



(10) 授权公告号 CN 110494160 B

(45) 授权公告日 2024. 06. 25

(21) 申请号 201880019206.5

(22) 申请日 2018.03.23

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110494160 A

(43) 申请公布日 2019.11.22

(30) 优先权数据
102017106305.6 2017.03.23 DE
62/475,329 2017.03.23 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.09.18

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2018/057482 2018.03.23

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/172533 EN 2018.09.27

(73) 专利权人 伊玛提克斯生物技术有限公司
地址 德国图宾根市

(72) 发明人 L·奥尔顿 D·莫雷尔 S·邦克
C·瓦格纳 M·费伯

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.
A61K 39/395 (2006.01)

(56) 对比文件
US 2019256572 A1, 2019.08.22

审查员 陈丹

权利要求书2页 说明书45页
序列表70页 附图32页

(54) 发明名称

T细胞受体及其针对PRAME阳性癌症的免疫
治疗

(57) 摘要

本发明涉及针对肿瘤相关抗原 (TAA), 特别是针对优先表达黑色素瘤抗原 (PRAME) 的抗原识别构建体。本发明特别提出了对本发明肿瘤表达抗原具有选择性和特异性的新型T细胞受体 (TCR) 分子。本发明的TCR及其衍生的TAA结合片段可用于诊断, 治疗和预防表达TAA的癌性疾病。还提出了编码本发明抗原识别构建体的核酸, 包含这些核酸的载体, 表达抗原识别构建体的重组细胞以及包含本发明化合物的药物组合物。

1. 一种抗原识别构建体,其特异性地结合根据SEQ ID NO: 97 的“优先表达黑色素瘤抗原”(PRAME)抗原肽,其中所述抗原识别构建体包含T细胞受体(TCR) α 可变结构域和TCR β 可变结构域,或TCR γ 可变结构域和TCR δ 可变结构域,并且其中

所述TCR α 可变结构域或所述TCR γ 可变结构域均包含:根据SEQ ID NO: 1的互补决定区CDR1、根据SEQ ID NO: 2的CDR2或根据SEQ ID NO: 196的CDR2、和根据SEQ ID NO: 3的CDR3;以及所述TCR β 可变结构域或所述TCR δ 可变结构域均包含:根据SEQ ID NO: 7的CDR1、根据SEQ ID NO: 8的CDR2和根据SEQ ID NO: 9的CDR3。

2. 根据权利要求1所述的抗原识别构建体,其中所述抗原识别构建体为T细胞受体(TCR)或其抗原结合片段。

3. 根据权利要求1或2所述的抗原识别构建体,其包含TCR α 可变链区和 β 可变链区

其中所述TCR α 可变链区具有SEQ ID NO: 130的氨基酸序列;或与SEQ ID NO: 130具有至少90%同一性的氨基酸序列且其中所述TCR α 可变链区包含由SEQ ID NO: 1、2和3组成的CDR1、CDR2和CDR3氨基酸序列;且

其中所述TCR β 可变链区具有SEQ ID NO: 136的氨基酸序列;或与SEQ ID NO: 136具有至少90%同一性的氨基酸序列且其中所述TCR β 可变链区包含由SEQ ID NO: 7、8和9组成的CDR1、CDR2和CDR3氨基酸序列。

4. 根据权利要求1或2所述的抗原识别构建体,其中所述抗原识别构建体是

(i) TCR且包含TCR α 可变链和TCR β 可变链或TCR γ 可变链和TCR δ 可变链;

(ii) 包含TCR α 链和TCR β 链的TCR,其还包含恒定区,该恒定区具有根据SEQ ID NO: 131和137的氨基酸序列;

(iii) 单链TCR (scTCR);或

(iv) $\alpha\beta$ 或 $\gamma\delta$ 异二聚体TCR,其中引入的二硫键存在于恒定结构域的残基之间。

5. 一种核酸或两种单独的核酸,其编码根据权利要求1至4中任一项的抗原识别构建体。

6. 一种载体,其包含根据权利要求5所述的一种核酸或两种单独的核酸。

7. 一种宿主细胞,其包含根据权利要求1至4中任一项所述的抗原识别构建体,或根据权利要求5所述的一种核酸或两种单独的核酸或根据权利要求6所述的载体,其中所述宿主细胞为淋巴细胞。

8. 根据权利要求7所述的宿主细胞,其中所述淋巴细胞为T淋巴细胞或T淋巴细胞祖细胞。

9. 根据权利要求7所述的宿主细胞,其中所述淋巴细胞为CD4或CD8阳性T细胞。

10. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至4中任一项所述的抗原识别构建体,或根据权利要求5所述的一种核酸或两种单独的核酸,或根据权利要求6所述的载体,或根据权利要求7-9中任一项所述的宿主细胞,以及药用载体、稳定剂和/或赋形剂。

11. 根据权利要求1至4中任一项所述的抗原识别构建体,或根据权利要求5所述的一种核酸或两种单独的核酸,或根据权利要求6所述的载体,或根据权利要求7-9中任一项所述的宿主细胞,或根据权利要求10所述的药物组合物在制备用于治疗恶性或良性肿瘤疾病的药物中的用途,其中所述肿瘤疾病是黑色素瘤或骨肉瘤。

12. 一种制备表达肿瘤相关抗原(TAA)特异性抗原识别构建体的细胞系的方法,其包括

- a. 提供合适的宿主细胞,
 - b. 提供一种基因构建体,其包含编码根据权利要求1至4中任一项所述的抗原识别构建体的编码序列,
 - c. 将所述基因构建体引入所述合适的宿主细胞,以及
 - d. 由所述合适的宿主细胞表达所述基因构建体。
- 13.根据权利要求12所述的方法,其进一步包括从合适的宿主细胞分离和纯化所述抗原识别构建体。

T细胞受体及其针对PRAME阳性癌症的免疫治疗

[0001] 本发明涉及针对肿瘤相关抗原 (TAA), 特别是针对优先表达黑色素瘤抗原 (PRAME) 的抗原识别构建体。本发明特别提出了对本发明肿瘤表达抗原具有选择性和特异性的新型 T 细胞受体 (TCR) 分子。本发明的 TCR 及其衍生的 TAA 结合片段可用于诊断、治疗和预防表达 TAA 的癌性疾病。还提出了编码本发明抗原识别构建体的核酸, 包含这些核酸的载体, 表达抗原识别构建体的重组细胞以及包含本发明化合物的药物组合物。

[0002] 专利说明

[0003] PRAME 由 PRAME 基因编码, PRAME 基因在很大比例的肿瘤中高水平表达, 包括黑色素瘤、非小细胞肺癌、卵巢癌、肾细胞癌 (RCC)、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、肉瘤、神经母细胞瘤, 以及几种类型的白血病。PRAME 是富含亮氨酸重复序列 (LRR) 蛋白质 PRAME 家族的最佳特征成员。哺乳动物基因组包含 PRAME 家族的多个成员, 而在其他脊椎动物基因组中, 仅确定一个 PRAME 样 LRR 蛋白。PRAME 是一种癌症/睾丸抗原, 在除睾丸以外的正常成人组织中以非常低的水平表达, 但在各种癌细胞中以高水平表达。

[0004] 基于 T 细胞的免疫治疗靶标代表作用于主要组织相容性复合体 (MHC) 分子提呈的来源于肿瘤相关蛋白或肿瘤特异性蛋白的肽表位。这些肿瘤相关抗原 (TAA) 可以是源自所有蛋白类型的肽, 如酶、受体、转录因子等, 它们在相应肿瘤的组织中被表达, 并且与同源未变的细胞相比, 其表达通常上调。

[0005] 细胞免疫反应的特定元素能特异性地识别和破坏肿瘤细胞。从肿瘤浸润细胞群或外周血中分离出的 T 细胞表明, 这些细胞在癌症的天然免疫防御中发挥了重要作用。特别是 CD8 阳性 T 细胞在这种反应中发挥重要作用, TCD8+ 能识别通常 8 至 10 个源自蛋白或位于细胞质的缺损核糖体产物 (DRiP) 的氨基酸残基的主要组织相容性复合体 (MHC) 所载的肽中所含的 I 类分子。人 MHC 分子也称为人白细胞抗原 (HLA)。

[0006] MHC 分子有两类: MHC I 类和 MHC II 类。肽和 MHC I 类的复合体由负载相应 T 细胞受体 (TCR) 的 CD8 阳性 T 细胞进行识别, 而肽和 MHC II 类分子的复合体由负载相应 TCR 的 CD4 阳性辅助 T 细胞进行识别。由于 CD8 依赖型和 CD4 依赖型这两种反应共同并协同地促进抗肿瘤作用, 因此, 确定和表征肿瘤相关抗原和相应 T 细胞受体在开发癌症免疫治疗 (如: 疫苗和细胞治疗) 中非常重要。

[0007] 在 MHC I 类依赖性免疫反应中, 肽不仅能与肿瘤细胞表达的某些 MHC-I 类分子结合, 而且它们之后还必须能被 T 细胞负载的特异性 T 细胞受体 (TCR) 识别。因此, TAA 是基于 T 细胞疗法 (包括但不限于肿瘤疫苗和细胞疗法) 研发的起点。

[0008] 大约 90% 的外周血 T 细胞表达由一个 α 多肽和一个 β 多肽组成的 TCR。一小部分 T 细胞 (约占总 T 细胞的 5%) 表现出由一个 γ 多肽和一个 δ 多肽组成的 TCR。在被称为上皮内淋巴细胞 (IEL) 的淋巴细胞群内, 发现 $\gamma\delta$ T 细胞在其肠道粘膜中丰度最高。启动 $\gamma\delta$ T 细胞的抗原性分子仍然鲜为人知。但是, $\gamma\delta$ T 细胞不是 MHC 限制性细胞, 似乎能够识别整个蛋白质, 而不是要求肽在抗原提呈细胞上由 MHC 分子提呈, 虽然有些识别 MHC IB 类分子。构成外周血中主要 $\gamma\delta$ T 细胞群的人 V γ 9/V δ 2 T 细胞具有独特性, 它们特异性地且快速地应答小非肽类微生物代谢物 HMB-PP (一种异戊烯基焦磷酸盐前体)。可以在健康供体外周血中发现的 T 细胞百

分比估计如下:CD3+=70.78%±4.71;CD3+CD4+=38.97%±5.66;CD3+CD8+=28.955%±7.43;CD3+CD56+=5.22%±1.74;CD3-CD56+=10.305%±4.7;CD3+CD45RA+=45.00%±7.19和CD3+CD45RO+=27.21%±7.34。

[0009] T细胞克隆的T细胞抗原受体的链各自由指定可变(V),[多样性(D)],连接(J)和恒定(C)结构域的独特组合构成。在每个T细胞克隆中, α 和 β 链或 δ 和 γ 链的V,D和J结构域的组合以该T细胞克隆独特特征的方式参与抗原识别,并定义一个独特的结合位点(也被称为独特型T细胞克隆)。而C结构域不参与抗原结合。

[0010] TCR是免疫球蛋白超家族的异二聚体细胞表面蛋白,其与参与介导信号转导的CD3复合体的不变蛋白质相关。TCR以 $\alpha\beta$ 和 $\gamma\delta$ 形式存在,其结构相似,但解剖位置非常不同,也可能功能也非常不同。天然异二聚体 $\alpha\beta$ TCR和 $\gamma\delta$ TCR的细胞外部分各自均由两个多肽组成,每个多肽都有一个膜近端恒定结构域和一个膜远端可变结构域。每个恒定和可变结构域都包括一个链内二硫键。可变结构域包含与抗体互补决定区(CDR)类似的高度多态性环。使用TCR基因疗法可克服目前的一些障碍。它可让患者自己的T细胞在短时间内具有所需的特异性并产生足够数量的T细胞,从而避免其耗尽。TCR将被转导至强效T细胞(例如,中央记忆T细胞或具有干细胞特征的T细胞)中,这可确保转移时产生更好的持久性和功能。TCR工程化T细胞将透过化学疗法或照射被注入巴细胞减少的癌症患者,从而获得有效的植入,但抑制免疫抑制。

[0011] 虽然在开发用于癌症治疗的分子靶向药物方面取得了进展,但是,本领域仍然需要开发专门靶向作用于癌细胞高度特异性分子的抗癌新药。本发明说明书透过提出新型PRAME TCR,各自的重组TCR构建体、核酸、载体和与TAA表位特异性结合的公开宿主细胞来满足此需求;以及使用这些分子治疗癌症的方法。本发明背景中术语TAA具体涉及以下优选蛋白质:PRAME及其片段或类似物,尤其是包含SEQ ID NO:97至115,优选为SEQ ID NO:97至106,更优选为SEQ ID NO:97所示的抗原性肽序列或由其组成的片段或类似物。

[0012] 在第一方面,本发明的目的透过抗原识别构建体来解决,所述抗原识别构建体包含至少一个互补决定区(CDR)3,其与选自SEQ ID NO 3、9、15、21、27、33、39、45、51、57、63、69、75、81、129和135的氨基酸序列至少具有50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或优选为100%序列同一性。

[0013] 在一些实施方案中,本发明的抗原识别构建体特异性结合TAA-肽-HLA分子复合物,其中所述TAA肽包含TAA的变体或由TAA的变体组成,其至少66%,优选至少77%,更优选至少88%同源(优选为至少77%或至少88%相同),其中所述变体与HLA I类或II类分子结合和/或诱导与所述肽或其药用盐交叉反应的T细胞,其中所述肽不是潜在的全长多肽。

[0014] 用于本文时,当在本文中用于两个或更多个核酸或蛋白质/多肽序列背景下任何地方时,术语“相同”或“同一性”百分比是指两个或更多个序列或子序列相同或具有(即,至少具有)特定百分比的氨基酸残基或核苷酸,所述氨基酸残基或核苷酸透过使用序列比较演算法测量或人工比对和目视检查相同(即,在指定区域中,当在比较视窗或指定区域上进行比较和比对以获得最大对应性时,优选为在全长序列中,具有或至少具有约60%同一性,优选具有或至少具有65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%或94%同一性,更优选具有或至少具有约95%、96%、97%、98%、99%或更高的同一性)(例如参见NCBI网站)。在一项特定的实施方案中,例如,当将本发明的抗原识别构建体的蛋白质或核酸序列

与另一种蛋白质/基因进行比较时,同一性百分比可透过NCBI站支持的Blast搜索来确定;特别是用于确定氨基酸同一性时,使用含有以下参数的BLASTP搜索:预期阈值10;字数:6;矩阵:BLOSUM62;空位罚分:存在:11,扩展:1;相邻词语阈值:11;构图调整:条件构图分数矩阵调整。

[0015] 在本发明的背景下,应当理解的是,被称为“包括”本发明某些特征的任何实施方案应被理解为在一些更优选的实施方案中纳入由本发明非常相同特征“组成”或“基本上组成”的更加严格的描述。

[0016] 在另一个附加或替代实施方案中,抗原识别构建体还可包含CDR1和/或CDR2,更优选为CDR2bis结构域序列。在可变结构域内,CDR1和CDR2或CDR2bis位于多肽链的可变(V)区域,CDR3包括一部分V区域,全部多样性(D)区域和连接(J)区域。CDR3是最可变的,是负责特异性和选择性识别抗原的主要CDR。CDR1、CDR2和CDR2bis序列可能选自人可变链等位基因的CDR序列。

[0017] 天然 α - β 异二聚体TCR具有一个 α 链和一个 β 链。每个链都包括可变、连接和恒定区域, β 链通常还包括可变区和连接区之间的短多样性区域,但是该多样性区域常被视为连接区域的一部分。每个可变区都包括嵌入在框架序列中的三个CDR(互补决定区),其中一个称为CDR3的高度可变区。存在几种类型的 α 链可变($V\alpha$)区和几种类型的 β 链可变($V\beta$)区,由其框架、CDR1和CDR2序列及部分定义的CDR3序列区分。 $V\alpha$ 类型透过唯一的TRAV号在IMGT命名中提及, $V\beta$ 类型透过唯一的TRBV号被提及。关于免疫球蛋白抗体和TCR基因的更多信息,参见**国际免疫基因学资讯系统®**,Lefranc MP等人(Nucleic Acids Res.2015Jan;43(数据库问题):D413-22;和<http://www.imgt.org/>)。

[0018] 因此,本发明的抗原识别构建体包含如下文表1中所数的CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3序列组合,其与CDR3序列一起显示相应的可变链等位基因。因此,优选的是本发明的抗原识别构建体,其包含至少一个,优选为全部四个CDR序列CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3。优选情况是,本发明的抗原识别构建体包含本文公开的本发明的单个TCR可变区的各CDR1、CDR2bis和CDR3(参见下文表1和实施例章节)。

[0019] 本文所用术语“特异性”或“抗原特异性”或“特异性针对”给定抗原系指当所述抗原由HLA,优选为HLA A2提呈时,抗原识别构建体可与所述抗原特异性结合,优选为TAA抗原,更优选为具有高亲合力的抗原。例如,作为抗原识别构建体的TCR可视为对TAA具有“抗原特异性”,条件是在与使用低浓度TAA抗原,例如下文提出的TAA表位和抗原(例如,约 10^{-11} mol/l、 10^{-10} mol/l、 10^{-9} mol/l、 10^{-8} mol/l、 10^{-7} mol/l、 10^{-6} mol/l、 10^{-5} mol/l)脉冲处理的靶细胞共培养时,表达TCR并与TAA提呈HLA接触的T细胞分泌至少约200pg/ml或以上(例如,250pg/ml或以上、300pg/ml或以上、400pg/ml或以上、500pg/ml或以上、600pg/ml或以上、700pg/ml或以上、1000pg/ml或以上、2,000pg/ml或以上、2,500pg/ml或以上、5,000pg/ml或以上)的干扰素 γ (IFN- γ)。替代或附加情况是,如果表达TCR的T细胞在与低浓度TAA抗原脉冲的靶细胞共培养时分泌至少两倍于IFN- γ 未转染背景水平的IFN- γ ,则认为TCR对TAA具有“抗原特异性”。如上所述的这种“特异性”可用ELISA进行分析。

[0020] 在本发明的一个替代或附加实施方案中,抗原识别构建体选择性地与TAA衍生的抗原性肽结合;优选其中TAA抗原性肽为具有SEQ ID NO:97至115,最优选为SEQ ID NO:97所示氨基酸序列的蛋白质表位或肽或其变体,其中所述变体氨基酸缺失、添加、插入或取代

不超过三个、优选为两个、最优选为不超过一个氨基酸位置。

[0021] 术语“选择性”或“选择性识别/结合”被理解是指抗原识别构建体(如TCR或抗体)的性质,选择性地识别或结合至优选仅一个特异性表位,优选为与另一个表位没有或基本上没有交叉反应。优选情况为,术语“选择性”或“选择性识别/结合”是指抗原识别构建体(例如TCR)选择性地识别或结合优选仅一个特异性表位,且优选为与另一个表位没有或基本上没有交叉反应,其中所述表位对于一种蛋白质是独特的,使得抗原识别构建体对另一种表位和另一种蛋白质没有或基本上没有交叉反应性。

[0022] 根据本发明的抗原识别构建体优选为选自抗体或其衍生物或片段、或T细胞受体(TCR)或其衍生物或片段。本发明的抗体或TCR的衍生物或片段应优选为可保留母体分子的抗原结合/识别能力,特别是其如上所述的特异性和/或选择性。此类结合功能可以透过如本文所定义的CDR3区的存在来保留。

[0023] 在本发明的一实施方案中,本发明的TCR能够以主要组织相容性复合体(MHC) I类依赖性方式识别TAA抗原。本文使用的“MHC I类依赖性方式”系指在MHC I类分子的背景中在结合TAA抗原时TCR引起免疫应答。MHC I类分子可以是本领域已知的任何MHC I类分子,例如HLA-A分子。在本发明的一项优先实施方案中,MHC I类分子为HLA-A2分子。

[0024] 本发明提供单链抗原识别构建体和双链识别构建体。

[0025] 在一实施方案中,该TCR α 可变结构域具有至少一个与表1所示TCR α 结构域相关的突变;和/或该TCR β 可变结构域具有至少一个与表1所示TCR β 结构域相关的突变。在一实施方案中,TCR α 可变结构域和/或TCR β 可变结构域中包含至少一个突变的TCR对于TAA肽HLA分子复合体的结合亲和力和/或结合半衰期至少是包含未突变TCR α 结构域和/或未突变TCR β 可变结构域的TCR的两倍。

[0026] 本说明书的TCR α 链可能进一步包含TCR α 跨膜结构域和/或TCR α 细胞内结构域。本说明书的TCR β 链可能进一步包含TCR β 跨膜结构域和/或TCR β 细胞内结构域。

[0027] 本发明特别提出一种作为抗原识别构建体或其片段或衍生物的TCR。TCR优选为人TCR,其被理解为由人TCR基因座产生,因此包含人TCR序列。此外,本发明TCR的特征在于它源自人,并且特异性地识别本发明的TAA抗原。

[0028] 本发明的另一项实施方案另外提供上述抗原识别构建体,其诱导免疫应答,优选为其中免疫应答的特征在于干扰素(IFN) γ 水平增加。

[0029] 本发明的TCR可以为单链 α 或 β 、或 γ 和 δ 分子,或为由 α 和 β 链或 γ 和 δ 链两者组成的双链构建体。

[0030] 本发明的抗原识别构建体可能包含TCR α 或 γ 链;和/或TCR β 或 δ 链;其中所述TCR α 或 γ 链包含与选自SEQ ID NO.3、15、27、39、51、63、75和129的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的CDR3,和/或其中所述TCR β 或 δ 链包含与选自SEQ ID NO.9、21、33、45、57、69、81和135的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的CDR3。

[0031] 最优选地,在一些另外的实施方案中,其中本披露是指包含本文公开的TCR链的任何一个、两个、三个或全部CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3区的抗原识别构建体(参见表1),此类抗原识别构建体可能为优选,其包含本发明相应的CDR序列,其不超过三个、两个、优选为仅一个修饰的氨基酸残基。修饰的氨基酸残基可能选自氨基酸插入、缺失或取代基。最为优先

的情况是三个、两个、优选为仅一个修饰的氨基酸残基为相应CDR序列的第一个或最后一个氨基酸残基。如果修饰是取代,则在一些实施方案中优选取代为保守的氨基酸取代。

[0032] 如果本发明的抗原识别构建体由至少两个氨基酸链(如双链TCR或其抗原结合片段)组成,则抗原识别构建体可能包含根据SEQ ID NO:3的第一个多肽链氨基酸序列和根据SEQ ID NO:9的第二个多肽链氨基酸序列;或根据SEQ ID NO:15的第一个多肽链氨基酸序列和根据SEQ ID NO:21的第二个多肽链氨基酸序列;或根据SEQ ID NO:27的第一个多肽链氨基酸序列和根据SEQ ID NO:33的第二个多肽链氨基酸序列;或根据SEQ ID NO:39的第一个多肽链氨基酸序列和根据SEQ ID NO:45的第二个多肽链氨基酸序列;或根据SEQ ID NO:51的第一个多肽链氨基酸序列和根据SEQ ID NO:57的第二个多肽链氨基酸序列;或根据SEQ ID NO:63的第一个多肽链氨基酸序列和根据SEQ ID NO:69的第二个多肽链氨基酸序列;或根据SEQ ID NO:75的第一个多肽链氨基酸序列和根据SEQ ID NO:81的第二个多肽链氨基酸序列;或根据SEQ ID NO:129的第一个多肽链氨基酸序列和根据SEQ ID NO:135的第二个多肽链氨基酸序列。上述任一双链TCR或其抗原结合片段均是本发明的优选TCR。在一些实施方案中,本发明双链TCR的CDR3可能突变。如上所述的CDR3序列突变优选包括取代、缺失、添加或插入不超过3个、优选为2个、最优选为不超过1个氨基酸残基。在一些实施方案中,第一个多肽链可能是TCR α 或 γ 链,第二个多肽链可能是TCR β 或 δ 链。优选为 $\alpha\beta$ 或 $\gamma\delta$ TCR的组合。

[0033] 在一些实施方案中,TCR或其抗原结合片段由TCR α 和TCR β 链或 γ 和 δ 链组成。此类双链TCR包括在每个链可变区内,并且各可变区包含一个CDR1、一个CDR2或更优选为一个CDR2bis和一个CDR3序列。TCR包含SEQ ID NO:4和10;或16和22;或28和34;或40和46;或52和58;或64和70;或76和82;或130和136可变链氨基酸序列中所包含的CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3序列。

[0034] 本发明的一些实施方案涉及由TCR α 和TCR β 链组成的TCR或其片段,其中所述TCR包含与选自根据SEQ ID NO:4和10;或16和22;或28和34;或40和46;或52和58;或64和70;或76和82;或130和136的 α 和 β 链的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、90%、95%、98%、99%或优选为100%序列同一性的可变区序列。

[0035] 在一个特别优选的实施方案中,本发明提供了由TCR α 和TCR β 链组成的改进TCR,称为R11P3D3_KE,其中所述TCR包含与选自根据SEQ ID NO:132和138的 α 和 β 链的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或优选为100%序列同一性的可变区序列。与其母体受体(本文称为R11P3D3)相比,该TCR在肿瘤细胞识别方面显示出了令人惊讶的功能改善。

[0036] 本发明的TCR可以进一步包含源自任何合适物种的恒定区,如任何哺乳动物,例如:人、大鼠、猴、兔、驴或小鼠。在本发明的一项实施方案中,本发明的TCR进一步包含人恒定区。在一些优选实施方案中,本发明TCR的恒定区可例如透过引入异源序列、优选为小鼠序列来稍加修饰,这可能增加TCR的表达和稳定性。在一些优选实施方案中,本发明TCR的可变区可例如透过引入单点突变以优化TCR稳定性和/或增强TCR链配对而稍加修饰。

[0037] 本发明的一些实施方案涉及由TCR α 和TCR β 链组成的TCR或其片段,其中所述TCR包含与选自根据SEQ ID NO:5和11;或17和23;或29和35;或41和47;或53和59;或65和71;或77和83;或131和137的 α 和 β 链的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、90%、

95%、98%、99%或优选为100%序列同一性的恒定区。

[0038] 本发明的TCR α 或 γ 链还可能包含与选自SEQ ID NO.1、13、25、37、49、61、73和127的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的CDR1；和/或与选自SEQ ID NO.2、14、26、38、50、62、74和128的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的CDR2；和/或更优选为与选自SEQ ID NO.196、197、198、199、200、201、202和204的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的CDR2bis。

[0039] 根据本发明,TCR β 或 γ 链还可能包含与选自SEQ ID NO.7、19、31、43、55、67、79和133的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的CDR1；和/或与选自SEQ ID NO.8、20、32、44、56、68、80和134的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的CDR2；和/或更优选为与选自SEQ ID NO.8、20、32、44、56、68、80和134的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的CDR2bis。

[0040] 在一项进一步的实施方案中,抗原识别构建体可能包含TCR的结合片段,并且其中所述结合片段包含一个链CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3,其或可选自具有SEQ ID NO.1、2、3、196；或7、8、9；或13、14、15、197；或19、20、21；或25、26、27、198；或31、32、33；或37、38、39、199；或43、44、45；或49、50、51、200；或55、56、57；或61、62、63、201；或67、68、69；或73、74、75、202；或79、80、81；或127、128、129、204；或133、134、135的氨基酸序列的CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3序列。

[0041] 在本发明的进一步实施方案中,本文其他地方所述的抗原识别构建体是由至少一个TCR α 和一个TCR β 链序列组成的TCR或其片段,其中所述TCR α 链序列包含具有SEQ ID NO:1至3和196的氨基酸序列的CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3序列,所述TCR β 链序列包含具有SEQ ID NO:7至9的氨基酸序列的CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3序列；或其中所述TCR α 链序列包含具有SEQ ID NO:13至15和197的氨基酸序列的CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3序列,所述TCR β 链序列包含具有SEQ ID NO:19至21的氨基酸序列的CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3序列；或其中所述TCR α 链序列包含具有SEQ ID NO:25至27和198的氨基酸序列的CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3序列,所述TCR β 链序列包含具有SEQ ID NO:31至33的氨基酸序列的CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3序列；或其中所述TCR α 链序列包含具有SEQ ID NO:37至39和199的氨基酸序列的CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3序列,所述TCR β 链序列包含具有SEQ ID NO:43至45的氨基酸序列的CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3序列；或其中所述TCR α 链序列包含具有SEQ ID NO:49至51和200的氨基酸序列的CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3序列,所述TCR β 链序列包含具有SEQ ID NO:55至57的氨基酸序列的CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3序列；或其中所述TCR α 链序列包含具有SEQ ID NO:61至63和201的氨基酸序列的CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3序列,所述TCR β 链序列包含具有SEQ ID NO:67至69的氨基酸序列的CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3序列；或其中所述TCR α 链序列包含具有SEQ ID NO:73至75和202的氨基酸序列的CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3序列,所述TCR β 链序列包含具有SEQ ID NO:79至81的氨基酸序列的CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3序列；或其中所述TCR α 链序列包含具有SEQ ID NO:127至129和204的氨基酸序列的CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3序列,所述TCR β 链序列包含具有SEQ ID NO:133至135的氨基酸序列的CDR1、CDR2、CDR2bis和CDR3列。

[0042] 在本发明的进一步实施方案中,前文所述的抗原识别构建体是由至少一个TCR α 和一个TCR β 链序列组成的TCR或其片段,其中所述TCR α 链序列包含具有SEQ ID No.4的氨基酸序列的可变区序列,并且其中所述TCR β 链序列包含具有SEQ ID No.10的氨基酸序列的可变区序列;或其中所述TCR α 链序列包含具有SEQ ID No.16的氨基酸序列的可变区序列,并且其中所述TCR β 链序列包含具有SEQ ID No.22的氨基酸序列的可变区序列;或其中所述TCR α 链序列包含具有SEQ ID No.28的氨基酸序列的可变区序列,并且其中所述TCR β 链序列包含具有SEQ ID No.34的氨基酸序列的可变区序列;或其中所述TCR α 链序列包含具有SEQ ID No.40的氨基酸序列的可变区序列,并且其中所述TCR β 链序列包含具有SEQ ID No.46的氨基酸序列的可变区序列;或其中所述TCR α 链序列包含具有SEQ ID No.52氨基酸序列的可变区序列,并且其中所述TCR β 链序列包含具有SEQ ID No.58的氨基酸序列的可变区序列;或其中所述TCR α 链序列包含具有SEQ ID No.64的氨基酸序列的可变区序列,并且其中所述TCR β 链序列包含具有SEQ ID No.70的氨基酸序列的可变区序列;或其中所述TCR α 链序列包含具有SEQ ID No.76的氨基酸序列的可变区序列,并且其中所述TCR β 链序列包含具有SEQ ID No.82的氨基酸序列的可变区序列;或其中所述TCR α 链序列包含具有SEQ ID No.130的氨基酸序列的可变区序列,并且其中所述TCR β 链序列包含具有SEQ ID No.136的氨基酸序列的可变区序列。

[0043] 在本发明的进一步实施方案中,前文所述的抗原识别构建体是TCR或其片段,其还包含与选自ID NO.5、11、17、23、29、35、41、47、53、59、65、71、77、83、131和137的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的TCR恒定区;优选地,其中TCR由至少一个TCR α 和一个TCR β 链序列组成,其中TCR α 链序列包含与SEQ ID NO.5、17、29、41、53、65、77和131的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的恒定区;并且其中TCR β 链序列包含与SEQ ID NO.11、23、35、47、59、71、83和137的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的恒定区。

[0044] 此外,所披露的是前文所述的抗原识别构建体,其包含与SEQ ID No.6的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第一个TCR链,以及与SEQ ID No.12的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第二个TCR链。本发明还提出了TCR,其包含与SEQ ID No.18的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第一个TCR链,以及与SEQ ID No.24的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第二个TCR链。在进一步的实施方案中,本发明提出的抗原识别构建体为TCR并且包含与SEQ ID No.30的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第一个TCR链,以及与SEQ ID No.36的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第二个TCR链。在进一步的实施方案中,本发明提出的抗原识别构建体为TCR并且包含与SEQ ID No.42的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第一个TCR链,以及与SEQ ID No.48的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第二个TCR链。在进一步的实施方案中,本发明提出的抗原识别构建体为TCR并且包含与SEQ ID No.54的氨基酸序列具有至

少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第一个TCR链,以及与SEQ ID No.60的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第二个TCR链。在进一步的实施方案中,本发明提出的抗原识别构建体为TCR并且包含与SEQ ID No.66的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第一个TCR链,以及与SEQ ID No.72的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第二个TCR链。在进一步的实施方案中,本发明提出的抗原识别构建体为TCR并且包含与SEQ ID No.78的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第一个TCR链,以及与SEQ ID No.84的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第二个TCR链。在进一步的实施方案中,本发明提出的抗原识别构建体为TCR并且包含与SEQ ID No.132的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第一个TCR链,以及与SEQ ID No.138的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第二个TCR链。

[0045] 本文所用的术语“鼠”或“人”在提及抗原识别构建体或TCR时,或本文所述的TCR的任何组分(例如,互补性决定区(CDR)、可变区、恒定区, α 链和/或 β 链)是指源自小鼠或人未经排列的TCR基因座的TCR(或其组分)。

[0046] 在本发明的一项实施方案中,提供了嵌合TCR,其中所述TCR链包含来自多物种的序列。优选情况为,本发明的TCR可包含 α 链,其包含 α 链的人可变区和例如鼠TCR α 链的鼠恒定区。

[0047] 在一项实施方案中,本发明的TCR是由根据上述实施方案的人可变区和人恒定区组成的人TCR。

[0048] 在一些实施方案中,抗原识别构建体被鼠源化或人源化。当将来自外来物种的氨基酸序列引入本发明的构建体时,使用这些术语。

[0049] 本发明的TCR可能为单链TCR(scTCR)。本发明的scTCR应在一个多肽链中包含全部或部分 α 链序列和全部或部分 β 链序列,优选为透过肽接头连接。scTCR可包含第一TCR链(例如, α 链)的可变区的多肽和整个(全长)第二TCR链(例如, β 链)的多肽,反之亦然。此外,scTCR可以任选地包含一个或多个将两个或多个多肽连接在一起的接头。例如,接头可以是肽,其将两个单链连接在一起,如本文所述。还提供了本发明的scTCR,其与人细胞因子如IL-2、IL-7或IL-15融合。

[0050] 本发明的抗原识别构建体还可能以包含至少两个scTCR分子的多聚复合体形式提供,其中所述scTCR分子各自与至少一种生物素部分或其他相互连接的分子/接头融合,并且其中所述scTCR透过生物素-链霉亲和素相互作用相互连接,以形成所述多聚体复合体。本领域已知的用于产生多聚体TCR的类似方法也是可能的并且包括在本披露资料中。还提出了更高级的多聚体复合体,其包含本发明两种以上的scTCR。

[0051] 为了本发明的目的,TCR是具有至少一个TCR α 或 γ 和/或TCR β 或 δ 可变结构域的部分。通常,它们包括TCR α 可变结构域和TCR β 可变结构域,或者TCR γ 可变结构域和TCR δ 可变结构域两者。它们可能为 $\alpha\beta/\gamma\delta$ 异源二聚体,也可能为单链形式。为了用于过继疗法, $\alpha\beta$ 或 $\gamma\delta$ 异二聚体TCR可能例如被转染为具有细胞质和跨膜结构域的全长链。如果需要,相应恒

定结构域残基之间可能存在引入的二硫键。

[0052] 在一项优选的实施方案中,抗原识别构建体为人TCR或其片段或衍生物。人TCR或其片段或衍生物是一种TCR,其包含超过50%的相应人TCR序列。优选情况为,只有少部分TCR序列为人工来源或源自其他物种。然而,众所周知,例如,人源的嵌合TCR在恒定结构域含有鼠源序列是有利的。因此,特别优选的是根据本发明的TCR,其在其恒定结构域的细胞外部分含有鼠序列。

[0053] 因此,又为优选的是本发明的抗原识别构建体能够以人白细胞抗原 (HLA) 依赖性方式、优选以HLA-A*02依赖性方式识别其抗原。在本发明的上下文中,术语“HLA依赖性方式”系指抗原识别构建体仅在抗原肽由所述HLA提呈的情况下才与抗原结合。

[0054] 在一项实施方案中,根据本发明的抗原识别构建体优选为诱导免疫应答,优选为其中免疫应答的特征在于干扰素 (IFN) γ 水平增加。

[0055] 本发明还提出了包含本文所述的任何TCR (或其功能变体) 的功能部分的多肽,例如,选自实施例部分和表1中所述R11P3D3、R16P1C10、R16P1E8、R17P1A9、R17P1D7、R17P1G3、R17P2B6和R11P3D3_KE中的任何一种TCR。本文所用的术语“多肽”包括寡肽,并且系指透过一个或多个肽键连接的氨基酸的单链。关于本发明的多肽,功能部分可以是包含TCR (或其功能变体) 连续氨基酸的任何部分,其中部分条件是功能部分与TAA抗原特异性结合,优选为如表2中所公开,以及与肽A1至A9 (SEQ ID NO:97和98-106) 和肽T1至T9 (SEQ ID NO:107-115) 特异性结合。当使用与TCR (或其功能变体) 相关时,术语“功能部分”系指本发明TCR (或其功能变体) 的任何部分或片段,其中该部分或片段保留TCR (或其功能变体) 的生物活性,其为母体TCR或其亲代功能变体的一部分。功能部分包括,例如,保留与TAA抗原特异性结合的能力 (以HLA依赖性方式) 或以与母体TCR (或其功能变体) 相似程度、相同程度或更高程度检测、治疗或预防癌症的TCR (或其功能变体) 的那些部分。关于母体TCR (或其功能变体),功能部分可以包括,例如,约10%、25%、30%、50%、68%、80%、90%、95%或更多母体TCR可变序列 (或其功能变体)。

[0056] 功能部分可以在该部分的氨基或羧基末端或两个末端包含额外的氨基酸,其中在母体TCR或其功能变体的氨基酸序列中未发现额外的氨基酸。理想的情况是,额外的氨基酸不干扰功能部分的生物学功能,例如,特异性结合TAA抗原;和/或具有检测癌症、治疗或预防癌症等能力。更理想的是,与母体TCR或其功能变体的生物学活性相比,额外的氨基酸增强了生物学活性。

[0057] 多肽可包含本发明TCR的 α 和 β 链的一个或两个功能部分或其功能变体,例如包含本发明TCR的 α 和/或 β 链可变区的CDR1、CDR2、CDR2bis和 (优选) CDR3之一或其功能变体的功能部分。在本发明的一项实施方案中,多肽可包含功能部分,其包含SEQ ID NO:3、9、15、21、27、33、39、45、51、57、63、69、75、81、129和135的氨基酸序列 (本发明TCR可变区的CDR3) 或其组合。在本发明的一项实施方案中,本发明的多肽可包括例如本发明TCR的可变区或其功能变体,其包含上述CDR区的组合。在这一点来说,多肽可包含SEQ ID NO:4、10、16、22、28、34、40、46、52、58、64、70、76、82、130和136中的任一个氨基酸序列 (本发明TCR的 α 或 β 链的可变区)。

[0058] 在一些情况下,本发明的构建体可能包含一个或两个多肽链,其包含根据SEQ ID NO:1至84和127至138和196至202和204 (CDR序列,恒定和可变区和全长序列) 中任一项的一

个序列或其功能片段,并且进一步包含其他氨基酸序列,例如,编码免疫球蛋白或其部分的氨基酸序列,则本发明的蛋白质可以是融合蛋白。就此而言,本发明还提供了包含本文所述的至少一种本发明的多肽与至少一种其他多肽的融合蛋白。其他的多肽可以作为融合蛋白的单独多肽存在,或者可以作为与本文所述的本发明多肽之一框架(串联)表达的多肽存在。其他多肽可包括任何肽或蛋白质分子或其部分,包括但不限于免疫球蛋白、CD3、CD4、CD8、MHC分子、CD1分子(例如,CD1a、CD1b、CD1c、CD1d等)。

[0059] 融合蛋白可以包含本发明多肽的一个或多个拷贝和/或另一个多肽的一个或多个拷贝。例如,融合蛋白可包含本发明多肽和/或另一多肽的1、2、3、4、5个或更多个拷贝。制备融合蛋白的合适方法是本领域已知的,并且包括例如重组方法。在本发明的一些实施方案中,本发明的TCR(及其功能部分和功能变体)、多肽和蛋白质可以表达为单一蛋白,其包含连接 α 链和 β 链和连接 γ 链和 δ 链的连接肽。就此而言,本发明的TCR(及其功能变体和功能部分)、多肽和蛋白质包含本发明TCR可变区的氨基酸序列,并且可能进一步包含接头肽。接头肽可以有利地促进宿主细胞中重组TCR(包括其功能部分和功能变体)、多肽和/或蛋白质的表达。接头肽可包含任何合适的氨基酸序列。单链TCR构建体的接头序列是本领域公知的。此类单链构建体可进一步包含一个或两个恒定结构域序列。在透过宿主细胞表达包括接头肽的构建体后,接头肽也可能被裂解,导致 α 和 β 链以及 γ 和 δ 链分离。

[0060] 如上所述,本发明TCR的结合功能可能在抗体框架中提供。例如,本发明TCR的CDR序列,可能包括额外的3个、2个或1个N和/或C末端框架残基,可以直接接枝到抗体可变重/轻链序列中。本文中使用了各种语法形式的术语“抗体”,系指免疫球蛋白分子和免疫球蛋白分子的免疫活性部分,即含有抗原结合位点或互补位的分子。此类分子也被称为免疫球蛋白分子的“抗原结合片段”。本发明还提出了与本文所述的抗原特异性结合的抗体或其抗原结合部分。抗体可以是本领域已知的任何类型的免疫球蛋白。例如,抗体可以是任何同种型免疫球蛋白,例如IgA、IgD、IgE、IgG、IgM等。抗体可以是单克隆或多克隆抗体。抗体可以是天然存在的抗体,例如从哺乳动物(例如,小鼠、兔、山羊、马、鸡、仓鼠、人等)中分离和/或纯化的抗体。或者,抗体可以是基因工程化抗体,例如人源化抗体或嵌合抗体。抗体可以是单体或聚合体形式。

[0061] 术语“抗体”包括但不限于基因工程化或其他修饰形式的免疫球蛋白,例如胞内抗体、嵌合抗体、完全人抗体、人源化抗体(例如由“CDR移植”产生)、抗体片段和异源偶联抗体(例如双特异性抗体、双链抗体、三链抗体、四链抗体等)。术语“抗体”包括半胱氨酸双链抗体和微型抗体。因此,本文提供的关于“抗体”或“抗体样构建体”的每个实施方案也被视为双特异性抗体、双链抗体、scFv片段、嵌合抗体受体(CAR)构建体,双链抗体和/或微型抗体,除非另有明确表示。如本文所公开的,术语“抗体”包括免疫球蛋白家族的多肽或包含免疫球蛋白片段的多肽,所述多肽能够非共价、可逆地并以特异性方式结合相应的抗原,优选为本发明的TAA。示例性抗体结构单元包括四聚体。在一些实施方案中,全长抗体可由两对相同的多肽链组成,每对具有一个“轻”和一个“重”链(透过二硫键连接)。抗体结构和同种型是本领域技术人员所熟知的(例如,Janeway's Immunobiology, 9th edition, 2016所述)。

