020
tctgggttac aggtctcaga gtgtcctgac atggactcac gaatgtaata ccacagagaa	1080
cgggagcttc gtggcaggat atgagggttt tgggtgggac ggagaaacac tgatggagct	1140
gaaggataat ctgactctgt ggaccggccc taactacgaa atcagctggc tgaagcagaa	1200
caagacttac atcgacggaa agatcaaaaa catcagcgag ggcgatacta ccatccagcg	1260
caattacctg aagggaact gcacccagtg gagcgtgac tactctgggt tccagacacc	1320
tgctactcac ccagtggta aagggggagt gcgaaaccag aatgacaacc gggccgagcg	1380
cttctgtaca tctacggct tcttccccgg ggagatcaat attactttta tccattacgg	1440
caacaaggcc cccgacgatt ctgagcctca gtgcaatccc ctgctgccta ccttcgatgg	1500
cacatttcac caggggtgct acgtcgctat cttctgcaat cagaactata cttgccgggt	1560
gacccatggg aactggactg tggaaatccc aatttcagtc accagccccg acgattcaag	1620
ctccggagag gtgccagatc accccaccgc aaataagaga tacaacacca tgacaatctc	1680
tagtgtgtg ctggccctgc tgctgtgcgc actgctgttc gcttttctgc attacttcac	1740
aactctgaag cagtatctgc ggaacctggc atttgcttgg cggtagacagaa aagtgagatc	1800
aagctgactg tgccttctag ttgccagcca tctgttttt gccctcccc cgtgccttcc	1860
ttgaccttgg aaggtgccac tccactgtc ctttctaat aaaatgagga aattgcatcg	1920
cattgtctga gtaggtgtca ttctattctg ggggtgggg tggggcagga cagcaagggg	1980
gaggattggg aagacaatag caggcatgct ggggatgcgg tgggtcttat gtctctttct	2040
ggcctggagg ctatccagcg tgagtctctc ctaccctccc gctctggtcc ttcctctccc	2100
gctctgcacc ctctgtggcc ctcgtgtgctc tctctgctc cgtgacttcc cttctccaag	2160
ttctccttgg tggcccccg tgggctagt ccagggttgg atctcgggga agcggcgggg	2220
tggcctggga gtggggaagg ggggtgcgcac ccgggacgcg cgctacttgc ccctttcggc	2280
ggggagcagg ggagaccttt ggcctacggc gacgggaggg tcgggacaaa g	2331
<210> 78	
<211> 47	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> TALEN target B2m1

<400> 78

tccgtggcct tagctgtgct cgcgtactc tctctttctg gcctgga

47

<210> 79

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TALEN target B2m2

<400> 79

ttagctgtgc tcgcgtact ctctctttct ggctggagg ctatcca

47

<210> 80

<211> 936

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> pCLS31134 right TALEN B2m1

<400> 80

Met Gly Asp Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Ile Asp Tyr Pro Tyr Asp

1 5 10 15

Val Pro Asp Tyr Ala Ile Asp Ile Ala Asp Leu Arg Thr Leu Gly Tyr

20 25 30

Ser Gln Gln Gln Gln Glu Lys Ile Lys Pro Lys Val Arg Ser Thr Val

35 40 45

Ala Gln His His Glu Ala Leu Val Gly His Gly Phe Thr His Ala His

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Tyr Gln Asp Met Ile Ala Ala Leu Pro Glu Ala Thr His Glu Ala