[0062] 公认的哺乳动物免疫球蛋白基因包括 κ 、 λ 、 α 、 γ 、 δ 、 ϵ 和 μ 恒定区基因,以及无数免疫球蛋白可变区基因(关于免疫球蛋白基因的更多资讯,参见**国际免疫基因学资讯系统®**, Lefranc MP et al, Nucleic Acids Res. 2015 Jan; 43 (Database

issue):D413-22;and <http://www.imgt.org/>)。对于全长链,轻链被分为 κ 或 λ 类。对于全长链,重链分为 γ 、 μ 、 α 、 δ 或 ϵ 类,其又分别定义免疫球蛋白类别为IgG、IgM、IgA、IgD和IgE。每个链的N末端限定了主要负责抗原识别的约100至110个或更多个氨基酸的可变区。术语可变轻链(VL)和可变重链(VH)分别指轻链和重链的这些区域。用于本发明时,“抗体”包括抗体及其片段的所有变体。因此,在该概念的范围,为具有相同、基本上相同或相似结合特异性的全长抗体、嵌合抗体、人源化抗体、单链抗体(scFv)、Fab、Fab'和这些片段的多聚体形式(例如,F(ab')₂)。在一些实施方案中,抗体与本发明的肽TAA特异性结合。根据本发明的优选抗原识别构建体包括抗体重链,优选为其可变结构域,或其抗原结合片段和/或抗体轻链,优选为其可变结构域,或其抗原结合片段。类似地,二硫键稳定的可变区片段(dsFv)可以透过重组DNA技术制备,但本发明的抗体片段不限于这些示例性类型的抗体片段。此外,抗体或其抗原结合部分可以被修饰为包括可检测的标记,例如放射性同位素、荧光团(例如,异硫氰酸荧光素(FITC),藻红蛋白(PE))、酶(例如,碱性磷酸酶、辣根过氧化物酶)和元素颗粒(例如,金颗粒)。在某些情况下,与SEQ ID NO:3、9、15、21、27、33、39、45、51、57、63、69、75、81、129和135中提供的CDR3序列相比,TCR CDR3序列可以略加修饰,但优选不超过3个氨基酸残基,优选为仅两个,最优选为仅一个氨基酸位置。优选地,抗体包含该CDR3,优选为该组合中所有的CDR1、CDR2bis和CDR3区,如表1中本发明的TCR所示,在每种情况下与这些序列相比,独立地可选地具有不多于三个或两个、优选为一个氨基酸取代、插入和/或缺失基。

[0063] 制备抗体的合适方法是本领域已知的。例如,标准杂交瘤方法描述于例如,Kohler and Milstein,Eur.J.Immunol,5,511-519(1976),Harlow and Lane(eds.),Antibodies: A Laboratory Manual,CSH Press(1988),and CA Janeway et al.(eds.),Immunobiology,8Ed.,Garland Publishing,New York,NY(2001)一文中。或者,其他方法,例如EBV杂交瘤方法(Haskard and Archer,J.Immunol.Methods,74(2),361-67(1984),和Roder et al,Methods Enzymol,121,140-67(1986))和噬菌体载体表达系统(参见例如,Huse et al.,Science,246,1275-81(1989))都是本领域已知的。此外,在非人动物中产生抗体的方法描述于例如美国专利5,545,806、5,569,825和5,714,352以及美国专利申请公开号2002/0197266中。

[0064] 本发明的一些实施方案也涉及作为可溶性TCR的TCR或其功能片段和多肽。用于本文时,术语可溶性“T细胞受体”系指天然TCR的异二聚体截短变体,其包含TCR α 链和 β 链的细胞外部分,例如,透过二硫键连接,但是其缺乏天然蛋白质的跨膜和胞质结构域。术语可溶性“T细胞受体 α 链和可溶性T细胞受体 β 链序列”系指缺乏跨膜和胞质结构域的TCR α 链和 β 链序列。可溶性TCR α 链和 β 链的序列(氨基酸或核酸)可以与天然TCR中的相应序列相同,或者与相应的天然TCR序列相比,可以包含变体可溶性TCR α 链和 β 链序列。本文所用的术语“可溶性T细胞受体”包括具有变体或非变体可溶性TCR α 链和 β 链序列的可溶性TCR。这些变异可以在可溶性TCR α 链和 β 链序列的可变区或恒定区中,并且可以包括但不限于氨基酸缺失、插入、取代突变以及不改变氨基酸序列的核酸序列改变。在任何情况下本发明的可溶性TCR都保留其母体分子的结合功能。

[0065] 上述问题透过编码本发明抗原识别构建体的核酸或任何上述蛋白质或多肽构建体得以进一步解决。核酸优选为(a)具有编码根据本发明的抗原识别构建体的链;(b)具有

与(a)中的链互补的链;或(c)具有在严格条件下与如(a)或(b)所述的分子杂交的链。严格条件是本领域技术人员已知的,具体来自Sambrook等人的“Molecular Cloning”一文。除此之外,核酸任选具有进一步的序列,其是表达对应于蛋白质的核酸序列所必需的,特别是用于在哺乳动物/人细胞中表达。使用的核酸可包含于适于允许在细胞中表达对应于该肽的核酸序列的载体中。然而,核酸也可用于转化抗原呈递细胞,其可能不限于经典的抗原呈递细胞,例如树突状细胞,这样,使得他们本身在其细胞表面上产生相应的蛋白质。

[0066] 在一些实施方案中,抗原识别构建体的多肽可以由核酸编码并在体内或体外表达。因此,在一些实施方案中,提出了编码抗原识别构建体的核酸。在一些实施方案中,核酸编码本发明抗原识别构建体的一个部分或单体(例如:本发明TCR的两条链之一),和/或另一个核酸编码本发明抗原识别构建体的另一部分或单体(例如:TCR的两条链中的另一条)。在一些实施方案中,核酸编码两个或更多个抗原识别构建体多肽链,例如,至少2个TCR链。编码多个抗原识别构建体链的核酸可以包括至少两个链序列之间的核酸切割位点,可以编码两个或更多个链序列之间的转录或翻译起始位点,和/或可以编码两个或更多个抗原识别构建体链之间的蛋白水解靶位点。

[0067] 本文所用的“核酸”包括“多核苷酸”、“寡核苷酸”和“核酸分子”,通常是指可以为单链或双链、合成或从自然资源中获得(例如,分离和/或纯化)的DNA或RNA聚合物,其可含有天然、非天然的或改变的核苷酸,并且可含有天然、非天然的或改变的核苷酸间连接子,例如氨基磷酸酯连接子或磷硫代磷酸酯连接子,而非未修饰寡核苷酸的核苷酸之间的磷酸二酯。

[0068] 优选地,本发明的核酸为重组核酸。本文所用的术语“重组”系指(i)透过将天然或合成核酸区段连接到可在活细胞中复制的核酸分子而构建在活细胞外部的分子,或(ii)从复制上述(i)中所述内容而产生的分子。为了本文的目的,复制可以是体外复制,也可以是体内复制。核酸可包含编码本文所述的任何TCR、多肽或蛋白质或功能部分或其功能变体的任何核苷酸序列。

[0069] 此外,本发明提出了包含如上所述的本发明核酸的载体。理想情况是,载体为表达载体或重组表达载体。术语“重组表达载体”在本发明背景下系指允许在合适宿主细胞中表达mRNA、蛋白质或多肽的核酸构建体。本发明的重组表达载体可以是任何合适的重组表达载体,并可用于转化或转染任何合适的宿主。合适的载体包括设计用于繁殖和扩增或用于表达或两者兼有的载体,例如质粒和病毒。动物表达载体的实例包括pEUK-C1、pMAM和pMAMneo。优选地,重组表达载体为病毒载体,例如,逆转录病毒载体。重组表达载体包括调节序列,例如转录和翻译起始和终止密码子,其特异于宿主细胞(例如,细菌、真菌、植物或动物)的类型,其中载体将被引入其中并且在其中可以进行本发明核酸的表达。此外,本发明的载体可能包括一个或多个标志物基因,其允许选择转化或转染的宿主。重组表达载体可包含与编码本发明构建体的核苷酸序列或者与编码本发明构建体的核苷酸序列互补或杂交的核苷酸序列在操作上可连接的天然或规范性启动子。启动子的选择包括例如强、弱、诱导型、组织特异性和开发特异性启动子。启动子可以是非病毒启动子,也可以是病毒启动子。本发明的重组表达载体可以被设计用于暂态表达、稳定表达或两者的表达。此外,重组表达载体可以用于组成型表达或诱导型表达。

[0070] 本发明还涉及包含根据本发明的抗原识别构建体的宿主细胞。具体地,本发明的

宿主细胞包含如上所述的核酸或载体。宿主细胞可以是真核细胞,例如植物、动物、真菌或藻类,也可以是原核细胞,例如细菌或原生动物。宿主细胞可以是培养细胞或原代细胞,即直接从生物体(例如人)分离。宿主细胞可以是贴壁细胞或悬浮细胞(即,在悬浮液中生长的细胞)。为了产生重组TCR、多肽或蛋白质的目的,宿主细胞优选为哺乳动物细胞。最优选地,宿主细胞为人细胞。虽然宿主细胞可以是任何细胞类型,可以来自任何类型的组织,可以是任何发育阶段的细胞,但是宿主细胞优选为外周血白细胞(PBL)或外周血单核细胞(PBMC)。更优选地,宿主细胞为T细胞。T细胞可以是任何T细胞,诸如培养的T细胞,例如,原代T细胞或来自培养T细胞系的T细胞,例如Jurkat、SupT1等,或获得自哺乳动物的T细胞,优选为来自人类患者的T细胞或T细胞前体。如果获得自哺乳动物,T细胞可从许多来源获得,包括但不限于血液、骨髓、淋巴结、胸腺或其他组织或液体。T细胞还可以是富集或纯化的。优选地,T细胞为人T细胞。更优选地,T细胞是分离自人的T细胞。T细胞可以是任何类型的T细胞并且可以是任何发育阶段的,包括但不限于CD4阳性和/或CD8阳性、CD4阳性辅助T细胞,例如,Th1和Th2细胞、CD8-阳性T细胞(例如,细胞毒性T细胞)、肿瘤浸润细胞(TIL)、记忆T细胞、幼稚T细胞等。优选地,T细胞为CD8阳性T细胞或CD4阳性T细胞。

[0071] 优选地,本发明的宿主细胞为淋巴细胞,优选为T淋巴细胞,例如CD4阳性或CD8阳性T细胞。宿主细胞更优选为对表达TAA的肿瘤细胞特异性的肿瘤反应性T细胞。

[0072] 本发明的目的还透过制备TAA特异性抗原识别构建体或TAA特异性抗原识别构建体表达细胞系的方法来解决,包括

[0073] a.提出合适的宿主细胞,

[0074] b.提供一种基因构建体,其包含编码根据本发明公开的抗原识别构建体的编码序列,

[0075] c.引入所述合适的宿主细胞、所述基因构建体,和

[0076] d.由所述合适的宿主细胞表达所述基因构建体。

[0077] 所述方法可能进一步包括在所述合适宿主细胞上进行细胞表面呈递所述抗原识别构建体的步骤。

[0078] 在其他优选的实施方案中,所述基因构建体是包含与所述编码序列可操作地连接的启动子序列的表达构建体。优选地,所述抗原识别构建体来源于哺乳动物,优选来源于人。用于本发明方法的优选合适宿主细胞为哺乳动物细胞,诸如人细胞,特别是人T淋巴细胞。用于本发明的T细胞在上文中进行了详细描述。

[0079] 本发明还包括实施方案,其中所述抗原识别构建体为修饰的TCR,其中所述修饰是加入功能结构域,诸如标记物或治疗活性物质。此外,包括具有可选结构域的TCR,诸如可选膜锚定结构域而不是内源性跨膜区。此外,还包括在TCR可变结构域或恒定结构域中具有点突变的TCR,以改善TCR表达或稳定性和/或链配对。

[0080] 理想情况是,用于将基因构建体引入所述合适宿主细胞的转染系统为逆转录病毒载体系统。此类系统是本领域技术人员所熟知的。

[0081] 本发明还包括在一项实施方案中,从细胞中分离和纯化抗原识别构建体的另外的方法步骤,以及任选地在T细胞中重构经翻译的抗原识别构建体片段。

[0082] 本发明的另一方面提出了透过产生T细胞受体(TCR)的方法获得的或可获得的T细胞,其中T细胞受体(TCR)对于肿瘤细胞具有特异性并且具有如上所述的高亲合力。此类T细

胞取决于本发明方法中使用的宿主细胞,例如人或非人T细胞,优选为人TCR。

[0083] 本文中在多肽(例如:抗原识别构建体(其实例可以是抗体))背景下使用的术语“分离”是指从蛋白质或多肽或其他污染物纯化的多肽,未经纯化会干扰其治疗、诊断、预防、研究或其他用途。根据本发明的抗原识别构建体可以是重组、合成或修饰(非天然)抗原结合构建体。本文中在多核酸或细胞背景下使用的术语「分离」是指从DNA、RNA、蛋白或多肽或其他污染物(例如其他细胞)纯化的核酸或细胞,未经纯化会干扰其治疗、诊断、预防、研究或其他用途,或者是指重组、合成或修饰(非天然)核酸。在此背景中,“重组”蛋白/多肽或核酸是使用重组技术制备的。产生重组核酸和蛋白的方法和技术是本领域熟知的。

[0084] 本发明的另一方面涉及本文公开的用于药物中的抗原识别构建体、核酸、载体、药物组合物和/或宿主细胞。在一项优选实施方案中在药物中的用途包括在诊断、预防和/或治疗诸如恶性或良性肿瘤疾病等肿瘤疾病中的用途。肿瘤疾病为,例如,在所述肿瘤疾病的癌细胞或肿瘤细胞中以表达TAA为特征的肿瘤疾病。

[0085] 关于根据本公开资料的抗原识别构建体和由其衍生的、与其相关的或编码所述构建体的其他材料的上述医疗应用,待治疗和/或诊断的疾病可以为任何增殖性疾病,优选为其特征在于表达本发明的TAA或TAA表位序列,例如,所述疾病可以为任何癌症,包括以下癌症中任一种:急性淋巴细胞癌、急性骨髓性白血病、腺泡状横纹肌肉瘤、骨癌、脑癌、乳腺癌、肛门癌、肛管癌或肛门直肠癌、眼癌、肝内胆管癌、关节癌、颈癌、胆囊癌或胸膜癌、鼻咽癌、鼻腔癌或中耳癌、口腔癌、阴道癌、外阴癌、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞癌、结肠癌、食管癌、宫颈癌、胃肠类癌、神经胶质瘤、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、肾癌、喉癌、肝癌、肺癌、恶性间皮瘤、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、鼻咽癌、非霍奇金淋巴瘤、口咽癌、卵巢癌、阴茎癌、胰腺癌、腹膜癌、网膜癌、肠系膜癌、咽癌、摄护腺癌、直肠癌、肾癌、皮肤癌、小肠癌、软组织癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、输尿管癌和膀胱癌。优选的癌症为宫颈癌、口咽癌、肛门癌、肛管癌、肛门直肠癌、阴道癌、外阴癌或阴茎癌。特别优选的癌症为TAA阳性癌症,优选包括卵巢癌、白血病或黑色素瘤。

[0086] 本发明的构建体、蛋白质、TCR抗体、多肽和核酸特别用于免疫治疗,优选用于过继性T细胞治疗。本发明化合物的给药可以,例如,涉及将本发明的T细胞输入所述患者体内。优选地,此类T细胞为患者的自体T细胞,并且用本发明的核酸或抗原识别构建体在体外转导。

[0087] 本发明的抗原识别构建体、TCR、多肽、蛋白质(包括其功能变体)、核酸、重组表达载体、宿主细胞(包括其群体)和抗体(包括其抗原结合部分)以下统称为“本发明的TCR材料”,可以配制成组合物,诸如药物组合物。就此而言,本发明提出了一种药物组合物,其包含本文所述的任意抗原识别构建体、TCR、多肽、蛋白质、功能部分、功能变体、核酸、表达载体、宿主细胞(包括其群体)和抗体(包括其抗原结合部分)以及药用载体、赋形剂和/或稳定剂。含有任何本发明TCR材料的本发明药物组合物可包含多于一种本发明的TCR材料,例如,多肽和核酸,或两种或更多种不同的TCR(包括功能部分及其功能变体)。或者,药物组合物可包含与另一种药物活性剂或药物组合的本发明TCR材料,诸如,化学治疗剂,例如,天冬酰胺酶、白消安、卡铂、顺铂、柔红霉素、多柔比星、氟尿嘧啶、吉西他滨、羟基脲、甲氨蝶呤、紫杉醇、利妥昔单抗、长春花碱、长春新城等。优选地,载体为药用载体。关于药物组合物,载体可以是常规用于所考虑的本发明的特定TCR材料的任意载体。这些药用载体是本领域技术

人员所熟知的,并且是公众容易获得的。优选情况是,药用载体是在使用条件下无有害副作用或毒性的一种载体。

[0088] 因此,本还提出了一种药物组合物,其包含本文所述的本发明的任何产品和本发明的任何TCR材料,特别是任何蛋白质、核酸或宿主细胞。在一项优选的实施方案中,药物组合物用于免疫治疗,优选为继代细胞治疗。

[0089] 优选地,本发明的TCR材料透过注射施用,如,静脉内施用。当本发明的TCR材料为表达本发明TCR (或其功能变体) 的宿主细胞时,用于注射的细胞药用载体可能包括任何等渗载体,例如,生理盐水 (水中含有约0.90% w/v的NaCl、水中含有约300mOsm/L NaCl、或每升水中含有约9.0g NaCl)、NORMOSOL R电解质溶液 (Abbott, Chicago, IL)、PLASMA-LYTE A (Baxter, Deerfield, IL)、水中含约5% 葡萄糖或林格氏乳酸盐。在一项实施方案中,药用载体用人血清白蛋白补充。

[0090] 为了本发明的目的,施用本发明TCR材料的数量或剂量 (例如,当本发明TCR材料为一个或多个细胞时的细胞数量) 可能在合理时间框架内在受试者或动物中足以影响治疗或预防反应。例如,本发明TCR材料的剂量应该自施用起约2个小时或更长时间 (例如,12至24小时) 或更多小时的期间内与癌症抗原结合或检测、治疗或预防癌症。在某些实施方案中,时间可能更长。剂量将由本发明特定TCR材料的疗效和动物 (例如,人) 的状况以及待治疗动物 (例如,人) 的体重决定。

[0091] 预期本发明的药物组合物、抗原识别构建体、TCR (包括其功能变体)、多肽、蛋白质、核酸、重组表达载体、宿主细胞或细胞群可用于癌症或TAA阳性癌前病变的治疗或预防方法。本发明的TCR (及其功能变体) 被认为可与本发明的TAA特异性结合,使得TCR (或本发明相关多肽或蛋白质及其功能变体) 由细胞 (如T细胞) 表达或在细胞上表达时能够介导针对表达本发明TAA的靶细胞的免疫应答,优选为经由MHC I或II在所述靶细胞的表面上提呈TAA肽。就此而言,本发明提出了哺乳动物中病症 (特别是癌症) 的治疗或预防方法,包括向哺乳动物施用任何药物组合物、抗原识别构建体,特别是TCR (及其功能变体)、多肽或本文所述的蛋白质、任何核酸或重组表达载体,其包含编码本文所述的任何TCR (及其功能变体)、多肽、蛋白质的核苷酸序列或包含核酸或重组载体的任何宿主细胞或细胞群,该重组载体编码本文所述的本发明的任何构建体 (及其功能变体)、多肽或蛋白质,用量为有效治疗或预防哺乳动物中病症的量,其中所述病症为癌症,如表达本发明TAA的癌症。

[0092] 可用于本发明的药用载体或稀释剂的实例包括诸如SPGA、碳水化合物 (例如,山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、蔗糖、葡萄糖、葡聚糖) 等稳定剂,诸如白蛋白或酪蛋白等蛋白质,诸如牛血清或脱脂牛奶和缓冲液 (例如,磷酸盐缓冲液) 等含蛋白制剂。

[0093] 本文中所用的术语“治疗”和“预防”以及源自这些术语的词语并不一定意味着100%或完全治疗或预防。相反,存在不同程度的治疗或预防,而本领域普通技术人员认识到具有潜在的益处或治疗效果。就此而言,本发明的方法可为哺乳动物的病症提供任何治疗或预防水平的任意量。此外,本发明方法提出的治疗或预防可包括待治疗或预防病症 (例如,癌症) 的一种或多种病症或症状的治疗或预防。例如,治疗或预防可以包括促进肿瘤消退。此外,为了本文之目的,“预防”可以包括推迟疾病或其症状或病症的发作。

[0094] 本发明还涉及一种治疗癌症的方法,其包括与至少一种化学治疗剂和/或放射治疗组合施用本说明书的TCR、核酸或宿主细胞。

[0095] 本发明的另一方面进一步涉及在(生物)样本(例如从受试者或患者获得的样本)中检测TAA蛋白或MHC与TAA蛋白(TAA的蛋白表位)的复合体的一种方法,包括使样本与特异性结合所述TAA肽或TAA肽/MHC复合体的抗原识别构建体接触,并检测所述抗原识别构建体和所述TAA肽之间或与TAA肽/MHC复合体之间的结合情况。在一些实施方案中,抗原识别构建体是根据本文所述发明的TCR或抗体或类似构建体,或优选为抗原识别构建体。在一些实施方案中,(生物)样本为肿瘤或癌症样本(如:本文别处所述的那些样本中的一种),例如,包含肿瘤或癌细胞的样本。

[0096] 还提出了一种在有需要的受试者中治疗癌症的方法,包括:

[0097] a) 从所述受试者中分离细胞;

[0098] b) 用编码本发明的抗原识别构建体的至少一种载体转化细胞以产生转化的细胞;

[0099] c) 扩增转化细胞以产生多个转化细胞;和

[0100] d) 将所述多个转化细胞施用于所述受试者。

[0101] 还提出了一种在有需要的受试者中治疗癌症的方法,包括:

[0102] a) 从健康供体中分离细胞;

[0103] b) 用编码本发明的抗原识别构建体的一种载体转化细胞以产生转化的细胞;

[0104] c) 扩增转化细胞以产生多个转化细胞;和

[0105] d) 将所述多个转化细胞施用于所述受试者。

[0106] 还提出了一种检测生物样本中癌症的方法,包括:

[0107] a) 使生物样本与本发明的抗原识别构建体接触;

[0108] b) 检测抗原识别构建体与生物样本的结合情况。

[0109] 在一些实施方案中,检测癌症的方法在体外、体内或原位进行。

[0110] 还提出了检测哺乳动物中是否有病症的方法。该方法包括(i) 将包含哺乳动物一种或多种细胞的样本接触本发明的任何TCR(及其功能变体)、多肽、蛋白质、核酸、重组表达载体、宿主细胞、细胞群、抗体或其抗原结合部分或本文所述的药物组合物,从而形成复合体,并包括检测复合体,其中所述复合体的检测提示哺乳动物中是否存在病症,其中所述病症为癌症,诸如表达TAA的恶性疾病。

[0111] 关于检测哺乳动物疾病的本发明方法,细胞样本可以是包含全细胞、其裂解物或全部细胞裂解物的一部分的样本,例如核或细胞质级分、全蛋白质级分或核酸级分。

[0112] 为了本发明的检测方法之目的,所述接触可以在哺乳动物体外或体内进行。优选情况是,接触在体外进行。

[0113] 此外,复合体的检测可以透过本领域已知的任何方式进行。例如,本文所述的本发明抗原识别构建体(及其功能变体)、多肽、蛋白质、核酸、重组表达载体、宿主细胞、细胞群或抗体或TCR或其抗原结合部分可以用检测到的标记(诸如,放射性同位素、荧光团(例如,异硫氰酸荧光素(FITC)、藻红蛋白(PE))、酶(例如,碱性磷酸酶、辣根过氧化物酶)和元素颗粒(例如,金颗粒)进行标记。

[0114] 为了本发明方法之目的,其中施用宿主细胞或细胞群,所述细胞可以是与哺乳动物同种异体或自体的细胞。优选情况是,细胞为哺乳动物自体细胞。

[0115] 关于本发明TCR材料的上述医疗用途,待治疗和/或诊断的癌症可以为任何癌症,包括以下癌症中任一种:急性淋巴细胞癌、急性骨髓性白血病、腺泡状横纹肌肉瘤、骨癌、脑

癌、乳腺癌、肛门癌、肛管癌或肛门直肠癌、眼癌、肝内胆管癌、关节癌、颈癌、胆囊癌或胸膜癌、鼻咽癌、鼻腔癌或中耳癌、口腔癌、阴道癌、外阴癌、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞癌、结肠癌、食管癌、宫颈癌、胃肠类癌、神经胶质瘤、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、肾癌、喉癌、肝癌、肺癌、恶性间皮瘤、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、鼻咽癌、非霍奇金淋巴瘤、口咽癌、卵巢癌、阴茎癌、胰腺癌、腹膜癌、网膜癌、肠系膜癌、咽癌、摄护腺癌、直肠癌、肾癌、皮肤癌、小肠癌、软组织癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、输尿管癌和膀胱癌。优选的癌症为宫颈癌、口咽癌、肛门癌、肛管癌、肛门直肠癌、阴道癌、外阴癌或阴茎癌。特别优选的癌症为TAA阳性癌症,例如:表达PRAME的癌症,如:卵巢癌、黑色素瘤或白血病。

[0116] 总体上,本发明提出了患有肿瘤或肿瘤疾病的受试者的治疗方法,其包括施用本发明公开的抗原识别构建体、核酸、载体、药物组合物和/或宿主细胞。优选地,所述受试者为需要这种治疗的受试者。优选实施方案中的受试者为患有TAA阳性的肿瘤或肿瘤疾病的哺乳动物受试者,优选为人类患者。

[0117] 鉴于本文的公开内容,将理解本发明还涉及以下项目:

[0118] 第1项:一种抗原识别构建体,其包含至少一个互补决定区(CDR)3,其与选自NO.3、9、15、21、27、33、39、45、51、57、63、69、75、81、129和135的氨基酸序列至少具有50%的序列同一性。

[0119] 第2项:根据第1项的抗原识别构建体,其中所述抗原识别构建体能够特异性地和/或选择性地与本发明抗原肽的TAA结合。

[0120] 第3项:根据第1或2项所述的抗原识别构建体,其中所述抗原识别构建体为一种抗体或其衍生物或片段、或一种T细胞受体(TCR)或其衍生物或片段。

[0121] 第4项:根据第1至3项中任一项所述的抗原识别构建体,其中所述抗原识别构建体与提呈TAA抗原肽的人白细胞抗原(HLA)结合,其中所述HLA任选为A2型。

[0122] 第5项:根据第1至4项中任一项所述的抗原识别构建体,其中所述构建体特异性地和/或选择性地结合具有选自SEQ ID NO:97至115、优选为SEQ ID NO:97的氨基酸序列的表位。

[0123] 第6项:根据第1至5项中任一项所述的抗原识别构建体,其中所述构建体为 α/β -TCR,或其片段或衍生物,或所述构建体为 γ/δ -TCR,或其片段或衍生物。

[0124] 第7项:根据第1至6项中任一项所述的抗原识别构建体,其特征在于,所述构建体是人源并特异性地和/或选择性地识别TAA抗原肽。

[0125] 第8项:根据第1至7项中任一项所述的抗原识别构建体,其中所述抗原识别构建体能够在受试者中诱导免疫应答,任选其中所述免疫应答的特征在于干扰素(IFN) γ 水平增加。

[0126] 第9项:根据第1至8项中任一项所述的抗原识别构建体,其包含TCR α 或 γ 链;和/或TCR β 或 δ 链;其中所述TCR α 或 γ 链包含与选自SEQ ID NO.3、15、27、39、51、63、75和129的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的CDR3,和/或其中所述TCR β 或 δ 链包含与选自SEQ ID NO.9、21、33、45、57、69、81和135的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的CDR3。

[0127] 第10项:根据第9项中所述的抗原识别构建体,其中TCR α 或 γ 链进一步包含与选自SEQ ID NO.1、13、25、37、49、61、73和127的氨基酸具有至少50%、60%、70%、80%、90%、

90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的CDR1和/或与选自SEQ ID NO.2、14、26、38、50、62、74、128、196、197、198、199、200、201、202和204的氨基酸具有至少50%、60%、70%、80%、90%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的CDR2。

[0128] 第11项:根据第9或10项中所述的抗原识别构建体,其中TCR β 或 γ 链进一步包含与选自SEQ ID NO.7、19、31、43、55、67、79和133的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的CDR1和/或与选自SEQ ID NO.8、20、32、44、56、68、80和134的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的CDR2。

[0129] 第12项:根据第1至11项中任一项所述的抗原识别构建体,其包含与选自SEQ ID NO.4、10、16、22、28、34、40、46、52、58、64、70、76、82、130和136的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的TCR可变链区。

[0130] 第13项:根据第1至12项中任一项所述的抗原识别构建体,其中所述构建体被人源化、嵌合化和/或鼠源化。

[0131] 第14项:根据第1至13项中任一项所述的抗原识别构建体,其包含TCR的结合片段,并且其中所述结合片段包含CDR1至CDR3,其或可选自具有SEQ ID NO.1、2、3、196;或7、8、9;或13、14、15、197;或19、20、21;或25、26、27、198;或31、32、33;或37、38、39、199;或43、44、45;或49、50、51、200;或55、56、57;或61、62、63、201;或67、68、69;或73、74、75、202;或79、80、81;或127、128、129、204;或133、134、135的氨基酸序列的CDR1至CDR3序列。

[0132] 第15项:根据第1至14项中任一项所述的抗原识别构建体,其中所述构建体为由至少一个TCR α 和一个TCR β 链序列组成的TCR或其片段,其中所述TCR α 链序列包含具有SEQ ID NO:1至3和196的氨基酸序列的CDR1至CDR3序列,所述TCR β 链序列包含具有SEQ ID NO:7至9的氨基酸序列的CDR1至CDR3序列;或其中所述TCR α 链序列包含具有SEQ ID NO:13至15和197的氨基酸序列的CDR1至CDR3序列,所述TCR β 链序列包含具有SEQ ID NO:19至21的氨基酸序列的CDR1至CDR3序列;或其中所述TCR α 链序列包含具有SEQ ID NO:25至27和198的氨基酸序列的CDR1至CDR3序列,所述TCR β 链序列包含具有SEQ ID NO:31至33的氨基酸序列的CDR1至CDR3序列;或其中所述TCR α 链序列包含具有SEQ ID NO:37至39和199的氨基酸序列的CDR1至CDR3序列,所述TCR β 链序列包含具有SEQ ID NO:43至45的氨基酸序列的CDR1至CDR3序列;或其中所述TCR α 链序列包含具有SEQ ID NO:49至51和200的氨基酸序列的CDR1至CDR3序列,所述TCR β 链序列包含具有SEQ ID NO:55至57的氨基酸序列的CDR1至CDR3序列;或其中所述TCR α 链序列包含具有SEQ ID NO:61至63和201的氨基酸序列的CDR1至CDR3序列,所述TCR β 链序列包含具有SEQ ID NO:67至69的氨基酸序列的CDR1至CDR3序列;或其中所述TCR α 链序列包含具有SEQ ID NO:73至75和202的氨基酸序列的CDR1至CDR3序列,所述TCR β 链序列包含具有SEQ ID NO:79至81的氨基酸序列的CDR1至CDR3序列;或其中所述TCR α 链序列包含具有SEQ ID NO:127至129和204的氨基酸序列的CDR1至CDR3序列,所述TCR β 链序列包含具有SEQ ID NO:133至135的氨基酸序列的CDR1至CDR3序列。

[0133] 第16项:根据第1至15项中任一项所述的抗原识别构建体,其中所述构建体为由至少一个TCR α 和一个TCR β 链序列组成的TCR或其片段,其中所述TCR α 链序列包含具有SEQ ID No.4的氨基酸序列的可变区序列,并且其中所述TCR β 链序列包含具有SEQ ID No.10的氨基酸序列的可变区序列;或其中所述TCR α 链序列包含具有SEQ ID No.16的氨基酸序列的可变

区序列,并且其中所述TCR β 链序列包含具有SEQ ID No.22的氨基酸序列的可变区序列;或其中所述TCR α 链序列包含具有SEQ ID No.28的氨基酸序列的可变区序列,并且其中所述TCR β 链序列包含具有SEQ ID No.34的氨基酸序列的可变区序列;或其中所述TCR α 链序列包含具有SEQ ID No.40的氨基酸序列的可变区序列,并且其中所述TCR β 链序列包含具有SEQ ID No.46的氨基酸序列的可变区序列;或其中所述TCR α 链序列包含具有SEQ ID No.52的氨基酸序列的可变区序列,并且其中所述TCR β 链序列包含具有SEQ ID No.58的氨基酸序列的可变区序列;或其中所述TCR α 链序列包含具有SEQ ID No.64的氨基酸序列的可变区序列,并且其中所述TCR β 链序列包含具有SEQ ID No.70的氨基酸序列的可变区序列;或其中所述TCR α 链序列包含具有SEQ ID No.76的氨基酸序列的可变区序列,并且其中所述TCR β 链序列包含具有SEQ ID No.82的氨基酸序列的可变区序列;或其中所述TCR α 链序列包含具有SEQ ID No.130的氨基酸序列的可变区序列,并且其中所述TCR β 链序列包含具有SEQ ID No.136的氨基酸序列的可变区序列。

[0134] 第17项:根据第1至16项中任一项所述的抗原识别构建体,其中所述构建体为TCR或其片段,其还包含与选自ID NO.5、11、17、23、29、35、41、47、53、59、65、71、77、83、131和137的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的TCR恒定区;优选地,其中TCR由至少一个TCR α 和一个TCR β 链序列组成,其中TCR α 链序列包含与SEQ ID NO.5、17、29、41、53、65、77和131的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的恒定区;并且其中TCR β 链序列包含与SEQ ID NO.11、23、35、47、59、71、83和137的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的恒定区。

[0135] 第18项:根据第1至17项中任一项所述的抗原识别构建体,其包含与SEQ ID No.6的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第一个TCR链,以及与SEQ ID No.12的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第二个TCR链。

[0136] 第19项:根据第1至17项中任一项所述的抗原识别构建体,其包含与SEQ ID No.18的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第一个TCR链,以及与SEQ ID No.24的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第二个TCR链。

[0137] 第20a项:根据第1至17项中任一项所述的抗原识别构建体,其包含与SEQ ID No.30的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第一个TCR链,以及与SEQ ID No.36的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第二个TCR链。

[0138] 第20b项:根据第1至17项中任一项所述的抗原识别构建体,其包含与SEQ ID No.42的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第一个TCR链,以及与SEQ ID No.48的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第二个TCR链。

[0139] 第20c项:根据第1至17项中任一项所述的抗原识别构建体,其包含与SEQ ID No.54的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第一个TCR链,以及与SEQ ID No.60的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、

90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第二个TCR链。

[0140] 第20d项:根据第1至17项中任一项所述的抗原识别构建体,其包含与SEQ ID No.66的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第一个TCR链,以及与SEQ ID No.72的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第二个TCR链。

[0141] 第20e项:根据第1至17项中任一项所述的抗原识别构建体,其包含与SEQ ID No.78的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第一个TCR链,以及与SEQ ID No.84的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第二个TCR链。

[0142] 第20f项:根据第1至17项中任一项所述的抗原识别构建体,其包含与SEQ ID No.132的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第一个TCR链,以及与SEQ ID No.138的氨基酸序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%或100%序列同一性的第二个TCR链。

[0143] 第21项:一种核酸,其编码根据第20f项中任一项的抗原识别构建体。

[0144] 第22项:一种载体,其包含根据第21项所述的核酸。

[0145] 第23项:一种宿主细胞,其包含根据第1至20项中任一项所述的抗原识别构建体或根据第21项所述的核酸或根据第22项所述的载体。

[0146] 第24项:根据第23项所述的宿主细胞,其中所述细胞为淋巴细胞,优选为T淋巴细胞或T淋巴细胞祖细胞,更优选为CD4或CD8阳性T细胞。

[0147] 第25项:一种药物组合物,其包含根据第1至20f项中任一项所述的抗原识别构建体,或根据第21项所述的核酸,或根据第22项所述的载体,或根据第23或24项所述的宿主细胞,以及药用载体、稳定剂和/或赋形剂。

[0148] 第26项:根据第1至20f项中任一项所述的抗原识别构建体,或根据第21项所述的核酸,或根据第22项所述的载体,或根据第23或24项所述的宿主细胞,或根据第25项用于药物的药物组合物。

[0149] 第27项:抗原识别构建体或核酸或载体或宿主细胞或药物组合物根据第26项所述的用途,在诊断、预防和/或治疗增殖性疾病的用途,其中所述疾病包括恶性或良性肿瘤疾病。

[0150] 第28项:抗原识别构建体或核酸或载体或宿主细胞或药物组合物根据第27项所述的用途,其中所述肿瘤疾病的特征在于TAA在肿瘤疾病的肿瘤细胞中表达。第29项:抗原识别构建体或核酸或载体或宿主细胞或药物组合物根据第26至28项中任一项所述的用途,其中所述在药物中的用途是在免疫治疗中的用途,任选地包含过继细胞转移,其中所述免疫治疗包括过继自体或异源T细胞治疗。

[0151] 第30项:一种制备表达细胞系的TAA特异性抗原识别构建体的方法,包括

[0152] a.提出合适的宿主细胞,

[0153] b.提出一种遗传构建体,其包含编码根据第1至20f项中任一项所述的抗原识别构建体的编码序列,

[0154] c.引入所述合适的宿主细胞、所述遗传构建体,

[0155] d.由所述合适的宿主细胞表达所述基因构建体。

- [0156] 第31项:根据第30项所述的方法,还包括所述抗原识别构建体的细胞表面提呈。
- [0157] 第32项:根据第30或31项所述的方法,其中所述遗传构建体是包含与所述编码序列可操作地连接的启动子序列的表达构建体。
- [0158] 第33项:根据第30至32项中任一项所述的方法,其中所述抗原识别构建体为哺乳动物来源,优选为人来源。
- [0159] 第34项:根据第30至33项中任一项所述的方法,其中所述合适的宿主细胞为哺乳动物细胞,其任选地选自人细胞或人T淋巴细胞。
- [0160] 第35项:根据第30至34项中任一项所述的方法,其中所述抗原识别构建体为修饰的TCR,其中所述修饰包括添加包含标记的功能结构域或包含膜锚定结构域的可选结构域。
- [0161] 第36项:根据第35项所述的方法,其中所述抗原识别构建体为 α/β TCR、 γ/δ TCR或单链TCR(scTCR)。
- [0162] 第37项:根据第30至36项中任一项所述的方法,其中所述遗传构建体透过逆转录病毒转染被导入所述合适的宿主细胞。
- [0163] 第38项:根据第30至37项中任一项所述的方法,进一步包括从合适的宿主细胞分离和纯化所述抗原识别构建体,或在T细胞中重构所述抗原识别构建体。
- [0164] 在以下实施例中将对本发明进一步进行说明,参照随附图表和序列,但是不仅限于此。为了本发明之目的,所有参考文献均以完整引用的形式并入本文。在图和序列中:
- [0165] 图1:在用与载有PRAME-004肽(SEQ ID NO:97)或SEQ ID NO:97(SEQ ID NO:98-115)1-9位置(X1-X9)处的各种PRAME-004丙氨酸-或苏氨酸-取代变体或对照肽NYES01-001(SEQ ID NO:126)的T2靶细胞进行共同培养后,用TCR R11P3D3(表1)的 α 和 β 链RNA电穿孔的CD8+T细胞的IFN γ 释放。用源自两个不同健康供体的CD8+T细胞获得IFN γ 释放数据。RNA电穿孔的CD8+T细胞单独或与未载入靶细胞共孵育作为对照。针对丙氨酸取代(A1a_TCRA-0017和A1a_IFN-041)和苏氨酸取代变体(Thr_TCRA-0036)分析了几种不同的供体。
- [0166] 图2:在用与载有PRAME-004肽(SEQ ID NO:97)或SEQ ID NO:97(SEQ ID NO:98-115)1-9位置(X1-X9)处的各种PRAME-004丙氨酸-或苏氨酸-取代变体或对照肽NYES01-001(SEQ ID NO:126)的T2靶细胞进行共同培养后,用TCR R16P1C10(表1)的 α 和 β 链RNA电穿孔的CD8+T细胞的IFN γ 释放。用源自两个不同健康供体的CD8+T细胞获得IFN γ 释放数据。RNA电穿孔的CD8+T细胞单独或与未载入靶细胞共孵育作为对照。针对丙氨酸取代(A1a_TCRA-0017和A1a_IFN-041)和苏氨酸取代变体(Thr_TCRA-0036)分析了几种不同的供体。
- [0167] 图3:在用与载有PRAME-004肽(SEQ ID NO:97)或SEQ ID NO:97(SEQ ID NO:98-115)1-9位置(X1-X9)处的各种PRAME-004丙氨酸-或苏氨酸-取代变体或对照肽NYES01-001(SEQ ID NO:126)的T2靶细胞进行共同培养后,用TCR R16P1E8(表1)的 α 和 β 链RNA电穿孔的CD8+T细胞的IFN γ 释放。用源自两个不同健康供体的CD8+T细胞获得IFN γ 释放数据。RNA电穿孔的CD8+T细胞单独或与未载入靶细胞共孵育作为对照。针对丙氨酸取代(A1a_TCRA-0017和A1a_IFN-041)和苏氨酸取代变体(Thr_TCRA-0036)分析了几种不同的供体。
- [0168] 图4:在用与载有PRAME-004肽(SEQ ID NO:97)或SEQ ID NO:97(SEQ ID NO:98-106)1-9位置(X1-X9)处的各种PRAME-004丙氨酸取代变体或对照肽NYES01-001(SEQ ID NO:126)的T2靶细胞进行共同培养后,用TCR R17P1A9(表1)的 α 和 β 链RNA电穿孔的CD8+T细胞的IFN γ 释放。用源自两个不同健康供体的CD8+T细胞获得IFN γ 释放数据。RNA电穿孔的

CD8+T细胞单独或与未载入靶细胞共孵育作为对照。针对丙氨酸取代变体 (A1a_IFN-040和A1a_IFN-041) 分析了不同的供体。

[0169] 图5:在用与载有PRAME-004肽 (SEQ ID NO:97) 或SEQ ID NO:97 (SEQ ID NO:98-115) 1-9位置 (X1-X9) 处的各种PRAME-004丙氨酸-或苏氨酸-取代变体或对照肽NYES01-001 (SEQ ID NO:126) 的T2靶细胞进行共同培养后,用TCR R17P1D7 (表1) 的 α 和 β 链RNA电穿孔的CD8+T细胞的IFN γ 释放。用源自两个不同健康供体的CD8+T细胞获得IFN γ 释放数据。RNA电穿孔的CD8+T细胞单独或与未载入靶细胞共孵育作为对照。针对丙氨酸取代 (A1a_TCRA-0017和A1a_IFN-041) 和苏氨酸取代变体 (Thr_TCRA-0036) 分析了不同的供体。

[0170] 图6:在用与载有PRAME-004肽 (SEQ ID NO:97) 或SEQ ID NO:97 (SEQ ID NO:98-115) 1-9位置 (X1-X9) 处的各种PRAME-004丙氨酸-或苏氨酸-取代变体或对照肽NYES01-001 (SEQ ID NO:126) 的T2靶细胞进行共同培养后,用TCR R17P1G3 (表1) 的 α 和 β 链RNA电穿孔的CD8+T细胞的IFN γ 释放。用源自两个不同健康供体的CD8+T细胞获得IFN γ 释放数据。RNA电穿孔的CD8+T细胞单独或与未载入靶细胞共孵育作为对照。针对丙氨酸取代 (A1a_TCRA-0017和A1a_IFN-041) 和苏氨酸取代变体 (Thr_TCRA-0036) 分析了不同的供体。

[0171] 图7:在用与载有PRAME-004肽 (SEQ ID NO:97) 或SEQ ID NO:97 (SEQ ID NO:98-115) 1-9位置 (X1-X9) 处的各种PRAME-004丙氨酸-或苏氨酸-取代变体或对照肽NYES01-001 (SEQ ID NO:126) 的T2靶细胞进行共同培养后,用TCRR17P2B6 (表1) 的 α 和 β 链RNA电穿孔的CD8+T细胞的IFN γ 释放。用源自两个不同健康供体的CD8+T细胞获得IFN γ 释放数据。RNA电穿孔的CD8+T细胞单独或与未载入靶细胞共孵育作为对照。针对丙氨酸取代 (A1a_TCRA-0017和A1a_IFN-041) 和苏氨酸取代变体 (Thr_TCRA-0036) 分析了不同的供体。

[0172] 图8:在用与载有PRAME-004肽 (SEQ ID NO:97) 或相似但不相关肽TMED9-001 (SEQ ID NO:116)、CAT-001 (SEQ ID NO:117)、DDX60L-001 (SEQ ID NO:118)、LRRC70-001 (SEQ ID NO:119)、PTPLB-001 (SEQ ID NO:120)、HDAC5-001 (SEQ ID NO:121)、VPS13B-002 (SEQ ID NO:122)、ZNF318-001 (SEQ ID NO:123)、CCDC51-001 (SEQ ID NO:124) 或IFIT1-001 (SEQ ID NO:125) 或对照肽NYES01-001 (SEQ ID NO:126) 的T2靶细胞进行共同培养后,用TCR R11P3D3 (表1) 的 α 和 β 链RNA电穿孔的CD8+T细胞的IFN γ 释放。用源自两个不同健康供体的CD8+T细胞获得IFN γ 释放数据。RNA电穿孔的CD8+T细胞单独或与未载入靶细胞共孵育作为对照。分析了不同的供体IFN-040和IFN-041。

[0173] 图9:在用与载有PRAME-004肽 (SEQ ID NO:97) 或相似但不相关肽TMED9-001 (SEQ ID NO:116)、CAT-001 (SEQ ID NO:117)、DDX60L-001 (SEQ ID NO:118)、LRRC70-001 (SEQ ID NO:119)、PTPLB-001 (SEQ ID NO:120)、HDAC5-001 (SEQ ID NO:121)、VPS13B-002 (SEQ ID NO:122)、ZNF318-001 (SEQ ID NO:123)、CCDC51-001 (SEQ ID NO:124) 或IFIT1-001 (SEQ ID NO:125) 或对照肽NYES01-001 (SEQ ID NO:126) 的T2靶细胞进行共同培养后,用TCR R16P1C10 (表1) 的 α 和 β 链RNA电穿孔的CD8+T细胞的IFN γ 释放。用源自两个不同健康供体的CD8+T细胞获得IFN γ 释放数据。RNA电穿孔的CD8+T细胞单独或与未载入靶细胞共孵育作为对照。分析了不同的供体IFN-046和IFN-041。

[0174] 图10:在用与载有PRAME-004肽 (SEQ ID NO:97) 或相似但不相关肽TMED9-001 (SEQ ID NO:116)、CAT-001 (SEQ ID NO:117)、DDX60L-001 (SEQ ID NO:118)、LRRC70-001 (SEQ ID NO:119)、PTPLB-001 (SEQ ID NO:120)、HDAC5-001 (SEQ ID NO:121)、VPS13B-002 (SEQ ID

NO:122)、ZNF318-001 (SEQ ID NO:123)、CCDC51-001 (SEQ ID NO:124) 或IFIT1-001 (SEQ ID NO:125) 或对照肽NYES01-001 (SEQ ID NO:126) 的T2靶细胞进行共同培养后,用TCR R16P1E8 (表1) 的 α 和 β 链RNA电穿孔的CD8+T细胞的IFN γ 释放。用源自两个不同健康供体的CD8+T细胞获得IFN γ 释放数据。RNA电穿孔的CD8+T细胞单独或与未载入靶细胞共孵育作为对照。分析了不同的供体IFN-040和IFN-041。

[0175] 图11:在用与载有PRAME-004肽 (SEQ ID NO:97) 或相似但不相关肽TMED9-001 (SEQ ID NO:116)、CAT-001 (SEQ ID NO:117)、DDX60L-001 (SEQ ID NO:118)、LRRC70-001 (SEQ ID NO:119)、PTPLB-001 (SEQ ID NO:120)、HDAC5-001 (SEQ ID NO:121)、VPS13B-002 (SEQ ID NO:122)、ZNF318-001 (SEQ ID NO:123)、CCDC51-001 (SEQ ID NO:124) 或IFIT1-001 (SEQ ID NO:125) 或对照肽NYES01-001 (SEQ ID NO:126) 的T2靶细胞进行共同培养后,用TCR R17P1A9 (表1) 的 α 和 β 链RNA电穿孔的CD8+T细胞的IFN γ 释放。用源自两个不同健康供体的CD8+T细胞获得IFN γ 释放数据。RNA电穿孔的CD8+T细胞单独或与未载入靶细胞共孵育作为对照。分析了不同的供体IFN-040和IFN-041。

[0176] 图12:在用与载有PRAME-004肽 (SEQ ID NO:97) 或相似但不相关肽TMED9-001 (SEQ ID NO:116)、CAT-001 (SEQ ID NO:117)、DDX60L-001 (SEQ ID NO:118)、LRRC70-001 (SEQ ID NO:119)、PTPLB-001 (SEQ ID NO:120)、HDAC5-001 (SEQ ID NO:121)、VPS13B-002 (SEQ ID NO:122)、ZNF318-001 (SEQ ID NO:123)、CCDC51-001 (SEQ ID NO:124) 或IFIT1-001 (SEQ ID NO:125) 或对照肽NYES01-001 (SEQ ID NO:126) 的T2靶细胞进行共同培养后,用TCR R17P1D7 (表1) 的 α 和 β 链RNA电穿孔的CD8+T细胞的IFN γ 释放。用源自两个不同健康供体的CD8+T细胞获得IFN γ 释放数据。RNA电穿孔的CD8+T细胞单独或与未载入靶细胞共孵育作为对照。分析了不同的供体IFN-040和IFN-041。

[0177] 图13:在用与载有PRAME-004肽 (SEQ ID NO:97) 或相似但不相关肽TMED9-001 (SEQ ID NO:116)、CAT-001 (SEQ ID NO:117)、DDX60L-001 (SEQ ID NO:118)、LRRC70-001 (SEQ ID NO:119)、PTPLB-001 (SEQ ID NO:120)、HDAC5-001 (SEQ ID NO:121)、VPS13B-002 (SEQ ID NO:122)、ZNF318-001 (SEQ ID NO:123)、CCDC51-001 (SEQ ID NO:124) 或IFIT1-001 (SEQ ID NO:125) 或对照肽NYES01-001 (SEQ ID NO:126) 的T2靶细胞进行共同培养后,用TCR R17P1G3 (表1) 的 α 和 β 链RNA电穿孔的CD8+T细胞的IFN γ 释放。用源自两个不同健康供体的CD8+T细胞获得IFN γ 释放数据。RNA电穿孔的CD8+T细胞单独或与未载入靶细胞共孵育作为对照。分析了不同的供体IFN-046和IFN-041。

[0178] 图14:在用与载有PRAME-004肽 (SEQ ID NO:97) 或相似但不相关肽TMED9-001 (SEQ ID NO:116)、CAT-001 (SEQ ID NO:117)、DDX60L-001 (SEQ ID NO:118)、LRRC70-001 (SEQ ID NO:119)、PTPLB-001 (SEQ ID NO:120)、HDAC5-001 (SEQ ID NO:121)、VPS13B-002 (SEQ ID NO:122)、ZNF318-001 (SEQ ID NO:123)、CCDC51-001 (SEQ ID NO:124) 或IFIT1-001 (SEQ ID NO:125) 或对照肽NYES01-001 (SEQ ID NO:126) 的T2靶细胞进行共同培养后,用TCR R17P2B6 (表1) 的 α 和 β 链RNA电穿孔的CD8+T细胞的IFN γ 释放。用源自两个不同健康供体的CD8+T细胞获得IFN γ 释放数据。RNA电穿孔的CD8+T细胞单独或与未载入靶细胞共孵育作为对照。分析了不同的供体IFN-040和IFN-041。

[0179] 图15:在用与载有PRAME-004肽 (SEQ ID NO:97) 的T2靶细胞在10 μ M至10pM不同肽负载浓度中进行共同培养后,用TCR R11P3D3的 α 和 β 链RNA电穿孔的CD8+T细胞的IFN γ 释放

(表1)。用源自两个不同健康供体的CD8+T细胞获得IFN γ 释放数据。分析了不同的供体TCRA-0003和TCRA-0017。

[0180] 图16:在用与载有PRAME-004肽(SEQ ID NO:97)的T2靶细胞在10 μ M至10pM不同肽负载浓度中进行共同培养后,用TCR R16P1C10的 α 和 β 链RNA电穿孔的CD8+T细胞的IFN γ 释放(表1)。用源自两个不同健康供体的CD8+T细胞获得IFN γ 释放数据。分析了不同的供体TCRA-0003和TCRA-0017。

[0181] 图17:在用与载有PRAME-004肽(SEQ ID NO:97)的T2靶细胞在10 μ M至10pM不同肽负载浓度中进行共同培养后,用TCR R16P1E8的 α 和 β 链RNA电穿孔的CD8+T细胞的IFN γ 释放(表1)。用源自两个不同健康供体的CD8+T细胞获得IFN γ 释放数据。分析了不同的供体TCRA-0003和TCRA-0017。

[0182] 图18:在用与载有PRAME-004肽(SEQ ID NO:97)的T2靶细胞在10 μ M至10pM不同肽负载浓度中进行共同培养后,用TCR R17P1D7的 α 和 β 链RNA电穿孔的CD8+T细胞的IFN γ 释放(表1)。用源自两个不同健康供体的CD8+T细胞获得IFN γ 释放数据。分析了不同的供体TCRA-0003和TCRA-0017。

[0183] 图19:在用与载有PRAME-004肽(SEQ ID NO:97)的T2靶细胞在10 μ M至10pM不同肽负载浓度中进行共同培养后,用TCR R17P1G3的 α 和 β 链RNA电穿孔的CD8+T细胞的IFN γ 释放(表1)。用源自两个不同健康供体的CD8+T细胞获得IFN γ 释放数据。分析了不同的供体TCRA-0003和TCRA-0017。

[0184] 图20:在用与载有PRAME-004肽(SEQ ID NO:97)的T2靶细胞在10 μ M至10pM不同肽负载浓度中进行共同培养后,用TCR R17P2B6的 α 和 β 链RNA电穿孔的CD8+T细胞的IFN γ 释放(表1)。用源自两个不同健康供体的CD8+T细胞获得IFN γ 释放数据。分析了不同的供体TCRA-0003和TCRA-0017。

[0185] 图21:分别对TCR R16P1C10的 α 和 β 链RNA电穿孔的CD8+T细胞进行HLA-A*02/PRAME-004四聚体或HLA-A*02/NYES01-001四聚体染色(表1)。与HLA-A*02/NYES01-001复合体特异性结合的1G4TCR(SEQ ID:85-96)的RNA电穿孔的CD8+T细胞和模拟电穿孔CD8+T细胞作为对照。

[0186] 图22:在用载有100nM PRAME-004肽(SEQ ID NO:97)或类似(与3、5、6和7位置的PRAME-004相同)但不相关肽ACPL-001(SEQ ID NO:139)、HSPB3-001(SEQ ID NO:140)、UNC7-001(SEQ ID NO:141)、SCYL2-001(SEQ ID NO:142)、RPS2P8-001(SEQ ID NO:143)、PCNXL3-003(SEQ ID NO:144)、AQP6-001(SEQ ID NO:145)、PCNX-001(SEQ ID NO:146)、AQP6-002(SEQ ID NO:147)、TRGV10-001(SEQ ID NO:148)、NECAP1-001(SEQ ID NO:149)或FBXW2-001(SEQ ID NO:150)或对照肽NYES01-001(SEQ ID NO:126)的T2靶细胞进行共同培养后,用TCR R11P3D3(表1)慢病毒转导的CD8+T细胞(D103805和D191451)或未转导细胞(D103805NT和D191451NT)的IFN γ 释放。用源自两个不同健康供体D103805和D191451的CD8+T细胞获得IFN γ 释放数据。

[0187] 图23:在用与载有100nM PRAME-004肽(SEQ ID NO:97)或类似(与3、5、6和7位置的PRAME-004相同)但不相关肽(SEQ ID NO:151-195)或对照肽NYES01-001(SEQ ID NO:126)的T2靶细胞进行共同培养后,用TCR R11P3D3(表1)慢病毒转导的CD8+T细胞的IFN γ 释放。用源自两个不同健康供体TCRA-0087和TCRA-0088的CD8+T细胞获得IFN γ 释放数据。

[0188] 图24:在用不同的原代细胞(HCASM C(冠状动脉平滑肌细胞)、HTSM C(气管平滑肌细胞)、HRCEpC(肾皮质上皮细胞)、HCM(心肌细胞)、HCME C(心脏微血管内皮细胞)、HSAEpC(小气道上皮细胞)、HCF(心脏成纤维细胞))和iPSC衍生细胞类型(HN(神经元)、iHCM(心肌细胞)、HH(肝细胞)、HA(星形细胞))进行共同培养后,用TCR R11P3D3(表1)慢病毒转导的CD8+T细胞(D103805和D191451)或未转导细胞(D103805 NT和D191451 NT)的IFN γ 释放。肿瘤细胞系UACC-257(PRAME-004高)、Hs695T(PRAME-004中)、U266B1(PRAME-004极低)和MCF-7(无PRAME-004)提呈每种细胞的不同量PRAME-004。仅用T细胞作为对照。用源自两个不同健康供体D103805和D191451的CD8+T细胞获得IFN γ 释放数据。

[0189] 图25:在用不同的原代细胞(NHEK(表皮角质形成细胞)、HBEpC(支气管上皮细胞)、HDME C(真皮微血管内皮细胞)、HCAEC(冠状动脉内皮细胞)、HAoEC(主动脉内皮细胞)、HPASM C(肺动脉平滑肌细胞)、HAoSM C(主动脉平滑肌细胞)、HPF(肺成纤维细胞)、SkMC(骨骼肌细胞)、HOB(成骨细胞)、HCH(软骨细胞)、HWP(白色前脂肪细胞)、hMSC-BM(间充质干细胞)、NHDF(真皮成纤维细胞)进行共同培养后,用TCR R11P3D3(表1)慢病毒转导的CD8+T细胞的IFN γ 释放。肿瘤细胞系UACC-257(PRAME-004高)、Hs695T(PRAME-004中)、U266B1(PRAME-004极低)和MCF-7(无PRAME-004)提呈每种细胞的不同拷贝PRAME-004。仅用T细胞作为对照。用源自两个不同健康供体TCRA-0084和TCRA-0085的CD8+T细胞获得IFN γ 释放数据。

[0190] 图26:在用载有100nM PRAME-004肽(SEQ ID NO:97)或类似(与3、5、6和7位置的PRAME-004相同)但不相关肽ACPL-001(SEQ ID NO:139)、HSPB3-001(SEQ ID NO:140)、UNC7-001(SEQ ID NO:141)、SCYL2-001(SEQ ID NO:142)、RPS2P8-001(SEQ ID NO:143)、PCNXL3-003(SEQ ID NO:144)、AQP6-001(SEQ ID NO:145)、PCNX-001(SEQ ID NO:146)、AQP6-002(SEQ ID NO:147)、TRGV10-001(SEQ ID NO:148)、NECAP1-001(SEQ ID NO:149)或FBXW2-001(SEQ ID NO:150)或对照肽NYES01-001(SEQ ID NO:126)的T2靶细胞进行共同培养后,用增强TCR R11P3D3_KE(表1)慢病毒转导的CD8+T细胞(D103805和D191451)或未转导细胞(D103805NT和D191451NT)的IFN γ 释放。用源自两个不同健康供体D103805和D191451的CD8+T细胞获得IFN γ 释放数据。

[0191] 图27:在用与载有100nM PRAME-004肽(SEQ ID NO:97)或类似(与3、5、6和7位置的PRAME-004相同)但不相关肽(SEQ ID NO:151-195)或对照肽NYES01-001(SEQ ID NO:126)的T2靶细胞进行共同培养后,用增强TCR R11P3D3_KE(表1)慢病毒转导的CD8+T细胞的IFN γ 释放。用源自两个不同健康供体TCRA-0087和TCRA-0088的CD8+T细胞获得IFN γ 释放数据。

[0192] 图28:在用不同的原代细胞(HCASM C(冠状动脉平滑肌细胞)、HTSM C(气管平滑肌细胞)、HRCEpC(肾皮质上皮细胞)、HCM(心肌细胞)、HCME C(心脏微血管内皮细胞)、HSAEpC(小气道上皮细胞)、HCF(心脏成纤维细胞))和iPSC衍生细胞类型(HN(神经元)、iHCM(心肌细胞)、HH(肝细胞)、HA(星形细胞))进行共同培养后,用增强TCR R11P3D3_KE(表1)慢病毒转导的CD8+T细胞(D103805和D191451)或未转导细胞(D103805NT和D191451NT)的IFN γ 释放。肿瘤细胞系UACC-257(PRAME-004高)、Hs695T(PRAME-004中)、U266B1(PRAME-004极低)和MCF-7(无PRAME-004)提呈每种细胞的不同量PRAME-004。仅用T细胞作为对照。用源自两个不同健康供体D103805和D191451的CD8+T细胞获得IFN γ 释放数据。

[0193] 图29:在用不同的原代细胞(NHEK(表皮角质形成细胞)、HBEpC(支气管上皮细胞)、HDMEC(真皮微血管内皮细胞)、HCAEC(冠状动脉内皮细胞)、HAoEC(主动脉内皮细胞)、HPASM(肺动脉平滑肌细胞)、HAoSMC(主动脉平滑肌细胞)、HPF(肺成纤维细胞)、SkMC(骨骼肌细胞)、HOB(成骨细胞)、HCH(软骨细胞)、HWP(白色前脂肪细胞)、hMSC-BM(间充质干细胞)、NHDF(真皮成纤维细胞)进行共同培养后,用增强TCR R11P3D3_KE(表1)慢病毒转导的CD8+T细胞的IFN γ 释放。肿瘤细胞系UACC-257 (PRAME-004高)、Hs695T (PRAME-004中)、U266B1 (PRAME-004极低)和MCF-7 (无PRAME-004)提呈每种细胞的不同拷贝PRAME-004。仅用T细胞作为对照。用源自两个不同健康供体TCRA-0084和TCRA-0085的CD8+T细胞获得IFN γ 释放数据。

[0194] 图30:在用每种细胞提呈不同量PRAME-004的肿瘤细胞系UACC-257 (PRAME-004高)、Hs695T (PRAME-004中)、U266B1 (PRAME-004极低)和MCF-7 (无PRAME-004)进行共同培养后,用TCR R11P3D3或增强TCR R11P3D3_KE(表1)慢病毒转导的CD8+T细胞或未转导细胞的IFN γ 释放。仅用T细胞作为对照。两种TCR的IFN γ 释放与PRAME-004提呈相关,且与R11P3D3相比,R11P3D3_KE诱导更高的应答。

[0195] 图31:在用与载有SEQ ID NO:97 (SEQ ID NO:98-106) 1-9位置(A1-A9)处的各种PRAME-004丙氨酸取代变体的T2靶细胞进行共同培养后,用增强TCR TCR R11P3D3_KE(表1)细胞慢病毒转导的CD8+T细胞的IFN γ 释放。用源自三个不同健康供体的CD8+T细胞获得IFN γ 释放数据。

[0196] 图32:效力测定,评估表达TCR R11P3D3或增强TCR R11P3D3_KE的慢病毒转导T细胞针对PRAME-004+肿瘤细胞的细胞溶解活性。针对A-375 (PRAME-004低)或U2OS (PRAME-004中)肿瘤细胞测得的R11P3D3和R11P3D3_KE转导的和未转导(NT) T细胞的细胞毒性应答。测定在基于72小时荧光显微镜检查的细胞毒性测定中进行。结果显示随着时间推移肿瘤生长呈倍数增加。

[0197]

表 1：本发明的 TCR 序列

SEQ ID NO:	TCR	链	区域	序列
1	R11P3D3	α	CDR1	SSNFYA
2	R11P3D3	α	CDR2	MTL
3	R11P3D3	α	CDR3	CALYNNNDMRF
4	R11P3D3	α	可变结构域	MEKNPLAAPLLILWFHLDVCVSSILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYALHWYRWETAKSP EALFVMTLNGDEKKKGRISATLNTKEGYSYL YIKGQPEDSATYLCALYNNNDMRFGAGTRLTVKP
5	R11P3D3	α	恒定结构域	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAW SNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLL MTLRLWSS
6	R11P3D3	α	全长	MEKNPLAAPLLILWFHLDVCVSSILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYALHWYRWETAKSP EALFVMTLNGDEKKKGRISATLNTKEGYSYL YIKGQPEDSATYLCALYNNNDMRFGAGTRLTVKP NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAW SNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLL MTLRLWSS
7	R11P3D3	β	CDR1	SGHNS
8	R11P3D3	β	CDR2	FNNNVP

[0198]

9	R11P3D3	β	CDR3	CASSPGSTDTQYF
10	R11P3D3	β	可变结构域	MDSWTFCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGHNSLFWYRQTMMRGLELLI YFNNVPIDDSGMPEDRFSAKMPNASFSTLKIQPSEPRDSAVYFCASSPGSTDTQYFGPGTRLTVL
11	R11P3D3	β	恒定结构域	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKE QPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPARNHFRCQVQFYGLSENDEWTDRAKPVTVQIVSAEAWGR ADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRDSRG
12	R11P3D3	β	全长	MDSWTFCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGHNSLFWYRQTMMRGLELLI YFNNVPIDDSGMPEDRFSAKMPNASFSTLKIQPSEPRDSAVYFCASSPGSTDTQYFGPGTRLTVL EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKE QPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPARNHFRCQVQFYGLSENDEWTDRAKPVTVQIVSAEAWGR ADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRDSRG
13	R16P1C1 0	α	CDR1	DRGSQS
14	R16P1C1 0	α	CDR2	IY
15	R16P1C1 0	α	CDR3	CAAVISNFGNEKLT
16	R16P1C1 0	α	可变结构域	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKS PELIMFIYNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLRDSQPSDSATYLCAAVISNFGNEKLTFTGTGTRLTII P

[0199]

17	R16P1C1 0	α	恒定结构域	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAW SNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLL MTLRLWSS
18	R16P1C1 0	α	全长	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNC TYSDRGSSQFFWYRQYSGKS PELIMFIYNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSVLLIRDSQPSDSATYLCAAVISNFGNEKLTFGTGTRLTII PNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLL LMTLRLWSS
19	R16P1C1 0	β	CDR1	SGHRS
20	R16P1C1 0	β	CDR2	YFSETQ
21	R16P1C1 0	β	CDR3	CASSPWDSPNEQYF
22	R16P1C1 0	β	可变结构域	MGSRLLCWVLLCLLGAGPVKAGVTQTPRYLIKTRGQQVTLSCSPISGHRSVSWYQQTPGQGLQLFL FEYFSETQRNKGNFPGRFSGRQFSNRSEMNVSSTLELGDSAL YLCASSPWDSPNEQYFGPGTRL TVT
23	R16P1C1 0	β	恒定结构域	EDLKNVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHHVLSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKE QPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPVRNHFRCQVQFYGLSENDEWTDQDRAKPVTVQIVSAEAWGR ADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMV KRKDSRG

[0200]

24	R16P1C1 0	β	全长	MGSRLLCWLLCLLGAGPVKAGVTQTTPRYLIKTRGQVTLSCSPISGHRSVSWYQQTPGQGLQLFL FEYFSETQRNKGNFGRFSGRQFSNSRSEMNVSTLELGDALYLCASSPWDSPNEQYFGPGTRL TVTEDLKNVPPEAVAFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWVNGKEVHSGVSTDPQP LKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQVSAEAW GRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVLSALVLMAMVKKRDKDSRG
25	R16P1E8	α	CDR1	NSAFQY
26	R16P1E8	α	CDR2	TY
27	R16P1E8	α	CDR3	CAMSEAAAGNKLTF
28	R16P1E8	α	可变结 构域	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQDPGLSPVEGAIVSLNCTYSNSAFQYFMWYRQYSRK GPELLMYTYSNGKEDGRFTAQVDKSSKYISLFIKSDQPSDSATYLCAMSEAAAGNKLTFGGGTRVL VKP
29	R16P1E8	α	恒定结 构域	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNASAVAW SNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLL MTLRLWSS
30	R16P1E8	α	全长	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQDPGLSPVEGAIVSLNCTYSNSAFQYFMWYRQYSRK GPELLMYTYSNGKEDGRFTAQVDKSSKYISLFIKSDQPSDSATYLCAMSEAAAGNKLTFGGGTRVL VKPNIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNAS VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLVIGFRILLKLVAGF NLLMTLRLWSS
31	R16P1E8	β	CDR1	SGHAT
32	R16P1E8	β	CDR2	FQNGV

[0201]

33	R16P1E8	β	CDR3	CASSYTNQGEAFF
34	R16P1E8	β	可变结构域	MGTRLLCWAALCLLGAELTEAGVAQSPRYKIIIEKRQSVAFWCNPISGHATLYWYQQILGQGPKLLI QFQNNGVVDDSQLPKDRFSAERLKGVDSTLKIQPAKLEDSAVYLCASSYTNQGEAFFGQGTRLTV V
35	R16P1E8	β	恒定结构域	EDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKE QPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРНHFRQCVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGR ADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVLSALVLMAMVKKRDF
36	R16P1E8	β	全长	MGTRLLCWAALCLLGAELTEAGVAQSPRYKIIIEKRQSVAFWCNPISGHATLYWYQQILGQGPKLLI QFQNNGVVDDSQLPKDRFSAERLKGVDSTLKIQPAKLEDSAVYLCASSYTNQGEAFFGQGTRLTV VEDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLK EQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРНHFRQCVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWG RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVLSALVLMAMVKKRDF
37	R17P1A9	α	CDR1	DRGSQS
38	R17P1A9	α	CDR2	IY
39	R17P1A9	α	CDR3	CAVLNQAGTALIF
40	R17P1A9	α	可变结构域	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCITYSDRGSSQFFWYRQYSGKS PELIMSIYNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLIRDSQPSDSATYLCAVLNQAGTALIFGKGTTLSVS S
41	R17P1A9	α	恒定结构域	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVQSQKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAW SNKSDFACANAFNNIIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLL MTLRLWSS

[0202]

42	R17P1A9	α	全长	MKSLRVLLVILWLQLSWWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKS PELIMSIYNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLIRDSQPSDSATYLCAVLNQAGTALIFGKGTTLSVS SNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVA WSNKSDFAFACANAFNNIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNL LMTLRLLWSS
43	R17P1A9	β	CDR1	SGDLS
44	R17P1A9	β	CDR2	YNGEE
45	R17P1A9	β	CDR3	CASSAETGPWLGNQEFF
46	R17P1A9	β	可变结 构域	MGFRLLCCVAFCLLGAGPVDGVTQTPKHLITATGQRVTLRCSPRSGDLSVYVYQQSLDQGLQLFL IQYYNGEERAKGNILERFSAQQFPDLHSELNLSLELGDALYFCASSAETGPWLGNQEFFGPGTR LTVL
47	R17P1A9	β	恒定结 构域	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKE QPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPVRNHFRCQVQFYGLSENDEWTDRAKPVTVQIVSAEAWGR ADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVLSALVLMAMVKKDSRG
48	R17P1A9	β	全长	MGFRLLCCVAFCLLGAGPVDGVTQTPKHLITATGQRVTLRCSPRSGDLSVYVYQQSLDQGLQLFL IQYYNGEERAKGNILERFSAQQFPDLHSELNLSLELGDALYFCASSAETGPWLGNQEFFGPGTR LTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQP LKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPVRNHFRCQVQFYGLSENDEWTDRAKPVTVQIVSAEAW GRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVLSALVLMAMVKKDSRG
49	R17P1D7	α	CDR1	TSESDYY
50	R17P1D7	α	CDR2	QEAY

[0203]

51	R17P1D7	α	CDR3	CAYRWAQGGSEKLVF
52	R17P1D7	α	可变结构域	MACPGFLWALVISTCLEFSMAQTVTQSQPEMSVQEAETVTLCTYDTSESDYILFWYKQPPSRQ MILVIRQEAYKQQNATENRFSVNFQKAAKSFSLKISDSQLGDAAMYFCAYRWAQGGSEKLVFGKG TKLTVNP
53	R17P1D7	α	恒定结构域	YIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVDYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAW SNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLL MTLRLWSS
54	R17P1D7	α	全长	MACPGFLWALVISTCLEFSMAQTVTQSQPEMSVQEAETVTLCTYDTSESDYILFWYKQPPSRQ MILVIRQEAYKQQNATENRFSVNFQKAAKSFSLKISDSQLGDAAMYFCAYRWAQGGSEKLVFGKG TKLTVNPYIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVDYITDKTVLDMRSMDFKS NSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKLV AGFNLLMTLRLWSS
55	R17P1D7	β	CDR1	MGHDK
56	R17P1D7	β	CDR2	SYGVNS
57	R17P1D7	β	CDR3	CATELWSSGGTGELFF
58	R17P1D7	β	可变结构域	MTIRLLCYMGFYFLGAGLMEADYQTPRYLVIGTGKKITLCSQTMGHDKMYWYQQDPMELHLIH YSYGVNSTEKGDLSESTVSRIRTEHFPLTLESARPSHTSQYLCATELWSSGGTGELFFGEGSRLT VL
59	R17P1D7	β	恒定结构域	EDLKNVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHLVSWVWNGKEVHSGVSTDPQLKE QPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRQCQVQFYGLSENDEWTDQDRAKPVTVQIVSAEAWGR ADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKDSRG

[0204]

60	R17P1D7	β	全长	MTIRLLCYMGFYFLGAGLMEADYQTPRYLVIGTGKKITLCSQTMGHDKMYWYQQDPGMELHLIH YSYGVNSTEKGDLSSSESTVSRIRTEHFPLTLESARPSHTSQYLCA TELWSSGGTGELFFGEGSRLT VLEDLKNVFPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPL KEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVLSALVLMAMVKRKDSRG
61	R17P1G 3	α	CDR1	DRGSQS
62	R17P1G 3	α	CDR2	IY
63	R17P1G 3	α	CDR3	CAVGPSGT KYIF
64	R17P1G 3	α	可变结 构域	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKS PELIMSIYNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLRDSQPSDSATYLCAVGPSGT KYIFGTGTRLKVL A
65	R17P1G 3	α	恒定结 构域	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAW SNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLK VAGFNLL MTLRLWSS
66	R17P1G 3	α	全长	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKS PELIMSIYNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLRDSQPSDSATYLCAVGPSGT KYIFGTGTRLKVL ANIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLK VAGFNLL LMTLRLWSS

[0205]

67	R17P1G 3	β	CDR1	MNHEY	
68	R17P1G 3	β	CDR2	SMNVEV	
69	R17P1G 3	β	CDR3	CASSPGGSGNEQFF	
70	R17P1G 3	β	可变结 构域	MGPQLLGYYVLCLLGAGPLEAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTC SQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQI YYSMNVEVTDKGDVPEGYKVS RKEKRNFLILESPSPNQTSLYFCASSPGGSGNEQFFGPGTRLT VL	
71	R17P1G 3	β	恒定结 构域	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPD HVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKE QPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTDQDRAKPV TQIVSAEAWGR ADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKR KDSRG	
72	R17P1G 3	β	全长	MGPQLLGYYVLCLLGAGPLEAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTC SQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQI YYSMNVEVTDKGDVPEGYKVS RKEKRNFLILESPSPNQTSLYFCASSPGGSGNEQFFGPGTRLT VLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPD HVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPL KEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTDQDRAKPV TQIVSAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKR KDSRG	
73	R17P2B6	α	CDR1	DRGSQS	
74	R17P2B6	α	CDR2	IY	
75	R17P2B6	α	CDR3	CAWSGGGADGLTF	

[0206]

76	R17P2B6	α	可变结构域	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSSQSFVWYRQYSGKS PELIMFIYNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLRDSQPSDSATYLCVAVSGGGADGLTFGKGTHLII QP
77	R17P2B6	α	恒定结构域	YIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAW SNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLL MTLRLWSS
78	R17P2B6	α	全长	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSSQSFVWYRQYSGKS PELIMFIYNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLRDSQPSDSATYLCVAVSGGGADGLTFGKGTHLII QPYIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAV AWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFN LLMTLRLWSS
79	R17P2B6	β	CDR1	PRHDT
80	R17P2B6	β	CDR2	FYEKMQ
81	R17P2B6	β	CDR3	CASSLGRGGQPQHF
82	R17P2B6	β	可变结构域	MLSPDLPSAWNTRLLCHVMLCLLGAVSVAAGVIQSPRHLIKEKRETATLKCYPPIRHDVTVWYQQ GPGQDPQQLISFYEKMQSDKGSIPDRFSAQQFSDYHSELNMSSLELGDSALYFCASSLGRGGQPQ HFGDGTRLSIL
83	R17P2B6	β	恒定结构域	EDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQLKE QPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPVHRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGR ADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVLSALVLMAMVKRKDF

[0207]

84	R17P2B6	β	全长	MLSPDLPSAWNTRLLCHVMLCLLGAVSVAAGVIQSPRHLIKEKRETATLKCYPPIRHDTVVWYQQ GPGQDPQFLISFYKMQSDKGSIPDRFSAQQFSDYHSELNMSSLELGDLSALYFCASSLGRGGQPQ HFGDGTRLSILEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSG VSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVQTQ IVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVLSALVLMAMVKKKDF
85	1G4	α	CDR1	DSAIYN
86	1G4	α	CDR2	IQS
87	1G4	α	CDR3	CAVRPTSGGSYIPTF
88	1G4	α	可变结 构域	METLLGLLILWLQLQWVSSKQEVTPAALSVPEGENLVLNCSTDSAIYNLQWFRQDPGKGLTSLL LIQSSQREQTSGRLNASLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATYLC AVRPTSGGSYIPTFGRGTSIVHP
89	1G4	α	恒定结 构域	YIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAW SNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLL MTLRLWSS
90	1G4	α	全长	METLLGLLILWLQLQWVSSKQEVTPAALSVPEGENLVLNCSTDSAIYNLQWFRQDPGKGLTSLL LIQSSQREQTSGRLNASLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATYLC AVRPTSGGSYIPTFGRGTSIVHPYI QNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWS NKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLM TLRLWSS
91	1G4	β	CDR1	MNHEY
92	1G4	β	CDR2	SVGAGI

[0208]

93	1G4	β	CDR3	CASSYVNGTGELFF
94	1G4	β	可变结 构域	MSIGLLCCAALLWAGPVNAGVTQTPKFQVLKTGQSMTLQCAQDMNHEYMSWYRQDPGMGLR LIHYSVGAGITDQGEVPNGYNVSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCASSYVNGTGELFFGEGSRL TVL
95	1G4	β	恒定结 构域	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKE QPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTDQDRAKPVTVQIVSAEAWGR ADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG
96	1G4	β	全长	MSIGLLCCAALLWAGPVNAGVTQTPKFQVLKTGQSMTLQCAQDMNHEYMSWYRQDPGMGLR LIHYSVGAGITDQGEVPNGYNVSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCASSYVNGTGELFFGEGSRL TVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPL KEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTDQDRAKPVTVQIVSAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG
127	R11P3D3 _KE	α	CDR1	SSNFYA
128	R11P3D3 _KE	α	CDR2	MTL
129	R11P3D3 _KE	α	CDR3	CALYNNNDMRF
130	R11P3D3 _KE	α	可变结 构域	MEKNPLAAPLLILWFHLDVCVSSILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYALHWYRKETAKSP EALFVMTLNGDEKKKGRISATLNTKEGYSYL YIKGSQPEDSATYLCALYNNNDMRFAGAGTRLTVKP

[0209]

131	R11P3D3 _KE	α	恒定结 构域	NIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAW SNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLL MTLRLWSS
132	R11P3D3 _KE	α	全长	MEKNPLAAPLLILWFHLCVSSILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYALHWYRKETAKSP EALFVMTLNGDEKKGRISATLNTKEGYSYL YIKGSQPEDSATYLCALYNNNDMRFGAGTRLTVKP NIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAW SNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLL MTLRLWSS
133	R11P3D3 _KE	β	CDR1	SGHNS
134	R11P3D3 _KE	β	CDR2	FNNNVP
135	R11P3D3 _KE	β	CDR3	CASSPGSTDTQYF
136	R11P3D3 _KE	β	可变结 构域	MDSWTFCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGHNSLFWYRETMMRGLELLI YFNNNPIDDSGMPEDRFSAKMPNASFSTLKIQSPSEPRDSAVYFCASSPGSTDTQYFGPGTRLTVL
137	R11P3D3 _KE	β	恒定结 构域	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKE QPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGR ADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKS RG

[0210]

138	R11P3D3 _KE	β	全长	MDSWTFCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGHNSLFWYRETMMRGLELLI YFNNVPIDDDSGMPEDRFSAKMPNASFS TLKIQPSEPRDSAVYFCASSPGSTD TQYFGPGTRL TVL EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKE QPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEW TQDRAKPV TQIVSAEAWGR ADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG
196	R11P3D3	α	CDR2bi	MTLNGDE
197	R16P1C1	α	CDR2bi	IYSNGD
198	R16P1E8	α	CDR2bi	TYSSGN
199	R17P1A9	α	CDR2bi	IYSNGD
200	R17P1D7	α	CDR2bi	QEAYKQQ
201	R17P1G	α	CDR2bi	IYSNGD
202	R17P2B6	α	CDR2bi	IYSNGD
203	1G4	α	CDR2bi	IQSSQRE
204	R11P3D3	α	CDR2bi	MTLNGDE

[0211] 表2:本发明的肽序列

[0212]

肽代码	序列	SEQ ID NO:
PRAME-004	SLLQHLIGL	97
PRAME-004_A1	ALLQHLIGL	98
PRAME-004_A2	SALQHLIGL	99
PRAME-004_A3	SLAQHLIGL	100
PRAME-004_A4	SLLAHLIGL	101
PRAME-004_A5	SLLQALIGL	102
PRAME-004_A6	SLLQHAIGL	103
PRAME-004_A7	SLLQHLAGL	104
PRAME-004_A8	SLLQHIAL	105
PRAME-004_A9	SLLQHLLIGA	106
PRAME-004_T1	TLLQHLIGL	107
PRAME-004_T2	STLQHLIGL	108
PRAME-004_T3	SLTQHLIGL	109
PRAME-004_T4	SLLTHLIGL	110
PRAME-004_T5	SLLQTLIGL	111
PRAME-004_T6	SLLQHTIGL	112
PRAME-004_T7	SLLQHLLTGL	113
PRAME-004_T8	SLLQHLITL	114
PRAME-004_T9	SLLQHLIGT	115
TMED9-001	SILQTLILV	116
CAT-001	SLIEHLQGL	117
DDX60L-001	SLIQHLEEI	118
LRRC70-001	SLLKNLIYL	119
PTPLB-001	SLLNHLPYL	120
HDAC5-001	SLLQHVLLL	121
VPS13B-002	SLLQKQIML	122
ZNF318-001	SLSQELVGV	123
CCDC51-001	SVLGALIGV	124
IFIT1-001	VLLHHQIGL	125

[0213]

NYESO1-001	SLLMWITQV	126
ACPL-001	LLLVHLIPV	139
HSPB3-001	IILRHLIEI	140
UNC7-001	KILLHLIHI	141
SCYL2-001	KVLPHLIPL	142
RPS2P8-001	SALVHLIPV	143
PCNXL3-003	NALVHLIEV	144
AQP6-001	VALGHLIGI	145
PCNX-001	NALVHLIEI	146
AQP6-002	WALGHLIGI	147
TRGV10-001	QALEHLIYI	148
NECAP1-001	ISLAHLILV	149
FBXW2-001	ETLDHLISL	150
ACCSL-001	ALLSHLICR	151
ACER1-001	KELRHLIEV	152
ADAMTS14-001	IALVHLIMV	153
ARHGAP17-001	CWLCHLIKL	154
ARSE-001	GKLTHLIPV	155
ATP-009	HLLMHLIGS	156
AUNI-001	TQLDHLIPG	157
C16orf96-001	QDLWHLIKL	158
CDC7-002	IALKHLIPT	159
CDC7-003	IALKHLILT	160
CHRNA1-001	LQLIHLINV	161
FASTKD5-001	SQLVHLIYV	162
FRYL-002	CLLPHLIQH	163
FTH1-001	MVLVHLIHS	164
HERC4-002	SDLFHLIGV	165
HPS5-001	KLLFHLIQS	166
HPS5-002	KLLLHLIQS	167
HTR2C-001	SFLVHLIGL	168
IPM-001	YGLKHLISV	169

[0214]

KIF16-001	SELPHLIGI	170
KLHL33-001	YALSHLIHA	171
LAMA3-001	TLLGHLISK	172
LOC100128170-001	SQLSHLIAM	173
MAP2K7-001	FFLVHLICM	174
MON2-003	VSLHHLINA	175
OR2AK2-001	IMLIHLIRL	176
OR2AK2-002	ITLIHLIRL	177
OR2B6-001	SELFHLIPL	178
OR2B6-002	SVLFHLIPL	179
OTUD7A-001	AQLAHLILS	180
OVOS2-001	FLLGHLIPR	181
PIGC-002	MLLGHLIFF	182
RAD54L2-003	VLLFHLIEE	183
RASEF-001	VFLRHLITL	184
RASGRF1-003	TLLDHLIFK	185
RPS2P20-001	SVLVHLIPA	186
SACS-001	AKLEHLIYL	187
SPATA31D5-001	SLLPHLILS	188
TPST2-001	SILGHLICS	189
TRGV10-002	QSLEHLIYI	190
UGP-001	YILNHLINP	191
USP51-001	YKLLHLIWI	192
ZNF423-002	KLLCHLIEH	193
ZNF584-001	ALLDHLITH	194
ZNF99-001	FMLSHLIQH	195

实施例

[0215] 从健康供体的T细胞中分离和扩增针对本文公开的PRAME-004肽的7种PRAME特异性TCR(R11P3D3、R16P1C10、R16P1E8、R17P1A9、R17P1D7、R17P1G3和R17P2B6,参见表1),每种编码肿瘤特异性TCR- α 和TCR- β 链。根据之前描述的方法(Walter et al., 2003J Immunol., Nov 15; 171(10):4974-8)体外刺激来自健康供体的细胞,靶标特异性细胞使用HLA-A*02多聚体进行单细胞分选,然后进行随后的TCR分离。例如根据Green和Sambrook所著的分子克隆实验室手册第四版所述的标准方法透过5'RACE分离TCR序列。对TCR R11P3D3、R16P1C10、