85 90 95

Ile Val Gly Val Gly Lys Gln Trp Ser Gly Ala Arg Ala Leu Glu Ala

100 105 110

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

115 120 125

Thr Gly Gln Leu Leu Lys Ile Ala Lys Arg Gly Gly Val Thr Ala Val
130 135 140

Glu Ala Val His Ala Trp Arg Asn Ala Leu Thr Gly Ala Pro Leu Asn
145 150 155 160

Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys
165 170 175

Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
180 185 190

His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly
195 200 205

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

Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn
225 230 235 240

Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
245 250 255

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala
260 265 270

Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu
275 280 285

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala
290 295 300

Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
305 310 315 320

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val
325 330 335

Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
340 345 350

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu
355 360 365

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

370 375 380
 Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
 385 390 395 400
 Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala
 405 410 415
 Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly
 420 425 430
 Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys
 435 440 445
 Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
 450 455 460
 His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly
 465 470 475 480
 Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys
 485 490 495
 Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn
 500 505 510
 Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val
 515 520 525
 Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala
 530 535 540
 Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu
 545 550 555 560
 Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala
 565 570 575
 Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
 580 585 590
 Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val
 595 600 605
 Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
 610 615 620

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln
625 630 635 640

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
 645 650 655

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
 660 665 670

Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Arg Pro Ala
 675 680 685

Leu Glu Ser Ile Val Ala Gln Leu Ser Arg Pro Asp Pro Ala Leu Ala
 690 695 700

Ala Leu Thr Asn Asp His Leu Val Ala Leu Ala Cys Leu Gly Gly Arg
705 710 715 720

Pro Ala Leu Asp Ala Val Lys Lys Gly Leu Gly Asp Pro Ile Ser Arg
 725 730 735

Ser Gln Leu Val Lys Ser Glu Leu Glu Glu Lys Lys Ser Glu Leu Arg
 740 745 750

His Lys Leu Lys Tyr Val Pro His Glu Tyr Ile Glu Leu Ile Glu Ile
 755 760 765

Ala Arg Asn Ser Thr Gln Asp Arg Ile Leu Glu Met Lys Val Met Glu
 770 775 780

Phe Phe Met Lys Val Tyr Gly Tyr Arg Gly Lys His Leu Gly Gly Ser
785 790 795 800

Arg Lys Pro Asp Gly Ala Ile Tyr Thr Val Gly Ser Pro Ile Asp Tyr
 805 810 815

Gly Val Ile Val Asp Thr Lys Ala Tyr Ser Gly Gly Tyr Asn Leu Pro
 820 825 830

Ile Gly Gln Ala Asp Glu Met Gln Arg Tyr Val Glu Glu Asn Gln Thr
 835 840 845

Arg Asn Lys His Ile Asn Pro Asn Glu Trp Trp Lys Val Tyr Pro Ser
 850 855 860

Ser Val Thr Glu Phe Lys Phe Leu Phe Val Ser Gly His Phe Lys Gly
865 870 875 880

Asn Tyr Lys Ala Gln Leu Thr Arg Leu Asn His Ile Thr Asn Cys Asn

885 890 895
Gly Ala Val Leu Ser Val Glu Glu Leu Leu Ile Gly Gly Glu Met Ile

900 905 910
Lys Ala Gly Thr Leu Thr Leu Glu Glu Val Arg Arg Lys Phe Asn Asn

915 920 925
Gly Glu Ile Asn Phe Ala Ala Asp

930 935
<210> 81

<211> 936

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> pCLS31135 left TALEN B2m1

<400> 81

Met Gly Asp Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Ile Asp Tyr Pro Tyr Asp

1 5 10 15
Val Pro Asp Tyr Ala Ile Asp Ile Ala Asp Leu Arg Thr Leu Gly Tyr

20 25 30
Ser Gln Gln Gln Gln Glu Lys Ile Lys Pro Lys Val Arg Ser Thr Val

35 40 45
Ala Gln His His Glu Ala Leu Val Gly His Gly Phe Thr His Ala His

50 55 60
Ile Val Ala Leu Ser Gln His Pro Ala Ala Leu Gly Thr Val Ala Val

65 70 75 80

Lys Tyr Gln Asp Met Ile Ala Ala Leu Pro Glu Ala Thr His Glu Ala
85 90 95

Ile Val Gly Val Gly Lys Gln Trp Ser Gly Ala Arg Ala Leu Glu Ala
100 105 110

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

Thr Gly Gln Leu Leu Lys Ile Ala Lys Arg Gly Gly Val Thr Ala Val
130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala

260 265 270

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

275 280 285

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val

325 330 335

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

340 345 350

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu

355 360 365

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

370 375 380

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

385 390 395 400
 Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala
 405 410 415
 Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly
 420 425 430
 Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys

 435 440 445
 Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
 450 455 460
 His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly
 465 470 475 480
 Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys
 485 490 495
 Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn
 500 505 510

 Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val
 515 520 525
 Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala
 530 535 540
 Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu
 545 550 555 560
 Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala
 565 570 575
 Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg

 580 585 590
 Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val
 595 600 605
 Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
 610 615 620
 Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln
 625 630 635 640
 Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

645					650					655						
Thr	Val	Gln	Arg	Leu	Leu	Pro	Val	Leu	Cys	Gln	Ala	His	Gly	Leu	Thr	
660					665					670						
Pro	Gln	Gln	Val	Val	Ala	Ile	Ala	Ser	Asn	Gly	Gly	Gly	Arg	Pro	Ala	
675					680					685						
Leu	Glu	Ser	Ile	Val	Ala	Gln	Leu	Ser	Arg	Pro	Asp	Pro	Ala	Leu	Ala	
690					695					700						
Ala	Leu	Thr	Asn	Asp	His	Leu	Val	Ala	Leu	Ala	Cys	Leu	Gly	Gly	Arg	
705					710					715					720	
Pro	Ala	Leu	Asp	Ala	Val	Lys	Lys	Gly	Leu	Gly	Asp	Pro	Ile	Ser	Arg	
725					730					735						
Ser	Gln	Leu	Val	Lys	Ser	Glu	Leu	Glu	Glu	Lys	Lys	Ser	Glu	Leu	Arg	
740					745					750						
His	Lys	Leu	Lys	Tyr	Val	Pro	His	Glu	Tyr	Ile	Glu	Leu	Ile	Glu	Ile	
755					760					765						
Ala	Arg	Asn	Ser	Thr	Gln	Asp	Arg	Ile	Leu	Glu	Met	Lys	Val	Met	Glu	
770					775					780						
Phe	Phe	Met	Lys	Val	Tyr	Gly	Tyr	Arg	Gly	Lys	His	Leu	Gly	Gly	Ser	
785					790					795					800	
Arg	Lys	Pro	Asp	Gly	Ala	Ile	Tyr	Thr	Val	Gly	Ser	Pro	Ile	Asp	Tyr	
805					810					815						
Gly	Val	Ile	Val	Asp	Thr	Lys	Ala	Tyr	Ser	Gly	Gly	Tyr	Asn	Leu	Pro	
820					825					830						
Ile	Gly	Gln	Ala	Asp	Glu	Met	Gln	Arg	Tyr	Val	Glu	Glu	Asn	Gln	Thr	
835					840					845						
Arg	Asn	Lys	His	Ile	Asn	Pro	Asn	Glu	Trp	Trp	Lys	Val	Tyr	Pro	Ser	
850					855					860						
Ser	Val	Thr	Glu	Phe	Lys	Phe	Leu	Phe	Val	Ser	Gly	His	Phe	Lys	Gly	
865					870					875					880	
Asn	Tyr	Lys	Ala	Gln	Leu	Thr	Arg	Leu	Asn	His	Ile	Thr	Asn	Cys	Asn	
885					890					895						

Gly Ala Val Leu Ser Val Glu Glu Leu Leu Ile Gly Gly Glu Met Ile
900 905 910

Lys Ala Gly Thr Leu Thr Leu Glu Glu Val Arg Arg Lys Phe Asn Asn
915 920 925

Gly Glu Ile Asn Phe Ala Ala Asp
930 935

<210> 82

<211> 936

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> pCLS31136 right TALEN B2m2