R16P1E8、R17P1A9、R17P1D7、R17P1G3和R17P2B6的 α 和 β 可变区进行测序并克隆以进行进一步的功能表征。

[0216] R11P3D3、R16P1C10、R17P1D7和R17P2B6来自HLA-A*02阴性供体(同种反应性环境),R16P1E8、R17P1A9和R17P1G3来自HLA-A*02阳性供体。

[0217] 此外,本文公开了突变型TCR R11P3D3_KE(R11P3D3的增强变体)。如PCT/EP2017/081745所述,由母体TCR修饰得出增强TCR变体R11P3D3_KE,在此透过引用特别引入,在下面的实施例8中,在TCR功能表征之前透过基因合成获得编码序列。

[0218] 实施例1:T细胞受体R11P3D3

[0219] TCR R11P3D3(SEQ ID NO:1-12和196)受限于HLA-A*02提呈的PRAME-004(SEQ ID NO:97)(参见图8)。

[0220] R11P3D3特异性识别PRAME-004,因为与HLA-A*02+靶细胞共同培养时再次表达该TCR的人原代CD8+T细胞释放IFN γ ,其载有PRAME-004肽或PRAME-004肽的丙氨酸或苏氨酸取代变体(图1)或与PRAME-004具有高度序列相似性的不同肽(图8)。NYES01-001肽用作阴性对照。TCR R11P3D3的EC50为0.74nM(图15),对HLA-A*02-提呈的PRAME-004(SEQ ID NO:97)的结合亲和力(KD)为18-26 μ M。

[0221] R11P3D3在人原代CD8+T细胞中再次表达可选择性识别和杀死HLA-A*02/PRAME-004提呈肿瘤细胞系(图24、25和32)。TCR R11P3D3对25种测试的健康、原代或iPSC衍生细胞类型(图24和25)中的任何一种都无应答,并对另外67种相似但在HLA-A*02背景下不相关的肽(其中57种在位置3、5、6和7与PRAME-004相同)进行了交叉反应性测试(图8、22和23)。

[0222] 实施例2:T细胞受体R16P1C10

[0223] TCR R16P1C10(SEQ ID NO:13-24和197)受限于HLA-A*02提呈的PRAME-004(SEQ ID NO:97)(参见图9)。

[0224] R16P1C10特异性识别PRAME-004,因为与HLA-A*02+靶细胞共同培养时再次表达该TCR的人原代CD8+T细胞释放IFN γ 并分别与HLA-A*02四聚体结合(图21),其载有PRAME-004肽或PRAME-004肽的丙氨酸或苏氨酸取代变体(图2)或与PRAME-004具有高度序列相似性的不同肽(图9)。NYES01-001肽用作阴性对照。TCR R16P1C10的EC50为9.6nM(图16)。

[0225] 实施例3:T细胞受体R16P1E8

[0226] TCR R16P1E8(SEQ ID NO:25-36和198)受限于HLA-A*02提呈的PRAME-004(SEQ ID NO:97)(参见图10)。

[0227] R16P1E8特异性识别PRAME-004,因为与HLA-A*02+靶细胞共同培养时再次表达该TCR的人原代CD8+T细胞释放IFN γ ,其载有PRAME-004肽或PRAME-004肽的丙氨酸或苏氨酸取代变体(图3)或与PRAME-004具有高度序列相似性的不同肽(图10)。NYES01-001肽用作阴性对照。TCR R16P1E8的EC50为 $\sim 1\mu$ M(图17)。

[0228] 实施例4:T细胞受体R17P1A9

[0229] TCR R17P1A9(SEQ ID NO:37-48和199)受限于HLA-A*02提呈的PRAME-004(SEQ ID NO:97)(参见图11)。

[0230] R17P1A9特异性识别PRAME-004,因为与HLA-A*02+靶细胞共同培养时再次表达该TCR的人原代CD8+T细胞释放IFN γ ,其载有PRAME-004肽或PRAME-004肽的丙氨酸取代变体(图4)或与PRAME-004具有高度序列相似性的不同肽(图11)。NYES01-001肽用作阴性对照。

[0231] 实施例5:T细胞受体R17P1D7

[0232] TCR R17P1D7 (SEQ ID NO:49-60和200) 受限于HLA-A*02提呈的PRAME-004 (SEQ ID NO:97) (参见图12)。

[0233] R17P1D7特异性识别PRAME-004, 因为与HLA-A*02+靶细胞共同培养时再次表达该TCR的人原代CD8+T细胞释放IFN γ , 其载有PRAME-004肽或PRAME-004肽的丙氨酸或苏氨酸取代变体(图5) 或与PRAME-004具有高度序列相似性的不同肽(图12)。NYES01-001肽用作阴性对照。TCR R17P1D7的EC50为1.83nM(图18)。

[0234] 实施例6:T细胞受体R17P1G3

[0235] TCR R17P1G3 (SEQ ID NO:61-72和201) 受限于HLA-A*02提呈的PRAME-004 (SEQ ID NO:97) (参见图13)。

[0236] R17P1G3特异性识别PRAME-004, 因为与HLA-A*02+靶细胞共同培养时再次表达该TCR的人原代CD8+T细胞释放IFN γ , 其载有PRAME-004肽或PRAME-004肽的丙氨酸或苏氨酸取代变体(图6) 或与PRAME-004具有高度序列相似性的不同肽(图13)。NYES01-001肽用作阴性对照。TCR R17P1G3的EC50为8.63nM(图19)。

[0237] 实施例7:T细胞受体R17P2B6

[0238] TCR R17P2B6 (SEQ ID NO:73-84和202) 受限于HLA-A*02提呈的PRAME-004 (SEQ ID NO:97) (参见图14)。

[0239] R17P2B6特异性识别PRAME-004, 因为与HLA-A*02+靶细胞共同培养时再次表达该TCR的人原代CD8+T细胞释放IFN γ , 其载有PRAME-004肽或PRAME-004肽的丙氨酸或苏氨酸取代变体(图7) 或与PRAME-004具有高度序列相似性的不同肽(图14)。NYES01-001肽用作阴性对照。TCR R17P2B6的EC50为2.11nM(图20), 并且对HLA-A*02-提呈的PRAME-004结合亲和力(KD) 为13 μ M。

[0240] 实施例8:增强T细胞受体R11P3D3_KE

[0241] 突变的“增强配对”TCR R11P3D3_KE作为R11P3D3的变体引入, 其中天然携带 α W44/ β Q44的 α 和 β 可变结构域突变为 α K44/ β E44。该双重突变选自PCT/EP2017/081745中的列表, 透过引用特别并入。它专门设计用于恢复对TCR支架的最佳相互作用和形状互补性。

[0242] 与亲本TCR R11P3D3相比, 增强TCR R11P3D3_KE显示出PRAME-004识别的优异灵敏度。与亲本TCR R11P3D3相比, 增强TCR R11P3D3_KE对PRAME-004提呈肿瘤细胞系的应答更强(图30)。此外, 与R11P3D3相比, R11P3D3_KE的溶细胞活性更强(图32)。如实施例1 (R11P3D3, KD=18-26 μ M) 和实施例8 (R11P3D3_KE, KD=5.3 μ M) 中所述, 增强TCR R11P3D3_KE所观察到的功能应答改善与对PRAME-004的结合亲和性增加一致。

[0001]	序列名单
[0002]	<110> Immatics Biotechnologies GmbH
[0003]	<120> T细胞受体及其针对PRAME阳性癌症的免疫治疗
[0004]	<130> 1017-11 PCT
[0005]	<150> US 62/475,329
[0006]	<151> 2017-03-23
[0007]	<150> DE 10 2017 106 305.6
[0008]	<151> 2017-03-23
[0009]	<160> 204
[0010]	<170> PatentIn version 3.5
[0011]	<210> 1
[0012]	<211> 6
[0013]	<212> PRT
[0014]	<213> Homo sapiens
[0015]	<400> 1
[0016]	Ser Ser Asn Phe Tyr Ala
[0017]	1 5
[0018]	<210> 2
[0019]	<211> 3
[0020]	<212> PRT
[0021]	<213> Homo sapiens
[0022]	<400> 2
[0023]	Met Thr Leu
[0024]	1
[0025]	<210> 3
[0026]	<211> 11
[0027]	<212> PRT
[0028]	<213> Homo sapiens
[0029]	<400> 3
[0030]	Cys Ala Leu Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe
[0031]	1 5 10
[0032]	<210> 4
[0033]	<211> 132
[0034]	<212> PRT
[0035]	<213> Homo sapiens
[0036]	<400> 4
[0037]	Met Glu Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro Leu Leu Ile Leu Trp Phe His
[0038]	1 5 10 15

[0039]	Leu Asp Cys Val Ser Ser Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser
[0040]	20 25 30
[0041]	Leu His Val Gln Glu Gly Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro
[0042]	35 40 45
[0043]	Ser Ser Asn Phe Tyr Ala Leu His Trp Tyr Arg Trp Glu Thr Ala Lys
[0044]	50 55 60
[0045]	Ser Pro Glu Ala Leu Phe Val Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys
[0046]	65 70 75 80
[0047]	Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr
[0048]	85 90 95
[0049]	Leu Tyr Ile Lys Gly Ser Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys
[0050]	100 105 110
[0051]	Ala Leu Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu
[0052]	115 120 125
[0053]	Thr Val Lys Pro
[0054]	130
[0055]	<210> 5
[0056]	<211> 141
[0057]	<212> PRT
[0058]	<213> Homo sapiens
[0059]	<400> 5
[0060]	Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
[0061]	1 5 10 15
[0062]	Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
[0063]	20 25 30
[0064]	Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
[0065]	35 40 45
[0066]	Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
[0067]	50 55 60
[0068]	Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
[0069]	65 70 75 80
[0070]	Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
[0071]	85 90 95
[0072]	Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
[0073]	100 105 110
[0074]	Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
[0075]	115 120 125
[0076]	Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
[0077]	130 135 140

[0078]	<210> 6															
[0079]	<211> 273															
[0080]	<212> PRT															
[0081]	<213> Homo sapiens															
[0082]	<400> 6															
[0083]	Met	Glu	Lys	Asn	Pro	Leu	Ala	Ala	Pro	Leu	Leu	Ile	Leu	Trp	Phe	His
[0084]	1				5					10					15	
[0085]	Leu	Asp	Cys	Val	Ser	Ser	Ile	Leu	Asn	Val	Glu	Gln	Ser	Pro	Gln	Ser
[0086]				20					25					30		
[0087]	Leu	His	Val	Gln	Glu	Gly	Asp	Ser	Thr	Asn	Phe	Thr	Cys	Ser	Phe	Pro
[0088]			35					40					45			
[0089]	Ser	Ser	Asn	Phe	Tyr	Ala	Leu	His	Trp	Tyr	Arg	Trp	Glu	Thr	Ala	Lys
[0090]		50					55				60					
[0091]	Ser	Pro	Glu	Ala	Leu	Phe	Val	Met	Thr	Leu	Asn	Gly	Asp	Glu	Lys	Lys
[0092]	65					70				75						80
[0093]	Lys	Gly	Arg	Ile	Ser	Ala	Thr	Leu	Asn	Thr	Lys	Glu	Gly	Tyr	Ser	Tyr
[0094]				85					90						95	
[0095]	Leu	Tyr	Ile	Lys	Gly	Ser	Gln	Pro	Glu	Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Leu	Cys
[0096]				100					105					110		
[0097]	Ala	Leu	Tyr	Asn	Asn	Asn	Asp	Met	Arg	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Arg	Leu
[0098]			115					120					125			
[0099]	Thr	Val	Lys	Pro	Asn	Ile	Gln	Asn	Pro	Asp	Pro	Ala	Val	Tyr	Gln	Leu
[0100]		130					135					140				
[0101]	Arg	Asp	Ser	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Ser	Val	Cys	Leu	Phe	Thr	Asp	Phe
[0102]	145					150					155					160
[0103]	Asp	Ser	Gln	Thr	Asn	Val	Ser	Gln	Ser	Lys	Asp	Ser	Asp	Val	Tyr	Ile
[0104]				165						170					175	
[0105]	Thr	Asp	Lys	Thr	Val	Leu	Asp	Met	Arg	Ser	Met	Asp	Phe	Lys	Ser	Asn
[0106]				180					185					190		
[0107]	Ser	Ala	Val	Ala	Trp	Ser	Asn	Lys	Ser	Asp	Phe	Ala	Cys	Ala	Asn	Ala
[0108]			195					200					205			
[0109]	Phe	Asn	Asn	Ser	Ile	Ile	Pro	Glu	Asp	Thr	Phe	Phe	Pro	Ser	Pro	Glu
[0110]		210					215					220				
[0111]	Ser	Ser	Cys	Asp	Val	Lys	Leu	Val	Glu	Lys	Ser	Phe	Glu	Thr	Asp	Thr
[0112]	225					230					235					240
[0113]	Asn	Leu	Asn	Phe	Gln	Asn	Leu	Ser	Val	Ile	Gly	Phe	Arg	Ile	Leu	Leu
[0114]				245						250					255	
[0115]	Leu	Lys	Val	Ala	Gly	Phe	Asn	Leu	Leu	Met	Thr	Leu	Arg	Leu	Trp	Ser
[0116]				260					265					270		

[0117] Ser
 [0118] <210> 7
 [0119] <211> 5
 [0120] <212> PRT
 [0121] <213> Homo sapiens
 [0122] <400> 7
 [0123] Ser Gly His Asn Ser
 [0124] 1 5
 [0125] <210> 8
 [0126] <211> 6
 [0127] <212> PRT
 [0128] <213> Homo sapiens
 [0129] <400> 8
 [0130] Phe Asn Asn Asn Val Pro
 [0131] 1 5
 [0132] <210> 9
 [0133] <211> 13
 [0134] <212> PRT
 [0135] <213> Homo sapiens
 [0136] <400> 9
 [0137] Cys Ala Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe
 [0138] 1 5 10
 [0139] <210> 10
 [0140] <211> 132
 [0141] <212> PRT
 [0142] <213> Homo sapiens
 [0143] <400> 10
 [0144] Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala
 [0145] 1 5 10 15
 [0146] Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
 [0147] 20 25 30
 [0148] Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His
 [0149] 35 40 45
 [0150] Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu
 [0151] 50 55 60
 [0152] Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
 [0153] 65 70 75 80
 [0154] Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
 [0155] 85 90 95

[0156]	Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
[0157]	100 105 110
[0158]	Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
[0159]	115 120 125
[0160]	Leu Thr Val Leu
[0161]	130
[0162]	<210> 11
[0163]	<211> 179
[0164]	<212> PRT
[0165]	<213> Homo sapiens
[0166]	<400> 11
[0167]	Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
[0168]	1 5 10 15
[0169]	Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
[0170]	20 25 30
[0171]	Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
[0172]	35 40 45
[0173]	Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
[0174]	50 55 60
[0175]	Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
[0176]	65 70 75 80
[0177]	Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
[0178]	85 90 95
[0179]	Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
[0180]	100 105 110
[0181]	Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
[0182]	115 120 125
[0183]	Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
[0184]	130 135 140
[0185]	Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
[0186]	145 150 155 160
[0187]	Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
[0188]	165 170 175
[0189]	Ser Arg Gly
[0190]	<210> 12
[0191]	<211> 311
[0192]	<212> PRT
[0193]	<213> Homo sapiens
[0194]	<400> 12

[0195]	Met	Asp	Ser	Trp	Thr	Phe	Cys	Cys	Val	Ser	Leu	Cys	Ile	Leu	Val	Ala
[0196]	1				5					10					15	
[0197]	Lys	His	Thr	Asp	Ala	Gly	Val	Ile	Gln	Ser	Pro	Arg	His	Glu	Val	Thr
[0198]				20					25					30		
[0199]	Glu	Met	Gly	Gln	Glu	Val	Thr	Leu	Arg	Cys	Lys	Pro	Ile	Ser	Gly	His
[0200]			35					40					45			
[0201]	Asn	Ser	Leu	Phe	Trp	Tyr	Arg	Gln	Thr	Met	Met	Arg	Gly	Leu	Glu	Leu
[0202]		50					55					60				
[0203]	Leu	Ile	Tyr	Phe	Asn	Asn	Asn	Val	Pro	Ile	Asp	Asp	Ser	Gly	Met	Pro
[0204]	65					70					75					80
[0205]	Glu	Asp	Arg	Phe	Ser	Ala	Lys	Met	Pro	Asn	Ala	Ser	Phe	Ser	Thr	Leu
[0206]				85					90					95		
[0207]	Lys	Ile	Gln	Pro	Ser	Glu	Pro	Arg	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala
[0208]				100					105					110		
[0209]	Ser	Ser	Pro	Gly	Ser	Thr	Asp	Thr	Gln	Tyr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Arg
[0210]			115					120					125			
[0211]	Leu	Thr	Val	Leu	Glu	Asp	Leu	Lys	Asn	Val	Phe	Pro	Pro	Glu	Val	Ala
[0212]		130						135					140			
[0213]	Val	Phe	Glu	Pro	Ser	Glu	Ala	Glu	Ile	Ser	His	Thr	Gln	Lys	Ala	Thr
[0214]	145					150					155					160
[0215]	Leu	Val	Cys	Leu	Ala	Thr	Gly	Phe	Tyr	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser
[0216]				165					170					175		
[0217]	Trp	Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	Thr	Asp	Pro
[0218]			180						185					190		
[0219]	Gln	Pro	Leu	Lys	Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr	Cys	Leu
[0220]		195						200					205			
[0221]	Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	Pro	Arg	Asn
[0222]		210						215					220			
[0223]	His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn	Asp	Glu
[0224]	225					230					235					240
[0225]	Trp	Thr	Gln	Asp	Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	Ser	Ala	Glu
[0226]				245					250					255		
[0227]	Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Phe	Thr	Ser	Glu	Ser	Tyr	Gln	Gln
[0228]				260					265					270		
[0229]	Gly	Val	Leu	Ser	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala
[0230]			275					280					285			
[0231]	Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Leu	Val	Ser	Ala	Leu	Val	Leu	Met	Ala	Met	Val
[0232]		290						295					300			
[0233]	Lys	Arg	Lys	Asp	Ser	Arg	Gly									

[0234]	305	310
[0235]	<210> 13	
[0236]	<211> 6	
[0237]	<212> PRT	
[0238]	<213> Homo sapiens	
[0239]	<400> 13	
[0240]	Asp Arg Gly Ser Gln Ser	
[0241]	1	5
[0242]	<210> 14	
[0243]	<211> 2	
[0244]	<212> PRT	
[0245]	<213> Homo sapiens	
[0246]	<400> 14	
[0247]	Ile Tyr	
[0248]	1	
[0249]	<210> 15	
[0250]	<211> 15	
[0251]	<212> PRT	
[0252]	<213> Homo sapiens	
[0253]	<400> 15	
[0254]	Cys Ala Ala Val Ile Ser Asn Phe Gly Asn Glu Lys Leu Thr Phe	
[0255]	1	5 10 15
[0256]	<210> 16	
[0257]	<211> 134	
[0258]	<212> PRT	
[0259]	<213> Homo sapiens	
[0260]	<400> 16	
[0261]	Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser	
[0262]	1	5 10 15
[0263]	Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu	
[0264]	20	25 30
[0265]	Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp	
[0266]	35	40 45
[0267]	Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser	
[0268]	50	55 60
[0269]	Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly	
[0270]	65	70 75 80
[0271]	Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu	
[0272]	85	90 95

[0273]	Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Ala
[0274]	100 105 110
[0275]	Val Ile Ser Asn Phe Gly Asn Glu Lys Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr
[0276]	115 120 125
[0277]	Arg Leu Thr Ile Ile Pro
[0278]	130
[0279]	<210> 17
[0280]	<211> 141
[0281]	<212> PRT
[0282]	<213> Homo sapiens
[0283]	<400> 17
[0284]	Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
[0285]	1 5 10 15
[0286]	Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
[0287]	20 25 30
[0288]	Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
[0289]	35 40 45
[0290]	Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
[0291]	50 55 60
[0292]	Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
[0293]	65 70 75 80
[0294]	Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
[0295]	85 90 95
[0296]	Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
[0297]	100 105 110
[0298]	Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
[0299]	115 120 125
[0300]	Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
[0301]	130 135 140
[0302]	<210> 18
[0303]	<211> 275
[0304]	<212> PRT
[0305]	<213> Homo sapiens
[0306]	<400> 18
[0307]	Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
[0308]	1 5 10 15
[0309]	Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
[0310]	20 25 30
[0311]	Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp

[0312]	35	40	45
[0313]	Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser		
[0314]	50	55	60
[0315]	Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly		
[0316]	65	70	75
[0317]	Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu		
[0318]	85	90	95
[0319]	Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Ala		
[0320]	100	105	110
[0321]	Val Ile Ser Asn Phe Gly Asn Glu Lys Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr		
[0322]	115	120	125
[0323]	Arg Leu Thr Ile Ile Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr		
[0324]	130	135	140
[0325]	Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr		
[0326]	145	150	155
[0327]	Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val		
[0328]	165	170	175
[0329]	Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys		
[0330]	180	185	190
[0331]	Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala		
[0332]	195	200	205
[0333]	Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser		
[0334]	210	215	220
[0335]	Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr		
[0336]	225	230	235
[0337]	Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile		
[0338]	245	250	255
[0339]	Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu		
[0340]	260	265	270
[0341]	Trp Ser Ser		
[0342]	275		
[0343]	<210> 19		
[0344]	<211> 5		
[0345]	<212> PRT		
[0346]	<213> Homo sapiens		
[0347]	<400> 19		
[0348]	Ser Gly His Arg Ser		
[0349]	1	5	
[0350]	<210> 20		

[0351]	<211> 6
[0352]	<212> PRT
[0353]	<213> Homo sapiens
[0354]	<400> 20
[0355]	Tyr Phe Ser Glu Thr Gln
[0356]	1 5
[0357]	<210> 21
[0358]	<211> 14
[0359]	<212> PRT
[0360]	<213> Homo sapiens
[0361]	<400> 21
[0362]	Cys Ala Ser Ser Pro Trp Asp Ser Pro Asn Glu Gln Tyr Phe
[0363]	1 5 10
[0364]	<210> 22
[0365]	<211> 132
[0366]	<212> PRT
[0367]	<213> Homo sapiens
[0368]	<400> 22
[0369]	Met Gly Ser Arg Leu Leu Cys Trp Val Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala
[0370]	1 5 10 15
[0371]	Gly Pro Val Lys Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Arg Tyr Leu Ile Lys
[0372]	20 25 30
[0373]	Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Ser Cys Ser Pro Ile Ser Gly His
[0374]	35 40 45
[0375]	Arg Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Gln Phe
[0376]	50 55 60
[0377]	Leu Phe Glu Tyr Phe Ser Glu Thr Gln Arg Asn Lys Gly Asn Phe Pro
[0378]	65 70 75 80
[0379]	Gly Arg Phe Ser Gly Arg Gln Phe Ser Asn Ser Arg Ser Glu Met Asn
[0380]	85 90 95
[0381]	Val Ser Thr Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
[0382]	100 105 110
[0383]	Ser Pro Trp Asp Ser Pro Asn Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
[0384]	115 120 125
[0385]	Leu Thr Val Thr
[0386]	130
[0387]	<210> 23
[0388]	<211> 179
[0389]	<212> PRT

[0390] <213> Homo sapiens
 [0391] <400> 23
 [0392] Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
 [0393] 1 5 10 15
 [0394] Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
 [0395] 20 25 30
 [0396] Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
 [0397] 35 40 45
 [0398] Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
 [0399] 50 55 60
 [0400] Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
 [0401] 65 70 75 80
 [0402] Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
 [0403] 85 90 95
 [0404] Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
 [0405] 100 105 110
 [0406] Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
 [0407] 115 120 125
 [0408] Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
 [0409] 130 135 140
 [0410] Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
 [0411] 145 150 155 160
 [0412] Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
 [0413] 165 170 175
 [0414] Ser Arg Gly
 [0415] <210> 24
 [0416] <211> 311
 [0417] <212> PRT
 [0418] <213> Homo sapiens
 [0419] <400> 24
 [0420] Met Gly Ser Arg Leu Leu Cys Trp Val Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala
 [0421] 1 5 10 15
 [0422] Gly Pro Val Lys Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Arg Tyr Leu Ile Lys
 [0423] 20 25 30
 [0424] Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Ser Cys Ser Pro Ile Ser Gly His
 [0425] 35 40 45
 [0426] Arg Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Gln Phe
 [0427] 50 55 60
 [0428] Leu Phe Glu Tyr Phe Ser Glu Thr Gln Arg Asn Lys Gly Asn Phe Pro

[0429]	65	70	75	80
[0430]	Gly Arg Phe Ser Gly Arg Gln Phe Ser Asn Ser Arg Ser Glu Met Asn			
[0431]	85	90	95	
[0432]	Val Ser Thr Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser			
[0433]	100	105	110	
[0434]	Ser Pro Trp Asp Ser Pro Asn Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg			
[0435]	115	120	125	
[0436]	Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala			
[0437]	130	135	140	
[0438]	Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr			
[0439]	145	150	155	160
[0440]	Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser			
[0441]	165	170	175	
[0442]	Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro			
[0443]	180	185	190	
[0444]	Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu			
[0445]	195	200	205	
[0446]	Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn			
[0447]	210	215	220	
[0448]	His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu			
[0449]	225	230	235	240
[0450]	Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu			
[0451]	245	250	255	
[0452]	Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln			
[0453]	260	265	270	
[0454]	Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala			
[0455]	275	280	285	
[0456]	Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val			
[0457]	290	295	300	
[0458]	Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly			
[0459]	305	310		
[0460]	<210> 25			
[0461]	<211> 6			
[0462]	<212> PRT			
[0463]	<213> Homo sapiens			
[0464]	<400> 25			
[0465]	Asn Ser Ala Phe Gln Tyr			
[0466]	1	5		
[0467]	<210> 26			

[0468] <211> 2
 [0469] <212> PRT
 [0470] <213> Homo sapiens
 [0471] <400> 26
 [0472] Thr Tyr
 [0473] 1
 [0474] <210> 27
 [0475] <211> 13
 [0476] <212> PRT
 [0477] <213> Homo sapiens
 [0478] <400> 27
 [0479] Cys Ala Met Ser Glu Ala Ala Gly Asn Lys Leu Thr Phe
 [0480] 1 5 10
 [0481] <210> 28
 [0482] <211> 133
 [0483] <212> PRT
 [0484] <213> Homo sapiens
 [0485] <400> 28
 [0486] Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
 [0487] 1 5 10 15
 [0488] Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro
 [0489] 20 25 30
 [0490] Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser
 [0491] 35 40 45
 [0492] Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys
 [0493] 50 55 60
 [0494] Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
 [0495] 65 70 75 80
 [0496] Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu
 [0497] 85 90 95
 [0498] Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
 [0499] 100 105 110
 [0500] Met Ser Glu Ala Ala Gly Asn Lys Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg
 [0501] 115 120 125
 [0502] Val Leu Val Lys Pro
 [0503] 130
 [0504] <210> 29
 [0505] <211> 141
 [0506] <212> PRT

[0507]	<213> Homo sapiens															
[0508]	<400> 29															
[0509]	Asn	Ile	Gln	Asn	Pro	Asp	Pro	Ala	Val	Tyr	Gln	Leu	Arg	Asp	Ser	Lys
[0510]	1			5						10					15	
[0511]	Ser	Ser	Asp	Lys	Ser	Val	Cys	Leu	Phe	Thr	Asp	Phe	Asp	Ser	Gln	Thr
[0512]				20					25					30		
[0513]	Asn	Val	Ser	Gln	Ser	Lys	Asp	Ser	Asp	Val	Tyr	Ile	Thr	Asp	Lys	Thr
[0514]				35					40					45		
[0515]	Val	Leu	Asp	Met	Arg	Ser	Met	Asp	Phe	Lys	Ser	Asn	Ser	Ala	Val	Ala
[0516]		50					55					60				
[0517]	Trp	Ser	Asn	Lys	Ser	Asp	Phe	Ala	Cys	Ala	Asn	Ala	Phe	Asn	Asn	Ser
[0518]	65					70					75				80	
[0519]	Ile	Ile	Pro	Glu	Asp	Thr	Phe	Phe	Pro	Ser	Pro	Glu	Ser	Ser	Cys	Asp
[0520]					85					90					95	
[0521]	Val	Lys	Leu	Val	Glu	Lys	Ser	Phe	Glu	Thr	Asp	Thr	Asn	Leu	Asn	Phe
[0522]					100					105				110		
[0523]	Gln	Asn	Leu	Ser	Val	Ile	Gly	Phe	Arg	Ile	Leu	Leu	Leu	Lys	Val	Ala
[0524]					115				120					125		
[0525]	Gly	Phe	Asn	Leu	Leu	Met	Thr	Leu	Arg	Leu	Trp	Ser	Ser			
[0526]		130					135					140				
[0527]	<210> 30															
[0528]	<211> 274															
[0529]	<212> PRT															
[0530]	<213> Homo sapiens															
[0531]	<400> 30															
[0532]	Met	Met	Lys	Ser	Leu	Arg	Val	Leu	Leu	Val	Ile	Leu	Trp	Leu	Gln	Leu
[0533]	1				5					10					15	
[0534]	Ser	Trp	Val	Trp	Ser	Gln	Gln	Lys	Glu	Val	Glu	Gln	Asp	Pro	Gly	Pro
[0535]					20					25				30		
[0536]	Leu	Ser	Val	Pro	Glu	Gly	Ala	Ile	Val	Ser	Leu	Asn	Cys	Thr	Tyr	Ser
[0537]					35					40				45		
[0538]	Asn	Ser	Ala	Phe	Gln	Tyr	Phe	Met	Trp	Tyr	Arg	Gln	Tyr	Ser	Arg	Lys
[0539]		50					55					60				
[0540]	Gly	Pro	Glu	Leu	Leu	Met	Tyr	Thr	Tyr	Ser	Ser	Gly	Asn	Lys	Glu	Asp
[0541]	65					70					75				80	
[0542]	Gly	Arg	Phe	Thr	Ala	Gln	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Lys	Tyr	Ile	Ser	Leu
[0543]					85					90				95		
[0544]	Phe	Ile	Arg	Asp	Ser	Gln	Pro	Ser	Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Leu	Cys	Ala
[0545]					100					105				110		

[0546]	Met Ser Glu Ala Ala Gly Asn Lys Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg
[0547]	115 120 125
[0548]	Val Leu Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln
[0549]	130 135 140
[0550]	Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp
[0551]	145 150 155 160
[0552]	Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr
[0553]	165 170 175
[0554]	Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser
[0555]	180 185 190
[0556]	Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn
[0557]	195 200 205
[0558]	Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro
[0559]	210 215 220
[0560]	Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp
[0561]	225 230 235 240
[0562]	Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu
[0563]	245 250 255
[0564]	Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp
[0565]	260 265 270
[0566]	Ser Ser
[0567]	<210> 31
[0568]	<211> 5
[0569]	<212> PRT
[0570]	<213> Homo sapiens
[0571]	<400> 31
[0572]	Ser Gly His Ala Thr
[0573]	1 5
[0574]	<210> 32
[0575]	<211> 6
[0576]	<212> PRT
[0577]	<213> Homo sapiens
[0578]	<400> 32
[0579]	Phe Gln Asn Asn Gly Val
[0580]	1 5
[0581]	<210> 33
[0582]	<211> 13
[0583]	<212> PRT
[0584]	<213> Homo sapiens

64

[0624]	Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr	Cys	Leu	Ser	Ser	Arg	Leu
[0625]	65					70					75					80
[0626]	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	Pro	Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys
[0627]					85					90					95	
[0628]	Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn	Asp	Glu	Trp	Thr	Gln	Asp
[0629]					100					105					110	
[0630]	Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	Ser	Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg
[0631]					115					120					125	
[0632]	Ala	Asp	Cys	Gly	Phe	Thr	Ser	Val	Ser	Tyr	Gln	Gln	Gly	Val	Leu	Ser
[0633]					130					135				140		
[0634]	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala
[0635]	145					150					155					160
[0636]	Val	Leu	Val	Ser	Ala	Leu	Val	Leu	Met	Ala	Met	Val	Lys	Arg	Lys	Asp
[0637]					165					170					175	
[0638]	Phe															
[0639]	<210>	36														
[0640]	<211>	309														
[0641]	<212>	PRT														
[0642]	<213>	Homo sapiens														
[0643]	<400>	36														
[0644]	Met	Gly	Thr	Arg	Leu	Leu	Cys	Trp	Ala	Ala	Leu	Cys	Leu	Leu	Gly	Ala
[0645]	1				5					10					15	
[0646]	Glu	Leu	Thr	Glu	Ala	Gly	Val	Ala	Gln	Ser	Pro	Arg	Tyr	Lys	Ile	Ile
[0647]					20					25					30	
[0648]	Glu	Lys	Arg	Gln	Ser	Val	Ala	Phe	Trp	Cys	Asn	Pro	Ile	Ser	Gly	His
[0649]					35					40					45	
[0650]	Ala	Thr	Leu	Tyr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Ile	Leu	Gly	Gln	Gly	Pro	Lys	Leu
[0651]					50					55					60	
[0652]	Leu	Ile	Gln	Phe	Gln	Asn	Asn	Gly	Val	Val	Asp	Asp	Ser	Gln	Leu	Pro
[0653]	65					70					75					80
[0654]	Lys	Asp	Arg	Phe	Ser	Ala	Glu	Arg	Leu	Lys	Gly	Val	Asp	Ser	Thr	Leu
[0655]					85					90					95	
[0656]	Lys	Ile	Gln	Pro	Ala	Lys	Leu	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Leu	Cys	Ala
[0657]					100					105					110	
[0658]	Ser	Ser	Tyr	Thr	Asn	Gln	Gly	Glu	Ala	Phe	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg
[0659]					115					120					125	
[0660]	Leu	Thr	Val	Val	Glu	Asp	Leu	Asn	Lys	Val	Phe	Pro	Pro	Glu	Val	Ala
[0661]					130					135					140	
[0662]	Val	Phe	Glu	Pro	Ser	Glu	Ala	Glu	Ile	Ser	His	Thr	Gln	Lys	Ala	Thr

[0663]	145	150	155	160
[0664]	Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser			
[0665]		165	170	175
[0666]	Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro			
[0667]		180	185	190
[0668]	Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu			
[0669]		195	200	205
[0670]	Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn			
[0671]		210	215	220
[0672]	His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu			
[0673]		225	230	235
[0674]	Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu			
[0675]		245	250	255
[0676]	Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln			
[0677]		260	265	270
[0678]	Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala			
[0679]		275	280	285
[0680]	Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val			
[0681]		290	295	300
[0682]	Lys Arg Lys Asp Phe			
[0683]	305			
[0684]	<210> 37			
[0685]	<211> 6			
[0686]	<212> PRT			
[0687]	<213> Homo sapiens			
[0688]	<400> 37			
[0689]	Asp Arg Gly Ser Gln Ser			
[0690]	1	5		
[0691]	<210> 38			
[0692]	<211> 2			
[0693]	<212> PRT			
[0694]	<213> Homo sapiens			
[0695]	<400> 38			
[0696]	Ile Tyr			
[0697]	1			
[0698]	<210> 39			
[0699]	<211> 13			
[0700]	<212> PRT			
[0701]	<213> Homo sapiens			

[0702]	<400> 39
[0703]	Cys Ala Val Leu Asn Gln Ala Gly Thr Ala Leu Ile Phe
[0704]	1 5 10
[0705]	<210> 40
[0706]	<211> 132
[0707]	<212> PRT
[0708]	<213> Homo sapiens
[0709]	<400> 40
[0710]	Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
[0711]	1 5 10 15
[0712]	Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
[0713]	20 25 30
[0714]	Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp
[0715]	35 40 45
[0716]	Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser
[0717]	50 55 60
[0718]	Pro Glu Leu Ile Met Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly
[0719]	65 70 75 80
[0720]	Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu
[0721]	85 90 95
[0722]	Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val
[0723]	100 105 110
[0724]	Leu Asn Gln Ala Gly Thr Ala Leu Ile Phe Gly Lys Gly Thr Thr Leu
[0725]	115 120 125
[0726]	Ser Val Ser Ser
[0727]	130
[0728]	<210> 41
[0729]	<211> 141
[0730]	<212> PRT
[0731]	<213> Homo sapiens
[0732]	<400> 41
[0733]	Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
[0734]	1 5 10 15
[0735]	Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
[0736]	20 25 30
[0737]	Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
[0738]	35 40 45
[0739]	Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
[0740]	50 55 60

[0741]	Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
[0742]	65 70 75 80
[0743]	Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
[0744]	85 90 95
[0745]	Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
[0746]	100 105 110
[0747]	Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
[0748]	115 120 125
[0749]	Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
[0750]	130 135 140
[0751]	<210> 42
[0752]	<211> 273
[0753]	<212> PRT
[0754]	<213> Homo sapiens
[0755]	<400> 42
[0756]	Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
[0757]	1 5 10 15
[0758]	Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
[0759]	20 25 30
[0760]	Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp
[0761]	35 40 45
[0762]	Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser
[0763]	50 55 60
[0764]	Pro Glu Leu Ile Met Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly
[0765]	65 70 75 80
[0766]	Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu
[0767]	85 90 95
[0768]	Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val
[0769]	100 105 110
[0770]	Leu Asn Gln Ala Gly Thr Ala Leu Ile Phe Gly Lys Gly Thr Thr Leu
[0771]	115 120 125
[0772]	Ser Val Ser Ser Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu
[0773]	130 135 140
[0774]	Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe
[0775]	145 150 155 160
[0776]	Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
[0777]	165 170 175
[0778]	Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
[0779]	180 185 190

[0780] Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
 [0781] 195 200 205
 [0782] Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
 [0783] 210 215 220
 [0784] Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
 [0785] 225 230 235 240
 [0786] Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
 [0787] 245 250 255
 [0788] Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
 [0789] 260 265 270
 [0790] Ser
 [0791] <210> 43
 [0792] <211> 5
 [0793] <212> PRT
 [0794] <213> Homo sapiens
 [0795] <400> 43
 [0796] Ser Gly Asp Leu Ser
 [0797] 1 5
 [0798] <210> 44
 [0799] <211> 6
 [0800] <212> PRT
 [0801] <213> Homo sapiens
 [0802] <400> 44
 [0803] Tyr Tyr Asn Gly Glu Glu
 [0804] 1 5
 [0805] <210> 45
 [0806] <211> 17
 [0807] <212> PRT
 [0808] <213> Homo sapiens
 [0809] <400> 45
 [0810] Cys Ala Ser Ser Ala Glu Thr Gly Pro Trp Leu Gly Asn Glu Gln Phe
 [0811] 1 5 10 15
 [0812] Phe
 [0813] <210> 46
 [0814] <211> 135
 [0815] <212> PRT
 [0816] <213> Homo sapiens
 [0817] <400> 46
 [0818] Met Gly Phe Arg Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ala

[0819]	1	5					10					15				
[0820]	Gly	Pro	Val	Asp	Ser	Gly	Val	Thr	Gln	Thr	Pro	Lys	His	Leu	Ile	Thr
[0821]	20					25					30					
[0822]	Ala	Thr	Gly	Gln	Arg	Val	Thr	Leu	Arg	Cys	Ser	Pro	Arg	Ser	Gly	Asp
[0823]	35					40					45					
[0824]	Leu	Ser	Val	Tyr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Ser	Leu	Asp	Gln	Gly	Leu	Gln	Phe
[0825]	50					55					60					
[0826]	Leu	Ile	Gln	Tyr	Tyr	Asn	Gly	Glu	Glu	Arg	Ala	Lys	Gly	Asn	Ile	Leu
[0827]	65	70					75					80				
[0828]	Glu	Arg	Phe	Ser	Ala	Gln	Gln	Phe	Pro	Asp	Leu	His	Ser	Glu	Leu	Asn
[0829]	85					90					95					
[0830]	Leu	Ser	Ser	Leu	Glu	Leu	Gly	Asp	Ser	Ala	Leu	Tyr	Phe	Cys	Ala	Ser
[0831]	100					105					110					
[0832]	Ser	Ala	Glu	Thr	Gly	Pro	Trp	Leu	Gly	Asn	Glu	Gln	Phe	Phe	Gly	Pro
[0833]	115					120					125					
[0834]	Gly	Thr	Arg	Leu	Thr	Val	Leu									
[0835]	130					135										
[0836]	<210> 47															
[0837]	<211> 179															
[0838]	<212> PRT															
[0839]	<213> Homo sapiens															
[0840]	<400> 47															
[0841]	Glu	Asp	Leu	Lys	Asn	Val	Phe	Pro	Pro	Glu	Val	Ala	Val	Phe	Glu	Pro
[0842]	1	5					10					15				
[0843]	Ser	Glu	Ala	Glu	Ile	Ser	His	Thr	Gln	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu
[0844]	20					25					30					
[0845]	Ala	Thr	Gly	Phe	Tyr	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser	Trp	Trp	Val	Asn
[0846]	35					40					45					
[0847]	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	Thr	Asp	Pro	Gln	Pro	Leu	Lys
[0848]	50					55					60					
[0849]	Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr	Cys	Leu	Ser	Ser	Arg	Leu
[0850]	65	70					75					80				
[0851]	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	Pro	Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys
[0852]	85					90					95					
[0853]	Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn	Asp	Glu	Trp	Thr	Gln	Asp
[0854]	100					105					110					
[0855]	Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	Ser	Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg
[0856]	115					120					125					
[0857]	Ala	Asp	Cys	Gly	Phe	Thr	Ser	Glu	Ser	Tyr	Gln	Gln	Gly	Val	Leu	Ser

[0858]	130	135	140
[0859]	Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala		
[0860]	145	150	155
[0861]	Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp		
[0862]	165	170	175
[0863]	Ser Arg Gly		
[0864]	<210> 48		
[0865]	<211> 314		
[0866]	<212> PRT		
[0867]	<213> Homo sapiens		
[0868]	<400> 48		
[0869]	Met Gly Phe Arg Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ala		
[0870]	1	5	10
[0871]	Gly Pro Val Asp Ser Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys His Leu Ile Thr		
[0872]	20	25	30
[0873]	Ala Thr Gly Gln Arg Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Arg Ser Gly Asp		
[0874]	35	40	45
[0875]	Leu Ser Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Ser Leu Asp Gln Gly Leu Gln Phe		
[0876]	50	55	60
[0877]	Leu Ile Gln Tyr Tyr Asn Gly Glu Glu Arg Ala Lys Gly Asn Ile Leu		
[0878]	65	70	75
[0879]	Glu Arg Phe Ser Ala Gln Gln Phe Pro Asp Leu His Ser Glu Leu Asn		
[0880]	85	90	95
[0881]	Leu Ser Ser Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser		
[0882]	100	105	110
[0883]	Ser Ala Glu Thr Gly Pro Trp Leu Gly Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro		
[0884]	115	120	125
[0885]	Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro		
[0886]	130	135	140
[0887]	Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln		
[0888]	145	150	155
[0889]	Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val		
[0890]	165	170	175
[0891]	Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser		
[0892]	180	185	190
[0893]	Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg		
[0894]	195	200	205
[0895]	Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn		
[0896]	210	215	220