<400> 82

Met Gly Asp Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Ile Asp Tyr Pro Tyr Asp
1 5 10 15

Val Pro Asp Tyr Ala Ile Asp Ile Ala Asp Leu Arg Thr Leu Gly Tyr
20 25 30

Ser Gln Gln Gln Gln Glu Lys Ile Lys Pro Lys Val Arg Ser Thr Val
35 40 45

Ala Gln His His Glu Ala Leu Val Gly His Gly Phe Thr His Ala His
50 55 60

Ile Val Ala Leu Ser Gln His Pro Ala Ala Leu Gly Thr Val Ala Val
65 70 75 80

Lys Tyr Gln Asp Met Ile Ala Ala Leu Pro Glu Ala Thr His Glu Ala
85 90 95

Ile Val Gly Val Gly Lys Gln Trp Ser Gly Ala Arg Ala Leu Glu Ala
100 105 110

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

Thr Gly Gln Leu Leu Lys Ile Ala Lys Arg Gly Gly Val Thr Ala Val
130 135 140

Glu Ala Val His Ala Trp Arg Asn Ala Leu Thr Gly Ala Pro Leu Asn
145 150 155 160

Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys
 165 170 175
 Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
 180 185 190
 His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly
 195 200 205
 Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys
 210 215 220
 Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn
 225 230 235 240
 Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
 245 250 255
 Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala
 260 265 270
 Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu
 275 280 285
 Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala
 290 295 300
 Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
 305 310 315 320
 Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val
 325 330 335
 Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
 340 345 350
 Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln
 355 360 365
 Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
 370 375 380
 Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
 385 390 395 400
 Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala

405										410										415																											
Leu	Glu	Thr	Val	Gln	Arg	Leu	Leu	Pro	Val	Leu	Cys	Gln	Ala	His	Gly																																
420										425										430																											
Leu	Thr	Pro	Glu	Gln	Val	Val	Ala	Ile	Ala	Ser	His	Asp	Gly	Gly	Lys																																
435										440										445																											
Gln	Ala	Leu	Glu	Thr	Val	Gln	Arg	Leu	Leu	Pro	Val	Leu	Cys	Gln	Ala																																
450										455										460																											
His	Gly	Leu	Thr	Pro	Gln	Gln	Val	Val	Ala	Ile	Ala	Ser	Asn	Gly	Gly																																
465										470										475										480																	
Gly	Lys	Gln	Ala	Leu	Glu	Thr	Val	Gln	Arg	Leu	Leu	Pro	Val	Leu	Cys																																
485										490										495																											
Gln	Ala	His	Gly	Leu	Thr	Pro	Glu	Gln	Val	Val	Ala	Ile	Ala	Ser	His																																
500										505										510																											
Asp	Gly	Gly	Lys	Gln	Ala	Leu	Glu	Thr	Val	Gln	Arg	Leu	Leu	Pro	Val																																
515										520										525																											
Leu	Cys	Gln	Ala	His	Gly	Leu	Thr	Pro	Gln	Gln	Val	Val	Ala	Ile	Ala																																
530										535										540																											
Ser	Asn	Asn	Gly	Gly	Lys	Gln	Ala	Leu	Glu	Thr	Val	Gln	Arg	Leu	Leu																																
545										550										555										560																	
Pro	Val	Leu	Cys	Gln	Ala	His	Gly	Leu	Thr	Pro	Glu	Gln	Val	Val	Ala																																
565										570										575																											
Ile	Ala	Ser	His	Asp	Gly	Gly	Lys	Gln	Ala	Leu	Glu	Thr	Val	Gln	Arg																																
580										585										590																											
Leu	Leu	Pro	Val	Leu	Cys	Gln	Ala	His	Gly	Leu	Thr	Pro	Gln	Gln	Val																																
595										600										605																											
Val	Ala	Ile	Ala	Ser	Asn	Asn	Gly	Gly	Lys	Gln	Ala	Leu	Glu	Thr	Val																																
610										615										620																											
Gln	Arg	Leu	Leu	Pro	Val	Leu	Cys	Gln	Ala	His	Gly	Leu	Thr	Pro	Glu																																
625										630										635										640																	
Gln	Val	Val	Ala	Ile	Ala	Ser	His	Asp	Gly	Gly	Lys	Gln	Ala	Leu	Glu																																
645										650										655																											

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
 660 665 670
 Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Arg Pro Ala
 675 680 685
 Leu Glu Ser Ile Val Ala Gln Leu Ser Arg Pro Asp Pro Ala Leu Ala
 690 695 700

 Ala Leu Thr Asn Asp His Leu Val Ala Leu Ala Cys Leu Gly Gly Arg
 705 710 715 720
 Pro Ala Leu Asp Ala Val Lys Lys Gly Leu Gly Asp Pro Ile Ser Arg
 725 730 735
 Ser Gln Leu Val Lys Ser Glu Leu Glu Glu Lys Lys Ser Glu Leu Arg
 740 745 750
 His Lys Leu Lys Tyr Val Pro His Glu Tyr Ile Glu Leu Ile Glu Ile
 755 760 765
 Ala Arg Asn Ser Thr Gln Asp Arg Ile Leu Glu Met Lys Val Met Glu

 770 775 780
 Phe Phe Met Lys Val Tyr Gly Tyr Arg Gly Lys His Leu Gly Gly Ser
 785 790 795 800
 Arg Lys Pro Asp Gly Ala Ile Tyr Thr Val Gly Ser Pro Ile Asp Tyr
 805 810 815
 Gly Val Ile Val Asp Thr Lys Ala Tyr Ser Gly Gly Tyr Asn Leu Pro
 820 825 830
 Ile Gly Gln Ala Asp Glu Met Gln Arg Tyr Val Glu Glu Asn Gln Thr
 835 840 845

 Arg Asn Lys His Ile Asn Pro Asn Glu Trp Trp Lys Val Tyr Pro Ser
 850 855 860
 Ser Val Thr Glu Phe Lys Phe Leu Phe Val Ser Gly His Phe Lys Gly
 865 870 875 880
 Asn Tyr Lys Ala Gln Leu Thr Arg Leu Asn His Ile Thr Asn Cys Asn
 885 890 895
 Gly Ala Val Leu Ser Val Glu Glu Leu Leu Ile Gly Gly Glu Met Ile
 900 905 910

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

915 920 925

Gly Glu Ile Asn Phe Ala Ala Asp

930 935

<210> 83

<211> 936

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> pCLS31137 left TALEN B2m2

<400> 83

Met Gly Asp Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Ile Asp Tyr Pro Tyr Asp

1 5 10 15

Val Pro Asp Tyr Ala Ile Asp Ile Ala Asp Leu Arg Thr Leu Gly Tyr

20 25 30

Ser Gln Gln Gln Gln Glu Lys Ile Lys Pro Lys Val Arg Ser Thr Val

35 40 45

Ala Gln His His Glu Ala Leu Val Gly His Gly Phe Thr His Ala His

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Tyr Gln Asp Met Ile Ala Ala Leu Pro Glu Ala Thr His Glu Ala

85 90 95

Ile Val Gly Val Gly Lys Gln Trp Ser Gly Ala Arg Ala Leu Glu Ala

100 105 110

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

115 120 125

Thr Gly Gln Leu Leu Lys Ile Ala Lys Arg Gly Gly Val Thr Ala Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190
His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly

195 200 205
Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys

210 215 220
Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn

225 230 235 240
Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val

245 250 255

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala
260 265 270

Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu
275 280 285

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala
290 295 300

Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala
305 310 315 320

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val

325 330 335
Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val

340 345 350
Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu

355 360 365
Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

370 375 380
Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

385 390 395 400

Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala
405 410 415

Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly

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

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

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

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

675 680 685
 Leu Glu Ser Ile Val Ala Gln Leu Ser Arg Pro Asp Pro Ala Leu Ala
 690 695 700
 Ala Leu Thr Asn Asp His Leu Val Ala Leu Ala Cys Leu Gly Gly Arg
 705 710 715 720
 Pro Ala Leu Asp Ala Val Lys Lys Gly Leu Gly Asp Pro Ile Ser Arg
 725 730 735
 Ser Gln Leu Val Lys Ser Glu Leu Glu Glu Lys Lys Ser Glu Leu Arg
 740 745 750
 His Lys Leu Lys Tyr Val Pro His Glu Tyr Ile Glu Leu Ile Glu Ile

 755 760 765
 Ala Arg Asn Ser Thr Gln Asp Arg Ile Leu Glu Met Lys Val Met Glu
 770 775 780
 Phe Phe Met Lys Val Tyr Gly Tyr Arg Gly Lys His Leu Gly Gly Ser
 785 790 795 800
 Arg Lys Pro Asp Gly Ala Ile Tyr Thr Val Gly Ser Pro Ile Asp Tyr
 805 810 815
 Gly Val Ile Val Asp Thr Lys Ala Tyr Ser Gly Gly Tyr Asn Leu Pro
 820 825 830

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

 900 905 910
 Lys Ala Gly Thr Leu Thr Leu Glu Glu Val Arg Arg Lys Phe Asn Asn
 915 920 925

Gly Glu Ile Asn Phe Ala Ala Asp

930

935

<210> 84

<211> 338

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HLAG1

<400> 84

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

1

5

10

15

Leu Thr Leu Thr Glu Thr Trp Ala Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe

20

25

30

Ser Ala Ala Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala

35

40

45

Met Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ser

50

55

60

Ala Cys Pro Arg Met Glu Pro Arg Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly

65

70

75

80

Pro Glu Tyr Trp Glu Glu Glu Thr Arg Asn Thr Lys Ala His Ala Gln

85

90

95

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

100

105

110

Glu Ala Ser Ser His Thr Leu Gln Trp Met Ile Gly Cys Asp Leu Gly

115

120

125

Ser Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly Tyr Glu Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly

130

135

140

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

145

150

155

160

Asp Thr Ala Ala Gln Ile Ser Lys Arg Lys Cys Glu Ala Ala Asn Val

165

170

175

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

180

185

190

His Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Glu Met Leu Gln Arg Ala Asp Pro
195 200 205

Pro Lys Thr His Val Thr His His Pro Val Phe Asp Tyr Glu Ala Thr
210 215 220

Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Ile Leu Thr
225 230 235 240

Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr Gln Asp Val Glu Leu Val Glu
245 250 255

Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val
260 265 270

Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu
275 280 285

Gly Leu Pro Glu Pro Leu Met Leu Arg Trp Lys Gln Ser Ser Leu Pro
290 295 300

Thr Ile Pro Ile Met Gly Ile Val Ala Gly Leu Val Val Leu Ala Ala
305 310 315 320

Val Val Thr Gly Ala Ala Val Ala Ala Val Leu Trp Arg Lys Lys Ser
325 330 335

Ser Asp

<210> 85
<211> 246
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> HLAG2
<400> 85

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

Leu Thr Leu Thr Glu Thr Trp Ala Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe
20 25 30

Ser Ala Ala Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala
35 40 45

Met Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ser
50 55 60

Ala Cys Pro Arg Met Glu Pro Arg Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly
65 70 75 80

Pro Glu Tyr Trp Glu Glu Glu Thr Arg Asn Thr Lys Ala His Ala Gln
85 90 95

Thr Asp Arg Met Asn Leu Gln Thr Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser
100 105 110

Glu Ala Lys Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His Pro Val Phe Asp
115 120 125

Tyr Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu
130 135 140

Ile Ile Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr Gln Asp Val
145 150 155 160

Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp

165 170 175

Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His
180 185 190

Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Met Leu Arg Trp Lys Gln
195 200 205

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

Val Leu Ala Ala Val Val Thr Gly Ala Ala Val Ala Ala Val Leu Trp
225 230 235 240

Arg Lys Lys Ser Ser Asp
245

<210> 86

<211> 154

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HLAG3

<400> 86

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

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

115 120 125
 Ala Gly Leu Val Val Leu Ala Ala Val Val Thr Gly Ala Ala Val Ala
 130 135 140

Ala Val Leu Trp Arg Lys Lys Ser Ser Asp
 145 150

<210> 87

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HLAG4

<400> 87

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

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

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

165 170 175
Ala Glu Gln Arg Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu
180 185 190
His Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Glu Met Leu Gln Arg Ala Lys Gln
195 200 205
Ser Ser Leu Pro Thr Ile Pro Ile Met Gly Ile Val Ala Gly Leu Val
210 215 220
Val Leu Ala Ala Val Val Thr Gly Ala Ala Val Ala Ala Val Leu Trp
225 230 235 240

Arg Lys Lys Ser Ser Asp
245
<210> 88
<211> 319
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> HLAG5
<400> 88

Met Val Val Met Ala Pro Arg Thr Leu Phe Leu Leu Leu Ser Gly Ala
1 5 10 15
Leu Thr Leu Thr Glu Thr Trp Ala Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe
20 25 30
Ser Ala Ala Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala
35 40 45
Met Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ser
50 55 60
Ala Cys Pro Arg Met Glu Pro Arg Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly
65 70 75 80
Pro Glu Tyr Trp Glu Glu Glu Thr Arg Asn Thr Lys Ala His Ala Gln
85 90 95
Thr Asp Arg Met Asn Leu Gln Thr Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser
100 105 110
Glu Ala Ser Ser His Thr Leu Gln Trp Met Ile Gly Cys Asp Leu Gly
115 120 125
Ser Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly Tyr Glu Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly
130 135 140
Lys Asp Tyr Leu Ala Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala
145 150 155 160
Asp Thr Ala Ala Gln Ile Ser Lys Arg Lys Cys Glu Ala Ala Asn Val
165 170 175
Ala Glu Gln Arg Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu
180 185 190
His Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Glu Met Leu Gln Arg Ala Asp Pro
195 200 205
Pro Lys Thr His Val Thr His His Pro Val Phe Asp Tyr Glu Ala Thr
210 215 220
Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Ile Leu Thr
225 230 235 240
Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr Gln Asp Val Glu Leu Val Glu
245 250 255

Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val

260 265 270

Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu

275 280 285

Gly Leu Pro Glu Pro Leu Met Leu Arg Trp Ser Lys Glu Gly Asp Gly

290 295 300

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

305 310 315

<210> 89

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HLAG6

<400> 89

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

1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Glu Thr Trp Ala Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe

20 25 30

Ser Ala Ala Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala

35 40 45

Met Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ser

50 55 60

Ala Cys Pro Arg Met Glu Pro Arg Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly

65 70 75 80

Pro Glu Tyr Trp Glu Glu Glu Thr Arg Asn Thr Lys Ala His Ala Gln

85 90 95

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

100 105 110

Glu Ala Lys Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His Pro Val Phe Asp

115 120 125

Tyr Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp

165 170 175

Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His

180 185 190

Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Met Leu Arg Trp Ser Lys

195 200 205

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

210 215 220

Glu Asp Leu

225

<210> 90

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HLAG7

<400> 90

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

1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Glu Thr Trp Ala Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe

20 25 30

Ser Ala Ala Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala

35 40 45

Met Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ser

50 55 60

Ala Cys Pro Arg Met Glu Pro Arg Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly

65 70 75 80

Pro Glu Tyr Trp Glu Glu Glu Thr Arg Asn Thr Lys Ala His Ala Gln

85 90 95

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

100	105	110
Glu Ala Ser Glu		
115		