[0897]	Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu
[0898]	225 230 235 240
[0899]	Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val
[0900]	245 250 255
[0901]	Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser
[0902]	260 265 270
[0903]	Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu
[0904]	275 280 285
[0905]	Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met
[0906]	290 295 300
[0907]	Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
[0908]	305 310
[0909]	<210> 49
[0910]	<211> 7
[0911]	<212> PRT
[0912]	<213> Homo sapiens
[0913]	<400> 49
[0914]	Thr Ser Glu Ser Asp Tyr Tyr
[0915]	1 5
[0916]	<210> 50
[0917]	<211> 4
[0918]	<212> PRT
[0919]	<213> Homo sapiens
[0920]	<400> 50
[0921]	Gln Glu Ala Tyr
[0922]	1
[0923]	<210> 51
[0924]	<211> 15
[0925]	<212> PRT
[0926]	<213> Homo sapiens
[0927]	<400> 51
[0928]	Cys Ala Tyr Arg Trp Ala Gln Gly Gly Ser Glu Lys Leu Val Phe
[0929]	1 5 10 15
[0930]	<210> 52
[0931]	<211> 136
[0932]	<212> PRT
[0933]	<213> Homo sapiens
[0934]	<400> 52
[0935]	Met Ala Cys Pro Gly Phe Leu Trp Ala Leu Val Ile Ser Thr Cys Leu

[0936]	1	5	10	15
[0937]	Glu Phe Ser Met Ala Gln Thr Val Thr Gln Ser Gln Pro Glu Met Ser			
[0938]	20	25	30	
[0939]	Val Gln Glu Ala Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Thr Tyr Asp Thr Ser			
[0940]	35	40	45	
[0941]	Glu Ser Asp Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Arg Gln			
[0942]	50	55	60	
[0943]	Met Ile Leu Val Ile Arg Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn Ala Thr			
[0944]	65	70	75	80
[0945]	Glu Asn Arg Phe Ser Val Asn Phe Gln Lys Ala Ala Lys Ser Phe Ser			
[0946]	85	90	95	
[0947]	Leu Lys Ile Ser Asp Ser Gln Leu Gly Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys			
[0948]	100	105	110	
[0949]	Ala Tyr Arg Trp Ala Gln Gly Gly Ser Glu Lys Leu Val Phe Gly Lys			
[0950]	115	120	125	
[0951]	Gly Thr Lys Leu Thr Val Asn Pro			
[0952]	130	135		
[0953]	<210> 53			
[0954]	<211> 141			
[0955]	<212> PRT			
[0956]	<213> Homo sapiens			
[0957]	<400> 53			
[0958]	Tyr Ile Gln Lys Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys			
[0959]	1	5	10	15
[0960]	Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr			
[0961]	20	25	30	
[0962]	Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr			
[0963]	35	40	45	
[0964]	Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala			
[0965]	50	55	60	
[0966]	Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser			
[0967]	65	70	75	80
[0968]	Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp			
[0969]	85	90	95	
[0970]	Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe			
[0971]	100	105	110	
[0972]	Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala			
[0973]	115	120	125	
[0974]	Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser			

[0975]	130	135	140
[0976]	<210> 54		
[0977]	<211> 277		
[0978]	<212> PRT		
[0979]	<213> Homo sapiens		
[0980]	<400> 54		
[0981]	Met Ala Cys Pro Gly Phe Leu Trp Ala Leu Val Ile Ser Thr Cys Leu		
[0982]	1 5 10 15		
[0983]	Glu Phe Ser Met Ala Gln Thr Val Thr Gln Ser Gln Pro Glu Met Ser		
[0984]	20 25 30		
[0985]	Val Gln Glu Ala Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Thr Tyr Asp Thr Ser		
[0986]	35 40 45		
[0987]	Glu Ser Asp Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Arg Gln		
[0988]	50 55 60		
[0989]	Met Ile Leu Val Ile Arg Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn Ala Thr		
[0990]	65 70 75 80		
[0991]	Glu Asn Arg Phe Ser Val Asn Phe Gln Lys Ala Ala Lys Ser Phe Ser		
[0992]	85 90 95		
[0993]	Leu Lys Ile Ser Asp Ser Gln Leu Gly Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys		
[0994]	100 105 110		
[0995]	Ala Tyr Arg Trp Ala Gln Gly Gly Ser Glu Lys Leu Val Phe Gly Lys		
[0996]	115 120 125		
[0997]	Gly Thr Lys Leu Thr Val Asn Pro Tyr Ile Gln Lys Pro Asp Pro Ala		
[0998]	130 135 140		
[0999]	Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu		
[1000]	145 150 155 160		
[1001]	Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser		
[1002]	165 170 175		
[1003]	Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp		
[1004]	180 185 190		
[1005]	Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala		
[1006]	195 200 205		
[1007]	Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe		
[1008]	210 215 220		
[1009]	Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe		
[1010]	225 230 235 240		
[1011]	Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe		
[1012]	245 250 255		
[1013]	Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu		

[1014]	260	265	270
[1015]	Arg Leu Trp Ser Ser		
[1016]	275		
[1017]	<210> 55		
[1018]	<211> 5		
[1019]	<212> PRT		
[1020]	<213> Homo sapiens		
[1021]	<400> 55		
[1022]	Met Gly His Asp Lys		
[1023]	1	5	
[1024]	<210> 56		
[1025]	<211> 6		
[1026]	<212> PRT		
[1027]	<213> Homo sapiens		
[1028]	<400> 56		
[1029]	Ser Tyr Gly Val Asn Ser		
[1030]	1	5	
[1031]	<210> 57		
[1032]	<211> 16		
[1033]	<212> PRT		
[1034]	<213> Homo sapiens		
[1035]	<400> 57		
[1036]	Cys Ala Thr Glu Leu Trp Ser Ser Gly Gly Thr Gly Glu Leu Phe Phe		
[1037]	1	5	10 15
[1038]	<210> 58		
[1039]	<211> 134		
[1040]	<212> PRT		
[1041]	<213> Homo sapiens		
[1042]	<400> 58		
[1043]	Met Thr Ile Arg Leu Leu Cys Tyr Met Gly Phe Tyr Phe Leu Gly Ala		
[1044]	1	5	10 15
[1045]	Gly Leu Met Glu Ala Asp Ile Tyr Gln Thr Pro Arg Tyr Leu Val Ile		
[1046]	20	25	30
[1047]	Gly Thr Gly Lys Lys Ile Thr Leu Glu Cys Ser Gln Thr Met Gly His		
[1048]	35	40	45
[1049]	Asp Lys Met Tyr Trp Tyr Gln Gln Asp Pro Gly Met Glu Leu His Leu		
[1050]	50	55	60
[1051]	Ile His Tyr Ser Tyr Gly Val Asn Ser Thr Glu Lys Gly Asp Leu Ser		
[1052]	65	70	75 80

[1053]	Ser Glu Ser Thr Val Ser Arg Ile Arg Thr Glu His Phe Pro Leu Thr
[1054]	85 90 95
[1055]	Leu Glu Ser Ala Arg Pro Ser His Thr Ser Gln Tyr Leu Cys Ala Thr
[1056]	100 105 110
[1057]	Glu Leu Trp Ser Ser Gly Gly Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly
[1058]	115 120 125
[1059]	Ser Arg Leu Thr Val Leu
[1060]	130
[1061]	<210> 59
[1062]	<211> 179
[1063]	<212> PRT
[1064]	<213> Homo sapiens
[1065]	<400> 59
[1066]	Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
[1067]	1 5 10 15
[1068]	Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
[1069]	20 25 30
[1070]	Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
[1071]	35 40 45
[1072]	Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
[1073]	50 55 60
[1074]	Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
[1075]	65 70 75 80
[1076]	Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
[1077]	85 90 95
[1078]	Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
[1079]	100 105 110
[1080]	Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
[1081]	115 120 125
[1082]	Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
[1083]	130 135 140
[1084]	Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
[1085]	145 150 155 160
[1086]	Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
[1087]	165 170 175
[1088]	Ser Arg Gly
[1089]	<210> 60
[1090]	<211> 313
[1091]	<212> PRT

[1092]	<213> Homo sapiens															
[1093]	<400> 60															
[1094]	Met	Thr	Ile	Arg	Leu	Leu	Cys	Tyr	Met	Gly	Phe	Tyr	Phe	Leu	Gly	Ala
[1095]	1				5					10					15	
[1096]	Gly	Leu	Met	Glu	Ala	Asp	Ile	Tyr	Gln	Thr	Pro	Arg	Tyr	Leu	Val	Ile
[1097]					20					25					30	
[1098]	Gly	Thr	Gly	Lys	Lys	Ile	Thr	Leu	Glu	Cys	Ser	Gln	Thr	Met	Gly	His
[1099]					35					40					45	
[1100]	Asp	Lys	Met	Tyr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Asp	Pro	Gly	Met	Glu	Leu	His	Leu
[1101]					50					55					60	
[1102]	Ile	His	Tyr	Ser	Tyr	Gly	Val	Asn	Ser	Thr	Glu	Lys	Gly	Asp	Leu	Ser
[1103]	65					70					75					80
[1104]	Ser	Glu	Ser	Thr	Val	Ser	Arg	Ile	Arg	Thr	Glu	His	Phe	Pro	Leu	Thr
[1105]					85					90						95
[1106]	Leu	Glu	Ser	Ala	Arg	Pro	Ser	His	Thr	Ser	Gln	Tyr	Leu	Cys	Ala	Thr
[1107]					100					105						110
[1108]	Glu	Leu	Trp	Ser	Ser	Gly	Gly	Thr	Gly	Glu	Leu	Phe	Phe	Gly	Glu	Gly
[1109]					115					120						125
[1110]	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Leu	Glu	Asp	Leu	Lys	Asn	Val	Phe	Pro	Pro	Glu
[1111]					130					135						140
[1112]	Val	Ala	Val	Phe	Glu	Pro	Ser	Glu	Ala	Glu	Ile	Ser	His	Thr	Gln	Lys
[1113]	145					150					155					160
[1114]	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ala	Thr	Gly	Phe	Tyr	Pro	Asp	His	Val	Glu
[1115]					165					170						175
[1116]	Leu	Ser	Trp	Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	Thr
[1117]					180					185						190
[1118]	Asp	Pro	Gln	Pro	Leu	Lys	Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr
[1119]					195					200						205
[1120]	Cys	Leu	Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	Pro
[1121]					210					215						220
[1122]	Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn
[1123]	225					230					235					240
[1124]	Asp	Glu	Trp	Thr	Gln	Asp	Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	Ser
[1125]					245					250						255
[1126]	Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Phe	Thr	Ser	Glu	Ser	Tyr
[1127]					260					265						270
[1128]	Gln	Gln	Gly	Val	Leu	Ser	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly
[1129]					275					280						285
[1130]	Lys	Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Leu	Val	Ser	Ala	Leu	Val	Leu	Met	Ala

[1131]	290	295	300
[1132]	Met Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly		
[1133]	305	310	
[1134]	<210> 61		
[1135]	<211> 6		
[1136]	<212> PRT		
[1137]	<213> Homo sapiens		
[1138]	<400> 61		
[1139]	Asp Arg Gly Ser Gln Ser		
[1140]	1	5	
[1141]	<210> 62		
[1142]	<211> 2		
[1143]	<212> PRT		
[1144]	<213> Homo sapiens		
[1145]	<400> 62		
[1146]	Ile Tyr		
[1147]	1		
[1148]	<210> 63		
[1149]	<211> 13		
[1150]	<212> PRT		
[1151]	<213> Homo sapiens		
[1152]	<400> 63		
[1153]	Cys Ala Val Gly Pro Ser Gly Thr Tyr Lys Tyr Ile Phe		
[1154]	1	5	10
[1155]	<210> 64		
[1156]	<211> 132		
[1157]	<212> PRT		
[1158]	<213> Homo sapiens		
[1159]	<400> 64		
[1160]	Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser		
[1161]	1	5	10 15
[1162]	Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu		
[1163]	20	25	30
[1164]	Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp		
[1165]	35	40	45
[1166]	Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser		
[1167]	50	55	60
[1168]	Pro Glu Leu Ile Met Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly		
[1169]	65	70	75 80

[1170]	Arg	Phe	Thr	Ala	Gln	Leu	Asn	Lys	Ala	Ser	Gln	Tyr	Val	Ser	Leu	Leu
[1171]					85					90					95	
[1172]	Ile	Arg	Asp	Ser	Gln	Pro	Ser	Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Leu	Cys	Ala	Val
[1173]					100					105					110	
[1174]	Gly	Pro	Ser	Gly	Thr	Tyr	Lys	Tyr	Ile	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Arg	Leu
[1175]					115					120					125	
[1176]	Lys	Val	Leu	Ala												
[1177]					130											
[1178]	<210>	65														
[1179]	<211>	141														
[1180]	<212>	PRT														
[1181]	<213>	Homo sapiens														
[1182]	<400>	65														
[1183]	Asn	Ile	Gln	Asn	Pro	Asp	Pro	Ala	Val	Tyr	Gln	Leu	Arg	Asp	Ser	Lys
[1184]	1				5					10					15	
[1185]	Ser	Ser	Asp	Lys	Ser	Val	Cys	Leu	Phe	Thr	Asp	Phe	Asp	Ser	Gln	Thr
[1186]					20					25					30	
[1187]	Asn	Val	Ser	Gln	Ser	Lys	Asp	Ser	Asp	Val	Tyr	Ile	Thr	Asp	Lys	Thr
[1188]					35					40					45	
[1189]	Val	Leu	Asp	Met	Arg	Ser	Met	Asp	Phe	Lys	Ser	Asn	Ser	Ala	Val	Ala
[1190]					50					55					60	
[1191]	Trp	Ser	Asn	Lys	Ser	Asp	Phe	Ala	Cys	Ala	Asn	Ala	Phe	Asn	Asn	Ser
[1192]	65					70					75					80
[1193]	Ile	Ile	Pro	Glu	Asp	Thr	Phe	Phe	Pro	Ser	Pro	Glu	Ser	Ser	Cys	Asp
[1194]						85					90					95
[1195]	Val	Lys	Leu	Val	Glu	Lys	Ser	Phe	Glu	Thr	Asp	Thr	Asn	Leu	Asn	Phe
[1196]					100					105					110	
[1197]	Gln	Asn	Leu	Ser	Val	Ile	Gly	Phe	Arg	Ile	Leu	Leu	Leu	Lys	Val	Ala
[1198]					115					120					125	
[1199]	Gly	Phe	Asn	Leu	Leu	Met	Thr	Leu	Arg	Leu	Trp	Ser	Ser			
[1200]					130					135					140	
[1201]	<210>	66														
[1202]	<211>	273														
[1203]	<212>	PRT														
[1204]	<213>	Homo sapiens														
[1205]	<400>	66														
[1206]	Met	Lys	Ser	Leu	Arg	Val	Leu	Leu	Val	Ile	Leu	Trp	Leu	Gln	Leu	Ser
[1207]	1					5					10				15	
[1208]	Trp	Val	Trp	Ser	Gln	Gln	Lys	Glu	Val	Glu	Gln	Asn	Ser	Gly	Pro	Leu

[1209]	20	25	30
[1210]	Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp		
[1211]	35	40	45
[1212]	Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser		
[1213]	50	55	60
[1214]	Pro Glu Leu Ile Met Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly		
[1215]	65	70	75
[1216]	Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu		
[1217]	85	90	95
[1218]	Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val		
[1219]	100	105	110
[1220]	Gly Pro Ser Gly Thr Tyr Lys Tyr Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu		
[1221]	115	120	125
[1222]	Lys Val Leu Ala Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu		
[1223]	130	135	140
[1224]	Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe		
[1225]	145	150	155
[1226]	Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile		
[1227]	165	170	175
[1228]	Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn		
[1229]	180	185	190
[1230]	Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala		
[1231]	195	200	205
[1232]	Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu		
[1233]	210	215	220
[1234]	Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr		
[1235]	225	230	235
[1236]	Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu		
[1237]	245	250	255
[1238]	Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser		
[1239]	260	265	270
[1240]	Ser		
[1241]	<210> 67		
[1242]	<211> 5		
[1243]	<212> PRT		
[1244]	<213> Homo sapiens		
[1245]	<400> 67		
[1246]	Met Asn His Glu Tyr		
[1247]	1	5	

81

[1287]	<212> PRT															
[1288]	<213> Homo sapiens															
[1289]	<400> 71															
[1290]	Glu	Asp	Leu	Lys	Asn	Val	Phe	Pro	Pro	Glu	Val	Ala	Val	Phe	Glu	Pro
[1291]	1				5					10					15	
[1292]	Ser	Glu	Ala	Glu	Ile	Ser	His	Thr	Gln	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu
[1293]					20					25					30	
[1294]	Ala	Thr	Gly	Phe	Tyr	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser	Trp	Trp	Val	Asn
[1295]					35					40					45	
[1296]	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	Thr	Asp	Pro	Gln	Pro	Leu	Lys
[1297]					50					55					60	
[1298]	Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr	Cys	Leu	Ser	Ser	Arg	Leu
[1299]	65					70					75					80
[1300]	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	Pro	Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys
[1301]						85					90					95
[1302]	Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn	Asp	Glu	Trp	Thr	Gln	Asp
[1303]						100					105					110
[1304]	Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	Ser	Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg
[1305]						115					120					125
[1306]	Ala	Asp	Cys	Gly	Phe	Thr	Ser	Glu	Ser	Tyr	Gln	Gln	Gly	Val	Leu	Ser
[1307]						130					135					140
[1308]	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala
[1309]	145						150					155				160
[1310]	Val	Leu	Val	Ser	Ala	Leu	Val	Leu	Met	Ala	Met	Val	Lys	Arg	Lys	Asp
[1311]						165					170					175
[1312]	Ser	Arg	Gly													
[1313]	<210> 72															
[1314]	<211> 311															
[1315]	<212> PRT															
[1316]	<213> Homo sapiens															
[1317]	<400> 72															
[1318]	Met	Gly	Pro	Gln	Leu	Leu	Gly	Tyr	Val	Val	Leu	Cys	Leu	Leu	Gly	Ala
[1319]	1					5					10					15
[1320]	Gly	Pro	Leu	Glu	Ala	Gln	Val	Thr	Gln	Asn	Pro	Arg	Tyr	Leu	Ile	Thr
[1321]						20					25					30
[1322]	Val	Thr	Gly	Lys	Lys	Leu	Thr	Val	Thr	Cys	Ser	Gln	Asn	Met	Asn	His
[1323]						35					40					45
[1324]	Glu	Tyr	Met	Ser	Trp	Tyr	Arg	Gln	Asp	Pro	Gly	Leu	Gly	Leu	Arg	Gln
[1325]						50					55					60

[1326]	Ile Tyr Tyr Ser Met Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro
[1327]	65 70 75 80
[1328]	Glu Gly Tyr Lys Val Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile
[1329]	85 90 95
[1330]	Leu Glu Ser Pro Ser Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
[1331]	100 105 110
[1332]	Ser Pro Gly Gly Ser Gly Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg
[1333]	115 120 125
[1334]	Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala
[1335]	130 135 140
[1336]	Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
[1337]	145 150 155 160
[1338]	Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser
[1339]	165 170 175
[1340]	Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
[1341]	180 185 190
[1342]	Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu
[1343]	195 200 205
[1344]	Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn
[1345]	210 215 220
[1346]	His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
[1347]	225 230 235 240
[1348]	Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu
[1349]	245 250 255
[1350]	Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln
[1351]	260 265 270
[1352]	Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
[1353]	275 280 285
[1354]	Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
[1355]	290 295 300
[1356]	Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
[1357]	305 310
[1358]	<210> 73
[1359]	<211> 6
[1360]	<212> PRT
[1361]	<213> Homo sapiens
[1362]	<400> 73
[1363]	Asp Arg Gly Ser Gln Ser
[1364]	1 5

84

[1404]	<212>	PRT
[1405]	<213>	Homo sapiens
[1406]	<400>	77
[1407]	Tyr Ile Gln Lys Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys	
[1408]	1 5 10 15	
[1409]	Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr	
[1410]	20 25 30	
[1411]	Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr	
[1412]	35 40 45	
[1413]	Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala	
[1414]	50 55 60	
[1415]	Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser	
[1416]	65 70 75 80	
[1417]	Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp	
[1418]	85 90 95	
[1419]	Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe	
[1420]	100 105 110	
[1421]	Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala	
[1422]	115 120 125	
[1423]	Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser	
[1424]	130 135 140	
[1425]	<210>	78
[1426]	<211>	274
[1427]	<212>	PRT
[1428]	<213>	Homo sapiens
[1429]	<400>	78
[1430]	Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser	
[1431]	1 5 10 15	
[1432]	Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu	
[1433]	20 25 30	
[1434]	Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp	
[1435]	35 40 45	
[1436]	Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser	
[1437]	50 55 60	
[1438]	Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly	
[1439]	65 70 75 80	
[1440]	Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu	
[1441]	85 90 95	
[1442]	Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val	

[1443]	100	105	110
[1444]	Val Ser Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr His		
[1445]	115	120	125
[1446]	Leu Ile Ile Gln Pro Tyr Ile Gln Lys Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln		
[1447]	130	135	140
[1448]	Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp		
[1449]	145	150	155
[1450]	Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr		
[1451]	165	170	175
[1452]	Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser		
[1453]	180	185	190
[1454]	Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn		
[1455]	195	200	205
[1456]	Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro		
[1457]	210	215	220
[1458]	Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp		
[1459]	225	230	235
[1460]	Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu		
[1461]	245	250	255
[1462]	Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp		
[1463]	260	265	270
[1464]	Ser Ser		
[1465]	<210> 79		
[1466]	<211> 5		
[1467]	<212> PRT		
[1468]	<213> Homo sapiens		
[1469]	<400> 79		
[1470]	Pro Arg His Asp Thr		
[1471]	1	5	
[1472]	<210> 80		
[1473]	<211> 6		
[1474]	<212> PRT		
[1475]	<213> Homo sapiens		
[1476]	<400> 80		
[1477]	Phe Tyr Glu Lys Met Gln		
[1478]	1	5	
[1479]	<210> 81		
[1480]	<211> 14		
[1481]	<212> PRT		

[1482]	<213>	Homo sapiens
[1483]	<400>	81
[1484]	Cys Ala Ser Ser Leu Gly Arg Gly Gly Gln Pro Gln His Phe	
[1485]	1	5 10
[1486]	<210>	82
[1487]	<211>	142
[1488]	<212>	PRT
[1489]	<213>	Homo sapiens
[1490]	<400>	82
[1491]	Met Leu Ser Pro Asp Leu Pro Asp Ser Ala Trp Asn Thr Arg Leu Leu	
[1492]	1	5 10 15
[1493]	Cys His Val Met Leu Cys Leu Leu Gly Ala Val Ser Val Ala Ala Gly	
[1494]	20	25 30
[1495]	Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu Ile Lys Glu Lys Arg Glu Thr Ala	
[1496]	35	40 45
[1497]	Thr Leu Lys Cys Tyr Pro Ile Pro Arg His Asp Thr Val Tyr Trp Tyr	
[1498]	50	55 60
[1499]	Gln Gln Gly Pro Gly Gln Asp Pro Gln Phe Leu Ile Ser Phe Tyr Glu	
[1500]	65	70 75 80
[1501]	Lys Met Gln Ser Asp Lys Gly Ser Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Gln	
[1502]	85	90 95
[1503]	Gln Phe Ser Asp Tyr His Ser Glu Leu Asn Met Ser Ser Leu Glu Leu	
[1504]	100	105 110
[1505]	Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Leu Gly Arg Gly Gly	
[1506]	115	120 125
[1507]	Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser Ile Leu	
[1508]	130	135 140
[1509]	<210>	83
[1510]	<211>	177
[1511]	<212>	PRT
[1512]	<213>	Homo sapiens
[1513]	<400>	83
[1514]	Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro	
[1515]	1	5 10 15
[1516]	Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu	
[1517]	20	25 30
[1518]	Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn	
[1519]	35	40 45
[1520]	Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys	

[1521]	50	55	60
[1522]	Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu		
[1523]	65	70	75
[1524]	Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys		
[1525]	85	90	95
[1526]	Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp		
[1527]	100	105	110
[1528]	Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg		
[1529]	115	120	125
[1530]	Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser		
[1531]	130	135	140
[1532]	Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala		
[1533]	145	150	155
[1534]	Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp		
[1535]	165	170	175
[1536]	Phe		
[1537]	<210> 84		
[1538]	<211> 319		
[1539]	<212> PRT		
[1540]	<213> Homo sapiens		
[1541]	<400> 84		
[1542]	Met Leu Ser Pro Asp Leu Pro Asp Ser Ala Trp Asn Thr Arg Leu Leu		
[1543]	1	5	10
[1544]	Cys His Val Met Leu Cys Leu Leu Gly Ala Val Ser Val Ala Ala Gly		
[1545]	20	25	30
[1546]	Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu Ile Lys Glu Lys Arg Glu Thr Ala		
[1547]	35	40	45
[1548]	Thr Leu Lys Cys Tyr Pro Ile Pro Arg His Asp Thr Val Tyr Trp Tyr		
[1549]	50	55	60
[1550]	Gln Gln Gly Pro Gly Gln Asp Pro Gln Phe Leu Ile Ser Phe Tyr Glu		
[1551]	65	70	75
[1552]	Lys Met Gln Ser Asp Lys Gly Ser Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Gln		
[1553]	85	90	95
[1554]	Gln Phe Ser Asp Tyr His Ser Glu Leu Asn Met Ser Ser Leu Glu Leu		
[1555]	100	105	110
[1556]	Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Leu Gly Arg Gly Gly		
[1557]	115	120	125
[1558]	Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser Ile Leu Glu Asp		
[1559]	130	135	140

[1560]	Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu
[1561]	145 150 155 160
[1562]	Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr
[1563]	165 170 175
[1564]	Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys
[1565]	180 185 190
[1566]	Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln
[1567]	195 200 205
[1568]	Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val
[1569]	210 215 220
[1570]	Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val
[1571]	225 230 235 240
[1572]	Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala
[1573]	245 250 255
[1574]	Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp
[1575]	260 265 270
[1576]	Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr
[1577]	275 280 285
[1578]	Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu
[1579]	290 295 300
[1580]	Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Phe
[1581]	305 310 315
[1582]	<210> 85
[1583]	<211> 6
[1584]	<212> PRT
[1585]	<213> Homo sapiens
[1586]	<400> 85
[1587]	Asp Ser Ala Ile Tyr Asn
[1588]	1 5
[1589]	<210> 86
[1590]	<211> 3
[1591]	<212> PRT
[1592]	<213> Homo sapiens
[1593]	<400> 86
[1594]	Ile Gln Ser
[1595]	1
[1596]	<210> 87
[1597]	<211> 15
[1598]	<212> PRT

[1599]	<213> Homo sapiens
[1600]	<400> 87
[1601]	Cys Ala Val Arg Pro Thr Ser Gly Gly Ser Tyr Ile Pro Thr Phe
[1602]	1 5 10 15
[1603]	<210> 88
[1604]	<211> 133
[1605]	<212> PRT
[1606]	<213> Homo sapiens
[1607]	<400> 88
[1608]	Met Glu Thr Leu Leu Gly Leu Leu Ile Leu Trp Leu Gln Leu Gln Trp
[1609]	1 5 10 15
[1610]	Val Ser Ser Lys Gln Glu Val Thr Gln Ile Pro Ala Ala Leu Ser Val
[1611]	20 25 30
[1612]	Pro Glu Gly Glu Asn Leu Val Leu Asn Cys Ser Phe Thr Asp Ser Ala
[1613]	35 40 45
[1614]	Ile Tyr Asn Leu Gln Trp Phe Arg Gln Asp Pro Gly Lys Gly Leu Thr
[1615]	50 55 60
[1616]	Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser Ser Gln Arg Glu Gln Thr Ser Gly Arg
[1617]	65 70 75 80
[1618]	Leu Asn Ala Ser Leu Asp Lys Ser Ser Gly Arg Ser Thr Leu Tyr Ile
[1619]	85 90 95
[1620]	Ala Ala Ser Gln Pro Gly Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg
[1621]	100 105 110
[1622]	Pro Thr Ser Gly Gly Ser Tyr Ile Pro Thr Phe Gly Arg Gly Thr Ser
[1623]	115 120 125
[1624]	Leu Ile Val His Pro
[1625]	130
[1626]	<210> 89
[1627]	<211> 141
[1628]	<212> PRT
[1629]	<213> Homo sapiens
[1630]	<400> 89
[1631]	Tyr Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
[1632]	1 5 10 15
[1633]	Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
[1634]	20 25 30
[1635]	Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
[1636]	35 40 45
[1637]	Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala

[1638]	50	55	60
[1639]	Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser		
[1640]	65	70	75 80
[1641]	Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp		
[1642]	85	90	95
[1643]	Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe		
[1644]	100	105	110
[1645]	Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala		
[1646]	115	120	125
[1647]	Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser		
[1648]	130	135	140
[1649]	<210> 90		
[1650]	<211> 274		
[1651]	<212> PRT		
[1652]	<213> Homo sapiens		
[1653]	<400> 90		
[1654]	Met Glu Thr Leu Leu Gly Leu Leu Ile Leu Trp Leu Gln Leu Gln Trp		
[1655]	1	5	10 15
[1656]	Val Ser Ser Lys Gln Glu Val Thr Gln Ile Pro Ala Ala Leu Ser Val		
[1657]	20	25	30
[1658]	Pro Glu Gly Glu Asn Leu Val Leu Asn Cys Ser Phe Thr Asp Ser Ala		
[1659]	35	40	45
[1660]	Ile Tyr Asn Leu Gln Trp Phe Arg Gln Asp Pro Gly Lys Gly Leu Thr		
[1661]	50	55	60
[1662]	Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser Ser Gln Arg Glu Gln Thr Ser Gly Arg		
[1663]	65	70	75 80
[1664]	Leu Asn Ala Ser Leu Asp Lys Ser Ser Gly Arg Ser Thr Leu Tyr Ile		
[1665]	85	90	95
[1666]	Ala Ala Ser Gln Pro Gly Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg		
[1667]	100	105	110
[1668]	Pro Thr Ser Gly Gly Ser Tyr Ile Pro Thr Phe Gly Arg Gly Thr Ser		
[1669]	115	120	125
[1670]	Leu Ile Val His Pro Tyr Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln		
[1671]	130	135	140
[1672]	Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp		
[1673]	145	150	155 160
[1674]	Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr		
[1675]	165	170	175
[1676]	Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser		

[1677]	180	185	190
[1678]	Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn		
[1679]	195	200	205
[1680]	Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro		
[1681]	210	215	220
[1682]	Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp		
[1683]	225	230	235
[1684]	Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu		
[1685]	245	250	255
[1686]	Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp		
[1687]	260	265	270
[1688]	Ser Ser		
[1689]	<210> 91		
[1690]	<211> 5		
[1691]	<212> PRT		
[1692]	<213> Homo sapiens		
[1693]	<400> 91		
[1694]	Met Asn His Glu Tyr		
[1695]	1	5	
[1696]	<210> 92		
[1697]	<211> 6		
[1698]	<212> PRT		
[1699]	<213> Homo sapiens		
[1700]	<400> 92		
[1701]	Ser Val Gly Ala Gly Ile		
[1702]	1	5	
[1703]	<210> 93		
[1704]	<211> 14		
[1705]	<212> PRT		
[1706]	<213> Homo sapiens		
[1707]	<400> 93		
[1708]	Cys Ala Ser Ser Tyr Val Gly Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe		
[1709]	1	5	10
[1710]	<210> 94		
[1711]	<211> 132		
[1712]	<212> PRT		
[1713]	<213> Homo sapiens		
[1714]	<400> 94		
[1715]	Met Ser Ile Gly Leu Leu Cys Cys Ala Ala Leu Ser Leu Leu Trp Ala		

[1716]	1	5	10	15
[1717]	Gly Pro Val Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Gln Val Leu			
[1718]	20	25	30	
[1719]	Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met Asn His			
[1720]	35	40	45	
[1721]	Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu			
[1722]	50	55	60	
[1723]	Ile His Tyr Ser Val Gly Ala Gly Ile Thr Asp Gln Gly Glu Val Pro			
[1724]	65	70	75	80
[1725]	Asn Gly Tyr Asn Val Ser Arg Ser Thr Thr Glu Asp Phe Pro Leu Arg			
[1726]	85	90	95	
[1727]	Leu Leu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser			
[1728]	100	105	110	
[1729]	Ser Tyr Val Gly Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg			
[1730]	115	120	125	
[1731]	Leu Thr Val Leu			
[1732]	130			
[1733]	<210> 95			
[1734]	<211> 179			
[1735]	<212> PRT			
[1736]	<213> Homo sapiens			
[1737]	<400> 95			
[1738]	Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro			
[1739]	1	5	10	15
[1740]	Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu			
[1741]	20	25	30	
[1742]	Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn			
[1743]	35	40	45	
[1744]	Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys			
[1745]	50	55	60	
[1746]	Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu			
[1747]	65	70	75	80
[1748]	Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys			
[1749]	85	90	95	
[1750]	Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp			
[1751]	100	105	110	
[1752]	Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg			
[1753]	115	120	125	
[1754]	Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser			

[1755]	130	135	140
[1756]	Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala		
[1757]	145	150	155
[1758]	Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp		
[1759]	165	170	175
[1760]	Ser Arg Gly		
[1761]	<210> 96		
[1762]	<211> 311		
[1763]	<212> PRT		
[1764]	<213> Homo sapiens		
[1765]	<400> 96		
[1766]	Met Ser Ile Gly Leu Leu Cys Cys Ala Ala Leu Ser Leu Leu Trp Ala		
[1767]	1	5	10
[1768]	Gly Pro Val Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Gln Val Leu		
[1769]	20	25	30
[1770]	Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met Asn His		
[1771]	35	40	45
[1772]	Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu		
[1773]	50	55	60
[1774]	Ile His Tyr Ser Val Gly Ala Gly Ile Thr Asp Gln Gly Glu Val Pro		
[1775]	65	70	75
[1776]	Asn Gly Tyr Asn Val Ser Arg Ser Thr Thr Glu Asp Phe Pro Leu Arg		
[1777]	85	90	95
[1778]	Leu Leu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser		
[1779]	100	105	110
[1780]	Ser Tyr Val Gly Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg		
[1781]	115	120	125
[1782]	Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala		
[1783]	130	135	140
[1784]	Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr		
[1785]	145	150	155
[1786]	Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser		
[1787]	165	170	175
[1788]	Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro		
[1789]	180	185	190
[1790]	Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu		
[1791]	195	200	205
[1792]	Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn		
[1793]	210	215	220

[1794]	His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
[1795]	225 230 235 240
[1796]	Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu
[1797]	245 250 255
[1798]	Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln
[1799]	260 265 270
[1800]	Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
[1801]	275 280 285
[1802]	Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
[1803]	290 295 300
[1804]	Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
[1805]	305 310
[1806]	<210> 97
[1807]	<211> 9
[1808]	<212> PRT
[1809]	<213> Homo sapiens
[1810]	<400> 97
[1811]	Ser Leu Leu Gln His Leu Ile Gly Leu
[1812]	1 5
[1813]	<210> 98
[1814]	<211> 9
[1815]	<212> PRT
[1816]	<213> Homo sapiens
[1817]	<400> 98
[1818]	Ala Leu Leu Gln His Leu Ile Gly Leu
[1819]	1 5
[1820]	<210> 99
[1821]	<211> 9
[1822]	<212> PRT
[1823]	<213> Homo sapiens
[1824]	<400> 99
[1825]	Ser Ala Leu Gln His Leu Ile Gly Leu
[1826]	1 5
[1827]	<210> 100
[1828]	<211> 9
[1829]	<212> PRT
[1830]	<213> Homo sapiens
[1831]	<400> 100
[1832]	Ser Leu Ala Gln His Leu Ile Gly Leu

[1833]	1	5
[1834]	<210>	101
[1835]	<211>	9
[1836]	<212>	PRT
[1837]	<213>	Homo sapiens
[1838]	<400>	101
[1839]	Ser Leu Leu Ala His Leu Ile Gly Leu	
[1840]	1	5
[1841]	<210>	102
[1842]	<211>	9
[1843]	<212>	PRT
[1844]	<213>	Homo sapiens
[1845]	<400>	102
[1846]	Ser Leu Leu Gln Ala Leu Ile Gly Leu	
[1847]	1	5
[1848]	<210>	103
[1849]	<211>	9
[1850]	<212>	PRT
[1851]	<213>	Homo sapiens
[1852]	<400>	103
[1853]	Ser Leu Leu Gln His Ala Ile Gly Leu	
[1854]	1	5
[1855]	<210>	104
[1856]	<211>	9
[1857]	<212>	PRT
[1858]	<213>	Homo sapiens
[1859]	<400>	104
[1860]	Ser Leu Leu Gln His Leu Ala Gly Leu	
[1861]	1	5
[1862]	<210>	105
[1863]	<211>	9
[1864]	<212>	PRT
[1865]	<213>	Homo sapiens
[1866]	<400>	105
[1867]	Ser Leu Leu Gln His Leu Ile Ala Leu	
[1868]	1	5
[1869]	<210>	106
[1870]	<211>	9
[1871]	<212>	PRT

[1872] <213> Homo sapiens
[1873] <400> 106
[1874] Ser Leu Leu Gln His Leu Ile Gly Ala
[1875] 1 5
[1876] <210> 107
[1877] <211> 9
[1878] <212> PRT
[1879] <213> Homo sapiens
[1880] <400> 107
[1881] Thr Leu Leu Gln His Leu Ile Gly Leu
[1882] 1 5
[1883] <210> 108
[1884] <211> 9
[1885] <212> PRT
[1886] <213> Homo sapiens
[1887] <400> 108
[1888] Ser Thr Leu Gln His Leu Ile Gly Leu
[1889] 1 5
[1890] <210> 109
[1891] <211> 9
[1892] <212> PRT
[1893] <213> Homo sapiens
[1894] <400> 109
[1895] Ser Leu Thr Gln His Leu Ile Gly Leu
[1896] 1 5
[1897] <210> 110
[1898] <211> 9
[1899] <212> PRT
[1900] <213> Homo sapiens
[1901] <400> 110
[1902] Ser Leu Leu Thr His Leu Ile Gly Leu
[1903] 1 5
[1904] <210> 111
[1905] <211> 9
[1906] <212> PRT
[1907] <213> Homo sapiens
[1908] <400> 111
[1909] Ser Leu Leu Gln Thr Leu Ile Gly Leu
[1910] 1 5

[1911] <210> 112
[1912] <211> 9
[1913] <212> PRT
[1914] <213> Homo sapiens
[1915] <400> 112
[1916] Ser Leu Leu Gln His Thr Ile Gly Leu
[1917] 1 5
[1918] <210> 113
[1919] <211> 9
[1920] <212> PRT
[1921] <213> Homo sapiens
[1922] <400> 113
[1923] Ser Leu Leu Gln His Leu Thr Gly Leu
[1924] 1 5
[1925] <210> 114
[1926] <211> 9
[1927] <212> PRT
[1928] <213> Homo sapiens
[1929] <400> 114
[1930] Ser Leu Leu Gln His Leu Ile Thr Leu
[1931] 1 5
[1932] <210> 115
[1933] <211> 9
[1934] <212> PRT
[1935] <213> Homo sapiens
[1936] <400> 115
[1937] Ser Leu Leu Gln His Leu Ile Gly Thr
[1938] 1 5
[1939] <210> 116
[1940] <211> 9
[1941] <212> PRT
[1942] <213> Homo sapiens
[1943] <400> 116
[1944] Ser Ile Leu Gln Thr Leu Ile Leu Val
[1945] 1 5
[1946] <210> 117
[1947] <211> 9
[1948] <212> PRT
[1949] <213> Homo sapiens

[1950] <400> 117
[1951] Ser Leu Ile Glu His Leu Gln Gly Leu
[1952] 1 5
[1953] <210> 118
[1954] <211> 9
[1955] <212> PRT
[1956] <213> Homo sapiens
[1957] <400> 118
[1958] Ser Leu Ile Gln His Leu Glu Glu Ile
[1959] 1 5
[1960] <210> 119
[1961] <211> 9
[1962] <212> PRT
[1963] <213> Homo sapiens
[1964] <400> 119
[1965] Ser Leu Leu Lys Asn Leu Ile Tyr Leu
[1966] 1 5
[1967] <210> 120
[1968] <211> 9
[1969] <212> PRT
[1970] <213> Homo sapiens
[1971] <400> 120
[1972] Ser Leu Leu Asn His Leu Pro Tyr Leu
[1973] 1 5
[1974] <210> 121
[1975] <211> 9
[1976] <212> PRT
[1977] <213> Homo sapiens
[1978] <400> 121
[1979] Ser Leu Leu Gln His Val Leu Leu Leu
[1980] 1 5
[1981] <210> 122
[1982] <211> 9
[1983] <212> PRT
[1984] <213> Homo sapiens
[1985] <400> 122
[1986] Ser Leu Leu Gln Lys Gln Ile Met Leu
[1987] 1 5
[1988] <210> 123

[1989]	<211>	9
[1990]	<212>	PRT
[1991]	<213>	Homo sapiens
[1992]	<400>	123
[1993]	Ser Leu Ser Gln Glu Leu Val Gly Val	
[1994]	1	5
[1995]	<210>	124
[1996]	<211>	9
[1997]	<212>	PRT
[1998]	<213>	Homo sapiens
[1999]	<400>	124
[2000]	Ser Val Leu Gly Ala Leu Ile Gly Val	
[2001]	1	5
[2002]	<210>	125
[2003]	<211>	9
[2004]	<212>	PRT
[2005]	<213>	Homo sapiens
[2006]	<400>	125
[2007]	Val Leu Leu His His Gln Ile Gly Leu	
[2008]	1	5
[2009]	<210>	126
[2010]	<211>	9
[2011]	<212>	PRT
[2012]	<213>	Homo sapiens
[2013]	<400>	126
[2014]	Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Val	
[2015]	1	5
[2016]	<210>	127
[2017]	<211>	6
[2018]	<212>	PRT
[2019]	<213>	Homo sapiens
[2020]	<400>	127
[2021]	Ser Ser Asn Phe Tyr Ala	
[2022]	1	5
[2023]	<210>	128
[2024]	<211>	3
[2025]	<212>	PRT
[2026]	<213>	Homo sapiens
[2027]	<400>	128

[2028]	Met Thr Leu
[2029]	1
[2030]	<210> 129
[2031]	<211> 11
[2032]	<212> PRT
[2033]	<213> Homo sapiens
[2034]	<400> 129
[2035]	Cys Ala Leu Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe
[2036]	1 5 10
[2037]	<210> 130
[2038]	<211> 132
[2039]	<212> PRT
[2040]	<213> Homo sapiens
[2041]	<400> 130
[2042]	Met Glu Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro Leu Leu Ile Leu Trp Phe His
[2043]	1 5 10 15
[2044]	Leu Asp Cys Val Ser Ser Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser
[2045]	20 25 30
[2046]	Leu His Val Gln Glu Gly Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro
[2047]	35 40 45
[2048]	Ser Ser Asn Phe Tyr Ala Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys
[2049]	50 55 60
[2050]	Ser Pro Glu Ala Leu Phe Val Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys
[2051]	65 70 75 80
[2052]	Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr
[2053]	85 90 95
[2054]	Leu Tyr Ile Lys Gly Ser Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys
[2055]	100 105 110
[2056]	Ala Leu Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu
[2057]	115 120 125
[2058]	Thr Val Lys Pro
[2059]	130
[2060]	<210> 131
[2061]	<211> 141
[2062]	<212> PRT
[2063]	<213> Homo sapiens
[2064]	<400> 131
[2065]	Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
[2066]	1 5 10 15

[2067]	Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
[2068]	20 25 30
[2069]	Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
[2070]	35 40 45
[2071]	Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
[2072]	50 55 60
[2073]	Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
[2074]	65 70 75 80
[2075]	Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
[2076]	85 90 95
[2077]	Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
[2078]	100 105 110
[2079]	Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
[2080]	115 120 125
[2081]	Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
[2082]	130 135 140
[2083]	<210> 132
[2084]	<211> 273
[2085]	<212> PRT
[2086]	<213> Homo sapiens
[2087]	<400> 132
[2088]	Met Glu Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro Leu Leu Ile Leu Trp Phe His
[2089]	1 5 10 15
[2090]	Leu Asp Cys Val Ser Ser Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser
[2091]	20 25 30
[2092]	Leu His Val Gln Glu Gly Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro
[2093]	35 40 45
[2094]	Ser Ser Asn Phe Tyr Ala Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys
[2095]	50 55 60
[2096]	Ser Pro Glu Ala Leu Phe Val Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys
[2097]	65 70 75 80
[2098]	Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr
[2099]	85 90 95
[2100]	Leu Tyr Ile Lys Gly Ser Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys
[2101]	100 105 110
[2102]	Ala Leu Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu
[2103]	115 120 125
[2104]	Thr Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu
[2105]	130 135 140

[2106]	Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe
[2107]	145 150 155 160
[2108]	Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
[2109]	165 170 175
[2110]	Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
[2111]	180 185 190
[2112]	Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
[2113]	195 200 205
[2114]	Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
[2115]	210 215 220
[2116]	Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
[2117]	225 230 235 240
[2118]	Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
[2119]	245 250 255
[2120]	Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
[2121]	260 265 270
[2122]	Ser
[2123]	<210> 133
[2124]	<211> 5
[2125]	<212> PRT
[2126]	<213> Homo sapiens
[2127]	<400> 133
[2128]	Ser Gly His Asn Ser
[2129]	1 5
[2130]	<210> 134
[2131]	<211> 6
[2132]	<212> PRT
[2133]	<213> Homo sapiens
[2134]	<400> 134
[2135]	Phe Asn Asn Asn Val Pro
[2136]	1 5
[2137]	<210> 135
[2138]	<211> 13
[2139]	<212> PRT
[2140]	<213> Homo sapiens
[2141]	<400> 135
[2142]	Cys Ala Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe
[2143]	1 5 10
[2144]	<210> 136

[2145]	<211>	132
[2146]	<212>	PRT
[2147]	<213>	Homo sapiens
[2148]	<400>	136
[2149]	Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala	
[2150]	1 5 10 15	
[2151]	Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr	
[2152]	20 25 30	
[2153]	Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His	
[2154]	35 40 45	
[2155]	Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu	
[2156]	50 55 60	
[2157]	Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro	
[2158]	65 70 75 80	
[2159]	Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu	
[2160]	85 90 95	
[2161]	Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala	
[2162]	100 105 110	
[2163]	Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg	
[2164]	115 120 125	
[2165]	Leu Thr Val Leu	
[2166]	130	
[2167]	<210>	137
[2168]	<211>	179
[2169]	<212>	PRT
[2170]	<213>	Homo sapiens
[2171]	<400>	137
[2172]	Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro	
[2173]	1 5 10 15	
[2174]	Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu	
[2175]	20 25 30	
[2176]	Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn	
[2177]	35 40 45	
[2178]	Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys	
[2179]	50 55 60	
[2180]	Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu	
[2181]	65 70 75 80	
[2182]	Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys	
[2183]	85 90 95	

[2184]	Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
[2185]	100 105 110
[2186]	Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
[2187]	115 120 125
[2188]	Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
[2189]	130 135 140
[2190]	Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
[2191]	145 150 155 160
[2192]	Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
[2193]	165 170 175
[2194]	Ser Arg Gly
[2195]	<210> 138
[2196]	<211> 311
[2197]	<212> PRT
[2198]	<213> Homo sapiens
[2199]	<400> 138
[2200]	Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala
[2201]	1 5 10 15
[2202]	Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
[2203]	20 25 30
[2204]	Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His
[2205]	35 40 45
[2206]	Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu
[2207]	50 55 60
[2208]	Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
[2209]	65 70 75 80
[2210]	Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
[2211]	85 90 95
[2212]	Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
[2213]	100 105 110
[2214]	Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
[2215]	115 120 125
[2216]	Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala
[2217]	130 135 140
[2218]	Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
[2219]	145 150 155 160
[2220]	Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser
[2221]	165 170 175
[2222]	Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro

[2223]	180	185	190
[2224]	Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu		
[2225]	195	200	205
[2226]	Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn		
[2227]	210	215	220
[2228]	His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu		
[2229]	225	230	235
[2230]	Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu		
[2231]	245	250	255
[2232]	Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln		
[2233]	260	265	270
[2234]	Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala		
[2235]	275	280	285
[2236]	Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val		
[2237]	290	295	300
[2238]	Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly		
[2239]	305	310	
[2240]	<210> 139		
[2241]	<211> 9		
[2242]	<212> PRT		
[2243]	<213> Homo sapiens		
[2244]	<400> 139		
[2245]	Leu Leu Leu Val His Leu Ile Pro Val		
[2246]	1	5	
[2247]	<210> 140		
[2248]	<211> 9		
[2249]	<212> PRT		
[2250]	<213> Homo sapiens		
[2251]	<400> 140		
[2252]	Ile Ile Leu Arg His Leu Ile Glu Ile		
[2253]	1	5	
[2254]	<210> 141		
[2255]	<211> 9		
[2256]	<212> PRT		
[2257]	<213> Homo sapiens		
[2258]	<400> 141		
[2259]	Lys Ile Leu Leu His Leu Ile His Ile		
[2260]	1	5	
[2261]	<210> 142		

[2262] <211> 9
[2263] <212> PRT
[2264] <213> Homo sapiens
[2265] <400> 142
[2266] Lys Val Leu Pro His Leu Ile Pro Leu
[2267] 1 5
[2268] <210> 143
[2269] <211> 9
[2270] <212> PRT
[2271] <213> Homo sapiens
[2272] <400> 143
[2273] Ser Ala Leu Val His Leu Ile Pro Val
[2274] 1 5
[2275] <210> 144
[2276] <211> 9
[2277] <212> PRT
[2278] <213> Homo sapiens
[2279] <400> 144
[2280] Asn Ala Leu Val His Leu Ile Glu Val
[2281] 1 5
[2282] <210> 145
[2283] <211> 9
[2284] <212> PRT
[2285] <213> Homo sapiens
[2286] <400> 145
[2287] Val Ala Leu Gly His Leu Ile Gly Ile
[2288] 1 5
[2289] <210> 146
[2290] <211> 9
[2291] <212> PRT
[2292] <213> Homo sapiens
[2293] <400> 146
[2294] Asn Ala Leu Val His Leu Ile Glu Ile
[2295] 1 5
[2296] <210> 147
[2297] <211> 9
[2298] <212> PRT
[2299] <213> Homo sapiens
[2300] <400> 147

[2301] Trp Ala Leu Gly His Leu Ile Gly Ile
[2302] 1 5
[2303] <210> 148
[2304] <211> 9
[2305] <212> PRT
[2306] <213> Homo sapiens
[2307] <400> 148
[2308] Gln Ala Leu Glu His Leu Ile Tyr Ile
[2309] 1 5
[2310] <210> 149
[2311] <211> 9
[2312] <212> PRT
[2313] <213> Homo sapiens
[2314] <400> 149
[2315] Ile Ser Leu Ala His Leu Ile Leu Val
[2316] 1 5
[2317] <210> 150
[2318] <211> 9
[2319] <212> PRT
[2320] <213> Homo sapiens
[2321] <400> 150
[2322] Glu Thr Leu Asp His Leu Ile Ser Leu
[2323] 1 5
[2324] <210> 151
[2325] <211> 9
[2326] <212> PRT
[2327] <213> Homo sapiens
[2328] <400> 151
[2329] Ala Leu Leu Ser His Leu Ile Cys Arg
[2330] 1 5
[2331] <210> 152
[2332] <211> 9
[2333] <212> PRT
[2334] <213> Homo sapiens
[2335] <400> 152
[2336] Lys Glu Leu Arg His Leu Ile Glu Val
[2337] 1 5
[2338] <210> 153
[2339] <211> 9

[2340] <212> PRT
[2341] <213> Homo sapiens
[2342] <400> 153
[2343] Ile Ala Leu Val His Leu Ile Met Val
[2344] 1 5
[2345] <210> 154
[2346] <211> 9
[2347] <212> PRT
[2348] <213> Homo sapiens
[2349] <400> 154
[2350] Cys Trp Leu Cys His Leu Ile Lys Leu
[2351] 1 5
[2352] <210> 155
[2353] <211> 9
[2354] <212> PRT
[2355] <213> Homo sapiens
[2356] <400> 155
[2357] Gly Lys Leu Thr His Leu Ile Pro Val
[2358] 1 5
[2359] <210> 156
[2360] <211> 9
[2361] <212> PRT
[2362] <213> Homo sapiens
[2363] <400> 156
[2364] His Leu Leu Met His Leu Ile Gly Ser
[2365] 1 5
[2366] <210> 157
[2367] <211> 9
[2368] <212> PRT
[2369] <213> Homo sapiens
[2370] <400> 157
[2371] Thr Gln Leu Asp His Leu Ile Pro Gly
[2372] 1 5
[2373] <210> 158
[2374] <211> 9
[2375] <212> PRT
[2376] <213> Homo sapiens
[2377] <400> 158
[2378] Gln Asp Leu Trp His Leu Ile Lys Leu

[2379]	1	5
[2380]	<210> 159	
[2381]	<211> 9	
[2382]	<212> PRT	
[2383]	<213> Homo sapiens	
[2384]	<400> 159	
[2385]	Ile Ala Leu Lys His Leu Ile Pro Thr	
[2386]	1	5
[2387]	<210> 160	
[2388]	<211> 9	
[2389]	<212> PRT	
[2390]	<213> Homo sapiens	
[2391]	<400> 160	
[2392]	Ile Ala Leu Lys His Leu Ile Leu Thr	
[2393]	1	5
[2394]	<210> 161	
[2395]	<211> 9	
[2396]	<212> PRT	
[2397]	<213> Homo sapiens	
[2398]	<400> 161	
[2399]	Leu Gln Leu Ile His Leu Ile Asn Val	
[2400]	1	5
[2401]	<210> 162	
[2402]	<211> 9	
[2403]	<212> PRT	
[2404]	<213> Homo sapiens	
[2405]	<400> 162	
[2406]	Ser Gln Leu Val His Leu Ile Tyr Val	
[2407]	1	5
[2408]	<210> 163	
[2409]	<211> 9	
[2410]	<212> PRT	
[2411]	<213> Homo sapiens	
[2412]	<400> 163	
[2413]	Cys Leu Leu Pro His Leu Ile Gln His	
[2414]	1	5
[2415]	<210> 164	
[2416]	<211> 9	
[2417]	<212> PRT	

[2418] <213> Homo sapiens
[2419] <400> 164
[2420] Met Val Leu Val His Leu Ile His Ser
[2421] 1 5
[2422] <210> 165
[2423] <211> 9
[2424] <212> PRT
[2425] <213> Homo sapiens
[2426] <400> 165
[2427] Ser Asp Leu Phe His Leu Ile Gly Val
[2428] 1 5
[2429] <210> 166
[2430] <211> 9
[2431] <212> PRT
[2432] <213> Homo sapiens
[2433] <400> 166
[2434] Lys Leu Leu Phe His Leu Ile Gln Ser
[2435] 1 5
[2436] <210> 167
[2437] <211> 9
[2438] <212> PRT
[2439] <213> Homo sapiens
[2440] <400> 167
[2441] Lys Leu Leu Leu His Leu Ile Gln Ser
[2442] 1 5
[2443] <210> 168
[2444] <211> 9
[2445] <212> PRT
[2446] <213> Homo sapiens
[2447] <400> 168
[2448] Ser Phe Leu Val His Leu Ile Gly Leu
[2449] 1 5
[2450] <210> 169
[2451] <211> 9
[2452] <212> PRT
[2453] <213> Homo sapiens
[2454] <400> 169
[2455] Tyr Gly Leu Lys His Leu Ile Ser Val
[2456] 1 5

[2457] <210> 170
[2458] <211> 9
[2459] <212> PRT
[2460] <213> Homo sapiens
[2461] <400> 170
[2462] Ser Glu Leu Pro His Leu Ile Gly Ile
[2463] 1 5
[2464] <210> 171
[2465] <211> 9
[2466] <212> PRT
[2467] <213> Homo sapiens
[2468] <400> 171
[2469] Tyr Ala Leu Ser His Leu Ile His Ala
[2470] 1 5
[2471] <210> 172
[2472] <211> 9
[2473] <212> PRT
[2474] <213> Homo sapiens
[2475] <400> 172
[2476] Thr Leu Leu Gly His Leu Ile Ser Lys
[2477] 1 5
[2478] <210> 173
[2479] <211> 9
[2480] <212> PRT
[2481] <213> Homo sapiens
[2482] <400> 173
[2483] Ser Gln Leu Ser His Leu Ile Ala Met
[2484] 1 5
[2485] <210> 174
[2486] <211> 9
[2487] <212> PRT
[2488] <213> Homo sapiens
[2489] <400> 174
[2490] Phe Phe Leu Val His Leu Ile Cys Met
[2491] 1 5
[2492] <210> 175
[2493] <211> 9
[2494] <212> PRT
[2495] <213> Homo sapiens

[2496] <400> 175
[2497] Val Ser Leu His His Leu Ile Asn Ala
[2498] 1 5
[2499] <210> 176
[2500] <211> 9
[2501] <212> PRT
[2502] <213> Homo sapiens
[2503] <400> 176
[2504] Ile Met Leu Ile His Leu Ile Arg Leu
[2505] 1 5
[2506] <210> 177
[2507] <211> 9
[2508] <212> PRT
[2509] <213> Homo sapiens
[2510] <400> 177
[2511] Ile Thr Leu Ile His Leu Ile Arg Leu
[2512] 1 5
[2513] <210> 178
[2514] <211> 9
[2515] <212> PRT
[2516] <213> Homo sapiens
[2517] <400> 178
[2518] Ser Glu Leu Phe His Leu Ile Pro Leu
[2519] 1 5
[2520] <210> 179
[2521] <211> 9
[2522] <212> PRT
[2523] <213> Homo sapiens
[2524] <400> 179
[2525] Ser Val Leu Phe His Leu Ile Pro Leu
[2526] 1 5
[2527] <210> 180
[2528] <211> 9
[2529] <212> PRT
[2530] <213> Homo sapiens
[2531] <400> 180
[2532] Ala Gln Leu Ala His Leu Ile Leu Ser
[2533] 1 5
[2534] <210> 181

[2535] <211> 9
[2536] <212> PRT
[2537] <213> Homo sapiens
[2538] <400> 181
[2539] Phe Leu Leu Gly His Leu Ile Pro Arg
[2540] 1 5
[2541] <210> 182
[2542] <211> 9
[2543] <212> PRT
[2544] <213> Homo sapiens
[2545] <400> 182
[2546] Met Leu Leu Gly His Leu Ile Phe Phe
[2547] 1 5
[2548] <210> 183
[2549] <211> 9
[2550] <212> PRT
[2551] <213> Homo sapiens
[2552] <400> 183
[2553] Val Leu Leu Phe His Leu Ile Glu Glu
[2554] 1 5
[2555] <210> 184
[2556] <211> 9
[2557] <212> PRT
[2558] <213> Homo sapiens
[2559] <400> 184
[2560] Val Phe Leu Arg His Leu Ile Thr Leu
[2561] 1 5
[2562] <210> 185
[2563] <211> 9
[2564] <212> PRT
[2565] <213> Homo sapiens
[2566] <400> 185
[2567] Thr Leu Leu Asp His Leu Ile Phe Lys
[2568] 1 5
[2569] <210> 186
[2570] <211> 9
[2571] <212> PRT
[2572] <213> Homo sapiens
[2573] <400> 186

[2574] Ser Val Leu Val His Leu Ile Pro Ala
[2575] 1 5
[2576] <210> 187
[2577] <211> 9
[2578] <212> PRT
[2579] <213> Homo sapiens
[2580] <400> 187
[2581] Ala Lys Leu Glu His Leu Ile Tyr Leu
[2582] 1 5
[2583] <210> 188
[2584] <211> 9
[2585] <212> PRT
[2586] <213> Homo sapiens
[2587] <400> 188
[2588] Ser Leu Leu Pro His Leu Ile Leu Ser
[2589] 1 5
[2590] <210> 189
[2591] <211> 9
[2592] <212> PRT
[2593] <213> Homo sapiens
[2594] <400> 189
[2595] Ser Ile Leu Gly His Leu Ile Cys Ser
[2596] 1 5
[2597] <210> 190
[2598] <211> 9
[2599] <212> PRT
[2600] <213> Homo sapiens
[2601] <400> 190
[2602] Gln Ser Leu Glu His Leu Ile Tyr Ile
[2603] 1 5
[2604] <210> 191
[2605] <211> 9
[2606] <212> PRT
[2607] <213> Homo sapiens
[2608] <400> 191
[2609] Tyr Ile Leu Asn His Leu Ile Asn Pro
[2610] 1 5
[2611] <210> 192
[2612] <211> 9

[2613] <212> PRT
[2614] <213> Homo sapiens
[2615] <400> 192
[2616] Tyr Lys Leu Leu His Leu Ile Trp Ile
[2617] 1 5
[2618] <210> 193
[2619] <211> 9
[2620] <212> PRT
[2621] <213> Homo sapiens
[2622] <400> 193
[2623] Lys Leu Leu Cys His Leu Ile Glu His
[2624] 1 5
[2625] <210> 194
[2626] <211> 9
[2627] <212> PRT
[2628] <213> Homo sapiens
[2629] <400> 194
[2630] Ala Leu Leu Asp His Leu Ile Thr His
[2631] 1 5
[2632] <210> 195
[2633] <211> 9
[2634] <212> PRT
[2635] <213> Homo sapiens
[2636] <400> 195
[2637] Phe Met Leu Ser His Leu Ile Gln His
[2638] 1 5
[2639] <210> 196
[2640] <211> 7
[2641] <212> PRT
[2642] <213> Homo sapiens
[2643] <400> 196
[2644] Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu
[2645] 1 5
[2646] <210> 197
[2647] <211> 6
[2648] <212> PRT
[2649] <213> Homo sapiens
[2650] <400> 197
[2651] Ile Tyr Ser Asn Gly Asp

[2652]	1	5
[2653]	<210>	198
[2654]	<211>	6
[2655]	<212>	PRT
[2656]	<213>	Homo sapiens
[2657]	<400>	198
[2658]	Thr Tyr Ser Ser Gly Asn	
[2659]	1	5
[2660]	<210>	199
[2661]	<211>	6
[2662]	<212>	PRT
[2663]	<213>	Homo sapiens
[2664]	<400>	199
[2665]	Ile Tyr Ser Asn Gly Asp	
[2666]	1	5
[2667]	<210>	200
[2668]	<211>	7
[2669]	<212>	PRT
[2670]	<213>	Homo sapiens
[2671]	<400>	200
[2672]	Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln	
[2673]	1	5
[2674]	<210>	201
[2675]	<211>	6
[2676]	<212>	PRT
[2677]	<213>	Homo sapiens
[2678]	<400>	201
[2679]	Ile Tyr Ser Asn Gly Asp	
[2680]	1	5
[2681]	<210>	202
[2682]	<211>	6
[2683]	<212>	PRT
[2684]	<213>	Homo sapiens
[2685]	<400>	202
[2686]	Ile Tyr Ser Asn Gly Asp	
[2687]	1	5
[2688]	<210>	203
[2689]	<211>	7
[2690]	<212>	PRT

[2691]	<213>	Homo sapiens
[2692]	<400>	203
[2693]	Ile Gln Ser Ser Gln Arg Glu	
[2694]	1	5
[2695]	<210>	204
[2696]	<211>	7
[2697]	<212>	PRT
[2698]	<213>	Homo sapiens
[2699]	<400>	204
[2700]	Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu	
[2701]	1	5

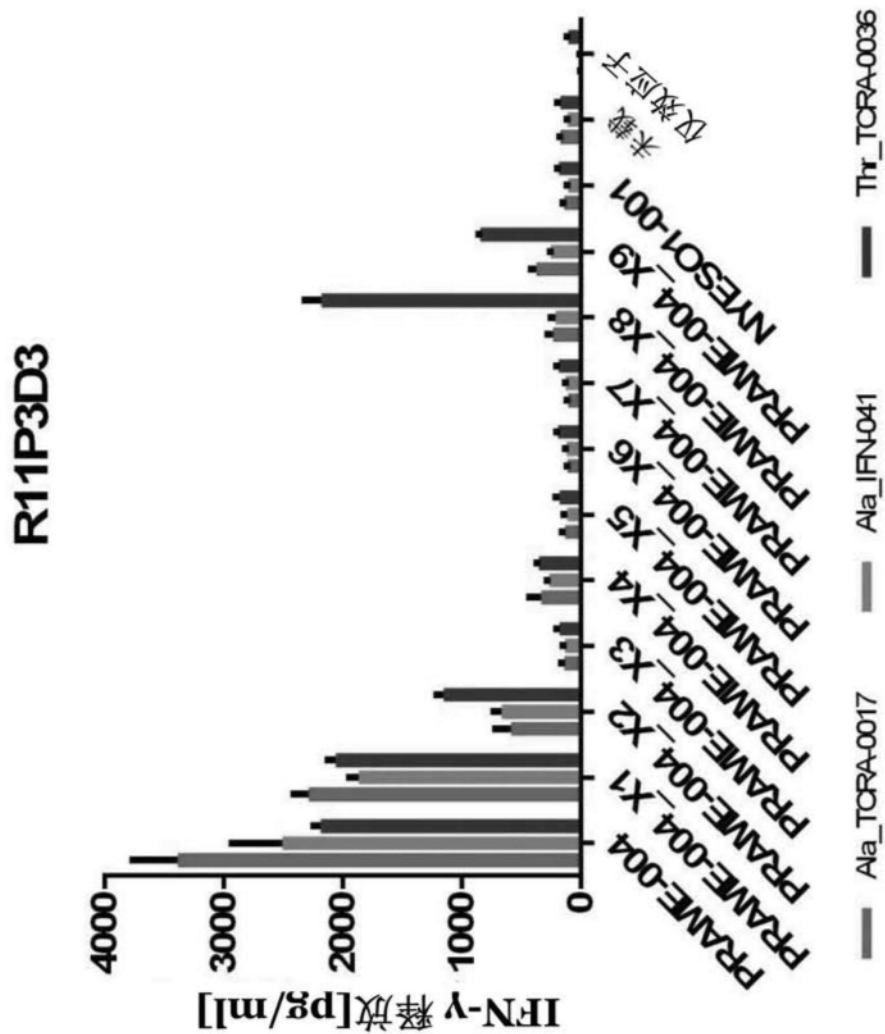


图1

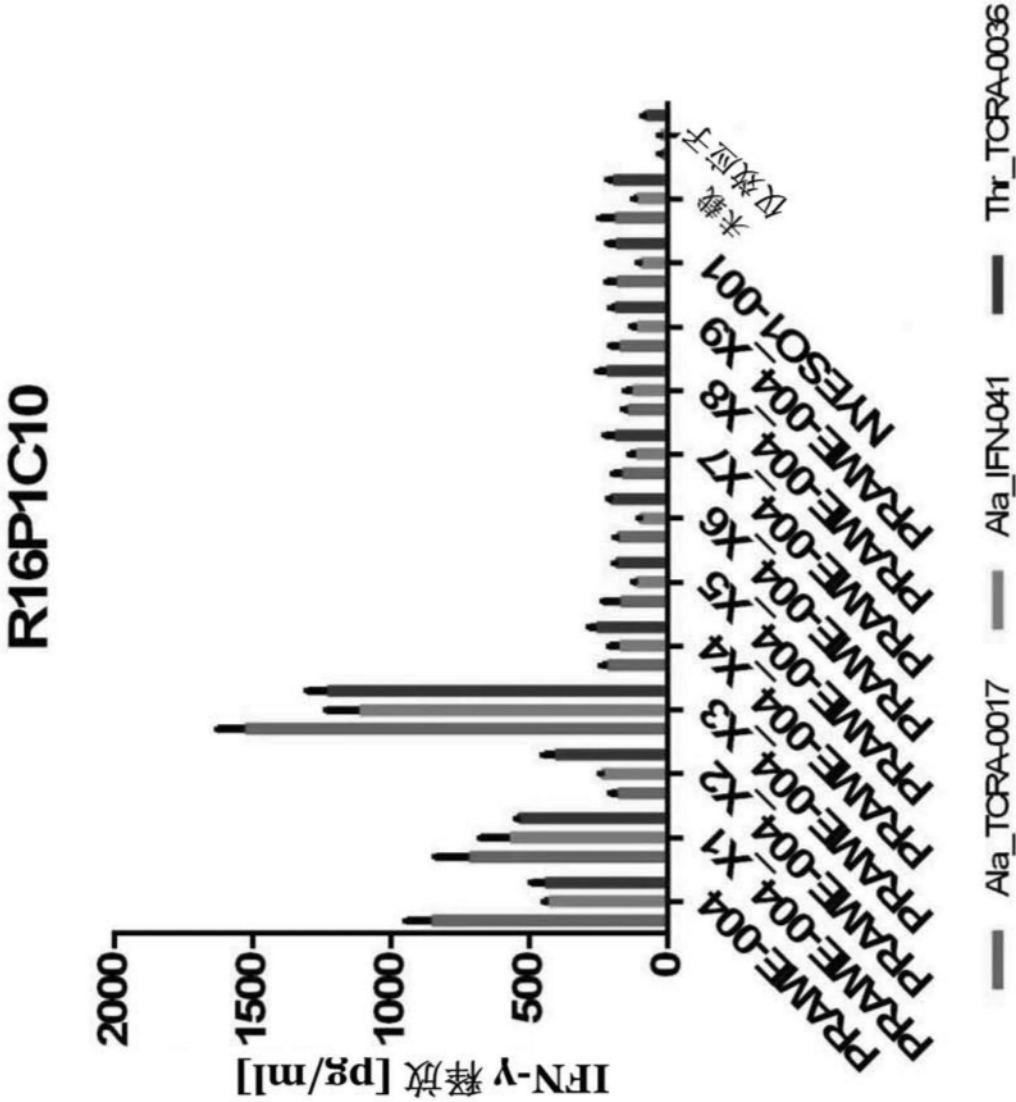


图2

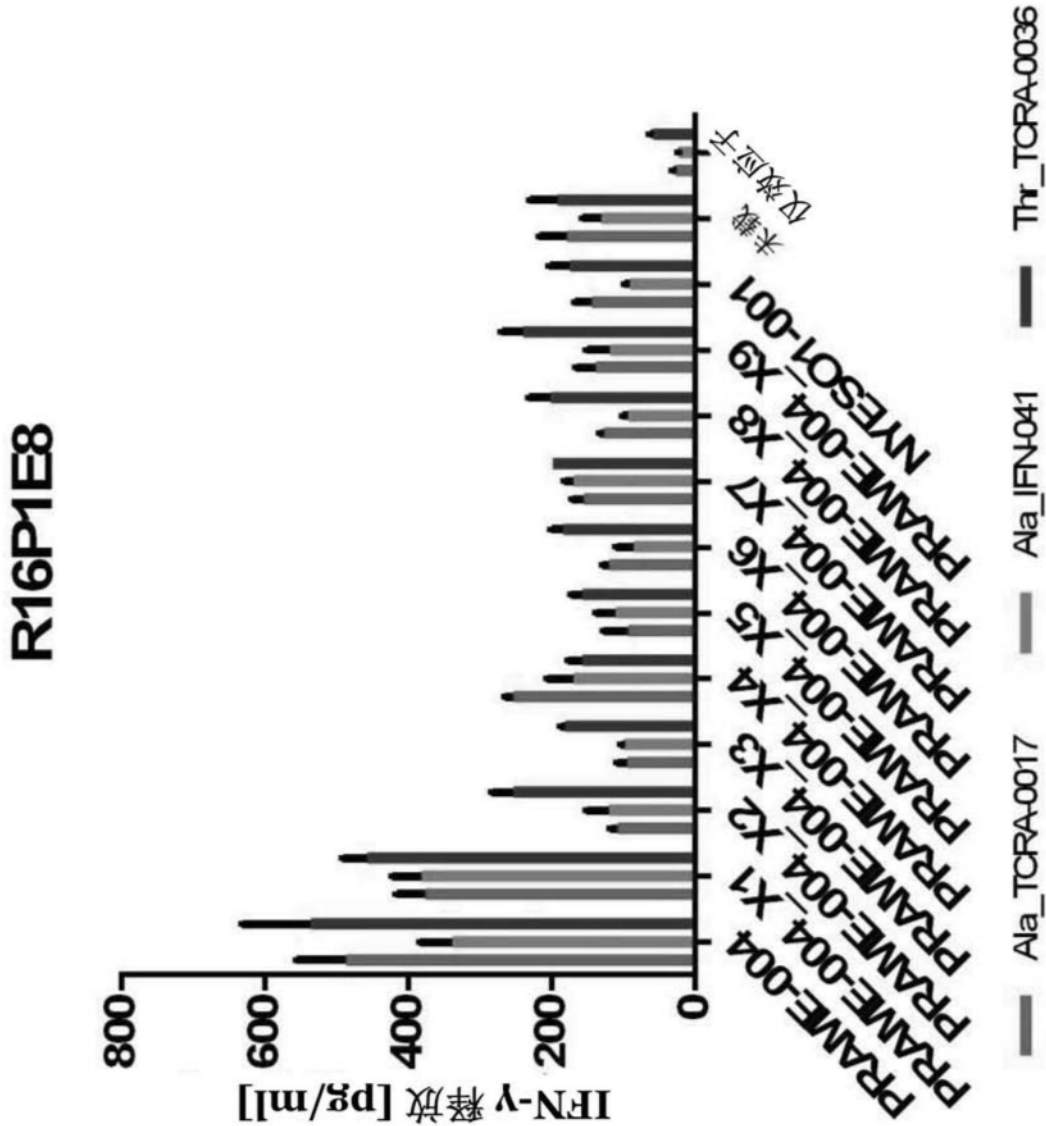


图3

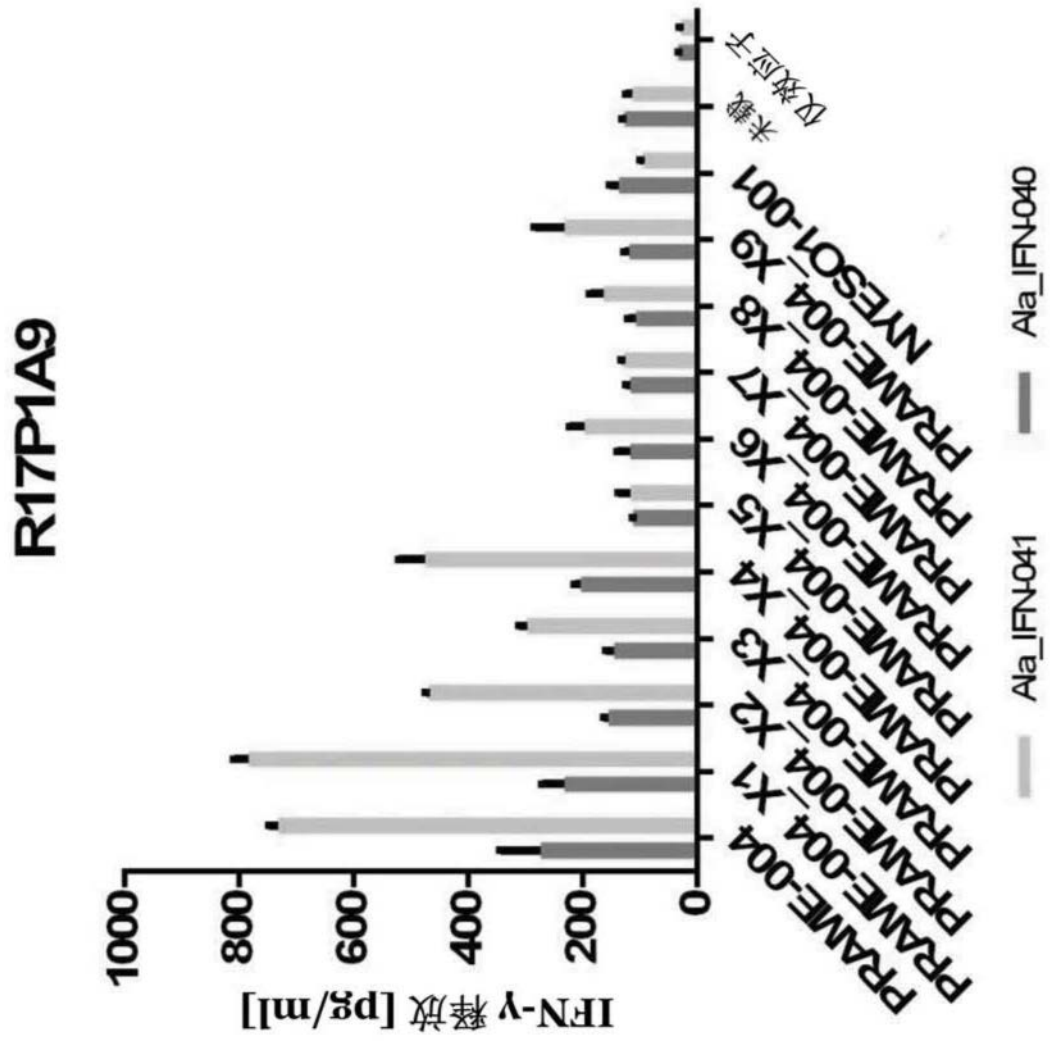


图4

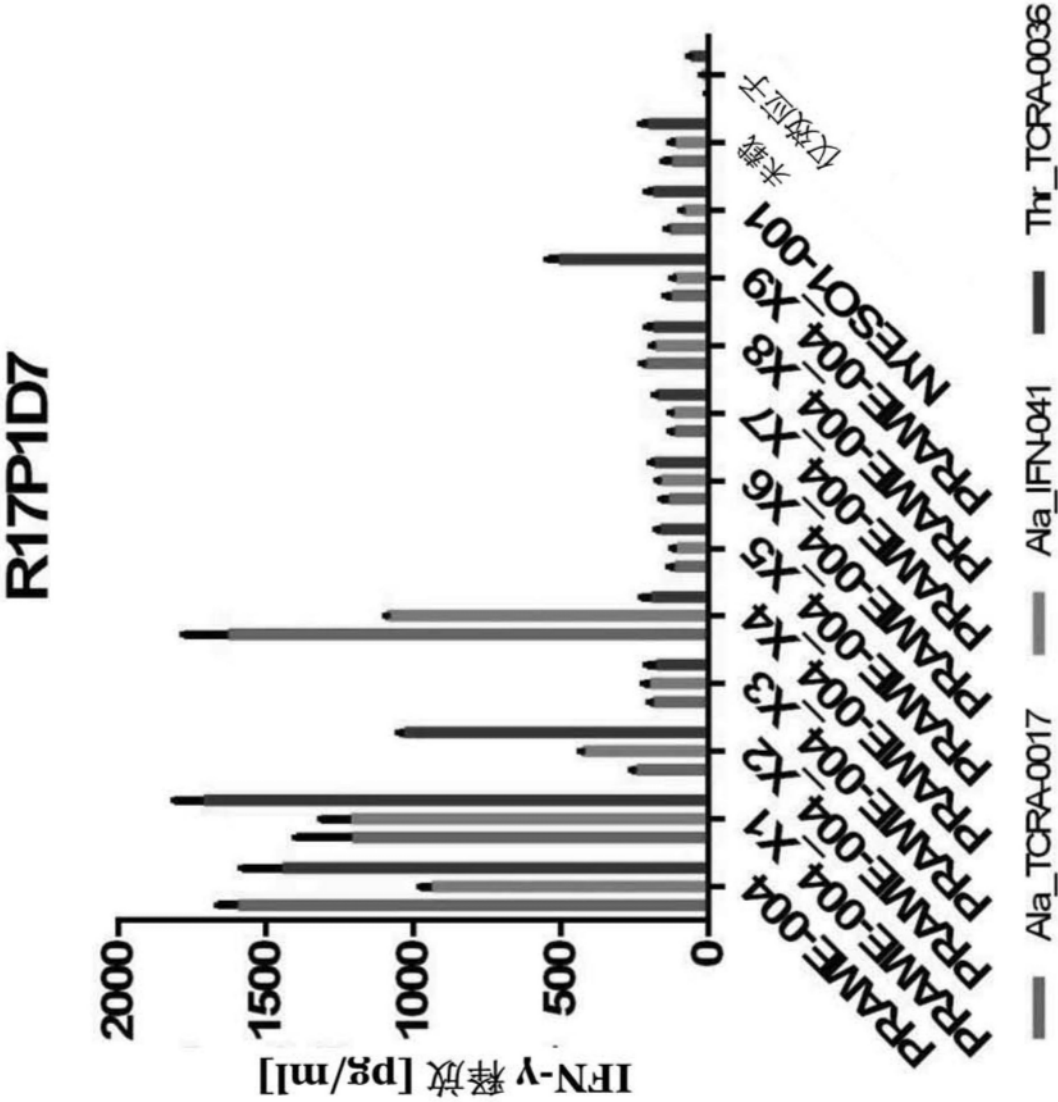


图5

R17P1G3

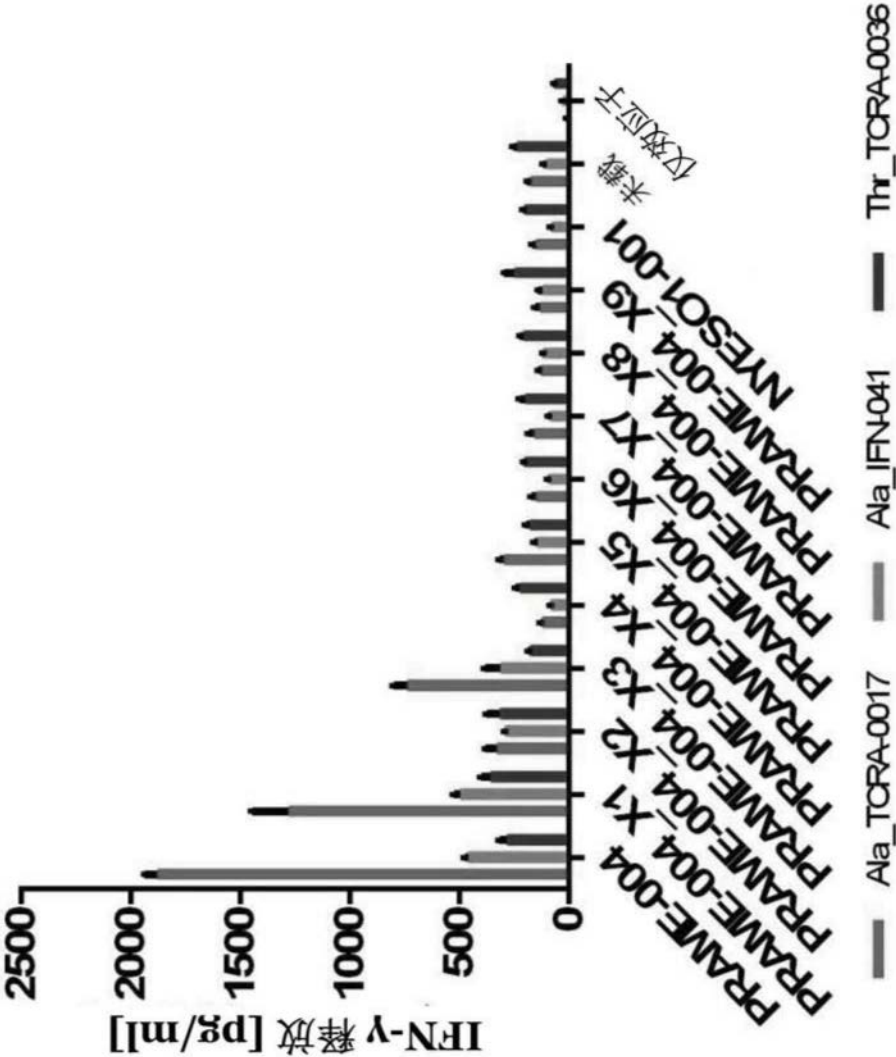


图6

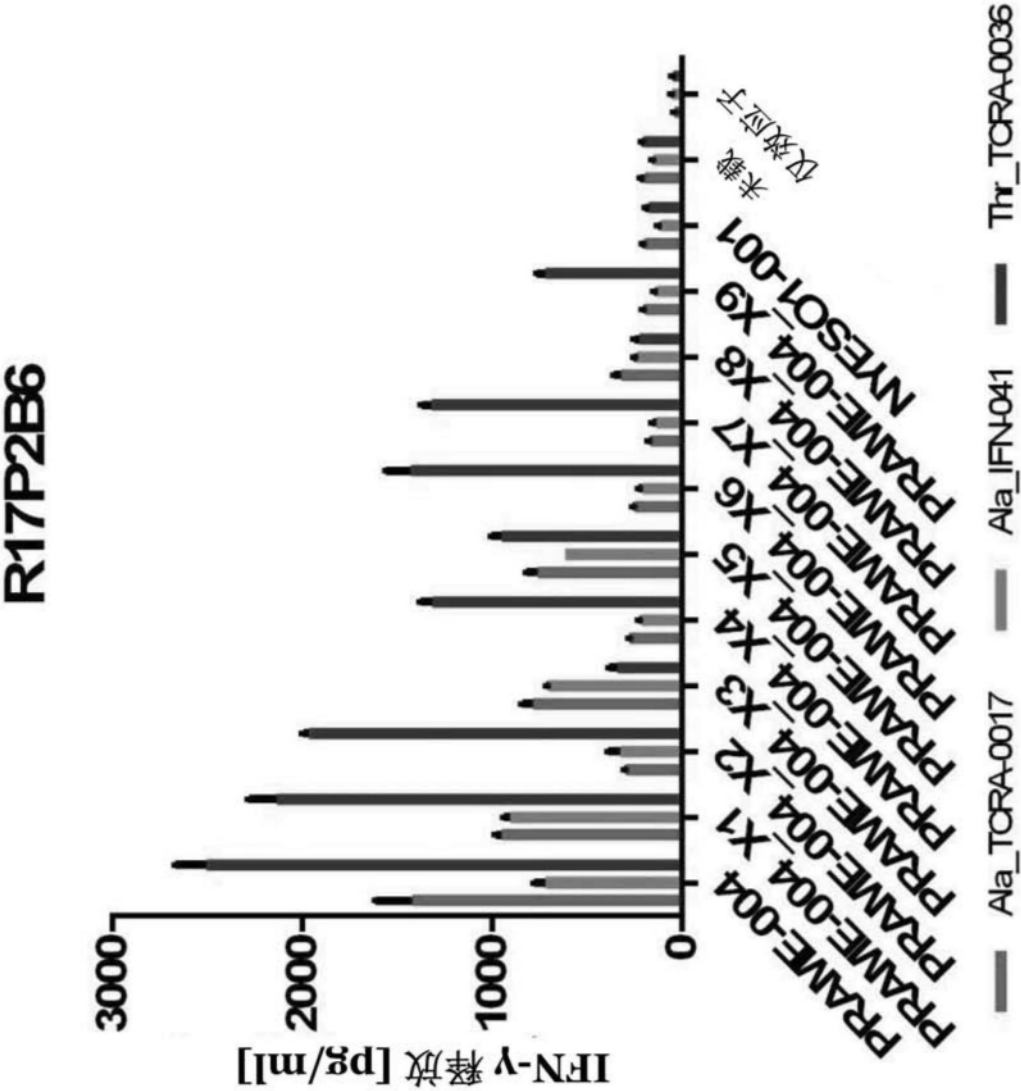


图7

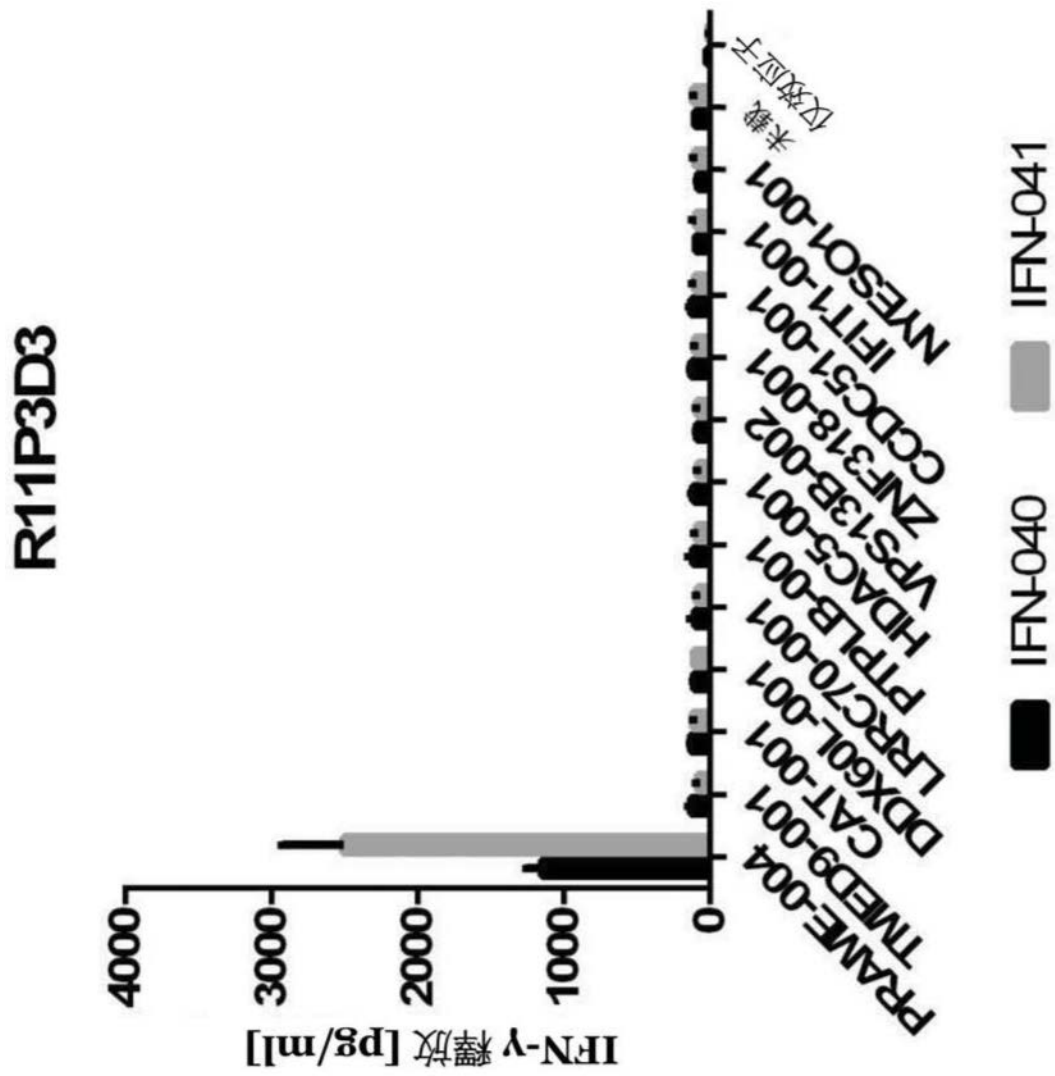


图8

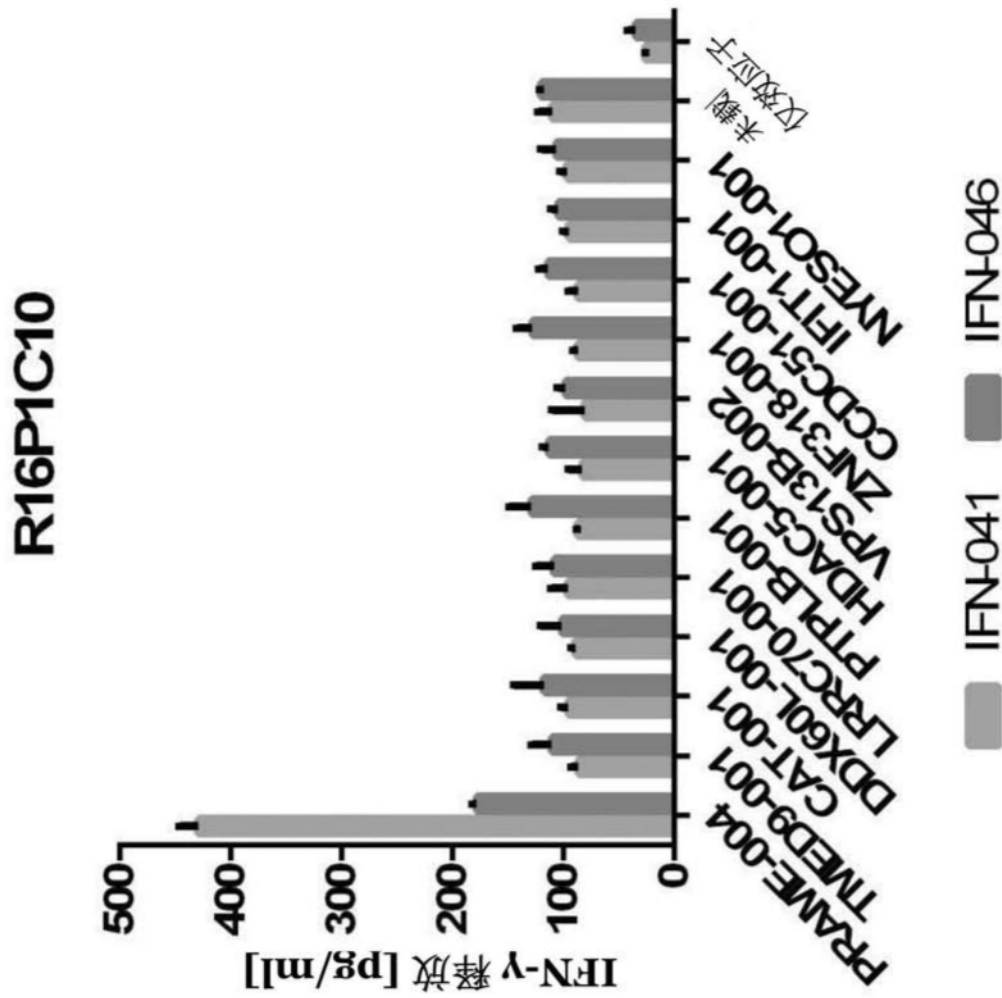


图9

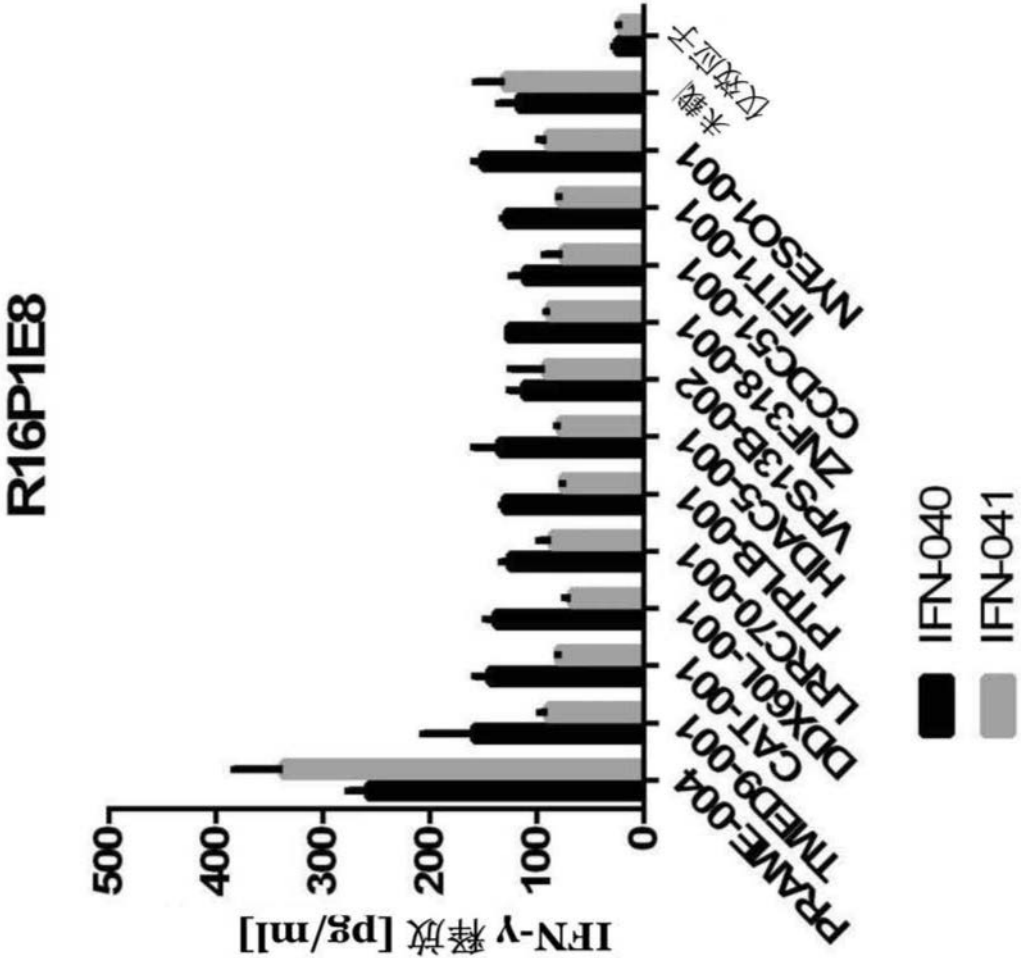


图10

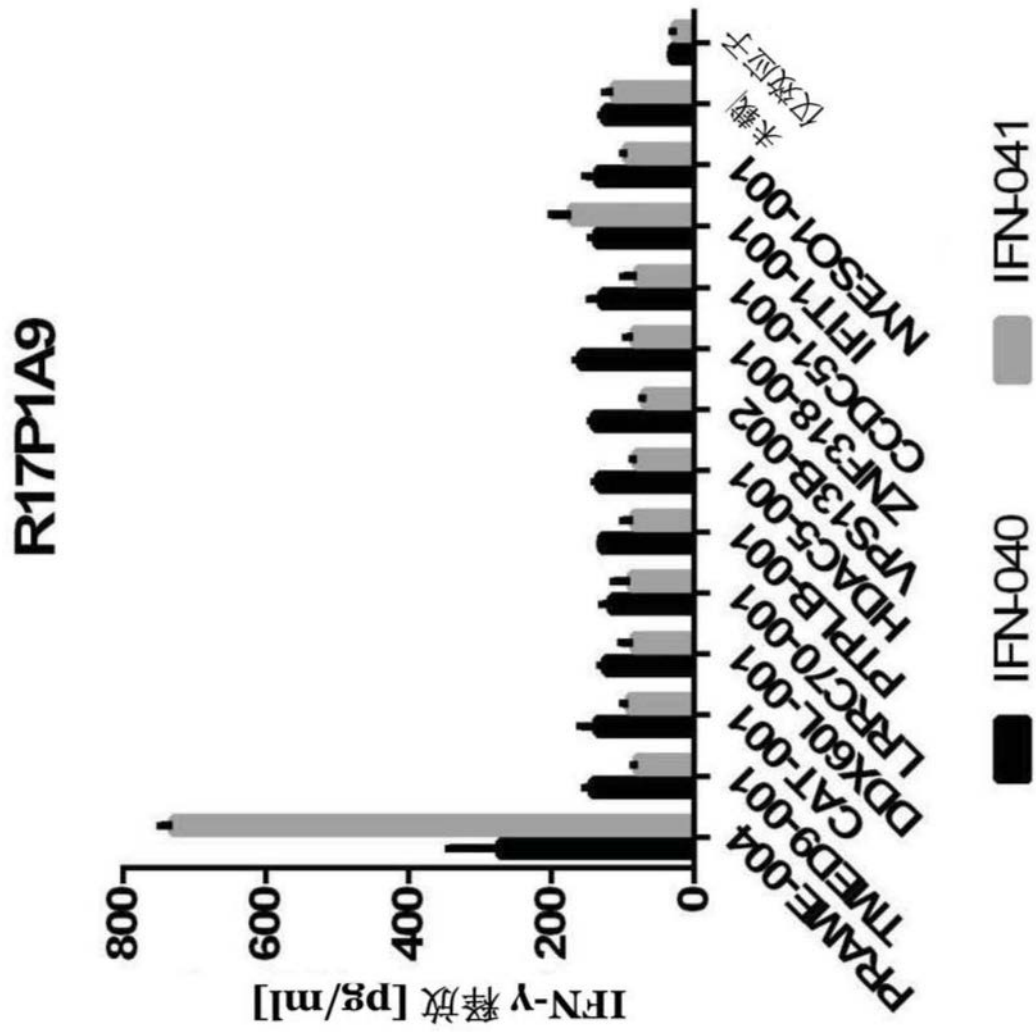


图11

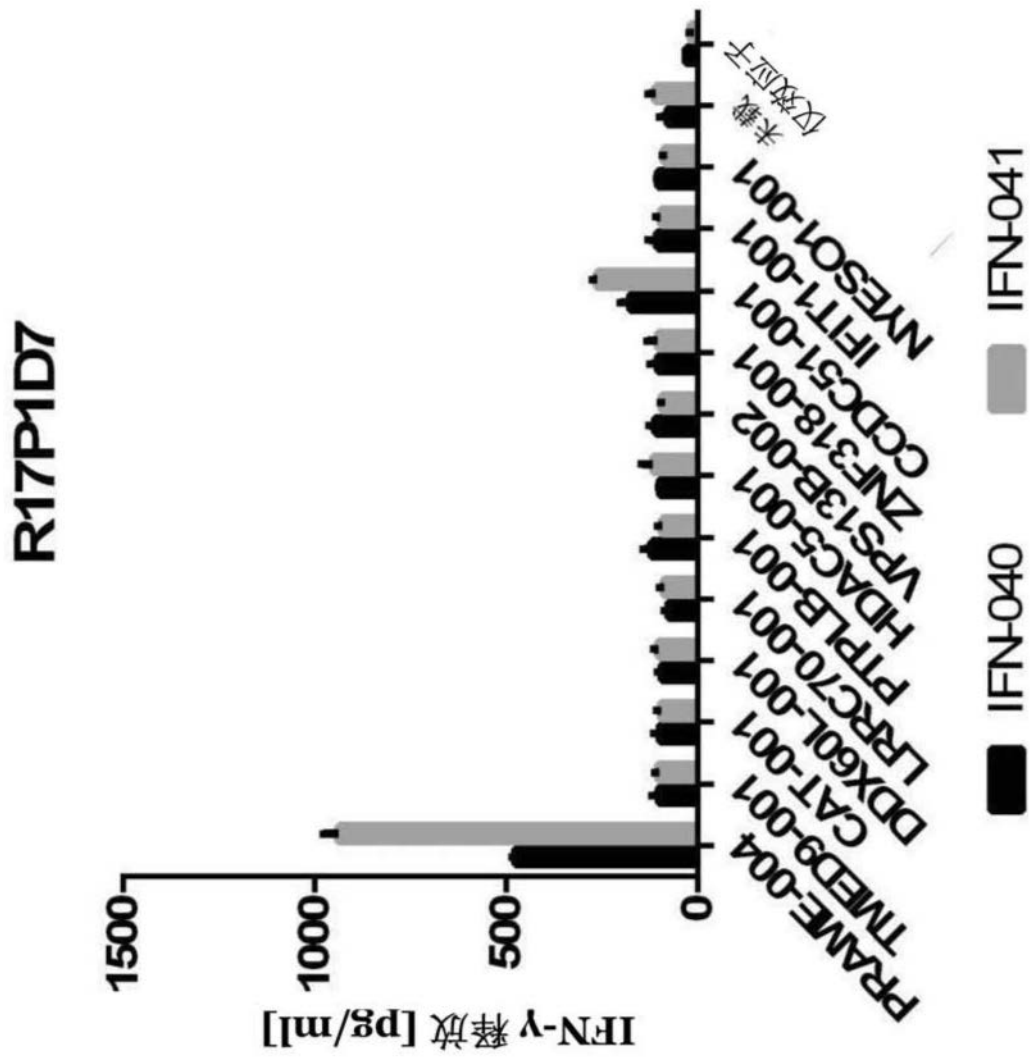


图12

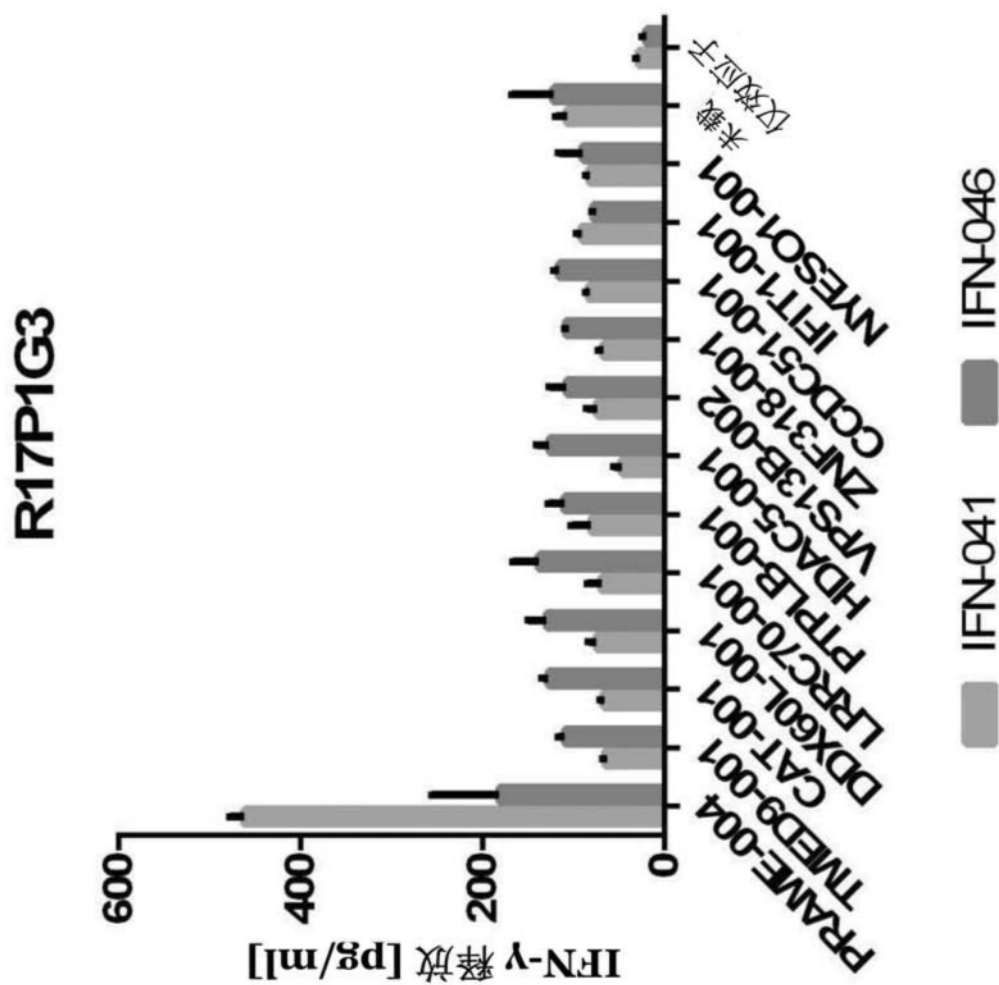


图13

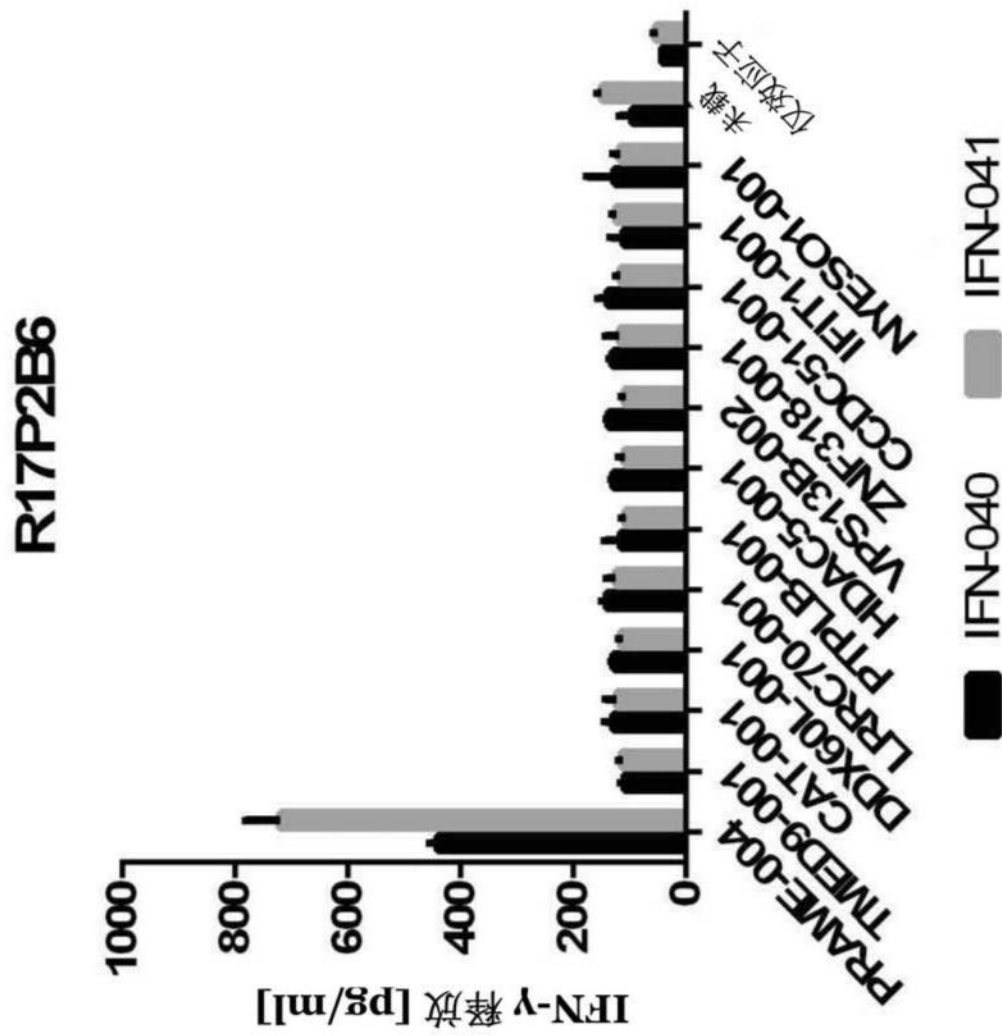


图14

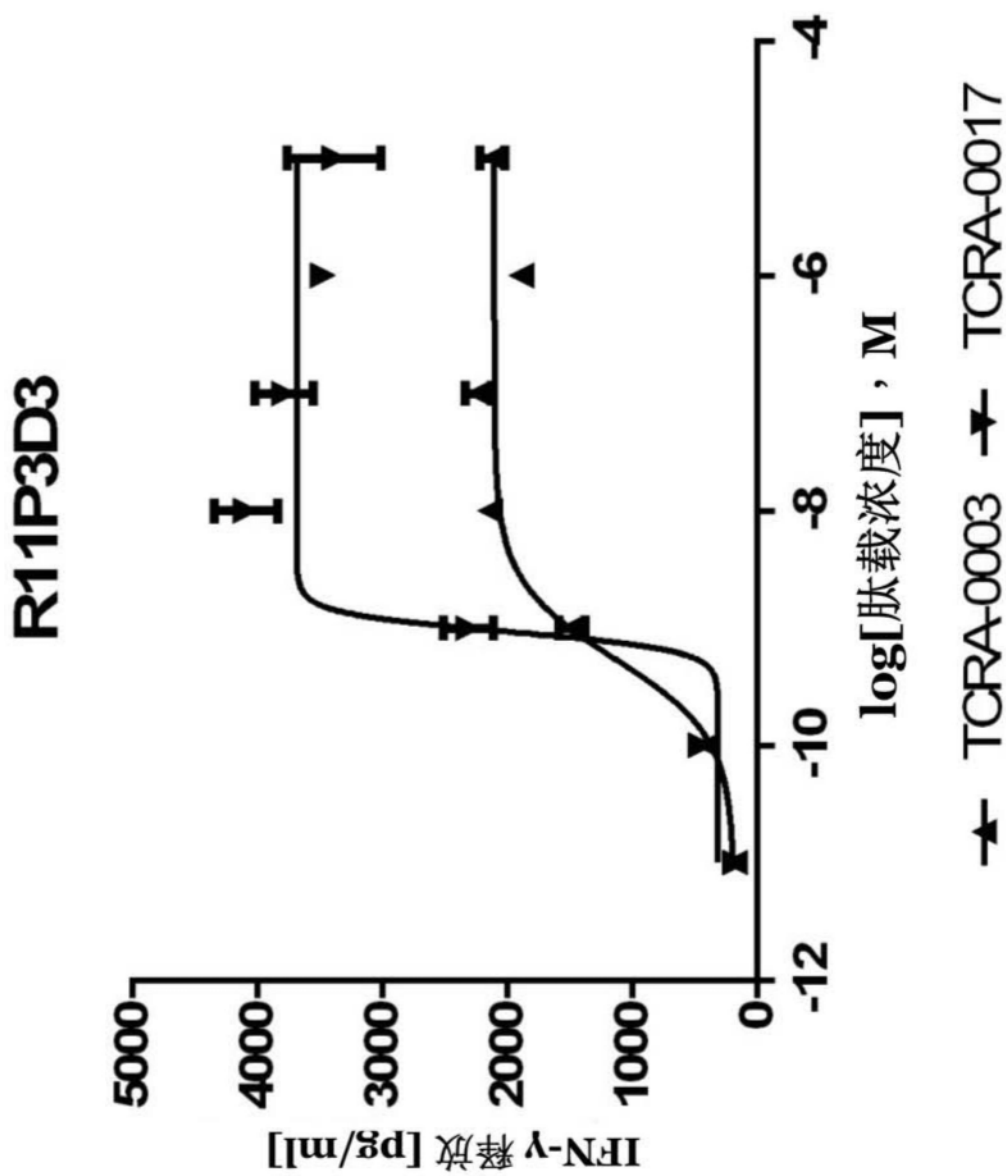


图15

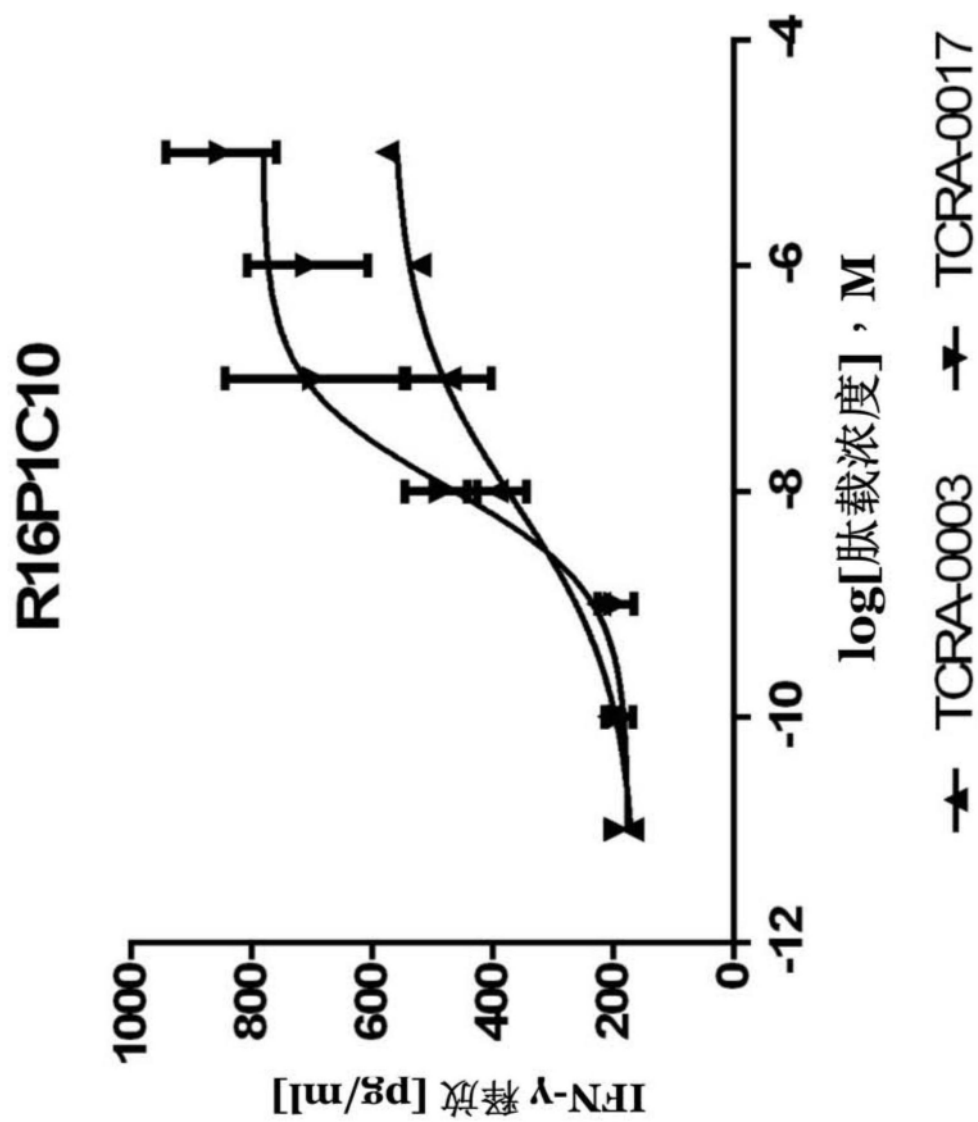


图16

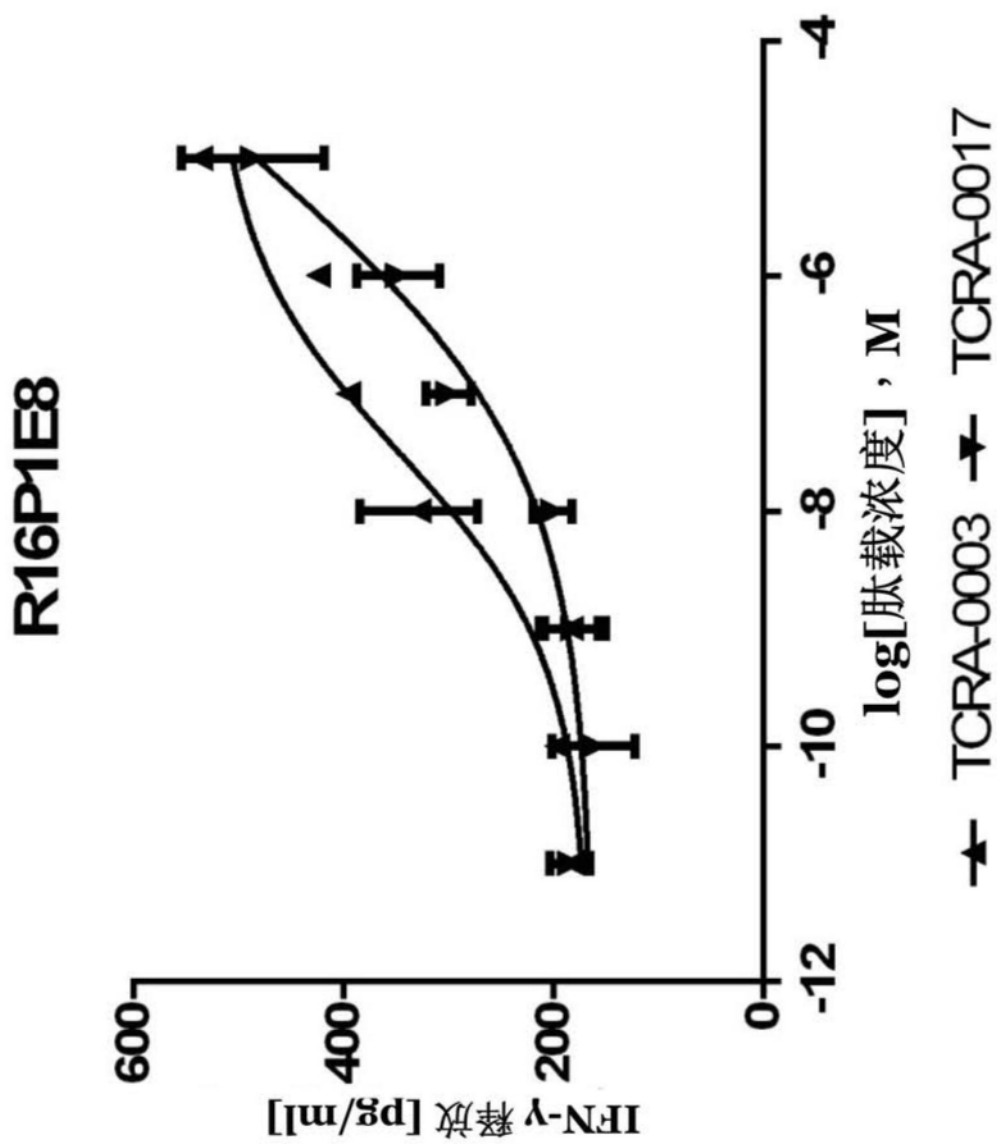


图17

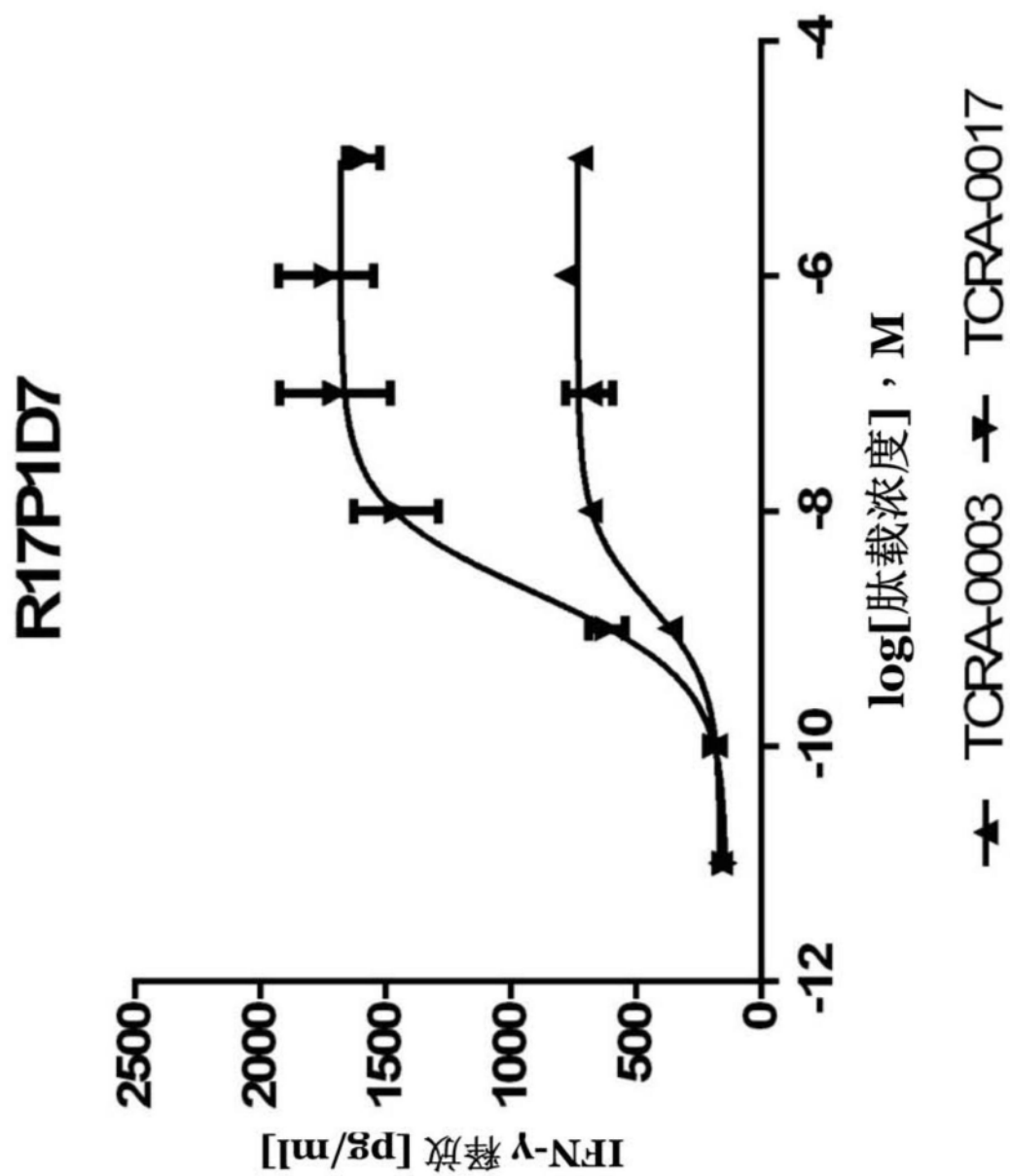


图18

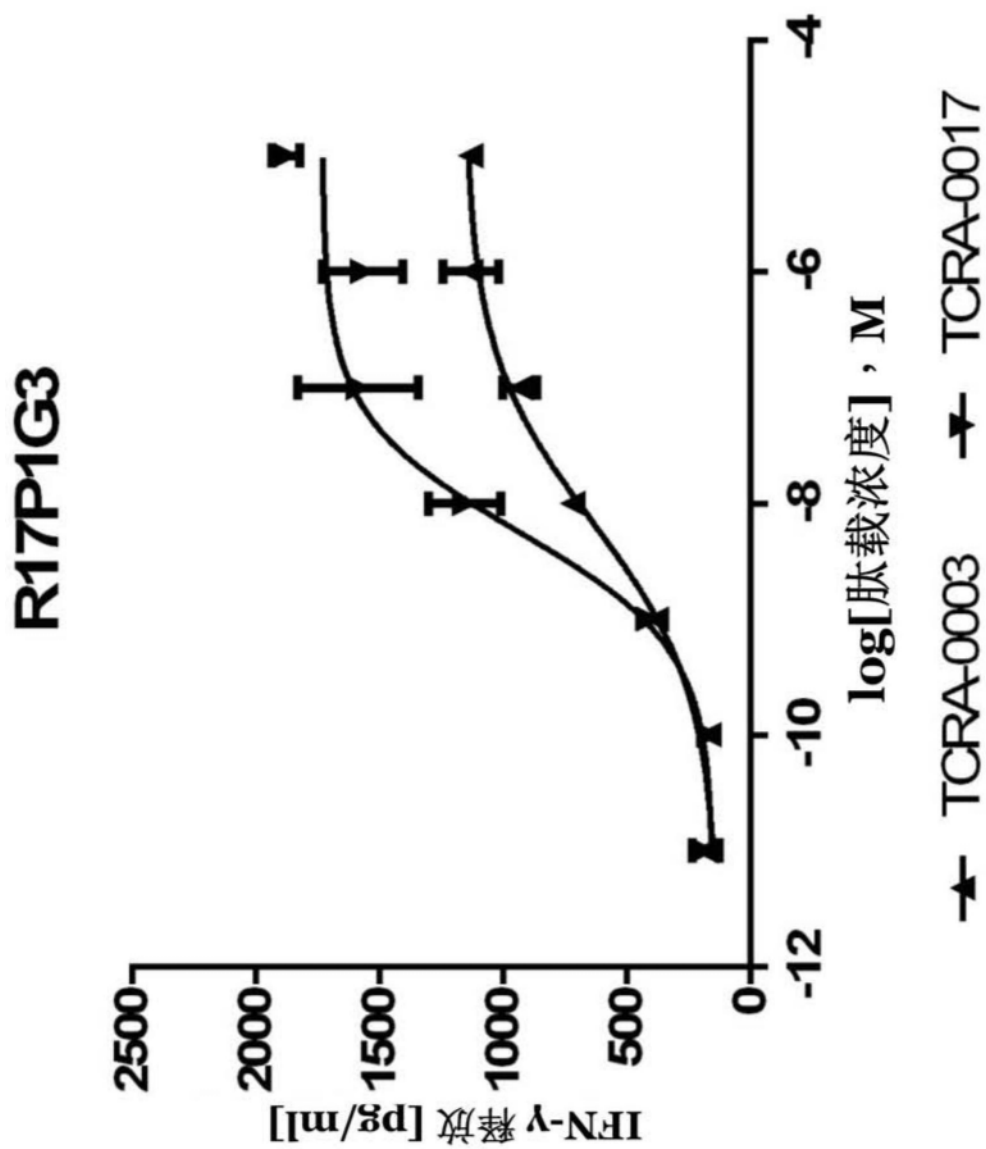


图19

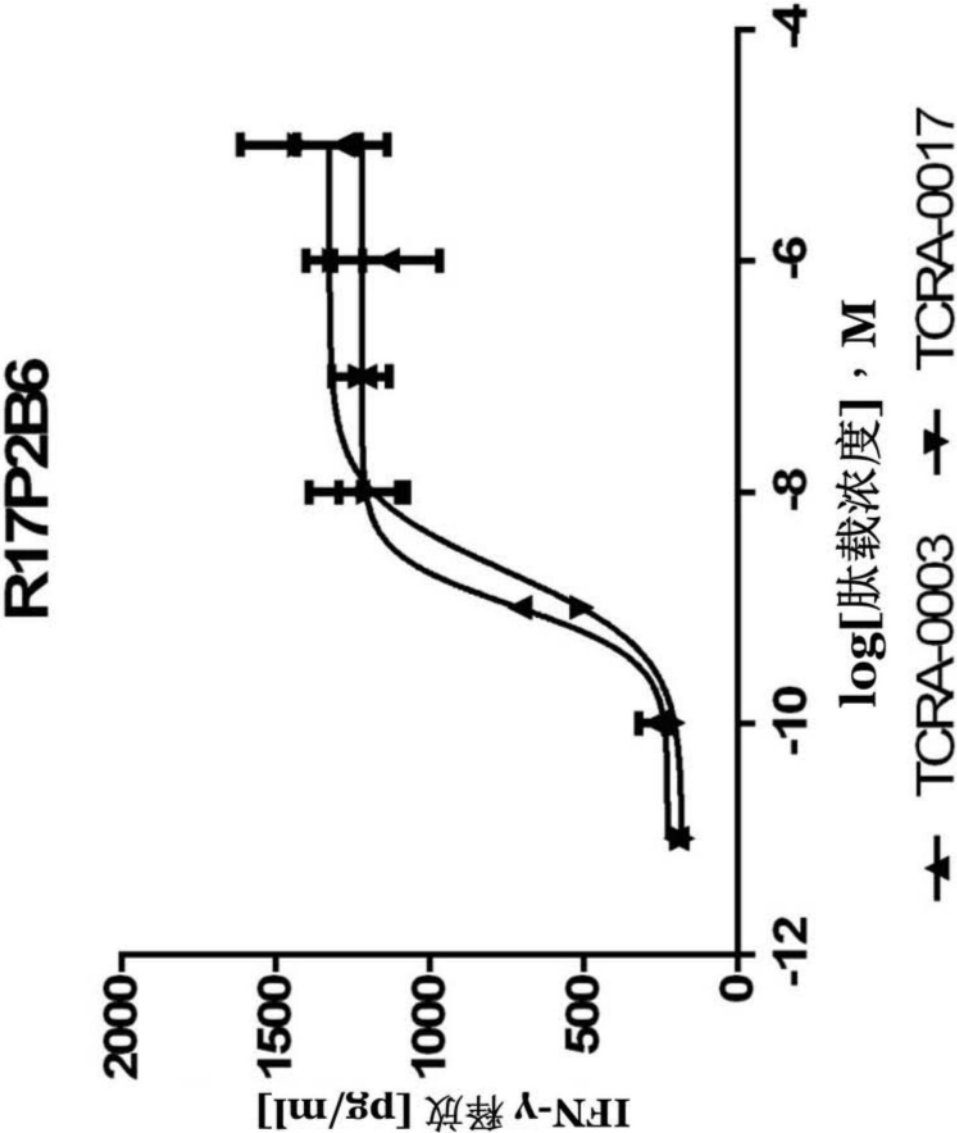


图20

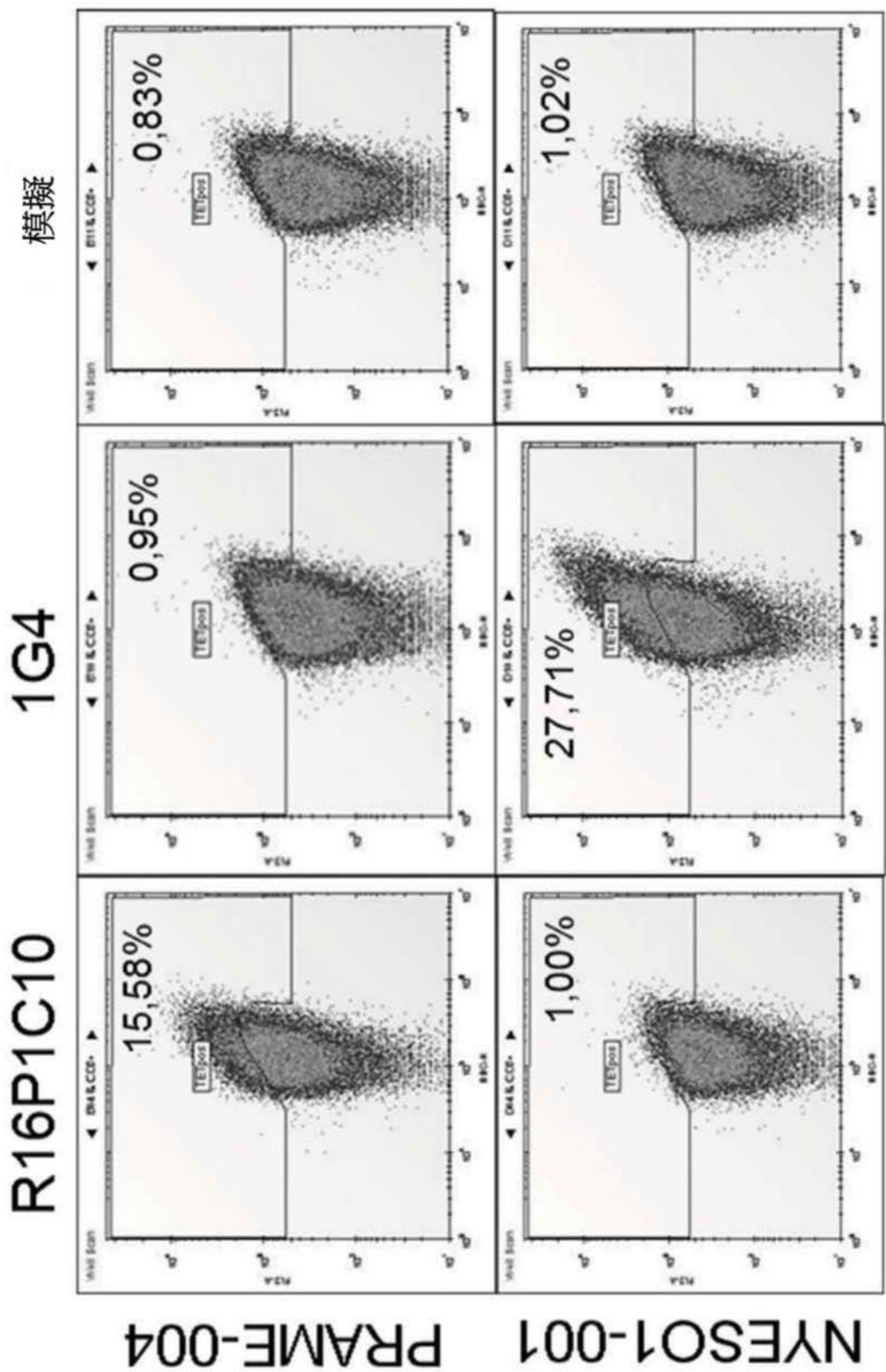


图21

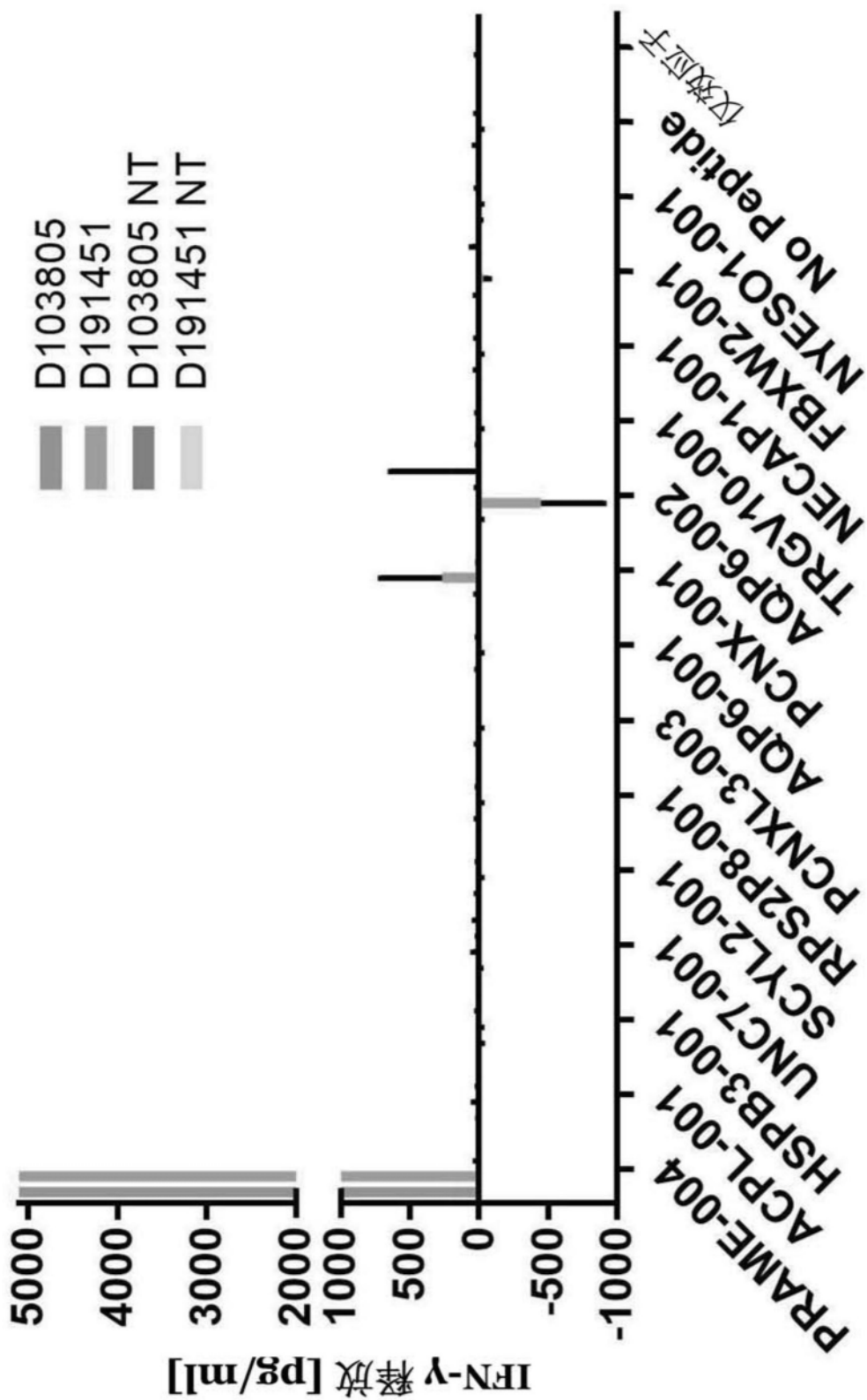


图22

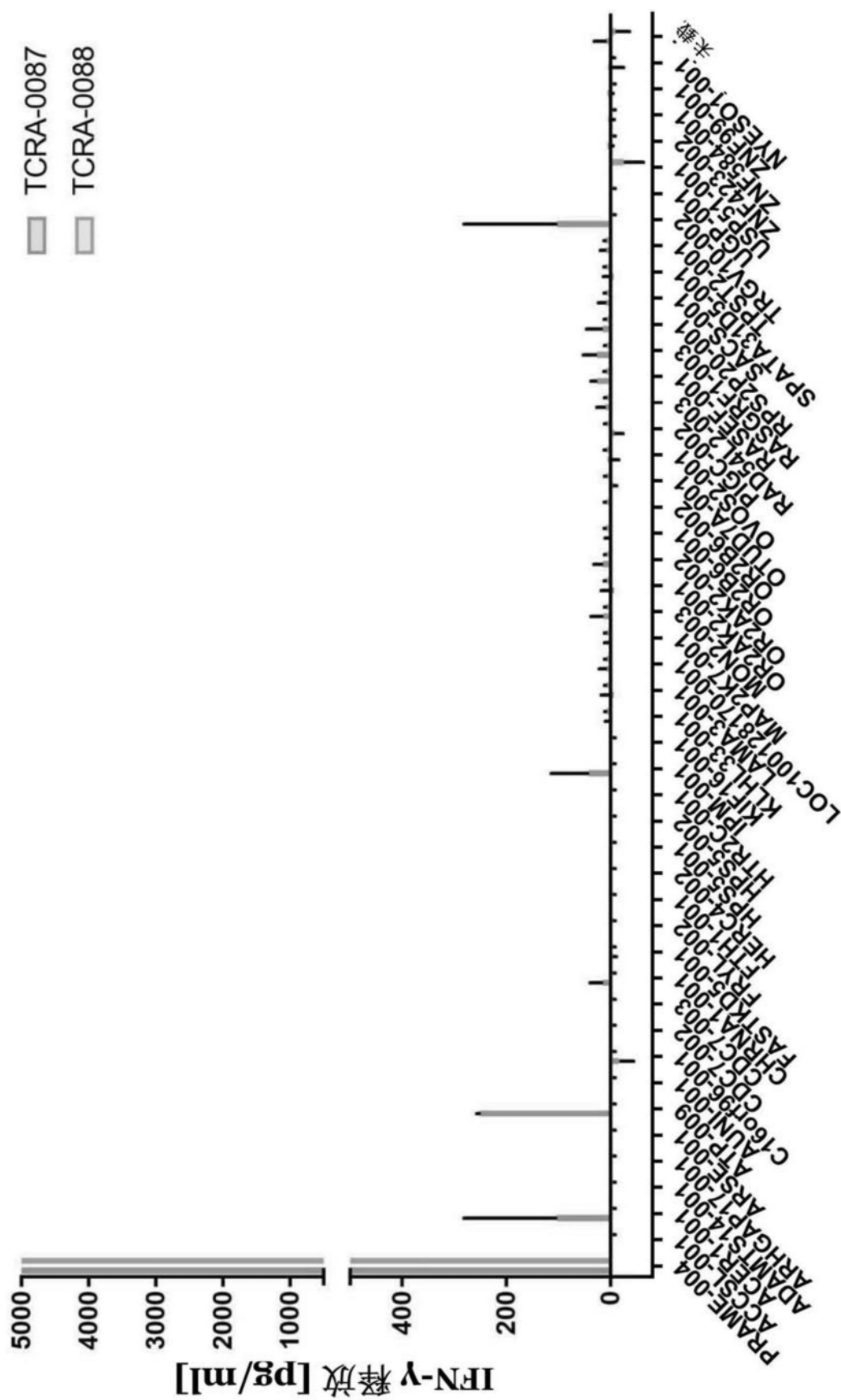


图23

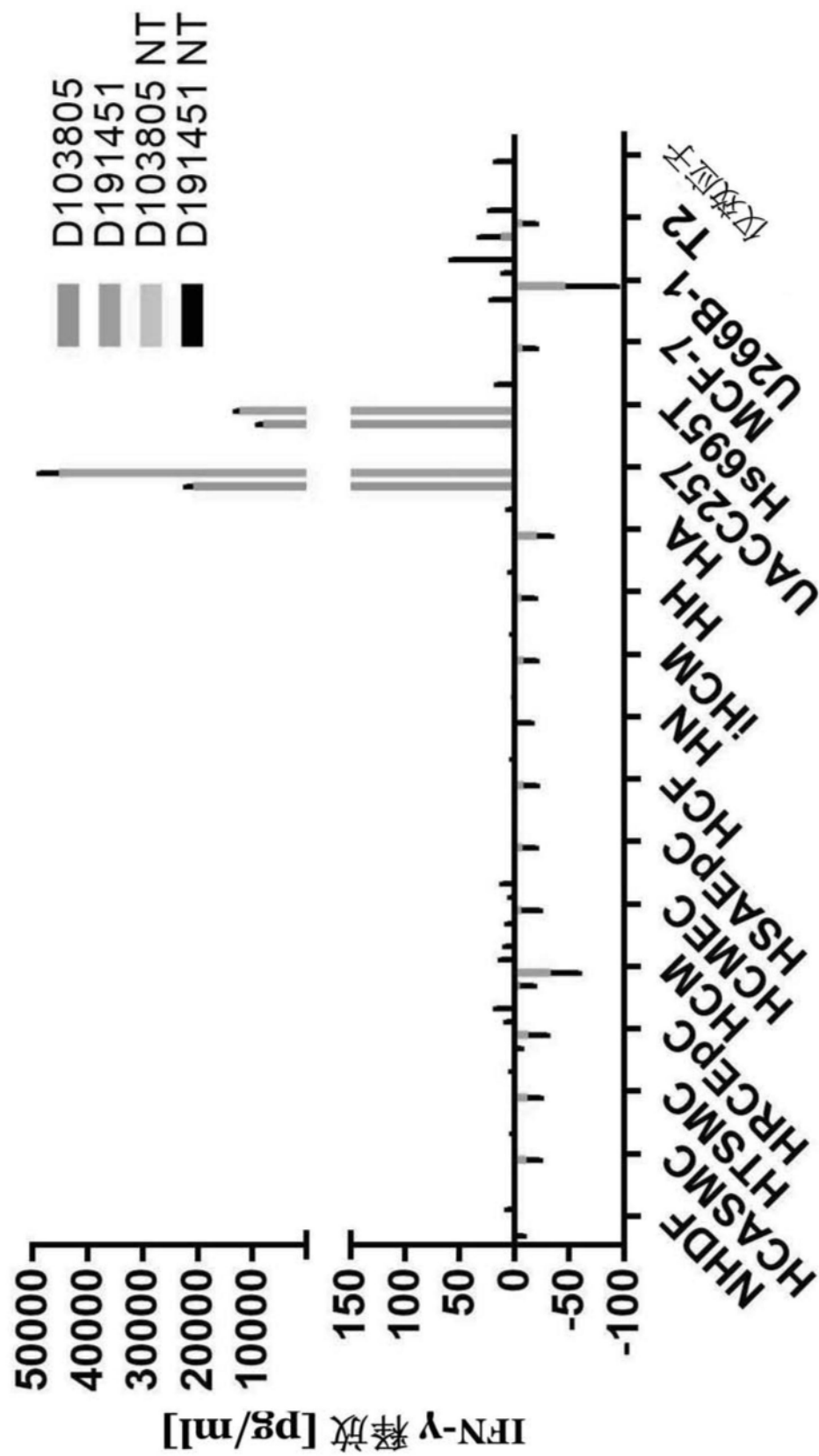


图24

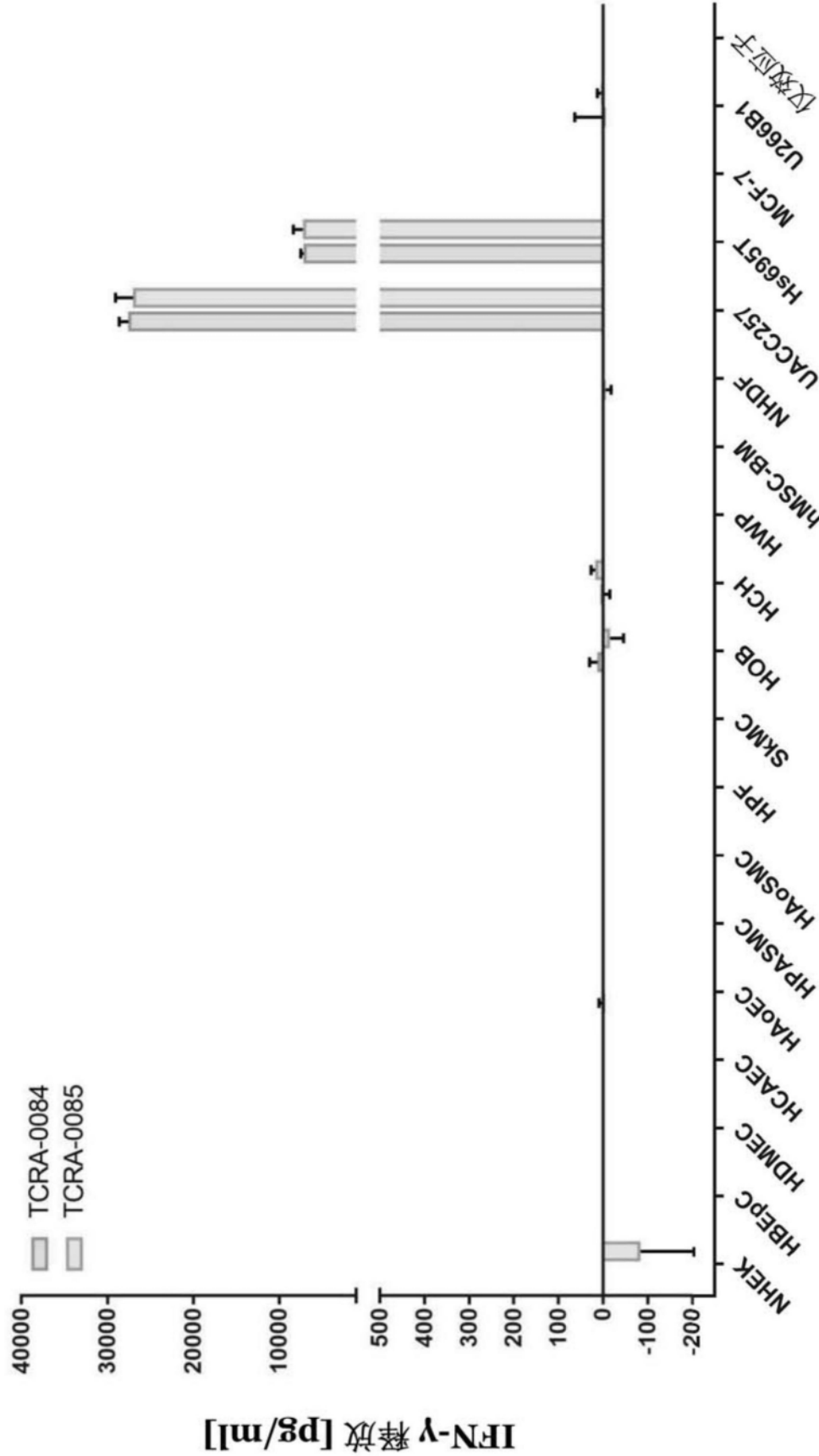


图25

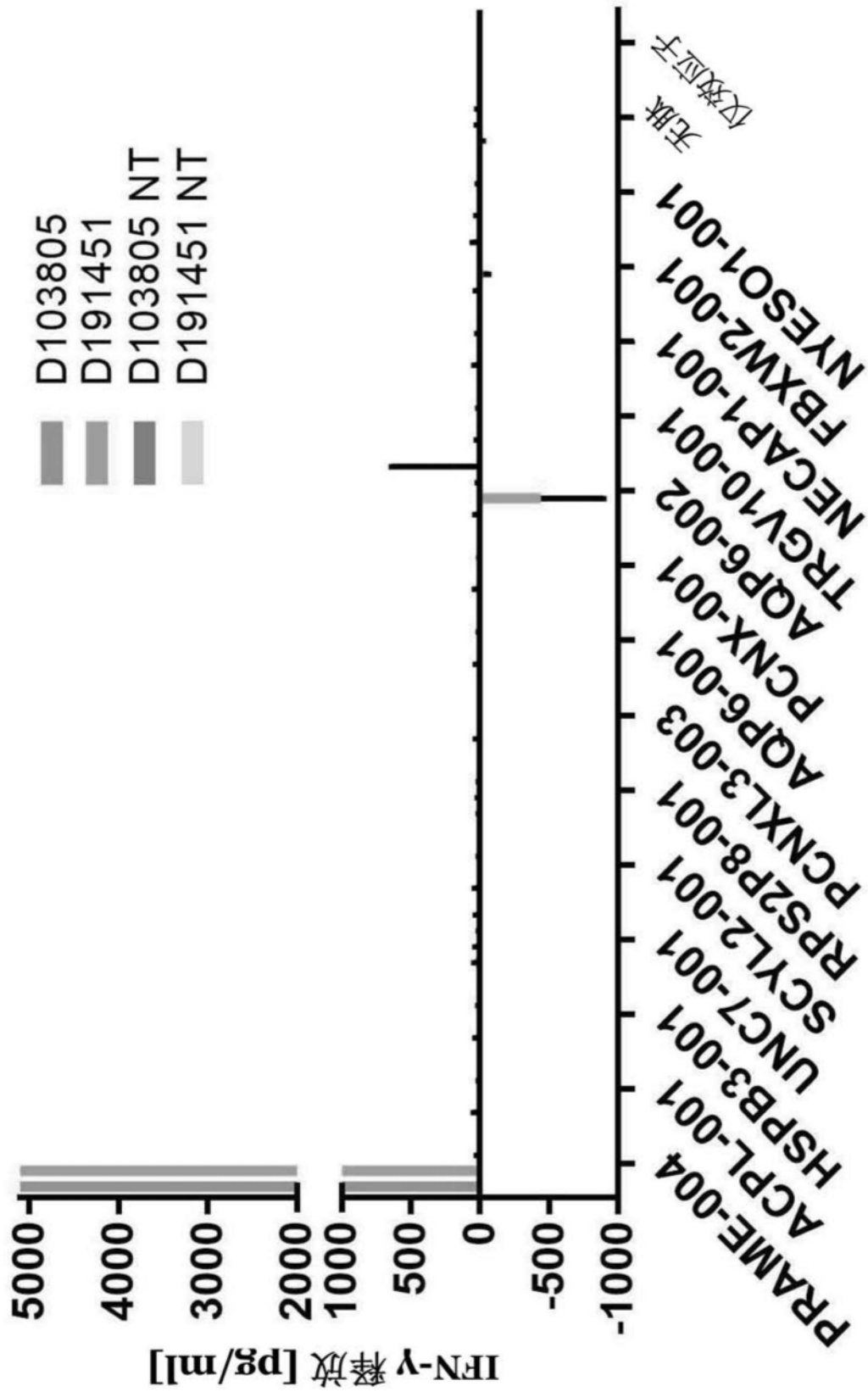


图26

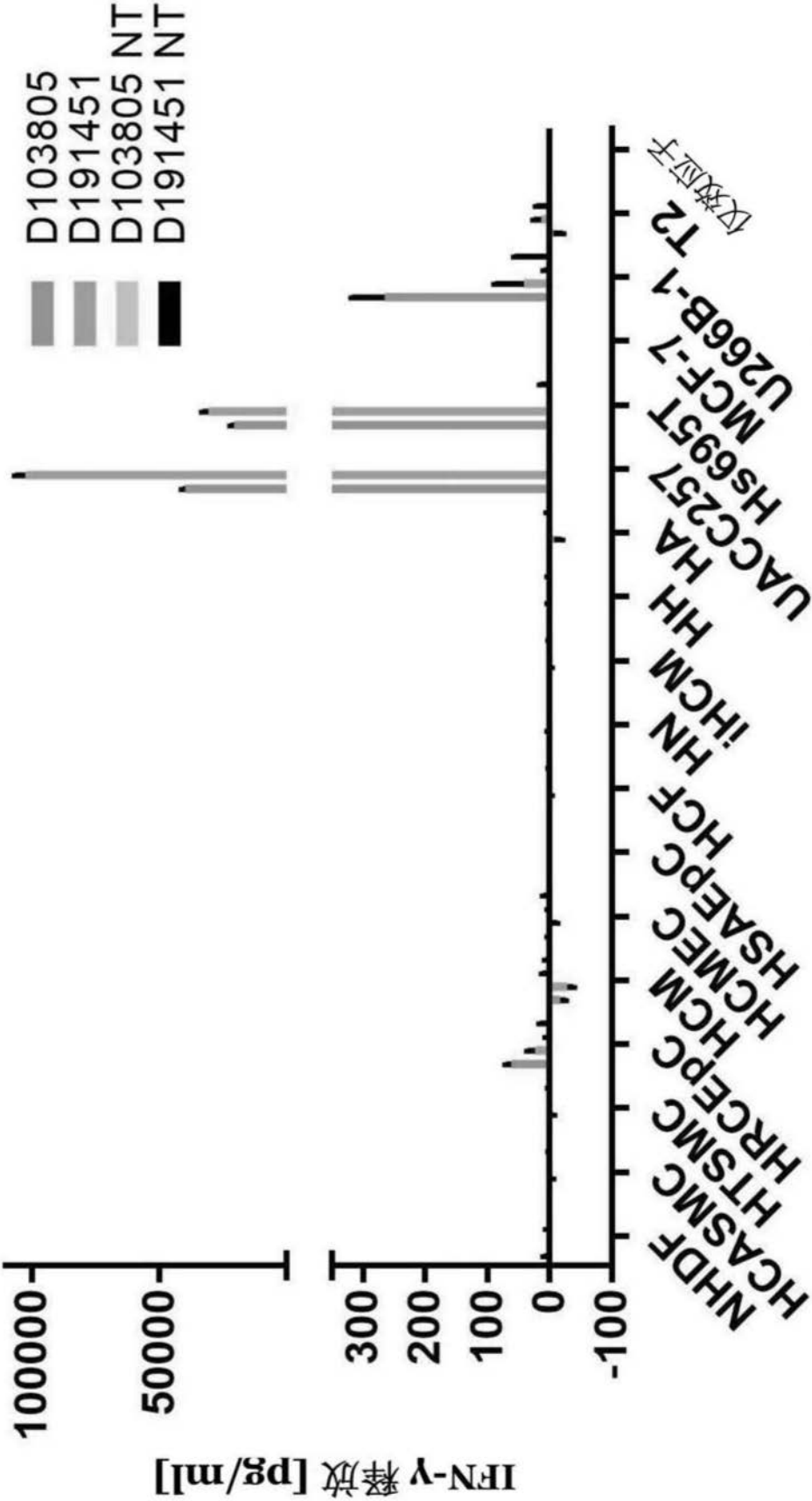


图28

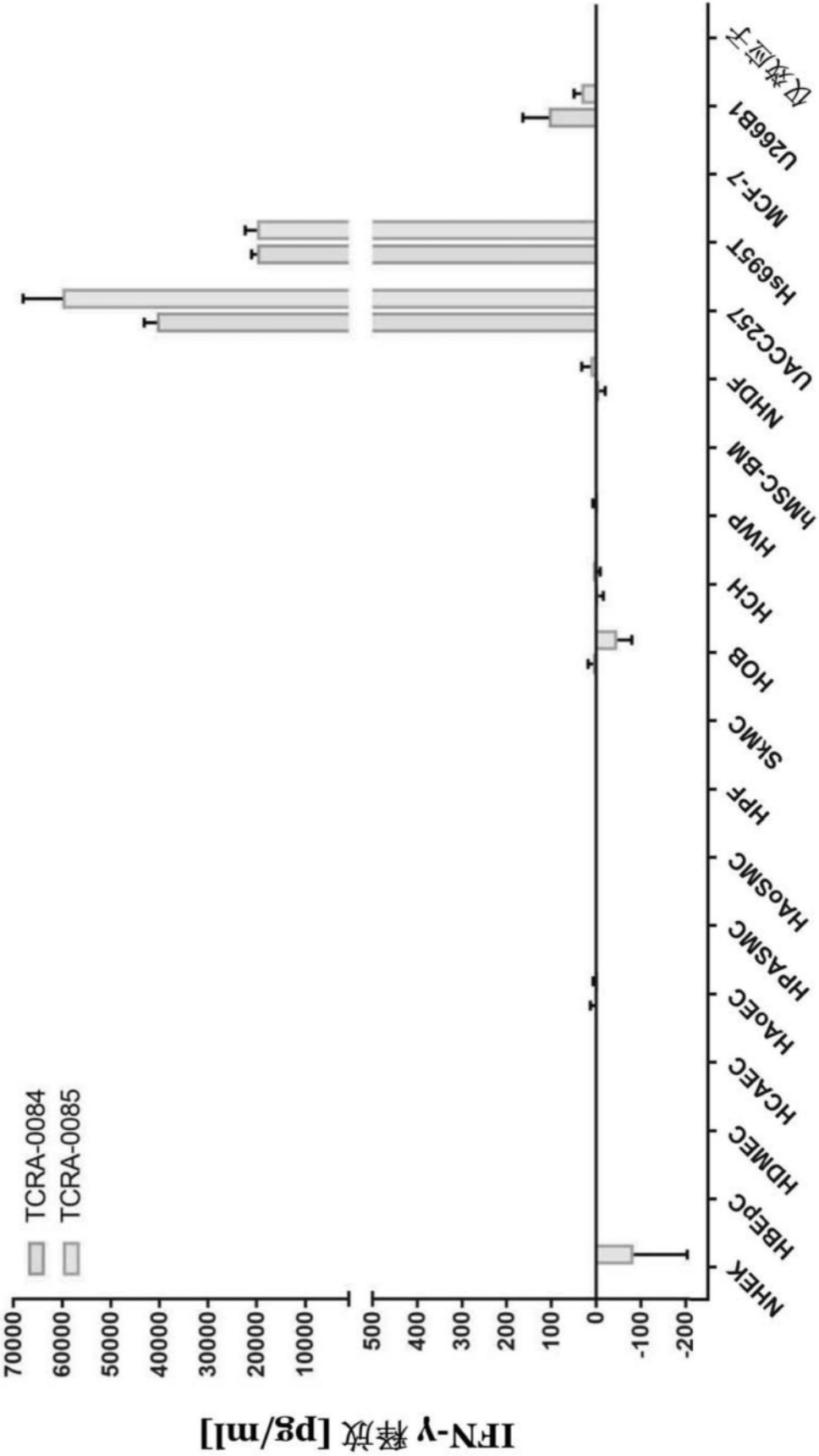


图29

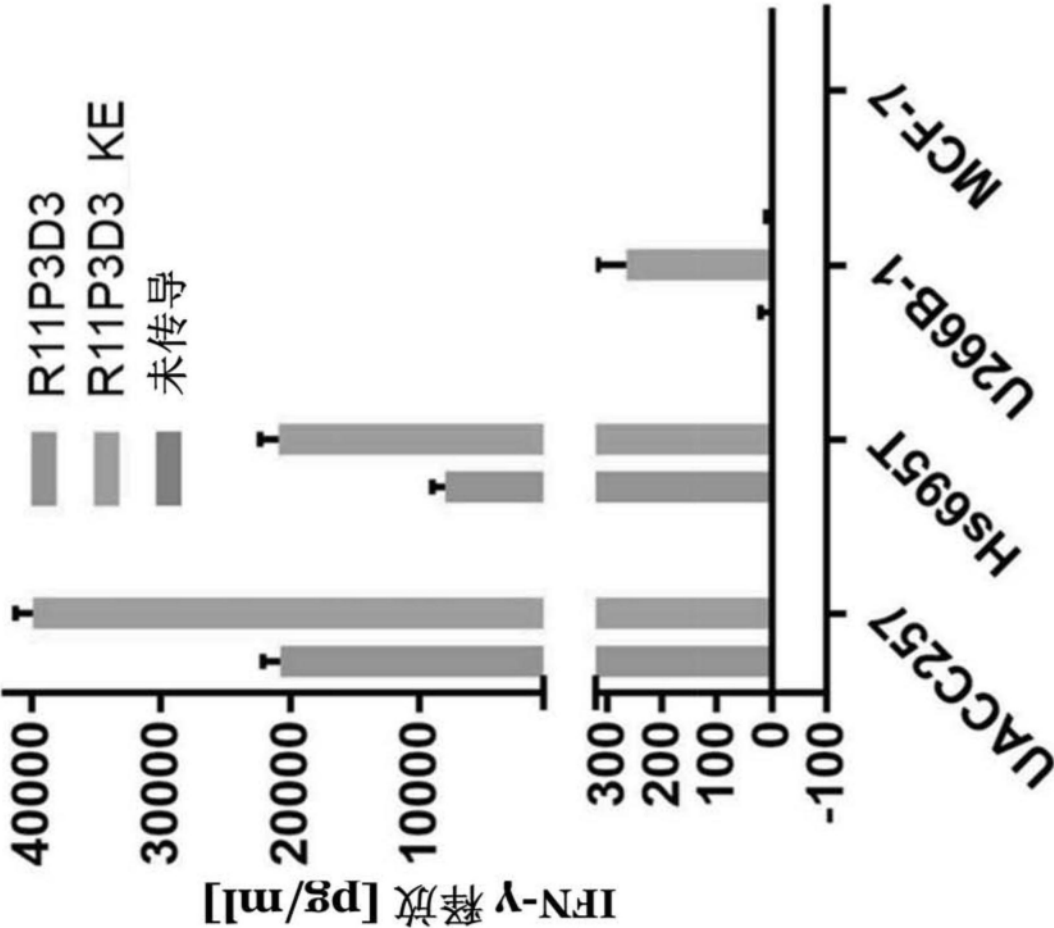


图30

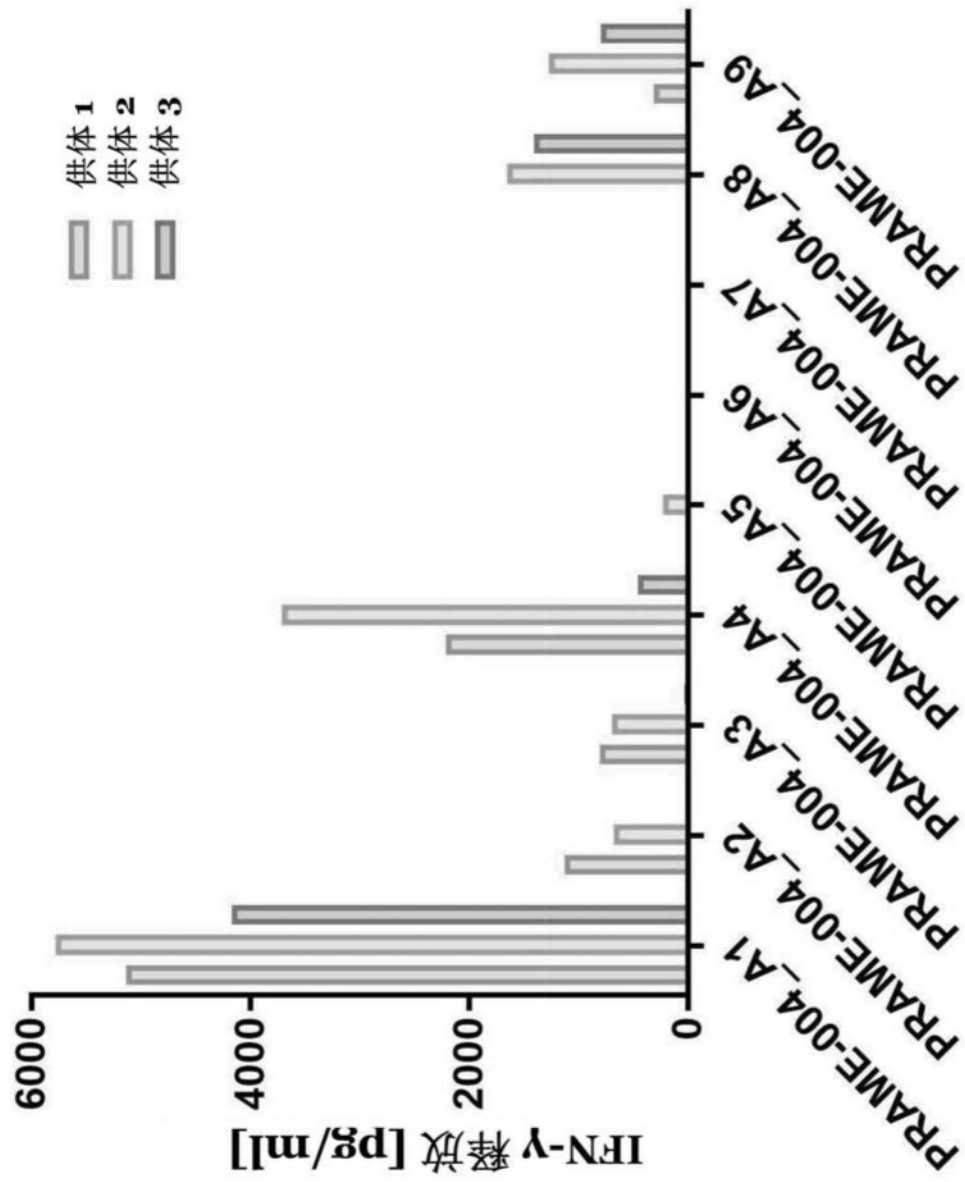
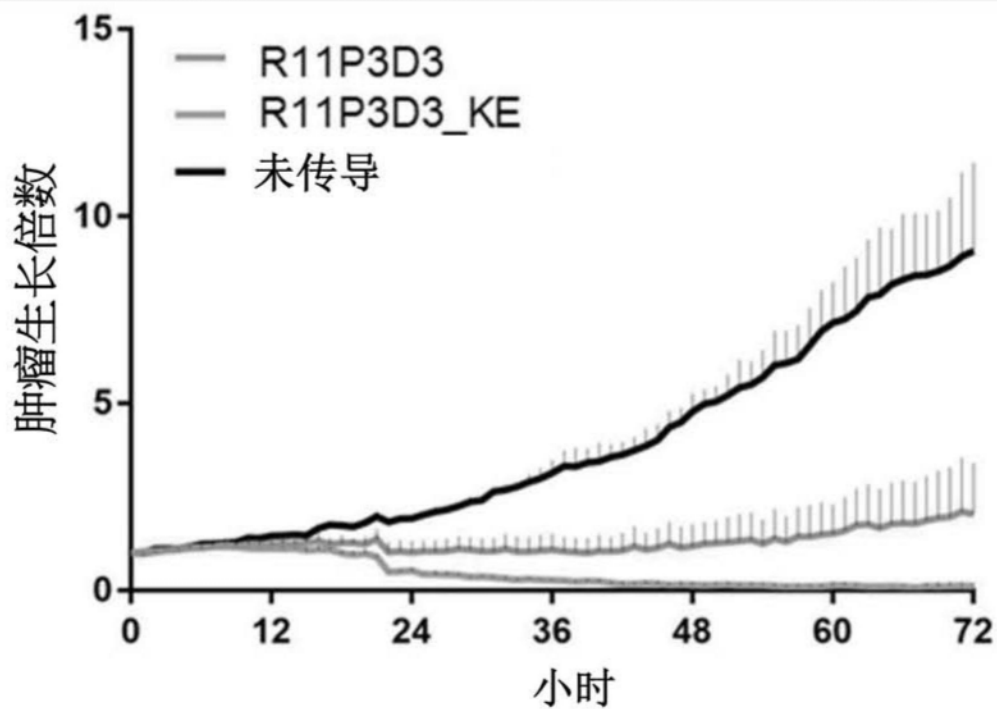


图31

A-375 肿瘤细胞系杀灭



U2OS 肿瘤细胞系杀灭

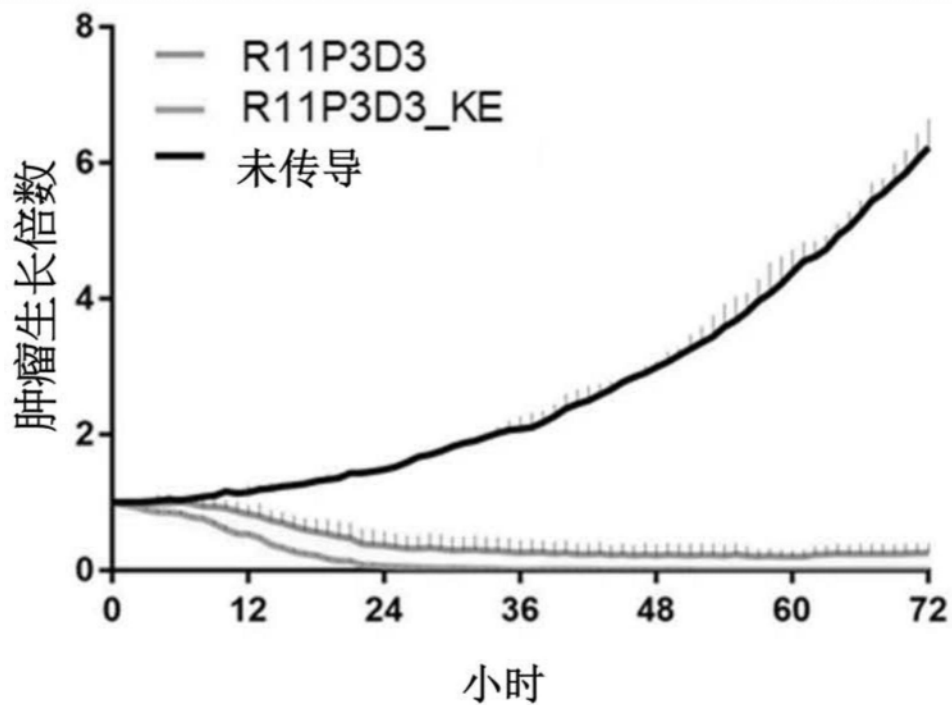


图32